

ANNEE: 2018

THESE N°: 217

VIROME PANCREATIQUE :
A PROPOS D'UN CAS AVEC REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Sanaa ATTOU
Née le 12 Avril 1991 à Tanger

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeur neuroendocrine – Peptide intestinal vasoactive –
Diarrhée liquide, Hypokaliémie, Achlorhydrie – Diagnostic – Traitement.

JURY

Mr. A. SETTAF Professeur de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive	}	PRESIDENT & RAPPORTEUR
Mme. I. NASSAR Professeur de Radiologie		}
Mr. J. MDAGHRI Professeur de Chirurgie Digestive		
Mr. A. JAHID Professeur d'Anatomie Pathologique		
Mme. M. SALIHOUN Professeur d'Hépto-gastro-entérologie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	---

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaitounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
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. 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. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
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 - ***Directeur HMI Med V***
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie

Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
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. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB 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 HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
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
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
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. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
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
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



(mise en disponibilité)

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

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. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

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
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSM
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 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. 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. TLIQUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

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

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 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. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 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
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



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
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
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 HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR 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 GUERROUJ Hasnae
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. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

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



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
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*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
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*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
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 OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A mes chers parents,

*Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse et leurs prières tout au long
de mes études,*

A mes chères sœurs Amal, Naoual, Hanae et Ouissam

*Pour leurs encouragements permanents et leur amour irremplaçable,
Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués et le fruit de
votre soutien infailible,*

Merci d'être toujours là pour moi.



Remerciements



A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur A. SETTAF

Professeur de chirurgie du foie et digestive

C.H.U Ibn Sina Rabat

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail, qui n'aurait pu se faire
sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.*

*Je tiens à vous exprimer ici toute ma gratitude pour votre grande disponibilité et
votre immense gentillesse.*

Veillez accepter, l'assurance de ma profonde estime et ma vive reconnaissance.

A Notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur A. JAHID
Professeur d'anatomie pathologique
C.H.U Ibn Sina Rabat

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de siéger parmi notre jury de thèse.*

En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.

Veillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.

A Notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur J. MDAGHRI
Professeur de chirurgie Digestive
C.H.U Ibn Sina Rabat

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir siéger
parmi nos membres de jury.*

En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.

Veillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.

A Notre maître et juge de thèse

Madame M. SALIHOUN

Professeur d'hépto-gastro-entérologie

C.H.U Ibn Sina Rabat

Vous avez accepté avec sympathie de siéger dans ce jury afin de juger mon travail.

C'est un grand honneur que vous me faites et je vous en remercie grandement.

Veillez recevoir Cher maître l'expression de mon profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A Notre maître et juge de thèse

Madame I. NASSAR

Professeur de Radiologie

C.H.U Ibn Sina Rabat

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous
faites en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.*

Veillez accepter l'assurance de notre profond respect et notre

sincère reconnaissance.



Liste des illustrations



Liste des abréviations

TEP	: Tumeur endocrine pancréatique
VIP	: Vasoactive Intestinal Polypeptide
NEM	: Néoplasie Endocrinienne Multiple
WDHA	: Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria
SD	: Semaine de développement
VMS	: Veine Mésentérique Supérieure
AMS	: Artère Mésentérique Supérieure
APD	: Artère pancréatico-duodénales
TC	: Tronc Coeliaque
VPP	: Veine Pancréatico-duodénale
TNEP	: Tumeur Neuro-endocrine Pancréatique
MA	: Marge anale
VCI	: Veine Cave Inférieure
Ag	: Antigène
CA19-9	: Carbohydrate Antigen 19-9
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ADP	: Adénopathie
TNE	: Tumeur neuroendocrine
MO	: Microscopie Optique
ME	: Microscopie Electronique

NSE : Neuron Specific Enolase

PGP9.5 : Protein Gene Product 9.5

SV2 : Synaptique Vesicule protein 2

HNK1 : Human Natural Killer 1

Anti CD-57 : anti Cluster of Differentiation

DNA : Desoxyribonucleic Acid

BCG : Bacile de Calmette et Guérin

ACTB : Actine Beta

PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen

ACTH : Adrenocorticotropic Hormon

PTH : Parathyroide Hormon

PP : Polypéptide Pancréatique

PG E2 : Prostaglandin E2

GIP : Gastric Inhibitory Peptide

PHI : Peptid Histidine Isoleucine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ENETS : European Neuroendocrine Tumor Society

TNM : Tumor,Node,Metastase

UICC : Union Inetrnationale Contre le cancer

AJCC : American Joint Committee on Cancer

CE : Cholera Endocrine

AMPc	: Adenosine Monophosphate cyclase
PHM	: Peptide Histidine Méthionine
PHI	: Peptide Histidine Isoleucine
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
VPN	: Valeur Prédictive Négative
VPP	: Valeur Prédictive Positive
VIH	: Virus de l'immunodéficience acquise
5-HIAA	: 5-Hydroxy-Indol Acétique
Ze	: Zollinger –Ellison
INF	: Interferon alpha
VEGF	: Facteur de croissance endothéliale vasculaire
mTOR	: mammalian target of rapamycin
SSP	: survie sans progression
CNPD	: Carcinomes neuroendocrines peu différenciées

Liste des figures

Figure 1: Chronologie et schématisation du développement pancréatique humain (D'après Didier Rabineau, Jean Michel Dupont, Philippe Plateaux, Université Paris V).....	7
Figure 2: Fusion des canaux pancréatiques	7
Figure 3: Vue de la région péritonéale postérieure (adapté de Oberson).....	8
Figure 4: Rapports anatomiques du pancréas in situ (adapté de Oberson).....	9
Figure 5: Division du tronc coeliaque (adapté de VanDamme et al).....	12
Figure 6: Variations des artères hépatiques (adapté de VanDamme et al).....	15
Figure 7: Artères hépatiques remplaçantes (adaptée de Carles et al).....	17
Figure 8: Vue antérieure de la vascularisation pancréatique (adapté de Loeweneck et al).....	21
Figure 9: Variations de la position de l'AMS rétropancréatique	24
Figure 10: Arcades pancréatico-duodénales (adapté de VanDamme et al).....	25
Figure 11: APDS et ses branches antérieure et postérieure (adapté de Bertelli et al).....	27
Figure 12: Variations de l'origine de l'APDI (flèches) et de ses branches antérieure et postérieure (adapté de Murakami et al)	29
Figure 13: Arcade moyenne (adaptée de Bertelli et al).....	31
Figure 14: Vascularisation du corps et de la queue du pancréas (modifié de Loeweneck et al)	34
Figure 15: Variations de la vascularisation pancréatique corporéo-caudale (adapté de Carles et al).....	36
Figure 16: Variation du tronc gastro-colique de Henle (modifié de Lange et al)	38
Figure 17: Territoires drainés par la veine pancréatico-duodénale supérieure antérieure (modifié de Mourad et al)	39
Figure 18: Territoires drainés par la veine pancréatico-duodénale inférieure antérieure (modifié de Mourad et al)	40
Figure 19: Territoires drainés par la veine pancréatico-duodénale supérieure postérieure (modifié de Mourad et al)	41
Figure 20: Territoires drainés par la veine pancréatico-duodénale inférieure postérieure (modifié de Mourad et al).....	42

Figure 21: Vue en coupe axiale de la vascularisation veineuse de la tête du pancréas (modifié de Yamada et al).....	43
Figure 22: Drainage veineux du pancréas (modifié de Loeweneck et al)[24].....	44
Figure 23: TDM après injection de produit de contraste- Prise de contraste de la masse pancréatique	49
Figure 24: TDM après injection de produit de contraste – Prise de contraste périphérique de la masse pancréatique	49
Figure 25: TDM abdominale sans injection de produit de contraste-coupes axiales.....	50
Figure 26: TDM après injection de produit de contraste- Prise de contraste au niveau de la masse pancréatique.....	50
Figure 27: TDM avec injection de produit de contraste -Prise de contraste au niveau de la masse pancréatique.....	51
Figure 28: TDM avec injection de produit de contraste.....	51
Figure 29: TDM pelvienne après injection de produit de contraste.....	52
Figure 30: Vue peropératoire de la masse tumorale.....	53
Figure 31: Pièce opératoire de tumorectomie de la tumeur pancréatique	54
Figure 32: Pièce opératoire de tumorectomie de la tumeur pancréatique	54
Figure 33: prolifération tumorale assez monomorphe agencée en lobules. (Hemalin-éosine Gx 40).....	55
Figure 34: Cellules s’agençant en lobules bien circonscrits au sein d’un stroma fibro-vasculaire. (Hemalin-éosine Gx 100).....	56
Figure 35: TDM abdominale-montrant un pancréas homogène , sans lésion nodulaire pancréatique	57
Figure 36: TDM abdominale-coupe axiale.....	57
Figure 37: TDM abdominale-montrant un pancréas homogène, sans lésion nodulaire pancréatique	58
Figure 38: TDM abdominale,montrant un pancréas homogène	58

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des TNEP selon la classification OMS 2010	76
Tableau 2: Intervention du VIP à l'état physiologique et pathologique	80
Tableau 3: Principaux signes cliniques du choléra pancréatique et pourcentages observés dans 48 cas	84
Tableau 4: Valeurs extrêmes et moyennes des électrolytes plasmatiques et de l'azotémie dans 48 cas de choléra pancréatique.....	86
Tableau 5: Principales autres anomalies biologiques.....	87
Tableau 6: Sensibilité de différentes techniques pour la localisation des insulinomes.....	92
Tableau 7: Capacité de différentes techniques pour la localisation gastrinomes extra-hépatiques et des métastases hépatiques.....	93
Tableau 8: Visualisation des tumeurs pancréatiques par la scintigraphie	98
Tableau 9: Principaux éléments permettant de faire le diagnostic différentiel	106



Sommaire



Introduction	1
Embryologie et Anatomie du pancréas	4
A. Embryologie du pancreas	5
B. Anatomie du pancréas	8
1. Généralités.....	8
2. Vascularisation et ses variations.....	11
2.1. Tronc coeliaque (TC)	11
2.1.1. Origine	11
2.1.2. Parcours	12
2.1.3. Division.....	12
2.1.4. Collatérales	13
2.1.5. Artère hépatique commune (AHC)	13
2.1.6. Artère gastrique gauche (AGG)	18
2.1.7. Artère splénique (AS).....	19
2.2. Artère mésentérique supérieure (AMS).....	23
2.2.1. Origine	23
2.2.2. Parcours	23
2.2.3. Branches.....	24
2.3. Tête du pancréas.....	24
2.3.1. Arcade antérieure	26
2.3.2. Arcade moyenne.....	31
2.3.3. Arcade postérieure.....	32
2.4. Corps du pancréas	33
2.5. Queue du pancréas	36
2.6. Drainage veineux	37
Observation clinique	46
Discussion et revue de la littérature	59
A. Données générales fondamentales	60
1. Système neuroendocrinien.....	60
2. Tumeurs neuroendocrines TNE.....	60

2.1. Définition.....	60
2.2. Diagnostic.....	61
2.2.1. Argentaffinité et argyrophilie.....	61
2.2.2. Marqueurs généraux des TNE.....	62
2.2.3. Marqueurs spécifiques.....	64
2.3. Siège et répartition.....	64
2.4. Classification des TNE.....	65
2.4.1. Classification morphologique.....	65
2.4.2. Classification morphologique complémentaire.....	66
2.4.3. Méthodes d'évaluation du potentiel évolutif.....	67
3. Les TNE digestives.....	67
3.1. Classification.....	67
3.2. Caractéristiques anatomo et histopathologiques des TNE.....	68
3.2.1. Caractéristiques macroscopiques.....	68
3.2.2. Caractéristiques en microscopie optique.....	69
3.2.3. Caractéristiques histochimiques.....	69
3.2.4. Caractéristiques immunocytochimiques.....	70
3.2.5. Microscopie électronique conventionnelle.....	70
3.2.6. En immunocytochimie ultrastructurale.....	71
B. Définition et nosologie du vipome.....	72
1. Vipome / choléra endocrine.....	72
2. Le VIP.....	73
C. Epidémiologie.....	73
1. Fréquence et incidence.....	73
2. Répartition selon l'âge.....	74
3. Répartition selon le sexe.....	74
D. Données d'anatomopathologie et de physiopathologie.....	74
1. Anatomopatologie.....	74
1.1. Données macroscopiques.....	74
1.2. En microscopie optique.....	75

1.3. En microscopie électronique.....	75
1.4. En immunohistochimie.....	75
1.5. Classification des TNEP.....	76
1.5.1. Classification OMS 2010.....	76
1.5.2. Classification TNM et stadification.....	77
2. Physiopathologie.....	79
2.1. La diarrhée.....	79
2.2. Le VIP.....	79
2.2.1. Arguments.....	79
2.2.2. Mécanisme d'action.....	80
3. Les autres médiateurs.....	80
3.1. Le peptide histidine méthionine (PHM) et son homologue, le peptide histidine isoleucine chez le porc.....	81
3.2. Le peptide pancréatique PP.....	81
3.3. La calcitonine.....	81
3.4. Autres.....	82
E. Diagnostic clinique.....	82
1. Symptomatologie clinique.....	82
1.1. La diarrhée.....	82
1.2. Autres signes cliniques.....	83
2. Signes paracliniques.....	85
2.1. Perturbations biologiques.....	85
2.1.1. Désordres hydro électrolytiques.....	85
2.1.2. Autres anomalies biologiques.....	86
2.2. Perturbations digestives.....	87
3. Diagnostic positif.....	88
3.1. Dosage du VIP.....	88
3.2. Analyse immuno-histochimique de la tumeur.....	89
3.3. Analyse immuno-histochimique sur une biopsie de métastase hépatique.....	90
F. Diagnostic Paraclinique.....	91

1. Place des techniques conventionnelles: échographie abdominale / Tomodensitométrie (TDM) / IRM / angiographie abdominale sélective.....	91
1.1. Intérêts de ces techniques dans la détection:	91
1.2. Limites	94
2. Méthodes de localisation fonctionnelle	95
2.1. Prélèvements veineux portal.....	95
2.2. Dosages veineux étagés après artériographie sélective et injection sélective intra-artérielle d'un agent provocateur.....	96
3. Techniques récentes	96
3.1. Echo-endoscopie (EE).....	96
3.1.1. Description.....	96
3.1.2. Intérêts	96
3.1.3. Limites	97
3.2. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine par l'octréotide radioactif 111 .	
.....	98
3.2.1. Principe	99
3.2.2. Intérêts	99
3.2.3. Limites	100
4. Scintigraphie au VIP marqué à l'iode 123.....	100
5. Localisation échographique per-opérateur.....	100
G. Diagnostic différentiel.....	100
1. Avec les autres causes de diarrhée chronique sécrétoire.....	101
1.1. La maladie des laxatifs	101
1.2. Autres causes médicamenteuses possibles	101
1.3. Les maladies inflammatoires de l'intestin.....	101
1.4. Les causes infectieuses	102
1.5. Adénome villos hypersecrétants et colites microscopiques	102
2. Avec les autres tumeurs neuroendocrines	102
2.1. Le cancer médullaire de la thyroïde	102
2.2. Les tumeurs carcinoïdes métastasées au foie.....	103

Pronostic	121
A. La taille tumorale	122
B. Les métastases	122
C. Le caractère fonctionnel	122
D. La différenciation tumorale	123
E. L'invasion vasculaire.....	123
F. L'index de prolifération.....	124
G. L'index mitotique	124
H. Grade histologique	124
Conclusion	125
Résumés	127
Bibliographie	131



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 seules 15% ne sont pas fonctionnelles [2].

Si la plupart des tumeurs pancréatiques sont d'évolution lente et la survie des patients est relativement longue, il existe cependant une grande variabilité des grades histopronostiques. Ces tumeurs peuvent être bénignes ou malignes avec un pourcentage de malignité variant selon le type de la tumeur endocrine [1].

Le vipome est une tumeur endocrine fonctionnelle du pancréas rare (0.1-0.6 cas par million d'habitants), il ne représente que 10 % des tumeurs endocrines pancréatiques.

Il se développe le plus souvent dans le pancréas (80 à 98%) et sécrète de manière ectopique le polypeptide intestinal vasoactif (vasoactive intestinal polypeptide [VIP]).

Le vipome peut être sporadique ou s'intègre dans le cadre d'une maladie génétique: la Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) dans 6 à 11% des cas [3].

L'hypersécrétion hormonale du vipome conditionne toute la symptomatologie clinique, et réalise le syndrome de WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria, ou diarrhée aqueuse, hypokaliémie et achlorhydrie), appelé aussi choléra pancréatique ou syndrome de Verner-Morrison.

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

A la lumière d'une observation clinique colligée 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.



*Embryologie et
Anatomie du pancréas*



A. Embryologie du pancreas

A la fin de la 3^{ème} semaine de développement(SD), les trois feuillets embryonnaires (entoblaste, ectoblaste, mesoblaste) sont définis , la chorde est mise en place à partir du nœud de Hensen, l'embryon va commencer sa délimitation. Celle-ci sera achevée au cours de la 4^{ème} SD et permet la mise en place de l'intestin primitif (antérieur, moyen, et postérieur) par tubularisation de l'entoblaste et à ce stade apparaissent les premières ébauches de nombreux organes. Ainsi, dès la fin de la 4^{ème} SD démarre l'embryogenèse pancréatique à partir d'une première évagination endodermique apparaissant dans une région prédéfinie à la partie caudale de l'intestin primitif antérieur, à l'opposé du diverticule hépatique : le bourgeon pancréatique dorsal (Cf. Figure 1). Très rapidement après, va apparaître une deuxième évagination en situation ventrale cette fois et légèrement plus caudale, juste en dessous de la vésicule biliaire et dans l'angle formé entre le canal cholédoque (voie de drainage des sécrétions biliaires en provenance du foie) et le duodénum : le bourgeon pancréatique ventral. Ces bourgeons épithéliaux vont proliférer au sein du mésenchyme environnant (respectivement mésenchyme dorsal et ventral).

Au cours de la 6^{ème} SD et à la faveur d'une croissance différentielle des différents segments intestinaux, des mouvements de rotation vont amener le bourgeon ventral 180° en arrière du duodénum au contact et en dessous du bourgeon dorsal. La fusion de ces deux bourgeons va constituer la glande pancréatique définitive, enchâssée dans le cadre duodénal et entourée d'un tissu mésenchymateux dense. L'ébauche dorsale, la plus large, donnera la partie principale de la glande (tête, corps et queue) et l'ébauche ventrale, quant à elle, le processus uncinatus ou crochet du pancréas. Cette fusion aboutit aussi à la

réunion des voies excrétrices du pancréas dorsal (canal de Santorini) et du pancréas ventral (canal de Wirsung) (Cf.Figure2). Dans 90% des cas, le canal de Santorini régresse sur sa partie distale par rapport au flux alors que sa partie proximale fusionne avec le canal pancréatique ventral. Ce dernier est dès sa formation en continuité avec le canal cholédoque et constitue, une fois reçu le drainage du bourgeon dorsal, le canal pancréatique principal. Uni au cholédoque, ils se jettent dans le duodénum au niveau de l'ampoule hépatopancréatique de Vater.

De la 6ème à la 9ème SD, l'embryogenèse pancréatique est marquée par une prolifération épithéliale au sein du mésenchyme avec augmentation du pool des progéniteurs pancréatiques. Ces cellules multipotentes s'organisent en structures pseudo-canalaires au sein du parenchyme et vont ensuite se différencier en deux lignées : la lignée exocrine (canaux excréteurs et acini, 99% de la glande), et la lignée endocrine (îlots de Langerhans, 1% de la glande) (Castaing M. et coll., 2001, Diabetologia ;Castaing M. et coll., 2005, Dev.Dyn.).

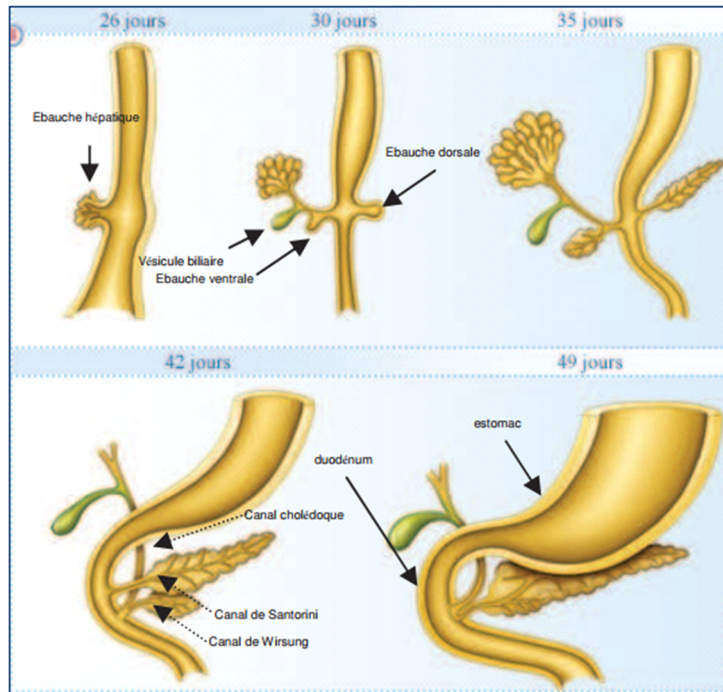


Figure 1: Chronologie et schématisation du développement pancréatique humain (D'après Didier Rabineau, Jean Michel Dupont, Philippe Plateaux, Université Paris V)

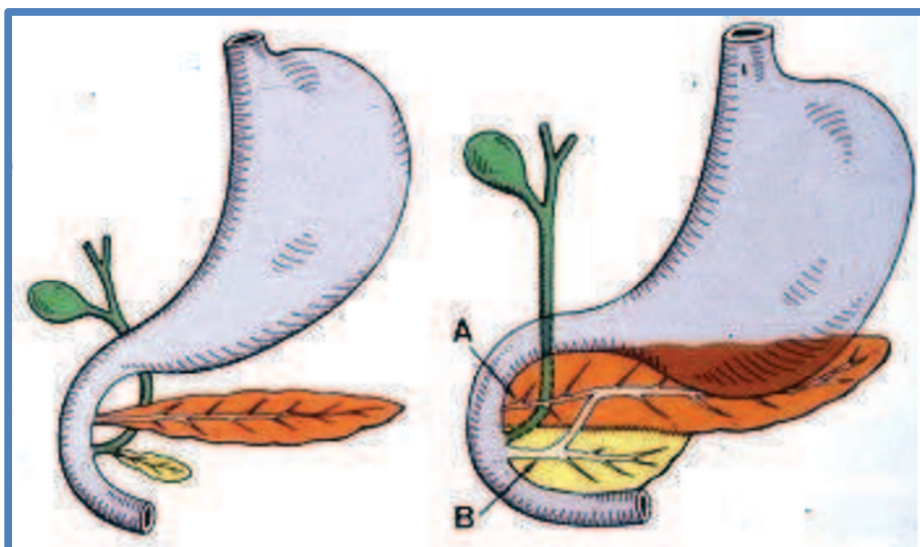


Figure 2: Fusion des canaux pancréatiques

A : canal accessoire de Santorini

B : canal principal de Wirsung

B. Anatomie du pancréas

1. Généralités

Le pancréas est une glande digestive accessoire, croisant plus ou moins transversalement la paroi abdominale postérieure, dans l'espace rétropéritonéal.

Le pancréas est situé en arrière de l'estomac, et s'étend depuis le duodénum en direction de la rate. Sur la face antérieure se fixe le mésocolon transverse [4, 5] (fig.3).

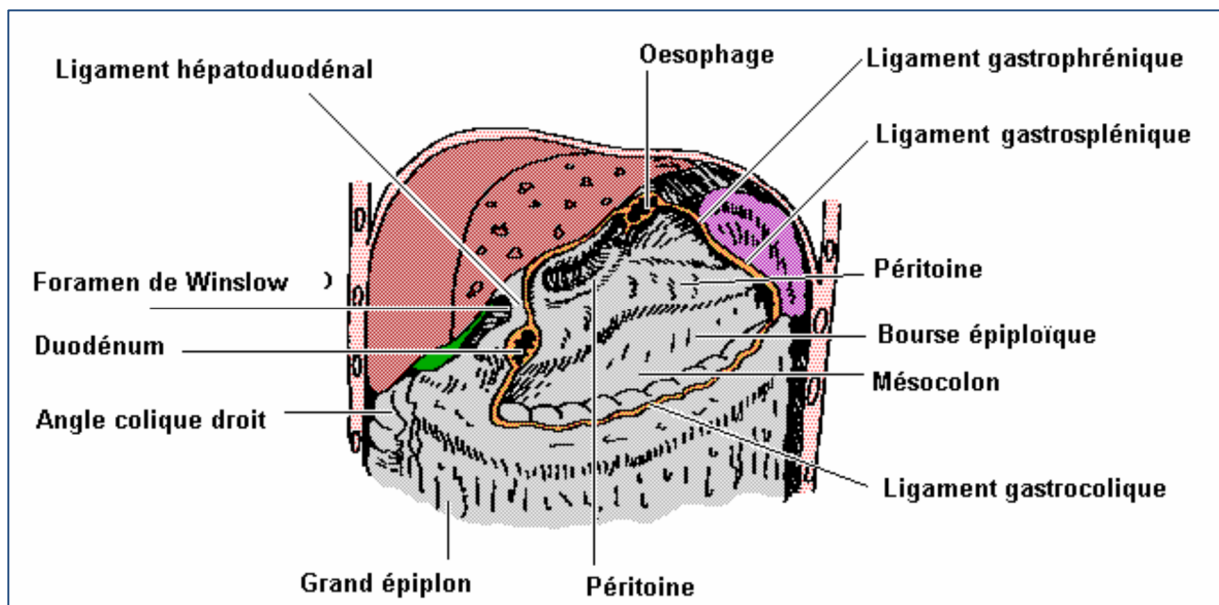


Figure 3: Vue de la région péritonéale postérieure (adapté de Oberson) [6]

La face postérieure du pancréas est accolée en majeure partie à la paroi abdominale postérieure et aux structures rétropéritonéales par le fascia de Treitz.

Le pancréas a deux fonctions principales :

- Une fonction exocrine avec production de suc pancréatique, participant à la digestion, et se déversant par le canal de Wirsung ou par un canal accessoire (Santorini).

- Une fonction endocrine avec la production d'insuline et de glucagon, participant à la régulation de la glycémie [4].

Le pancréas peut être subdivisé en quatre régions : la tête, le col, le corps et la queue [7] (fig.4).

La tête est la partie élargie de la glande, entourée par le duodénum, à droite des vaisseaux mésentériques supérieurs. Le processus uncinatus est un prolongement de la partie inférieure de la tête, et s'étend médialement vers la gauche, en arrière des vaisseaux mésentériques supérieurs. Au niveau de sa face postérieure, la tête du pancréas est en contact avec la veine cave inférieure, l'artère et la veine rénale droite, la veine rénale gauche et le cholédoque (qui est parfois entièrement enrobé par du tissu pancréatique).

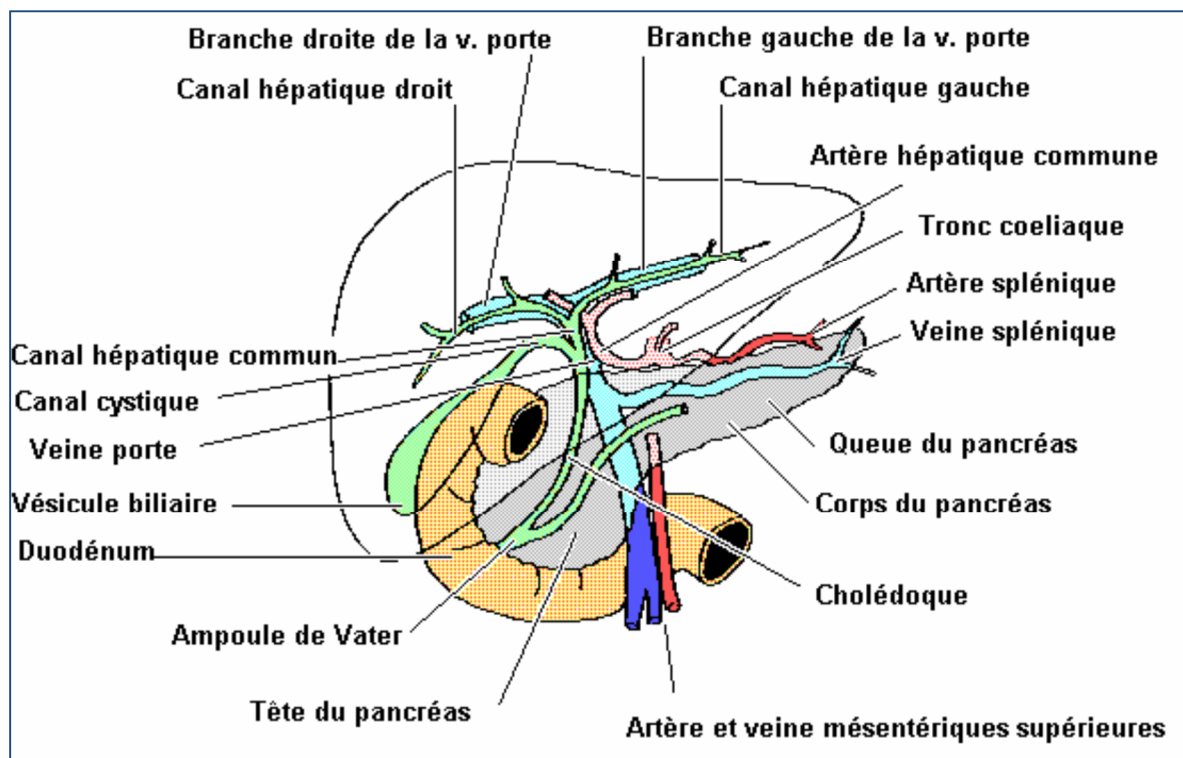


Figure 4: Rapports anatomiques du pancréas in situ (adapté de Oberson)[6]

Le col du pancréas mesure de 1,5 à 2 cm de largeur et recouvre les vaisseaux mésentériques supérieurs. La face antérieure est recouverte de péritoine et est adjacente au pylore. Postérieurement, la veine mésentérique supérieure et la veine splénique s'unissent pour former la veine porte.

Le corps s'étend en avant de l'aorte et de la 2e vertèbre lombaire, en arrière de la cavité du grand épiploon. Le corps est recouvert de péritoine sur sa face antérieure et forme une partie du lit gastrique. Postérieurement, le corps est en contact avec l'aorte, l'artère mésentérique supérieure, la glande surrénale gauche et le rein gauche.

La queue du pancréas se trouve en avant du rein gauche, et est en relation étroite avec le hile splénique et l'angle colique gauche [4, 5].

Le canal pancréatique principal (Wirsung) commence dans la queue et chemine au sein du parenchyme jusqu'à la tête, où il s'unit, dans environ deux tiers des cas, au cholédoque, pour former l'ampoule de Vater, s'ouvrant dans la partie descendante du duodénum. Parfois, il existe un canal pancréatique accessoire (Santorini) qui draine le processus uncinatus ainsi qu'une partie inférieure de la tête du pancréas. Ce canal accessoire s'unit dans 60% des cas avec le canal principal [4].

Les collecteurs lymphatiques du pancréas suivent les vaisseaux sanguins, et se terminent dans les ganglions pancréatico-spléniques, situés le long de l'artère splénique, ainsi que d'autres groupes ganglionnaires au niveau duodéno-pylorique. Finalement, ces ganglions se drainent dans les ganglions coeliaques, hépatiques et mésentériques supérieurs [4].

Les nerfs du pancréas sont issus des nerfs vagues et splanchniques thoraciques. Les fibres (sympathique et parasympathique) nerveuses suivent les artères, depuis les plexus coeliaque et mésentérique supérieur [4, 5].

