

ANNEE: 2015

THESE N°: 190

INSULINOMES PANCREATIQUES :
APPROCHE DIAGNOSTIQUE
ET MODALITES THERAPEUTIQUES
A PROPOS DE 02 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed Elhabib CHERRADI

Né le 29 Juillet 1989 à Essaouira

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Insulinome – Diagnostique – Localisation – Chirurgie – Laparoscopie.

JURY

Mr. K. SAIR

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. A. AIT ALI

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. A. BOUNAIM

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. H.O. ELMALKI

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. M. MAHI

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**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. El Hassane AHALLAT

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

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

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 AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

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*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
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. DRISSI 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

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUNINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

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

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*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

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

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BIIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique

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. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

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

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

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*

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*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 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. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 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
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie

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*

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*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootéchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



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

A Feu sa Majesté le Roi HASSAN II



Que dieu l'accueille en sa sainte miséricorde.

A sa Majesté le Roi MOHAMMED VI



*Chef d'Etat-major Général des Forces Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.
Que dieu glorifie son règne et le préserve.*



A

Son Altesse Royale le Prince Héritier Moulay HASSAN,

Que dieu le préserve.



A

Son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID,

Que dieu le protège



A

Toute la Famille Royale

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

ARROUB BOUCHAIB

Inspecteur général des Forces Armées Royales

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*

A

Monsieur le Médecin Général de brigade

A.EL MOUDEN

Professeur de traumatologie.

Inspecteur du service de santé des forces armées royales.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

M. Abdelkarim MAHMOUDI

Professeur de d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'HMIMV-Rabat.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Hachemi L’Kassmi

Professeur en biologie

Directeur de l’HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

ISMAILI Hassan

Professeur de traumatologie Orthopédie

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

Toutes les lettres

Ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le
respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que...

✿ Je dédie cette thèse à ... ✍

A mon très cher père

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices déployés pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi la bonté par excellence, la tendresse et l'exemple même du dévouement.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours aussi bien dans mes études que dans toutes les étapes de ma vie.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer l'amour et le respect que j'ai pour toi.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes frères Youssef et Yassine

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à tous beaucoup de réussite dans vos études mais aussi dans tout le reste.

A ma très chère grand-mère maternelle

Nulle dédicace ne saurait exprimer mon l'amour, l'estime et l'affection que j'ai pour toi.

Tu m'as comblé d'amour et d'affection.

Tes prières et tes encouragements tout au long de mes études ont été pour moi d'un grand soutien.

Que Dieu te garde pour nous et te protège.

A la mémoire de mes grands-parents paternels,

Et à celle de mon grand-père maternel

A tous mes oncles, mes tantes, mes cousins et mes cousines

Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous en serais à jamais reconnaissant.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection, ma reconnaissance et mon grand attachement

A tous mes amis proches et mes amis :

Abdelilah N'ait-Abbou, Bouabbadi Charaf, Bahous Mehdi, Cherraqi amine, ElMahdi Mohcine, Chakir Naciri Omar, Tobi Hamza, Jouabri Badr, Nour Anas, Kouatli Hamid, Hamidine Mahmoud, Halim Mostafa , El Gaout Oussama, Ashnoun Jihad, Khayar Yassine, Rabhi Ilyas, El Marbough Mohamed, Intissar Benzina, Nader Soufian, Salwa Chraou, Charaf Hanane, Chouikh Siham, Alioua Hamza, Essany Badrddine, Mellali Youssef, Achtouk Najoua, Tanane Mohamed, Mellali Asma

Veillez trouver ici , l'hommage de mon affection et ma reconnaissance pour votre amitié qui marquera mes souvenirs.



Remerciements

A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur Khalid SAIR
Professeur de l'Enseignement Supérieur
Medecin Chef du Service de Chirurgie Viscerale
Hopital Militaire Med V Rabat

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

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A notre Maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Abdelmounaim Aït Ali Professeur
de l'Enseignement Supérieur de Chirurgie Viscérale
Hôpital Militaire Med V Rabat

Vous m'aviez 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.

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

A notre Maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Ahmed BOUNAIM
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Chirurgie
Viscérale
Hôpital Militaire Med V Rabat

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer au jury de notre thèse et très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours accueillis.

Puisse ce travail être pour nous, l'occasion de vous exprimer notre profond respect et notre gratitude la plus sincère.

A notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur El MALKI Hadj Omar Professeur

Agrégé de Chirurgie Viscérale

Hôpital Ibn Sina Rabat

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Veuillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.

A notre Maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Mohamed MAHI
Professeur en Radiologie
Hopital Militaire Med V Rabat

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

Veuillez accepter l'assurance de notre profond respect et notre sincère reconnaissance.



Sommaire

Introduction.....	1
Rappel Anatomique du pancréas.....	3
Histologie et Physiologie du pancréas endocrine.....	12
I. Histologie et cytologie :	13
1. Étude histologique :.....	13
2. Étude cytologique :.....	13
II. Physiologie du pancréas endocrine :	16
1. Régulation de la glycémie :	16
2. Régulation de l'insulino-sécrétion :	18
Physiopathologie	20
Observations.....	24
Discussion	34
I. Epidémiologie :.....	35
II. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'INSULINOME :.....	36
1. Etude macroscopique :.....	36
2. Etude microscopique :	36
a. Tumeur endocrine bien différenciée :.....	36
b. Recherche des signes objectifs de malignité :.....	37
c. Immuno-histochimie :.....	37
3. Classification :.....	38
III. DIAGNOSTIC:	41
1. Suspicion d'hypoglycémie :	41
a. A l'interrogatoire :.....	43
b. Examen clinique :	44
2. Diagnostic d'hypoglycémie organique :	45
2.1. Prélèvements lors d'un malaise :	45
2.2. Epreuves dynamiques :.....	46
2.2.1. Jeûne court :.....	46
2.2.2. Effort physique :.....	46
2.2.3. Jeûne prolongé :	47

2.2.4. Autres tests :	49
a. Tests de suppression du peptide C :	49
b. Tests de stimulation de l'insulino-sécrétion :	50
3. Diagnostic d'hyperinsulinisme :	51
a. Insulinémie :	51
b. Peptide C :	52
c. Pro-insuline :	52
d. Autres examens :	53
IV. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :	54
1. Hypoglycémie avec hyperinsulinisme	54
2. Hypoglycémies post-stimulatives :	55
3. Hypoglycémies sans hyperinsulinisme :	57
4. Autres hypoglycémies de jeûne en dehors de l'insulinome :	58
5. Hypoglycémies auto-immunes :	58
V. DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE :	60
1. Méthodes non invasives ::	60
a. L'échographie pancréatique :	60
b. La tomodensitométrie (TDM) :	62
c. L'imagerie par résonance magnétique (IRM):	63
d. La scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) :	66
2. Méthodes invasives :	67
a. Écho-Endoscopie (EE)	67
b. L'artériographie coelio-mésentérique :	69
c. Le cathétérisme portal avec dosages étagés :	69
d. Le test de stimulation intra-artérielle au calcium :	69
3. Exploration chirurgicale	71
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	74
1. Traitement médical :	74
a. Traitement de l'hypersécrétion insulinique :	74
b. Chimiothérapie :	75

VII. TRAITEMENT CHIRURGICAL :	76
1. Anesthésie(40) :	76
a. Période préopératoire :	76
b. Période peropératoire :	76
c. Période postopératoire :	77
2. Protocole opératoire :	78
2.1. Localisation de l'insulinome :	78
2.2. Examens morphologiques :	78
2.3. Examens biochimiques :	79
a. Contrôle de la glycémie périphérique :	79
b. Contrôle de la glycémie portale :	79
c. Dosage per-opératoire de l'insulinémie périphérique :	79
d. Dosage per-opératoire de l'insulinémie portale :	79
e. Pancréas artificiel :	80
2.4. Préparation de la zone d'exérèse :	80
2.2.1. Voie d'abord :	80
2.2.2. Exploration :	81
2.2.3. Dissection pancréatique :	81
a. Face antérieure :	81
b. Face postérieure :	82
c. Palpation du pancréas :	82
2.5. Modalités d'exérèse de la tumeur :	83
2.2.1. L'énucléation.....	83
a. Principe	83
b. Technique.....	84
c. Complications.....	84
2.2.2. La résection segmentaire :	87
a. Pancréatectomie gauche :	87
b. Pancréatectomie Médiane	88
2.2.3. Choix de la technique d'exérèse :	91

VIII.	Laparoscopie pancréatique:	91
1.	Insulinome de la tête du pancréas	92
a.	Exploration et identification	92
b.	Résection	93
2.	Insulinomes du corps et queue du pancréas :.....	94
a.	Exploration et identification :.....	94
b.	Résection :.....	95
IX.	Complications postopératoires :.....	96
1.	Mortalité :	96
2.	Morbidité :	97
X.	Ré-interventions pour persistance ou réapparition du syndrome hyper-insulinémique	98
XI.	Résultats à long terme :	98
	Formes cliniques	100
I.	Insulinomes malins :	101
1.	Présentation clinique :	101
2.	Marqueurs biologiques :	101
3.	Imagerie morphologique et fonctionnelle :.....	102
4.	Pronostic :	103
5.	Prise en charge :	103
a.	Traitements anti-secretoires :	103
b.	Traitement anti-tumoral :	105
6.	SUIVI :	106
II.	Insulinomes entrant dans le cadre des NEM I :	106
	Conclusion	110
	Résumés	112
	Bibliographie.....	116



Introduction

L'insulinome pancréatique est une tumeur neuroendocrine rare pourtant c'est est la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines du pancréas. Son siège est presque exclusivement pancréatique. Cette tumeur est solitaire et bénigne dans 90% des cas.

Cependant elle peut exposer à des accidents hypoglycémiques graves. Le diagnostic positif de cette lésion se base sur les dosages biologiques alors que son diagnostic topographique peut s'avérer difficile du fait de la petite taille de la tumeur échappant ainsi aux explorations radiologiques et parfois même à l'exploration peropératoire.

Le traitement de l'insulinome pancréatique est chirurgical, cette chirurgie bénéficie actuellement de l'apport de la laparoscopie.

Dans ce travail nous rapportons deux observations cliniques d'un insulinome pancréatique pris en charge au sein de l'Hôpital Militaire Med V de Rabat. A travers ces observations et une revue de la littérature, nous allons rappeler les principales caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et les modalités thérapeutiques de cette affection rare.



Rappel Anatomique du pancréas

Le pancréas est une glande digestive accessoire allongée traverse transversalement la paroi abdominale postérieure dans le plan retroperitoneal ; situé derrière l'estomac, le pancréas s'étend depuis le duodénum du côté droit jusqu'à la rate du côté gauche. Le mésocôlon transverse se fixe sur son bord antérieur. La majeure partie de la face postérieure du pancréas est accolée à la paroi abdominale postérieure et aux structures retroperitoneal par le fascia du Treitz. Le pancréas produit :

- Une sécrétion exocrine (le suc pancréatique produit par les cellules acineuses) qui pénètre dans le duodénum par les conduits pancréatique (canal de Wirsung) et pancréatique accessoire (canal de Santorini) ;

- Deux sécrétions endocrines (le glucagon et l'insuline produit par les îlots pancréatique {îlots de langerans}) qui sont déversées dans le flux sanguin.

Pour les besoins de la description, le pancréas est subdivisé en quatre parties : la tête, le col, le corps et la queue.

La tête du pancréas –la portion élargie de la glande – est entourée par le cadre duodénal, à la droite des vaisseaux mésentériques supérieurs. Elle adhère fermement à la face médiale des parties descendantes et horizontale du duodénum. **Le processus uncinatus** ou unciné (crochet du pancréas), est un prolongement de la partie inférieure de la tête, s'étend médialement vers la gauche, en arrière de l'AMS. Par sa face postérieure la tête du pancréas entre en contacts avec :

- La VCI
- L'artère et la veine rénale droite,
- La veine rénale gauche

Dans son trajet vers son abouchement dans la partie descendante du duodénum, le conduit cholédoque repose dans une gouttière sur la face postéro-supérieure de la tête du pancréas parfois il est complètement enrober par le tissu pancréatique.

Le col du pancréas est court (1,5 à 2 cm) et il recouvre les vaisseaux mésentériques supérieurs qui creusent une gouttière sur sa face postérieure. Recouverte de péritoine, la face antérieure du col est adjacente au pylore de l'estomac. La VMS s'unit à la veine splénique en arrière du col du pancréas pour constituer la veine porte.

Le corps du pancréas prolonge le col à gauche des vaisseaux mésentériques supérieurs ; il s'entend en avant de l'aorte et de la vertèbre L2, en arrière de la bourse omentale (cavité du grand épiploon). Revêtue de péritoine, la face antérieure du corps pancréatique repose au plancher de la bourse omentale et forme une partie du lit de l'estomac. En revanche, la face postérieure du corps du pancréas est dépourvu de péritoine et entre en contacts avec :

- L'aorte
- L'AMS
- La glande surrénale gauche
- Le rien gauche et les vaisseaux rénaux

La queue du pancréas se trouve en avant du rien gauche ou elle est en relation étroite avec le hile de la rate et l'angle colique gauche (angle splénique du colon).

Relativement mobile la queue du pancréas s'engage avec les vaisseaux splénique entre les feuillets du ligament spléno-rénale (épiploon pancratico-splénique). Le bout de la queue est généralement émoussé et recourbé vers le haut.

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2^e édition, 2011. Figure 4.98.

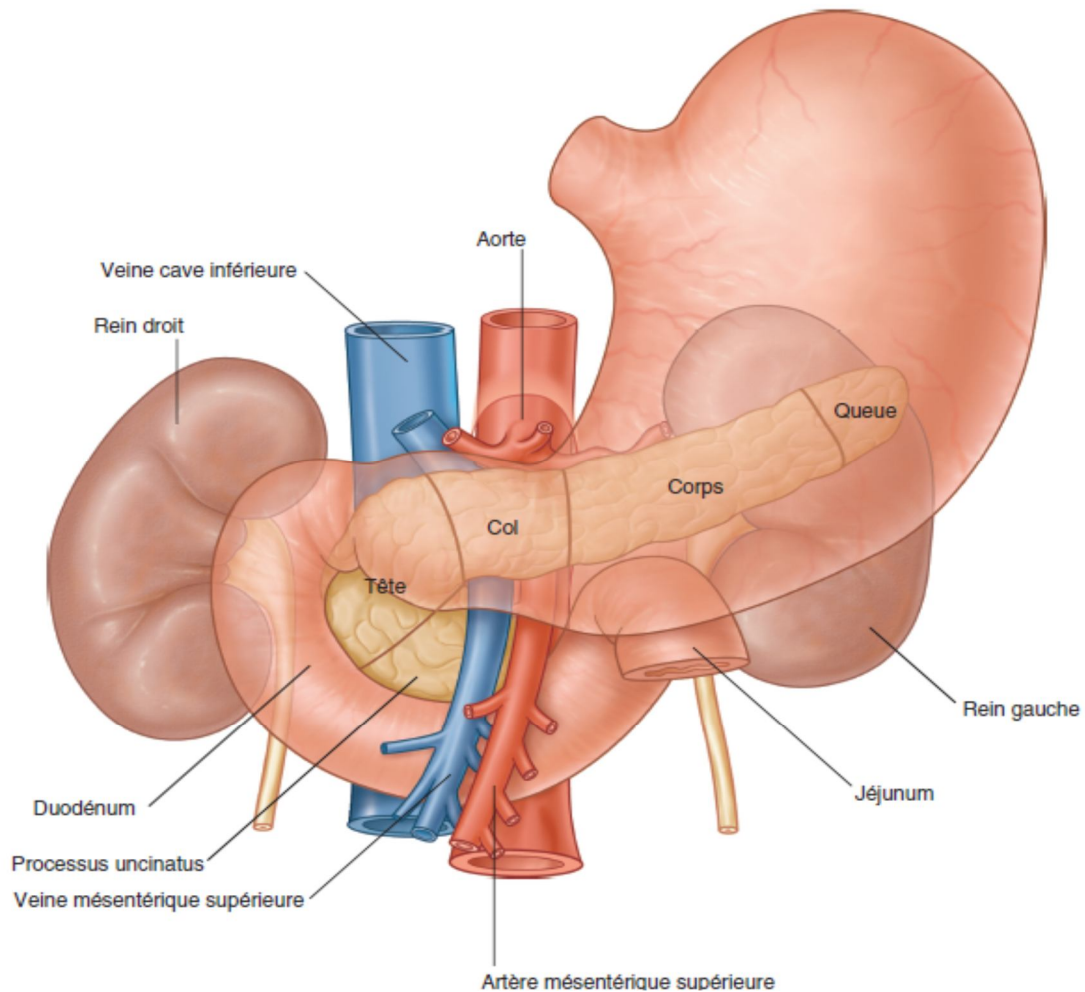


Figure 1 : Morphologie externe du pancréas (8)

Le conduit pancréatique (canal pancréatique principale ou canal de Wirsung) commence dans la queue du pancréas et chemine au sein du parenchyme glandulaire jusqu'à la tête ; à ce niveau, il s'infléchit vers le bas et entre en relation avec le canal cholédoque. Canal pancréatique et canal cholédoque s'unissent pour former l'ampoule hépato-pancréatique ou ampoule de Vater; celle-ci s'ouvre dans la partie descendante du duodénum au sommet de la papille duodénale majeure (grande caroncule). Le sphincter du canal pancréatique et le sphincter du canal cholédoque entourent respectivement les portions distales de ces conduits ; le sphincter hépato-pancréatique (sphincter d'Oddi) entoure l'ampoule du même nom (ampoule de Vater). Tout les trois sont des sphincters de muscle lisse qui contrôlent le flux de bile et de suc pancréatique dans Le duodénum.

Le conduit pancréatique accessoire (canal de Santorini) draine le processus uncinatus (crochet du pancréas) ainsi que la partie inférieure de la tête ; il s'ouvre dans le duodénum au sommet de la papille duodénale mineure (petite caroncule). En général (60% des cas), le conduit pancréatique accessoire communique avec le conduit pancréatique principale. Dans certains cas, ce dernier peut être plus petit que le conduit accessoire et les deux conduits ne communiquent pas. Chez ces personnes, le conduit pancréatique accessoire recueille la plus grande partie du suc pancréatique. Ces variations des conduits pancréatiques s'expliquent par la fusion ou l'absence de fusion des conduits au cours du développement embryonnaire du pancréas.

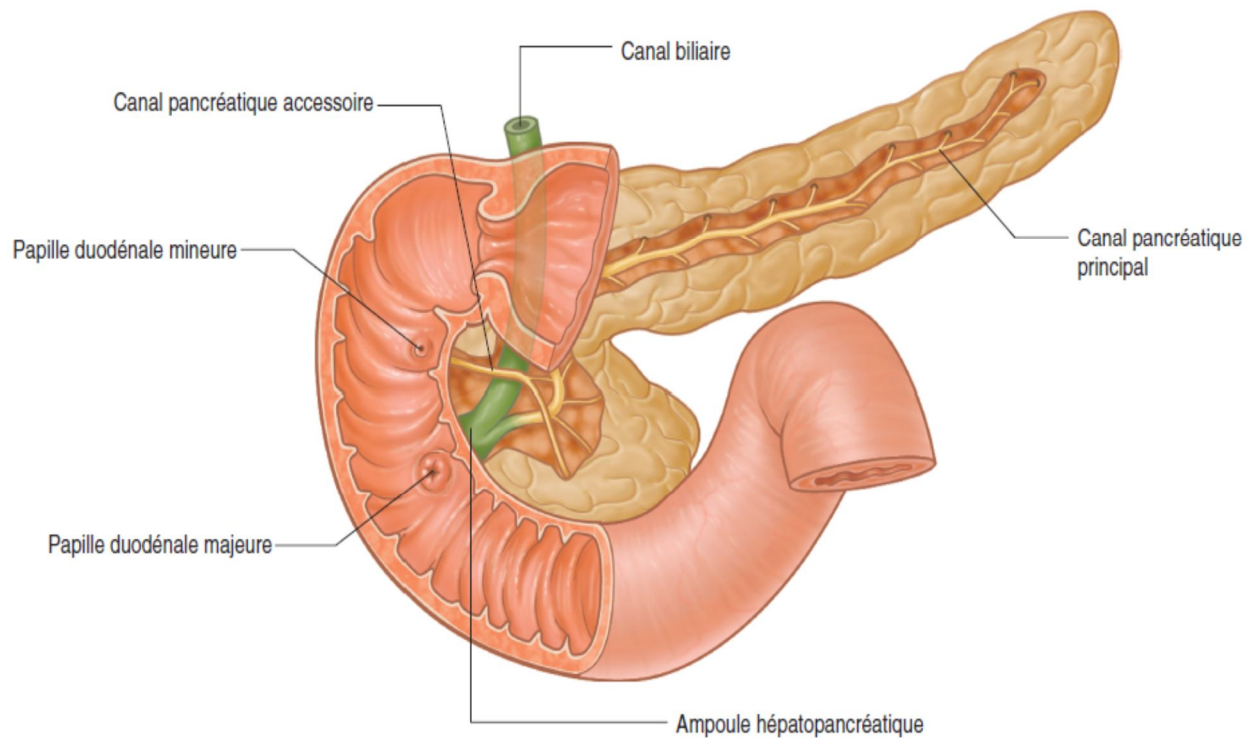


Figure 2 : Système canalaire du pancréas

Les artères pancréatiques proviennent principalement des branches issues de l'artère splénique et de ses sinuosités. Certains d'entre elles forment plusieurs arcades en s'anastomosant avec les branches pancréatiques des artères gastroduodénales et mésentériques supérieurs. Jusqu'à 10 branches de l'artère spléniques irriguent le corps et la queue du pancréas. La tête est irriguée par les artères pancreatico-duodénales supérieures antérieures et postérieures, branche de l'artère gastroduodénale, et par les artères pancreatico-duodénales inférieures, branche de l'Arcades pancreaticoduodénales.

Les veines pancréatiques correspondantes sont tributaires de la veine porte par l'intermédiaire des veines spléniques et mésentériques supérieures ; à noter cependant que la plupart d'entre elles se jettent dans la veine splénique.

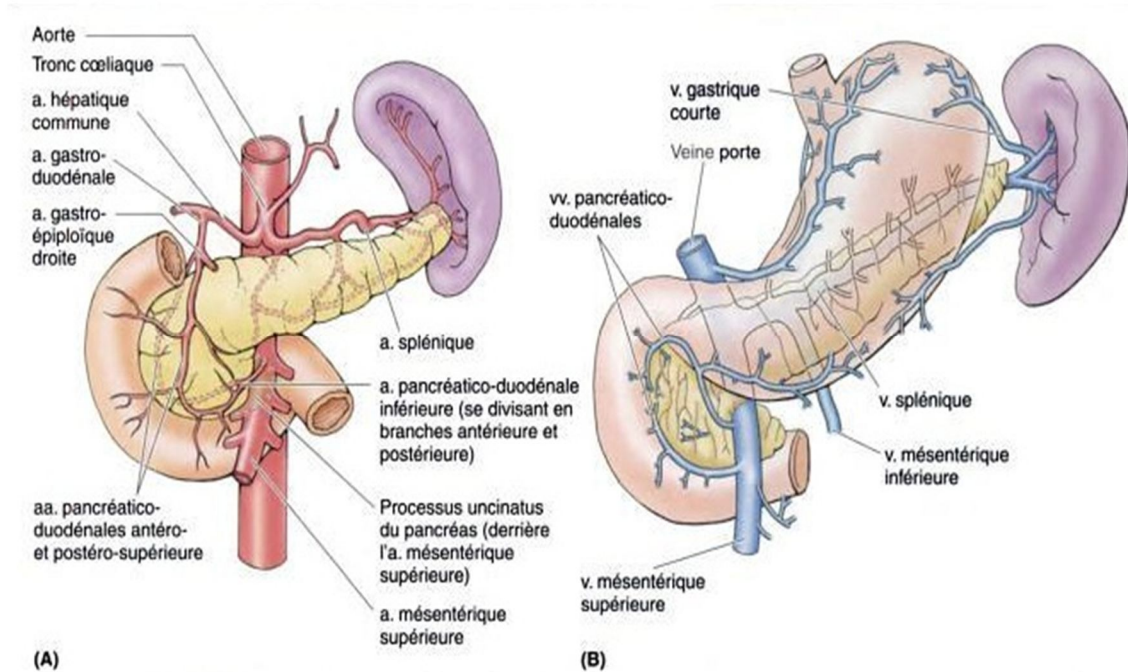


Figure 3 : Artères et Veines du pancréas. A. Artères B. Veines (8)

Les collecteurs lymphatiques du pancréas suivent les vaisseaux sanguins. La plupart se terminent dans les nœuds lymphatiques pancréatico-splénique (ganglions de la chaîne splénique) qui sont situés le long de l'artère splénique, mais d'autres rejoignent les nœuds lymphatiques pyloriques (ganglions sous duodéno-pylorique.) les vaisseaux efférents de ces différents nœuds aboutissent aux nœuds lymphatiques cœliaques, hépatiques et mésentériques supérieurs.