2. Vascularisation et ses variations

Contrairement au foie, à la rate ou au rein, le pancréas n'est pas un organe avec un hile unique. Ainsi, la vascularisation du pancréas est complexe et nécessite une revue des principaux troncs vasculaires de la région hépatique, gastrique, pancréatique et splénique. En effet, le pancréas est situé entre le tronc coeliaque et l'artère mésentérique supérieure, d'où il reçoit sa vascularisation⁵.

Nous proposons une description systématique, en se focalisant sur les origines les plus fréquentes, les divisions et les branches pertinentes pour la compréhension de l'anatomie vasculaire pancréatique, afin de mieux cerner par la suite les répercussions chirurgicales que de telles variations pourraient avoir.

Nous avons décidé de suivre la dénomination internationale⁴ dans la majorité des cas, et si, tel n'est pas le cas, nous en ferons bien évidemment mention.

Ce travail repose essentiellement sur une revue approfondie de la littérature, des dissections locales de cadavres humains et une recherche iconographique.

2.1. Tronc coeliaque (TC)

2.1.1. Origine

Le tronc coeliaque⁴ (TC) est une artère courte (2 cm) et large (5-8 mm) qui prend son origine de la partie ventrale de l'aorte abdominale, légèrement sur la gauche, habituellement au niveau de la 12^e vertèbre thoracique, entre les piliers du diaphragme, environ 1 cm sous le hiatus aortique [8-10].

2.1.2. Parcours

Le TC passe horizontalement, vers l'avant et vers la droite, au-dessus du bord supérieur du pancréas, puis se divise rapidement en trois branches : l'artère hépatique commune (AHC), l'artère gastrique gauche (AGG) et l'artère splénique [7, 8, 11](AS). Cette trifurcation a été décrite pour la première fois par Haller en 1756 [8, 11].

2.1.3. Division

VanDamme et Bonte ont proposé une classification simple de la trifurcation coeliaque (fig.5), où les artères hépatique, splénique et gastrique sont considérées comme les branches principales issue directement du TC (86% des cas), alors que les autres artères sont appelées « collatérales » [8].

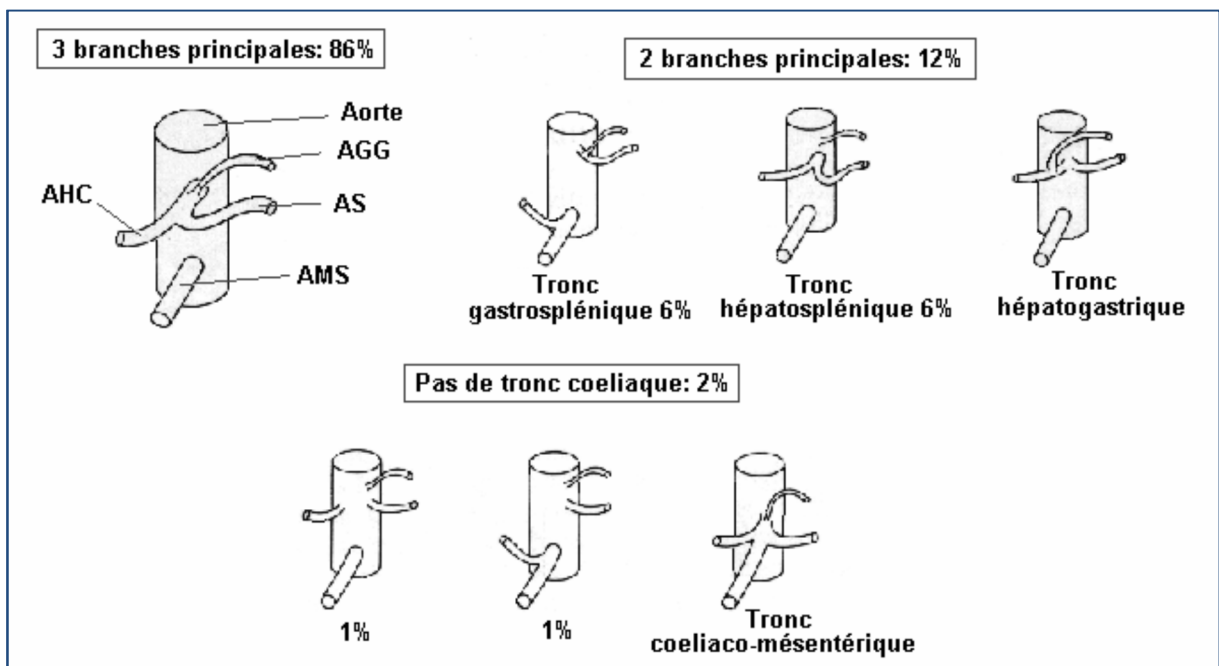


Figure 5: Division du tronc coeliaque (adapté de VanDamme et al) [8]

AHC: artère hépatique commune; AGG: artère gastrique gauche; AS: artère splénique; AMS: artère mésentérique supérieure.

Par contre, si l'AGG provient directement de l'aorte, le TC est réduit à un tronc hépatosplénique (6% des cas). Si une des autres branches principales est issue directement de l'aorte, un tronc gastrosplénique (6%) ou hépatogastrique est formé. A noter toutefois, que le tronc gastrosplénique est alors plutôt dirigé vers la gauche, contrairement au TC [8].

Dans 2-4% des cas, les trois principales branches sont issues séparément, et aucun TC n'est retrouvé [8, 11].

Enfin, le TC peut fusionner avec l'artère mésentérique supérieure (AMS), formant alors un tronc coeliaco-mésentérique (environ 2% des cas), de règle chez d'autres espèces mammifères. Tandler en 1904 trouva l'explication du phénomène dans l'anastomose embryologique longitudinale entre les quatre racines de l'artère omphalo-mésentérique (AHC, AGG, AS et AMS), qui d'habitude se sépare en un TC et une AMS. Ainsi la redondance entre la circulation coeliaque et mésentérique n'existe plus dans le contexte d'un tronc coeliacomésentérique, menaçant d'ischémie en cas de sténose de ce tronc commun [8-13].

2.1.4. Collatérales

Le TC donne naissance, en plus des trois principales branches, aux artères phréniques inférieures dans 40% des cas, et plus exceptionnellement à l'artère pancréatique dorsale et à une artère colique moyenne (2% des cas) [8, 12].

2.1.5. Artère hépatique commune (AHC)

▪ Origine :

Dans 92% des cas, l'AHC est une branche du TC, partant du côté droit. Il arrive pourtant qu'elle provienne de l'AMS (7-18% des cas), ou même qu'elle soit issue directement de l'aorte (1%) [8, 9].

Cependant, si l'AHC est issue de l'AMS, elle peut se comporter de deux manières.

Premièrement, elle peut se diriger vers le bord cranial du pancréas et donner naissance à l'artère gastroduodénale (AGD), avant de continuer dans le ligament hépatoduodéal, comme artère hépatique propre (AHP). Deuxièmement, elle peut se diriger derrière le pancréas et la veine porte et ensuite apparaître dans le triangle intercholédochohépatique, où elle reprend son parcours normal [8].

▪ **Division et parcours :**

Il existe une certaine variabilité de la division des artères hépatiques (fig.6), mais on peut suivre, selon VanDamme et Bonte, trois règles:

- dans 86% des cas, l'AHC devient l'AHP après le départ de l'AGD.
- l'AGD provient d'une façon constante au niveau de la transition de la partie mobile et fixée du premier duodénum. Donc, l'origine de l'AGD est déterminée par le vaisseau hépatique qui passe à cet endroit.
- si une AHC se divise en une branche droite et gauche médialement à la veine porte, la branche droite passera derrière cette dernière.

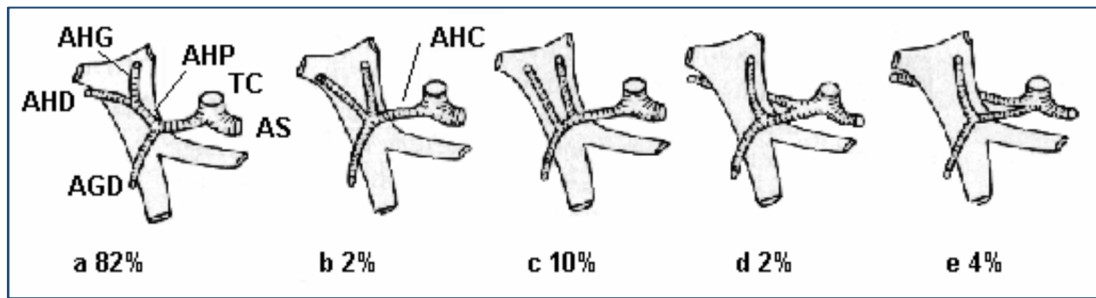


Figure 6: Variations des artères hépatiques (adapté de VanDamme et al) [8]

AHD: artère hépatique droite ; AHG: artère hépatique gauche ; AGD: artère gastro-duodénale ; AHP: artère hépatique propre ; TC: tronc coeliaque ; AS : artère splénique ; AHC : artère hépatique commune.

L'AHC longe le bord supérieur de la tête du pancréas vers l'avant et vers la droite, avant de se séparer et de donner des branches à l'estomac, au duodénum et au pancréas [9]. L'AHP, alors issue de cette séparation de l'AGD de l'AHC, chemine en avant de la veine porte et en dedans de la voie biliaire principale, avant de se séparer en une branche gauche et droite en dessous du hile hépatique dans une bonne partie des cas [11].

La division de l'artère hépatique en une branche droite et gauche peut survenir n'importe où entre le hile hépatique et l'origine de l'AHC. D'ailleurs, dans environ 2-6% des cas, il existe une division précoce, avec la branche gauche qui est pré-portale et la branche droite qui est le plus souvent rétro-portale [8, 11, 14].

▪ **Branches :**

L'artère gastrique droite provient de l'AHC (40% des cas), de l'artère hépatique gauche (AHG, 40%), de l'AGD (8%) ou de l'artère hépatique droite (AHD, 5%). Elle se dirige vers le pylore, puis le long de la petite courbure où elle s'anastomose habituellement avec l'AGG.

Fréquemment, l'artère gastrique droite donne naissance à l'artère supraduodénale de Wilkie [9].

L'AGD provient de l'AHC dans 75% des cas, mais elle peut être issue de l'artère hépatique droite ou gauche ou de l'AMS. Elle descend derrière la première partie du duodénum, antérieurement au pancréas, avant de se diviser en une artère gastro-épiploïque droite (remontant la grande courbure gastrique, et donnant des branches pyloriques et supraduodénales) et une artère pancréatico-duodénale supérieure (APDS) (cf. « Tête du Pancréas ») [8, 9, 15].

L'AHP donnera pour sa part des branches pyloriques et généralement l'artère cystique.

Dans 46% des cas selon VanDamme et al, il existe des branches hépatiques surnuméraires, en plus de l'AHC normale [8]. Dans une série récente de 604 angiographies de la région, Koops et al, quant à eux, trouvent 20,9% d'anomalies artérielles hépatiques toutes confondues [16]. Hiatt, de son côté, sur une série de 1000 foies, trouve des variations artérielles hépatiques dans 25% des cas [17].

Il existe une controverse quant aux noms à donner à ces artères. Mellièrre parle d'une artère hépatique moyenne en lieu et place de l'AHC et donne le nom d'artère hépatique gauche et droite aux artères accessoires. Quant aux branches hépatiques issues de l'AHP, il les nomme branches droite ou gauche de l'artère hépatique moyenne [11]. Michels, puis Hiatt, de leur côté, parlent d'une artère hépatique accessoire droite ou gauche lorsque une branche droite ou gauche de l'AHC existe conjointement, sinon ils évoquent une artère hépatique remplaçante [17, 18]. VanDamme et Bonte quant à eux préfèrent parler d'artères hépatiques aberrantes, argumentant que la distinction entre une artère accessoire

et aberrante n'est pas forcément évidente in situ⁵. Nous suivrons Michels et Hiatt et leur dénomination qui semble la plus claire et la moins sujette aux confusions, ayant le mérite de rester fonctionnelle, bien que la distinction peropératoire puisse être effectivement ardue.

L'artère hépatique droite remplaçante ou accessoire (retrouvée dans 10-24% de tous les cas) prend son origine dans 83% des cas depuis l'AMS (fig. 7a) et dans 17% des cas depuis l'arcade pancréatico-duodénale postérieure [8, 19]. D'autres études montrent, quant à elles, une origine mésentérique supérieure de l'artère hépatique droite dans 10 à 13% de tous les cas [14, 19, 20]. Habituellement, lorsqu'elle existe, cette artère remplaçante ou accessoire quitte l'AMS sur le côté droit et est sa première branche. Elle remonte en arrière de la tête du pancréas et de la veine porte, vers le pédicule hépatique. De plus, si elle est remplaçante, elle donne pratiquement toujours l'artère cystique [8, 16].

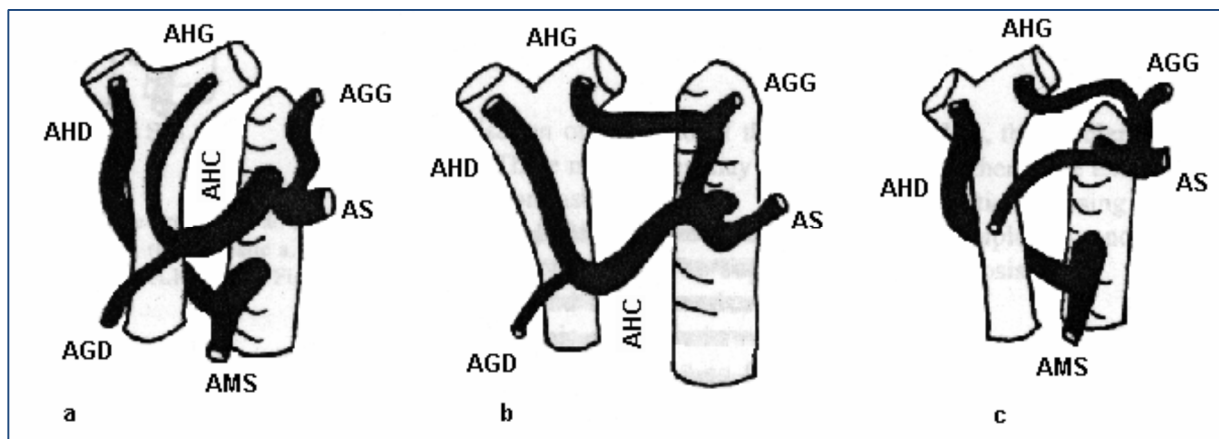


Figure 7: Artères hépatiques remplaçantes (adaptée de Carles et al) [14]

AHD: artère hépatique droite ; AGD: artère gastro-duodénale ; AHG: artère hépatique gauche ; AHC : artère hépatique commune ; AMS : artère mésentérique supérieure ; AGG : artère gastrique gauche ; AS : artère splénique.

L'artère hépatique gauche remplaçante ou accessoire (retrouvée dans 4-30% de tous les cas) prend son origine dans l'artère gastrique gauche (fig. 7b) [8, 16, 17]. Exceptionnellement, elle peut être issue de l'AGD [16]. Elle longe la partie craniale du petit épiploon [8, 9]. Souvent les études portant sur des angiographies ont plus de peine à identifier une telle artère, expliquant le pourcentage inférieur retrouvé dans la littérature radiologique (5% d'artères hépatiques gauches accessoires ou remplaçantes) [16].

Dans 1-8% de tous les cas, il existe une artère hépatique remplaçante ou accessoire droite et gauche (fig. 7c). Dans ces cas, l'AHC est de diamètre réduit ou voire même inexistante [8, 11, 14,16, 17].

En cas de sténose ostiale du TC, la vascularisation hépatique provient pour sa totalité de l'AMS via l'artère hépatique droite accessoire ou remplaçante [11], si elle existe.

2.1.6. Artère gastrique gauche (AGG)

L'AGG se dirige vers le haut en direction du cardia, où elle se retourne vers le bas, suivant ainsi la petite courbure gastrique en direction du pylore. Elle vascularise une partie de l'estomac et de l'oesophage inférieur. Parfois, l'anastomose avec la gastrique droite fait défaut. Comme mentionné plus haut, l'AGG donne naissance dans 25-30% des cas à une artère hépatique gauche remplaçante ou accessoire [9].

Son rôle et son importance sont mineurs dans la vascularisation du pancréas.

2.1.7. Artère splénique (AS)

❖ Origine :

Dans 86% des cas, l'AS a pour origine le TC. Parfois, elle est issue du tronc gastrosplénique (6% des cas), du tronc hépatosplénique (également 6% des cas) ou directement de l'aorte (environ 2% des cas) [8]. Pandey dans sa série de 320 cadavres note, quant à lui, une origine coeliaque dans 90% des cas, et une origine aortique directe dans 8% des cas. Une origine mésentérique supérieure ou gastrique gauche n'est pas exclue [20]. Curieusement, il n'est pas fait mention d'une origine depuis le tronc hépatosplénique ou gastrosplénique dans cette étude.

❖ Parcours :

L'AS a un diamètre moyen de 6 mm (soit pratiquement la moitié de sa veine correspondante).

Chez l'adulte, l'AS devient très tortueuse, avec plusieurs boucles, dont les deux premières sont pratiquement constante, en arrière du pancréas [8, 21]. L'AS passe horizontalement vers la gauche, derrière l'estomac, le long du bord supérieur du pancréas dans 74% des cas, en avant du pancréas dans 18,4%, dans le pancréas dans 4,6%, et derrière le pancréas dans 3% des cas.

Dans tous les cas, l'artère est antérieure à la veine splénique [20, 21].

❖ Division :

L'artère splénique est la clé de l'apport sanguin de l'hypochondre gauche. Cependant, Michels a bien démontré, en 1955 déjà, quelles variations sont monnaie courante [18] ...

L'AS se divise en 2 (ou plus) branches spléniques [8]. Enfin, l'AS donne l'artère gastroépiploïque gauche, qui cheminera le long de la grande courbure et formera une anastomose avec l'artère gastro-épiploïque droite [9].

❖ Branches :

Les branches pancréatiques sont celles qui nous intéresseront le plus.

L'AS donnera une artère pour le col du pancréas, l'artère pancréatique dorsale (APD), qui est la plus grosse branche splénique [8, 9, 22]. Dans 22-80% des cas, l'APD naîtra dans les deux premiers centimètres de l'AS [8, 11, 19, 22-24]. Dans les autres cas, on retrouve une origine mésentérique supérieure (2-25% des cas), hépatique commune (12-24% des cas), coeliaque (2-33% des cas), gastroduodénale (1-4% des cas), ou autre (gastro-épiploïque droite, aortique, phrénique, gastrique) à l'APD [5, 8, 9, 11, 19, 22-24]. L'APD est une artère considérée comme constante, bien qu'elle puisse être multiple : double dans 3-27%, triple dans 5% et quadruple dans 3% des cas. En règle générale, lorsque l'APD est originaire de l'AS, elle se dirige vers le bas à droite, tandis que lorsqu'elle est issue de l'artère hépatique, elle descend vers la gauche.

Si elle est issue de l'AMS, elle est ascendante. L'APD se divise en 2 branches sur la face postérieure du pancréas, à la façon d'un T inversé. La branche terminale droite (qui peut être double) se dirige vers la tête du pancréas, formant avec une des artères pancréaticoduodénales supérieures l'arcade pré-pancréatique [7] de Kirk, participant à la vascularisation de l'arcade antérieure (cf. « Tête du pancréas), tandis que la branche gauche se poursuit avec l'artère pancréatique transverse (APT) [5, 8, 11, 19, 22, 25, 26] (dénommée artère pancréatique inférieure dans la terminologie internationale [7])(fig.8).

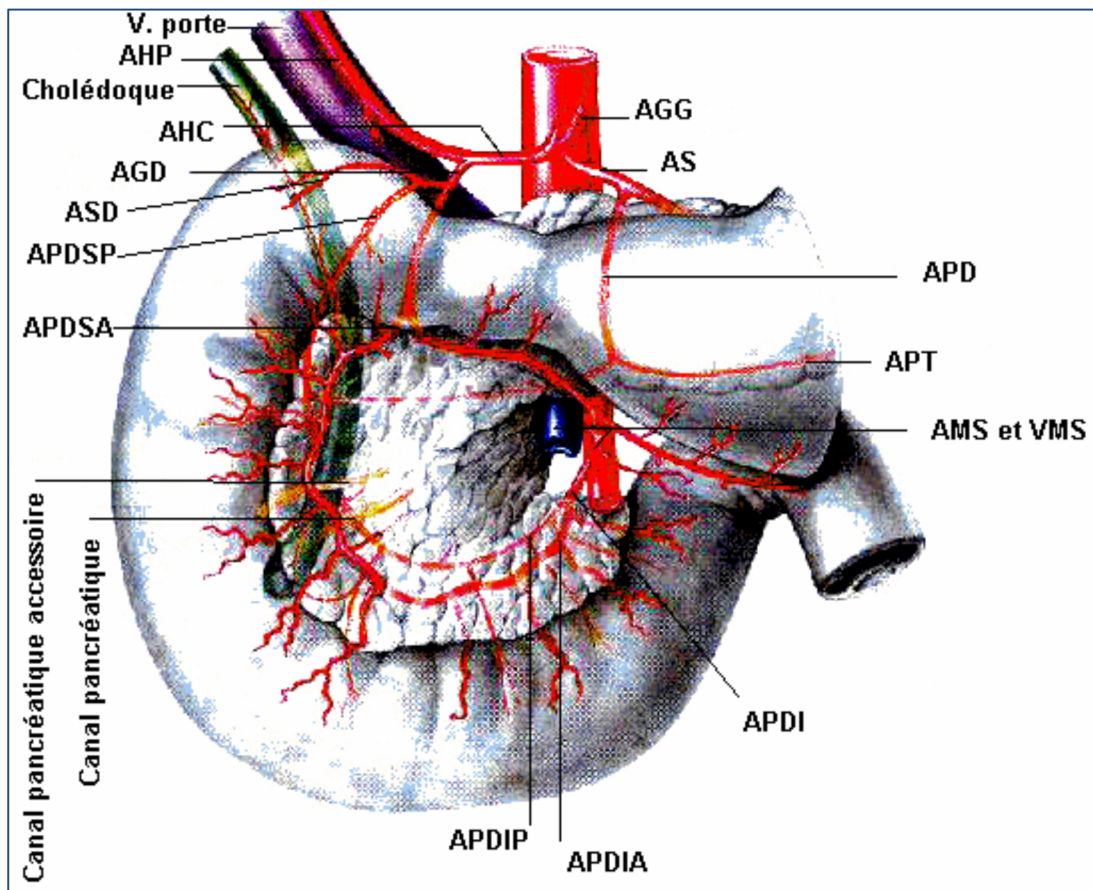


Figure 8: Vue antérieure de la vascularisation pancréatique (adapté de Loeweneck et al) [24]

APDSA: artère pancréatico-duodénale supérieure antérieure; APDSP: artère pancréatico-duodénale supérieure postérieure; ASD: artère supra-duodénale; AGD: artère gastro-duodénale; AHC: artère hépatique commune; AGG: artère gastrique gauche; AS: artère splénique; APD: artère pancréatique dorsale; APT: artère pancréatique transverse; AMS: artère mésentérique supérieure; VMS: veine mésentérique supérieure; APDI: artère pancréatico-duodénale inférieure; APDIP: artère pancréatico-duodénale inférieure postérieure; APDIA: artère pancréatico-duodénale inférieure antérieure

Cependant, dans un certain nombre de cas, l'APT est originaire directement de l'AGD ou d'une de ses branches (artère pancréatico-duodénale supérieure antérieure). L'APT suit le bord inférieur du pancréas le long du corps et de la queue du pancréas [23, 27].

Finalement, un réseau de collatérales inconstantes sont décrites : des branches suprapancréatiques, pancréaticoduodénales, coliques, gastriques, jéjunales [11, 22]

Au niveau du corps du pancréas, l'AS donnera naissance, mais moins constamment, à une grande artère pancréatique (GAP, a. pancreatica magna [7]), qui peut être simple (63% des cas) ou double (33% des cas, notamment si le pancréas est long). Si la GAP est seule, elle quitte l'AS dans sa portion moyenne, tandis que si elle est double, le vaisseau le plus distal sera déplacé vers la gauche, et dans 4% des cas, il aura comme origine l'artère gastro-épiploïque gauche [5, 8, 9]

Dans 21% des cas, l'AS donne encore naissance à une ou plusieurs artères pancréatiques caudales [7] (APC), au niveau de la queue du pancréas [5, 8].

Cependant, de nombreuses branches sont régulièrement issues directement de l'AS, le long du bord supérieur du pancréas [8, 23].

La vascularisation du corps et de la queue du pancréas fait l'objet d'un chapitre à part (cf. « Corps du pancréas » et « Queue du pancréas »).

Par ailleurs, l'AS donnera des branches gastriques (les vaisseaux dits courts, l'artère gastrique postérieure et l'artère gastro-épiploïque gauche déjà mentionnée), des branches spléniques (vaisseaux polaires antérieur et postérieur) [7].

2.2. Artère mésentérique supérieure (AMS)

2.2.1. Origine

L'AMS naît ventralement de l'aorte au niveau de la première vertèbre lombaire, à 1,5 cm du tronc coeliaque en amont et à 7 cm de l'artère mésentérique inférieure (AMI) en aval [8, 9, 28].

Dans environ 2% des cas, on retrouve un tronc coeliaco-mésentérique. La veine rénale gauche est située entre l'origine de l'AMS et l'aorte [8].

L'AMS est l'axe autour duquel la rotation des intestins a lieu de la 7^e à la 11^e semaine de vie in utero [8, 29].

Le diamètre de l'AMS est d'environ 10mm, et sa longueur moyenne de 20-25cm [28].

2.2.2. Parcours

L'AMS se trouve sur la gauche de la veine mésentérique supérieure (VMS), derrière le pancréas (portion rétro-pancréatique de Paturet). Elle croise alors en avant la partie horizontale du duodénum (3^e partie), sous le bord inférieur du pancréas. Devant la face antérieure du duodénum, l'AMS entre dans le mésentère [8, 28].

Plusieurs variations anatomiques concernant la portion rétro-pancréatique de l'AMS existent (fig.9) et ont été décrites [28], mettant en évidence une course verticale chez seulement 50% des cas, alors que dans les autres cas un déplacement vers la droite ou vers la gauche pouvait être observé.

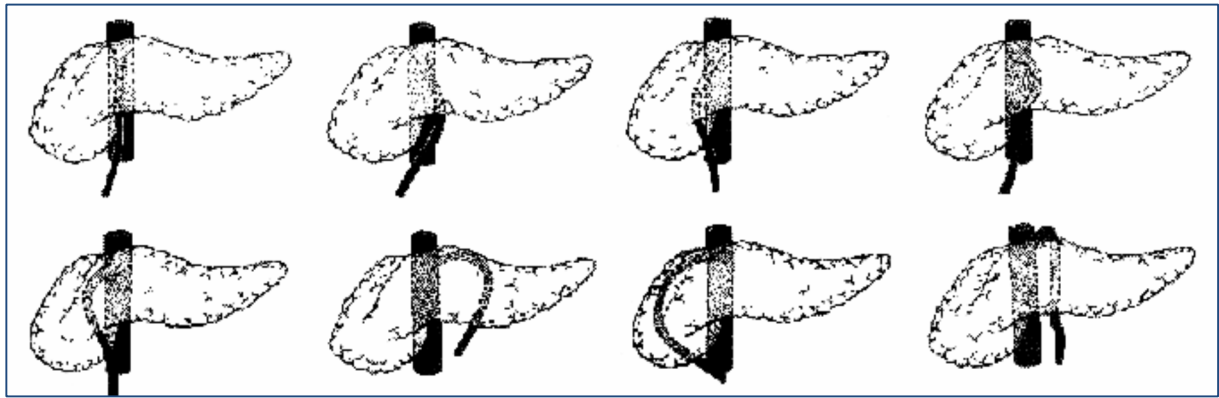


Figure 9: Variations de la position de l'AMS rétropancréatique [28]

2.2.3. Branches

En ce qui concerne la vascularisation du pancréas, l'AMS fournit l'artère pancréaticoduodénale inférieure (APDI) ou directement les artères pancréaticoduodénales inférieures antérieure et postérieure (APDAI et APDPI) (cf. « Tête du pancréas ») [7, 9].

De nombreuses artères participant à la vascularisation pancréatique peuvent également prendre origine depuis l'AMS : l'APD, l'APT, l'AGD, l'AS [8, 9, 20].

La première branche, si elle existe, est l'artère hépatique droite accessoire ou remplaçante.

Par la suite, les branches jéjunales et iléales prennent naissance, ainsi que l'artère colique moyenne et droite, et l'artère iléocolique [7, 19, 30].

2.3. Tête du pancréas

La tête du pancréas est encerclée par deux arcades, une antérieure et une postérieure [8, 25, 31], et parfois, selon certains auteurs, une moyenne [25, 31].

Ces arcades sont formées en premier lieu par l'artère pancréaticoduodénale supérieure (APDS), issue d'une division de l'AGD (ou

exceptionnellement depuis la branche gauche de l'artère hépatique), et par l'artère pancréatico-duodénale inférieure (APDI), issue de l'AMS (fig.10) [4, 5, 8, 9, 11, 15, 19, 24, 25, 31]. Ces artères peuvent être considérées comme une boucle avec une origine supérieure et une autre inférieure [8, 11]. A noter pourtant, que les arcades peuvent également être multiple (21% des cas) [19], mais que pour la simplification des explications, nous décrirons les arcades comme si elles étaient uniques.

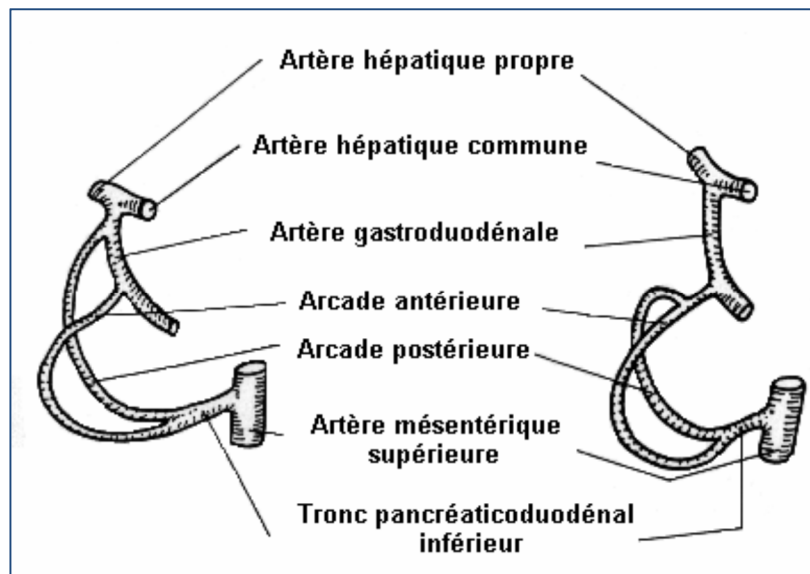


Figure 10: Arcades pancréatico-duodénales (adapté de VanDamme et al) [8]

Bien que les arcades pancréatico-duodénales demeurent la source vasculaire principale de la tête du pancréas, les gros troncs donnent quelques branches mineures jouant également un rôle : l'APD (arcade pré-pancréatique de Kirk), l'AHC (artères pancréatiques moyennes), l'AGD (petites artères pancréatiques), l'AMS (branches directe depuis la portion rétropancréatique de l'AMS), l'artère gastrique droite (dans 26% des cas), l'artère colique moyenne (processus uncinatus), l'artère gastro-épiplœique droite, l'artère hépatique droite accessoire ou remplaçante [32].