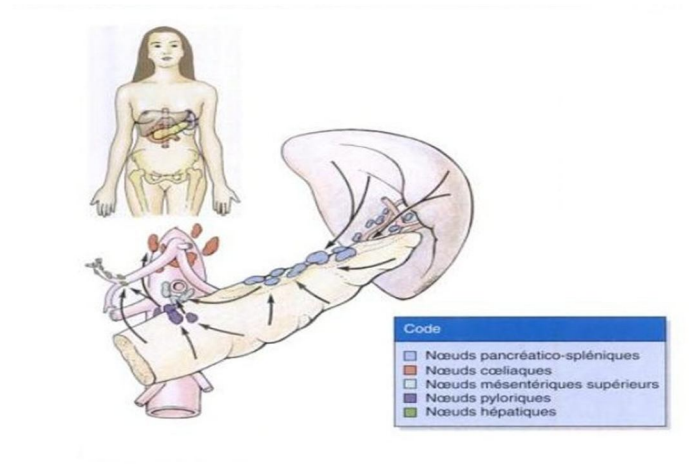


Figure 4 : Drainage lymphatique du pancréas.

Les flèches indiquent la direction du flux de la lymphe vers les nœuds lymphatiques (9)

Les nerfs du pancréas sont issus des nerfs vagues et splanchniques thoracique qui franchissent le diaphragme. Les fibres sympathiques et parasympathiques quittent les plexus coeliaques et mésentériques supérieurs et atteignent le pancréas en cheminant le long des artères. Elles se repartissent en fibre vasomotrices (sympathique) et parenchymateuses (sympathiques et parasympathiques) ; celles-ci se distribuent aux cellules acineuses et aux ilots.

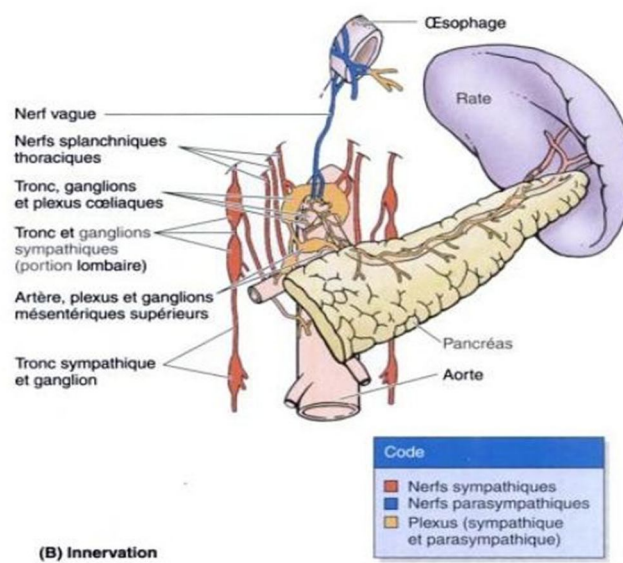


Figure 5 : Innervations du pancreas et de la rate (8)

***Histologie et Physiologie
du pancréas endocrine***

I. Histologie et cytologie (11) :

1. Étude histologique :

Le pancréas est une glande qui possède des cellules alvéolaires disposées en acini et entre lesquelles se trouvent des espaces losangiques : les îlots de Langerhans. Ces îlots apparaissent sous forme de plage plus claire que le reste de l'organe. Chez l'homme, le nombre des îlots de Langerhans est très variable suivant les individus, il peut osciller entre 200 000 et 1 800 000. Ils sont plus abondants dans la queue du pancréas que dans le corps ou la tête et représentent 1 % du poids total de la glande.

2. Étude cytologique :

Des méthodes cytochimiques et immuno-histo-chimiques associés aux études de microscopie électronique ont permis de distinguer différents types cellulaires dont les plus importants sont :

Les cellules B ou β : Ils représentent 70 % des îlots. Elles sont plus petites que les cellules α et renferment de nombreuses petites granulations β solubles dans l'alcool. Ces granulations ne réduisent pas l'argent et prennent une couleur violet-pourpre sous l'action de l'aniline de Mallory. Elle sécrète l'insuline qui diminue la glycémie.

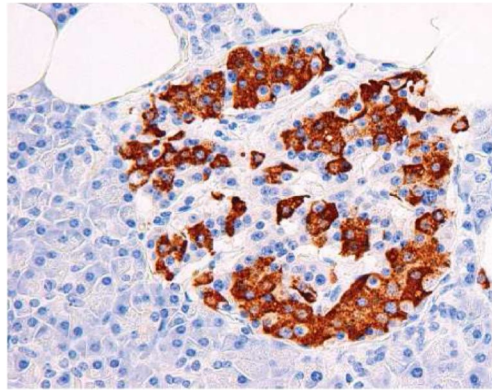


Figure 6 : Ilots de Langerhans : immunohistochimie Cellules b à insuline

Les cellules A ou α : Ils représentent 20 % des îlots et sont les plus volumineuses. Elles contiennent des granulations α acidophiles, insolubles dans l'alcool et argentaffines. Elles se colorent en rouge par la coloration à l'aniline de Mallory. Ces cellules sécrètent le glucagon qui augmente la glycémie.

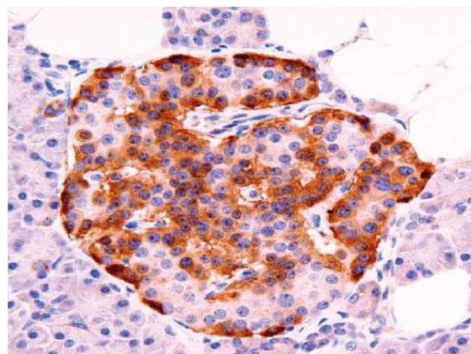


Figure 7 : Ilots de Langerhans: immunohistochimie Cellules à glucagon

Les cellules D ou δ : Ils représentent 5 % des îlots. Ce sont des cellules de grande taille qui contiennent des granulations claires. Leur présence a été révélée par immuno-fluorescence (technique immuno-histo-chimique). Elles

sécrètent la somatostatine ou SRIF (somatotropin release inhibiting factor).

Toutes les actions de cette hormone sont des inhibitions :

- Inhibition du largage de l'hormone de croissance (GH)
- Inhibition du largage de la TSH
- Suppression du largage des hormones gastro-intestinales : gastrine, cholécystokinine (CCK), sécrétine, motiline, vasoactive intestinal peptide (VIP), gastric inhibitory polypeptide (GIP), entéroglucagon (GIP)
- Prolongement de la vidange gastrique, de la contraction de la vésicule biliaire et de la mobilité intestinale
- Suppression du largage d'hormones pancréatiques :
- inhibition du largage de l'insuline
- inhibition du largage du glucagon
- Inhibition de la sécrétion acide au niveau de l'estomac (voie paracrine)
- Suppression de la sécrétion exocrine du pancréas

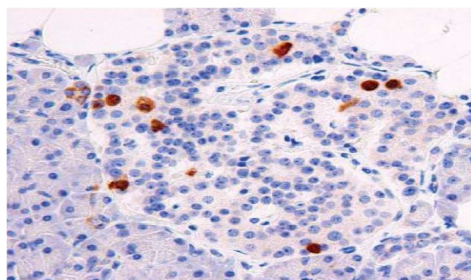


Figure 8 : Ilots de Langerhans Immunohistochimie Cellules d à somatostatine

Les cellules F : Ils représentent 5 % des îlots. Identifiés par immunocytochimie, les cellules F sont principalement situées au niveau de la tête du pancréas.

Elles sont sphériques et ont une taille supérieure à celle des cellules B ou β .

Leur cytoplasme est comparable à celui des cellules D ou δ . Elles sécrètent le polypeptide pancréatique (PP).

II. Physiologie du pancréas endocrine :

1. Régulation de la glycémie :

La sécrétion d'insuline et de glucagon sont directement contrôlées par la concentration du glucose sanguin qui est d'environ 1 g/L chez un sujet normal.

Après un repas, la glycémie s'élève à la suite de l'absorption intestinale de glucose sans dépasser 1,6 à 1,8 g/L. La sécrétion d'insuline est stimulée au même temps.

Il s'en suit une augmentation du transport du glucose vers le milieu intracellulaire, une activation de la glycogénèse hépatique et musculaire et enfin une stimulation de la lipogénèse à partir du glucose dans les cellules adipeuses. Par la suite, la sécrétion d'insuline diminue parallèlement à la baisse de la glycémie.

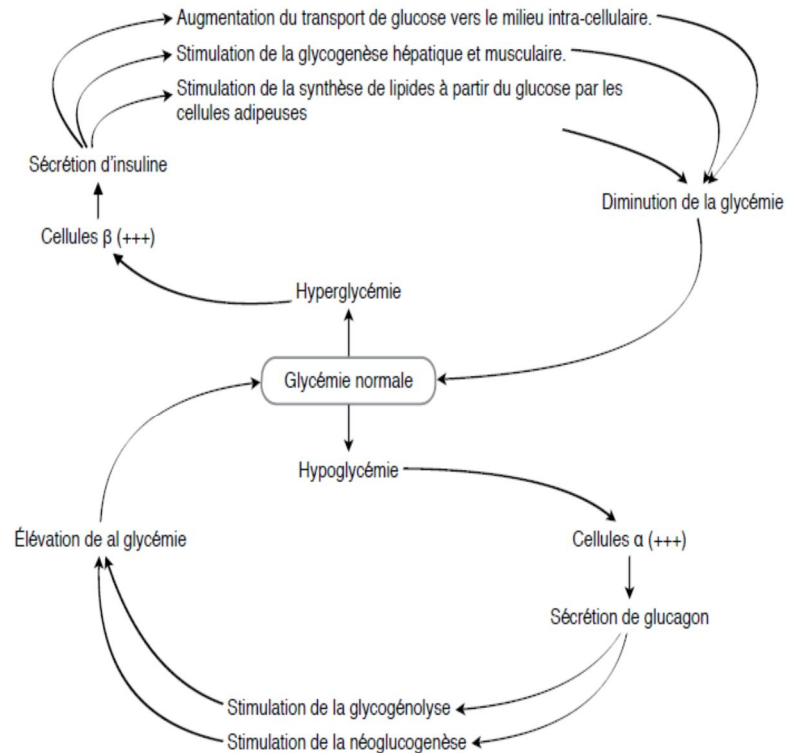
Par ailleurs, lorsque l'aminocidémie est élevée ou lorsqu'il y'a accumulation de corps cétoniques dans le sang, la sécrétion d'insuline est également activée.

Après un jeûne même prolongé, le niveau de la glycémie baisse sans descendre en dessous de 0,5 g/L. Les cellules α sont alors stimulées et sécrètent du glucagon lorsque la glycémie atteint environ 0,7 g/L. La mobilisation du

glucose à partir des réserves hépatiques ramène la glycémie à sa valeur normale. Le duo insuline-glucagon représente un mécanisme de régulation efficace et rapide pour maintenir la glycémie normale.

En fait, pourquoi est-il important de maintenir le taux sanguin de glucose à un niveau constant ? La principale raison repose probablement sur le fait que les cellules nerveuses dépendent totalement d'un apport continu de glucose sanguin, étant incapable normalement d'utiliser d'autres nutriments comme combustible. Il faut se rappeler que l'insuline inhibe la sécrétion de glucagon alors que le glucagon favorise celle de l'insuline.

En plus de ces deux hormones, d'autres substances comme l'adrénaline, la noradrénaline (effet β), l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes et les gluco-corticoïdes sont des facteurs hyperglycémisants qui interfèrent dans la régulation de la glycémie.



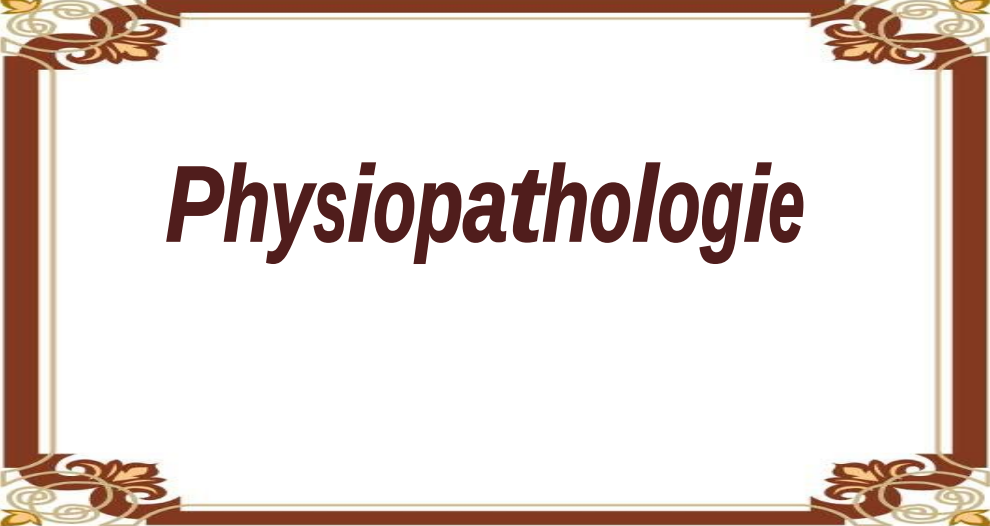
Régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon

2. Régulation de l'insulino-sécrétion :

La régulation de la sécrétion d'insuline est surtout liée au taux de glucose sanguin. Elle est nécessaire pour corriger et maintenir la glycémie au alentour de 1 g/L.

Si on injecte du glucose (un gramme par kilogramme de masse corporelle) en intra-veineuse à un animal normal, l'hyperglycémie provoquée est réglée en deux ou trois heures. Par contre, si cet animal subit préalablement une pancréatectomie ou l'action de l'alloxane, le retour à l'état normal de glycémie sera plus lent et imparfait.

En plus du glucose, d'autres facteurs peuvent moduler la sécrétion d'insuline : les acides gras libres, le glucagon, certains acides aminés comme l'arginine ainsi que la stimulation des nerfs pneumo-gastriques (système parasympathique) favorise la sécrétion d'insuline. Les sulfamides hypoglycémiants stimulent des cellules β et entraîne une augmentation de l'insulinémie. Par contre, l'adrénaline (par effet α), le diazoxide, le 2-desoxy-glucose, le jeûne et la vagotomie (section du nerf vague) sont des facteurs inhibiteurs de la sécrétion d'insuline.



Physiopathologie

Les insulinomes et d'autres tumeurs gastro-intestinale partagent des caractères commun cyto-chimique, ce groupe a été autrefois classifié sous APUD (AminePrecursorUptake and Decarboxylation)(14). Ce concept n'est plus accepté en entier mais il a joué un rôle en permettant l'explication de l'association de l'insulinome à d'autres tumeurs neuroendocrines sous NEM1.

Les néoplasies endocrinienne multiple 1 (NEM1) est maintenant définie comme une perte de l'hétérozygotie du chromosome 11 (11q13)(15). Le gène responsable de ce trouble est appelé *Menin*. Dans les NEM1 l'insulinome est liée à d'autres tumeurs des glandes endocrines le plus souvent (la parathyroïde, l'hypophyse, la surrénale, la thyroïde).

Norton et Zeiger(16) ont rapporté une expression accrue du codage de l'ARN messenger pour la sous-unité alpha de la G_s protéine, vu dans l'insulinome mais pas dans le tissu endocrine normal. La protéine G_s connus comme médiateur hormonal de signalisation transmembranaire, ainsi elle joue un rôle dans la sécrétion non réglementée d'insuline par les insulinomes. Ce travail de pionnier a ouvert la voie à d'autres études sur la base moléculaire de l'insulinome.

La biosynthèse de l'insuline se produit dans le réticulum endoplasmique (ER). La pré-pro-insuline se convertit en proinsuline dans le RE. Dans les cellules β -pancréatiques normales, la conversion de la proinsuline en insuline se produit dans les granules de l'appareil trans-Golgi. Contrairement aux cellules normales β , la conversion de la proinsuline-insuline dans les insulinomes se produit déjà dans l'appareil de Golgi mais elle est incomplète, ce qui entraîne la formation de granules de sécrétion contenant à la fois la pro-insuline et l'insuline(14)

Avant que l'exocytose se produise, la pro-insuline, est clivée par protéolyse en insuline et un peptide de 31 acides aminés appelé peptide C (17).

Certaines conversions de pro-insuline en insuline peuvent survenir après sécrétion; cependant, la majorité de la composition de granules à l'intérieur des cellules bêta est constitué de supports équimolaires à activité hormonale de peptide C et d'insuline.

L'hypoglycémie de jeûne des sujets avec insulinome est la conséquence d'une production non régulée d'insuline par les cellules tumorales. Cette sécrétion échappant au mécanisme régulant l'homéostasie glucidique, elle est à l'origine d'une concentration plasmatique inadaptée d'insuline. L'absence anormale de freinage de la sécrétion insulinaire lors de l'abaissement du niveau glycémique est particulièrement évocatrice de l'insulinome.

L'hyperinsulinisme fait chuter la glycémie par deux mécanismes : l'augmentation de la captation du glucose par les tissus périphériques(essentiellement les muscles) et la suppression de la production hépatique de glucose :

➤ *La baisse de la production hépatique du glucose (PHG) est le principal facteur responsable d'hypoglycémie chez les sujets avec insulinome. Le rôle direct de l'hyperinsulinisme sur l'inhibition de la PHG est largement démontré. La concentration de l'insuline portale est de 2 à 3,5 fois plus élevée en cas d'insulinome.*

La mesure de la PHG par infusion de glucose tritié montre à l'état basal une baisse moyenne de 36 % par rapport aux sujets témoins ; lorsque la glycémie est maintenue à un taux identique à celui des témoins, la baisse est alors beaucoup plus franche et atteint 75 %.

➤ *L'utilisation périphérique du glucose (UPG) est augmentée en cas d'insulinome, mais de façon modérée. Après correction glycémique, l'UPG des insulinomes est égale à celle des sujets témoins, malgré des insulinémies 5 fois plus élevées. Ceci est le reflet d'une insulino-résistance périphérique, authentifiée par les épreuves de clamp euglycémique hyperinsulinique. La clairance de l'insuline calculée par un modèle mathématique non compartimental est abaissée de 31 %, peut-être en rapport avec l'insulino-résistance musculaire. Cette clairance réduite contribuerait à l'hyperinsulinisme, mais son rôle dans la pathogénie des hypoglycémies reste spéculatif.*



Observations

Observation N°1 :

Il s'agit de Mr O.Haddou âgé de 60 ans, père de 5 enfants, originaire et habitant à Khenifra, fonctionnaire, sans antécédents pathologiques médicaux ni toxiques notables et il ne présente pas d'antécédents familiaux de maladies endocriniennes. Il est opéré pour un lipome cervical en 2001. Admis au service le 01/09/2014 pour la prise en charge de pertes répétitives de la conscience.

L'histoire de la maladie remonte à 2004 par l'installation de façon brutale et répétitive d'une perte de conscience associées à des symptômes épisodiques de tremblements, pâleur et sueurs profuses survenant à distance des repas le plus souvent au milieu de la nuit et résolutif après resucrage. Le tout évoluant dans un contexte de prise pondérale non chiffrée et d'asthénie physique permanente.

L'examen physique a trouvé un patient en bon état général, apyrétique à 37,3 °C, orienté dans le temps et l'espace avec un indice de masse corporelle (IMC) à 34,9 kg / m².

Le bilan biologique montre :

Le niveau de glucose initiale était de (0,46 g / l),

Le niveau d'insuline plasmatique était élevé à 70,4 µIU / ml (2,6 à 24,9 µIU / ml),

Le C-peptide était de 6,76 ng / ml (0.8-4.2 ng / ml).

Le test de jeûne prolongé a été appliqué et a montré une hypoglycémie symptomatique à une hyperinsulinémie. Le test des sulfonurées dans les urines a été négatif.

D'autres études hormonales y compris le niveau de cortisol sérique, taux de parathormone, le niveau d'ACTH, et des tests de la fonction thyroïdienne ont donné des résultats tout à fait normaux. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau a été réalisée montrant une hypophyse élargie sans lésions nodulaires; Toutefois, la néoplasie endocrine multiple a été éliminée sur l'évaluation hormonal normal.

A l'exploration chirurgicale ouverte, une mobilisation complète du pancréas a été entreprise. La palpation bimanuelle de la glande a permis d'identifier un nodule ferme et bien circonscrit au processus unciné. L'énucléation du nodule a été effectuée en toute sécurité.

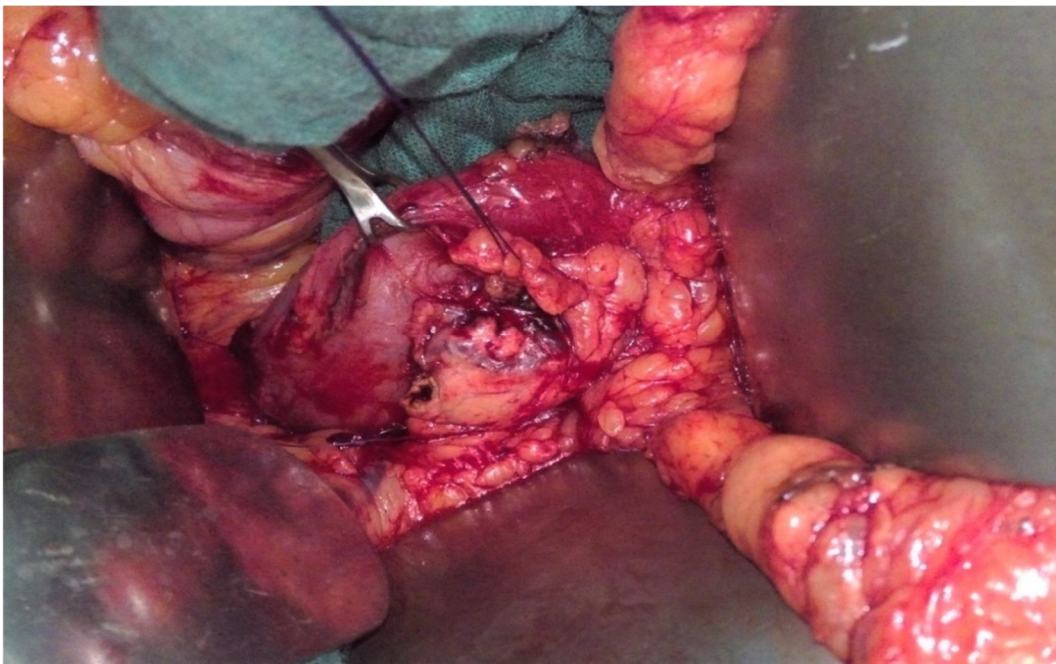


Figure 10 : Vue opératoire de l'insulinome au niveau du processus unciné du pancreas

L'examen anatomo-pathologique a révélé une masse pancréatique encapsulée, mesurant 15x15mm de taille. L'évaluation immunohistochimique a montré une coloration positive pour la synaptophysine, marqueur Ki-67 estimé à 10% et 4 mitoses en 10 champs à fort grossissement. La coloration d'insuline ne s'est pas effectuée à cause du manque de cette technique dans notre institution. Une tumeur neuro-endocrine bien différenciée du pancréas a été donc identifiée et retenue. Vu le statut fonctionnel et le comportement biologique, cette tumeur est donc identifiée comme insulinome pancréatique.

Immédiatement après le traitement chirurgical, le niveau de glucose a augmenté jusqu'à la plage normale. Le patient a été libéré sans aucun symptôme d'hypoglycémie après quatre jours. Le patient restait asymptomatique durant les 6 mois de suivi.

Observation N°2 :

Il s'agit de Mme E.Zahra âgée de 47 ans, mariée, mère de 4 enfants, habitant à khouribga , non mutualiste. Sans antécédents pathologiques médicaux, chirurgicaux ou toxiques notables. Elle n'avait pas d'antécédents familiaux de maladies endocriniennes.

Elle Rapporte depuis 2 ans un tableau clinique répétitif fait de tremblements d'étourdissements, et des sueurs profuses. La plupart des épisodes étaient nocturne avec une aggravation très marquée au mois du Ramadan. Cette symptomatologie évolue dans un contexte d'asthénie et une prise pondérale importante mais non chiffrée.

L'examen physique a trouvé une patiente en bonne état général, surobèse avec un indice de masse corporelle (IMC) de 52,5 kg / m².

Le bilan biologique a montré :

Un niveau de glucose initiale de (0,39 g / l)

Le taux d'insuline plasmatique était de 70.4µIU / ml (2,6 à 24,9 µIU / ml)

le niveau de C-peptide était de 4,99 ng / ml (0.8-4.2ng / ml).

Le test de jeûne prolongé a été appliqué et a objectivé une hypoglycémie symptomatique à une hyperinsulinémie.

Le test des sulfonylurées dans les urines a été négatif.

La patiente a bénéficié d'une TDM abdominale avec injection du produit de contraste qui a objectivé une petite lésion millimétrique arrondie au niveau de la tête du pancréas mesurant 3 mm de diamètre, isodense se rehaussant de façon

homogène au temps artériel, sans aucun signe de métastases hépatiques ou d'adénopathies intra-abdominales.