De (trop) nombreux noms ont été donnés au fil du temps aux artères formant ces arcades.

Pour cette raison, nous suivrons la dénomination internationale⁴, et lorsqu'elle fera défaut ou sera sujette à débat, nous choisirons la classification fonctionnelle, en premier lieu, souvent bien plus parlante dans la pratique clinique.

2.3.1. Arcade antérieure

L'APDS se réfère au tronc commun des artères pancréatico-duodénales supérieures antérieure et postérieure (APDSA et APDSP) [7, 15, 25, 31]. Bien qu'auparavant l'APDS fut considérée comme constante, des études plus récentes ont mis en évidence une fréquence plus rare (5- 7%), voire même une absence de ce tronc [15, 25, 33, 34].

Quand l'APDS existe, elle est très courte (environ 8-10mm), avant sa division en une branche antérieure et une branche postérieure (fig.11)[11, 25].

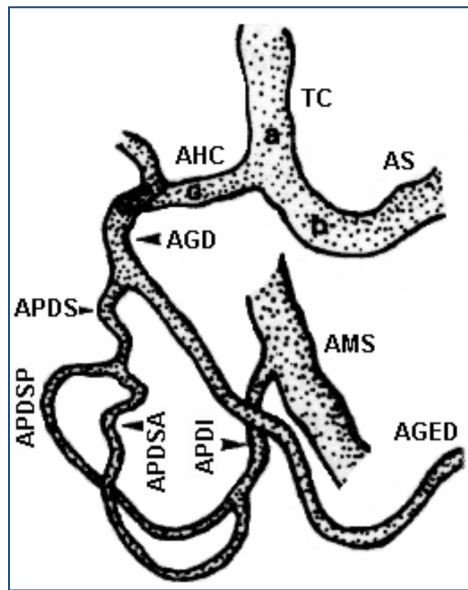


Figure 11: APDS et ses branches antérieure et postérieure (adapté de Bertelli et al) [25]

APDSP: artère pancréatico-duodénale supérieure postérieure; **APDS:** artère pancréatico-duodénale supérieure; **APDSA:** artère pancréatico-duodénale supérieure antérieure; **APDI:** artère pancréatico-duodénale inférieure; **AGD:** artère gastro-duodénale; **AHC:** artère hépatique commune; **TC:** tronc coeliaque; **AS:** artère splénique; **AMS:** artère mésentérique supérieure; **AGED:** artère gastro-épiplœique droite.

Plusieurs branches anastomotiques sont à relever :

- l'arcade pré-pancréatique de Kirk, présente dans 60-93% des cas, formée par une branche de l'APDSA (ou depuis l'AGD) et une branche droite de l'APD [5, 8, 11, 25]. Cette arcade se situe sur la face antérieure du pancréas.
- un large shunt artériel entre l'APDSA et l'AMS, présent dans 5% des cas [25].
- une arcade anastomotique, connectant directement les parties inférieures des arcades antérieure et postérieure [8, 25].
- une arcade pour le processus uncinatus, reliant l'APDSA avec l'AMS ou l'APD [25].

L'APDI se réfère au tronc commun des artères pancréatico-duodénales inférieures antérieure et postérieure (APDIA et APDIP) [7, 15, 19, 24, 32, 35]. L'APDI est habituellement considérée comme la première branche droite (ou rarement postérieure, antérieure ou gauche) de l'AMS (4,6-100% des cas), à environ 2-5cm de son origine aortique. Par ailleurs, d'autres origines sont possibles : depuis un tronc pancréatico-duodéno-jéjunal (20-65% des cas), depuis une artère hépatique droite accessoire ou remplaçante, depuis un tronc commun avec l'APD (6-8% des cas), depuis un tronc commun avec la 2e ou 3e artère jéjunale, et exceptionnellement depuis l'APT ou une artère colique moyenne (fig.12) [19, 35].

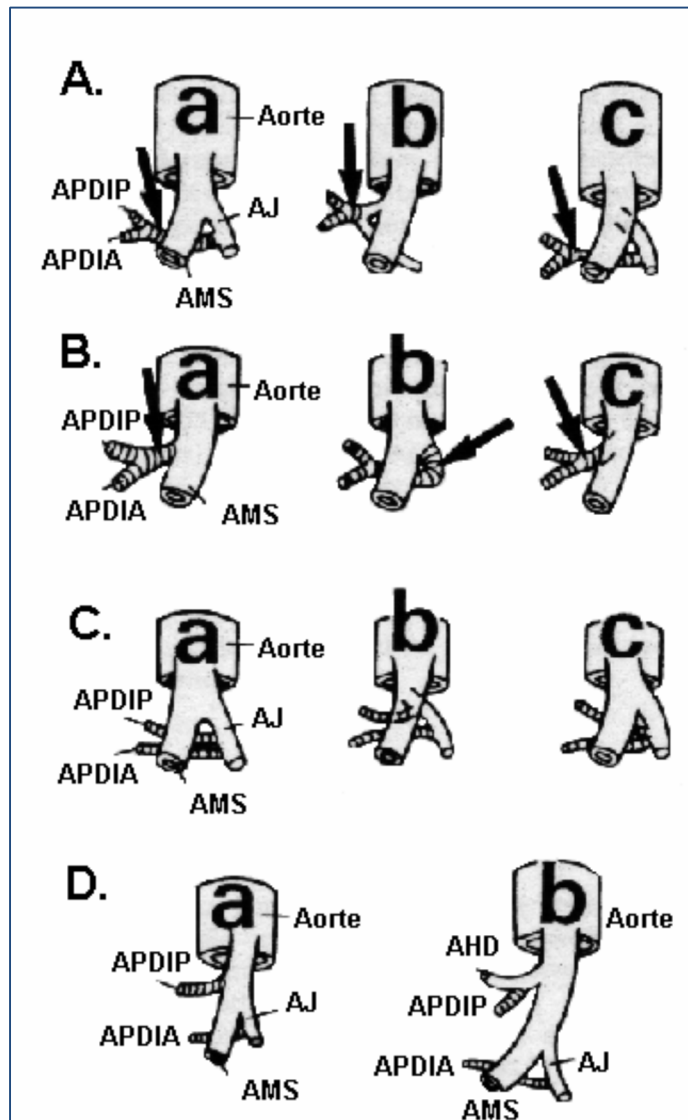


Figure 12: Variations de l'origine de l'APDI (flèches) et de ses branches antérieure et postérieure (adapté de Murakami et al) [15]

APDIP: artère pancréatico-duodénale inférieure postérieure ; APDIA: artère pancréatico-duodénale inférieure antérieure ; AMS: artère mésentérique supérieure ; AJ: artère jéjunale ; AHD: artère hépatique droite (ici accessoire).

Son calibre varie de 1,5 à 3mm. Cette artère est présente dans 60 à 70% des cas [19, 35]. L'APDI croise postérieurement la VMS, et est apposée sur la face postérieure du pancréas, entre la tête et la veine cave inférieure. Après un bref parcours derrière le processus uncinatus, l'APDI se sépare en une branche antérieure et postérieure [19, 35].

L'artère pancréatico-duodénale inférieure antérieure (APDIA) est considérée comme

Constante. Son calibre varie de 1 à 2,5mm, et est une des plus petites artères pancréaticoduodénales. Elle mesure entre 1 et 5cm [32].

L'APDIA survient derrière le bord supérieur du processus uncinatus. Son origine la plus fréquente demeure l'APDI (60-70% des cas). Plus rarement, on retrouve une autre origine : depuis la première artère jéjunale (5,4-40% des cas), depuis un tronc pancréatico-duodénojéjunal (17-30% des cas), depuis l'AMS (1,8-50% des cas), depuis une artère hépatique droite accessoire ou remplaçante (3% des cas), depuis l'APD (2% des cas), depuis la 2e artère jéjunale [24, 32].

Elle loge sur la face postéro-inférieure de la tête du pancréas, allant vers la droite, afin de s'anastomoser avec l'APDSA. L'APDIA est toujours située à un niveau inférieur à l'APDIP, mais dans un plan plus antérieur. Le parcours de l'APDIA peut être rétro-pancréatique (61% des cas), infra-pancréatique (25%), pré-pancréatique (25-39% des cas), mais exceptionnellement intra-pancréatique [15, 32].

Les collatérales sont rares : une petite branche pour l'angle de Treitz, une branche pour le processus uncinatus, des anastomoses avec les artères jéjunales [32].

2.3.2. Arcade moyenne

L'arcade moyenne (ou intermédiaire) est présente dans 0 à 78% des cas, en fonction des études. Elle est formée par l'artère commissurale ventrale, originaire de la partie supérieure de l'APDSP (ou de l'AGD), s'anastomosant avec la partie inférieure de l'APDSA (fig.13).

Cependant, tous les auteurs ne s'accordent pas quant à son existence propre, d'autant plus que son calibre est très grêle, donc difficilement évaluable. L'artère commissurale ventrale vascularise la partie intra-pancréatique du cholédoque [8, 25].

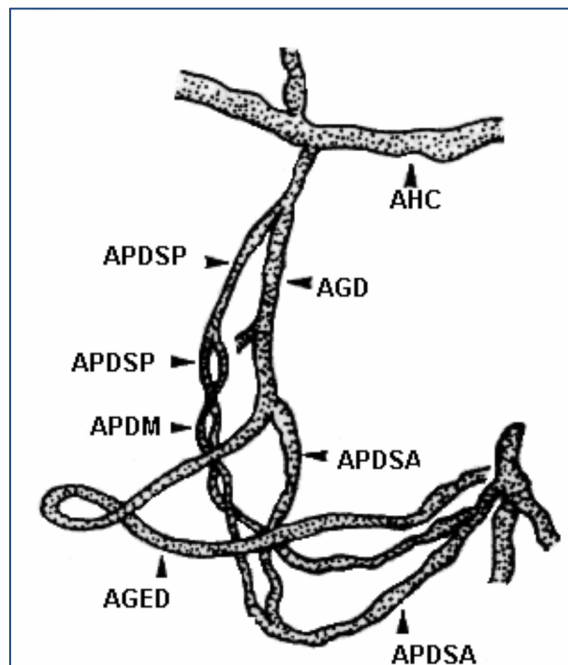


Figure 13: Arcade moyenne (adaptée de Bertelli et al) [25]

APDM: arcade pancréatico-duodénale moyenne; **APDSP:** artère pancréatico-duodénale supérieure postérieure; **APDSA:** artère pancréatico-duodénale supérieure antérieure; **AGD:** artère gastro-duodénale; **AHC:** artère hépatique commune; **AGED:** artère gastro-épiplœique droite.

2.3.3. Arcade postérieure

L'artère pancréatico-duodénale supérieure postérieure⁴ (APDSP), constante, est généralement considérée comme étant la première branche collatérale de l'AGD (58-97% des cas), survenant depuis la face postérieure de cette dernière, au niveau du bord supérieur du 1er duodénum [19, 24, 31], à 1cm de l'origine de l'AGD [11]. Cependant, d'autres origines sont possibles ; comme mentionné plus haut, l'APDSP peut prendre naissance dans l'APDS (5-9% des cas).

Les autres sources envisageables demeurent : une des artères hépatiques (7% des cas : AHC, AHP, branches gauche et droite, sans oublier les branches accessoires ou remplaçantes), l'AMS (3-5% des cas), l'APD (1-2%), l'AS, et exceptionnellement depuis le TC [8, 19, 24, 31].

L'APDSP peut être double (10-20% des cas) ou même triple ou quadruple [31].

Durant tout son parcours, l'APDSP descend, tournant autour du cholédoque, pour atteindre la face postérieure du pancréas, avant de s'anastomoser avec l'APDIP (80-95% des cas). Si cette anastomose devait faire défaut, l'APDSP se terminerai en de nombreuses petites branches [5, 15, 19, 31].

Plusieurs branches collatérales sont issues de l'APDSP : l'artère rétro-duodénale à proprement parler, les branches cholédociennes [11, 19, 31] et vaticienne [15], l'artère supra-duodénale [7] (18-50% des cas), l'artère cystique (1% des cas), l'artère commissurale ventrale (50-60% des cas), et rarement l'artère hépatique droite accessoire ou remplaçante, ou l'artère gastrique droite [11, 31].

L'artère pancréatico-duodénale inférieure postérieure⁴ (APDIP) est pratiquement constante (90-100%) et est souvent plus large que l'APDSP [32].

L'origine de l'APDIP est sujette à de nombreuses variations, mais on le retrouve fréquemment un départ depuis l'APDI (60-70% des cas). Comme autres sources, on met en évidence : un tronc pancréatico-duodéno-jéjunal (16-30% des cas), depuis la 1^{ère} artère jéjunale (3-30% des cas), depuis l'AMS (8-25% des cas), depuis l'APD (2,5-8%), depuis un tronc commun avec l'APT(1%). Les autres origines (AS, artère gastro-épiploïque droite, 2^e jéjunale) sont anecdotiques [19, 32].

Habituellement, l'APDIP est très courte, à moins qu'elle ne soit issue d'une artère jéjunale ou du tronc pancréatico-duodéno-jéjunal. Elle longe la face postérieure du pancréas, 2-3cm audessus de l'APDIA, s'anastomosant avec l'APDSP [32].

Les collatérales sont très rares (APT, AS, AHC, APD) [32].

2.4. Corps du pancréas

Au niveau du col du pancréas, l'artère pancréatique dorsale (APD), grosse branche de l'artère splénique (AS), assure la vascularisation de la région. Comme mentionné plus haut (cf. « Artère splénique »), l'APD donne naissance à deux branches : une droite qui formera l'arcade pré-pancréatique de Kirk (double dans 10% des cas) avec une branche de l'artère pancréatico-duodénale supérieure antérieure (APDSA), et une gauche qui formera l'artère pancréatique transverse (APT) (fig.14) [8, 14].

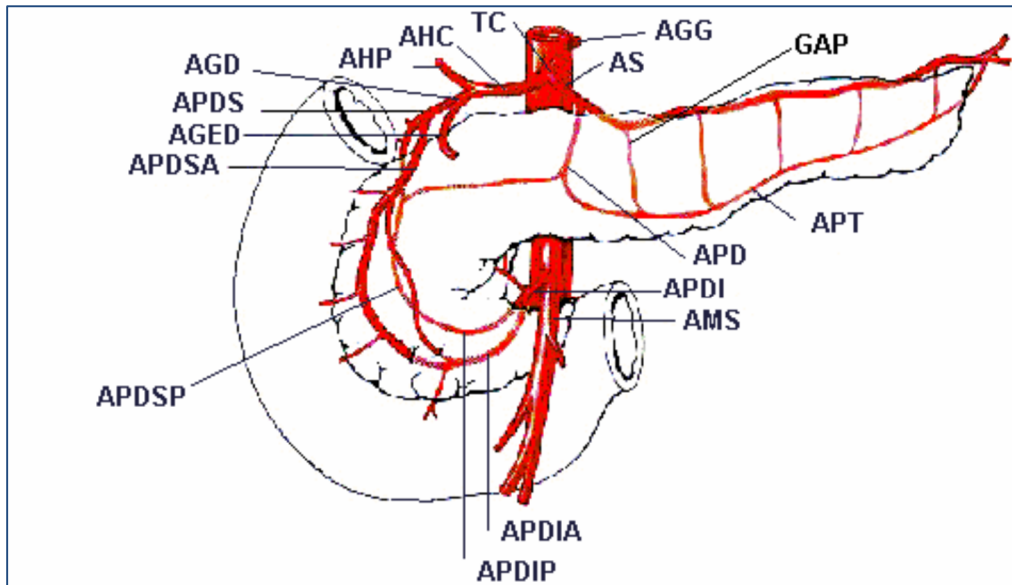


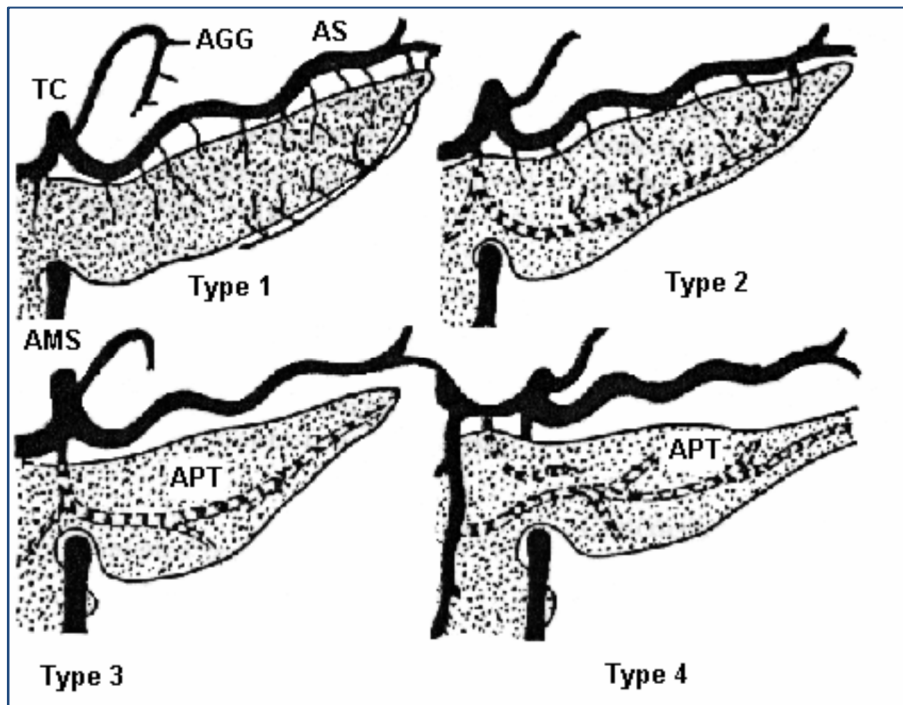
Figure 14: Vascularisation du corps et de la queue du pancréas (modifié de Loeweneck et al)[24]

APDSP: artère pancréatico-duodénale supérieure postérieure; APDSA: artère pancréatico-duodénale supérieure antérieure; APDI: artère pancréatico-duodénale inférieure; AGD: artère gastro-duodénale; AHC: artère hépatique commune; TC: tronc coeliaque; AS: artère splénique; AMS: artère mésentérique supérieure; AGED: artère gastro-épiplœique droite; AGG: artère gastrique gauche; APD: artère pancréatique dorsale; GAP: grande artère pancréatique; APT: artère pancréatique transverse.

En ce qui concerne le corps à proprement parler, l'AS (cf. « Artère splénique ») donne naissance à une ou plusieurs GAP et à de multiples branches perpendiculaires, s'anastomosant avec l'APT [4, 8, 14, 24]. Cependant, il existe de nombreuses variations :

4 principaux types d'arcade corporéo-caudale ont pu être mis en évidence (fig.15) :

- type I (25%) : l'APT n'existe pas et la vascularisation du corps et de la queue est assurée entièrement par l'AS et ses branches terminales.
- type II (50%) : l'AS est associée à une ou plusieurs APT, anastomosées à leurs extrémités distales.
- type III (25%) : une ou plusieurs APT existent et vascularisent le corps et la queue du pancréas, mais il n'existe pas d'anastomose entre l'APT et l'AS à leurs extrémités distales.
- type IV (rare) : les APT prennent dans ce cas leurs origines dans l'artère hépatique ou dans l'AGD. Il n'existe pas d'anastomose distale [11, 14].



**Figure 15: Variations de la vascularisation pancréatique corps-caudale
(adapté de Carles et al)[14]**

TC: tronc coeliaque; AGG: artère gastrique gauche; AS: artère splénique; AMS: artère mésentérique supérieure; APT: artère pancréatique transverse.

2.5. Queue du pancréas

Habituellement, les vaisseaux pour la queue sont multiples (artères pancréatiques caudales [7], APC) (68% des cas), provenant de l'AS (21% des cas), de l'artère gastro-épiploïque gauche (20%), du tronc spléno-gastro-épiploïque (50% des cas), ou des branches spléniques supérieure ou inférieure (9% des cas).

Ils entrent dans le pancréas immédiatement et s'anastomosent richement avec la GAP et l'APT [8, 24].

2.6. Drainage veineux

Nous nous baserons essentiellement sur les études de Mourad et al [36], qui propose une classification complète du drainage veineux de la tête du pancréas. Cette classification a le mérite de rester fonctionnelle et de correspondre, le plus souvent, à la dénomination internationale.

Schématiquement, le drainage veineux de la région duodénale et de la tête pancréatique peut être divisé en 2 territoires : l'un antérieur et l'autre postérieur. Chacun de ces 2 territoires est drainé par 2 vaisseaux : les veines pancréatico-duodénales supérieure antérieure et inférieure antérieure (VPDSA et VPDIA) et les veines pancréatico-duodénales supérieure postérieure et inférieure postérieure (VPDSP et VPDIP [5, 7, 33, 36, 37]).

Pratiquement, le territoire postéro-supérieur se draine dans la veine porte, et le territoire antéro-inférieur se draine dans la VMS [36, 38, 39].

Le tronc gastro-colique de Henle (TGC) est sujet à plusieurs variations anatomiques, et n'est pas constant (46-89%). En règle générale, il correspond à la réunion de la veine gastroépiploïque droite, de la veine colique supérieure droite et de la VPDSA (fig.16) [37, 38, 40].

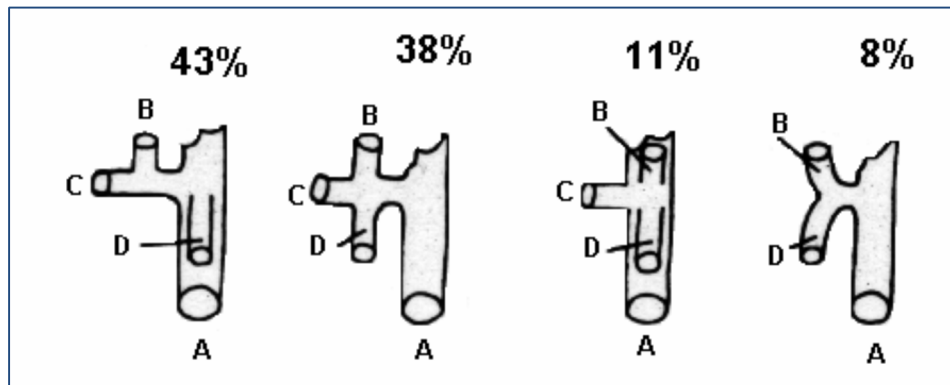


Figure 16: Variation du tronc gastro-colique de Henle (modifié de Lange et al) [38]

A: veine mésentérique supérieure; B: veine gastro-épiploïque droite; C: veine pancréatico-duodénale supérieure antérieure; D: veine colique supérieure droite.

La VPDSA, présente dans 98% des cas [37], draine la partie antéro-supérieure de la tête du pancréas et du duodénum. La veine peut être solitaire (50% des cas) ou multiple (avec un nombre variant de 2 à 5). La VPDSA peut drainer la région pancréatico-duodénale de deux façons différentes [36] (fig.17):

- type I (44% des cas) : la ou les veines collectent le sang de la partie supérieure du duodénum et son angle, les deux tiers proximaux du 2e duodénum, avec le pancréas adjacent. Elles s'anastomosent avec la VPDIA (formant une arcade), et se jettent dans le TGC (70%), dans la veine gastro-épiploïque droite (20%), la veine mésentérique supérieure (VMS, 5%), ou le confluent porto-mésentérique (5%).

- type II (56% des cas) : la veine draine le même territoire, avec en plus la totalité du 2e duodénum et son angle inférieur, et le tiers proximal du duodénum horizontal. Elle s'anastomose avec la VPDIA via une arcade antérieure (60%

des cas), ou non, puis se jette dans le TGC. Dans 8% des cas, la VPDSA s'anastomose directement avec la VPDIP, se jetant ensuite dans le TGC, ou dans la VMS [36].

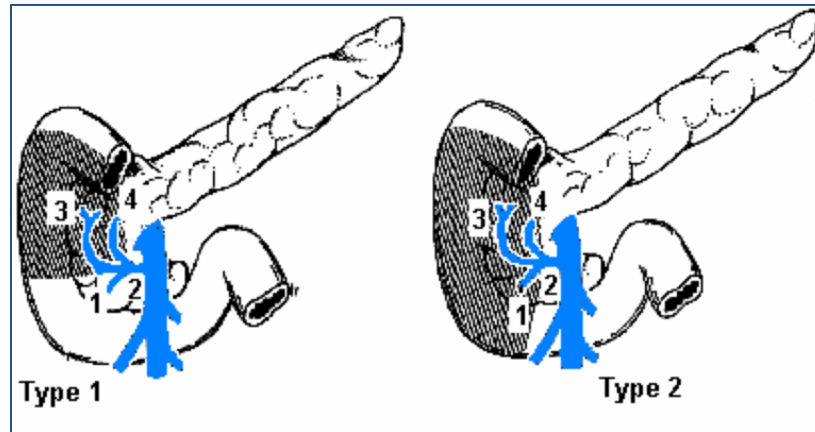


Figure 17: Territoires drainés par la veine pancréatico-duodénale supérieure antérieure (modifié de Mourad et al) [36]

1: veine colique supérieure droite ; 2: tronc gastro-colique; 3: veine pancréatico-duodénale supérieure antérieure; 4: veine gastro-épiplœique droite.

La VPDIA est retrouvée dans 62% des cas, et draine la partie antéro-inférieure de la tête du pancréas. Elle peut drainer la région de 4 façons différentes [36] (fig.18) :

- type I (11% des cas) : la veine ne draine que la partie horizontale du duodénum et du pancréas adjacent. Elle se jette soit dans la première veine jéjunale, soit dans le TGC.
- type II (21% des cas) : la veine draine également la partie ascendante du 4e duodénum. Elle se jette dans la VMS (50%), ou dans la 1ère ou 2e veine jéjunale, ou dans le TGC.

- type III (57% des cas) : la veine draine en plus la partie inférieure du duodénum descendant. Elle se termine dans le TGC (50%), la VMS (21%), la veine supérieure colique droite (7%), et la veine gastro-épiplœique droite (3%).
- type IV (11% des cas) : la veine draine les deux tiers inférieurs du 2e duodénum. Elle se jette dans la VMS et dans le TGC [36].

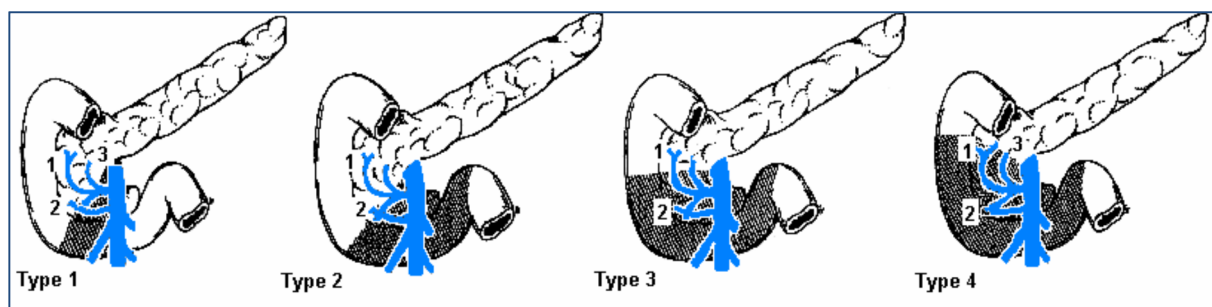


Figure 18: Territoires drainés par la veine pancréatico-duodénale inférieure antérieure (modifié de Mourad et al) [36]

1: veine pancréatico-duodénale supérieure antérieure; 2: veine pancréatico-duodénale inférieure antérieure; 3: veine gastro-épiplœique droite.

La VPDSP est considérée comme relativement constante (88%) [7, 37], et représente la veine la plus importante pour la face postérieure du duodénum et de la tête du pancréas. La VPDSP se jette toujours dans le tronc de la veine porte, soit postérieurement, soit sur son bord droit. A nouveau, 4 types de drainage sont possibles [36] (fig.19) :

- type I (9% des cas) : la veine est peu développée, et ne draine que le 1er duodénum, l'angle supérieur et le premier tiers proximal du 2e duodénum. Elle forme une arcade postérieure avec la VPDIP.

- type II (50% des cas) : la veine draine les trois quarts du 2e duodénum. Elle forme également une arcade postérieure avec la VPDIP.
- type III (22% des cas) : le territoire drainé s'étend jusqu'à l'angle inférieur, et le 1er tiers du 3e duodénum. Dans 50% des cas, il n'y a pas d'anastomose avec la VPDIP.
- type IV (18% des cas) : la veine assure le drainage complet de la face postérieure de la tête du pancréas et du duodénum. La VPDIP est absente ou très grêle [36].

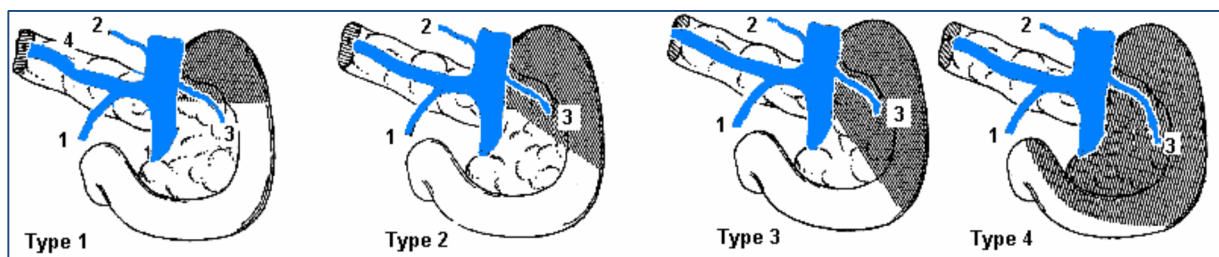


Figure 19: Territoires drainés par la veine pancréatico-duodénale supérieure postérieure (modifié de Mourad et al) [36]

1: veine mésentérique inférieure; 2: veine gastrique gauche; 3: veine pancréatico-duodénale supérieure postérieure.

La VPDIP est retrouvée dans 86% des cas. Elle collecte la partie inféro-postérieure de la tête du pancréas et du duodénum. La VPDIP se jette dans la VMS (55%), la 1ère ou la 2e veine jéjunale (27%), la veine porte (5%) ou la veine iléo-colique (2%). 3 types de drainage doivent être distingués [36] (fig.20):

- type I (10% des cas) : la veine draine le 3e duodénum, l'angle inférieur, les deux tiers distaux du 2e duodénum. Habituellement, la VPDSP est peu développé dans ce cas.
- type II (58% des cas) : le territoire est le même que dans le type I, si ce n'est que seulement un tiers distal du 2e duodénum est drainé au lieu des deux tiers.
- type III (32% des cas) : la VPDIP est peu développée et ne draine que la moitié distale du 3e duodénum [36].
-

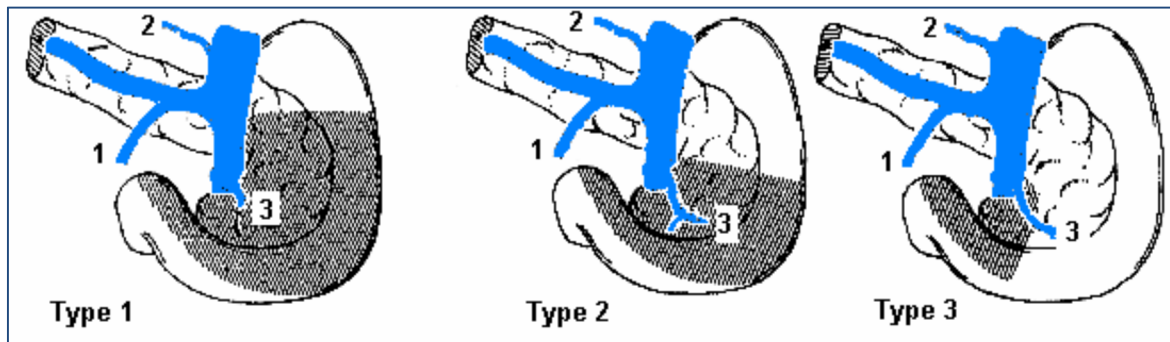


Figure 20: Territoires drainés par la veine pancréatico-duodénale inférieure postérieure (modifié de Mourad et al) [36]

1: veine mésentérique inférieure; 2: veine gastrique gauche; 3: veine pancréatico-duodénale inférieure postérieure.