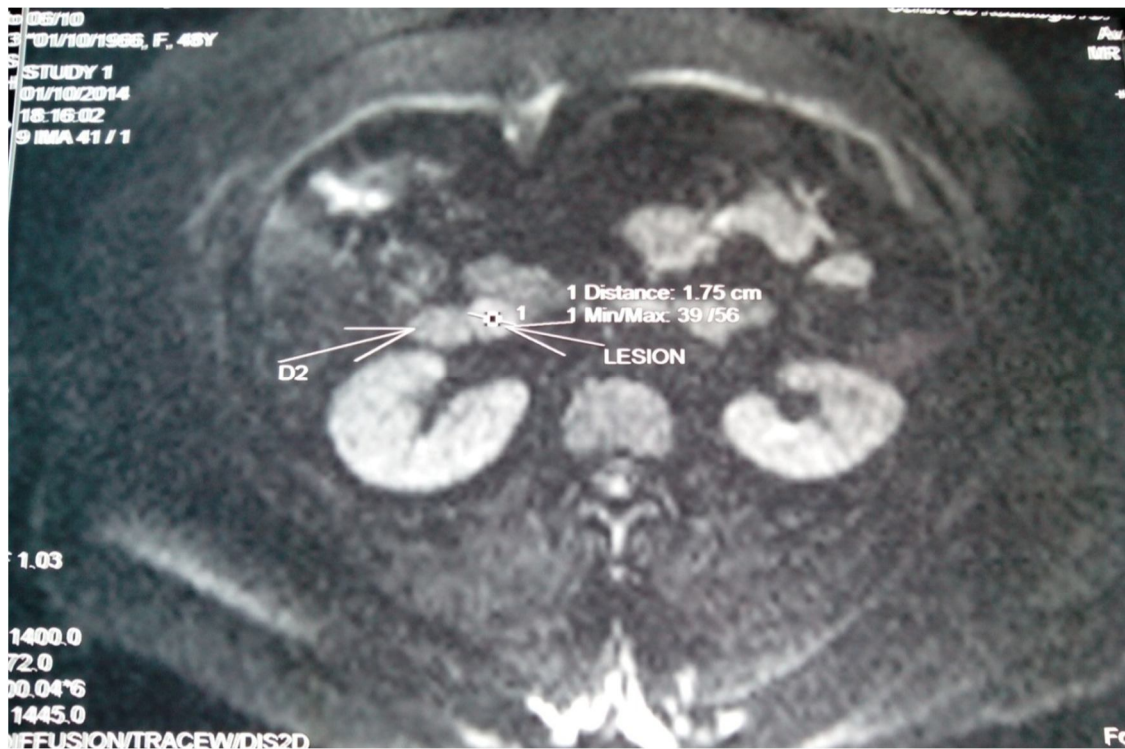


Figure 11 : Tomodensitométrie abdominale avec injection du produit de contraste objective une lésion au niveau de la tête du pancréas

L'IRM Abdominale a montré un nodule hypervasculaire situé à la jonction de la tête et le processus unciné du pancréas, qui bombe sur la partie inférieure de D2, sans dilatation du canal de Wirsung ou des voies biliaires (figure 12). Par la suite, l'échographie endoscopique a été réalisée montrant une masse hypoéchogène arrondie de la tête du pancréas.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'hypophyse et l'échographie cervicale étaient sans anomalies. Autres études hormonales y

compris le niveau de cortisol sérique, le taux de parathormone, le niveau de l'ACTH et de la fonction thyroïdienne étaient normaux ainsi éliminer une néoplasie endocrine multiple.

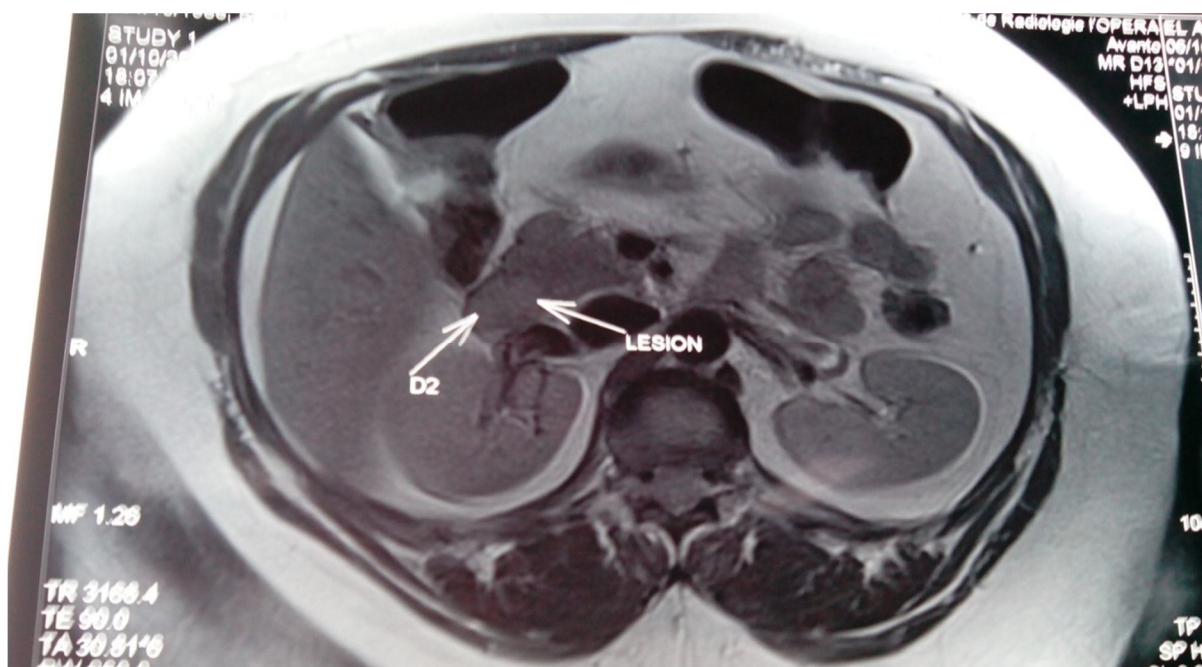


Figure 12 : IRM abdominale montrant un nodule au niveau de la tête du pancréas

A l'exploration chirurgicale ouverte, une mobilisation complète du pancréas a été entreprise. La palpation bimanuelle de la glande a permis de localiser un nodule de la tête du pancréas, sans relation avec les voies biliaires. Par conséquent, l'énucléation du nodule a été réalisée (figure 13). La pièce de résection était une masse pancréatique encapsulée, mesurant 20x15 mm de taille (figure 14). L'évaluation histopathologique a révélé une coloration positive pour la synaptophysine, le marqueur Ki-67 est estimé à 10% et 2 mitose en 10 champs à fort grossissement.

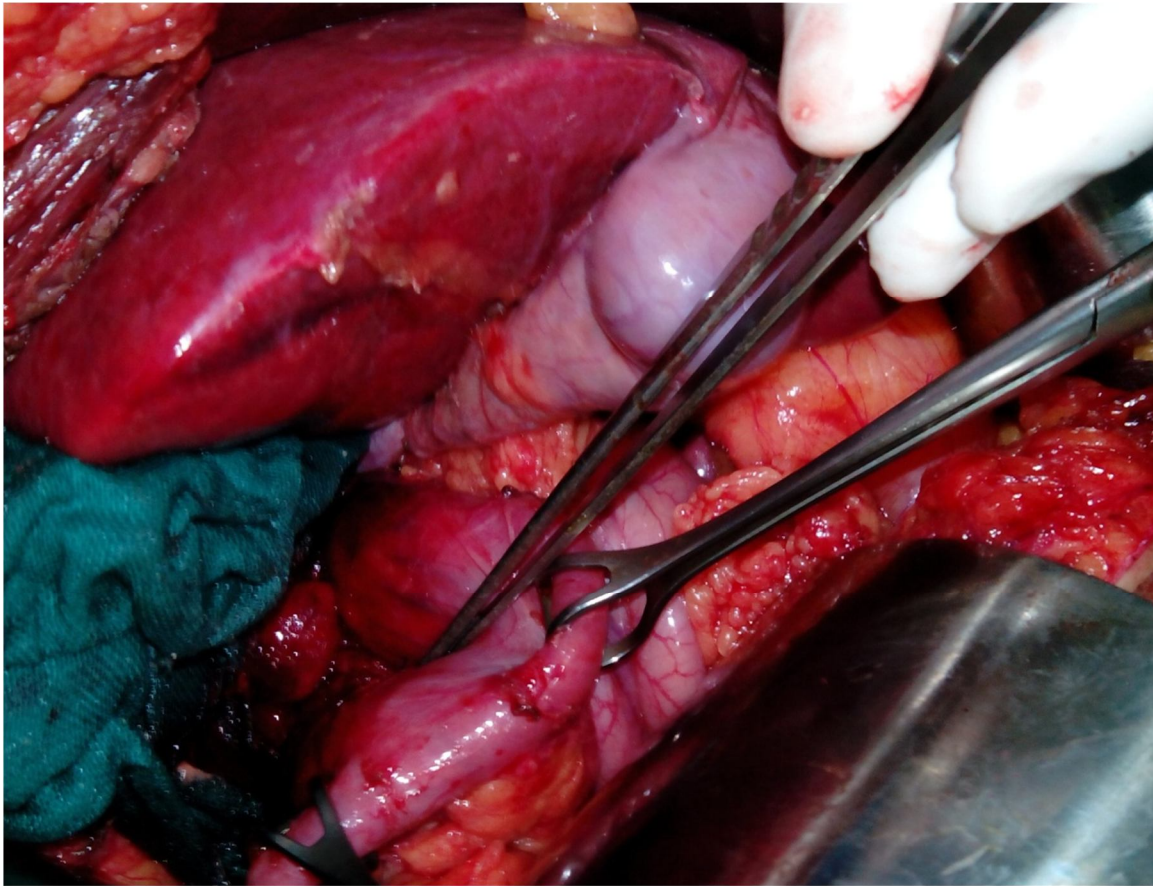


Figure 13 : Vue opératoire de l'insulinome pancréatique au niveau de la tête du pancréas



Figure 14 : Pièce de résection pancréatique, masse bien encapsulée mesurant 20*15 mm

Le diagnostic anatomopathologique d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée du pancréas a été retenu. Le statut fonctionnel et le comportement biologique de cette tumeur nous fait retenir le diagnostic définitif d'un insulinome pancréatique.

Immédiatement après le traitement chirurgical, le niveau de glucose a augmenté jusqu'à la plage normale. La patiente a été déchargée sans symptômes hypoglycémiques après cinq jours. La patiente est actuellement à 1 an de suivi avec une évolution favorable.



Discussion

I. Epidémiologie :

L'insulinome représente la variété la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines du pancréas. Son incidence varie de 1 à 4 cas par million d'habitants et par an(1). Cette tumeur peut survenir à n'importe quel âge avec une prédilection pour la 5ème décennie .Elle touche de façon presque égale les deux sexes(2) avec parfois une prédominance féminine.

L'insulinome représente 70 à 80% des tumeurs neuroendocrines pancréatiques fonctionnelles. La tumeur est unique et bénigne dans 90% des cas(5) .Dans 10% des cas on peut avoir des insulinomes multiples et s'intègrent souvent dans le cadre des neuro-endocrinopathies multiples de type I (NEM I) associant des tumeurs neuroendocrines du pancréas, de la parathyroïde, de l'antéhypophyse, de la corticosurrénale, du thymus ou des bronches(6).

II. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'INSULINOME(12) :

1. Etude macroscopique :

L'évaluation macroscopique de la tumeur permet de préciser sa localisation, sa taille, son caractère unique ou multiple, son aspect ferme, blanchâtre, bien limité sans capsule périphérique. En général c'est une tumeur de forme arrondie régulière, de couleur rose brun encapsulée localisés au corps ou à la queue du pancréas.

2. Etude microscopique :

a. Tumeur endocrine bien différenciée :

La très grande majorité des tumeurs endocrines pancréatiques est bien différenciée et leur aspect histologique caractéristique est généralement suffisant pour reconnaître leur nature endocrine. Elles se caractérisent par :

- des cellules régulières présentant une faible anisocaryose ;
- une organisation insulaire, trabéculaire, acineuse ou massive ; l'architecture est indépendante du type cellulaire prépondérant, mises à part les tumeurs produisant de la somatostatine qui ont une disposition acineuse ;
- un stroma particulier, généralement grêle, richement vascularisé, parfois fibrohyalin ; l'existence d'un stroma amyloïde est surtout le fait des tumeurs sécrétant de l'insuline.

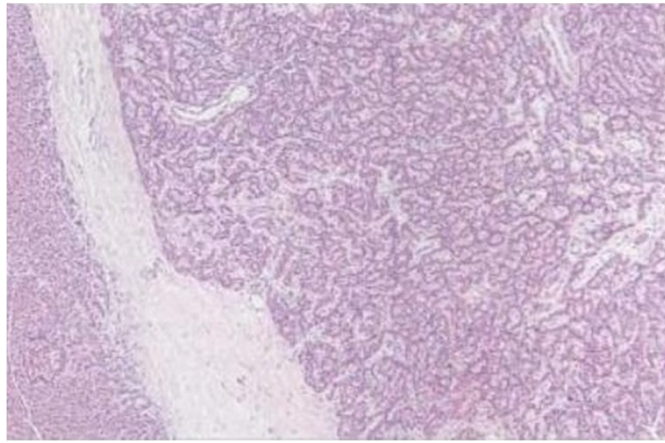


Figure 15 : tumeur des ilots delangerhans du pancréas

histologiquement, la tumeur est constituée de cordons et d'amas de cellules endocrines en contact avec le tissu exocrine voisin

b. Recherche des signes objectifs de malignité :

Les critères histologiques conventionnels permettant habituellement de caractériser la malignité des tumeurs (atypies nucléaires, hypercellularité, nombre élevé de mitoses) ne sont pas valides pour les TNE. Seuls certains critères permettent d'affirmer avec certitude la malignité de la tumeur : envahissement des structures de voisinage, existence de métastases ganglionnaires ou à distance, présence d'embolies vasculaires et périnerveux.

c. Immuno-histochimie :

Cette technique est la plus couramment utilisée et a supplanté les techniques histochimiques et ultrastructurales. On doit distinguer, parmi les marqueurs immunohistochimiques, les marqueurs généraux des tumeurs endocrines (la chromogranine A, la synaptophysine) et les marqueurs

spécifiques dirigés contre les peptides hormonaux (insuline, glucagon, somatostatine, polypeptide pancréatique, VIP, gastrine, calcitonine)

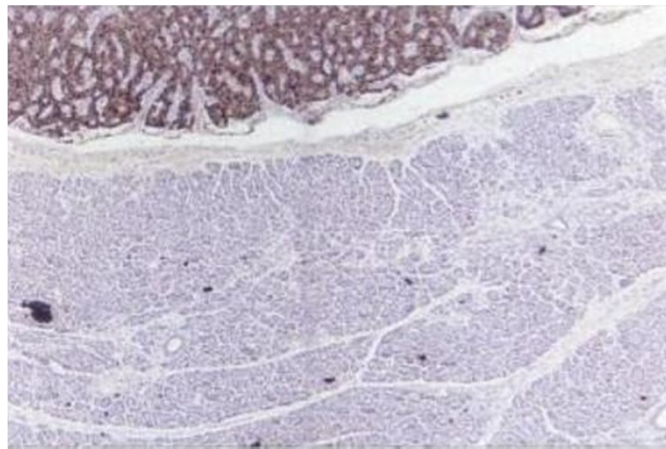


Figure 16 : Tumeur des ilots de langerhans du pancréas

L'immuno-histochimie met en évidence la coloration brune des cellules neuro-endocrines produisant l'insuline

3. Classification (13) :

Au cours des dernières années, la classification des TNED s'est beaucoup modifiée. Les classifications actuellement utilisées sont la classification TNM proposée par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (2006–2007), la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) (2009) et la nouvelle classification OMS réactualisée en 2010.

L'objectif des classifications récentes est d'offrir :

- une classification histopronostique permettant d'adapter la prise en charge thérapeutique et la surveillance.
- une évaluation du stade de la maladie.

➤ **Classification histo-pronostique OMS 2004 :**

	TNEBD bénigne	TNEBD d'évolution incertaine	CNEBD	CNEPD
Différenciation cytologique	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Peu différenciée
nécrose	Absente	Absente	Absente	Fréquente
taille	≤ 2 cm	> 2 cm	> 2 cm	—
Invasion locale	Muqueuse et sous-muqueuse	Muqueuse et sous-muqueuse	Musculeuse et séreuse	—
Angio-invasion	absente	présente	Possible	Possible
Index mitotique	≤ 2	—	> 2	> 10
Index de prolifération	≤ 2 %	—	> 2 %	> 15 %
métastases	absente	Absente	Possible	Possible

➤ **GRADE HISTOLOGIQUE Classification OMS 2010 :**

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

➤ **CLASSIFICATION TNM :**

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

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

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

En pratique, il est important d'utiliser la classification OMS, purement histologique, associée à une classification par stades TNM comme habituellement utilisée pour d'autres types de tumeurs malignes.

III. DIAGNOSTIC:

Le diagnostic d'insulinome se fait en plusieurs étapes :

- suspicion d'une hypoglycémie devant des symptômes plus ou moins évocateurs
- confirmation biologique de l'hypoglycémie et démonstration de l'hyperinsulinisme tumoral inadapté
- repérage pré- ou peropératoire de la tumeur sécrétante.

1. Suspicion d'hypoglycémie (18) :

La présentation clinique est liée à l'hypoglycémie épisodique secondaire à la sécrétion de l'insuline par intermittence des cellules tumorales.

Les symptômes d'hypoglycémie sont multiples, variés et différents d'un sujet à l'autre. Surtout, ils sont aspécifiques, chacun d'eux pouvant correspondre à une autre étiologie. C'est donc la somme de plusieurs signes cliniques compatibles avec le diagnostic d'hypoglycémie qui doit amener le médecin à confirmer l'hypoglycémie par un dosage biologique.

Les symptômes d'hypoglycémie appartiennent à deux grandes classes physiopathologiques : les signes résultant de l'activation du système nerveux autonome et les signes témoignant d'une neuro-glycopénie et résultant de la souffrance cérébrale (tableau I).

Tableau I Symptômes d’hypoglycémie	
Signes de réaction adrénérergique	Signes de neuroglycopénie
Sudations	Céphalées
Tremblements	Irritabilité
Anxiété	Asthénie extrême
Pâleur	Etat confusionnel
Palpitation	Troubles du comportement
Tachycardie	Paresthésies
Vue trouble	Hémiplégie transitoire
Accès hypertensifs	Syndrome pyramidal
	Comitialité
	Coma

Les symptômes d'hypoglycémie apparaissent en dessous d'une glycémie seuil, mais la rapidité de la chute glycémique est déterminante dans le déclenchement des symptômes liés à la réaction adrénérergiques.

Les symptômes sont souvent stéréotypés chez le même patient lors des différents épisodes.

Les signes de neuro-glycopénie sont ceux qui sont le plus volontiers rapportés par le patient ou l'entourage car ce sont les plus dramatiques. Les signes de riposte adrénérergique doivent être recherchés :

a. A l'interrogatoire :

On constate parfois une gradation dans la sévérité des symptômes depuis des troubles mineurs (parfois ignorés) jusqu'aux accidents sévères :

➤ ***Les troubles mineurs*** peuvent correspondre à

- des signes généraux avec asthénie physique ou intellectuelle, lipothymie, vertiges et sudations ;
- des signes digestifs avec faim douloureuse et crampes épigastriques, plus rarement nausées ou diarrhées ;
- des signes cardiovasculaires avec palpitations, crise de tachycardie ou d'extrasystolies, précordialgies d'allure angineuse ;
- des signes neurosensoriels avec crampes musculaires, paresthésies des extrémités et péri-buccales, céphalées, troubles de l'accommodation, diplopie transitoire, troubles de l'humeur et du comportement.

➤ ***Les accidents majeurs à dominante neuropsychique sont brutaux et peuvent succéder aux troubles mineurs ou être inauguraux.***

- Les troubles neurologiques sont fréquents avec pertes de connaissance transitoire, crises convulsives généralisées, parfois focales, accidents moteurs déficitaires, troubles cérébello-vestibulaires.
- Les troubles psychiatriques sont trompeurs, sources d'erreur diagnostique avec état de stupeur et de torpeur, crise mélancolique, agitation avec accès de violence, état confuso-onirique avec hallucinations.

Le coma hypoglycémique constitue l'expression majeure ; c'est un coma agité au début, s'accompagnant de signes pyramidaux. Il est d'installation rapide, avec état convulsif, hyperréflexivité, mydriase, sudations profuses.

L'injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique entraîne la rétrocession rapide du coma, si le traitement est effectué avant l'installation de lésions irréversibles.

La diversité de la symptomatologie et l'absence de spécificité expliquent le délai moyen, de 12 à 18 mois, entre les premières manifestations cliniques et la confirmation du diagnostic d'insulinome. Il est encore fréquent que de longues périodes de temps séparent les premiers épisodes évocateurs et la découverte du diagnostic réel, les malades pouvant être hospitalisés à plusieurs reprises dans des services de neurologie, de gastroentérologie, de cardiologie, de psychiatrie comme c'est le cas dans la deuxième observation. Pour cette raison, le dosage de la glycémie doit être de règle chez tout sujet admis dans un service d'urgence médicale ou chirurgicale, ou dans un établissement psychiatrique.

b. Examen clinique :

Il n'apporte le plus souvent pas d'élément positif, la tumeur capable d'entraîner des manifestations fonctionnelles spectaculaires étant en règle de petite taille. Ainsi un examen normal en présence d'hypoglycémies authentifiées est très évocateur de l'insulinome.

Il est important de s'assurer de l'absence de signes cliniques en faveur d'une endocrinopathie (insuffisance surrénalienne, insuffisance thyroïdienne) ou de pathologie auto-immune.

En cas de tumeur maligne, on peut palper un foie métastatique ou une tumeur de siège épigastrique. La prise de poids, attribuée à la fréquence du resucrage et à l'hyperinsulinisme, n'est présente que chez un quart des patients.

2. Diagnostic d'hypoglycémie organique (18) :

Certains éléments sont évocateurs du caractère organique des hypoglycémies :

- survenue des accidents hypoglycémiques à la faveur d'un jeûne de plusieurs heures, c'est-à-dire à distance des repas (en fin de nuit, le matin à jeun, parfois en fin d'après-midi),
- rôle favorisant de l'effort physique,
- prise de poids,
- prédominance des signes de neuro-glycopenie avec accidents majeurs.

La classique triade de Whipple est très évocatrice :

- Accidents neuropsychiques majeurs à jeûn,
- Glycémie inférieure à 0,50 g/l (2,7 mmol/l),
- Disparition immédiate des troubles avec l'ingestion de sucre.

Cependant des exceptions existent :

L'hypoglycémie par insulinome peut survenir en période post-prandiale ; dans les suites d'un coma, l'administration de sérum glucosé n'est pas toujours suivie d'une restauration rapide du niveau de conscience.

Dans tous les cas, le diagnostic repose sur la constatation d'une glycémie inférieure à 0,50 g/l (2,7 mmol/l) associée à une insulïnémie paradoxalement élevée, secondaire à la sécrétion non freinable d'insuline d'origine tumorale.

2.1. Prélèvements lors d'un malaise :

Chaque fois que possible, il faut tenter d'obtenir du sang pendant ou juste au décours d'un malaise, avant l'administration de sérum glucosé (médecin traitant, SAMU, services d'urgences). On dosera la glycémie sur ce prélèvement et d'autres tubes seront conservés pour dosages ultérieurs éventuels (insulïnémie,

peptide C, cortisol, médicaments, alcoolémie). La constatation d'une glycémie supérieure à 0,70 g/l (4 mmol/l) avant recharge glucosée permet d'éliminer dans la majorité des cas une hypoglycémie organique.

A l'inverse, une glycémie inférieure à 0,50 g/l (2,7 mmol/l) signera le plus souvent le diagnostic. Dans la zone intermédiaire, le doute subsiste et l'on s'attachera à confirmer, sous observation, l'existence d'une hypoglycémie.

2.2. Epreuves dynamiques :

Le caractère freinable de la sécrétion d'insuline peut être étudié lors d'épreuves de jeûne et lors de la réalisation de clamps hyperinsulinémiques. Les épreuves de stimulation sont exceptionnellement pratiquées (test au tolbutamide, test au glucagon).

Ces tests doivent être réalisés en milieux spécialisés sous surveillance stricte.

2.2.1. Jeûne court :

Après une nuit de jeûne, de préférence d'une durée de 18 heures, environ un tiers des malades présente une triade de Whipple. L'hypoglycémie sera confirmée dans plus de 60 % des cas, éventuellement après répétition d'un jeûne court plusieurs jours de suite.

2.2.2. Effort physique :

Il favorise la survenue d'une hypoglycémie en cas d'hyperinsulinisme endogène. On peut donc sensibiliser le jeûne court en le terminant par un effort physique, sous surveillance.

Au mieux, on réalisera un effort codifié, sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant, avec prélèvements sanguins pour glycémie, insuline et peptide C toutes les 5 à 10 minutes pendant au moins 30 minutes. Chez le sujet normal, la glycémie reste constante ou s'élève, alors que l'insulinémie et les concentrations de peptide C chutent.