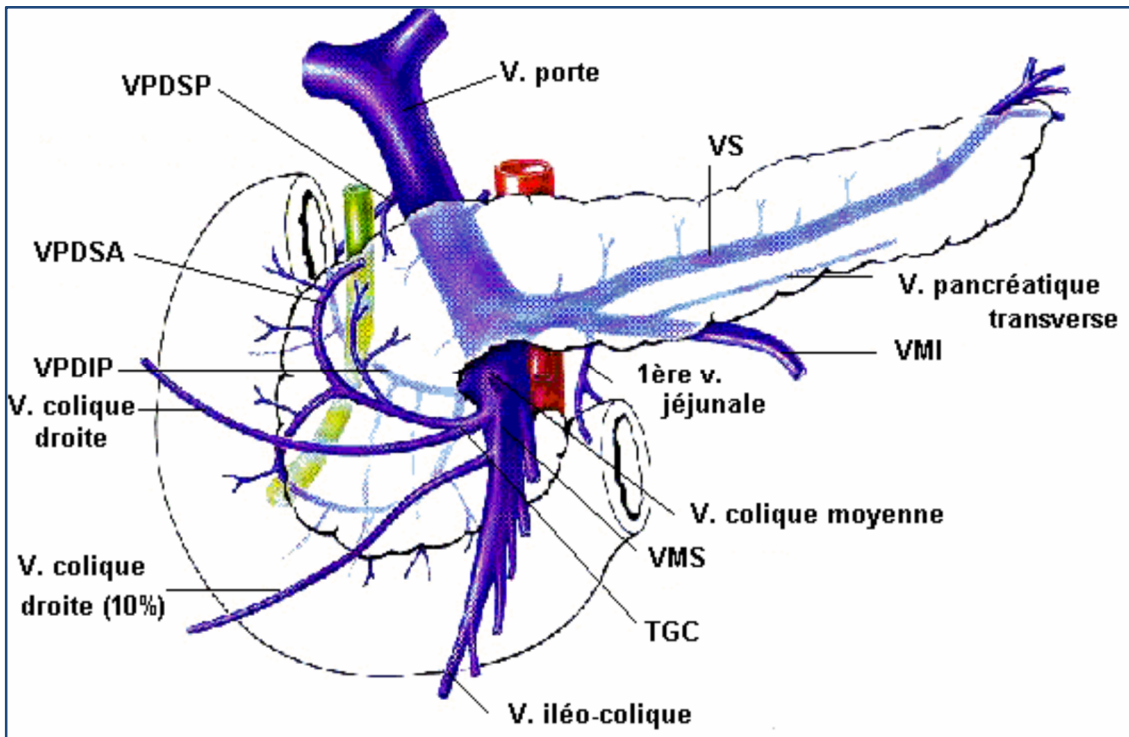


Figure 22: Drainage veineux du pancréas (modifié de Loeweneck et al)[24]

VPDIP: veine pancréatico-duodénale inférieure postérieure; VPDSA: veine pancréatico-duodénale supérieure antérieure; VPDSP: veine pancréatico-duodénale supérieure postérieure; VS : veine splénique; VMI: veine mésentérique inférieure ; VMS: veine mésentérique supérieure; TGC: tronc gastro-colique.

En ce qui concerne le corps et la queue du pancréas, le drainage se fait principalement dans la veine splénique (VS), via de multiples (de 3 à 11) veines pancréatiques [7, 24] (fig.22).

Dans 46-60% des cas, une veine pancréatique transverse est présente, et rarement elle est dupliquée. Elle se jette dans la veine mésentérique inférieure (VMI, 78%) (fig.22), dans la VMS (17%) ou dans la veine colique moyenne (4%). D'autres veines participent au drainage de la région corporéo-caudale : la veine gastrique gauche, la veine gastrique postérieure, la VMI, le tronc portal, la veine gastrique droite, la 1ère veine jéjunale et la veine gastroépiploïque droite [24, 36].

Concernant le col du pancréas, les veines du col, inférieures et supérieures, sont inconstantes, et se jettent principalement dans la VMS ou dans la veine porte [5, 15, 36]

Enfin, des anastomoses porto-rétropéritonéales (veines de Retzius) existent en arrière du duodénum, formant un shunt porto-cave en cas d'hypertension portale [15].



Observation clinique



Il s'agit de monsieur B.H âgé de 38 ans, sans antécédents particuliers.

Le début de la symptomatologie remonte à 1 mois (08/2015) avant le diagnostic par l'apparition d'une diarrhée faite de 15 à 20 selles liquidiennes/jour, qui n'était pas maîtrisée malgré les traitements symptomatiques donnés, associée à des vomissements bilieux abondants, non rythmés par les repas, sans autres signes digestifs associés, cette symptomatologie motivé le patient à consulter aux urgences de l'hôpital.

L'examen à l'admission a révélé une altération importante de l'état général du patient avec un amaigrissement de 10 Kg en 1 mois, le poids actuel étant de 45kg, avec signes de déshydratation (soif, hypotension à 8/5 et pli cutané). Sur le plan digestif, hormis la diarrhée aqueuse, la palpation abdominale retrouve une volumineuse masse du flanc gauche arrondie, à surface irrégulière, mobile par rapport au plan superficiel, fixée au plan profond le reste de l'abdomen étant normal. Les aires ganglionnaires sont libres Le reste des examens cardiovasculaires et pulmonaires étaient sans particularité.

Le bilan hydroélectrolytique était perturbé :

- La kaliémie à 2,99 mEq/l ;
- La natrémie était diminuée à 133 mEq/l (N=136-145), on notait une hypochlorémie à 108 mEq/l ;
- Une hypoprotidémie à 48 g/l ;
- Réserve alcaline à 13 mEq/l.

L'échographie abdominale du 13/08/15 a montré:

- Une masse hétérogène tissulaire et kystique avec des calcifications au niveau du flanc gauche, mesurant 12 cm et paraissant indépendante de la rate ;
- Le pancréas étant mal exploré en raison des gaz intestinaux
- Une distension colique importante avec stase intestinale ;
- Le foie, la vésicule biliaire et la rate sont d'aspect normal ;
- Un discret épanchement sous hépatique est noté.

Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été réalisée le 13/08/15 et a montré une hernie hiatale sans œsophagite et une muqueuse érythémateuse au niveau fundique et antral. La colonoscopie a montré une muqueuse d'aspect normal en dehors d'une compression extrinsèque à 28 cm de la marge anale. Des biopsies multiples ont été effectuées.

Le scanner Thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste a été fait et a objectivé la présence de (Cf. Figures 23 jusqu'à 29) :

- Une volumineuse masse intra-péritonéale du flanc gauche hétérogène avec nécrose centrale et calcification périphérique se rehaussant en périphérique après injection. Elle mesure 11,6*9,8*14 cm
- Elle a un contact intime avec le pancréas sans liseré de séparation.
- Elle refoule le tronc spléno-mésoraïque qui reste perméable, et reste à distance de l'artère splénique.
- Elle refoule les anses digestives adjacentes.
- Foie de taille normale, de contours réguliers et de densité homogène.
- Absence d'adénomégalie intra ou rétro-péritonéale.
- Une thrombose partielle de la VCI.

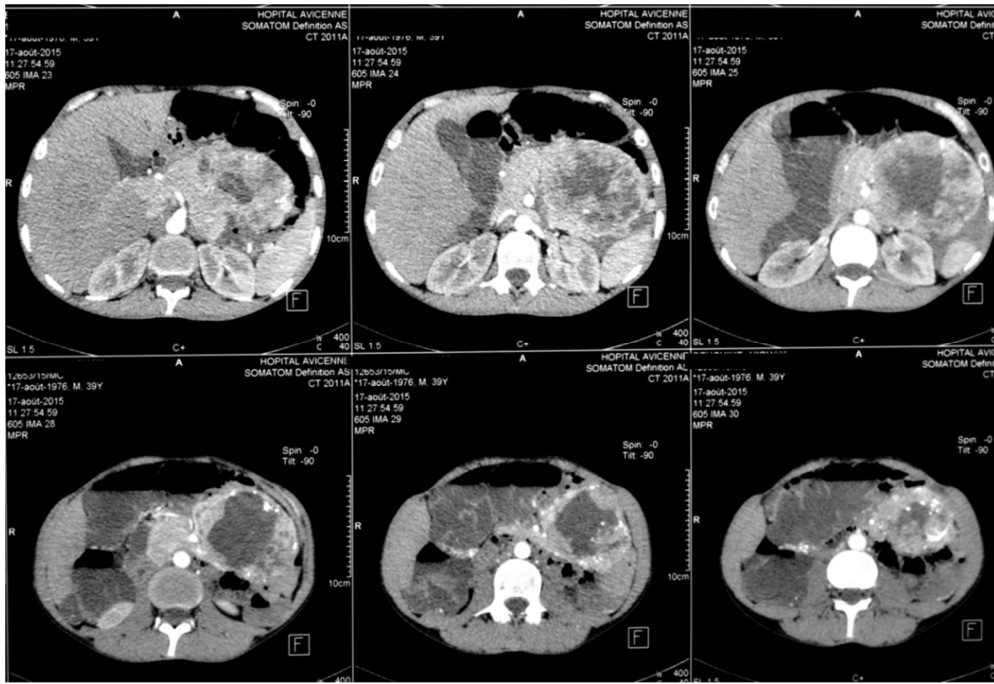


Figure 23: TDM après injection de produit de contraste- Prise de contraste de la masse pancréatique

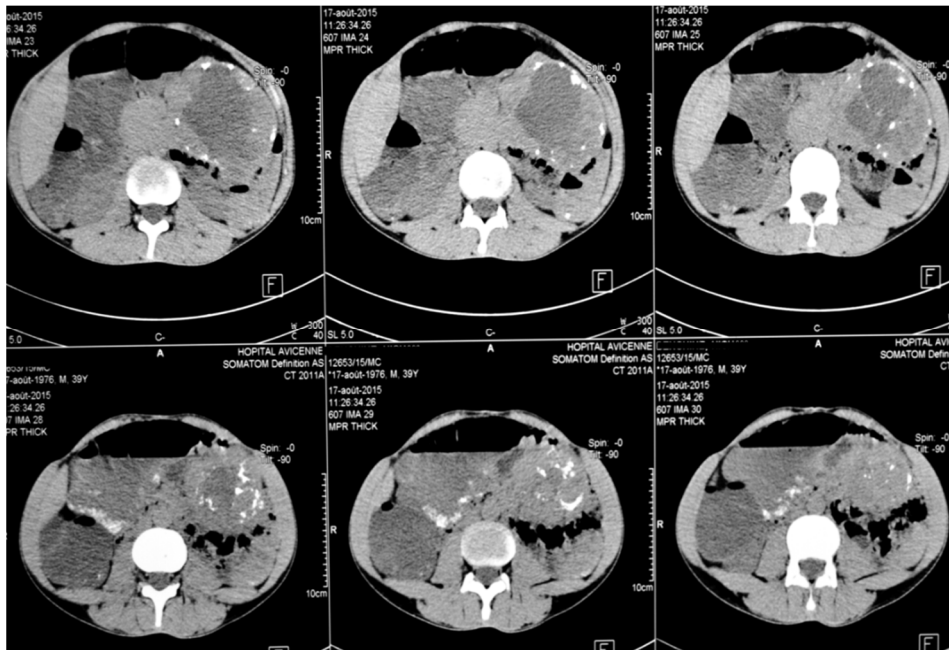


Figure 24: TDM après injection de produit de contraste – Prise de contraste périphérique de la masse pancréatique

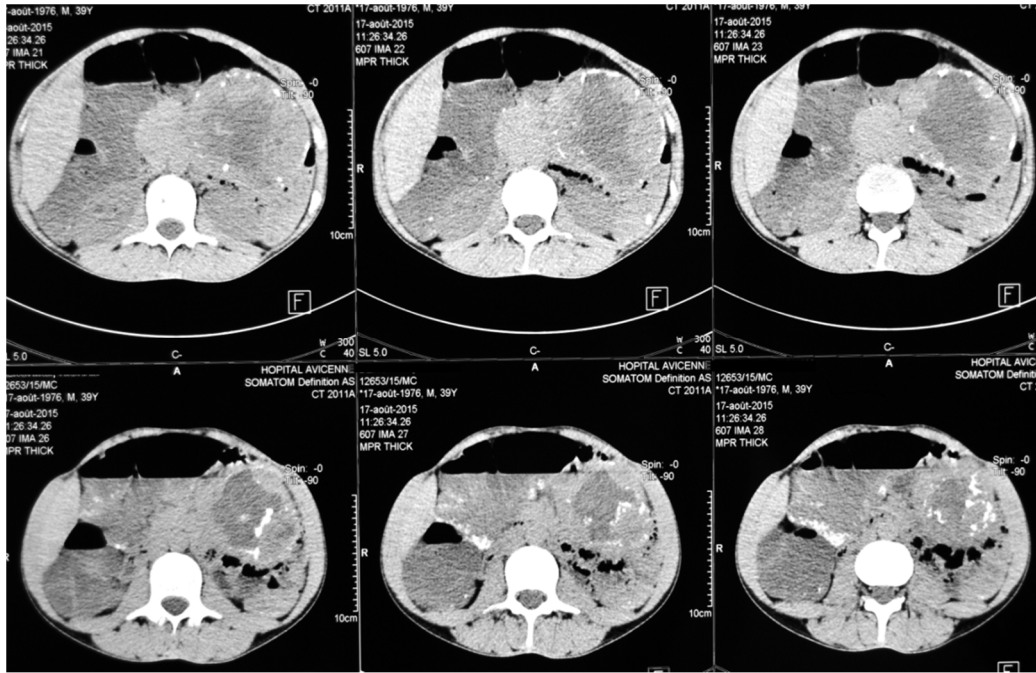


Figure 25: TDM abdominale sans injection de produit de contraste-coupes axiales

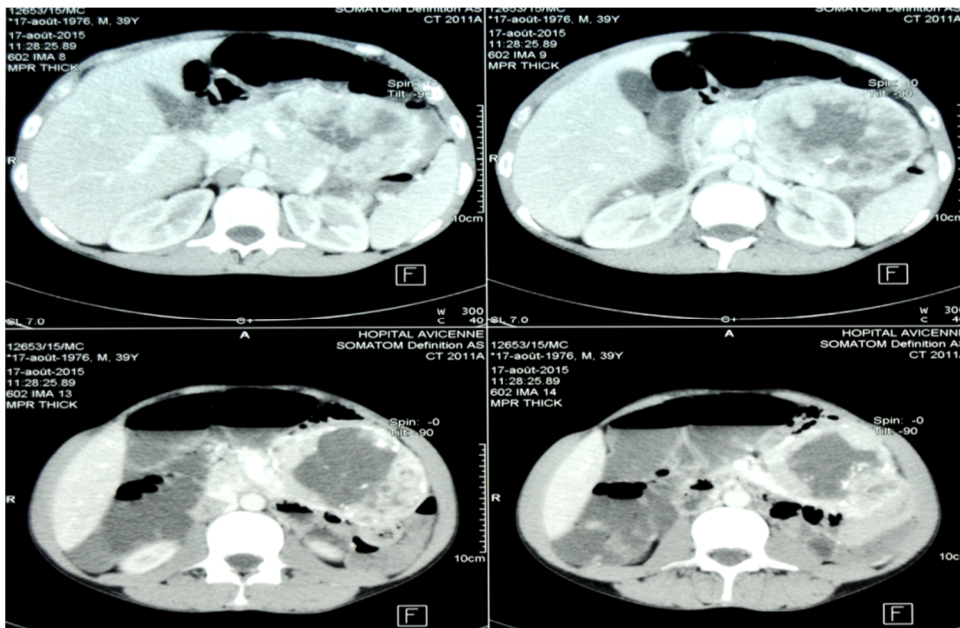


Figure 26: TDM après injection de produit de contraste- Prise de contraste au niveau de la masse pancréatique

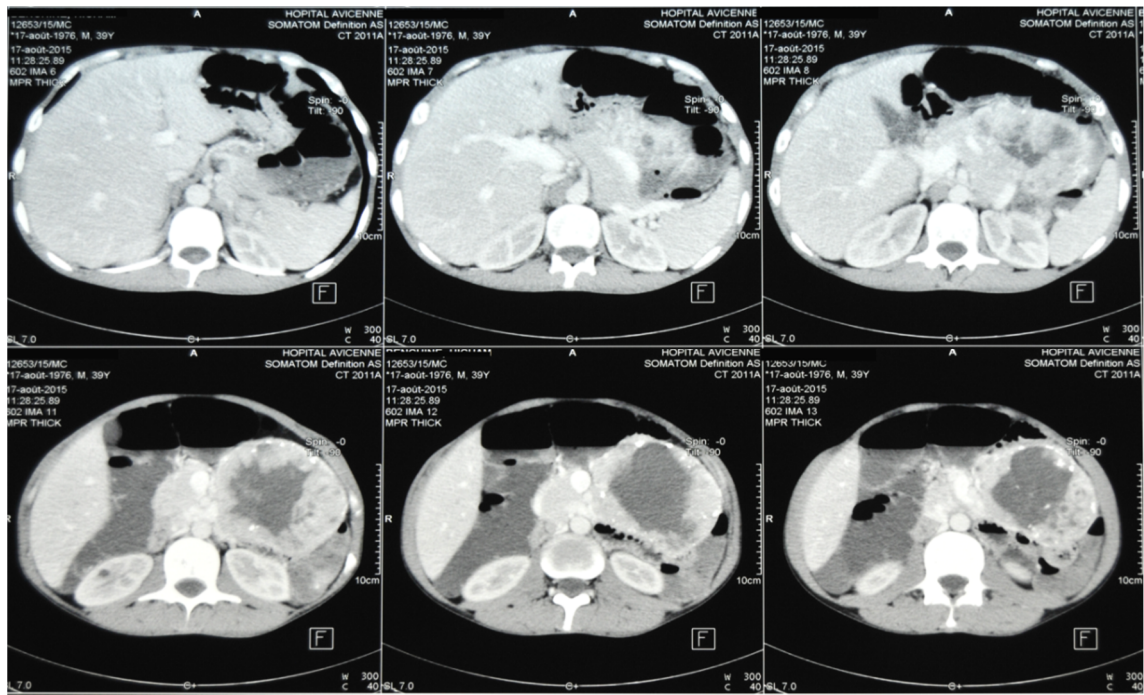


Figure 27: TDM avec injection de produit de contraste -Prise de contraste au niveau de la masse pancréatique

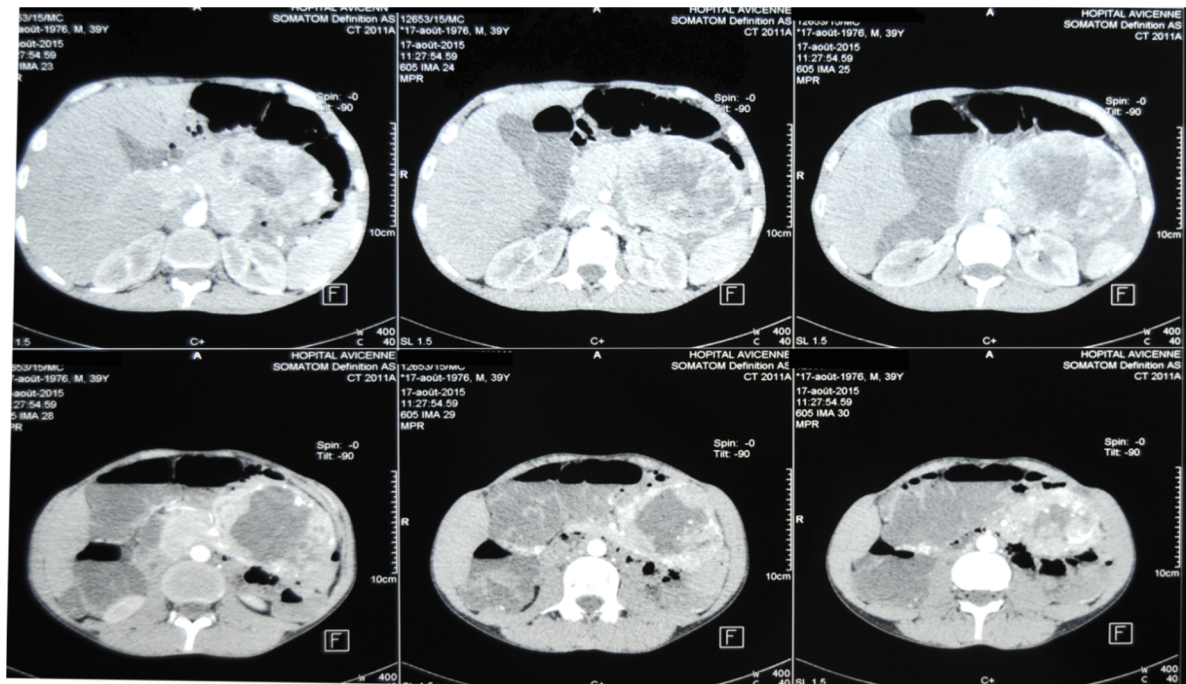


Figure 28: TDM avec injection de produit de contraste

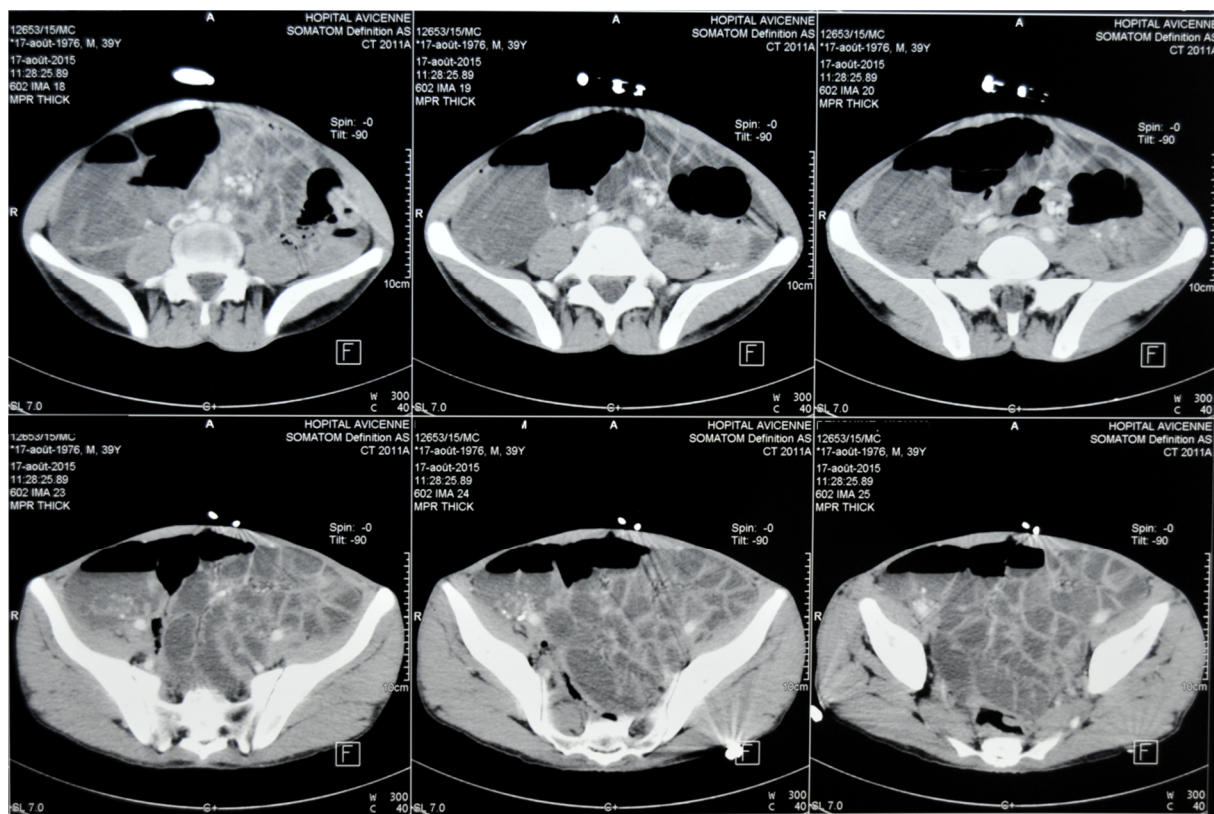


Figure 29: TDM pelvienne après injection de produit de contraste

Le bilan biologique était sans particularités.

Les marqueurs tumoraux étaient normaux (Ag CA19.9 =27,6 UI/ml et ACE=3,36ng/ml)

Le patient a été opéré le 03/09/2015 avec le diagnostic d'un vipome pancréatique. L'exploration chirurgicale a découvert une volumineuse tumeur polylobée encapsulée à développement dans le mésocolon transverse et dans la racine du mésentère intimement accolée à la veine et à l'artère mésentériques supérieures, à la VCI sous hépatique et à l'artère colica média, à point de départ pancréatique (bord inférieur du corps du pancréas), avec une dilatation importante des anses grêles et coliques, de multiples ADP du mésentère et du mésocolon d'allure inflammatoire.

Le patient a bénéficié d'une résection monobloc de la tumeur et de la partie inférieure du corps du pancréas (Cf. Figure 30).

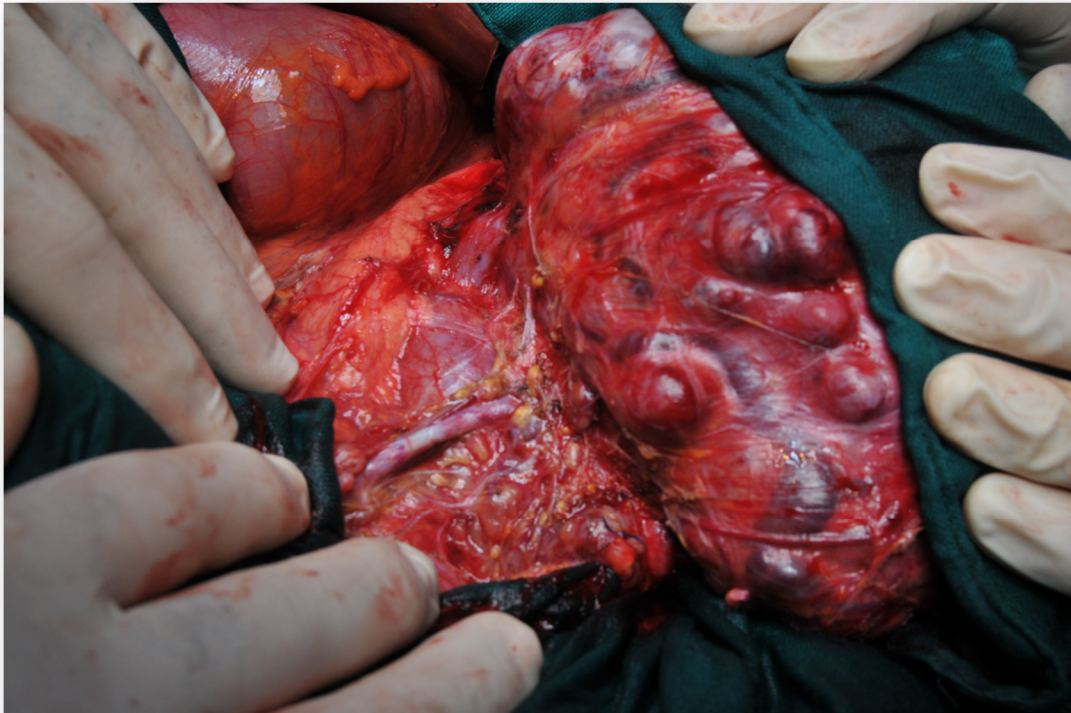


Figure 30: Vue peropératoire de la masse tumorale

L'étude anatomopathologique de la pièce de résection du 04-09-15 a montré:

▪ **A l'étude macroscopique** une masse tumorale pesant 640g mesurant 15/14/11cm, encapsulée et polypoïde. A la coupe on note la présence d'un aspect jaunâtre avec remaniements hémorragiques et nécrotique (Cf. Figures 31).



Figure 31: Pièce opératoire de tumorectomie de la tumeur pancréatique

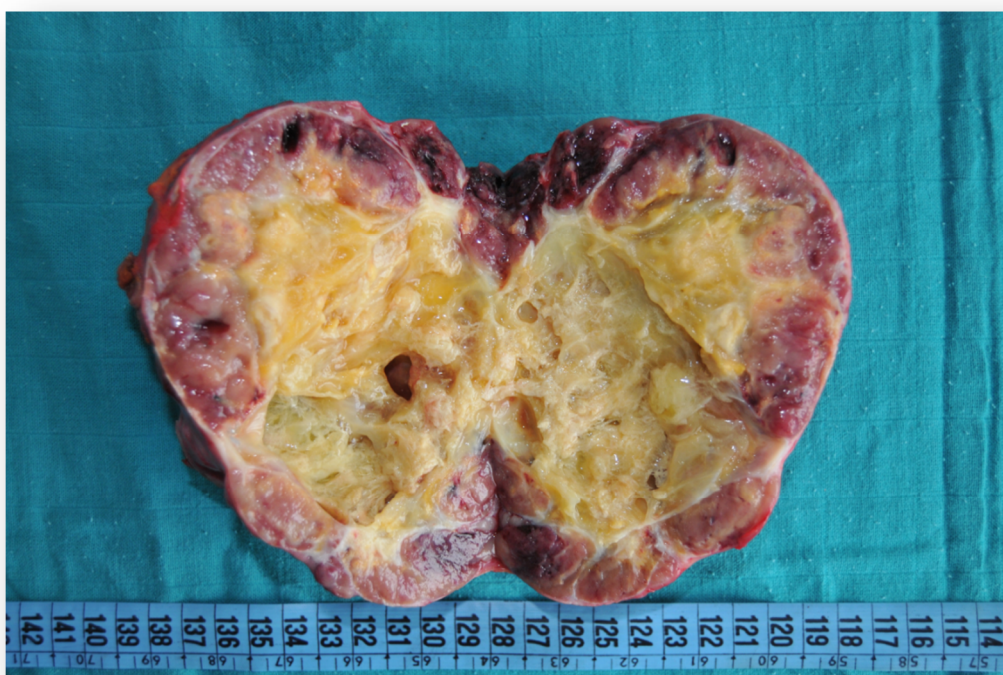
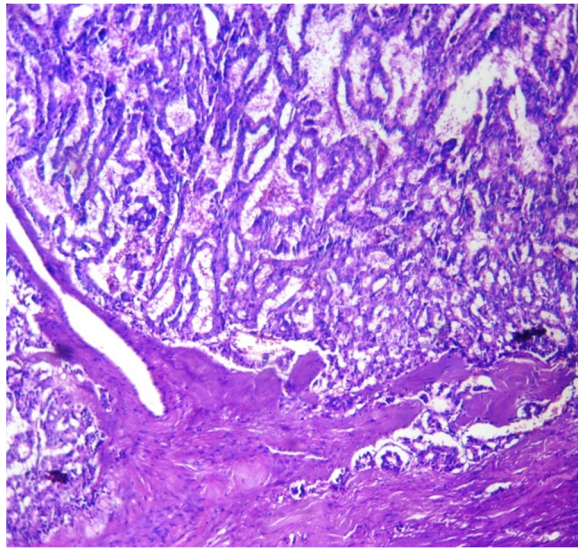


Figure 32: Pièce opératoire de tumorectomie de la tumeur pancréatique

▪ **A l'étude histologique,** l'examen histologique des différents prélèvements réalisés au niveau de la tumeur montre une prolifération tumorale faite de cellules globalement monomorphes dotées de noyaux ronds et vésiculeux, d'un fin nucléole et d'un cytoplasme basophile. Les figures de mitoses sont estimées à 2 mitoses par 10 champs au fort grossissement. Ces cellules s'agencent en lobules bien circonscrits et entourés par un stroma fibrovasculaire. On ne note pas d'emboles vasculaires ni d'images d'engainement périnerveux. Il n'existait pas d'effraction capsulaire (Cf. Figures 32 et 33).



*Figure 33: Prolifération tumorale assez monomorphe agencée en lobules.
(Hemalin-éosine Gx 40)*

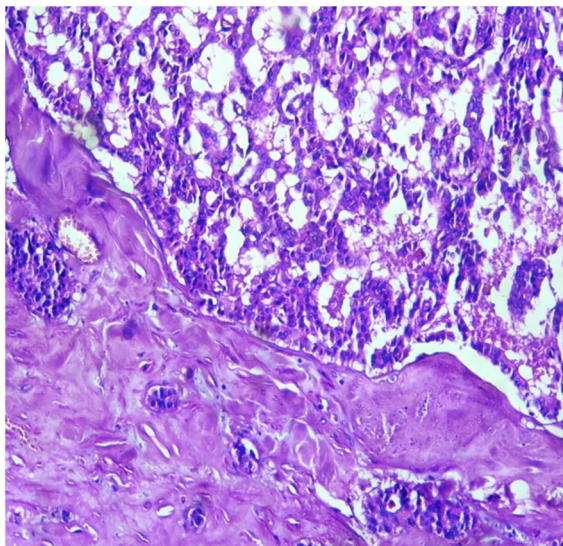


Figure 34: Cellules s'agencant en lobules bien circonscrits au sein d'un stroma fibro-vasculaire. (Hemalin-éosine Gx 100)

En conclusion, il s'agissait d'une tumeur neuro-endocrine bien différenciée G1 avec absence, d'embolies vasculaires, d'images d'engainement périnerveux et d'effraction capsulaire.

Les suites opératoires étaient simples.

Le patient est suivi régulièrement dans notre service. Il est asymptomatique sur le plan clinique. Les examens scanographiques fait en 2016 et en 2017 montrent un pancréas homogène, sans lésion nodulaire pancréatique (on ne note notamment pas de prise de contraste nodulaire au temps artériel précoce) (Cf. figure 35 jusqu'à 38)

AngioTDM abdominale de contrôle : 2016-03-04

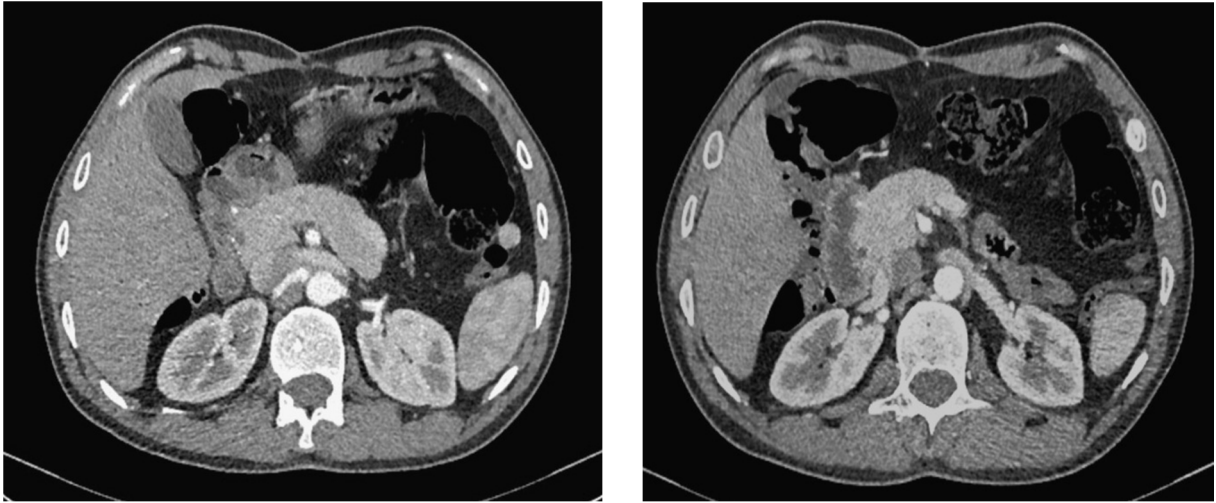


Figure 35: TDM abdominale-montrant un pancréas homogène , sans lésion nodulaire pancréatique



Figure 36: TDM abdominale-coupe axiale

TDM abdominale de contrôle (2017)

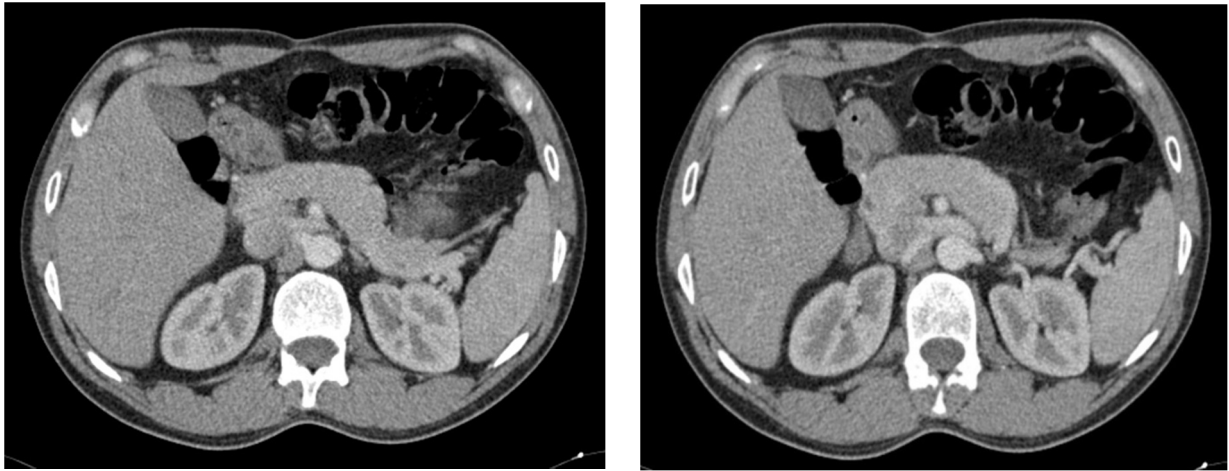


Figure 37: TDM abdominale-montrant un pancréas homogène, sans lésion nodulaire pancréatique

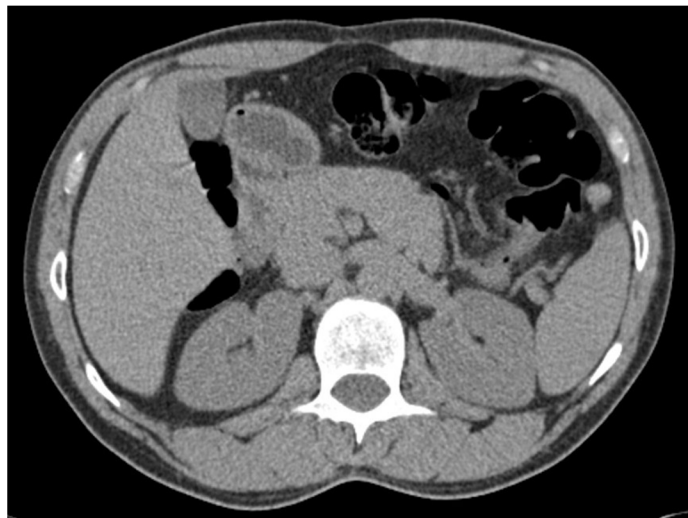


Figure 38: TDM abdominale, montrant un pancréas homogène



*Discussion et
revue de la littérature*



A. Données générales fondamentales

1. Système neuroendocrinien

Le concept de système neuroendocrinien est basé sur l'observation d'une part de la découverte du caractère sécrétoire de certains neurones (neurosecrétion) et d'autre part, sur la mise en évidence au niveau des cellules périphériques d'apparence épithéliale, de réactions identiques ou voisines de celles observées au niveau du système nerveux central [42]

2. Tumeurs neuroendocrines TNE

2.1. Définition

Les tumeurs neuroendocrines se définissent par un phénotype commun caractérisé par l'expression des marqueurs protéiques et par la production de peptides et de dérivés d'amines [42].

Les tumeurs neuro-endocrines sont des tumeurs qui indépendamment de leur siège et de leur origine embryologique, ont des caractéristiques morphologiques, histochimiques, immunohistochimiques et fonctionnelles communes.

Ces tumeurs incluent les apudomes mais également toutes tumeurs décrites au niveau de la plupart des organes: col de l'utérus, endomètre, ovaire, sein, prostate, sinus, larynx, glandes salivaires, peau.

Actuellement, il est admis que les cellules neuroendocrines du tube digestif, du pancréas et de l'appareil respiratoire ne dérivent pas de la crête neurale mais sont d'origine endodermique [42].

2.2. Diagnostic

Il repose sur l'examen anatomopathologique [42]:

- En microscopie optique (MO) : mise en évidence des propriétés argentaffine et argyrophile.

- En microscopie électronique (ME) : mise en évidence de granules de sécrétion, caractéristiques des cellules neuroendocrines. Habituellement, ces granules présentent une membrane et un corps dense central dont l'aspect est variable en fonction du type cellulaire. Toutefois, dans les tumeurs, la morphologie des grains de sécrétion n'est pas toujours conservée et la ME permet rarement de caractériser la ou les sécrétions. Les cellules endocrines contiennent également des petites vésicules claires, analogues aux vésicules synaptiques des neurones [43].

- En immunohistochimie : mise en évidence grâce à des anticorps monoclonaux des marqueurs neuroendocriniens généraux (neuron specific enolase (NSE), chromogranine A, synaptophysine) et des marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser les produits de sécrétion (hormones peptidiques et amines biogènes) [44].

2.2.1. Argentaffinité et argyrophilie

- Argentaffinité : les cellules endocrines sont rarement visibles sur les colorations usuelles lorsqu'elles sont isolées. Pour ce faire, on a recours à des techniques d'imprégnation argentique. Elles permettent la mise en évidence des caractères argentaffine et argyrophile de la plupart de ces cellules [42]. L'argentaffinité, mise en évidence par la réaction de Fontana-Masson, caractérise la capacité d'une cellule à capter et à réduire les ions d'argent. De nombreuses cellules endocrines ne sont pas argentaffines. Cette propriété est liée

à la présence de sérotonine dans la cellule [43]. C'est une méthode très spécifique mais peu sensible.

▪ **Argyrophilie** : cette propriété mise en évidence par diverses techniques, en particulier la réaction de Grimelius, caractérise la capacité à fixer des ions argent préalablement réduits. De nombreuses cellules endocrines sont argyrophiles mais non argentaffines ; cette réaction est beaucoup plus sensible. Cette propriété semble liée à la présence de chromagranine.

2.2.2. Marqueurs généraux des TNE

Ces marqueurs permettent d'affirmer le diagnostic de TNE et sont de plus en plus nombreux. Ils peuvent être regroupés en 3 groupes [42] :

▪ **Les marqueurs cytosoliques :**

- **Neuron specific enolase (NSE)** : dosé en routine, c'est le plus connu. Il s'agit d'une enzyme cytoplasmique de la glycolyse. Ce marqueur est indépendant des grains de sécrétions. Il est positif dans 64% des TNE métastasées donc un taux normal exclu pas le diagnostic de TNE [42] La signification de son augmentation sérique n'est pas univoque: elle traduit probablement plus une perte de l'intégrité cellulaire, qu'un reflet du volume tumoral [42].
- **Protein gene product 9.5 (PGP 9.5) et protéine 7B2** : ne sont pas utilisés en pratique courante. La PGP 9.5 est une protéase cytoplasmique, le plus souvent co-localisée avec la NSE. Sa fonction est inconnue; elle n'est pas très spécifique [43-44]. La protéine 7B2 a un rôle physiologique mal connu. Des anticorps monoclonaux ont été produits contre cette hormone [43-44].

▪ **Les marqueurs associés aux petites vésicules:**

- La synaptophysine : c'est une glycoprotéine membranaire de 38 KD qui est présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuroendocrines normales et néoplasiques. Elle ne dépend pas non plus du contenu de la cellule en grains de sécrétion.
- Autres marqueurs: synapsine, synaptogmine, SV 2, synaptobrevine, ne sont pas utilisés couramment [43-44].

▪ **Les marqueurs associés aux granules de sécrétion :**

- Les chromogranines A, B et C [42] : ce sont des protéines solubles de la matrice des grains de sécrétion; elles interviennent dans la maturation des peptides intra-granulaires et sont co-relarguées avec les produits de la sécrétion. Leur dosage n'est pas disponible en routine. Ce sont des marqueurs beaucoup plus sensibles que la NSE : ils sont positifs dans 80% des TNE digestives. Au sein de cette famille de glycoprotéine, le dosage de la chromogranine A semble plus intéressant.
- Les anticorps anti-chromogranines : ce sont des marqueurs très spécifiques des cellules neuro-endocrines normales et tumorales, mais pas très sensibles pour l'identification des TNE très peu différenciées car le marquage dépend du contenu en granule de la cellule.
- Les anticorps anti-CD 57(HNK 1, Leu 7) : marqueurs peu sensibles et peu spécifiques [43-44].

2.2.3. Marqueurs spécifiques

Ce sont des anticorps spécifiques qui permettent de détecter en immunohistochimie, la plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines normales et tumorales.

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

Une même hormone peut être sécrétée par plusieurs types cellulaires.

Ces marqueurs permettent de détecter ou de confirmer une sécrétion ectopique, comme par exemple, le VIP pour les tumeurs pancréatiques.

2.3. Siège et répartition

D'après les résultats d'une étude portant sur 349 TNE observés en 12 ans et excluant les TNE développées à partir d'organes neuroendocriniens (tumeurs de l'hypophysaire, de l'hypothalamus, des médullosurrénales, para-ganglionnaires, parathyroïdiennes) et les carcinomes bronchiques à petites cellules, on notait la répartition suivante [42-45]:

- Appendice: 30%
- Colon et le rectum: 16%
- Estomac: 14%
- Bronches: 12%
- Intestin grêle: 9%
- Pancréas : 6%
- Carcinome médullaire thyroïdien: 5%
- Tumeur à cellules de merkel de la peau: 1%

Plus rarement, on note des TNE développées au sein d'autres organes: thymus, sein, utérus, ovaire, testicule, épididyme, prostate, vessie, oesophage, canal anal, voies aériennes supérieures, arbre biliaire, parotide; exceptionnellement, le rein, qui normalement ne contient pas de cellules endocrines.

2.4. Classification des TNE

De nombreuses classifications ont été proposées, dont celle de Williams et Sandler en 1963 pour les TNE digestives, basée sur le siège et l'embryogenèse de ces tumeurs [44]

Les classifications retenues actuellement s'appuient sur les caractéristiques morphologiques, évolutives et fonctionnelles des TNE.

2.4.1. Classification morphologique

Initialement proposée pour les tumeurs broncho-pulmonaires, elle s'applique à toutes les TNE.

- Les TNE très bien différenciées (carcinoïdes typiques): elles ont une architecture insulaire, trabéculaire ou acineuse, avec parfois formation de rosettes. Les cellules épithéliales sont disposées dans un stroma souvent très dense, parfois calcifié, voire ossifié, d'abondance variable. Les cellules sont souvent de taille modérée, monomorphes; le rapport nucléocytoplasmique est peu élevé; les noyaux ont une chromatine finement granuleuse. Parfois les cellules sont de grande taille, avec un large cytoplasme éosinophile ou clair. Les mitoses sont rares «1 mitose pour 10 au grossissement 400 (G 400); il n'y a pas de nécrose, la tumeur est habituellement bien limitée, voire encapsulée, mais les images d'invasion vasculaires sont parfois observées.

▪ Les carcinomes neuroendocrines bien différenciés (carcinoïde atypique) : l'architecture générale est peu différente des précédentes. Les cellules ont un aspect proche de celui des précédentes mais avec un polymorphisme plus marqué. Des foyers de nécrose sont constamment présents. Le nombre de mitoses est en moyenne de 3 à 4 pour 10 au G*400.

▪ Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules: les cellules ont une assez grande taille, polygonales ou fusiformes. Il existe un large cytoplasme éosinophile. Le rapport nucléo-cytoplasmique est bas. La chromatine est grossièrement granuleuse. Les nucléoles sont toujours présents et parfois proéminents. Le nombre de mitoses est toujours élevé, en moyenne 6 par champ au G 400. On note la présence constante de nécrose, souvent en large foyer.

▪ Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules: les cellules sont de petite taille, rondes ou fusiformes. Il existe un agencement en nappes diffuses, infiltrantes, avec peu de stroma. Le rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Les noyaux sont hyper-chromatiques; la chromatine grossièrement granuleuse. Les nucléoles sont absents ou peu visibles. Le nombre de mitoses est toujours élevé > 2 au G 400. La nécrose est constante, tantôt avec une multitude de nécroses monocellulaires, tantôt faite de larges plages de nécrose de coagulation. Une incrustation des parois vasculaires par du matériel hématoxyphile correspondant à des débris de DNA est assez souvent présente.

Les deux premiers types correspondent à des TNE de bas grade de malignité; alors que les deux derniers à des TNE de haut grade de malignité

2.4.2. Classification morphologique complémentaire

- Les TNE de pronostic favorable = les TNE bien différenciées de moins de 2 cm (3cm pour l'insulinome) de diamètre, sans invasion vasculaire ni métastases.

- Les TNE de pronostic intermédiaire = les TNE bien différenciées, > à 2 cms de diamètre (> 3 cm pour l'insulinome) et/ou avec invasion vasculaire, et/ou avec métastases ganglionnaires.
- Les tumeurs de haut grade de malignité = carcinomes à grandes et petites cellules.

Toutefois, cette classification ne tient pas compte des particularités évolutives de la plupart des TNE. En effet les gastrinomes de petite taille sont souvent métastasés alors que les carcinoïdes appendiculaires sont souvent de grande taille et d'évolution presque toujours favorable.

2.4.3. Méthodes d'évaluation du potentiel évolutif

- Etude du contenu en ADN par cytométrie de flux.
- Recherche de produit de sécrétion ectopique tels que la chaîne a de l'BCG, l'ACTB considérés comme des éléments de pronostic péjoratif.
- Etude de la prolifération en immunohistochimie basée sur l'anticorps anti-PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) et surtout sur l'anticorps Ki 67 qui reconnaissent les cellules engagées dans le cycle cellulaires.

3. Les TNE digestives

Les principales TNE, et tout particulièrement celles pouvant donner le change avec le vipome, seront décrites au chapitre diagnostic différentiel.

3.1. Classification

❖ Les tumeurs carcinoïdes

❖ Les TNE pancréatiques

- L'insulinome
- Le gastrinome
- Le vipome

- Le glucagonome
- Les autres TNE pancréatiques extrêmement rares:
 - Le somatostatine
 - Le PPome
 - Les tumeurs à ACTH
 - Les tumeurs pancréatiques à sérotonine
 - Les tumeurs à GIP...

❖ Les néoplasies multiples

L'association à une NEM de type 1 (défini par l'association d'au moins 2 atteintes endocrines, bénignes ou malignes, simultanées ou successives) doit être systématiquement recherchée par le dosage du calcium ionisé et le dosage du PTHrP-84.

3.2. Caractéristiques anatomo et histopathologiques des TNE

3.2.1. Caractéristiques macroscopiques

- Siège : majoritairement dans le pancréas
- Nombre: le plus souvent unique, parfois multiples
- Taille:

+ Les tumeurs de grosse taille, >2 cm de diamètre, sont facilement détectées. Elles sont plus ou moins bien limitées, non encapsulées, et en continuité avec le parenchyme.

+ Les nodules <2 cm sont difficiles à détecter quand leur taille est inférieure à 0.5 cm. Ils sont soit superficiels, bien limités, presque encapsulés et énucléables, soit intra-organique et difficilement palpables.

- Pouvoir métastatique
- Couleur variable du gris-jaunâtre au rouge vif

3.2.2. Caractéristiques en microscopie optique

Les cellules sont argyrophiles et argentaffines. Les tumeurs présentent trois points essentiels:

- Tumeur à cellules régulières;
- Un agencement en cordons, en massif ou en travées;
- Stroma fibro-hyalin richement capillaries;
- Noyau régulier ou atypique selon les cellules;
- Mitoses variables.

Certaines de ces cellules tumorales expriment un profil très semblable à celui de cellules b (secrétant de l'insuline), des cellules a (secrétant le glucagon), cellules d (la somatostatine), ec (sérotonine), pp=f (polypeptide-pancréatique).

D'autres sécrétions hormonales sont dites ectopiques car non produites dans le pancréas normal telles que vip, gastrine sont décrits 4 types de structures histologiques correspondant aux variétés cellulaires a,b,c,d:

- Le type i la structure d'une tumeur carcinoïde de l'intestin
- Le type ii est formé de rubans étroits
- Le type iii a une structure acineuse ou alvéolaire
- Le type iv est indifférencié

3.2.3. Caractéristiques histochimiques

Outre les colorations conventionnelles, il est nécessaire de pratiquer les réactions histochimiques plus ou moins spécifiques des différents types de cellules endocrines du pancréas:

- Fuschine-paraldéhyde colore sélectivement les cellules β des insulinomes

- Coloration de Grimelius colore les cellules amino-peptido-sécrétantes, à l'exception des cellules β
- Coloration de Hellman: cellules D
- Réaction métachromatique au bleu de toluidine: cellules α

3.2.4. Caractéristiques immunocytochimiques

Elles sont basées sur l'utilisation d'anticorps anti-peptidiques.

Les anticorps polyclonaux sont obtenus par immunisation de l'animal à l'aide de peptides naturels ou de synthèse.

Ils permettent le dosage radio-immunologique dans le sang, les extraits de tissu ou tumeur congelés; mais aussi de localiser sur les coupes histologiques les sources cellulaires correspondantes: l'anticorps spécifique est fixé sur l'antigène peptidique intracytoplasmique puis après lavage et révélé par des procédés habituels de l'immunofluorescence ou de l'immuno-péroxydase [46]

3.2.5. Microscopie électronique conventionnelle

Elle met en évidence les caractéristiques morphologiques particulières aux cellules des tumeurs endocrines, à savoir, la présence intracytoplasmique de granules de sécrétion endocrine (granules sécrétoires)

Ces granules sont généralement ronds, mesurant de 50 à 500nm de diamètre et comportent une partie centrale dense, séparée de la membrane d'enveloppe par un halo clair.

L'examen ultrastructural peut également fournir dans une certaine mesure fournir des indications sur le type de peptide élaboré.

En effet, ceci par de l'observation morphologique fine des granules des cellules endocrines du tissu sain qui varie en fonction du type de peptide produit et peuvent devenir caractéristiques dans les stades matures; mais, pour les cellules tumorales les granules sont souvent anonymes car immatures [46]

3.2.6. En immunocytochimie ultrastructurale

Utilise des méthodes de d'immuno-marquage en ME.

On applique des anticorps spécifiques de chaque peptide sur des coupes ultra-fines et on caractérise ainsi le contenu de chaque granule, y compris des variétés morphologiquement anonymes.

B. Définition et nosologie du vipome

1. Vipome / choléra endocrine

Le vipome est une tumeur très rare appartenant à la famille des tumeurs neuroendocrines, initialement décrit par Priest et Alexander en 1957 comme une tumeur langerhansienne à cellules non beta avec diarrhée, et par Verner et Morrison en 1958 comme un syndrome de diarrhée profuse avec hypokaliémie qui lui a valu la dénomination de syndrome de Verner et Morrison (dénomination la plus communément retenue).

Par la suite, Murray et al. soulignent l'absence de sécrétion gastrique acide et plusieurs appellations ont été attribuée à cette entité: syndrome de diarrhée aqueuse avec achlorhydrie et hypokaliémie ou WDHA par les anglo-saxons (Watery Diarrhea Hypokaliemia Achlorhydria Syndrom), choléra pancréatique (par analogie avec la diarrhée liquidienne observée dans le choléra).

En 1973, Bloom isole un polypeptide intestinal vaso-actif, le VIP, secrété par la majorité de ces tumeurs dont la responsabilité dans la diarrhée profuse est confirmée en 1983, nous conduisant ainsi à les dénommer vipomes.

Cependant, très souvent celles ci sécrètent simultanément plusieurs hormones ou médiateurs telles que les prostaglandines PGE2 et F2u, calcitonine et polypeptide pancréatique (PP), et gastric inhibitory peptide(GIP), neurotensine, gastrine, peptide histidine-isoleucine(PHI) ; et parfois ne sécrètent pas de VIP.

Finalement le terme de choléra endocrine semble le plus approprié pour regrouper les syndromes cholériques d'origine pancréatique (choléra pancréatique = vipome pancréatique) et ceux d'origine extra-pancréatique, liés à

des tumeurs issues des crêtes neurales chez l'enfant (ganglioneurones, des ganglioneuroblastomes ou des neuroblastomes) ou plus rarement à des tumeurs extrapancréatiques non neurogéniques [47].

2. Le VIP

Le VIP est un neurotransmetteur décrit par Said et Mutt qui se comporte comme une hormone lorsqu'il est sécrété par un VIPome. C'est un peptide fait de 28 acides aminés, qui a une grande affinité pour des récepteurs situés au niveau des cellules muqueuses de l'intestin grêle et des cellules d'autres tissus. C'est le médiateur quasi exclusif de la diarrhée. Son mécanisme d'action sera développé dans le chapitre physiopathologie. [48-49]

C. Epidémiologie

1. Fréquence et incidence

Les TNEP sont des tumeurs rares, avec une incidence annuelle de 1 sur 100000 personnes. Elles représentent 7% de toutes les tumeurs neuroendocrines, et 1 à 2% des tumeurs du pancréas [50, 51, 52].

Le vipome pancréatique représente 3 à 4 % des tumeurs neuroendocrines pancréatiques.

Des données épidémiologiques récentes, provenant de plusieurs pays, suggèrent que l'incidence réelle des TNE pancréatiques a été sous-estimée et que de plus, elle est en augmentation rapide au cours des dernières décennies, Cette augmentation est en rapport soit avec le développement des moyens diagnostics, soit que c'est une réelle augmentation de l'incidence [53].

2. Répartition selon l'âge

Le choléra endocrine s'observe à tout âge, y compris chez l'enfant et le vieillard.

Chez l'adulte la moyenne d'âge lors du diagnostic est de 42-51 ans avec des âges extrêmes de 15 à 81 ans. Certaines études montrent une prédominance féminine de 54 à 66 %.

Chez l'enfant l'âge moyen est de 2-4 ans avec des extrêmes de 10 mois à 14 ans.

3. Répartition selon le sexe

Plusieurs données épidémiologiques ont montré une prédominance masculine [54, 55, 56] contrairement à d'autres études qui ont montré une prédominance féminine [57,58].

D. Données d'anatomopathologie et de physiopathologie

1. Anatomopathologie

1.1. Données macroscopiques

- Localisation: principalement au niveau du pancréas dans 80 à 90% des cas [59,60], jusqu'à 93% dans les travaux de Soga [61] ils siègent préférentiellement au niveau de la queue du pancréas (dans 42 à 78% des cas).

- Taille: les vipomes sont habituellement de grosses tumeurs uniques. Lors du diagnostic ils mesurent plus de 3 cms dans 78 % des cas [62], avec des extrêmes de 1 à 20 cms.

- Aspect: sont uniques dans 70 à 80 % des cas; plus rarement sous forme de tumeurs doubles ou multiples dans 7 % des cas ou s'intégrer dans 10 % des cas à une nœm de type.

▪ Malignité: dans différentes séries, 37 à 78 % des vipomes sont métastasés au moment du diagnostic avec le plus souvent des métastases ganglionnaires ou viscérales, plus rarement osseuses [63] ou la présence d'embolies de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques péri-tumoraux. Ce taux de malignité est comparable à celui des gastrinomes, des glucagonomes et des somatostatines qui est de 63 à 90 %.

1.2. En microscopie optique

Les vipomes montrent les caractéristiques générales des TNE pancréatiques. Les mitoses sont peu fréquentes: 12% [60].

1.3. En microscopie électronique

Un mélange cellulaire existe habituellement au sein d'une même tumeur avec: 90% des vipomes montrent des cellules avec quelques grains de sécrétion dispersés, passant inaperçus ou sont agranulaires ; 52 % ayant des tumeurs ont des cellules endocrines bien différenciée avec des granules bien développés [64];

Les granules sont de petite taille: 120 à 180 nm [60; 64] et ressemblent à ceux des cellules D du pancréas normal.

1.4. En immunohistochimie

Le VIP est détecté dans 57 à 88 % des vipomes, le glucagon dans 19 à 27 %, la somatostatine dans 10 à 46 %, l'insuline dans 5%, la gastrine dans 0 à 23 % et les sécrétions multiples dans 45%. [60-64]

1.5. Classification des TNEP

1.5.1. Classification OMS 2010

La classification de l'OMS de 2000 modifiée en 2004 pour les TNE du pancréas est désormais remplacée par la nouvelle classification histopronostique OMS 2010. Celle-ci se base sur les grades histologiques proposés par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) publiés en 2006, et comprend l'évaluation du nombre de mitose pour dix champs à grande focale et la différenciation histologique traduite par l'indice de prolifération Ki67. Elle distingue quatre catégories de tumeurs (Cf. tableau 1). [65, 66, 67]

Si l'index mitotique et l'index Ki67 sont discordants, la valeur la plus élevée des deux doit être retenue pour l'établissement du grade. Cette classification est purement histologique et doit être complétée, comme pour n'importe quelle autre tumeur, par le stade TNM, puisque celui-ci est désormais disponible.

Tableau 1: Classification des TNEP selon la classification OMS 2010

	Morphologie	Index mitotique	Ki-67
Tumeur neuroendocrine G1	Bien différenciée	<2 mitoses	≤ 2%
Tumeur neuroendocrine G2	Bien différencié	2- 20 mitoses	3-20%
Carcinome neuroendocrine G3	Peu différenciée, petites ou grandes cellules	> 20 mitoses	> 20%
Carcinome mixte adéno-neuroendocrine			

1.5.2. Classification TNM et stadification

Longtemps, aucune classification TNM n'a été disponible pour les TNE gastroentéropancréatiques. Aujourd'hui, c'est l'excès inverse, puisque plusieurs classifications concurrentes existent. Les deux plus connues sont les propositions de l'ENETS, parues en 2006 et 2007, et la classification TNM «officielle» de l'UICC/AJCC, incluse dans la 7ème édition, applicable depuis le 1er janvier 2010.

Il existe des différences entre ces deux schémas. Les propositions de l'ENETS concernent toutes les TNE gastroentéropancréatiques, bien ou peu différenciées, quel que soit leur siège anatomique. La classification TNM de l'UICC ne concerne que les TNE bien différenciées du tube digestif ; les tumeurs peu différenciées du tube digestif et les TNE pancréatiques, bien ou peu différenciées, sont à classer comme les carcinomes survenant dans les mêmes sites anatomiques.

La position de l'UICC de classer les TNE pancréatiques comme les carcinomes pancréatiques est critiquée par les chirurgiens, qui soulignent à quel point les TNE et les adénocarcinomes entretiennent des rapports différents avec les vaisseaux qu'ils engainent : contrairement aux adénocarcinomes, les TNE envahissent rarement directement la paroi des gros vaisseaux, ce qui permet souvent de les cliver.