En cas d'insulinome, la fatigue physique est le plus souvent rapide, dans les 20 à 30 minutes, et surtout la glycémie baisse, alors que les taux d'insuline, de peptide C et de pro-insuline restent paradoxalement stables.

2.2.3. Jeûne prolongé :

L'épreuve de jeûne prolongé reste actuellement l'épreuve de référence en termes de sensibilité diagnostique, si l'hypoglycémie n'a pu être mise en évidence. Elle apporte le diagnostic dans plus de 95 % des cas si elle dure 72 heures.

Cette épreuve doit être bien codifiée :

- réalisée après une phase d'au moins 3 jours d'apports alimentaires normaux ;
- jeûne complet, permettant les boissons sous forme d'eau libre, en interdisant café, thé, tabac ;
- prélèvements pour glycémie, insulinémie, et peptide C, associés à la recherche de corps cétoniques dans les urines la veille de l'épreuve, 3 fois par jour systématiquement pendant l'épreuve, et en cas de malaise ou d'hypoglycémie capillaire inférieure à 2,7 mmol/l ;
- surveillance de la glycémie capillaire matin, midi, et soir, et en milieu de nuit, qui est une période privilégiée de mise en évidence d'une hypoglycémie biologique ;

- exploitation immédiate des prélèvements afin d'obtenir le résultat de la glycémie veineuse ;
- arrêt de l'épreuve uniquement en cas d'hypoglycémie authentifiée, sans se fier à une sensation unique de malaise subjectif ; ne resucrer qu'après avoir obtenu les prélèvements nécessaires ;
- pendant toute la durée de l'épreuve, ne pas prévoir d'autres explorations, la survenue d'une hypoglycémie pouvant être brutale et dangereuse. Si d'autres épreuves fonctionnelles sont envisagées, elles doivent prendre place avant l'épreuve de jeûne.

L'apparition d'une cétonurie persistante et se majorant pendant le jeûne est un argument contre le diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme endogène. De même, à l'inverse, l'absence de cétonurie après un jeûne prolongé, avec hypoglycémie biologique, est fortement évocatrice d'insulinome.

Ces éléments ne sont toutefois pas formels: la cétonurie, ne détectant que l'acéto-acétate et non le β -hydroxybutyrate, n'est qu'un reflet indirect de l'exagération de la céto-genèse, et les concentrations d'insuline n'atteignent pas toujours le seuil de freination complète de la lipolyse et de la céto-genèse en cas d'insulinome; de plus, l'hypoglycémie est en soi un facteur céto-gène, même en présence d'un hyperinsulinisme.

L'indication d'une épreuve de jeûne prolongé doit être posée avec rigueur. Elle doit être justifiée par des arguments cliniques, car elle est pénible et nécessite une hospitalisation longue en milieu spécialisé. Elle doit donc être réservée aux patients chez lesquels le diagnostic d'hyperinsulinisme a été fait ou est fortement suspecté, sur la base d'autres arguments biologiques, mais chez lesquels il n'a pu être mis en évidence d'épisode hypoglycémique avec

manifestations neuropsychiques aiguës, qu'il soit spontané ou provoqué par une nuit de jeûne ou un exercice. La plupart des patients chez lesquels une hypoglycémie a été suspectée sur la base de leur histoire clinique peuvent être exclus par ces moyens. Seulement ceux qui présentent une glycémie subnormale (entre 0,50 et 0,70 g/l) et qui sont fortement suspects d'hypoglycémie organique doivent faire l'objet d'investigations supplémentaires.

2.2.4. Autres tests :

a. Tests de suppression du peptide C :

Chez le sujet normal, l'hypoglycémie induite par la perfusion d'insuline exogène (0,1 U/kg pendant 60 min) freine la sécrétion endogène d'insuline, dont le taux de peptide C circulant, qui s'effondre, est le reflet.

En cas d'insulinome, l'hypoglycémie induite (inférieure ou égale à 0,40 g/l) n'entraîne pas de suppression du peptide C qui reste supérieur à 1,20 ng/ml. Cependant, l'interprétation d'un tel test doit prendre en considération le poids et l'âge des patients, et les résultats doivent être exprimés en pourcentage de freinage du peptide C par rapport au taux basal plutôt qu'en valeur absolue (chez les sujets normaux la baisse du peptide C est en moyenne de 67 % chez les sujets minces et de 50 % chez les sujets obèses) (20). Le clamp hyper-insulinémique euglycémique consiste à perfuser de l'insuline exogène par paliers croissants, tout en maintenant la glycémie à la normale par la perfusion de glucose. Le test permet d'apprécier la qualité du freinage du peptide C et également la sensibilité périphérique à l'insuline. Un index obtenu par le produit du débit de perfusion de glucose par la concentration d'insuline obtenue semble être un élément diagnostique intéressant (19). Ces tests de suppression ne sont réalisés que dans quelques unités spécialisées et ils ne peuvent en aucun cas remplacer l'épreuve

de jeûne à l'heure actuelle. Ils peuvent éventuellement être utilisés dans le « screening » des patients, permettant d'éliminer dans les cas difficiles ceux dont la sécrétion endogène est parfaitement freinée.

b. Tests de stimulation de l'insulino-sécrétion :

Ils ne sont utilisés qu'exceptionnellement :

L'injection intraveineuse de tolbutamide est dangereuse. Elle entraîne une chute glycémique prolongée en cas d'insulinome (moyenne des glycémie à 120, 150, et 180 min inférieure

à 3,4 mmol/l), et une élévation de l'insulinémie, pouvant dépasser 400 μ U/ml, persistante à la 3e heure (supérieure à 20 μ U/ml)(2).

Le test au glucagon (1 mg en intraveineux [IV], prélèvements pour glycémie ; insuline et peptide C à 0, 5, 10 et 15 min) a l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie profonde. Typiquement, il entraîne une réponse insulinosécrétoire exagérée, mais il n'est positif que dans 10 à 30 % des cas. Il peut toutefois être intéressant pour la surveillance ultérieure, notamment après traitement.

La perfusion d'arginine (25 g en IV pendant 30 min), stimule fortement l'insulinosécrétion en cas d'insulinome. Il s'y associe une sécrétion de glucagon, ce qui rend cette épreuve également moins dangereuse que le test au tolbutamide.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale donne des réponses très variées et n'est pas utile au diagnostic.

3. Diagnostic d'hyperinsulinisme :

Le diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme tumoral repose sur la mise en évidence de concentrations plasmatiques élevées d'insuline (supérieures à 6 μ U/ml ou 36 pmol/l) et/ou de peptide C (supérieures à 1 ng/ml ou 300 pmol/l), et uniquement en présence d'une hypoglycémie. La constatation de taux élevés d'insuline ou de peptide C sans hypoglycémie concomitante n'est pas spécifique et ne suffit pas pour porter le diagnostic d'hyperinsulinisme tumoral.

a. Insulinémie :

L'insuline est dosée dans le plasma par méthode radio-immunologique (immunoréactivité insulinaire : IRI). En fait, la plupart des dosages ne sont pas spécifiques, détectant l'insuline elle-même, mais aussi la pro-insuline et ses produits de clivage. Toutefois, la présence de pro-insuline ou ses dérivés au-dessus d'un certain niveau (20 pmol/l) est toujours anormale. La détermination de l'IRI amène donc rarement à des erreurs diagnostiques. La pro-insuline et ses dérivés n'ayant pas la même activité biologique et la même clairance que l'insuline.

Le calcul du rapport *IRI/glucose* a peu de signification biologique. Classiquement, ce rapport est supérieur à 0,30 en cas d'insulinome (insulinémie exprimée en μ U/ml, glycémie en mg/dl) ; son calcul ne peut avoir une valeur indicative qu'en cas d'hypoglycémie biologique.

Le coefficient de Turner (insuline en μ U/ml $\times$ 100/glycémie (mg/dl) - 30) améliore la valeur diagnostique des calculs de rapports(3). Encore, faut-il tenir compte des variations entre les techniques des différents laboratoires. A notre sens, seule la présence d'une insulinémie élevée, supérieure à environ 6

μU/ml (à corriger éventuellement en fonction du dosage utilisé), de façon concomitante à une glycémie inférieure à 2,7 mmol/l, a une valeur diagnostique.

b. Peptide C :

Le peptide C sérique, qui est un produit de clivage de la pro-insuline dans le granule de sécrétion de la cellule β, cosécrété avec l'insuline, est un meilleur indice de sécrétion exagérée de dérivés de la pro-insuline que l'insulinémie. En effet, contrairement au peptide C, l'insuline est extraite au niveau hépatique où elle inhibe la production hépatique de glucose, mécanisme principal de son effet hypoglycémiant. Ainsi, il est possible d'observer des taux d'insulinémie peu élevés dans le sang périphérique, du fait d'une extraction efficace de ce peptide lors du premier passage hépatique, alors que le taux de peptide C reste élevé, témoin de l'hypersécrétion pathologique (20). Il est donc indispensable d'effectuer un dosage couplé de ces deux produits de maturation de la pro-insuline.

c. Pro-insuline :

La pro-insuline, précurseur peptidique de l'insuline, ne représente que moins de 15 % de l'IRI plasmatique circulante normale. Dans les cellules tumorales, la maturation peptidique est souvent altérée et la proportion de pro-insuline sécrétée est anormalement élevée :

25 à 100 % de l'IRI dosée correspond à la pro-insuline elle-même ou à d'autres produits peptidiques témoignant d'une maturation anormale ou incomplète. Un hyper-pro-insulinisme absolu (pro-insulinémie supérieure à 20 pmol/l) est présent dans plus de 95 % des cas d'insulinome. L'absence d'hyper-pro-insulinisme, même en présence de taux d'insuline et/ou de peptide C élevés,

rend douteux le diagnostic d'hyperinsulinisme endogène et doit faire envisager les diagnostics différentiels tels que la prise de sulfamides hypoglycémiants ou l'hypoglycémie auto-immune.

Le dosage de pro-insuline n'est encore effectué que dans un nombre restreint de laboratoires, mais sa diffusion prochaine apportera un argument diagnostique pertinent dans les cas difficiles, finalement relativement rares, et permettra éventuellement de surseoir à l'épreuve de jeûne prolongé (21).

d. Autres examens :

Devant une suspicion d'hypoglycémie organique par insulinome, il est de règle d'éliminer certains diagnostics différentiels par des examens simples, avant la réalisation d'une épreuve de jeûne prolongé :

- recherche d'une insuffisance surrénalienne ou corticotrope (natrémie, cortisolémie), d'une insuffisance rénale ou hépatique.
- La radio pulmonaire doit être systématique à la recherche d'une tumeur extrapancréatique.

D'autre part, avant la réalisation de l'épreuve de jeûne prolongé, il faudra rechercher, par la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) et d'un électroencéphalogramme (EEG), une pathologie cardiaque ou neurologique sous-jacente, rendant dangereuse une éventuelle hypoglycémie (coronaropathie, comitialité).

Lorsque l'on confirme biologiquement le diagnostic d'insulinome, il faut rechercher d'autres endocrinopathies, dans le cadre d'une NEM de type I, et le dosage de la calcémie est un minimum, l'hyperparathyroïdie étant l'association la plus fréquente.

IV. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Il faut tout d'abord éliminer la fausse hypoglycémie biologique, rare mais trompeuse, secondaire à une consommation excessive de glucose par les cellules sanguines, dans le cas des leucoses.

Bien plus fréquente est la fausse hypoglycémie détectée par les bandelettes réactives à la glucose oxydase, leur précision n'étant pas suffisante dans les zones basses de la glycémie. L'hypoglycémie étant authentifiée, le diagnostic différentiel de l'insulinome se pose vis-à-vis des autres causes d'hypoglycémie.

1. Hypoglycémie avec hyperinsulinisme

Les hypoglycémies avec hyperinsulinisme absolu ou relatif sont les situations pouvant ressembler le plus à l'insulinome.

L'hyperplasie β Langerhansienne (nésidioblastose) est exceptionnelle chez l'adulte.

Les hypoglycémies factices sont observées plus volontiers dans le personnel médical, paramédical ou chez des sujets ayant un proche parent diabétique recevant un traitement antidiabétique. On retrouve en général un contexte psychologique perturbé qui doit rendre vigilant.

L'auto-injection d'insuline donne un tableau clinique identique à celui de l'insulinome avec parfois des accidents majeurs. Le diagnostic d'hypoglycémie factice par l'insuline exogène peut être démontré devant la discordance franche entre un taux d'insulinémie élevée et un taux de peptide C effondré en situation d'hypoglycémie. La présence d'auto-anticorps anti-insuline peut être un élément supplémentaire du diagnostic. Cependant les insulines « humanisées » actuellement utilisées sont très peu immunogènes et par ailleurs il a été rapporté

quelques observations de patients avec insulinomes présentant des titres faibles d'auto-anticorps anti-insuline.

La prise de sulfonylurée est beaucoup plus difficile à prouver car l'insulinémie et le C peptide sont élevés dans les mêmes proportions. Cliniquement l'hypoglycémie induite par les sulfonylurées est souvent prolongée du fait de la demi-vie des sulfamides hypoglycémiants. Seul le dosage immunologique ou par la Chromatographie Haute Performance en phase Liquide(HPLC), plasmatique ou urinaire, du sulfamide suspect, réalisé lors d'un accident hypoglycémique, permet d'affirmer le diagnostic, mais il est difficile à réaliser. Il faut se souvenir du croisement possible entre les sulfamides hypoglycémiants et le diazoxide, dont la durée d'élimination peut être très longue, jusqu'à 10 jours après la dernière prise orale. Le dosage de la pro-insuline, couplé avec l'insulinémie et le peptide C plasmatique sera utile pour étayer le diagnostic, montrant un rapport molaire compatible avec une hypersécrétion fonctionnelle, contrairement à l'hyperpro-insulinémisme absolu et/ou relatif de l'insulinome.

La pentamidine utilisée dans le traitement des pneumopathies à *Pneumocystiscarinii*, peut entraîner des hypoglycémies sévères secondaires à un hyperinsulinisme (22).

2. Hypoglycémies post-stimulatives :

Elles surviennent de 1 à 4 heures après un repas et peuvent parfois faire évoquer un insulinome où les malaises surviennent également après plusieurs heures de jeûne, notamment en fin d'après-midi. La bénignité habituelle des malaises, la survenue moins de 5 heures après les repas, la mise en évidence d'erreurs diététiques et surtout l'amélioration paradoxale pendant le jeûne sont de

bons éléments d'orientation. De telles hypoglycémies réactionnelles peuvent se voir chez les gastrectomisés et les cirrhotiques. Dans cette situation l'insulino-sécrétion induite par le repas est quantitativement normale mais sa cinétique est souvent perturbée, avec un pic survenant trop tardivement. Le rapport insuline/peptide C est normal à jeun, mais augmente lors de l'hypoglycémie postprandiale. On ne doit parler d'hypoglycémie post-stimulative que si l'on observe, dans les heures suivant un repas test, une réelle hypoglycémie biologique associée à des symptômes cliniques. En effet, on peut retrouver d'autres causes que l'hypoglycémie réelle à l'origine d'un syndrome postprandial trompeur : hypotension induite par les repas, hyperventilation, augmentation du seuil neuronal à la neuroglycopénie. Le repas test, plus physiologique, est préférable à l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) pour le diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle. En effet, après l'absorption d'aliments, notamment à prédominance glucidique, il existe une différence artérioveineuse importante de la glycémie, (qui peut être de 2,5 mmol/l plus basse dans le sang veineux), incitant à surveiller parallèlement les glycémies capillaires plus proches des valeurs de glycémies artérielles.

En revanche cet écueil lié à la différence artérioveineuse n'existe pas au cours du jeûne où les prélèvements veineux sont utilisables pour le diagnostic d'hypoglycémie organique. On peut classer dans le cadre des hypoglycémies réactionnelles, les rares hypoglycémies survenant au cours du diabète non insulino-dépendant (même en l'absence de médicaments hypoglycémiantes) ou au cours du prédiabète de type 1 : la perte du pic précoce de sécrétion d'insuline est suivie d'un hyperinsulinisme par exagération du 2^e pic.

3. Hypoglycémies sans hyperinsulinisme :

Tumeurs mésoenchymateuses: fibrosarcome, mésothéliome, rhabdomyosarcome, léiomyosarcome, liposarcome, hémangiopéricytome, neurofibrome, lymphosarcome, peuvent entraîner des hypoglycémies de jeûne. Ces tumeurs sont assez aisément diagnostiquées car leur volume est important, leur siège est rétropéritonéal, intra-abdominal ou thoracique. La cause de l'hypoglycémie reste encore non totalement élucidée mais il s'agit principalement d'une consommation excessive de glucose par la tumeur elle-même, sous l'action d'agents de croissance locaux (IGF 1 et 2).

Hypoglycémies induites par divers médicaments parmi lesquels on peut citer les salicylés à fortes doses, le propranolol, la cimétidine, la ranitidine, le dextropropoxyfène, la quinine, la colchicine, la perhexiline, le dysopyramide, la cibenzoline, l'halopéridol. L'existence d'une insuffisance rénale favorise les accidents hypoglycémiques liés à ces médicaments.

L'alcool est également responsable d'hypoglycémie en cas de jeûne, par blocage de la gluconéogenèse. Il peut également majorer ou favoriser les hypoglycémies post-stimulatives. Il faut citer également les toxiques minéraux (phosphore, hydrogène arsénié) ou végétaux (champignons vénéneux, fruit vert de l'akee). On peut en rapprocher les hypoglycémies observées au cours des chocs septiques, dans lesquels un effet insulinique de certaines toxines bactériennes seraient en cause(23).

4. Autres hypoglycémies de jeûne en dehors de l'insulinome :

Ce sont :

- l'insuffisance rénale sévère, en raison du déficit de la néoglucogenèse rénale qui contribue pour une part importante à la néoglucogenèse totale en cas de jeûne prolongé ; ce déficit peut être éventuellement aggravé par la déperdition de glucose et d'acides aminés glucoformateurs dans le bain de dialyse ;
- l'insuffisance hépatique sévère, notamment des hépatites fulminantes ;
- les grossesses multiples, en raison de l'intense dérivation de glucose vers le fœtus ;
- les insuffisances hypophysaire, surrénalienne et plus rarement thyroïdienne ;
- les exceptionnels déficits en glucagon ;
- l'insuffisance cardiaque congestive sévère ;
- l'hypoglycémie secondaire à un état de mal épileptique prolongé survenant chez un patient dénutri ;
- les atteintes des centres de régulation du système nerveux central impliqués notamment dans la phase céphalique de sécrétion d'insuline ou dans la mise en oeuvre du système de contre-régulation.

5. Hypoglycémies auto-immunes :

Divers types d'hypoglycémies d'origine auto-immune, par anticorps anti-insuline ou anti-récepteur de l'insuline (voire par anticorps stimulant la cellule β) ont été décrits ces dernières années. Les hypoglycémies peuvent survenir au cours du jeûne ou être de type post-stimulatifs. Il faut les suspecter en cas

d'existence d'autres maladies auto-immunes. Dans ces situations, l'insulinémie est élevée, mais généralement les taux sériques de peptide C et de pro-insuline sont normaux. Les hypoglycémies par anticorps anti-récepteurs peuvent être à l'origine d'hypoglycémies profondes réfractaires au traitement et sont le plus souvent associées à une hémopathie ou un lymphome.

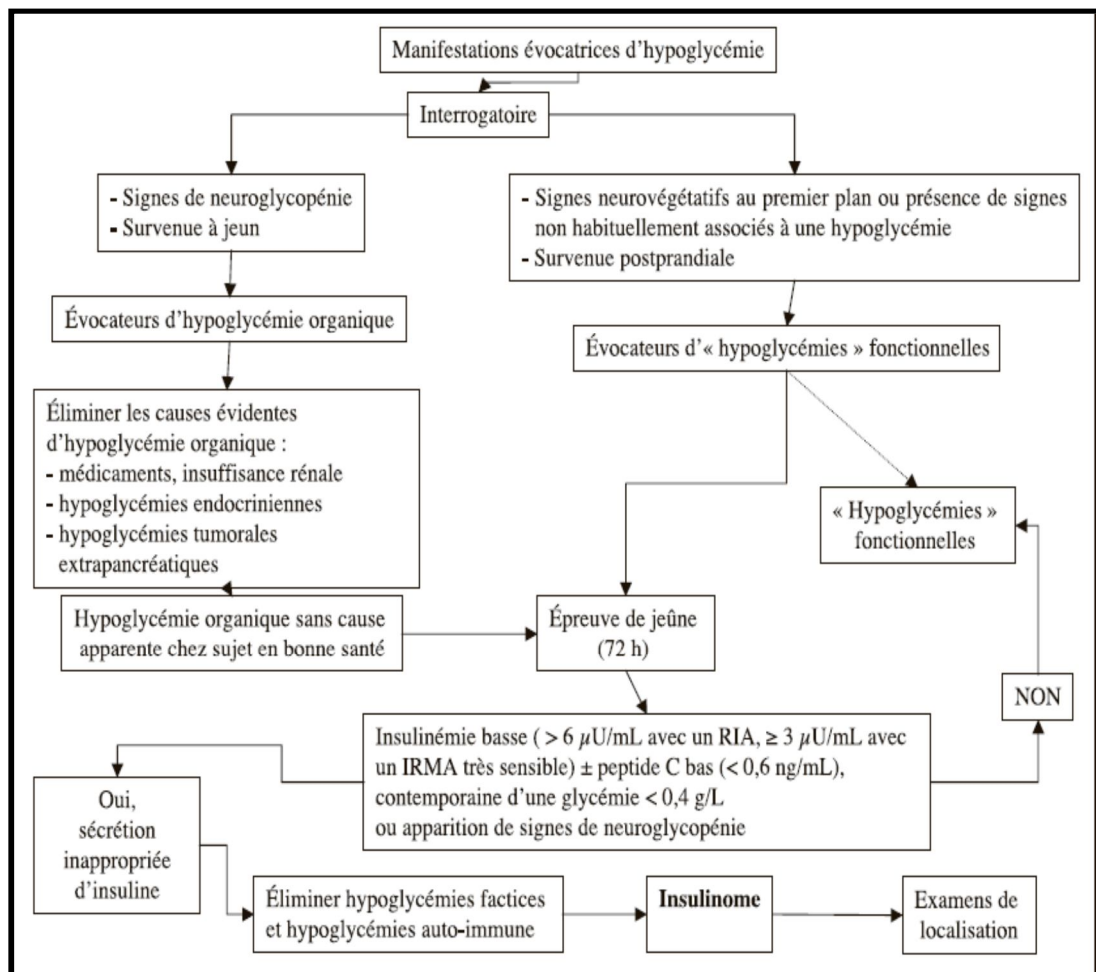


Figure 17 :Strategie diagnostique en cas de manifestations cliniques evocatrices d'hypoglycemie chez un patient non diabetique.

V. DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE :

Après l'établissement du diagnostic, une variété de modalités d'imageries avec des sensibilités différentes peuvent localiser la tumeur.

Le rôle de l'imagerie préopératoire est indiqué pour deux raisons :

Tout d'abord, l'imagerie est utilisée pour évaluer les preuves de la maladie métastatique; second, la localisation peut mieux faciliter les discussions avec le patient à l'égard de l'étendue et le type d'opération. Parce que la quasi-totalité des insulinomes sporadiques sont petites et intrapancréatique.

La localisation préopératoire échoue 10% à 27% du temps. En fait, certains suggèrent que la localisation préopératoire n'est même pas nécessaire parce que l'insulinome peut être localisée avec succès en peropératoire.

1. Méthodes non invasives ::

Elles sont utilisées en première intention du fait de leur réalisation facile, mais elles sont souvent insuffisantes pour localiser une tumeur de diamètre inférieur à 15 mm (26,27).

a. L'échographie pancréatique :

Par voie abdominale transpariétale, elle donne des résultats très variables selon les équipes ; en effet les résultats positifs vont de 25 à 70 % selon les séries.

Technique peu coûteuse, facile d'accès, qui a bénéficié d'une amélioration récente de ses performances du fait des progrès de la technique. La classique inaccessibilité « en raison des interpositions aériques digestives » est facilement évitée moyennant le remplissage gastrique à l'eau.

L'utilisation des sondes haute fréquence, dès qu'elle est possible, donne accès à la meilleure résolution spatiale disponible en imagerie en coupe.

Couplée au doppler couleur, énergie et pulsé permet de rechercher une hypervascularisation tumorale. L'aspect échographique de l'insulinome est sous forme nodulaire, bien limitée, hypoéchogène par rapport au parenchyme pancréatique, pouvant déformer le contour de la glande(23).

La recherche de localisations secondaires ganglionnaire ou hépatique est systématique.

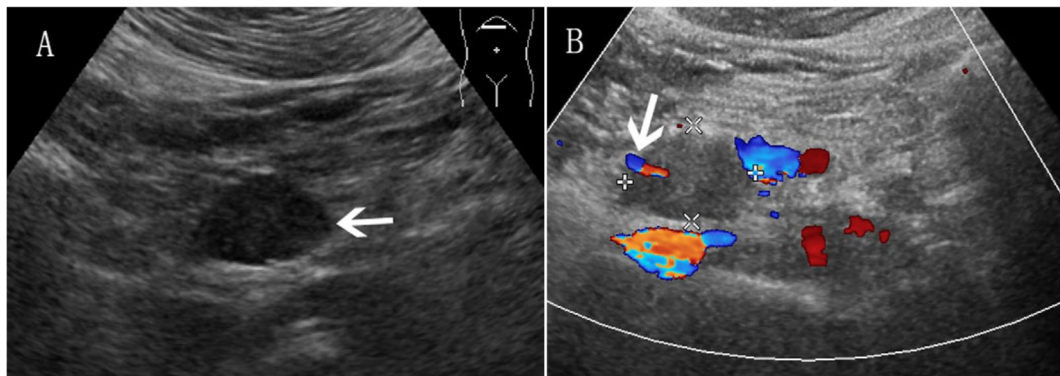


Figure 18 :(A) l'échographie conventionnelle a montré un nodule hypoéchogène ovale (flèche) à la tête du pancréas.La taille est de 32 mm × 22 mm. Le nodule est homogène avec un contour lisse.

(B) sur l'imagerie Doppler couleur, un signal de flux sanguin en forme de bâton (flèche) dans le nodule.

b. La tomodensitométrie (TDM) :

La TDM conventionnelle a une sensibilité comparable à celle de l'échographie, variant de 22 à 43% . Le scanner hélicoïdal est un peu plus performant avec une sensibilité variant entre 15 et 64%. Cette sensibilité passe de 40% pour les lésions de 3 cm à 21% seulement pour les tumeurs de moins de 1 cm (24). Une nette amélioration a été récemment apportée par le scanner hélicoïdal biphasique qui, grâce à sa haute résolution et aux coupes fines qu'il offre, permet de détecter la tumeur au cours de la phase artérielle, pendant laquelle le contraste avec le parenchyme sain est optimal. Sa sensibilité atteint ainsi les 94%(25) .

L'aspect scannographique habituel de l'insulinome est celui d'une lésion isodense ou hétérogène avec rehaussement intense et transitoire (1 à 2 minutes) après injection du produit de contraste.

Elle permet de réaliser le bilan d'extension locorégional par la recherche d'adénomégalias coelio-mésentérique, pédiculaire hépatique et retropéritonéale, par la recherche d'un envahissement vasculaire, et à distance par la recherche de métastases hépatiques à caractère hypervasculaire).



Figure 19 : Lésion localisée avec succès par tomodensitométrie. Bien circonscrite, lésion hyperdense vu à la queue du pancréas.

c. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)(28) :

N'est certainement pas un examen à utiliser en première intention, mais en cas de résultats douteux au scanner, la réalisation d'une IRM peut apporter des informations supplémentaires. La sensibilité de l'IRM s'élève à 65,5%

Les séquences utilisées:

- Pondération T2 : En apnée ou avec synchronisation respiratoire.
- Pondération T1 : Séquences dynamiques en écho de gradient avec injection de produit de contraste. Les séquences avec suppression du signal de la graisse augmentent le contraste lésionnel et évitent les artéfacts de déplacement chimique.

Lésion hypo-intense en séquence pondérée T1 mieux visualisée sur les séquences avec saturation de la graisse, hyper-intense en séquence pondérée T2, se rehaussant après injection de gadolinium.

La tumeur est vive sur les séquences STIR (short TI inversion recovery) et l'intensité du signal est réduite par rapport au pancréas sur les séquences pondérées en T2. Sur les images STIR, les faux positifs sont possibles parce que les structures neuro-vasculaires peuvent également produire une hyper-intensité similaire.

Bien que l'IRM et TDM aient une valeur limitée pour la localisation, ces études d'imagerie fournissent des informations essentielles sur la présence ou l'absence de maladie métastatique, et identifier également les tumeurs malignes, ce qui contribue à la planification préopératoire.

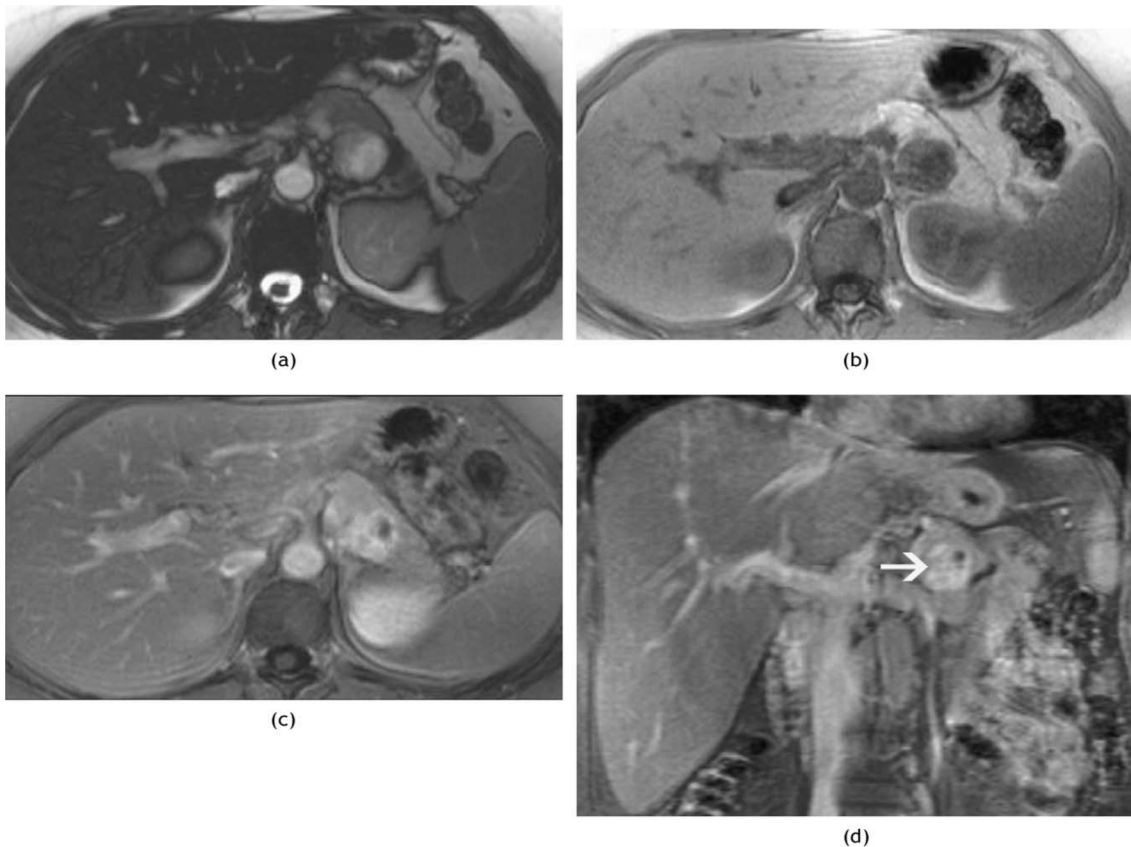


Figure 20: Multi-séquence IRM d'un patient avec un insulinoïme 3 cm de la queue du pancréas.

- (a) Coupe Axial en T2 démontre une masse de 3 cm sur la queue du pancréas. La masse est principalement de signal élevé par rapport au reste du pancréas.
- (b) Coupe Axial T1 apnée imagerie sans contraste démontre la lésion iso-intense au pancréas.
- (c) Coupe Axial phase tardive artérielle en apnée T1 avec injection de gadolinium démontre le rehaussement hétérogène de la masse de la queue du pancréas
- (d) Coupe coronale imagerie pondérée en T1 avec injection de gadolinium démontrent avec éloquence la relation entre la masse (flèche) à ses structures environnantes.

d. La scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) :

Est moins sensible en matière d'insulinome (47%)(30), du fait de l'expression aléatoire et variable de ces récepteurs à la surface des cellules tumorales . Elle est indiquée lorsque l'échoendoscopie n'arrive pas à objectiver la tumeur. Certains auteurs ont souligné l'importance de la scintigraphie au VIP (vasoactive intestinal peptide) dans la mesure où l'insulinome exprime de façon beaucoup plus constante des récepteurs au VIP(30).

Malheureusement cette technique est restée au stade d'essais expérimentaux.

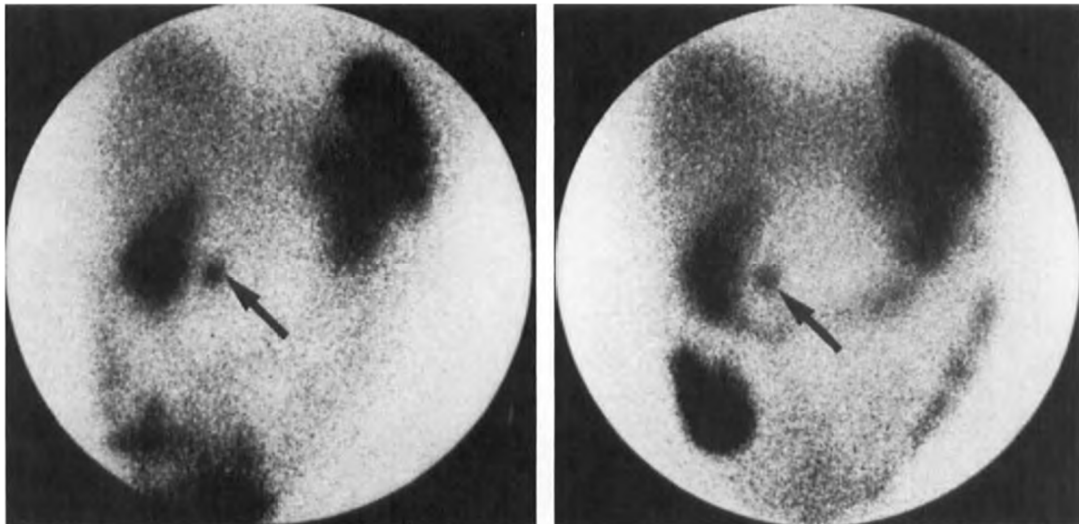


Figure 21:Marquage par un isotope de la somatostatine.

Un patient avec un insulinome au niveau de la tête du pancréas à 24 heures (A)

Et 48 heures (B).La tumeur est représenté par un point chaud juste en dedans du rein droit.

2. Méthodes invasives :

Elles sont utilisées en deuxième intention, en cas de négativité des méthodes précédentes et sont plus performantes dans les équipes bien entraînées (26,27).

a. Écho-Endoscopie (EE)

Devient rapidement la modalité de choix pour la localisation de la tumeur.

De nombreuses études ont rapporté des taux de localisation supérieure avec (EE) de 70% à 90%, Ainsi considérée par plusieurs auteurs comme l'examen de références pour la localisation préopératoire de l'insulinome (30).

Toutefois, en raison de la relation anatomique entre l'estomac et le pancréas, la sensibilité varie selon l'emplacement de la tumeur.

Dans la série de Schumaker et Al, les taux de localisation ont été sensiblement inférieurs pour les tumeurs du pancréas distale 37% par rapport à 83% pour les insulinomes de la tête du pancréas.

Pourtant(EE) est très dépendante de l'opérateur et elle n'est pas encore largement disponibles. La plupart des séries publiées sont menées dans les centres de référence.

EE peut être réalisée sous sédation légère, bien que la pratique courante en France est une anesthésie générale par le propofol.

Les complications sont rares si aucune biopsie guidée n'est associée, principalement la perforation gastroduodénale, qui est légèrement la plus fréquente (1-2%) dans le cas d'une biopsie, avec un risque supplémentaire de pancréatite(30).

Les caractéristiques de l'échographie de l'insulinome sont communes à toutes les tumeurs endocrines: bonne contour périphérique, homogène, modérément hypoéchogène. L'insulinome peut, cependant, être isoéchogène par rapport au parenchyme pancréatique adjacent, ou légèrement hyperéchogène. Les formes kystiques ou calcifiées sont rares.

Un renforcement hyperéchogène du bord postérieur de la tumeur, en raison de l'hyper vascularisation d'insulinome est fréquent.

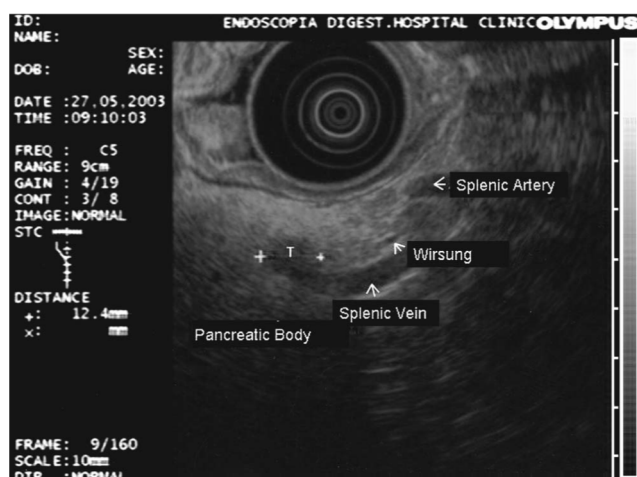


Figure 22 : Écho-endoscopie du pancréas. la localisation préopératoire d'une suspicion d'insulinome (T) à proximité de la veine splénique et du conduit de Wirsung

La biopsie echo-guidée joue un rôle limité dans la gestion des insulinomes, qui est habituellement une tumeur sécrétante symptomatique.

Il est, d'autre part, indispensable à la tumeur endocrine non-sécrétant, souvent de découverte fortuite. La précision de diagnostic de la biopsie est

supérieure à 80% pour les tumeurs du pancréas endocrine, bien que ce soit un peu plus faible par rapport à l'adénocarcinome pancréatique(32).

b. L'artériographie coelio-mésentérique :

Reste un excellent examen assurant de 50 à 80 % de diagnostic topographique correct selon les séries, avec un pouvoir de résolution d'environ 8 mm quel que soit le siège de la tumeur(33).

c. Le cathétérisme portal avec dosages étagés(33) :

Est certainement le plus performant des examens mais le plus difficile à réaliser. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un gradient hormonal entre deux hormones, ou sur un gradient artério-veineux d'insuline.

Le niveau d'insuline reflète la région du pancréas où l'insulinome réside.

Cet examen assure 70 à 90 % de résultats positifs, Cependant, requiert des compétences particulières et l'expérience et associée à une légère, mais significative morbidité; il a donc été abandonné et remplacée par la stimulation de calcium intra-artérielle.

d. Le test de stimulation intra-artérielle au calcium :

A été décrit pour la première fois par Doppmann en 1991(34). Il consiste à cathétériser de façon sélective et successivement les artères splénique (AS), gastroduodénale (AGD) et mésentérique supérieure (AMS).

Après leur opacification, une injection de 0,025 mEq/Kg de gluconate de calcium en tant que sécrétagogue d'insuline est réalisée, suivie de prélèvements au niveau de la veine sus-hépatique droite respectivement à 0, 30, 60, 90 et 180 secondes (35).

Une élévation supérieure ou égale à 2 fois la concentration sérique de l'insuline localise le territoire de l'insulinome. Concernant la topographie vasculaire, la tête et l'uncus du pancréas sont tributaires de l'AMS et/ou de l'AGD, le corps et la queue dépendent de l'AS. La sensibilité de ce test varie de 83 à 89% (36).

Cependant, le coût élevé de cet examen et sa disponibilité exclusive dans certains centres spécialisés font que son indication est réservée aux cas d'hyperinsulinisme persistant ou récidivant en postopératoire

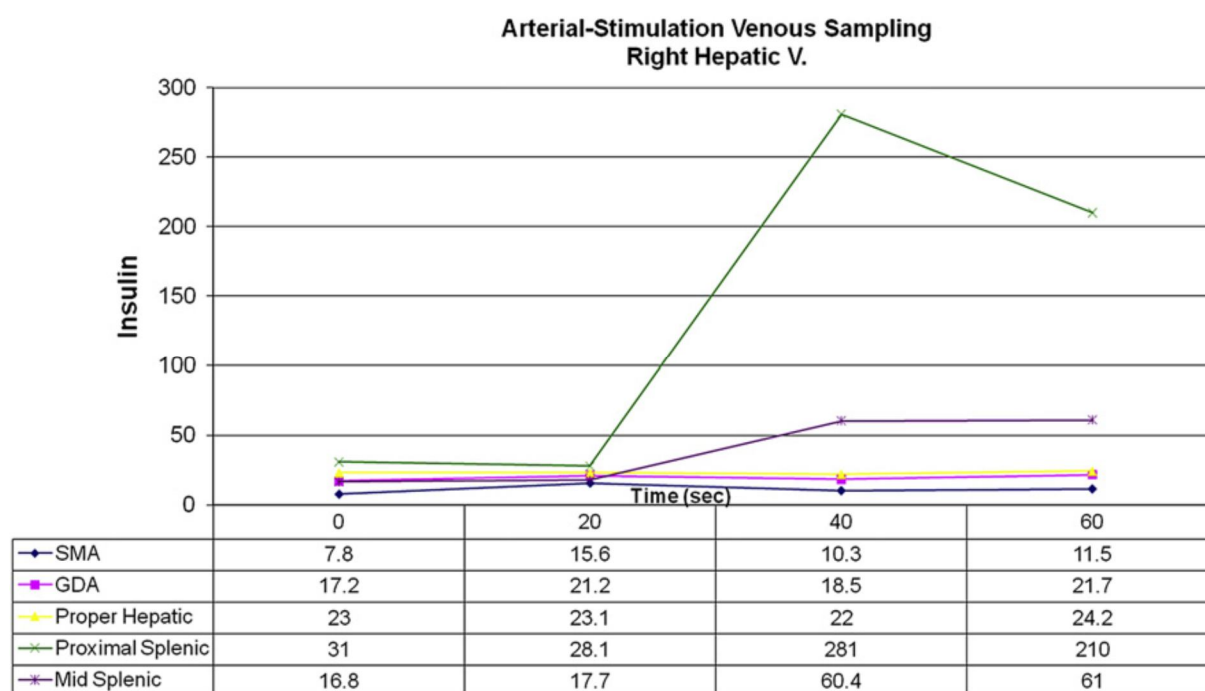


Figure 23 : La concentration d'insuline de la veine hépatique droite après l'injection de calcium intra-artérielle.

Les injections au niveau la AMS, AGD, et l'artère hépatique propre ne montrent pas toutes des zones suspectes. Cependant, l'augmentation de la

concentration d'insuline après injection dans les artères spléniques Proximal et Mid aide à localiser et confirmer que cette lésion est dans la queue du pancréas.

3. Exploration chirurgicale

Au terme de toutes ces investigations préopératoires, le siège de l'insulinome peut rester indéterminé dans 30 à 41% des cas amenant ainsi à une exploration chirurgicale.

L'exploration chirurgicale est basée sur la palpation bimanuelle du pancréas et surtout sur l'échographie peropératoire. La palpation nécessite la dissection de tout le pancréas avec un décollement duodéno-pancréatique et coloépiploïque ainsi qu'une dissection de la face postérieure du pancréas et des vaisseaux spléniques.

Utilisée seule, la palpation peropératoire peut localiser la tumeur avec une sensibilité de 80 à 96% . Les insulinomes pancréatique ayant la même consistance que le reste du parenchyme et profondément enchâssés dans la glande ou mesurant moins de 1 cm peuvent échapper à la palpation (37,38).

C'est dans ces cas que l'échographie peropératoire trouve tout son intérêt. Ainsi, la palpation manuelle couplée à l'échographie permet de détecter 95 à 100% des tumeurs, ce qui a incité certains auteurs à considérer cette approche comme la technique de référence et d'abandonner les explorations préopératoires à cause de leur moindre sensibilité, leur coût élevé et leur morbidité potentielle, surtout pour les explorations invasives.

La palpation associée à l'échographie peropératoire paraît indispensable même si la tumeur a déjà été localisée en préopératoire du fait du risque de multifocalité retrouvée dans 10% des cas . Par ailleurs, l'échographie

peropératoire permet d'étudier avec précision les rapports anatomiques de la tumeur, en particulier avec le canal de Wirsung,

le cholédoque, les vaisseaux spléniques et mésentériques supérieurs, ce qui va guider l'étendue de la résection pancréatique (33,37,38).

En outre, si la tumeur n'a pu être localisée même en peropératoire, la plupart des auteurs s'opposent à la pancréatectomie caudale « probabiliste » à l'aveugle et préfèrent s'abstenir et explorer le malade en postopératoire par *le cathétérisme portal avec dosages étagés* ou par *le test de stimulation intra-artérielle au calcium* avant d'envisager la réintervention. Cette attitude est justifiée par la distribution égale de l'insulinome au sein des différentes portions du pancréas et par l'éventualité de nésidioblastose dont le traitement est essentiellement médical (3,23,39).

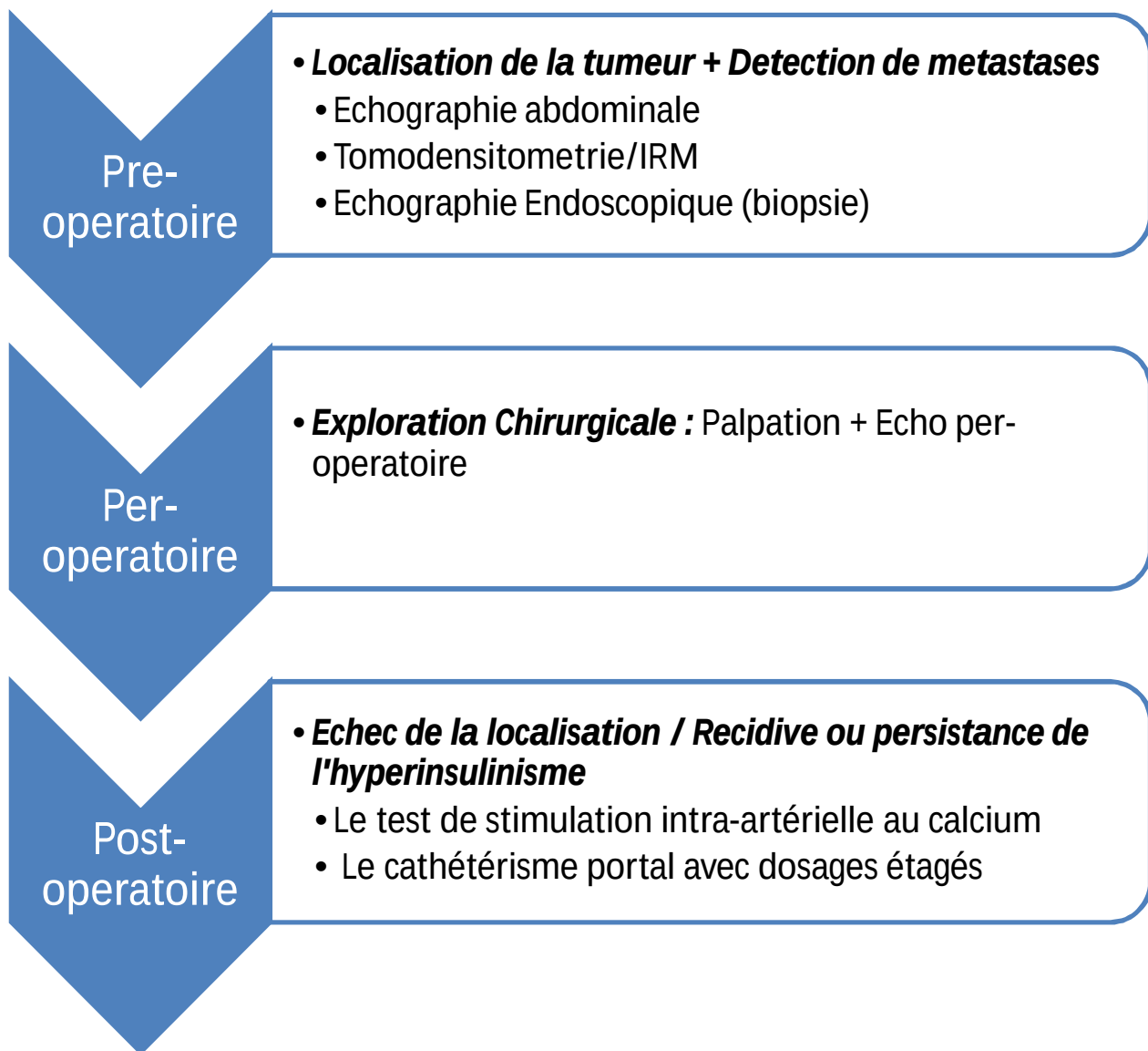


Figure 24 : Stratégie de localisation de l'insulinome

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1. Traitement médical :

Traitement symptomatique de l'hypoglycémie :

Il doit être rapide par absorption per os de sucre pur si la conscience est normale ou par injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique en cas de coma hypoglycémique.