T : Tumeur primitive :

	Classification ENETS (2006)	Classification UICC (2009)
Tx	Tumeur non évaluable	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable	Pas de tumeur identifiable
T1 T	T limitée au pancréas et T<2 cm	T limitée au pancréas et T<2 cm
T2	T limitée au pancréas et T de 2 à 4 cm	T limitée au pancréas et T>2 cm
T3	T envahit le duodénum ou la voie biliaire ou T>4 cm	T dépassant le pancréas mais sans envahir l'axe coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure
T4	T envahit les vaisseaux (axe coeliaque, A mésentérique sup), estomac, rate, colon ou surrénale	T envahissant l'axe coeliaque ou l'artère mésentérique supérieure

NX	statut non évaluable
N0	absence de métastase ganglionnaire
N1	présence de métastases ganglionnaires

N : Ganglions lymphatiques régionaux

MX	statut non évaluable
M0	Pas de métastase à distance
M1	présence de métastases à distance

M : Métastases à distance

Stades selon l'ENETS :

Stade 0	Tis	N0 M0
Stade Ia	T1	N0 M0
Stade Ib	T2	N0 M0
Stade IIa	T3	N0 M0
Stade IIb	T1, T2, T3	N1 M0
Stade III	T4	Tout N M0
Stade IV	Tout T	Tout N M1

Stades selon l'UICC :

Stade 1	T1	N0 M0
Stade Iia	T2	N0 M0
Stade IIb	T3	N0 M0
Stade IIIa	T4	N0 M0
Stade IIIb	Tout T	N1 M0
Stade IV	Tout T	Tout N M1

2. Physiopathologie

2.1. La diarrhée

La diarrhée est liée à une hypersécrétion hydroélectrolytique de l'intestin grêle à laquelle s'ajoute une hypersécrétion de potassium colique. La réabsorption de l'eau et du sodium au niveau colique est variable [68].

2.2. Le VIP

Il est considéré comme le principal médiateur des manifestations cliniques et biologiques.

2.2.1. Arguments

- L'élévation de VIP fluctue parallèlement à l'évolutivité clinique de la maladie, disparaît en cas de résection chirurgicale complète de la tumeur pancréatique et baisse en même temps que la diarrhée lors du traitement par somatostatine [68]
- Une hypervipémie n'a été décelée qu'au cours du choléra pancréatique [62]
- Dans les travaux de Long et al. , une élévation significative du taux de VIP portait toujours à un choléra endocrine [70].

- La perfusion veineuse prolongée de VIP de Porc, à un débit suffisant pour permettre d'observer des taux plasmatiques de l'ordre de ceux du choléra endocrine, a un effet diarrhéogène. Chez l'homme, elle apparaît entre 2 à 6h30 après le début de la perfusion et cesse aussitôt après la fin de l'administration de VIP [71].
- Les effets biologiques du VIP sont en accord avec les manifestations du choléra endocrine [72].

2.2.2. Mécanisme d'action

Hypersécrétion de VIP -> accumulation et stimulation de l'adénylate-cyclase (cAMP) au niveau des entérocytes-> hypersécrétion hydroélectrolytique. [62]

Tableau 2: Intervention du VIP à l'état physiologique et pathologique [68]

Niveau cellulaire	Niveau organe	Niveau pathologique
Membrane basolatérale : cAMP	Sécrétion acide gastrique ↓ Sécrétion intestinale Absorption intestinale ↓	Achlorhydrie ou Hypochlorhydrie Diarrhée aqueuse Deshydratation Hypokaliémie
Autres mécanismes cellulaires: Protéine- kinases	Sécrétion pancréatique (bicarbonates) Sécrétions biliaires Vasomotricité Glycogénolyse Neoglucogénèse	Acidose Grosse vésicule Flush Diabète léger

3. Les autres médiateurs

D'autres médiateurs sont incriminés dans le mécanisme de la diarrhée.

De rares cas de choléra pancréatique en rapport avec une tumeur insulaire, à vipémie normale sont rapportés.

Par ailleurs, en plus de l'hypersécrétion de VIP, d'autres médiateurs hormonaux sont souvent augmentés dans le plasma ou la tumeur [68].

3.1. Le peptide histidine méthionine (PHM) et son homologue, le peptide histidine isoleucine chez le porc

Le PHM chez l'homme et le PHI chez le porc sont des peptides de 27 acides aminés qui diffèrent par 2 acides aminés.

Ils ont le même peptide précurseur que le VIP: le prépo VIP/PHM-27 ; et une immunoréactivité PHM-27-like a été retrouvée dans le plasma de patient présentant un vipome.

Bien que les taux de PHI/PHM soient corrélés aux taux de VIP, le PHM n'est pas un médiateur important de la diarrhée [72], son pouvoir diarrhéogène est 3 fois plus faible que celui du VIP [68].

Son rôle diarrhéogène est suspecté dans de rares cas où le PHM était présent à des taux élevés dans le plasma [68].

3.2. Le peptide pancréatique PP

Dans les travaux de Long et al. [70], le taux de PP est augmenté dans 77% des cas de vipomes pancréatiques et est normal dans les tumeurs dérivées des crêtes neurales. Son rôle diarrhéogène n'est pas démontré. Son augmentation traduit l'origine pancréatique de la tumeur.

3.3. La calcitonine

Elle est fréquemment augmentée, en même temps que le VIP. Son rôle est suggéré à côté de celui du VIP dans la diarrhée.

3.4. Autres

- La neurotensine
- La somatostatine
- Le gastric inhibitory polypeptide
- Les prostaglandines ϵ et α

E. Diagnostic clinique

De nos jours, le diagnostic doit être suspecté devant des signes cliniques et paracliniques évocateurs.

Le diagnostic positif, quant à lui, est affirmé par la mise en évidence d'une hypervipémie plasmatique et la confirmation immuno-histochimique de la tumeur.

1. Symptomatologie clinique

1.1. La diarrhée

C'est le maître symptôme. Elle ne manque jamais au diagnostic. Elle est chronique, évoluant depuis plusieurs mois en général avec une moyenne de 3 ans (et des extrêmes variant de 1 mois à 14 ans). Elle est constante mais évolue par poussées entrecoupées de rémissions partielles ou complètes [74]. Elle est profuse lors des poussées: le volume quotidien des selles est le plus souvent très élevé, dépassant 1 litre, pouvant atteindre 10 litres (**comme nous l'avons rapporté dans notre observation**). C'est une diarrhée hydroélectrique: les selles sont afécales, elles ne contiennent ni glaire, ni sang, et leur aspect comparable à celui de l'urine. Il n'existe habituellement pas de malabsorption ; l'excrétion de graisse fécale est normale dans 84% des cas, de D-xylose normal dans 94%, test de schilling normal dans 87% [75]. Toutefois une stéatorrhée est présente dans

16% [76]. Le nombre de selles est variable, d'émission diurne et nocturne. C'est une diarrhée sécrétoire: le débit fécal est le plus souvent supérieur à 500 ml, persistante lors du jeûne prolongé (48 à 72 h), et augmente toujours après réhydratation du malade par voie veineuse [77].

1.2. Autres signes cliniques

Ils sont inconstants.

Dans son étude en 1973 portant sur 48 cas de choléra pancréatique, Pessayre dresse un tableau des principaux signes cliniques rencontrés et de leur fréquence. Celui-ci nous sert encore de référence à l'heure actuelle (Cf. tableau 3). [45- 77]

La diarrhée retentit massivement sur l'état général. Elle est à l'origine de la déshydratation et des troubles hydroélectrolytiques sévères entraînant des troubles cardiovasculaires, neuropsychiques et rénaux d'autant plus sévères qu'il existe une hypercalcémie associée:

- Troubles cardiovasculaires : troubles de la conduction et du rythme cardiaque (cas de fibrillation atriale paroxystique [78]), jusqu'à l'arrêt cardiaque.
- Troubles rénaux: insuffisance rénale [78] (dans notre cas la fonction rénale été préservé)
- Troubles neuropsychiques

Le flush peut faire évoquer à tort une tumeur carcinoïde.

La palpation d'une masse :

- D'une hépatomégalie métastatique
- D'une splénomégalie et exceptionnellement la palpation de la tumeur

pancréatique (une masse au niveau du flanc gauche a été retrouvée à l'examen clinique de notre patient)

- 1 cas de masse de la fosse iliaque gauche correspondant à un vipome du colon sigmoïde a été rapporté [79].

Tableau 3: Principaux signes cliniques du choléra pancréatique et pourcentages observés dans 48 cas [77]

Principaux signes cliniques	%
<u>Signes digestifs</u>	
Diarrhée chronique	100
Vomissements	50
Douleurs abdominales	35
Hémorragie digestive (avant traitement)	4
Masse épigastrique	4
Hépatomégalie	13
Splénomégalie	2
<u>Signes cutanés</u>	
Flushes	23
Urticaire ou rash	8
Pigmentation	13
Oédèmes	8
<u>Signes neuropsychiques</u>	
Parésies ou paralysies	25
Tétanie	13
Crampes	8
Troubles psychiques	19
<u>Signes généraux</u>	
Amigrissement	90
Déshydratation	83
Polyurie	21
Fièvre	15

2. Signes paracliniques

2.1. Perturbations biologiques

2.1.1. Désordres hydro électrolytiques

Ils sont la conséquence de la diarrhée [74-47]. On observe une déshydratation extracellulaire avec hypokaliémie et acidose métabolique (Cf tableau 4 [45-55]). La déshydratation est présente dans 90 % des cas. L'hypokaliémie est présente chez presque tous les patients dans 83 à 100% des cas. L'hypochlorhydrie plus souvent que l'achlorhydrie est présente dans 54 à 76% des patients [75] elle est due à un effet inhibiteur du VIP sur la sécrétion gastrique acide (dans notre cas, le patient avait une hypokaliémie à 2,99mEq/l, une hyponatémie à 133mEq/l et une hypochlorémie à 108mEq/l) L'hypokaliémie, ainsi que l'hypercalcémie, sont responsables de troubles du rythme et de la conduction cardiaque, parfois mortels. L'atteinte rénale est fréquente, réalisant:

- soit une insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hypovolémie, et se corrigeant après réhydratation (dans notre cas, la fonction rénale était normale, avec une créatinémie à 6,7mg/l et l'Urée à 0,23g/l)
- soit une tubulopathie hypokaliémique avec polyurie, hyperkaliurèse et acidurie paradoxale, leucocyturie et protéinurie paradoxale.

Tableau 4: Valeurs extrêmes et moyennes des électrolytes plasmatiques et de l'azotémie dans 48 cas de choléra pancréatique

	Extrêmes	Moyenne
Natrémie (mmol/L)	120-160	132
Kaliémie (mmol/L)	1.5-4	2.5
Chlorémie (mmol/L)	75-129	100
Bicarbonates (mmol/L)	9.5-26	17
Azotémie (mmol/L)	2.7-33.3	11.7

2.1.2. Autres anomalies biologiques

▪ Troubles du métabolisme phosphocalcique : Une hypercalcémie est présente dans 40 à 50% des cas, presque toujours associée à une hypophosphorémie [47]. Une hypophosphorémie isolée est exceptionnelle. Une hypomagnésémie est fréquemment notée [47]. A ce jour, le mécanisme de l'hypercalcémie n'est pas établi dans beaucoup de cas; il semble être en rapport avec la tumeur elle-même car elle est réduite par l'exérèse tumorale complète [47-75]. Seulement 6 % des patients ont une NEM ; c'est donc rarement la cause de l'hypercalcémie. Rarement, elle est le témoin d'un hyperparathyroïdisme [68].

▪ Troubles de la glycorégulation : Un diabète modéré et sans retentissement viscéral ou plus souvent une simple anomalie de l'hyperglycémie provoquée est notée dans 20 à 50% des cas. L'hypoglycémie serait due à l'effet glycolytique du VIP sur le foie. Cette anomalie disparaît après ablation de la tumeur ou lorsque le taux de VIP revient à la normale (Dans notre cas, la glycémie était normale à 0,92g/l)

Tableau 5: Principales autres anomalies biologiques

	Fréquence
Hypercalcémie +/- hypophosphorémie +/- hypomagnésémie Hyperglycémie voire diabète	25 à 76% 25 à 50 %

2.2. Perturbations digestives

Les pertes fécales hydroélectrolytiques sont élevées lors des poussées. Les selles ont un PH fréquemment alcalin, une osmolarité mesurée de 280-300 mosmol/kg ; il n'y a pas de trou anionique [74]

Les tests d'absorption sont normaux ou montrent une anomalie dissociée dans 10% des cas

- Test de Schilling
- Test au D-xylose
- Mesure des graisses fécales

La durée de transit digestif global mesurée par le test au rouge carmin est variable (normale, augmentée ou réduite)

L'étude de la sécrétion gastrique ne révèle jamais d'hyperchlorhydrie basale ou après stimulation par la pentagastrine [77]. Une hyposécrétion acide basale fonctionnelle est au contraire fréquente, dans les 2/3 des cas ; une achlorhydrie basale se rencontre dans 54% des cas.

Les sécrétions biliaire et pancréatique ont été moins souvent explorées. La vésicule biliaire apparaît dilatée et sa ponction lors de la laparotomie montre une bile fluide, riche en bicarbonates, pauvre en sels biliaires et ne renfermant pas d'acide désoxycholique, par lavage de la flore colique [77].

Les études par perfusions intestinales des mouvements hydroélectrolytiques intestinaux ont montré que c'est surtout le dysfonctionnement de l'intestin grêle qui est à l'origine du syndrome cholérique: il existe un état de sécrétion hydroélectrolytique au niveau du grêle.

3. Diagnostic positif

3.1. Dosage du VIP

L'hypersécrétion de VIP permet d'affirmer le diagnostic de vipome. Le dosage du VIP doit être répété en cas de négativité car la sécrétion de VIP est épisodique [80].

Les taux plasmatiques de VIP sont souvent très élevés, >50 pmol/l dans 90% des cas. Des taux modérés peuvent s'observer, notamment en cas d'insuffisance rénale sévère [68].

Le VIP est le principal médiateur de la diarrhée [68]. Certains auteurs avaient mis en doute la fréquence et la spécificité de l'augmentation du VIP, mais il est établi aujourd'hui que ces discordances étaient liées à des problèmes techniques de dosage. La sensibilité (Se) du dosage atteint 90% quand une tumeur pancréatique est individualisable, et sa spécificité (Sp) est de presque de 100% [81].

L' hypervipémie n'a été décelée qu'au cours du choléra endocrine [62]. Cette affirmation n'est pourtant pas toujours vérifiée. Dans les travaux de Lawrence, le taux du VIP dosé chez des patients présentant une diarrhée chronique d'origine non tumorale était augmentée dans 3.2% des cas [82] ; la sensibilité était de 100% et la spécificité de 97%. De rare cas de tumeur produisant du VIP ont été rapportés: ce sont des tumeurs carcinoïdes intestinales

[83], des carcinomes bronchiques [84], ou des phéochromocytomes [85] ; mais l'augmentation de VIP était modérée.

L'hypersécrétion hormonale plasmatique de VIP, sa permanence et son autonomie permettent d'affirmer, elle et elle seule le diagnostic de vipome. Le caractère crucial de l'hypersécrétion hormonale d'origine tumorale est d'être inapproprié à son organe ou son métabolite cible. Toutefois il ne faut pas se fier à la seule hyperhonnémie prise isolément pour retenir le diagnostic de tumeur pancréatique sécrétante. L'hyperhonnémie peut être et est même souvent le témoin d'une sécrétion anormale d'origine tumorale, mais elle n'est pas pathognomonique de l'origine tumorale de cette hypersécrétion. Sa présence n'est pas obligatoire pour le diagnostic de tumeur pancréatique sécrétante.

En dehors du VIP, de nombreuses substances telles que la sécrétine, le polypeptide inhibiteur de la sécrétion gastrique, le PP, la calcitonine, la sérotonine, les prostaglandines PGE2 ou F2a sont responsables de sécrétions diarrhéogéniques chez certains patients. Les premières études ont suggéré que le VIP n'était pas la seule cause de la diarrhée dans le WDHA, car des taux élevés de VIP n'était pas retrouvé chez tous les patients. Néanmoins, dans des études plus récentes, seul le VIP a été retrouvé élevé dans le plasma de patients présentant un WDHA syndrome.

3.2. Analyse immuno-histochimique de la tumeur

Elle nécessite une localisation de la tumeur.

Les différentes techniques permettant la localisation de la tumeur seront développées plus loin.

Dans les rares cas où les marqueurs biologiques ne sont pas identifiés, elle devient la clé du diagnostic [74].

Si l'étude de la tumeur en histologie et en microscopie électronique ne permet pas de la différencier des autres TNE pancréatiques, la présence d'une immunoréactivité pour le VIP signe le diagnostic de vipome car elle n'est pas retrouvée pour les autres TNE pancréatiques [85].

(Notre examen histologique de la pièce avait montré des cellules monomorphes dotées de noyaux ronds et vésiculeux dotés d'un fin nucléole et d'un cytoplasme basophile : il s'agissait d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée.

En immunohistochimie, il s'agissait d'un aspect morphologique et profil immunohistochimique d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée G1, où l'index de prolifération déterminé par le Ki67 était évalué entre 1 et 2%)

3.3. Analyse immuno-histochimique sur une biopsie de métastase hépatique

Elle permet d'affirmer le diagnostic en cas de maladie métastatique étendue. Elle est réalisée par voie percutanée, guidée par l'échographie ou le scanner [61]

F. Diagnostic Paraclinique

Il est primordial de connaître la localisation de la tumeur et de ses extensions pour une prise en charge thérapeutique adaptée [74 ; 86].

1. Place des techniques conventionnelles: échographie abdominale / Tomodensitométrie (TDM) / IRM / angiographie abdominale sélective

Les données concernant l'utilisation de l'échographie, du TDM et de l'IRM et de l'angiographie pour la détection du vipome sont très limitées [61 ; 87].

Ces examens recherchent également les métastases hépatiques et ganglionnaires. Les TNE et leurs lésions secondaires hépatiques sont des tumeurs hypervascularisées présentant un stroma fibreux pourvu d'un fin réseau capillaire. De ces propriétés macroscopiques découlent les caractéristiques radiologiques au scanner et à l'IRM de ces tumeurs (annexes 1 et 2), qui sont:

- Une prise de contraste périphérique intense au temps artériel après injection de produit de contraste (iode pour le TDM, gadolinium pour l'IRM en pondération T2).
- Un rehaussement progressif de la lésion, témoin du contingent fibreux.
- Un rehaussement central sur le temps tardif à l'IRM.

1.1. Intérêts de ces techniques dans la détection:

Les vipomes sont habituellement bien visualisés par l'échographie et la TDM du fait de leur découverte tardive et donc le plus souvent de leur grande taille [74].

Aussi, du fait de leur similitude en localisation et en taille avec les gastrinomes et les insulinoïdes, et de leur découverte tardive, Mignon et al. [86]

supposent par extrapolation obtenir des résultats dans la détection de ces tumeurs au moins équivalents à ceux obtenus avec les gastrinomes et les insulinomes pour une taille équivalente. Rassemblant plusieurs études, ils ont dressé un tableau de la moyenne et de des extrêmes des différentes sensibilités obtenues pour différentes techniques de localisation de l'insulinome d'une part, et du gastrinome extra-hépatique et de ses métastases hépatiques d'autre part (Cf tableaux 5 et 6).

Tableau 6: Sensibilité de différentes techniques pour la localisation des insulinomes

Techniques	Sensibilité %	
	Moyenne	Extrêmes
Méthodes d'imagerie pré-opératoire		
Echographie	33	0-66
TDM	35	11-50
TDM dynamique	66	
IRM	20	
Angiographie	63	17-100
Ensemble de ces méthodes	80	50-90
Autres méthodes de localisation		
Prélèvements veineux du système porte		89-86
Echographie per-opératoire	92	83-93

(Dans notre cas :

-L'échographie a montré une masse hétérogène tissulaire et kystique avec des calcifications au niveau du flanc gauche, mesurant 12cm paraissant indépendante de la rate. Le pancréas était mal exploré en raison des gaz intestinaux.

-La TDM thoraco-abdomino-pélvienne avec injection de produit de contraste a objectivé la présence d'une masse nécrotique intra-péritonéale du flanc gauche mesurant 11,6cm*9,8*14cm dont l'origine pancréatique ne peut être éliminée refoulant les structures anatomiques adjacentes et d'une thrombose partielle de la VCI)

Tableau 7: Capacité de différentes techniques pour la localisation gastrinomes extra- hépatiques et des métastases hépatiques

	Sensibilité %		Spécificité %	
	moyenne	extrêmes	moyenne	extrêmes
Tumeur primitive				
Echographie	23		92	
TDM	50		90	
IRM	22	21-28	100	
Angiographie	68	35-59 20-25 35-68	89	
Métastases tumorales				83-100
Echographie	14		100	84-94
TDM	54		99	
IRM	63	14-63	92	
Angiographie	62	35-72 43-83 33-86	98	
Autres techniques				94-100
Echographie per-opératoire	83			88-100
Pélévements veine porte	60			96-100
Gradients veineux après injection intra-artérielle	89		83	
sécrétine	83	55-100	100	
Transillumination duodénale			88	

Dans une importante étude prospective menée en 1986 [71] sur la capacité de la TDM à détecter des gastrinomes extra-hépatiques et ses métastases hépatiques, aucune tumeur extra-hépatique < 1cm n'avait été mise en évidence; seulement 30% des tumeurs de 1 à 3 cm ; et 95 % des tumeurs > 3 cm. Dans cette étude, on obtenait une Se =59%, Sp =95%, la valeur prédictive positive (VPP) =96%, la valeur prédictive négative (VPN) =54% pour la mise en évidence du gastrinome extra-hépatique; et une Se =72%, Sp =98%, VPP =93%, VPN =90% pour les métastases hépatiques.

Selon l'étude d'Aspenstrand et al. en 1993 [50], la sensibilité du scanner et de l'IRM pour la détection des TNE pancréatiques atteindrait respectivement 79 et 88% ; résultats qui paraissent ambitieux [74].

Pendant longtemps, l'artériographie cœliaque et mésentérique supérieure permettaient de confirmer le diagnostic et de découvrir les petites lésions et de mettre en évidence les métastases intra-abdominales, hépatiques essentiellement [88]. L'angiographie est la plus sensible de toutes les méthodes d'imageries conventionnelles pour la localisation préopératoire des TNE pancréatiques [89].

1.2. Limites

La capacité de mise en évidence d'une TNE pancréatique avec l'imagerie conventionnelle dépend de la taille de la tumeur [48].

Moins de 10% des TNE pancréatiques < 1cm sont mises en évidence avec l'une de ces techniques; 30 à 40 % pour des tumeurs de 1 à 3 cm, 70 à 80 % pour des tumeurs >3cm.

Ainsi, beaucoup de vipomes suspectés cliniquement quand la taille de la tumeur est supérieure à 4 cm pourraient être détectés [86].

(Dans notre cas, la masse mesurait 12 cm à l'échographie et 11,6*9,8*14cm au scanner)

2. Méthodes de localisation fonctionnelle

2.1. Prélèvements veineux portal

Technique décrite pour la première fois en 1975 par Ingemasson et al; elle est de nos jours abandonnée car nécessitait une grande expérience, l'établissement d'une cartographie veineuse pancréatique le plus complet possible pour chaque cas étudié et s'accompagnait fréquemment de complications (dans 20% des cas) [61; 90].

Elle impliquait un cathétérisme trans-hépatique percutané de la veine porte (à partir d'un point situé à droite ligne moyenne axillaire dans le 10ème espace intercostal) [90]

Des prélèvements veineux sélectifs permettaient de déterminer les concentrations hormonales après une analyse radio-immunologique et ainsi de calculer des gradients de concentration hormonaux. Elle permettait de localiser les tumeurs pancréatiques sécrétant par la mise en évidence de la sécrétion anormale produite et déversée dans le territoire de drainage de la tumeur ; [91] indépendamment de la taille de la tumeur.

Selon différents auteurs, cette technique avait une SE de 46 à 94% pour la localisation des gastrinomes et une sensibilité de 75 à 95% pour les insulinoïmes [90]. Pour la localisation des vipomes, cette technique était peu indiquée du fait de la grande taille habituelle de la tumeur, et de l'existence fréquente de métastases sécrétant régionales ou ganglionnaires rendant délicate l'interprétation de la cartographie hormonale. Toutefois, la phlébographie était le

seul examen permettant d'espérer une localisation, voire un diagnostic précoce de ces tumeurs, avant qu'elles n'atteignent une taille où la malignité est de règle [91]. C'est la seule technique de localisation fonctionnelle possible [90].

2.2. Dosages veineux étagés après artériographie sélective et injection sélective intra-artérielle d'un agent provocateur

Seule l'étude de Brunt et al suggère l'utilisation de pentagastrine [92] comme agent provocateur pour la localisation du vipome ; mais elle n'est pas validée.

3. Techniques récentes

3.1. Echo-endoscopie (EE)

Apparue dès le début des années 1990

Technique non-invasive, bien tolérée, avec de rares complications.

3.1.1. Description

L'EE explore la tête du pancréas à travers l'épaisseur de l'antra gastrique, du bulbe duodénaux, du duodénum descendant; le corps et la queue à travers l'estomac.

L'endoscope est couplé à un système Olympus EU-M3 avec un transducteur variable à 7.5 et 12 Mhz [93] L'examen est réalisé après sédation par midazolam et mépéridine. Le contact acoustique est réalisé par le remplissage de la lumière de l'estomac par de l'eau au moyen d'un ballon rempli d'eau au niveau du transducteur [94].

3.1.2. Intérêts

De nombreuses études ont montré que l'EE est une méthode très sensible pour localiser les TNE et en particulier les TNE pancréatiques.

Nous ne disposons pas d'étude propre sur sa sensibilité dans le choléra pancréatique, du fait de la rareté de cette tumeur; mais si nous nous référons à l'étude de Mignon et al. [68] montrant que l'EE à la même sensibilité que l'exploration per-opératoire dans les insulinomes et qu'elle décèle 75% des gastrinomes de 3 à 20 mm de diamètre, cela laisse augurer une excellente sensibilité dans le choléra pancréatique, où la tumeur est en règle plus volumineuse [74].

Aussi, l'étude de Rôsch et al. portant sur 39 patients porteurs d'une TNE du pancréas non mise en évidence par l'échographie et la TDM, l'EE a permis de localiser 32 tumeurs soit une sensibilité de 82% et une spécificité de 95% [95].

L'EE peut mettre en évidence des tumeurs pancréatiques dont la taille est de l'ordre de 2 à 3 mm [95 ; 96].

La taille de la tumeur obtenue par EE est proche de celle mesurée après excision chirurgicale, et ce à 2 mm près [95].

Palazzo place l'EE au premier rang des techniques pré-opératoire des TNE potentiellement d'origine pancréatique [94 ; 96].

L'EE est le seul examen qui permet d'explorer le mur du tractus gastro-intestinal en détail et permet ainsi de détecter des TNE extra-pancréatiques développées dans le mur duodénal ou gastrique [93].

3.1.3. Limites

EE n'explore pas l'ensemble foie du fait du pouvoir de pénétration limité à 6 cm approximativement du transducteur [93-97] donc ne permet pas de localiser les métastases hépatiques [93].

Elle nécessite une grande expérience pour obtenir de bons résultats. Examen opérateur dépendant, l'expérience de l'opérateur est la clef de la réussite de cet examen [96].

3.2. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine par l'octréotide radioactif 111

Cette technique est apparue à la fin des années 1980, début 90 [46; 66].

L'expérience de cet examen dans le choléra pancréatique est faible. Pour certains auteurs, les rares cas de vipomes explorés plaident en sa faveur [74]. Paradoxalement, l'étude menée par Mignon et al sur la localisation des TNE par la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine chez 54 patients dont 2 porteurs de vipomes, [98], montre que cette technique est un succès pour localiser la majorité des TNE, à l'exception des vipomes (Cf tableau 7).

Tableau 8: Visualisation des tumeurs pancréatiques par la scintigraphie

Type de tumeur	Resultats avec l'imagerie conventionnelle		Resultats avec la scintigraphie à l'octréotide	
	n	%	n	%
Gastrinome	6/12	50	11/12	92
Insulinome	13/24	54	10/24	42
Vipome	1/2	50	0/2	0
Glucagonome	1/1	100	1/1	100
Apudome non classes	15/15	100	12/15	80
Adenocarcinomes	27/27	100	0/27	0

Toutefois cette étude n'est pas significative quant aux vipomes, d'autant plus si on se réfère à l'efficacité de la somatostatine dans le traitement des vipomes, et il faudrait étudier plus de cas de vipome.

3.2.1. Principe

Il repose sur le fait que toutes les TNE pancréatiques, à l'exception des insulinomes, présentent une densité élevée de récepteur de la somatostatine et qui peuvent être localisés par des analogues radioactifs de la somatostatine.

Le traceur utilisé actuellement est le [111In-DTPA-Dphe] -octréotide. [111In-DTPA-Dphe] -octréotide est préféré à [123I-Tyr3] -octréotide car a une excrétion urinaire et permet meilleure visualisation des masses du quadrant supérieur droit du foie et a une demi-vie supérieure (2.8 jours contre 13.2 heures) [61]

3.2.2. Intérêts

- Meilleure sensibilité pour la localisation des tumeurs primitives [99]
- Sensibilité très élevée pour la détection des métastases hépatiques et les localisations à distance [52] meilleure que celle obtenue avec les autres techniques d'imageries conventionnelles : échographie, TDM, IRM, angio sélective [99]. Dans une étude comparative, la sensibilité pour la détection des métastases hépatique était la même avec la srs que celle obtenue avec les autres techniques d'imagerie conventionnelle réunies.
 - Meilleure sensibilité, fidélité, valeur prédictive positive et négative que toutes les autres méthodes pour la detection des métastases hépatiques des gastrinomes
 - Technique non invasive.

Pour certains auteurs, c'est la méthode recommandée [61; 99]

3.2.3. Limites

- Détecte seulement 50 à 80% des TNE primitives [99]
- Détecte moins de 50% des TNE < 1cm [61]

4. Scintigraphie au VIP marqué à l'iode 123

Virgolini et al. [100] en 1998 et Chun-Nan et al. [78] en 1999 rapportent chacun un cas de patient présentant un vipome pancréatique mis en évidence par la scintigraphie 1123-VIP; TDM et scintigraphie à l'octréotide étant négatives [82]

5. Localisation échographique per-opératoire

Cette technique est utile et recommandée pour mettre en évidence la tumeur en cas d'échec de l'imagerie préopératoire. Elle est surtout décrite pour mettre en évidence des insulinomes qui sont des tumeurs de petite taille, permettant selon des études récentes [101] de localiser 88% des insulinomes. Elle permet surtout de localiser des tumeurs de petite taille au sein du pancréas [80], permettant de localiser 91% des gastrinomes pancréatiques. [101] Elle est beaucoup moins sensible pour localiser les tumeurs duodénales.

Cette technique permet également de réduire les complications telles que les fistules, les pancréatites car elle offre une définition anatomique de la lésion de meilleure qualité [101].

G. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de vipome repose :

- Sur le diagnostic d'une diarrhée chronique sécrétoire. Le caractère chronique et sécrétoire de la diarrhée est facile à mettre en évidence car il s'agit d'une diarrhée évoluant depuis plusieurs mois, en moyenne 3 ans,

avec des extrêmes de 1 mois à 14 ans [62], et elle souvent très importante (>1 litre), ne cédant pas au Jeun.