La prévention de l'hypoglycémie peut être assurée par le fractionnement des repas et l'enrichissement en sucre lent.

a. Traitement de l'hypersécrétion insulinaire :

Le diazoxide (Proglycem®) à la posologie de 100 à 400 mg/j chez l'adulte et 5 à 30 mg/kg/j chez l'enfant, permet une élévation de la glycémie par suppression de l'insulinosécrétion mais aussi probablement par un mécanisme β -adrénergique. En injection intraveineuse rapide, le diazoxide est un puissant hypotenseur, mais en administration chronique, il entraîne une rétention sodée. L'administration simultanée de diurétique thiazidique permet de limiter cette rétention sodée et de potentialiser l'action hyperglycémisante.

Cependant les effets secondaires du diazoxide ne doivent pas être méconnus : l'administration prolongée est susceptible d'entraîner des oedèmes des membres inférieurs, des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements) et surtout un hirsutisme sous la forme d'un lanugo généralisé. Enfin, quelques rares réactions allergiques à type de rash cutané ou d'agranulocytose ont été rapportées.

Le traitement médical de l'insulinome est proposé en cas de contre-indication chirurgicale, de sujets très âgés. Chez ces sujets, la contre-indication

opératoire sera d'autant plus formelle que la tumeur n'aura pu être localisée par des techniques d'imagerie préopératoire.

Le choix de la stratégie thérapeutique laisse toujours la place au traitement d'épreuve par le diazoxide dans la mesure où l'exérèse chirurgicale n'est pas urgente.

La somatostatine administrée en infusion continue à la posologie de 150 à 300 µg/j est susceptible de supprimer les épisodes d'hypoglycémie, sans phénomène d'échappement après plusieurs mois de traitement. Ce traitement pourrait constituer une alternative à la chirurgie chez les très jeunes enfants ou constituer un complément intéressant en cas d'hypoglycémie persistante après pancréatectomie de 95 % pour une nésidioblastose.

Diverses études sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité, la tolérance et les indications de la somatostatine(20).

La réponse clinique au diazoxide et à la somatostatine serait différente selon le type de tumeur. Les tumeurs du groupe A avec cellules B typiques et architecture trabéculaire semblent associées à une suppression totale de la sécrétion d'insuline par les deux drogues alors que les tumeurs du groupe B avec peu de cellules B typiques et une architecture médullaire semblent peu sensibles à l'inhibition de l'insulinosécrétion par le diazoxide et la somatostatine (20).

b. Chimiothérapie :

La croissance tumorale peut être limitée avec une certaine efficacité par diverses associations antimitotiques : streptozotocine associée au 5 fluoro-uracile le plus souvent, ou L-asparaginase associée à la doxorubicine plus rarement.

Ces traitements permettent une réduction de la masse tumorale dans 50 % des cas et une rémission totale dans près de 20 % des cas (21).

La somatostatine aurait également un effet bénéfique sur la croissance tumorale, au moins transitoirement.

VII. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

Le traitement d'un insulinome est chirurgical dès lors que le diagnostic clinique et biologique est porté et quel que soit le résultat des tentatives de localisation préopératoire de la tumeur.

1. Anesthésie(40) :

Le maintien d'une glycémie adéquate durant la période pré-, per- et postopératoire est un souci constant. Il faut éviter les accidents hypoglycémiques particulièrement redoutables en peropératoire où les signes cliniques de l'hypoglycémie sont masqués par l'anesthésie.

a. Période préopératoire :

Le risque hypoglycémique pendant le jeûne préopératoire sera prévenu par la mise en place d'une perfusion de sérum glucosé à 10 % permettant l'administration de 0,17 g/kg/h de glucose. Ce rythme de perfusion sera adapté aux glycémies recueillies par un appareil de mesure de la glycémie capillaire.

L'arrêt du diazoxide en préopératoire est discuté. Plusieurs arguments plaident en faveur de son arrêt.

b. Période peropératoire :

L'utilisation d'un pancréas artificiel réalise un contrôle précis de la glycémie pendant l'acte chirurgical. Il permet, grâce à l'injection de glucose et

d'insuline à des doses adaptées en fonction des glycémies mesurées automatiquement par un capteur de glucose, de maintenir la glycémie à un taux normal. Les doses injectées sont déterminées suivant plusieurs algorithmes préprogrammés. Le rapport entre la glycémie et les doses de glucose injecté pendant la manipulation du pancréas peut aider à la localisation du processus tumoral. Enfin, après l'ablation de la tumeur, le pancréas artificiel permet d'obtenir la quasi-certitude de l'exérèse complète par la chute des besoins en glucose. **L'existence d'une deuxième tumeur occulte est suspectée devant la persistance des besoins en glucose.** L'utilisation de ce système est particulièrement indiquée pour les lésions multiples ou diffuses en évitant une exérèse pancréatique excessive.

La mise en oeuvre de cette technique reste cependant onéreuse et lourde. C'est la raison pour laquelle la plupart des équipes se contente d'une mesure de la glycémie discontinue, répétée toutes les 10 minutes. Ce protocole de suivi glycémique permet un contrôle satisfaisant.

c. Période postopératoire :

La surveillance postopératoire porte essentiellement sur le contrôle de la glycémie capillaire toutes les 15 minutes jusqu'au réveil complet. Ce contrôle peut être espacé ensuite.

Des dosages veineux quotidiens de l'insulinémie et du peptide C sont pratiqués. Une glycosurie et une acétonurie sont recherchées. L'hyperglycémie postopératoire caractérisant l'ablation de l'insulinome n'est pas une complication mais le témoin d'une exérèse complète du parenchyme tumoral. L'administration d'insuline peut être justifiée lors de l'apparition d'une cétose. Cette surveillance doit avoir lieu en unité de soins intensifs.

2. Protocole opératoire :

2.1. Localisation de l'insulinome :

Classiquement, la palpation seule permet l'identification peropératoire de l'insulinome. Dans l'enquête de l'Association française de chirurgie (AFC)(41), seuls 18 adénomes uniques sur 240 trouvés n'étaient pas palpables (7,5 %). L'échec de la palpation atteint 25 % dans certaines séries et nécessite donc le recours à d'autres techniques de localisation.

Deux types de supports peuvent être mis en oeuvre : les examens morphologiques et biochimiques.

2.2. Examens morphologiques :

L'échographie peropératoire introduite par Lane et Sigel est largement recommandée. L'image échographique d'une tumeur endocrine du pancréas est celle d'une formation hypoéchogène, régulière (42). L'échographie permet de déceler des tumeurs de l'ordre de 5 mm de diamètre.

Le taux de réussite atteint 86 % pour certaines équipes (2). Cet examen connaît cependant des limites liées à l'épaisseur de la glande et à la situation intraparenchymateuse de la lésion. Ainsi, un adénome céphalique intraparenchymateux sera plus accessible à l'échographie qu'une lésion caudale ou superficielle (43).

Une ponction échoguidée des nodules atypiques iso ou hyperéchogènes permet un examen extemporané. Enfin l'échographie peropératoire permet de vérifier l'intégrité du foie et de pratiquer une ponction biopsie de lésions passées inaperçues lors des explorations préopératoires (43).

2.3. Examens biochimiques :

a. Contrôle de la glycémie périphérique :

Il est recommandé depuis 1951 par Mac Millan et Scheibe. Ces auteurs ont observé dans les 30 minutes suivant l'ablation de l'insulinome une élévation rapide et franche de la glycémie. L'enquête de l'AFC montre que le dosage peropératoire de la glycémie a fourni des résultats positifs dans 166 cas sur 198 (84 %), imprécis dans 12 cas (6 %) et négatifs dans 20 cas (10 %) dont 11 cas cependant étaient guéris. Tut et Van Heerden insistent dès 1980 sur la possibilité d'une élévation de la glycémie différée à 90 minutes. Ce délai rend l'intérêt pratique de ce dosage plus relatif.

b. Contrôle de la glycémie portale :

Elle n'apporte aucun élément supplémentaire et comporte les mêmes réserves que le dosage périphérique (43).

c. Dosage per-opératoire de l'insulinémie périphérique :

L'élévation de la glycémie n'est en fait que la conséquence de la chute de production de l'insuline. La demi-vie de l'insuline étant de 5 minutes, on assiste à une chute franche de l'insulinémie en 1 heure (44). L'intérêt de ce dosage était modéré par les délais imposés par les méthodes de dosage. Le résultat n'était disponible que 4 jours après le prélèvement. Actuellement il existe un dosage radio-immunologique rapide permettant d'obtenir le résultat en 40 minutes, garant de l'exérèse complète du tissu pathologique.

d. Dosage per-opératoire de l'insulinémie portale :

Il constitue la méthode de choix pour la localisation d'un insulinome occulte en cas d'échec des autres moyens d'investigation pré- et peropératoires.

Ces dosages portaux sont réalisés après clampage de l'artère splénique. La mise en oeuvre de cette méthode reste rare.

e. Pancréas artificiel :

Il permet un monitoring par rétrocontrôle des besoins glucidiques du patient et apporte une preuve de la totalité de l'exérèse.

2.4. Préparation de la zone d'exérèse (43) :

2.2.1. Voie d'abord :

Elle se fait préférentiellement par une incision transversale bilatérale sous-costale. Un abord large est nécessaire à une exploration complète du pancréas et des aires d'une possible ectopie. Une grande laparotomie médiane ne permet pas cette exploration exhaustive en raison de l'obésité fréquente chez les patients atteints d'insulinémie.

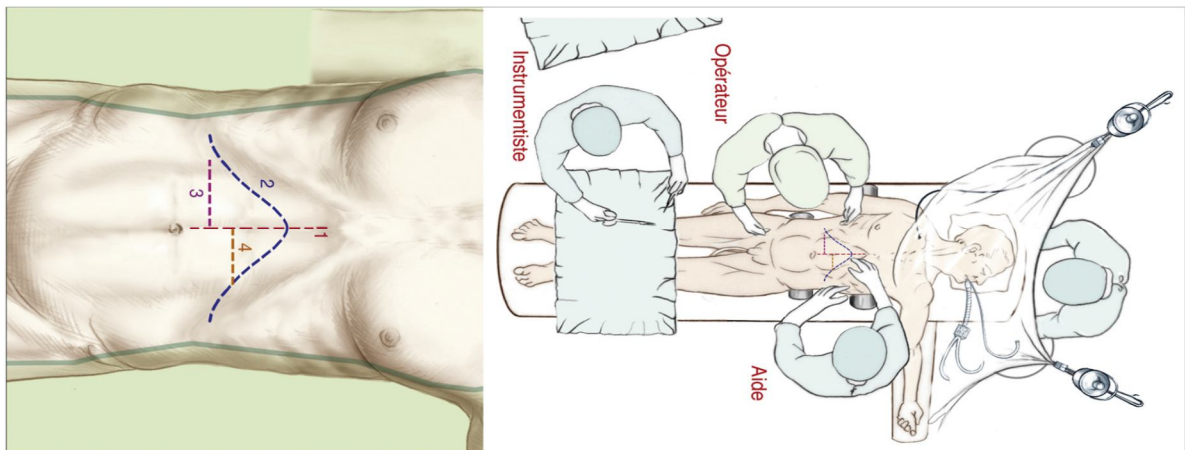


Figure 25 : Installation et voie d'abord (91)

2.2.2. Exploration :

Elle débute par un examen manuel et visuel de l'étage sous-mésocolique à la recherche d'un pancréas aberrant situé sur le grêle, dans son méso, sur un ovaire ou sur un diverticule de Meckel. Elle réalise une palpation soigneuse des deux lobes hépatiques.

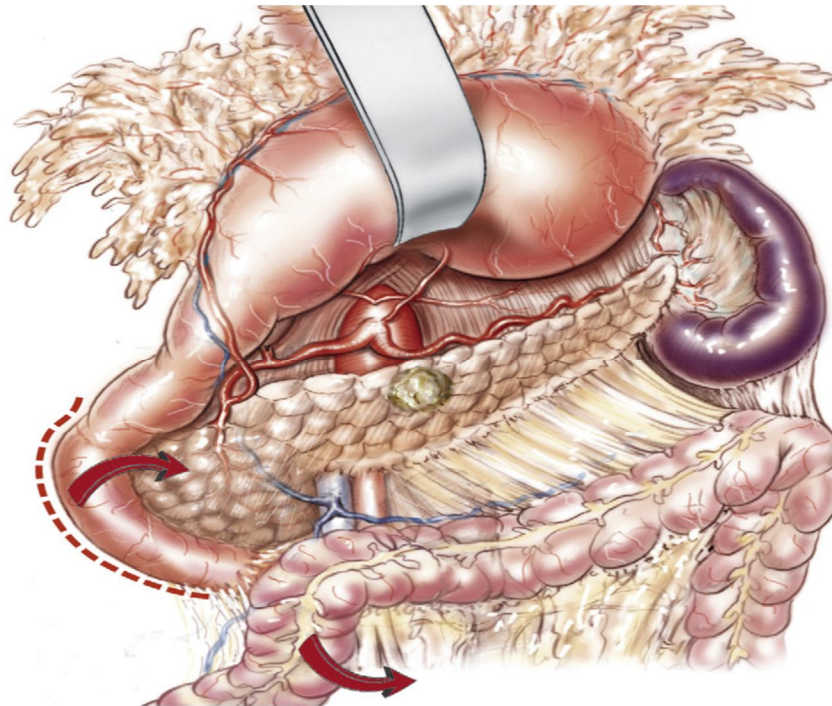


Figure 26 : Exposition du pancréas (92)

2.2.3. Dissection pancréatique :

a. Face antérieure :

Elle débute par la dissection de la face antérieure du pancréas. Un large décollement coloépiploïque permet un abord plus large du pancréas. Le petit épiploon est effondré. La face postérieure de l'estomac est libérée de la portion

libre du bulbe au hile splénique. La mise sur lacs de l'estomac permet sa mobilisation plus aisée. Le côlon transverse est abaissé. Sa mise sous tension permet l'ouverture du V veineux des branches gastriques et coliques

du tronc de Henle. Le mésocôlon est décroché de la tête pancréatique. Une valve engagée le long du bord inférieur du 3e duodénum permet de refouler le bloc côlon et mésocôlon vers le bas, de maintenir vers la gauche la naissance du mésentère et d'exposer la face antérieure du petit pancréas de Winslow.

b. Face postérieure :

Le pancréas doit être libéré pour permettre son exploration et sa palpation postérieure complète. Une manœuvre de Kocher-Vautrin est réalisée par l'incision du péritoine du bord externe du 2e duodénum, du bulbe au 3^e duodénum. L'ensemble duodénopancréatique est décollé de la veine cave inférieure et de la veine rénale gauche jusqu'à l'aorte et l'artère mésentérique supérieure.

Le corps et la queue sont exposés grâce à l'incision du péritoine du bord inférieur du pancréas permettant l'abord de sa face postérieure à gauche de la petite veine mésentérique. Le bord supérieur peut être disséqué en liant les branches spléniques à destinée gastrique pour rejoindre l'abord précédent devant le pôle inférieur de la surrénale gauche.

c. Palpation du pancréas :

Cette dissection extensive donne un jour sur toutes les faces du pancréas. Elle permet d'explorer les zones de localisation ectopique et les zones de drainage ganglionnaire. Cette dissection ne doit pas être mutilante. Elle rend difficile une réintervention en raison des accolements cicatriciels

postopératoires. Tous ces décollements doivent rester exsangues pour conserver l'atout de la vue en cas de tumeur superficielle.

2.5. Modalités d'exérèse de la tumeur :

Après repérage de la tumeur deux techniques peuvent être envisagées.

2.2.1. L'énucléation

a. Principe

L'énucléation consiste à cliver la tumeur du parenchyme environnant afin de ne réséquer que la tumeur elle-même. Son but principal est de permettre la conservation de l'anatomie sus-mésocolique et de limiter le risque d'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine, auquel exposent la duodéno pancréatectomie céphalique et la pancréatectomie gauche [1]. L'énucléation est techniquement plus simple que la pancréatectomie médiane, et évite en particulier toute suture digestive.

L'énucléation est indiqué pour toutes les petites lésions (généralement $\leq 2-3$ cm, en fonction de l'auteur), superficielle, situées à plus de 2-3 mm de la gaine de Wirsung et révélées bénignes sur l'histologie extemporanée (3,39,46,48).

La distance de sécurité entre insulinome et le canal de Wirsung doit être vérifiée à l'échographie peropératoire.

Macroscopiquement, l'insulinome est une lésion arrondie, régulière, dure, rose ou brune. Il est généralement entouré par une capsule, ce qui indique l'absence de malignité.

Ces caractéristiques font de l'énucléation l'attitude de choix chaque fois que possible.

Si la résection est terminée, le taux de réussite dépasse 90% (45).

b. Technique

Énucléation est réalisée après l'exploration approfondie du pancréas et localisation de toutes les lésions. Deux-palpation de l'ensemble de la glande, y compris la tête, l'isthme et le côté postérieur et une échographie doit être effectuée avant toute intervention chirurgicale (46,47).

La dissection est effectuée contre la tumeur. La qualité de résection est vérifiée par un examen histologique extemporané et glycémie veineuse et le dosage de l'insulinémie (48,3), bien que ce test n'est pas obligatoire

c. Complications

Ainsi elle permet une conservation intégrale du parenchyme mais la morbidité après l'énucléation est de 30-50%, dominée par la fistule pancréatique avec un risque accru d'hémorragie associé, septicémie et de complications pleuro-parenchymateuse qui sont toujours plus grave chez les sujets ayant un IMC élevé naturellement (46).

Dans la grande majorité des cas, la fistule est de grade A sur la classification Bassi(49),

ne nécessitant pas de prise en charge invasive (50). Le risque de fistule est augmenté dans des conditions normales (friable) du parenchyme pancréatique, par l'échec de respecter des marges de sécurité et par les lésions des canaux de Wirsung, et semble être réduite par collage (46,50).

grade de la FP	A	B	C
état clinique	bon	moyen	altéré
TDM	normal	anormal	anormal
reprise chirurgicale	non	non	oui
sepsis	non	non	oui
décès du à la FP	non	non	oui

Figure 27 : Classification de bassi (93)

La dissection doit être minutieuse avec ligature de tous les éléments vasculaires et canaux. L'injection de sécrétine permet la visualisation des plaies canaux. Le bistouri ultrasonique facilite et sécurise l'exérèse. La cavité d'énucléation doit rester ouverte.

Elle peut être tapissée de colle biologique et doit faire l'objet d'un drainage externe prolongé.

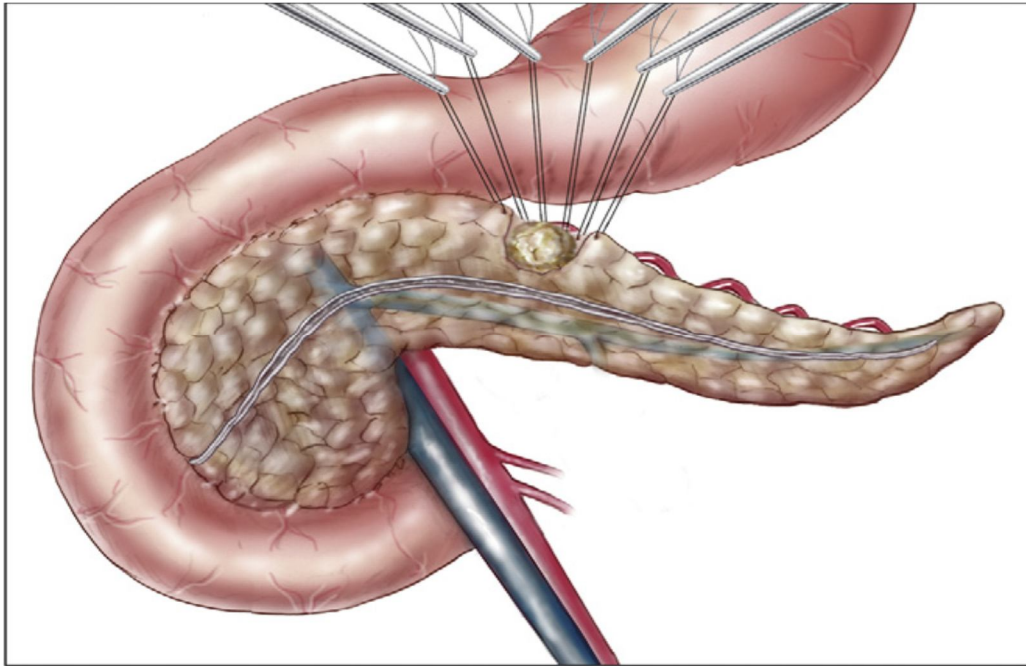


Figure 28 : Enucleation d'un insulinome pancréatique au niveau du corps

En cas de blessure du Wirsung trois solutions sont proposées :

- l'injection de néoprène dans le Wirsung d'amont, mais les échecs ne sont pas rares ;
- la résection de la glande d'amont avec un risque de diabète postopératoire en cas d'amputation importante de la glande ;
- la section complète du pancréas au niveau de l'isthme avec fermeture de la tranche droite et anastomose du pancréas gauche sur une anse en Y. On connaît néanmoins les difficultés techniques sur pancréas sain.

2.2.2. La résection segmentaire :

a. Pancréatectomie gauche :

La pancréatectomie gauche consiste à réséquer le corps et / ou la queue du pancréas, pas plus loin du bord droit de la veine mésentérique supérieur. Les vaisseaux spléniques doivent être épargnés pour éviter la splénectomie. Au niveau du hile de la rate, la dissection de la queue du pancréas peut être difficile en raison du tissu adipeux (50). La fermeture est réalisée par des agrafes, suture ou un arc en forme de Y.

La pancréatectomie gauche avec conservation splénique est indiquée pour tout insulinome de la queue du pancréas en contact avec le conduit de Wirsung ou les vaisseaux spléniques, ou si la malignité est suspectée avant ou en peropératoire (induré, lésion adhérente, dilatation d'amont du conduit de Wirsung, adénopathie suspect, l'invasion des tissus péripancréatique)(39,46,49).

La pancréatectomie aveugle gauche n'est plus recommandée (39,48,52,53).

Si aucune lésion n'est retrouvée en pré et peropératoire associant la palpation avec deux doigts de la glande entière, et l'échographie peropératoire, aucune intervention chirurgicale ne doit être effectuée sur le pancréas et le patient doit être adressé à un centre de référence pour exclure toute autre étiologie de l'hyperinsulinisme.

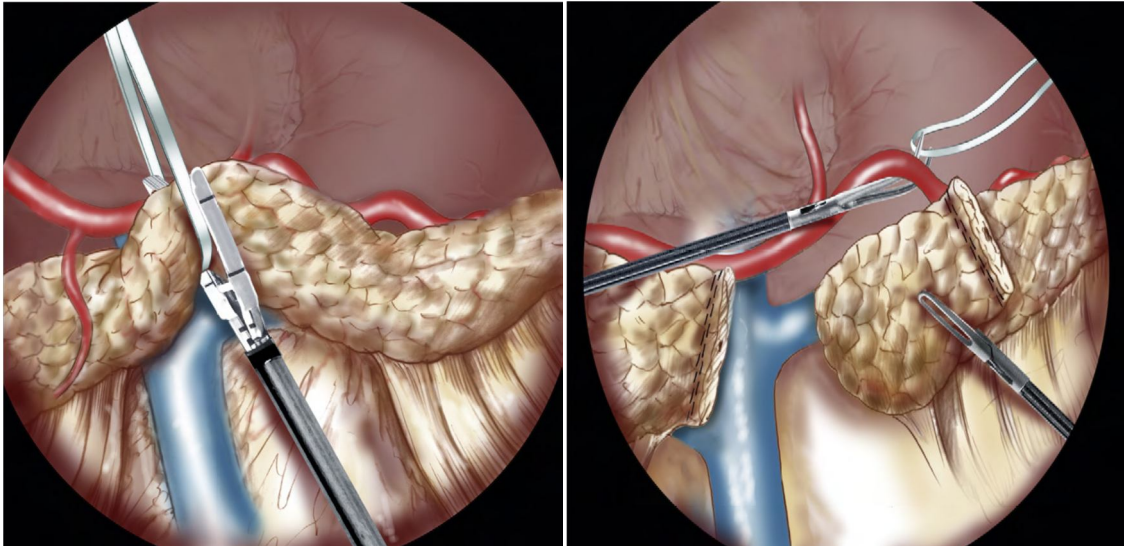


Figure 29 : Pancréatectomie gauche réalisée par section de l'isthme du pancréas avec conservation de la rate sous laparoscopie

b. Pancréatectomie Médiane

Certaines tumeurs, notamment de l'isthme du pancréas, se trouvent très près de la gaine de Wirsung, empêchant l'énucléation sécurisée.

Pour éviter la résection étendue du pancréas pour un insulinoïde de l'isthme ou du corps, la pancréatectomie médiane a été recommandée. Elle est curative, en réséquant la lésion sans risque de séquelles à long terme tels que l'insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine.

La pancréatectomie Médiane a été décrite pour la première en 1984 (54), et entièrement décrite en 2000 (55,56). Après une approche par laparotomie ou laparoscopie(57,58)il faut vérifier que la tumeur est isolée et déterminer ses relations avec le conduit de Wirsung (ce qui exclut l'énucléation en option). La veine mésentérique supérieure est libérée à partir de la face postérieure du pancréas. le bord supérieur du pancréas est disséqué pour isoler le pédicule splénique, qui devrait idéalement être épargné. Une fois que le pancréas a été

libéré de chaque côté de la tumeur, il est sectionné avec une marge d'environ 1 cm. En cas de doute, l'inspection extemporanée de la section est utile.

La pancréatectomie médiane comporte un risque de fistule qui est comparable ou pas beaucoup plus élevé que la pancréatectomie gauche. Elle conserve le parenchyme pancréatique fonctionnel, limitant ainsi l'impact endocrinien des pancréatectomies.

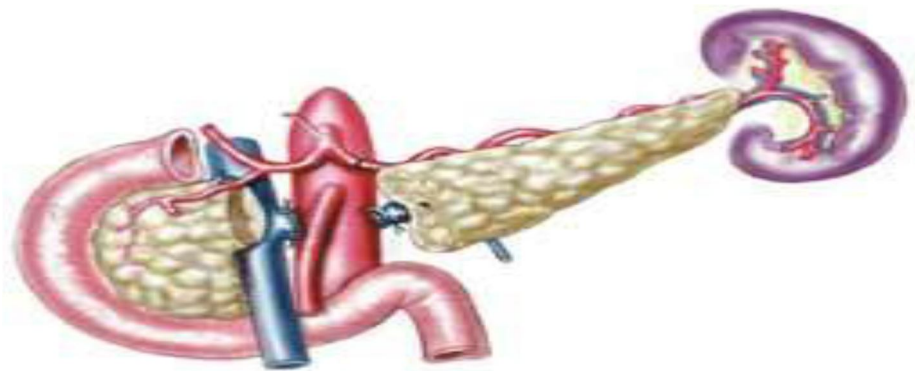


Figure 30 : Pancréatectomie médiane conservant la rate avec ligature et section du pédicule splénique

La Duodéno-pancréatectomie cephalique :

La Duodéno-pancréatectomie céphalique est réservée pour l'insulinome de la tête du pancréas qui ne se prête pas à l'énucléation en raison de l'emplacement profond et du contact avec le canal pancréatique principal.

C'est la forme la plus lourde de résection pancréatique: la mortalité est d'environ de 3-4% et la morbidité de 30 à 40%, dominée par la fistule du pancréas(15-25% des cas)et les complications infectieuses ou hémorragiques (59,60). La fistule est particulièrement fréquente dans le cas d'un parenchyme friable doux ou un conduit de Wirsung étroit.

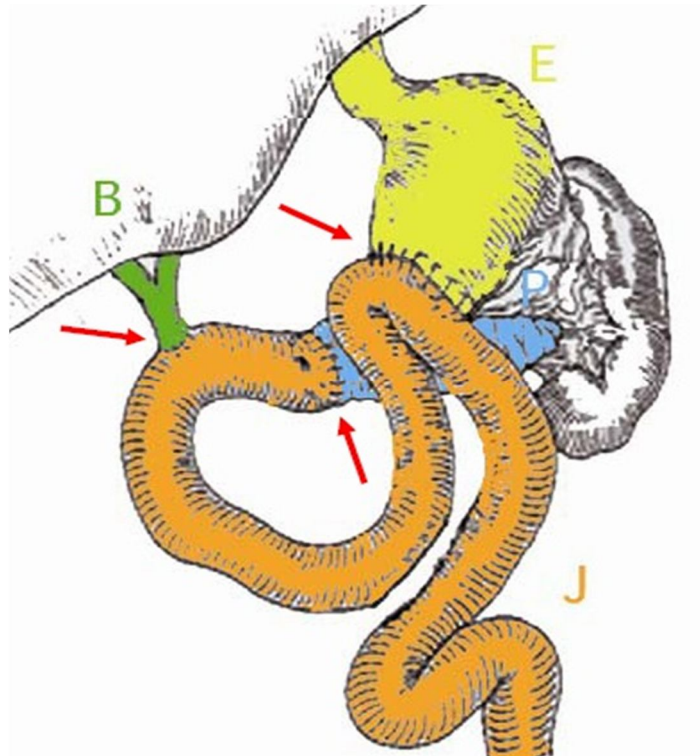


Figure 31 : Duodéno-pancréatectomie céphalique avec anastomose pancréatico - jéjunale terminoterminele, anastomose hépaticojéjunale terminolatérale, anastomose gastrojéjunale terminolatérale.

2.2.3. Choix de la technique d'exérèse :

Il peut se résumer ainsi.

- *Tumeur céphalique superficielle* : énucléation.
- *Tumeur céphalique volumineuse* en contact avec le Wirsung et/ou la voie biliaire : duodéno pancréatectomie céphalique.
- *Tumeur isthmique* : l'énucléation reste l'intervention idéale plutôt que la résection isthmique avec suture de la tranche droite et anse en Y sur la tranche distale.
- *Tumeur corporeocaudale*: énucléation si la tumeur est superficielle et proximale, pancréatectomie distale en cas de tumeur accolée au Wirsung.

VIII. Laparoscopie pancréatique(63) :

Les insulinomes sporadiques sont adaptés à l'approche laparoscopique car ils sont solitaires, résécables, et non métastatiques. L'Échographie laparoscopique (LAPUs) peut identifier les lésions qui sont indétectables par des techniques d'imagerie préopératoire. Cependant, il est toujours utile de tenter l'imagerie préopératoire pour fournir des informations utiles.

La résection pancréatique laparoscopique et l'énucléation laparoscopique sont des techniques réalisables et sûrs. L'approche ouverte devrait être considérée pour les tumeurs qui ne peuvent pas être identifiées avec précision par LAPUs.

Les avantages de la procédure laparoscopique pancréatique devraient être ceux de toutes les procédures laparoscopiques, qui réduisent évidemment les dommages pariétaux dans l'abdomen. Ceci peut être associé à une réduction de la douleur postopératoire et du séjour à l'hôpital et un retour plus rapide à l'activité précédente.

Un avantage esthétique est également clair en raison de l'absence d'une longue incision abdominale, cela devrait être pris en compte, en particulier chez les jeunes femmes(62).

1. Insulinome de la tête du pancréas

a. Exploration et identification (62)

L'épiploon gastro-colique au-dessus de la tête du pancréas est divisé au niveau du corps du pancréas. Les attachements avasculaires entre la région antro-pylorique de l'estomac et la tête du pancréas antérieure sont incisés. Il permet une grande exposition de la tête du pancréas antérieure.

La détection d'un insulinome au cours d'une procédure laparoscopique dépend uniquement de la visualisation ou l'utilisation de l'échographie laparoscopique (LAPUs).

L'utilisation de LAPUs est donc essentielle pour fournir des informations cruciales sur la proximité de la tumeur au niveau de la paroi antérieure ou postérieure de la tête du pancréas et sur l'emplacement de la tumeur à la marge supérieure ou inférieure du pancréas.

La localisation de la tumeur dicte des stratégies différentes:

- *Lorsque la tumeur est localisée au niveau du bord supérieur de la tête du pancréas*, l'artère hépatique doit être identifiée et séparée de la marge du pancréas.
- *Lorsque la tumeur est localisée sur le bord inférieur de la tête du pancréas*, la veine mésentérique supérieur doit être identifié. En cet endroit, le bord inférieur de la tête du pancréas est largement séparé de l'axe de la veine mésentérique en divisant les veines collatérales (à l'aide de clips). Cette

exposition permet une séparation complète par dissection de l'axe mésentérique et du pancréas, la création d'un tunnel derrière la nuque du pancréas.

- *En cas de tumeurs localisées en arrière dans la tête du pancréas, une division des attachements avasculaires entre la tête postérieure du pancréas et le rétropéritoine permet une grande exposition de ce domaine. Le duodénum et la tête du pancréas sont largement mobilisés et séparés du lit rétropéritonéale et de la veine cave inférieure et de l'aorte.*

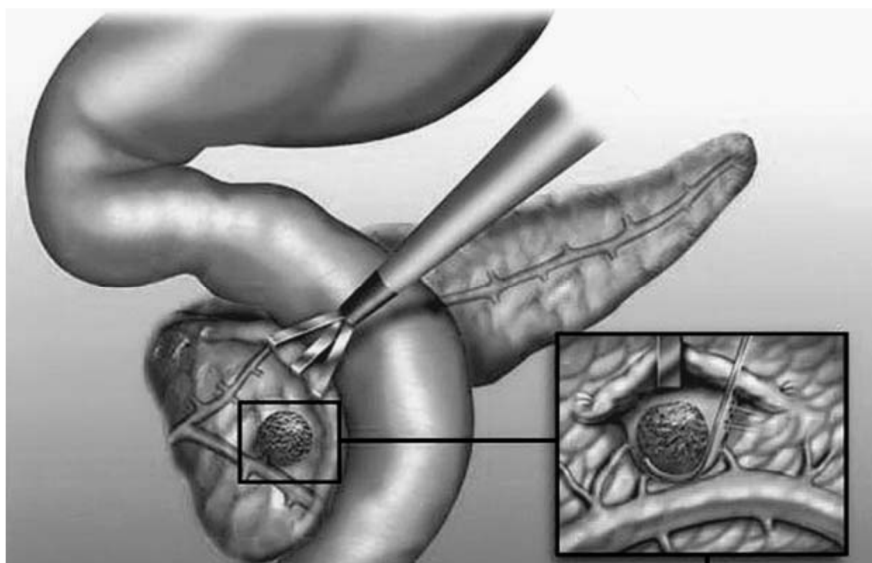


Figure 32 : Enucleation d'un insulinome au niveau de la partie postérieure de la tête du pancréas par laparoscopie (63)

b. Résection

LAPUS définira l'emplacement exact de la tumeur où l'incision doit être faite.

Dans le cas des tumeurs localisées en avant ou en arrière de la tête du pancréas, l'électrocoagulation avec le crochet coagulateur va pénétrer dans le parenchyme pancréatique jusqu'à la visualisation de la tumeur.

Une hémostase adéquate est importante, à condition que LAPUS peut être répété afin d'identifier la trajectoire du canal pancréatique et de la proximité de la veine mésentérique supérieure. Le danger principal est de blesser le canal de Wirsung.

Pour les tumeurs localisées à la frontière inférieure de la zone tête-cou, le plan entre le pancréas et la tumeur est incisé en utilisant le dispositif *Ultracision* ou *LigaSure*. Cet instrument est particulièrement utile pour garantir l'hémostase le long des bords latéraux de la tumeur. Cette dissection permet une combinaison de l'énucléation et une résection limitée du parenchyme pancréatique.

Entoutes circonstances, un drain Jackson-Pratt est laissé sur la cavité à partir de laquelle la tumeur a été énucléée.

2. Insulinomes du corps et queue du pancréas :

a. Exploration et identification :

Avec le dispositif LigaSure, l'épiploon gastro-colique est divisé sur toute sa longueur, et l'ensemble du pancréas est largement exposé en rétractant l'estomac vers le haut. Les attachements vasculaires entre l'estomac et la capsule antérieure du pancréas sont sectionnés pour permettre une visualisation complète du bord supérieur du pancréas. Le ligament spléno-colique est divisé, et le péritoine au long de la marge inférieure du pancréas est incisé de gauche à droite afin que le corps et la queue de la glande peut être soulevé à partir de son

lit. Dans cette région, la plupart des insulinomes sont sphériques, et souvent une partie de la tumeur est évidente sous la capsule du pancréas.

Cependant, d'autres insulinomes peuvent être incorporés dans le parenchyme pancréatique. L'exploration du pancréas en utilisant LAPUs permet de définir la relation entre la tumeur et le canal de Wirsung et les vaisseaux spléniques. Les stratégies de résections laparoscopiques varient en fonction de la localisation de la tumeur au niveau du pancréas gauche.

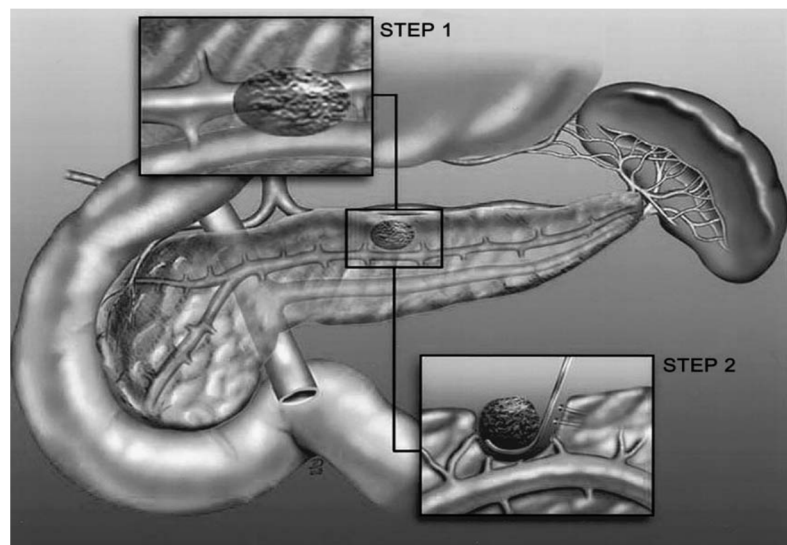


Figure 33 : Enucleation d'un insulinome au niveau corps du pancréas par laparoscopie (63)

b. Résection :

Pour les tumeurs du pancréas antérieur, LAPUs fournit des informations sur l'extension et la profondeur de la tumeur dans le pancréas. Ensuite, la capsule du pancréas est incisée avec la cautérisation.

Cette incision doit être suffisamment longue pour visualiser les bords latéraux de la tumeur.

La dissection commence à une frontière de la tumeur lorsqu'on trouve un plan de clivage entre la capsule de la tumeur et le pancréas environnant.

Une petite partie du pancréas attachés à la tumeur est saisie par une pince émoussée. Ensuite, la tumeur est soulevée à partir de son lit, ce qui facilite la dissection. À ce stade, l'échographie laparoscopique peut démontrer l'emplacement du canal de Wirsung et permettre ainsi sa protection pendant l'énucléation. Le saignement est mieux contrôlé par cautérisation ou clipage.

Enfin, l'ablation de la tumeur est complétée par l'énucléation.

Lorsque la tumeur est localisée dans la queue du pancréas, l'énucléation n'est généralement pas possible en raison de la proximité de la tumeur pour le canal de Wirsung.

Une résection pancréatique limitée est conseillée sauf si la tumeur est visible en surface, permettant une énucléation sécurisée.

IX. Complications postopératoires :

1. Mortalité :

L'étude de Rothmund en 1990 regroupant les résultats de 15 centres ne relève que 2 % de mortalité globale. En ne considérant que les premières interventions elle s'abaisse à 1,6 % mais s'élève à 5,7 % en cas de réintervention (64).

Ainsi, dans les études récentes de Zhao en 2011 portant sur 292 cas (46) et de Crippa (90) en 2012 dans une série de 192 cas, la mortalité post-opératoire était de 0%.

2. Morbidité :

La fistule pancréatique est la complication la plus fréquente après résection pancréatique, et se produit dans 3-60% des cas [8,31-33]. Les fistules pancréatiques sont une complication fréquente chez les patients atteints d'insulinomes en raison de la texture douce de la glande.

Certaines études indiquent que l'incidence de la FP résultant de la chirurgie pancréatique par laparoscopie n'est pas plus élevée que celle observée des approches ouvertes [9,34,35].

En plus de la forte morbidité, FP est souvent associée à un abcès abdominal, une septicémie, ou une hémorragie, qui nécessitent une réintervention et hospitalisation prolongée. Ainsi, la prévention de la FP est critique.

En plus de PF, l'infection pulmonaire et l'atélectasie sont les complications postopératoires communes. Les patients ayant un insulinome ont généralement un très haut indice de masse corporelle (IMC) et certains patients ont également des atteintes cérébrales ainsi ne peuvent pas prendre soin d'eux-mêmes. Ces facteurs contribuent à la forte incidence de ces complications.

Plusieurs mesures pourraient la réduire :

- la réalisation d'une énucléation pour les insulinomes céphaliques après étude ultrasonographique des rapports de la tumeur avec les éléments canaux ;
- l'injection de sécrétine en peropératoire qui permet de localiser et de lier les éléments canaux sectionnés ;

- la prévention de la survenue d'une fistule pancréatique par un repérage de la tumeur par rapport auWirsung, l'utilisation de colle biologique sur les tranches de section, l'utilisation des analogues de la somatostatine et le drainage prolongé des cavités ;
- le recours à une chirurgie la moins traumatisante possible avec manipulation prudente de la glande, l'utilisation du bistouri ultrasonique permettant de lier tous les éléments canaux ;
- le recours à la nutrition parentérale permettant la mise au repos du pancréas.

X. Ré-interventions pour persistance ou réapparition du syndrome hyper-insulinémique :

Les indications de réinterventions doivent être limitées pour Proye aux insulinomes résistants au diazoxide. Cette attitude permettrait de limiter le risque de diabète postopératoire lors des résections importantes (42).

Avant toute réintervention, l'utilisation de toutes les techniques de localisation doit permettre de localiser la tumeur ou du moins de situer la région du pancréas siège de l'hypersécrétion.

Des arguments apportés par ces examens et du mauvais contrôle par le diazoxide dépendra la décision.

XI. Résultats à long terme :

Pour crippa dans une série de 192 cas opéré pour insulinome de 1990 à 2009, (3%) des patients ont développé une récurrence de la tumeur; (1,5%) des patients ont développé des métastases hépatiques dans les 38 mois à partir de la

chirurgie initiale. (4%) ont développé une insuffisance endocrinienne postopératoire. l'insuffisance exocrine a été trouvée dans seulement 3 patients (3%) après résections pancréatiques.

Les taux de survie de 5 à 10 ans sans maladie étaient de 96%.(90)

Ainsi, l'exérèse d'un insulinome est presque toujours curative. Les très rares tumeurs qui récidivent sont de croissance lente et correspondent soit à des insulinomes malins bien différenciés, soit à des microadénomes satellites se développant à proximité de l'adénome enlevé.



Formes cliniques

I. Insulinomes malins :

Les insulinomes dont l'incidence est de 1 à 4 cas par million d'habitants (64) sont malins dans 4 à 14% des cas (65). Aux États-Unis, les insulinomes malins représentent 3,7% des Tumeurs Neuro-Endocrines pancréatiques malignes et leur incidence est de 0,048 cas par million d'habitants par an (66).

Il est difficile de prédire la malignité de l'insulinome sur les simples données histologiques. L'organisation mondiale de la santé a établi des critères de malignité qui sont :

L'existence de métastases, le caractère invasif, la taille tumorale, le nombre de mitoses, l'index de prolifération. Cependant, certains considèrent que l'existence de métastases était le seul critère de malignité.

1. Présentation clinique :

Typiquement, l'insulinome malin survient à la cinquième ou sixième décennie, sans prédominance de sexe démontrée. Ces tumeurs sont par définition fonctionnelles, caractérisées par l'identification des symptômes neuroglycopeniques contemporains d'une hypoglycémie et calmés par la prise d'aliments sucrés. L'évolution pondérale, la fréquence et la sévérité des épisodes hypoglycémiques sont à évaluer, tout comme l'anxiété et le risque de dépression du patient et de ses proches, leur qualité de vie face aux symptômes.

2. Marqueurs biologiques :

C'est l'exploration biologique qui établit le diagnostic d'hyperinsulinisme endogène organique. Cependant, les marqueurs biologiques n'ont pas de rôle démontré ni dans l'établissement du pronostic ni dans le suivi tumoral.

La stratégie exploratoire est conduite de la même manière que l'on suspecte une tumeur bénigne ou maligne. Les critères du diagnostic biologique d'hypersécrétion inappropriée d'insuline (ou de pro-insuline) ainsi que les seuils utilisés sont identiques (67).

3. Imagerie morphologique et fonctionnelle :

Elle complète l'anatomopathologie pour établir la classification TNM (ENETS et OMS-UICC 2010).

Le mode de dissémination de l'insulinome malin est d'abord locorégional par atteinte des premiers relais ganglionnaires, des tissus adjacents (tissu adipeux, vaisseaux) et des organes péri-pancréatiques (rate, estomac, voies biliaires. . .) (68) avant de s'étendre au foie (69).

Des cas d'« insulinomes géants » correspondant à de présentations tumorales localement avancée sont été ainsi rapportés (70). Suivant le modèle de diffusion métastatique des TNE du pancréas, l'atteinte ganglionnaire médiastinale et cervicale, métastatique osseuse et plus rarement métastatique pulmonaire est attendue (71).

Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, il est recommandé de réaliser un scanner abdomino-pelvien avec un temps artériel tardif et veineux portal, associé à une IRM hépatique. L'écho-endoscopie joue un rôle majeur, pour l'identification de l'insulinome, l'étude des rapports anatomiques avec les canaux pancréatiques ou les vaisseaux, la recherche d'une multifocalité et de métastases ganglionnaires. En cas d'envahissement hépatique important, il est recommandé de réaliser un scanner thoracique et une IRM du rachis de façon

systématique. L'imagerie fonctionnelle par scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (OctreoScan) complète le bilan d'extension(72).

4. Pronostic :

La classification anatomopathologique en tumeur bien différenciée ou carcinome peu différencié constitue le premier temps de la classification pronostique. Au sein des insulinomes malins bien différenciés, la présence de métastases hépatiques est retenue comme facteur pronostique péjoratif (73). Les patients sujets à des hypoglycémies sévères malgré leur traitement, ayant un volume tumoral hépatique supérieur à 30 %, une progression morphologique, un index Ki67 supérieur à 10-20 % sont considérés comme porteurs d'une forme de mauvais pronostic.

5. Prise en charge :

L'objectif thérapeutique dans le cas de l'insulinome malin est double : réduire les sécrétions hormonales et réduire le volume tumoral.

a. Traitements anti-secretoires :

➤ Diazoxide(74) :

Le traitement symptomatique fait appel au diazoxide en première ligne, souvent prescrit à la posologie de 50 à 1500 mg par jour. Son action, rapide mais inconstante, est observée dans 50 % des cas d'insulinome. Son efficacité dans l'insulinome malin est mal connue. Cependant, la normalisation glycémique durant plusieurs années voire l'apparition de diabète a été observée chez des patients avec un insulinome métastatique.

➤ **Analogues delasomatostatine :**

Ils constituent une alternative au diazoxide en seconde ligne du contrôle symptomatique du fait de leur bonne tolérance et de leur action rapide.

➤ **Évérolimus :**

Plusieurs publications soulignent l'intérêt de l'évérolimus dans des cas d'insulinome malin avec hypoglycémie réfractaire (75,76). Les résultats récemment publiés de plusieurs essais thérapeutiques de phase II mais aussi d'un essai de phase III (77) objectivent un effet anti-tumoral de l'évérolimus dans les carcinomes neuroendocrines du pancréas. L'hyperglycémie mais aussi l'hypertriglycéridémie sont des effets secondaires mis à profit dans le traitement de l'insulinome.

➤ **Autres traitements :**

D'autres médicaments anti-sécrétoire sont été utilisés. La corticothérapie orale (prednisone, dexaméthasone) a été ponctuellement employée avec un résultat mitigé après échec des thérapies antérieurement décrites. Elle peut, par son action rapide, jouer un rôle dans le contrôle symptomatique; néanmoins ses effets secondaires, dont l'immunosuppression et la majoration du risque septique, obligent à chercher d'autres solutions au moins dans la phase initiale de la prise en charge. Son association prolongée avec l'évérolimus est déconseillée. Les bêtabloquants, laphénytoïne (DihydanW) mais aussi les inhibiteurs calciques ou l'interféron ont fait l'objet de quelques publications anciennes, sans toute fois apporter la preuve d'une efficacité anti-sécrétoire réelle et suffisante dans le traitement(78).

b. Traitement anti-tumoral :

➤ Chirurgie :

Compte tenu de l'impact immédiat sur le contrôle symptomatique et de la possibilité d'obtenir des résections macroscopiquement complètes, il est proposé systématiquement comme première option anti-tumorale. À un stade localement avancé, la chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif.

Néanmoins, si cette exérèse est possible, elle peut être recommandée lorsque la morbidité-mortalité attendue du geste opératoire est faible (<3–5 %) et que le volume métastatique n'est pas menaçant à court terme (79).

➤ Chimio-embolisation hépatique (80) :

Le recours à la chimio-embolisation hépatique (CHE) est fréquent dans l'insulinome malin métastatique s'agissant d'une thérapie accessible et rapidement efficace sur la réduction sécrétoire. Lorsque le volume tumoral est important et sachant la morbidité-mortalité de ce geste significative, des sessions multiples sont alors recommandées et l'association à des approches systémiques constitue une alternative.

➤ Radiofréquence hépatique ou cryoablation :

La radio fréquence est actuellement utilisée dans le traitement des métastases de TNE bien différenciées de petit volume. Dans le cas des insulinomes, ces approches peu morbides peuvent constituer une alternative intéressante à la chirurgie chez des patients à risque opératoire élevé, lorsque le volume tumoral est adapté à l'emploi de ces techniques (81).

➤ **Radiothérapie externe :**

Elle est indiquée en cas de localisations osseuses douloureuses ou instables, cutanées et cérébrales (82).