- Sur le diagnostic d'une tumeur neuro-endocrine.
- Sur le diagnostic d'une TNE pancréatique.
- Il en découle les étiologies du diagnostic différentiel :

1. Avec les autres causes de diarrhée chronique sécrétoire

1.1. La maladie des laxatifs

C'est la première cause de diarrhée sécrétoire. Les principaux laxatifs incriminés sont les phénophtaléines et anthraquinones. [80]

Le diagnostic différentiel peut poser des difficultés quand la prise de laxatif est inavouée et que les tests routiniers de dépistage des laxatifs sont négatifs [102].

Les éléments positifs du diagnostic différentiel sont :

- Recherche de laxatif dans les selles et les urines (phénophtaléines, anthraquinones)
- Présence d'une mélanose colique à la coloscopie
- Taux de vip normal le plus souvent
- Contexte psychologique souvent évident
- Mesure de l'osmolarité fécale [102]

1.2. Autres causes médicamenteuses possibles

- Biguaninides
- Colchicine
- Les digitaliques

1.3. Les maladies inflammatoires de l'intestin

1.4. Les causes infectieuses

Ce sont les lamblases, les cryptosporidioses et les microsporidioses. Le diagnostic repose sur la parasitologie des selles, la sérologie VIH, la réalisation de biopsies intestinales.

1.5. Adénome vilieux hypersecrétants et colites microscopiques

Le diagnostic repose sur la coloscopie avec biopsies étagées.

2. Avec les autres tumeurs neuroendocrines

(A l'exception des TNE pancréatiques, qui seront développées plus loin).

2.1. Le cancer médullaire de la thyroïde

Le diagnostic différentiel est en général aisé devant:

- L'existence d'une tumeur souvent volumineuse donc palpable cliniquement, quand la diarrhée apparaît.
- Le caractère moteur de la diarrhée.
- La découverte d'une hypercalcitoninémie considérable et constante qui est pathognomonique du cancer médullaire de la thyroïde [103].
- L'échographie et la scintigraphie thyroïdienne.

Le diagnostic est plus difficile lorsque:

- A la diarrhée motrice s'ajoute une composante sécrétoire [62]. Trois cas sont décrits de patients présentant une diarrhée avec perte excessive d'eau et d'électrolytes avec +/- une stéatorrhée mais test de schilling et d-xylose normaux [66].
- Il existe un flush associé
- L'élévation de la calcitonine est modérée. Une élévation modérée de la

calcitonine n'est nullement pathognomonique du cancer médullaire de la thyroïde, et elle est très fréquente dans le choléra pancréatique [62].

2.2. Les tumeurs carcinoïdes métastasées au foie

Description sommaire des tumeurs carcinoïdes [55] :

- Les plus fréquentes des TNE : 1.5 cas pour 100 000
- Développées à partir des cellules de Kultchitzky
- De petite taille (à 2 cm), sous-muqueuses, fermes, de couleur jaune chamois.
- Elles siègent dans 90 % des cas au niveau du tube digestif, essentiellement au niveau appendiculaire, iléo-coecal ou rectal.
- Le syndrome carcinoïde est caractéristique de ces tumeurs mais n'est présent que dans 10 à 20 % des cas, essentiellement lorsqu'il existe des métastases hépatiques. Dans 70 % des cas de tumeur carcinoïde de l'intestin grêle s'associe une diarrhée chronique motrice avec ou non, douleurs abdominales. D'autres signes sont plus rares tels qu'une hypotension avec tachycardie, un bronchospasme, une confusion mentale voire même un coma.
- Les examens biologiques utiles au diagnostic sont le dosage de la sérotonine plasmatique et plaquettaire et de son métabolite urinaire le 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA) Le dosage du 5-hlaa urinaire nécessite des conditions de prélèvements strictes: le patient devra suivre un régime évitant les aliments riches en tryptophane, ne pas prendre de médicaments interférant avec le dosage ou inhibant le métabolisme de la sérotonine. Les prélèvements devront être répétés impérativement plusieurs jours de suite en raison d'une sécrétion intermittente. Des taux de 5-HIAA > à 50

j.tg/ 24 h sont en faveur d'une sécrétion anormale de sérotonine.

- Dans sa forme typique, il s'agit d'une TNE très bien différenciée, mais dans sa forme atypique elle prend l'allure d'une TNE bien différenciée

Le diagnostic est aisé devant:

- Le caractère moteur de la diarrhée: l'accélération du temps de transit fécal intestinal est constante et n'existe jamais dans les vipomes, ainsi que la présence d'aliments non digérés dans les selles. .
- L'existence d'un taux urinaire de 5-HIAA supérieur à 30 mg/24h (157 j.µmo/24h) est pratiquement spécifique du carcinoïde [104].

Le diagnostic peut poser quelques difficultés quand:

- A la diarrhée motrice très caractéristique s'ajoute une composante sécrétoire importante.
- La tumeur a une localisation atypique. Sont décrits des cas de vipome de localisation extra-pancréatique et de rares cas de tumeurs carcinoïdes localisées dans le pancréas
- Le 5-HIAA et/ou sérotonine sont augmentés de façon modérée: de rares cas de choléra pancréatique avec élévation du 5-HIAA et/ou sérotonine [30] ont été observés, mais celle-ci était inconstante.
- Le VIP est modérément augmenté 2 cas décrits dans la littérature de tumeur carcinoïde avec VIP augmenté mais de façon modérée [88]

2.3. Les NEMS 1

L'association d'un vipome à une NEM 1 doit être recherchée car elle modifie l'attitude thérapeutique. Celle-ci ne peut être éliminée qu'après recherche et absence des autres pathologies endocriniennes tumorales ou non.

3. Avec les autres TNE pancréatiques

3.1. Le syndrome de Zollinger-Ellison ou gastrinome

3.1.1. Principales caractéristiques du gastrinome[42]

- Il se développe à partir des cellules G
- 25 à 50 cas annuels, 2ème en fréquence des TNE pancréatiques après l'insulinome
- Unique dans 60 à 80% des cas, multiple dans 20 à 40% des cas
- Localisation: pancréatique dans 50% des cas, surtout au niveau de la tête du pancréas, le duodénum plus rarement ganglionnaire
- Tumeur de petite taille: 90% des gastrinomes duodénaux <1 cm
- 60% des gastrinomes pancréatiques <3 cm
- Le tableau clinique typique associe une maladie ulcéreuse sévère, récidivante, avec des ulcères multiples et de localisation atypique, compliquée d'hémorragie ou de perforation inaugurale, et présence d'une diarrhée chronique volumogénique dans 2/3 des cas. Dans 1/4 des cas, la maladie se présente comme un ulcère duodénal banal; et dans 15% des cas, la diarrhée est isolée sans ulcère.
- Ces manifestations sont secondaires à une hyper-sécrétion d'acide gastrique permanente, non régulée, qui sera mise en évidence par l'étude du débit acide basal.
- Dans 80 à 90% des cas, il existe une hypergastrinémie à l'état basal
- Dans 95% des cas, le diagnostic positif est apporté par le test à la sécrétine qui montre une stimulation paradoxale de la sécrétion acide et de gastrine sous perfusion de sécrétine.

3.1.2. Eléments positifs du diagnostic différentiel [62 ; 80 ; 99]

Tableau 9: Principaux éléments permettant de faire le diagnostic différentiel [62]

Différences	Vipome	Ze
Diarrhée	Alcaline	Acide
Sécrétion gastrique acide	↓↓↓ ou normale	↑
Volume sécrétoire gastrique	normale	↑
Aspiration gastrique	Diarrhée inchangée	↓ de la diarrhée
Motilité gastrique intestinale	↑ ou légèrement , ↑	↑
Pertes fécales de potassium	↑↑↑	Légèrement , ↑
Calcémie	Normale ou , ↑	↓
Glycémie	Normale ou , ↑	↓
Tests de malabsorption	Normaux Stéatorrhée + Acidose métabolique	++ et stéatorrhée++ Alcalose métabolique
Vip	↑	Normale
Gastrine	Normale	↑

Le diagnostic différentiel est plus difficile lorsque la diarrhée est isolée et que la tumeur est de localisation pancréatique.

3.2. Le somatostatine

Principales caractéristiques:

- Tumeurs développées à partir de cellules D du pancréas; mais également à partir des cellules D disséminées tout le long du tractus digestif.
- Extrêmement rares: 5 cas en 1998.
- Tumeur unique, pancréatique dans 70% des cas, duodénale dans 30%
- Souvent volumineuses (>5 cm) et malignes dans 80% des cas.
- Tableau clinique d'altération de l'état général avec stéatorrhée, lithiase vésiculaire
- Sont associée une hypochlorhydrie, un diabète si tumeur gastrique, une malabsorption des sucres et des acides aminés.
- Le dosage de la somatostatine permet le diagnostic; l'élévation de somatostatine est plus importante en cas de localisation pancréatique mais cette élévation n'est pas spécifique du somatostatine.

Le diagnostic différentiel est dominé par un tableau de malabsorption.

3.3. Autres TNE pancréatiques

Les autres TNE pancréatiques tels que l'insulinome et le glucagonome ne donnent pas le change avec un vipome.



Traitement



A. Buts

La prise en charge de VIPome nécessite une approche pluridisciplinaire. Les traitements proposés ont un double objectif :

- Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales et/ou ses conséquences, qui doit être réalisé en priorité.
- Ablation de la tumeur (résection R0)

B. Moyens

1. Moyens médicaux

La prise en charge d'un syndrome d'hypersécrétion hormonale est une urgence thérapeutique qui doit être débutée immédiatement en raison du risque de complication pouvant menacer le pronostic vital.

1.1. Traitement symptomatique

1.1.1. Correction des troubles hydro-électrolytiques

Le traitement consiste en premier lieu à remplacer les pertes liquidiennes, à corriger l'hypokaliémie, l'acidose hypochlorémique habituellement présente et l'hypercalcémie.

Dans la moitié des cas, la correction des pertes liquidiennes peut se faire per os [105], par administration de solution électrolytique glucosée et apport de suppléments potassiques.

Dans les cas plus sévères de diarrhée et de déshydratation, on a recours à des perfusions intraveineuses de soluté de volume pouvant être supérieur à 5 litres et de potassium pouvant atteindre 300, voire 400 Meq/jour, sous contrôle monitoring prudent [105]. Une voie veineuse centrale s'impose alors et permet éventuellement une nutrition parentérale.

Cette réanimation hydro-électrolytique est primordiale [102] et doit être réalisée dans tous les cas, notamment avant toute intervention chirurgicale afin de limiter la mortalité postopératoire.

1.1.2. Les analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine sont actuellement considérés comme le traitement de référence des troubles liés à l'hypersécrétion hormonale [106].

L'octréotide est le premier analogue de somatostatine synthétisé dans les années 1980. Son activité pharmacologique est plus puissante et sa demi-vie plasmatique est trente fois plus longue que celle de la somatostatine native [107].

Il existe sous deux formulations :

- L'octréotide de courte durée d'action, intraveineuse ou sous-cutanée(SC) (50, 100, ou 500 µg).
- L'octréotide LP (Sandostatine LP*), de longue durée d'action, administré une fois par mois en intramusculaire (IM) 20 à 30 mg par injection.

Le Lanréotide a la même affinité aux récepteurs de la somatostatine que l'octréotide. Il existe aussi sous deux formulations :

- Lanréotide LP à 60, 90, ou 120 mg LP en une injection sous-cutanée profonde mensuelle.
- Le lanréotide autogel (Somatuline LP Autogel1) de 60 à 120 mg par mois en sous-cutané.
- L'efficacité des analogues de la somatostatine sur le contrôle du syndrome carcinoïde est bien établie. Une méta-analyse a montré une amélioration très nette des syndromes carcinoïdes chez 92% des patients, avec une rémission complète des symptômes dans 40 à 60% des cas [108].

Les analogues de la somatostatine permettent une amélioration symptomatique en cas de VIPome chez environ 80% des patients.

Malgré l'avancée thérapeutique que représentent les analogues de la somatostatine, encore améliorée par les nouvelles formes galéniques, des problèmes thérapeutiques subsistent. Il s'agit notamment des phénomènes d'échappement qui peuvent se produire après 18 mois de traitement malgré des augmentations de dose et de la situation particulière de l'insulinome. [109, 110].

1.1.3. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Le traitement médical, en corrigeant les désordres hydroélectrolytiques dont l'hypochlorhydrie, provoque une augmentation plus ou moins brutale des ions chlorure Cl^- et donc de l'acidité gastrique qui peut entraîner l'apparition d'ulcères. Ceci est vrai également après le traitement chirurgical à visée curatrice qui en enlevant la tumeur voit la vipémie se normaliser et la diarrhée disparaître et donc la chlorhydrie augmenter. L'utilisation des IPP permet de prévenir ces complications.

La dose initiale recommandée pour l'oméprazole est de 60 mg une fois par jour. Les IPP intraveineux sont efficaces si les IPP oraux ne peuvent pas être prescrits. Il est important d'insister sur l'observance du traitement et l'éducation des patients, qui ne doivent en aucun cas arrêter leur traitement par IPP, même en période postopératoire [111].

1.1.4. L'interféron alpha (IFN)

L'Interféron (IFN) Alpha (Introna ®) utilisé à des doses variables (le traitement est en général débuté à 1.5 million d'unités 3 fois par semaine et augmenté jusqu'à 3 voire 5 millions d'unités 3 fois par semaine en fonction de la

tolérance hématologique et hépatique) Les études ultérieures ont confirmé son effet antisécrétoire et symptomatique (qui semble plus important pour les tumeurs carcinoïdes) avec une diminution des flushs dans 60 à 80 % des cas et de la diarrhée dans un peu plus de 50 % des cas. En revanche, la fréquence des réponses tumorales rapportée a toujours été faible avec des taux inférieurs à 20 %, selon les études. Cependant, son effet antitumoral est probablement difficile à évaluer en raison du possible remplacement des cellules tumorales par de la fibrose. Il a de nombreux effets secondaires : syndrome pseudo-grippal, asthénie chronique, céphalées, dépression, pancytopénie, troubles de l'humeur, dysthyroïdie ...

1.2. Traitement antiprolifératif

1.2.1. Les analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine (Octréotide, Lanréotide) ont initialement été développés pour contrôler les syndromes sécrétoires associés aux tumeurs endocrines digestives (TED) de type carcinoïdes, glucagonomes et vipomes. Ces dernières années, de nombreuses données cliniques et précliniques ont montré aussi leur capacité à inhiber la croissance tumorale les faisant potentiellement considérer comme des agents antiprolifératifs.

Les analogues de la somatostatine peuvent être prescrits pour leur effet antitumoral dans les formes peu évolutives avec un faible envahissement hépatique comme cela a été montré par l'étude de phase III PROMID , qui a démontré que l'octréotide LP permettait un allongement significatif de la survie sans progression en comparaison au placebo (14,3 mois vs 6 mois), dans les TNE avancées de grade 1, principalement de l'intestin grêle, et d'envahissement hépatique < 10 %.[106, 112].

Plus récemment, l'essai phase III CLARINET a comparé le lanreotide autogel (120mg) vs placebo chez des patients avec TNE entéro-pancréatiques avec un Ki 67 <10% ; la médiane de survie sans progression a été nettement améliorée et a été estimée à 24 mois chez respectivement 65,1% vs 33% des cas. [113]

1.2.2. La chimiothérapie systémique

L'objectif de la chimiothérapie est d'obtenir une réponse tumorale et une amélioration de la survie. Ces traitements peuvent permettre une réponse tumorale suffisante pour rendre opérable certains patients. Pour cela une réévaluation régulière (tous les trois mois) est nécessaire avec une discussion médico-chirurgicale dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaire

L'association streptozotocine et adriamycine (doxorubicine) est le protocole de chimiothérapie de référence pour les TNE bien différenciés, il permet d'obtenir environ 30 à 35 % de réponses objectives. Les effets secondaires immédiats et la toxicité au long cours, de type rénal et cardiologique de cette association sont à prendre en compte.

Une alternative est l'association 5-fluorouracile (5-FU) et streptozocine, qui présente les avantages de ne pas entraîner de toxicité cumulative ni d'alopécie. Certaines équipes proposent aux patients l'association de ces trois produits de chimiothérapie avec, dans l'étude de Kouvaraki et al, un taux de réponse objective de 39 %.

Pour la polychimiothérapie, plusieurs combinaisons peuvent être utilisées: dacarbazine + 5FU, le témozolomide + capécitabine (schéma TEM-CAP) ou FOLFOX (Oxaliplatine +gemcitabine) ou GEMOX (Oxaliplatine + 5FU). [114, 115, 116, 112, 117].

1.2.3. Les thérapies moléculaires ciblées

Les TNE sont généralement bien vascularisées et expriment un grand nombre de facteurs de croissances pro-angiogéniques, rationalisant l'utilisation d'agents anti-angiogéniques, seuls ou associés à la chimiothérapie.

- Sunitinib (Sutent®): [114, 116, 118, 119]

Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) est un facteur clé de l'angiogenèse des TNE pancréatiques. Le sunitinib malate (Sutent®) est une substance anti-angiogénique ciblant les récepteurs à activité tyrosine kinase. En bloquant la transduction de ce signal, il empêche le développement endothélial péri-tumoral et diminue la néoangiogenèse provoquant ainsi une nécrose tumorale.

L'indication dans les TNEP a été attribuée en 2011 sur base d'une étude pivot de phase III, randomisée contrôlée en double aveugle versus placebo, ayant inclus 171 patients atteints de tumeur neuroendocrine du pancréas non résecable avancée (maladie locale, localement avancée ou métastatique en progression documentée à l'imagerie (TDM, IRM ou scintigraphie à l'octreoscan) au cours des 12 mois précédant l'étude avec une dose journalière administrée de 37.5 mg. Sous sunitinib, la durée médiane de survie était de 11.4 mois contre 5.5 mois dans le groupe placebo (HR=0.418). Le pourcentage de réponse sous sunitinib était de 9.3% contre 0% sous placebo. Suite à la parution de ces résultats, le sunitinib a obtenu l'Autorisation de mise sur le marché dans le traitement des TNEP non résecables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte.

- Évérolimus (Afinitor®) : [114, 116, 118]

Il s'agit d'un inhibiteur de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), sérine/thréonine kinase dont l'activation est impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaire ainsi que dans l'angiogenèse.

Une étude multicentrique randomisée de phase III (RADIANT-3) comparant l'évérolimus à la dose de 10 mg par jour versus placebo. Chez 410 patients porteurs de TNEP métastatiques inopérables, progressives. Une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) était observée en faveur du bras évérolimus avec une médiane de SSP de 11,0 mois vs 4,6 mois dans le bras placebo. Suite à la parution de ces résultats, l'évérolimus a obtenu l'Autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

2. Moyens chirurgicaux

Ces moyens peuvent avoir plusieurs objectifs: [120]

- d'ordre carcinologique, en prolongeant la survie car les vipomes sont le plus souvent malins mais sa réussite dépend de plusieurs critères qui sont l'évolutivité tumorale (la présence de métastases), sa diffusion, son siège et l'existence d'une NEM. L'idéal est l'exérèse complète de la tumeur et de ses métastases, à conditions qu'elles soient peu nombreuses et accessibles, seule condition pour obtenir la guérison.

- d'ordre symptomatique, en contrôlant le syndrome hormonal en présence d'un vipome fonctionnel pour lequel l'hypersécrétion n'est pas ou plus contrôlée par le traitement médical et met ainsi enjeu le pronostic vital.

- la prévention ou en traitement les complications locales de la tumeur primitive

En pratique, l'indication du traitement chirurgical dépend du siège de la tumeur, de l'existence ou non de métastases, et quand ces dernières existent de leur pouvoir fonctionnel et de leur résécabilité.

On envisagera dans ce travail plusieurs cas de figures selon que la tumeur est résécable de manière radicale ou non et qu'il existe ou non des métastases.

2.1. La chirurgie de la tumeur primitive

2.1.1. Traitement chirurgical des vipomes pancréatiques sans métastase hépatique

Les vipomes, du fait de leur évolution lente et donc de leur découverte tardive, sont le plus souvent découverts au stade métastasé. Toutefois, quelques cas de vipomes sans métastases identifiées sont décrits. Les différents traitements chirurgicaux envisagés dans ce cas sont :

- Localisations céphaliques :

DPC avec anastomose pancréato Wirsungo jéjunale ou pancréato wirsungo gastrique.

- Localisation IsthmoCorporéale :

Pancréatéctomie centrale avec anastomose pancréato-jéjunale.

- Localisation CorporéoCentrale :

Splénopancréatéctomie CorporéoCaudale.

2.1.2. Traitement chirurgical des vipomes avec métastases hépatiques résécables

Le traitement de la tumeur primitive sera abordé en même temps que le traitement chirurgical des métastases.

2.2. La chirurgie des métastases hépatiques

La présence de métastases hépatiques reste le principal facteur pronostique péjoratif des vipomes; mais contrairement aux adénocarcinomes où leurs présences excluent tout geste chirurgical, la tendance actuelle est de proposer un geste d'exérèse de ces métastases d'autant plus qu'il existe un syndrome d'hypersécrétion hormonal non ou mal contrôlé par le traitement médical, qu'il existe une gêne fonctionnelle liée à la taille de ces métastases ou que la taille de ces métastases augmente.

2.2.1. Hépatectomie réglée

Certaines métastases sont résécables par hépatectomie réglée. Ce geste d'exérèse est à visée curative quand il associe une résection radicale de la tumeur et de son extension métastatique. On estime dans ce cas 30 % des patients restent indemnes de toute récurrence dans les 5 ans qui suivent [122] et que le taux de survie est compris entre 80 et 90% à 5 ans, 50 et 60% à 10 ans. [121]

Moins de 10 % des candidats sont sujets à une exérèse curative car:

- Les métastases hépatiques sont associées dans 30 à 40% des cas à des métastases extra-hépatiques, souvent inextirpables.
- Chez les patients présentant des métastases uniquement hépatiques, celles-ci sont diffuses dans 50 à 60 % des cas, rendant la chirurgie impossible.
- 10% des patients ont une contre-indication médicale à une chirurgie majeure.

2.2.2. La chirurgie de cytoréduction

Ces exérèses lorsqu'elles sont possibles ont le plus souvent une perspective palliative dans la majorité des cas. Elles permettent de contrôler efficacement,

du moins transitoirement, le syndrome d'hypersécrétion hormonal à condition que 90% au moins de la masse tumorale ait été enlevée: c'est la chirurgie de cytoréduction. Elle vise à améliorer le confort du patient et augmenter la durée de survie.

En réduisant le volume tumoral, elle augmente les chances de réponse des autres thérapeutiques. [101] On observe un taux de survie à 4 ans de 60% contre 35% en l'absence de résection. Cette chirurgie palliative s'intègre dans un programme de traitement multidisciplinaire. Cependant, elle ne peut pas être pratiquée dans le cas de patients asymptomatiques ayant des métastases stables [123]

2.2.3. Technique chirurgicale à visée curative

Il existe une véritable stratégie chirurgicale dont la base repose sur 3 constatations:

- Multiplicité des métastases avec dans 80% des cas une atteinte bilobaire.
- Taille souvent petite des métastases d'où leur méconnaissance.
- L'association au geste d'exérèse hépatique de celui de la tumeur primitive.

La stratégie opératoire est une stratégie en 2 temps dont l'objectif est de simplifier le geste opératoire et de rendre résécables des métastases multiples apparemment non résécables. Dans un premier temps, il s'agit d'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. Dans un second temps, 6 à 8 semaines plus tard, on réalise une lobectomie droite, enlevant les métastases résiduelles.

2.3. Transplantation pour métastases hépatiques

Contrairement aux métastases hépatiques d'origine non endocrines qui constituent une contre-indication formelle à la transplantation hépatique, cette dernière constitue une option thérapeutique possible chez certains malades ayant une tumeur endocrine avec métastases hépatiques car les taux de survie respectivement à 1, 3, 5 ans sont de 67%,55% et de 50%. Les indications sont donc [122]: patients ayant des métastases hépatiques non résécables, chez lesquels la tumeur primitive est enlevée, n'ayant pas de localisation extra-hépatique, à l'exception des adénopathies loco-régionales si elles sont enlevées.

En effet, Bramley et al. [124] rapportent avec succès en 1990, le 1er cas de transplantation hépatique associée à une pancréatectomie distale chez une femme porteuse d'un vipome pancréatique distal avec métastases hépatiques diffuses. Un an après l'intervention, la patiente ne montrait pas de récurrence et le taux de VIP était normal.

De même, Hengst et al. décrivent avec succès, le cas d'une transplantation hépatique associée à l'exérèse pancréatique de la tumeur chez un patient porteur d'un vipome pancréatique avec métastases hépatiques, ne répondant plus aux différentes chimiothérapies, ni à l'interféron- α et octréotide [125]. Ainsi, l'auteur pose l'indication de la transplantation hépatique pour métastases après échec des autres traitements conventionnels sur la croissance tumorale et si symptômes invalidants.

Toutefois, il existe de nombreuses limites à la transplantation:

- Une morbi-mortalité élevée. La mortalité hospitalière est élevée, de 20% à 50%. La morbidité est d'autant plus élevée dans la mesure où la transplantation est réalisée après plusieurs interventions antérieures [126].
- La présence de métastases extra-hépatiques (en dehors de la présence d'adénopathies loco-régionales résécables) les métastases doivent être limitées au foie et la tumeur primitive doit être complètement extirpable [126].
- Le risque de récurrence est important
- La survie médiane est faible: dans l'étude de Dousset et al. s'intéressant à 7 malades transplantés hépatique pour métastases de TNE, 4 patients sont décédés de complications liées à la chirurgie (57%) dont 3 patients sont décédés précocement, 1 patient est décédé 17 mois après la greffe d'une récurrence tumorale osseuse et hépatique, 2 seulement vont bien et ne présentent pas de récurrence après 7 et 40 mois de recul.

Selon Jaeck et Boudjema, la transplantation hépatique conserve quelques rares mais bonnes indications dans le traitement des métastases des TNE au prix d'une sélection rigoureuse des patients à la chirurgie [127].



Pronostic



Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont le caractère peu différencié de la tumeur, le grade élevé (indice de prolifération, indice mitotique) et le stade métastatique. [128, 116, 129, 130, 131, 132]

A. La taille tumorale

La taille de la tumeur primitive est un élément important du pronostic. La taille des tumeurs neuroendocrines non métastatiques est inférieure à celle des tumeurs s'accompagnant de localisations secondaires. Les tumeurs > 6 cm s'accompagnaient de métastases dans plus de 90 % des cas. Ce critère ne peut cependant être utilisé seul pour prédire avec certitude le caractère bénin ou malin des TNEP.

(Dans notre cas, la tumeur mesurait 11,6*9,8*14*cm à la TDM)

B. Les métastases

La présence de métastases est associée à un pronostique péjoratif. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie, suivi des adénopathies régionales, du péritoine (17–33 %), de l'os (4–15 %) et du poumon (5–14 %). La présence d'une carcinose péritonéale est un facteur pronostique péjoratif et source d'une sur-morbidité.

C. Le caractère fonctionnel

La présence et le type de sécrétion hormonale tumorale sont importants à prendre en compte pour le classement pronostique de ces tumeurs, ainsi que l'existence d'une NEM1. Les vipomes s'accompagnent d'une extension ganglionnaire ou hépatique dans 50 à 80 % des cas.

D. La différenciation tumorale

La différenciation tumorale est un critère majeur intervenant dans le pronostic des tumeurs neuroendocrines. La classification OMS 2010 des tumeurs neuroendocrines digestives sépare les tumeurs neuroendocrines bien différenciées des carcinomes neuroendocrines peu différenciées (CNPD). Ces dernières sont rares, elles correspondent à des tumeurs malignes au pronostic défavorable.

La survie médiane est d'environ 223 mois, 111 mois et 33 mois chez les patients ayant des formes localisées, régionales et métastatiques de TNE bien différenciées. Pour les CNPD, les survies médianes sont respectivement de 34–38 mois, 15–16 mois et 5–6 mois en cas de stade localisé, régional et métastatique.

(Dans notre cas, la tumeur neuroendocrine était bien différenciée)

E. L'invasion vasculaire

L'invasion vasculaire est également un argument en faveur du caractère agressif de la tumeur, surtout lorsqu'elle s'observe en périphérie de la tumeur (dans la capsule) et dans des vaisseaux de gros calibre. Ainsi, 90 % des TEP métastasées s'accompagnent d'emboles vasculaires.

(Dans notre cas, on n'avait pas d'emboles vasculaires ni d'effraction capsulaire)

F. L'index de prolifération

L'index de prolifération est important à prendre en compte pour le classement pronostique des tumeurs neuroendocrines. Son évaluation se fait par immunohistochimie avec l'anticorps MIB1 (reconnaissant la protéine Ki-67, exprimée par les cellules en dehors de la phase G0).

Il a été montré dans la plupart des études, que l'index de prolifération Ki67 est inversement corrélé avec la survie.

(Dans notre cas, l'index de la prolifération déterminé par le Ki67 est évalué entre 1 et 2%)

G. L'index mitotique

L'index mitotique est également un facteur pronostic indépendant pour les TNPE, selon Liangtao Ye [133], les taux mitotiques élevés étaient statistiquement appropriés à une plus mauvaise survie.

(Dans notre cas, les figures de mitoses étaient estimées à 2 mitoses par 10 champs au fort grossissement)

H. Grade histologique

Une étude épidémiologique réalisée au Pays-Bas sur des TNE de toutes localisations trouvait une survie fortement associée au grade histologique: la survie à 5ans était de 80%, 63%, 20% et 6%, pour les G1, G2, G3 grandes cellules et G3 petites cellules respectivement.

(Dans notre cas, il s'agissait d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée G1)



Conclusion



Nous rapportons dans ce travail le cas d'un vipome pancréatique chez un patient âgé de 38 ans, qui a été admis pour une diarrhée aigüe ; une hypokaliémie et une masse hétérogène qui a été objectivé à la TDM.

Le vipome est une tumeur neuro-endocrine très rare d'évolution lente, découverte le plus souvent à un stade métastasé. Néanmoins, l'originalité de cette tumeur réside dans le fait que, même en présence de métastases hépatiques, elle reste accessible à la chirurgie, qui elle seule permet la guérison du malade si elle réalise une exérèse complète de la tumeur et de ses métastases.

L'analyse anatomopathologique est capitale pour établir le diagnostic et évaluer le grade tumoral qui repose sur la différenciation et l'indice de prolifération, doit être obtenue (biopsie, chirurgie) avant tout traitement médical antitumoral sans retarder le traitement symptomatique.

La chirurgie, seul traitement curatif, doit toujours être discutée initialement, et secondairement, après obtention d'une réponse thérapeutique. L'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive est classiquement recommandée pour le VIPome bien différenciée localisée, pour le VIPome métastatique peu différenciée, dont le pronostic est mauvais, la chimiothérapie de référence est l'association cisplatine-VP16 (etoposide).

Les principaux facteurs pronostiques incluent le stade tumoral, le volume métastatique, la différenciation histologique et l'indice de prolifération.

La relative rareté de ces tumeurs et une stratégie thérapeutique complexe rendent nécessaires une prise en charge multidisciplinaire par une équipe expérimentée, en fonction de critères histologiques (différenciation...) et de caractéristiques tumorales (métastases, évolutivité).



Résumés



Résumé

Titre: Vipome pancréatique, à propos d'un cas et revue de la littérature

Auteur: Attou Sanaa

Mots clés: tumeur neuroendocrine (TNE), peptide intestinal vasoactive (VIP), WDHA (Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria), diagnostic, traitement.

Le VIPome est une tumeur endocrine pancréatique, qui sécrète de manière ectopique le polypeptide intestinal vasoactive (VIP), responsable d'une diarrhée aqueuse et d'une hypokaliémie engendrant le syndrome de WDHA (Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria), appelé aussi "choléra pancréatique" ou "Syndrome de Verner-Morrison ». En nous fondant sur la littérature et l'observation clinique d'un VIPome colligé au service de chirurgie B, nous aborderons la démarche diagnostique et thérapeutique de cette affection.