6. SUIVI :

En cas d'insulinome classé de pronostic incertain selon l'OMS 2004, bien que l'intérêt de la surveillance ne soit pas démontrée, nous proposons de réaliser 2 bilans (examen clinique et IRM abdominal) à 6 mois puis annuellement pendant 5 à 10 ans ; puis, tous les 2 à 5 ans à vie.

II. Insulinomes entrant dans le cadre des NEM I (89):

Face à un insulinome pancréatique, la première préoccupation est de savoir reconnaître une néoplasie endocrinienne multiple de type 1. Ni la présentation clinique de l'hyperinsulinisme, ni le diagnostic biologique n'apportent d'arguments.

La démarche s'appuie d'abord sur la recherche d'antécédents familiaux de cette maladie.

En l'absence de ces derniers, il faut alors considérer le patient, jusqu'à preuve du contraire, comme un cas index et demander quelques examens à la recherche des associations lésionnelles : au moins deux atteintes neuro-endocrines sur les trois atteintes majeures qui sont l'hyperparathyroïdie primitive, l'atteinte pancréatique dans le secteur endocrine et l'atteinte hypophysaire.

Les atteintes dites non cardinales incitent également à la vigilance : elles touchent les surrénales, le thymus, les bronches, la peau et le système nerveux central. Actuellement la définition clinique d'un patient atteint de NEM1 a été

étendue aux cas présentant une lésion unique si l'on dispose d'un diagnostic génétique associé (83,84).

La preuve de l'atteinte familiale est définitivement apportée par l'analyse génétique du propositus et de ses proches, le gène de la maladie étant maintenant identifié et localisé sur le chromosome 11q13(84,85).

Une fois l'appartenance de l'insulinome à la NEM1 reconnue, la deuxième préoccupation est d'adapter la stratégie diagnostique et thérapeutique, sachant que les lésions sont généralement diffuses dans le pancréas.

En présence d'une forme sporadique, les examens de localisation ont une importance fondamentale, puisqu'ils vont guider le geste d'exérèse d'une lésion unique.

En présence d'une NEM1, les examens morphologiques sont mis en défaut à cause du caractère multiple et diffus des lésions. La sensibilité de ces examens varie de 50 à 70 %, c'est dire qu'ils ne reconnaissent pas les lésions dans près d'un tiers des cas.

L'indication chirurgicale nous paraît légitime quand la preuve de l'hyperinsulinisme organique a été apportée, même en l'absence de données morphologiques, attitude préconisée également par d'autres auteurs (86,87).

Une préparation par le Diazoxidest indiquée en cas de troubles graves et dans l'attente du geste chirurgical pancréatique, surtout si une autre atteinte glandulaire doit être opérée dans un premier temps (le registre ne donne pas de détail sur les modalités de prescription du Diazoxide).

En ce qui concerne la technique chirurgicale, l'analyse des données plaide en faveur de la pancréatectomie subtotale enlevant 75 à 80 % du pancréas

comme le préconisent Rasbach et Van Heerden (88) avec énucléation éventuelle de lésions céphaliques.

Les arguments en faveur de cette technique sont multiples :

- Après examen histologique, les lésions sont multiples et diffuses dans 79 % des cas,
- L'atteinte du corps et de la queue du pancréas est présente dans 92 % des cas,
- Une morbidité moins importante qu'après pancréatectomie totale ou duodéno-pancréatectomie céphalique, et proche de celle des énucléations pourvoyeurs de fistules pancréatiques, et avec un risque minime de diabète séquellaire.

Enfin, si on convient que la pancréatectomie subtotale est le geste chirurgical le mieux adapté, les examens morphologiques préopératoires doivent répondre à trois objectifs :

- Dépister d'éventuelles métastases,
- Mettre en évidence les lésions situées dans la tête du pancréas qui doivent relever d'une exérèse complémentaire après pancréatectomie subtotale,
- Dépister une atteinte surrénalienne présente dans un quart des cas et qui pourrait être traitée dans le même temps.

Pour répondre à ces objectifs, l'échographie hépatique, le scanner abdominal, l'octréoscan et l'échoendoscopie paraissent suffisants, complétés nécessairement par une échographie peropératoire focalisée sur la tête du pancréas.

En revanche, les examens invasifs tels que l'artériographie ou les dosages veineux étagés dans le sangportal ont perdu leur intérêt du fait du sacrifice délibéré des quatre cinquièmes gauches du pancréas.



Conclusion

L'insulinome pancréatique est une tumeur neuroendocrine rare, généralement bénigne, mais elle peut être mortelle, causant des accidents hypoglycémiques. Elle est souvent difficile à détecter. Le diagnostic biochimique est facile, mais la localisation de la tumeur préopératoire peut s'avérer difficile. Cependant, la plupart des insulinomes peuvent être identifiés en peropératoire par des chirurgiens expérimentés. La résection chirurgicale reste le traitement de choix, avec un taux de réussite très élevé. Le traitement laparoscopique est de plus en plus effectué. La résection pancréatique aveugle n'est pas recommandée. Les options médicales sont réservées pour les tumeurs non résécables ou métastatique.



RESUME

Titre : Insulinome pancréatique : Approche diagnostique et modalités thérapeutiques (à propos de 02 cas)

Auteur : Mohamed Elhabib Cherradi

Mots-clés : Insulinome, diagnostique, localisation, chirurgie, laparoscopie

L'insulinome est une tumeur neuroendocrine rare du pancréas. La plupart sont bénins et solitaires, cependant, les symptômes non spécifiques et la petite taille de ces tumeurs sont à l'origine des difficultés de diagnostic et de localisation.

Nous rapportons le cas de deux patients ayant un insulinome pancréatique découvert tardivement après une longue évolution.

Les patients ont présenté des symptômes hypoglycémiques épisodiques, pendant 10 ans dans le premier cas et deux années dans le second. L'insulinome pancréatique a été diagnostiqué et localisé après la réalisation des examens biochimiques et morphologiques. Les deux patients ont été traités avec succès après avoir effectué une énucléation chirurgicale ouverte.

L'insulinome demeure un défi diagnostique pour les praticiens. Cependant, le diagnostic des cas suspects est facilement confirmé par des tests endocriniens standards, en particulier le test de jeûne prolongé. La localisation préopératoire précise de l'insulinome est essentielle pour une chirurgie plus efficace et plus sûre. A travers cette étude, nous avons passé en revue tous les aspects diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie rare.

SUMMARY

Title: Pancreatic insolinoma : diagnostic approaches and therapeutic modalities (Report of 02 cases)

Author: Mohamed Elhabib Cherradi

Key-words: Insolinoma, pancreas, diagnosis, localization, surgery, laparoscopy

Insulinoma is a rare neuroendocrine tumor of the pancreas. Most are benign and solitary, however, nonspecific symptoms and small size of these tumors led to difficulties of diagnosis and localization.

We report two cases with pancreatic long-standing insulinoma.

Patients developed episodic hypoglycemic symptoms during 10 years in the first case and 2 years in the second one until diagnosis. Pancreatic Insulinoma was diagnosed and localized after biochemical and morphological exams. Both patients were successfully treated performing open surgical enucleation.

Insulinoma remains a diagnostic challenge to practitioners. Diagnosis of suspected cases is easily confirmed by standard endocrine tests, especially the supervised fasting test. Accurate preoperative localization of insulinoma is essential for more effective and safest surgery. We reviewed through this study diagnosis, localization and management of insulinomas.

ملخص

العنوان : الورم الجزيري : نهج التشخيص والطرائق العلاجية (بصدد حالتين)

المؤلف : محمد الحبيب الشراذي

الكلمات الأساسية : ورم جزيري، البنكرياس، تشخيص، موقع، جراحة، تنظير

البطن

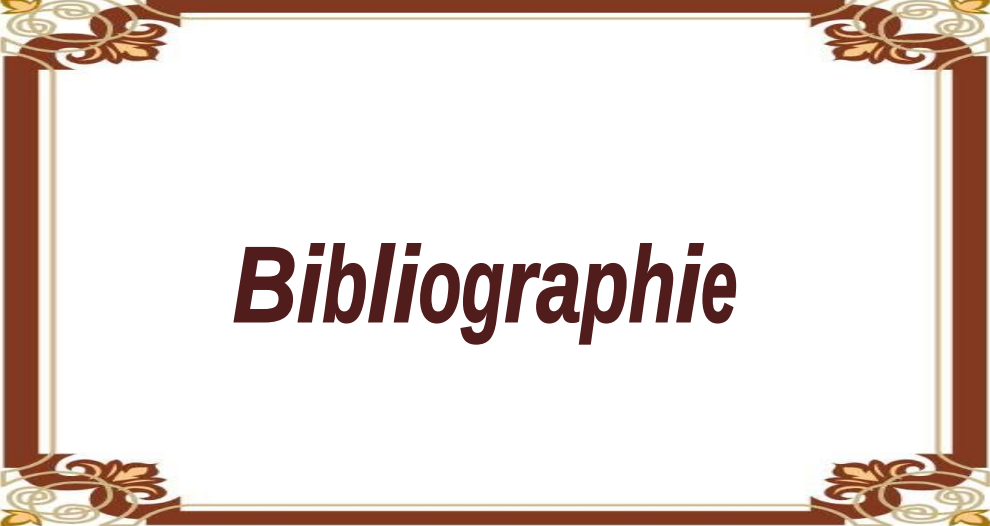
وَرَمٌ جَزِيرِيٌّ أو يسمى أيضا وَرَمٌ إِنْسُولِينِيٌّ هو ورم عصبي صماوي للبنكرياس نادر الحدوث، معظمها حميد ويظهر بشكل منفرد، لكن الأعراض الغير محددة و صغر حجم هذه الأورام تسبب صعوبات في التشخيص و إيجاد موقعها.

نعرض هنا حالة مريضين يعانيان من ورم جزيري اكتشف في وقت متأخر.

اظهر المرضى أعراض نقص سكر الدم العرضية دامت لمدة عشر سنوات بالنسبة للحالة الأولى، و سنتين بالنسبة للثانية. تم تشخيص ورم جزيري و تموقعه في البنكرياس عن طريق الكشوفات الحيوية و الإشعاعية. و عولج المرضى بنجاح بعد استئصال الورم بالجراحة.

و يبقى الورم الجزيري للبنكرياس تحيدا للممارسين، ومع ذلك يؤكد تشخيص الحالات المشتبه فيها بسهولة عن طريق التحاليل القياسية للغدد الصماء و خاصة اختبار الصوم المطول المراقب.

إيجاد التوضع الدقيق قبل الجراحة لورم جزيري ضروري لعملية جراحية أكثر فعالية و أكثر أمانا، من خلال هذه الدراسة استعرضنا جميع الجوانب التشخيصية و العلاجية لهذا المرض النادر.



Bibliographie

1. **Azimuddin K, Chamberlain RS.** (2001) The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 81:511–25.
2. **Apodaca-Torrez FR., Triviño T, Lobo EJ, et al** (2003) Pancreatic insulinomas: diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol* 40(2).
3. **3.Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al** (2003) CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 181:987–92.
4. **Calender A.** (2002) Génétique des tumeurs neuroendocrines. *Rev Prat* 52:256–61.
5. **Moore KL, Dalley AF.** Anatomie Médicale. éd. de Boeck Université, 2001.
6. **Richard L. Drake** Gray's Anatomie pour les étudiants (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2e édition, 2011. Figure 4.98.
7. **Moore KL, Dalley AF.** Anatomie Médicale. éd. de Boeck Université, 2001. Fig.2.48.
8. **Moore KL, Dalley AF.** Anatomie Médicale. éd. de Boeck Université, 2001. Fig.2.49.
9. .Pancreas endocrine physiologie humaine et explorations fonctionnelles (2013). Chapitre 3 Page (2,3,12,13,14).
10. **Gotchall J, Traweek T, Stenzel P. Benign** oncocytic endocrine tumor of the pancreas in a patient with a polyarteritis nodosa. *Hum Pathol* 2001 ; 18 : 967-969.
11. **Hamilton SR, Aaltonen LA, eds.** (2000) Pathology and genetics. Tumours of the digestive system. WHO Classification of tumours. IARC, Lyon.

12. **D. Hanahan, R.A. Weinberg**, The hallmarks of cancer, *Cell* 100 (2000) 57–70.
13. **P. Komminoth, P.U. Heitz, J. Roth**, Humaninsulinoma: clinical, cellular, and molecular aspects, *Endocr. Pathol.* 10 (1999) 269–281.
14. **Pearse AGE**. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc R Soc Lond B BioSci* 1998 ;170:71.
15. **Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, et al**. Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998;129:484.
16. **Zeiger MA, Norton JA**. Gs alpha-Identification of a gene highly expressed in insulinoma and other endocrine tumors.*Surgery* 1999;114:458.
17. **Rubenstein AH, Kuzuya H, Horowitz DL**. Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycemia disorders.*ArchIntern Med* 1977;137(5):625.
18. **Pierre F, Xavier D, Michel Vix, Jacques M**. Insulinomes. 2010 Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS
19. **Reubi JC, Waser B**. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptortumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:781-93.
20. **Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, et al** (2010) Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *HepatobiliaryPancreat Dis Int* 9(3):234–41.
21. **Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P**. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2007;157:75-83.

22. **Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al.** Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J ClinEndocrinolMetab* 2009;94:741-5.
23. **Baudin E., Dromain C.** (2002) Biologie et imagerie des tumeurs neuroendocrines. *Rev Prat* 52(3):268–73
24. **Apodaca-Torrez FR., Triviño T, Lobo EJ, et al** (2003) Pancreatic insulinomas: diagnosis and treatment. *ArqGastroenterol* 40(2)
25. **Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al** (2003) CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 181:987–92
26. **Jaeck D, Boudjema K, Bachellier P, Weber JC, Asensio T et Wolf P.** Pancréatectomies avec conservation duodénale. *EncyclMédChir* (Elsevier, Paris), Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 40-880-F, 1999, 10 p.
27. **Jaeck D, Boudjema K, Bachellier P, Weber JC, Asensio T et Wolf P.** Exérèses pancréatiques céphaliques : duodénopancréatectomies céphaliques. *EncyclMédChir* (Elsevier, Paris), Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 40-880-B, 1998, 17 p.
28. **Owen NJ, Sohaieb SAA, Peppercorn PD, et al** (2002) MRI of pancreatic neuroendocrine tumors. *BJR* 74 968–73
29. **Van Eyck CHJ, Bruining HA, Reubi J-C, et al.** Use of isotope-labeled somatostatin analogs for visualization of islet cell tumors. *World J Surg* 1993; 17:444.
30. **Mirallié E, Pattou F, Malvaux P, et al** (2002) Valeurs de l'échoendoscopie et de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans la localisation pré-opératoire des insulinomes et gastrinomes. Expérience de 54 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 26:360–6

31. **Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW.** Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2271–7.
32. **Fernaández-Cruz L, Saénz A, Astudillo E, et al.** Outcome of laparoscopic pancreatic surgery: Endocrine and nonendocrine tumors. *World J Surg* 2002;26:1057–1065.
33. **Boukhman MP, Karam JM, Shaver J, et al** (1999) Localization of insulinomas. *Arch Surg* 134(8):818–22; discussion 822-3
34. **Doppman JL, Chang R, Fraker DL.** (1995) Localisation of insulinomes to regions of the pancreas by intra-arteriel stimulation with calcium. *Ann Intern Med* 123:269–73
35. **Sung YM, Do YS, Shin SW, et al** (2003) Selective Intra-Arterial Calcium Stimulation with Hepatic Venous Sampling for Preoperative Localization of Insulinomas. *Kor J Radiol* 4(2):1018
36. **vWon JG, Tseng HS, Yang AH, et al** (2003) Intra-arterial calcium stimulation test for detection of insulinomas: detection rate, responses of pancreatic peptides, and its relationship to differentiation of tumor cells. *Metabolism* 52:1320–9
37. **Menegaux F, Schmitt G, Mercadier M, Chigot JP.** (1993) Pancreatic insulinomas. *Am J Surg* 165:243–8
38. **Lo CY, Lam KY, Kung AW.** (1997) Pancreatic insulinoma.A 15-year experience. *Arch Surg* 132:926–30
39. **Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC.** (2006) The management of insulinoma. *Br J Surg* 93:264–75
40. **A. STEIB, G. FREYS, J.P. BELLER , J.M. /ANTZ , D. JAECK.** Anaesthesia for insulinoma surgery. 1986 : 608-611.

41. **BOISSEL P., PROYE C.** Les tumeurs endocrines du pancreas (pp 41-58)
In Monographie de l'association française de chirurgie. Masson, Paris, 1995.
42. **Therasse E, Taillefer R.** (2005) Imaging of endocrine tumors of the pancreas. *Ann Endocrinol* 56:509–10.
43. **Mabrut JY, Lifaite JC, Cherki S, et al** (2001) La localisation préopératoire des insulinomes est-elle utile ? *Ann Chir* 126:850-6
44. **Service FJ** .Hyperinsulinic hypoglycemia in adults. *Ann Endocrinol*, 2004,65, 88-95.
45. **Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, et al.** Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg* 2008;247(1):165–72.
46. **Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, Cong L, Dai MH, Liao Q, et al.** Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J SurgOncol* 2011;103:169–74.
47. **Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, Langer P.** Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat Rev ClinOncol* 2009;4:419–28.
48. **Abboud B, Boujaoude J.** Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy. *World J Gastroenterology* 2008;7:657–65.
49. **Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al.** Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8–13.
50. **Falconi M, Zerbi A, Crippa S, Balzano G, Boninsegna L, Capitanio V, et al.** Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann SurgOncol* 2010;17:1621–7.

51. **Kimura W, Moriya T, Ma J, Kamio Y, Watanabe T, Yano M, et al.** Spleenpreserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. *World J Gastroenterol* 2007;13:1493–9.
52. **Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al.** UKNETwork for neuroendocrine tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54(Suppl. 4):1–16.
53. **Dolan JP, Norton JA. Occult insulinoma.** *Br J Surg* 2000;87:385–7.
54. **Dagradi A, Serio G.** Pancreatectomia intermedia. In: *Enciclopedia medica italiana. Pancreas*, vol xi. Firenze: USES EdizioniScientifiche; 1984 [p850–851].
55. **Rotman N, Fagniez JL.** Medial pancreatectomy. *J HepatobiliaryPancreatSurg* 2000;7:4535.
56. **Sperti C, Pasquali C, Ferronato A, et al.** Median pancreatectomy for tumors of the neck and body of the pancreas. *J Am CollSurg* 2000;190:711–6.
57. **Sa Cunha A, Rault A, Beau C, et al.** Laparoscopic central pancreatectomy: single institution experience of 6 cases. *Surgery* 2007;142:405–9.
58. **Rotellar F, Pardo F, Montiel C, et al.** Totally laparoscopic Roux-en- Y duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy after middle pancreatectomy: a consecutive nine-case series at a single institution. *Ann Surg* 2008;247:938–44.
59. **Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al.** 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution

- experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10(9):1199–210 [p1210–1211 discussion].
60. **Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, et al.** Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000;232(6):786–95.
 61. Jaroszewski D, Schlinkert RT, Thompson GB, Schlinkert DK. Laparoscopic localization and resection of insulinomas. *Arch Surg* 2004;139:270–274.
 62. **Lo CY, Chan WF, Lo CM, Fan ST, Tam PKH.** Surgical treatment of pancreatic insulinomas in the era of laparoscopy. *Surg Endosc* 2004;18:297–302.
 63. **Laureano Fernández-Cruz, M.D., F.R.C.S. (Edin), Gleydson Cesar-Borges, M.D.** Laparoscopic Strategies for Resection of Insulinomas. 2006 The Society for Surgery of the Alimentary Tract
 64. **Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM.** Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19:1727-33.
 65. **Queiroz Almeida M, Machado MC, Correa- Giannella ML, Giannella-Neto D, Albergaria Pereira MA.** Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia: diagnostic strategies, predictive features of malignancy and long-term survival. *J Endocrinol Invest* 2006;29:679-87.
 66. **Yao JC, Eisner MP, Leary C, Dagohoy C, Phan A, Rashid A et al.** Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3492-500.
 67. **De Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M et al.** Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84: 183-8.

68. **Wade AN, Cheng G, Teitelbaum U, Patel AA, Alavi A, Rickels MR.** Amelioration of hypo- glycemia with octreotide therapy in metastatic insulinoma with positive octreotide scan. *Pancreas* 2010;40:173-5.
69. **Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, Libutti SK, Alexander HR, Wood BJ et al.** Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer* 2005;104:264-72.
70. **Sugiyama T, Kouyama R, Tani Y, Izumiyama H, Akashi T, Kishimoto S et al.** Giant malignant insulinoma which developed from a non-functioning pancreatic tumor over a long period of time. *Intern Med* 2010;49:1573-9.
71. **Strosberg J, Gardner N, Kvols L.** Survival and prognostic factor analysis in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Pancreas* 2009;38:255-8.
72. **Vezzosi D, Bennet A, Courbon F, Caron P.** Short- and long-term somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycemia related to endogenous hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:904-11.
73. **Begu-Le Corroller A, Valero R, Moutardier V, Henry JF, Le Treut YP, Gueydan M et al.** Aggressive multimodal therapy of sporadic malignant insulinoma can improve survival: a retrospective 35-year study of 12 patients. *Diabetes Metab* 2008;34:343-8.
74. **Hansen JB, Arkhammar PO, Bodvarsdottir TB, Wahl P.** Inhibition of insulin secretion as a new drug target in the treatment of metabolic disorders. *Curr Med Chem* 2004;11:1595-615.
75. **Fiebrich HB, Siemerink EJ, Brouwers AH, Links TP, Remkes WS, Hospers GA et al.** Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. *Oncologist* 2011;16:783-7.

76. **Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC.** Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med* 2009;360: 195-7.
77. **Yao JC,ShahMH,ItoT,BohasCL,Wolin EM, Van Cutsem E et al.** Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors.*NEnglJ Med* 2011;364:514-23.
78. **Novotny J, Janku F, Mares P, Petruzelka L.** Symptomatic control of hypoglycaemia with prednisone in refractory metastatic pancreaticinsulinoma. *Support Care Cancer* 2005;13:760-2.
79. **PavelM,BaudinE,CouvelardA,Krenning E, Oberg K,Steinmuller T et al.** ENETS Consensus Guide lines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasm of foregut,midgut,hindgut,and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95:157- 76.
80. **MaizaJC,VezzosiD,GrunenwaldS,OtalP, GuimbaudR,BennetA et al.** Treatment with somatostatin analogues and chemoembolization of liver metastases for severe hypoglycemia in malignant insulinomas. *J Endocrinol Invest*2011;34:e253-8.
81. **Berber E, Flesher N, Siperstein AE.** Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroen- docrine liver metastases. *World J Surg* 2002;26:985-90.
82. **Schupak KD, Wallner KE.** The role of radiation therapy in the treatment of locally unresectable or metastatic carcinoid tumors.*Int J RadiatOncolBiolPhys* 1991;20:489-95.
83. **LeBodic MF, Heymann MF, Lecomte M. et al.** Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J SurgPathol*1996 ;20 : 1978-84.

84. **Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P. et al.** Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 1997 ; 276 : 403-7.
85. **Lemmers I, Zhang CX, Parente F. et al.** Identification of the multiple endocrine neoplasia type (NEM1) gene. The european consortium of NEM1. *Hum Mol Gen* 1997 ; 6 : 1177-83.
86. **Gram D, Skogsied B, Wilander E. et al.** Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: clinical presentation and surgical treatment. *World J Surg* 1992 ; 16 : 611-9.
87. **O’Riordan DS, O’Brien T, VanHeerden JA, Service FJ, Grant CS.** Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 1994 ; 18 : 488-94.
88. **Rasbach DA, VanHeerden JA.** Surgical management of hyperinsulism in the multiple endocrine neoplasia, type 1 syndrome. *Arch Surg* 1985 ; 120 : 584-9.
89. **P. Cougard, P. Goudet, J.L. Peix, J.F. Henry, E. Sarfati, C. Proye, A. Calender et le GENEM.** Les insulinomes dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1). À propos d’une série de 44 cas du groupe d’étude des néoplasies endocriniennes multiples. *Ann Chir* 2000 ; 125 : 118–23
90. **Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L et al.** Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg.* 2012 Mar;147(3):261-6.

91. **Dedieu A, et al.** Laparoscopic enucleation of pancreatic neoplasm. Surg Endosc 2011;25(2):572—6.
92. **R. Cherif, S. Gaujoux, A. Sauvanet .** Énucléation d'une lésion pancréatique par laparotomie. Journal de Chirurgie Viscérale (2012) 149, 448—452
93. **Bassi et al.** Postoperative pancreatic fistula: an international study group definition. Surgery 2005;138:8-13

Serment d' Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

ورم جزيري:
نهج التشخيص والطرق العلاجية
(بصدد حالتين)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : محمد الحبيب الشرايبي

المزاد في 29 يوليوز 1989 بالصويرة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم جزيري - تشخيص - موقع - جراحة - تنظيف البطن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد : خالد السايير
أستاذ في جراحة الأحشاء
السيد : عبد المنعم آيت علي
أستاذ في جراحة الأحشاء
السيد : أحمد بونعيم
أستاذ في جراحة الأحشاء
السيد : الحاج عمر المالقي
أستاذ في جراحة الأمعاء
السيد : محمد ماحي
أستاذ في طب الأشعة