Notre patient âgé de 38 ans, a été admis aux urgences pour une diarrhée faite de 12 à 20 selles liquidiennes/jour et une altération importante de l'état général avec déshydratation sévère, évoluant depuis un mois, avec une masse du flanc gauche hétérogène tissulaire et kystique comportant des calcifications, mesurant 12 cm à la TDM abdominale. L'intervention a comporté après rééquilibration hydroélectrolytique une résection en monobloc de la tumeur et du bord inférieur du corps du pancréas. L'étude histologique a conclu à une tumeur neuroendocrine bien différenciée G1.

La plupart des VIPomes sont sporadiques, mais dans 6 à 11% des cas, ils peuvent s'intégrer dans le cadre de la NEM 1, laquelle associe plusieurs endocrinopathies (hyperplasie ou adénomes des parathyroïdes, adénomes hypophysaire). Sa recherche est systématique devant un choléra pancréatique.

Grâce à une meilleure connaissance des caractéristiques cliniques, biologiques et histopronostiques, les options de traitement ont connu de nombreux progrès ces dernières années permettant ainsi une meilleure prise en charge des VIPomes.

Abstract

Title: Pancreatic Vipoma, About a Case and Literature Review

Author: Attou Sanaa

Key words: neuroendocrine tumor (NET), vasoactive intestinal peptide (VIP), Watery Diarrhea, Hypokalemia; Achlorhydria (WDHA) Diagnosis, treatment

VIPoma is a pancreatic endocrine tumor, which ectopically secretes the vasoactive intestinal polypeptide (VIP), which causes watery diarrhea and hypokalemia that causes WDHA syndrome (Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria), also known as “pancreatic cholera” or "Verner-Morrison syndrome". Based on the literature and clinical observation of VIPoma, we will discuss the diagnosis and therapeutic approach of this condition.

A 38-year-old patient, admitted to the emergency department for diarrhea made from 12 to 20 watery stools / day and a significant alteration of the general condition, evolving for a month, with a heterogeneous tissue and cystic mass with calcification in the flank left, measuring 12 cm objective on ultrasound and computed tomography. The therapeutic gesture consisted of a monobloc resection of the tumor and the inferior border of the body of the pancreas. The histological study concluded with a well-differentiated neuroendocrine tumor G1.

Most VIPomas are sporadic, but in 6 to 11% of cases, they can be part of the NEM 1, which combines several endocrinopathies (hyperplasia or parathyroid adenomas, pituitary adenomas), its research is systematic before the endocrine cholera.

Thanks to a better knowledge of the clinical, biological and histopronotic characteristics, the treatment options have been progressing a lot in recent years thus allowing a better management of the VIPoma.

ملخص

العنوان: فيبوم البنكرياس، دراسة حالة ومراجعة الأدبيات

الكلمات الرئيسية: ورم الغدد الصم العصبية - ببتيد الأمعاء فعال الأوعية - اسهال مائي، نقص بوتاسيوم الدم، آكلورهيدريا - التشخيص - العلاج.

الكاتبة: سناء عطو

الفيبوم هو عبارة عن ورم الغدد الصماء المتواجدة في البنكرياس، والمسؤولة عن إفراز خارجي لببتيد فعال في الأوعية المعوية، والذي ينتج عنه: إسهال مائي، نقص في مستوى بوتاسيوم الدم، والأكلورهيدريا، المسمى أيضاً ب'كوليرا البنكرياس' أو متلازمة 'فيرنر موريسون'.

استناداً إلى الأدب و الملاحظة السريرية للفيبوم، سناقش النهج التشخيصي و العلاجي لهذه الحالة.

مريض في ٣٨ من عمره، استقبل في المستعجلات نظراً لحالة إسهال حاد، تتكون من ١٢ - ٢٠ مرة من البراز في اليوم الواحد، و تدهور كبير للحالة الصحية العامة، هذه الحالة في تطور منذ شهر. تم تشخيص كتلة غير متجانسة كيسية بالموجات فوق الصوتية التصوير المقطعي، و التي تراوح حجمها ما بين ١١ و ١٢ سم. تألف العلاج من إستئصال الورم و الجزء السفلي لجسم البنكرياس، و أكدت الدراسة النسيجية انه يتعلق الأمر بورم غددي عصبي جيد الإختلاف '1G'.

في ٦ - ١١٪ من الحالات، يمكن أن يدخل الفيبوم ضمن 1NEM.

مكنت المعرفة الأفضل للتشخيص السريري، البيولوجي والنسيجي من إعطاء خيارات علاج عديدة و متطورة في السنوات الأخيرة، مما أتاح إدارة أفضل للفيبوم.



Bibliographie



- [1]. Dromain C., De Baere T., Elias D., Duvillard P., Ducreux M., Baudin E. Tumeurs endocrines du pancréas. EMC, Radiologie et imagerie médicale-abdominale-digestive, 2009 ; 33-656-A-10.
- [2]. Lévy P., Ruszniewski P. Tumeurs endocrines non fonctionnelles du pancréas. EMC Hépatologie, 2002 ; 7-107-A-62.
- [3]. Grignon Y., Brossard A., L.C. Hyperplasie et tumeurs des cellules endocrines fundiques et gastrites chroniques, 1997 ; 36,275-278.
- [4]. Moore KL., Dalley AF. Anatomie Médicale. éd. de Boeck Université, 2001.
- [5]. Pansky B. Anatomy of the pancreas: emphasis on blood supply and lymphatic drainage. Int J Pancreatol 1990; 7: 101-8.
- [6]. Oberson JC. David. A computer-aided atlas of sectional MRI/CT/US anatomy. éd.Schering Diagnostic, 1996.
- [7]. Federative Committee of Anatomical Terminology. Terminologia Anatomica– International anatomical terminology. éd. Georg Thieme, 1998.
- [8]. Van Damme JP., Bonte J. Vascular anatomy in abdominal surgery. éd. Georg Thieme, 1990.
- [9]. Geboes K., Geboes KP., Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 1-14.
- [10]. Cavdar S., Sehirli U., Pekin B. Celiacomesenteric trunk. Clin Anat 1997; 10: 231-4.
- [11]. Mellièrè D. Variations des artères hépatiques et du carrefour pancréatique. J Chir 1968; 95: 5-42.
- [12]. Kosaka M., Horiuchi K., Nishida K., Taguchi T., Murakami T., Ohtsuka A. Hepatopancreatic arterial ring: bilateral symmetric typology in human celiacomesenteric arterial system. Acta Med Okayama 2002; 56: 245-53.

- [13]. Ailawadi G., Cowles RA., Stanley JC., Eliason JL., Williams DM., Colletti LM., Henke PK., Upchurch GR. Common coeliomesenteric trunk: aneurysmal and occlusive disease. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1040-3.
- [14]. Carles J., Midy D., Saric J., Videau J. Anatomic basis of vascular distribution in combined removal of liver and pancreas. *Surg Radiol Anat* 1994; 16: 325-8.
- [15]. Murakami G., Hirata K., Takamuro T., Mukaiya M., Hata F., Kitagawa S. Vascular anatomy of the pancreaticoduodenal region: a review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 1: 55-68.
- [16]. Koops A., Wojciechowski B., Broering DC., Adam G., Krupski-Berdien G. Anatomic variations of the hepatic arteries in 604 selective celiac and superior mesenteric angiographies. *Surg Radiol Anat* 2004; 26: 239-44.
- [17]. Hiatt JR., Gabbay J., Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann Surg* 1994; 220: 50-2.
- [18]. Michels NA. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs. éd. Lippincott Co, 1955.
- [19]. Michels NA. The anatomic variations of the arterial pancreaticoduodenal arcades: their import in regional resection involving the gallbladder, bile ducts, liver, pancreas and part of small and large intestines. *J Int Coll Surg* 1962; 37: 13-40.
- [20]. Pandey SK., Bhattacharya S., Mishra RN., Shukla VK. Anatomical variations of the splenic artery and its clinical implications. *Clin Anat* 2004; 17: 497-502.
- [21]. Ozan H., Onderoglu S. Intrapancreatic course of the splenic artery with combined pancreatic anomalies. *Surg Radiol Anat* 1997; 19: 409-11.

- [22]. Bertelli E., Di Gregorio F., Mosca S., Bastianini A. The arterial blood supply of the pancreas: a review. V. The dorsal pancreatic artery. An anatomic review and radiologic study. *Surg Radiol Anat* 1998; 20: 445-52.
- [23]. Witte B., Fröber R., Linss W. Unusual blood supply to the pancreas by a dorsal pancreatic artery. *Surg Radiol Anat* 2001; 23: 197-200.
- [24]. Loeweneck H., Feifel G. Lanz Wachsmuth: *Praktische Anatomie; Bauch.* éd. Springer, 2004; 87.
- [25]. Bertelli E., Di Gregorio F., Bertelli L., Mosca S. The arterial blood supply of the pancreas: a review. I. The superior pancreaticoduodenal and the anterior superior pancreaticoduodenal arteries. An anatomic and radiological study. *Surg Radiol Anat* 1995; 17: 97-106.
- [26]. Chong M., Freeny PC., Schmiedl UP. Pancreatic arterial anatomy: depiction with dualphase helical CT. *Radiology* 1998; 208: 537-42.
- [27]. Kimura W., Hirai I., Yamaguchi H., Wakiguchi S., Murakami G., Kimura Y. Surgical anatomy of arteries running transversely in the pancreas, with special reference to the superior transverse pancreatic artery. *Hepato-gastroenterology* 2004; 51: 973-9.
- [28]. Superior mesenteric artery. *Surg Radiol Anat* 1996; 18 [Suppl I]: S6-11.
- [29]. Nagai H. Configurational anatomy of the pancreas: its surgical relevance from ontogenetic and comparative-anatomical viewpoints. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 48-56.
- [30]. Zuckerman L. *A new system of anatomy. A dissector's guide and atlas.* éd. Oxford University press, 1981.
- [31]. Bertelli E., Di Gregorio F., Bertelli L., Civeli L., Mosca S. The arterial blood supply of the pancreas: a review. II. The posterior superior pancreaticoduodenal artery. Anatomic and radiological study. *Surg Radiol Anat* 1996; 18: 1-9.

- [32]. Bertelli E., Di Gregorio F., Bertelli L., Orazioli D., Bastianini A. The arterial blood supply of the pancreas: a review. IV. The anterior inferior and posterior pancreaticoduodenal arteries, and minor sources of blood supply. An anatomical review and radiologic study. *Surg Radiol Anat* 1997; 19: 203-12.
- [33]. Donatini B. A systemic study of the vascularisation of the pancreas. *Surg Radiol Anat* 1990; 12: 173-80.
- [34]. Falconer CWA., Griffiths E. The anatomy of the blood vessels in the region of the pancreas. *Br J Surg* 1950; 37: 334-44.
- [35]. Bertelli E., Di Gregorio F., Bertelli L., Civeli L., Mosca S. The arterial blood supply of the pancreas: a review. III. The inferior pancreaticoduodenal artery. An anatomical review and radiological study. *Surg Radiol Anat* 1996; 18: 67-74.
- [36]. Mourad N., Zhang J., Rath AM., Chevrel JP. The venous drainage of the pancreas. *Surg Radiol Anat* 1994; 16: 37-45.
- [37]. Crabo LG., Conley DM., Graney DO., Freeny PC. Venous anatomy of the pancreatic head: normal CT appearance in cadavers and patients. *Am J Roentgenol* 1993; 160:1039-45
- [38]. Lange JF., Koppert S., van Eyck CHJ., Kazemier G., Kleinrensink GJ., Godschalk M. The gastrocolic trunk of Henle in pancreatic surgery: an anatomo-clinical study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 401-3.
- [39]. Takamuro T., Oikawa I., Murakami G., Hirata K. Venous drainage from the posterior aspect of the pancreatic head and duodenum. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1998; 75: 1-8.
- [40]. Kimura W. Surgical anatomy of the pancreas for limited resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 473-9.

- [41]. Yamada Y., Mori H., Kyosue H., Matsumoto S., Hori Y., Maeda T. CT assessment of the inferior peripancreatic veins: clinical significance. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 677-84.
- [42]. Rougier Ph. Tumeurs neuro-endocrines malignes. XXIème Journée de Chimiothérapie du département de Médecine de l'Institut Gustave Roussy. Paris: Arnette, 1997.
- [43]. Lewis PD. The endocrine system. Churchill Livingstone, 1996.
- [44]. Cappelle C., Heitz P.U., Homer H., Solcia E., Koppel G. Revised classification of neuro-endocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425:547-60.
- [45]. Pessayre D. Syndrome de Verner-Morrison. Etude anatomo-clinique et physiopathologique avec référence particulière au mécanisme de la diarrhée et à la nature de la sécrétion tumorale. Th: Méd. : Paris, Pitié-Salpêtrière , 1973.
- [46]. Lamberts SWJ., Bakker WH., Reubi Je., Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323:1246-49.
- [47]. Rambaud J.C., Jian R. Choléra pancréatique. In Bonfils S et Mignon M, eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: Douin, 1987; 101-14.
- [48]. Long RG., Bryant MG., Mitchell SJ., Adrian TE., Polak JM., Bloom SR. Clinico-pathological study and pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (vipomas) *Br Med J* 1981; 282:1767-71.
- [49]. Bloom SR. Vasoactive intestinal peptide, the major mediator of the WDHA syndrome: value of measurement in diagnosis and treatment. *Am J Dig Dis* 1978; 23:373-6.

- [50]. Asa, S. L. Pancreatic endocrine tumors. *Modern Pathology*, 2011; 24-S66-S77.
- [51]. Milan, S. A., & Yeo, C. J. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Current opinion in oncology*, 2012 ; 24(1), 46-55.
- [52]. Orditura, M., Petrillo, A., Ventriglia, J., Diana, A., Laterza, M. M., Fabozzi, A., & Ciardiello, F. Pancreatic neuroendocrine tumors: Nosography, management and treatment, *International Journal of Surgery*, 2016 ; 28, S156-S162.
- [53]. Scoazec, J. Y., & Couvelard, A. Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas: ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014. In *Annales de Pathologie*.
- [54]. Birnbaum, D. J., Turrini, O., Vigano, L., Russolillo, N., Autret, A., Moutardier, V., & Hardwigsen, J. Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term results from an international multi-institutional study. *Annals of surgical oncology*, 2015; 22(3), 1000-1007.
- [55]. Lepage, C., Bouvier, A. M., Phelip, J. M., Hatem, C., Vernet, C., & Faivre, J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumors in a well-defined French population. *Gut*, 2004; 53(4), 549-553.
- [56]. Halfdanarson, T. R., Rabe, K. G., Rubin, J., & Petersen, G. M. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Annals of Oncology*, 2008; mdn351.
- [57]. Yang, M., Tian, B., Zhang, Y., Su, A., Yue, P., Xu, S., & Wang, L. Epidemiology, diagnosis, surgical treatment and prognosis of the pancreatic neuroendocrine tumors: Report of 125 patients from one single center. *Indian journal of cancer*, 2015; 52(3), 343.

- [58]. Shiba, S., Morizane, C., Hiraoka, N., Sasaki, M., Koga, F., Sakamoto, Y. & Shimada, K. Pancreatic neuroendocrine tumors: A single-center 20-year experience with 100 patients. *Pancreatology*, 2016 ; 16(1), 99-105.ISO 69
- [59]. Rambaud JC., Jian R. Choléra endocrine (syndrome de Verner-Morrison) In : RambaudJe, ed. *Traité de Gastroentérologie*. Paris: Flammarion Medecinesciences, 2000; 943-50.
- [60]. Jensen RT., Norton JA. Pancreatic endocrine tumors. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MI, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 998-1000.
- [61]. Soja J., Yakuwa Y. Vipoma /diarreogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17:389-400.
- [62]. Rambaud J.C., Jian R. Choléra pancréatique (syndrome de Verner-Morrison). In Bonfils S et Mignon M, eds. *Tumeurs endocrines du pancréas*. Paris Douin, 1987 ; 101-14.
- [63]. Loire L., Cailliez JP., Favre JP., Michelin T., Rat P., Bernard A. Vipomes métastatiques. Une attitude thérapeutique agressive peut-elle améliorer la survie? *Ann Chir* 1998 ; 52:197-200.
- [64]. Capella C., Polak JM., Butta R. et al. Morphologic patterns and diagnostic criteria of VIP-producing endocrine tumors. A histological, histochemical, ultrastructural and biochemical study of 32 cases. *Cancer* 1983; 52:1860-1876.

- [65]. Vaysse, T., Coriat, R., Perkins, G., Dhooge, M., Brezault, C., & Chaussade, S. Tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées: l'apport des thérapies ciblées. *La Presse Médicale*, 2013 ; 42(6), 961-967.
- [66]. Scoazec, J. Y., & Couvelard, A. Une nouvelle classification OMS des tumeurs neuroendocrines digestives. In *Annales de pathologie*. 2011.
- [67]. Cadiot G., Baudin E., Couvelard A., Dromain C., Lepage C., Lombard-Bohas C., Poncet G., Ruzsniowski P., Smith D. «Tumeurs neuroendocrines». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 2016; 03
- [68]. Mignon M., Cadiot G., Vallot T., Ruzsniowski Ph. Diagnostic des tumeurs neuroendocrines digestives. In : Chavialle JA, Rambaud JC, eds. *Progrès en Hépatho-gastro-entérologie 12*. Paris:Douin, 1996; 115-142.
- [69]. Ruskone A., Rene E., Chayvialle JA., Bonin N., Pignal F., Kremer M et al. Effect of somatostatin in diarrhea and small intestinal water and electrolyte transport in patient with pancreatic cholera. *Dig Dis Sei* 1982; 27:459-66.
- [70]. Long RG., Bryant MG., Mitchell SJ., Adrian TE., Polak JM., Bloom SR. Clinico-pathological study and pancreatic and ganglioneuroblasta tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (vipomas). *Br Med J* 1981; 282:1767-71.
- [71]. Kahn MG., O'Dorizio TM., Krejs GJ. Production of secretory diarrhea by intravenous infusion of vasoactive intestinal polypeptide. *N Engl J Med* 1983; 309:1482-5.
- [72]. Rambaud Je. Syndrome de Verner et Morrison ou choléra endocrine. *Med Hyg* 1979; 37:238-42.

- [73]. Tang SJ., Dumont JA., Wang L., Memmesheimer C., Conwell DL., Zuccaro G et al. Telomerase activity in pancreatic endocrine tumours. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1022-30.
- [74]. Rambaud JC., Jian R. Choléra endocrine (syndrome de Verner-Morrison) In: Rambaud Je, ed. *Traité de Gastroentérologie*. Paris: Flammarion Medecine sciences, 2000 ; 943-50.
- [75]. Matuchansky C., Rambaud Je. Vipomas and Endocrine Cholera: Clinical presentation, diagnosis, and advances in Management. In: Mignon M, Jensen R, eds. *Recent Advances in research and Management*. Paris, Bethesda: Karger S, Box P.O, 1995;166-182.
- [76]. Bermejo F., Moreno L., Moreira V., Gisbert JP., Gonzales Palacios F., Garcia Lopez JL. Vipoma pancreatico con características atípicas. *Gastroenterol hepatol*, 1999; 22:132-35.
- [77]. Rambaud Je. Syndrome de Verner et Morrison ou choléra endocrine. *Med Hyg* 1979; 37:238-42.
- [78]. Kabrt J., Duorak M., Skrha J., Sindelka G. Diagnosis and treatment of pancreatic islet cell tumors producing vasoactive intestinal polypeptide (vipoma). *Vnitr Lek*, 1999; 45:66-9.
- [79]. Bradley c., Haddock G., Pickard R.G., Rankin E.M. Metastatic vipoma arising from colonic primary tumor. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15:386-9.
- [80]. Demeure MJ., Wilson SD. Vasoactive Intestinal peptide - secreting tumors. In: Berger HG., Warshaw AL., Büchler MW., Carr-Locke DL., Neoptolemos JP., Russel C., Sarr MG. *THE PANCREAS*. Blackwell Science Ltd 1998; 1254-60.

- [81]. Long RG., Bryant MG., Mitchell SJ., Adrian TE., Polak JM., Bloom SR. Clinico-pathological study and pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (vipomas). *Br Med J* 1981; 282:1767-71.
- [82]. Schiller LR., Rivera LM., Santangelo WC., Little KR., Fortran JS. Diagnostic value of fasting plasma peptide concentrations in patients with chronic diarrhea. *Dig Dis Sei* 1994; 39:2216-22.
- [83]. Mao C., El Attar A., Domenico DR., Kim K., Howard JM. Carcinoïde tumors of the pancreas. *IntJ Pancreatol* 1998; 23:153-64.
- [84]. Nosedá A., Fuss M., De Nutte N., Cogan E., Schmerber J., Corvilain J. Vipoma syndrome simultaneously occurring with small-cell carcinoma of the lung. *Arch Intern Med*, 1989; 149:1223.
- [85]. Nosedá A., Fuss M., De Nutte N., Cogan E., Schmerber J., Corvilain J. Vipoma syndrome simultaneously occurring with small-cell carcinoma of the lung. *Arch Intern Med*, 1989; 149:1223
- [86]. Orbuch M., Doppman JL., Strader DB., Fishbeyn VA., Benya RV., Metz DC et al. Imaging for Pancreatic Endocrine Tumor Localization: Recent Advances. In: Mignon M, Jensen R, eds. *Recent Advances in research and Management*. Paris, Bethesda: Karger S, Box P.O, 1995; 268-81.
- [87]. Norton JA., Levin B., Jensen RT. Cancer of the endocrine system. In De Vita VT, Helman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th ed. Philadelphia: lippincott, 1993; 1333-435.
- [88]. Asperstrand F., Kolmanoiskog F., Jacobsen M. CT, MR imaging and angiography in pancreatic apudomas. *Acta Radiol*, 1993; 34:468-73.

- [89]. Wank SA., Doppman JL., CoHen MJ., Matton PN., Vinayek R., Siaff et al. Prospective study to the ability of computerized axial tomography to localize gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1987; 92:905-12.
- [90]. Strader DB., Doppman JL., Orbuch M., Jensen RT., Metz De. Functional localization of pancreatic endocrine tumors. In: Mignon M, Jensen R, eds. *Recent Advances in research and Management*. Paris, Bethesda: Karger S, Box P.O, 1995 ; 282-297.
- [91]. Roche A., Musset D. Localisations pré-opératoire des tumeurs endocrines par prélèvements veineux pancréatiques. In: Duvauferrier R, Ramee A, Guibert JL, eds. *Imagerie interventionnelle en pathologie digestive*. Axone 1986 ; 529-35.
- [92]. Brunt ML., Mazoujian G., Dorisio. Stimulation of vasoactive intestinal peptide and neurotensin secretion by pentagastrin in a patient with VIPoma syndrome. *Surgery* 1994; 115:362-69.
- [93]. Light CJ., Botet JF., Woodruff JM., Brennan MF. Localization of endocrine tumors of the pancreas with endoscopic ultrasonography. *Cancer* 1991; 68:1815-1820
- [94]. Palazzo L., Roseau G. Echoendoscopie bilio pancréatique. In Palazzo L, Roseau G, eds. *Echo-endoscopie digestive*. Paris: Masson, 1992 ; 77- 81.
- [95]. Rosch T., Lightdale CJ., Botet JF., Boyce GA., Sivak MV., Yasuda K et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326:1721-26.
- [96]. Palazzo L., Roseau G., Salmeron M. Endoscopic ultrasonography in preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Endoscopy* 1992; 24:350-53.

- [97]. Glover JR., Shorvon PJ., Less WR. Endoscopic ultrasound for localisation of islet cell tumors. *Gut* 1992; 33:108-110.
- [98]. Krenning EP., Bakker WH., Breeman WA et al. Localisation of endocrine related tumors with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989; 1:242-4.
- [99]. Jensen RT., Norton JA. Endocrine Neoplasm of Pancreas. In Yamada T, Alpers DB, Owyang C, Laine L, Powell DW, eds. *Atlas of Gastroenterology*, 1st ed Philadelphia: Lippincott W&W, 1999; 446-56.
- [100]. Virgolini I., Kurtaran A., Leimer et al. Location of a vipoma by iodine-123-VIP scintigraphy *J Nucl Med* 1998; 39:1575-79.
- [101]. Jeffrey A., Norton. Surgical treatment of islet tumors with special emphasis on operative ultrasound. In: Mignon M, Jensen R, eds. *Recent Advances in research and Management*. Paris, Bethesda: Karger S, Box P.O, 1995; 309-332.
- [102]. Morris AL., Turnberg LA. Surreptitious laxative abuse. *Gastroentérologie* 1979; 77:780-6.
- [103]. Bernier JJ. Tube digestif et endocrinopathie, ed *Gastroenterologie 2ème éd* Paris: Flammarion Medecine-Sciences, 1986 ; 1295-349.
- [104]. O'Dorisio TM., Mekjian MS., Gaginella TS. Medical therapy of Vipomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:545-56
- [105]. Dominique Arpin., Laurence Gérinière., Catherine Lombard-Bohas, *tumeurs neuro-endocrines Référentiels Rhône Alpes Auvergne en oncologie thoracique* 2015
- [106]. O'Toole, D., Ducreux, M., Bommelaer, G., Wemeau, J. L., Bouché, O., Catus, F, & Ruszniewski, P. Treatment of carcinoid syndrome. *Cancer*, 2000; 88(4), 770-776.

- [107]. MITRY, E. Traitement médical des tumeurs endocrines digestives. La Lettre de l'hépto-gastroentérologue, 2005 ; 8(3), 110-113.
- [108]. Aparicio, T., Dominguez-Tinajero, S., & Mitry, E. Tumeurs endocrines digestives et pancréatiques. Les cancers digestifs, 2006; 219-240.
- [109]. Ducreux, M., Baudin, E., Boige, V., Ruffié, P., & Schlumberger, M. Traitement médical des métastases hépatiques de tumeurs neuro-endocrines digestives et pancréatiques. Hépto-Gastro & Oncologie Digestive, 2000 ; 7(6), 443-52.
- [110]. Hain, E., Coriat, R., Dousset, B., & Gaujoux, S. Prise en charge du gastrinome. La Presse Médicale. 2016.
- [111]. Ferru, A., Chabrun, V., & Tourani, J. M. Traitement médical des tumeurs endocrines digestives. Médecine nucléaire, 2009; 33(11), 718-723.
- [112]. Caplin, M.E., Pavel M., Ćwikła, J.B., Phan, A.T., Raderer, M., Sedláčková, E., & Rindi, G. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. New England Journal of Medicine, 2014; 371(3), 224-233.
- [113]. Vaysse, T., Coriat, R., Perkins, G., Dhooge, M., Brezault, C., & Chaussade, S. Tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées: l'apport des thérapies ciblées. La Presse Médicale, 2013; 42(6), 961-967.
- [114]. Cadiot G., Baudin E., Couvelard A., Dromain C., Lepage C., Lombard-Bohas C., Poncet G., Ruszniewski P., Smith D. «Tumeurs neuroendocrines». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 2016 ; 03.
- [115]. Mestier, L., Deguelte-Lardière, S., Brix, H., Kianmanesh, R., & Cadiot, G. Tumeurs neuroendocrines digestives. La Revue de Médecine Interne. 2016.

- [116]. Hain, E., Coriat, R., Dousset, B., & Gaujoux, S. Prise en charge du gastrinome. La Presse Médicale. 2016.
- [117]. Lepeire, C. Actualités dans les traitements médicaux des tumeurs neuro-endocrines digestives (TNED). Cancéro digest [ISSN 1953-5171], 2012 ; 2.
- [118]. Yves bruch M, recommandations concernant l'utilisation du sunitinib - mise à jour 2016 version 2016 ; 1-029-6.
- [119]. Farges O., Maillochaud JH., Belghiti J, Traitement chirurgical des tumeurs endocrines digestives et pancréatiques. Hepato-gastro 2000 ; 7:433-41.
- [120]. Partensky C., Apa D., Marchal F., Méziat A., Berger F. Pancréatectomie médiane avec anastomose pancréatogastrique pour néoformation pancréatique. Chirurgie 1998; 123:363-7.
- [121]. Chun-Nam MD., Miin-Fu Chen MD., TseChing Chen MD. Surgical treatment of pancreatic vasoactive intestinal polypeptide secreting tumor: A case report. Hepato-Gastroenterology 2001; 48:421-23.
- [122]. Santegelo WC., O'Dorisio TM., Kim JG., Severino G., Krejs GJ. Pancreatic cholera syndrome: effect of a synthetic somatostatin analog on intestinal water and ion transport. Ann Inter Med, 1985; 103:363-7.
- [123]. Partensky Ch. Traitement chirurgical des tumeurs endocrines duodéno pancréatiques Méd Hyg 1995 ; 5:1802-9.
- [124]. Bramley PN., Lodge JP., Losowsky MS., Giles GR. Treatment of metastatic vipoma by liver transplantation~ Clin transplant, 1990;4(5 part 1):276-8.
- [125]. Hengst K., Nashan B., Avenhaus W., Ullerich H., Flemming P., Pichlmayr R., Domschke W. Metastatic pancreatic VIPoma: deterioration clinical course and successful treatment by liver transplantation. Z Gastroenterol, 1998; 36:239-45.

- [126]. Jaeck D., Boudjema K. À propos de la transplantation hépatique pour métastases de tumeurs endocrines. *Lyon Chir* 1994 ; 90:36-7.
- [127]. Jaeck D., Boudjema K. À propos de la transplantation hépatique pour métastases de tumeurs endocrines. *Lyon Chir* 1994 ; 90:36-7.
- [128]. Couvelard, A., Felce-Dachez M., & Degott C. Classification histologique des tumeurs endocrines du pancréas. 2008.
- [129]. Rindi, G., Couvelard, A., Scoazec, J. Y., & Bordi, C. Évaluation de la malignité dans les tumeurs endocrines digestives: recommandations pratiques. In *Annales de Pathologie*. 2005.
- [130]. Ruszniewski, P., & Terris, B. Histoire naturelle et pronostic des tumeurs endocrines du pancréas. 2008.
- [131]. Moyana, T. N., Kendal, W. S., Shabana, W., et al. An Analysis of Prognostic Factors in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of Clinical & Experimental Pathology*, 2016; vol. 6, no 4, p. 1-8.
- [132]. Pellat, A., Wislez, M., Svrcek, M., Hammel, P., Afchain, P., & André, T. Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines peu différenciées pulmonaires et des carcinomes neuroendocrines digestifs. *Bulletin du Cancer*, 2016; 103(10), 880-895.
- [133]. Ye L., Ye H., Zhou Q., Li Z., Lin Q., Tan L., Gao W., Fu Z., Zheng S., Chen R, A retrospective cohort study of pancreatic neuroendocrine tumors at single institution over 15 years: new proposal for low- and high-grade groups, validation of a nomogram for prognosis, and novel follow-up strategy for liver metastases, *International Journal of Surgery*, doi: 10.1016/j.ijssu.2016; 03.036.

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 عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي 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 .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 217

سنة: 2018

فيلم البنكرياس: بصد حالة واحدة مع مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: سناء عطو

المزودة في: 12 أبريل 1991 بطنجة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم الغدد الصم العصبية - بيتيتيد الأمعاء فعال الأوعية -
إسهال مائي، نقص بوتاسيوم الدم، أكلور هيدريا - التشخيص - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

أعضاء

السيد: عبد اللطيف سطاف
أستاذ في جراحة الكبد والجهاز الهضمي
السيدة: اعتماد نصار
أستاذة في طب الأشعة
السيد: جليل مدغري
أستاذ في جراحة الجهاز الهضمي
السيد: أحمد جهيد
أستاذ في علم التشريح الدقيق
السيدة: منى صالحون
أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي