

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université des Frères Mentouri Constantine**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie Animale**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : *Génétique Moléculaire***

Intitulé :

---

## **Profils biologiques et génétiques des insulinomes**

---

**Présenté et soutenu par :**

**Le : 25/06/2015**

- Boulefkhad Khaoula
- Seghiri Narimène

**Jury d'évaluation :**

<b>Présidente : Satta Dalila</b>	<b>Professeur</b>	U. Constantine 1
<b>Encadreur : Benmohammed Karima</b>	<b>Maître de conférence A</b>	U. Constantine 3
<b>Examineurs : Benletreche Moufida</b>	<b>Maître assistante A</b>	U. Constantine 1
<b>Belkacem Lamia</b>	<b>Maître assistant A</b>	U. Constantine 3

*Année universitaire*  
**2014 - 2015**

# Remerciements

- ❖ *Nous remercions notre maitre de la génétique madame le professeur SATTA .D :  
Pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.  
Pour ses encouragements durant tout notre parcours de master et d'avoir accepté de nous accueillir dans cette branche de la génétique Moléculaire.*
- ❖ *Nous remercions Professeur BENMOHAMMED.K :  
Pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail.  
Pour sa disponibilité, sa rigueur scientifique, et sa gentillesse  
Soyez assurée de notre profonde gratitude et de nos respectueuses considérations*
- ❖ *Nous remercions madame BENLATRÈCHE.M :  
Pour son aide et sa gentillesse, merci de nous avoir honorée d'être dans notre jury  
d'évaluation*
- ❖ *Nous adressons également nos sincères remerciements au docteur BELKACEM .L  
D'avoir accepté d'examiner notre travaille .*
- ❖ *Merci au personnel du service de biochimie au niveau du centre hospitalier de Constantine CHU particulièrement Professeur BEN MEBARAK pour son aide si précieuse*
- ❖ *Merci au personnel du service d'anatomie pathologique et surtout Professeur BEDDAR, Narimène, Mounir, Haydar, Zohir, Lattifa et Nadia*
- ❖ *Nous tenons à remercier spécialement Mme CHAOUI N et monsieur REZGOUNE qui ont été toujours avec nous, et tous nos enseignants qui ont veillé sans relâche de nous transmettre le savoir durant toutes les cinq années d'étude*
- ❖ *Un grand merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.*

# Table des matières

	<b>Page</b>
I – Introduction	1
II – État actuel des connaissances sur les insulinomes	3
II – 1 Généralités – Définitions	3
II – 2 Données épidémiologiques	4
II – 3 Rappel anatomo-physiologique du pancréas endocrine	5
II – 3 – 1 Embryologie	5
II – 3 – 2 Anatomie	5
II – 3 – 3 Histologie	7
II – 3 – 4 L’insuline	9
II – 4 Tumeurs neuroendocrines pancréatiques	12
II – 4 – 1 Les différentes tumeurs neuroendocrines pancréatiques	12
II – 4 – 2 Classification des tumeurs neuroendocrines	16
II – 5 Aspects génétiques	20
II – 6 Tableau clinique	26
II – 7 Explorations biologiques	27
II – 7 – 1 Dosage de la glycémie	27
II – 7 – 2 Dosage de l’insulinémie	28
II – 8 Explorations morphologiques	35
II – 9 Diagnostic différentiel	38
II – 10 Prise en charge thérapeutique	38
II – 10 – 1 Traitement médical	38
II – 10 – 2 Traitement chirurgical	39
II – 10 – 3 Prise en charge des insulinomes malins	40

III – Matériels et méthodes	41
III – 1 Type, site et période de l'étude	41
III – 2 Étude biologique	41
III – 2 – 1 Dosage de la glycémie	41
III – 2 – 2 Dosage de l'insulinémie	41
III – 2 – 3 Dosage du C – peptide	43
IV – Résultats	44
V – Discussion	52
VI – Conclusion	55
VII – Références Bibliographique	56

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b>LISTES DES FIGURES</b>	<b>Page</b>
<b>Figure (1) :</b> Rapports anatomiques du pancréas	6
<b>Figure (2) :</b> Disposition de différentes cellules constituant les îlots de Langerhans	8
<b>Figure (3) :</b> Maturation de la pro-insuline en insuline et C-peptide	10
<b>Figure (4) :</b> Interactions protéiques de la protéine ménine	21
<b>Figure (5) :</b> Mutations germinales du gène MEN1 décrites chez les patients atteints ou prédisposés à la NEM1	23
<b>Figure (6) :</b> Schéma de la stratégie de décision pour l'analyse moléculaire du gène MEN1 devant un patient présentant une atteinte endocrine évocatrice	25
<b>Figure (7) :</b> Diagnostic en cas d'hypoglycémie selon les recommandations de l'Endocrine Society	34
<b>Figure (8) :</b> Image echoendoscopie d'un insulinome du pancréas localisé de petite taille	36
<b>Figure (9) :</b> Scintigraphie aux analogues des récepteurs du GPL-1 visualisant un insulinome	37
<b>Figure (10) :</b> Aspect microscopique de l'insulinome du 1 <sup>er</sup> cas observé	48
<b>Figure (11) :</b> Scanner abdominal visualisant une tumeur de la queue du pancréas	51

## LISTE DES TABLEAUX

Page

<b>Tableau (1) :</b> Tumeurs neuroendocrines fonctionnelles et non fonctionnelles du pancréas	15
<b>Tableau (2) :</b> Classification TNM des cancers du pancréas selon l'American joint Committee on cancer (AJCC)	18
<b>Tableau (3) :</b> Classification <i>tumornodesmetastasis</i> (TNM) des tumeurs neuroendocrine du pancréas selon l' <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i> (ENETS)	19
<b>Tableau (4) :</b> Valeurs usuelles de l'insulinémie (mUL/L) chez l'adulte non obèse normo glycémique, à jeun et au cours d'une HGPO (75g de glucose)	32
<b>Tableau (5) :</b> Distribution des différents cas de tumeurs pancréatiques sur une période de 5 ans et demi	44
<b>Tableau (6):</b> Résultats des explorations biologiques du 1 <sup>er</sup> cas observé d'insulinome	46
<b>Tableau (7) :</b> Résultats des explorations biologiques du 2 <sup>er</sup> cas observé d'insulinome	50

## LISTE DES ABREVIATIONS

AA : acides aminés

ACTH : adrénocorticotrophine

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Arg : arginine

ARN: Acide Ribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messager

AVP : Arginine Vasopressine

BMI : Body mass index

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

Da : dalton

Del : délétion

DTPA : Acide diéthylène triamine penta acétique

ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society

FSH : Follicule-Stimulating Hormone

FT4: Free tétraiodothyronine

GH : Growth hormone,

GHRH :Growth Hormone releasing hormone

GIP : gastrointestinal peptide

GLUT : glutamine

HGPIV : hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse

HGPO: hyperglycémie provoquée par voie orale

HPLC : chromatographie liquide haute pression

IAPP : islet amyloid polypeptide

IGF1: insulin-like growth factor-1

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IRMA : Immunoradiometric assay

LH : hormone lutéinisante

LYS : lysine

NEM1: Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

NLS: nuclear localization signals

OMS : organisation mondial de la santé

PTH: Parathormone

RIA: radio-immunologie

SPECT: single photon emission computerized tomography

TGO: Sérum Glutamooxaloacétate Transférase

TGP: Sérum Glutamopyruvate Transférase

TNE : tumeurs neuroendocrines

TNM : Tumor Nodes Metastasis

TSH : Thyroïd Stimulating Hormone

VIP : vasoactive intestinal peptide



## I – Introduction

Les insulinomes , bien que rare , constituent les causes les plus fréquentes des tumeurs endocrines fonctionnelles du pancréas. Ils représentent 1 à 2 % de l'ensemble des néoplasies pancréatiques et intéressent 1 à 4 personnes / million d'habitants / an [1-4].

Ce sont des tumeurs qui peuvent survenir à n'importe quel âge voire même en période néonatale liée alors à une nésidioblastose (prolifération diffuse des îlots). Elles intéressent aussi bien les hommes que les femmes. Chez l'adulte, elles sont bénignes et uniques dans 80% des cas et s'intègrent dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) dans 10% des cas [5] . Cependant , les insulinomes peuvent être multiples (10% des cas) et malins (10% des cas).

Les insulinomes se développent au dépend des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans dans 90% des cas. Les localisations extra – pancréatiques des insulinomes sont encore plus rares développées surtout au niveau du duodénum.

Les insulinomes sécrètent de l'insuline et sont responsables sur le plan clinique d'épisodes d'hypoglycémies pouvant être graves voire mortelle en l'absence de prise en charge adaptée.

Les explorations biologiques sont basées sur la mise en évidence d'hypoglycémie et d'hyperinsulinisme qui ne sont pas toujours aisées nécessitant parfois le recours à des tests dynamiques provoquant une hypoglycémie afin de procéder aux dosages de l'insulinémie. Les examens morphologiques de routine peuvent se heurter aux difficultés de la mise en évidence de petites tumeurs.

La prise en charge thérapeutique des insulinomes est chirurgicale pouvant aboutir à la guérison totale en particulier dans les formes bénignes.

**Objectifs de l'étude :**

L'objectif principal de notre étude est de préciser le profil biologique des cas d'insulinomes suivis au CHU Dr Benbadis de Constantine. Des objectifs secondaires aussi ont été fixés :

- Faire une étude bibliographique sur les profils génétiques et les explorations biologiques des insulinomes
- identifier le caractère sporadique ou familial des patients recensés afin d'indiquer une étude génétique dans les cas de suspicion de NEM type 1.

## II – État actuel des connaissances sur les insulinomes

### II – 1 – Généralités – Définitions

Les insulinomes sont des tumeurs qui sécrètent de l'insuline et sont responsables sur le plan clinique d'épisodes d'hypoglycémies. Elles se développent au dépend des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans dans 90% des cas. Les localisations extra – pancréatiques des insulinomes sont encore plus rares développées surtout au niveau du duodénum.

Les insulinomes constituent les causes les plus fréquentes des tumeurs endocrines fonctionnelles du pancréas. Ils représentent 1 à 2 % de l'ensemble des néoplasies pancréatiques [1-4].

Elles sont bénignes dans 80% des cas et s'intègrent dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) dans 10% des cas.

#### **Données historiques [1]**

L'hypoglycémie a été reconnue pour la première fois au 19<sup>ème</sup> siècle. En 1869, le pathologiste Allemand Paul Langerhans avait découvert une région dans le pancréas qui sécrète des hormones et qu'il dénomma : les îlots de Langerhans. En 1902, Nicols avait fait la première description d'une tumeur développée au dépend de ces cellules sur une autopsie. Puis vint la grande découverte de l'insuline en 1922 par les canadiens Banting et Best qui avait bouleversé le monde et leur a valu le prix Nobel. En 1923, Campbell et Fletcher avaient évoqué pour fait la première un hyperinsulinisme come cause d'une hypoglycémie.

En 1938, Whipple avait rapporté une triade considérée pathognomonique de l'insulinome et faite de : signes neurologique de glucopénie, glycémie inférieure à 0,5 g/l et résurrection immédiate de ces signes au resucrage.

La première description clinique de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 a été faite en 1903 par Erdheim. Cependant, ce n'est qu'en 1954, que Wermer avait documenté de manière claire les caractéristiques sémiologiques de cette pathologie en reconnaissant aussi le caractère héréditaire.

La découverte enfin en 1997 du gène majeur associé à la prédisposition à la NEM1 (*MEN1*) et les études fonctionnelles qui avaient suivies depuis 2000, ont ouvert la voie à de nombreuses applications cliniques et à une meilleure compréhension des bases physiologiques de la prolifération tumorale des cellules endocrines.

## II – 2 – Données épidémiologiques

L'incidence des insulinomes dans la population générale est estimée à 1 – 4 cas/million d'habitants/ an [1,3]. Cette incidence est plus élevée en autopsie : 0,8 à 10% [6].

Ce sont des tumeurs qui peuvent survenir à tout âge voire même en période néonatale liée alors à une nésidioblastose (prolifération diffuse des îlots). Cependant, l'âge moyen retrouvé dans les études est aux alentours de 47 ans avec une légère prédominance féminine (59%)[1,3].

Les insulinomes représentent 70 à 80% de l'ensemble des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles du pancréas. Dans la majorité des cas, ils sont solitaires, bénins et sporadiques, mesurant dans 90% des cas moins de 2 cm.

Environ 10% des insulinomes sont de localisations multiples, 10% malins et entre 10% et 16%, selon les séries, rentrent dans le cadre d'une NEM de type 1 [1,3]. Les insulinomes malins sont le plus souvent rencontrés dans le cadre des NEM type 1 [1,3].

## **II – 3 – Rappel anatomo-physiologique du pancréas endocrine**

Le pancréas est une glande mixte :

- Exocrine : produisant des enzymes qui interviennent dans la digestion. C'est le seul organe producteur de lipase.
- Endocrine : responsable de sécrétions hormonales multiples. La majorité des hormones pancréatiques sont élaborées par les îlots de Langerhans et interviennent particulièrement dans la glycorégulation.

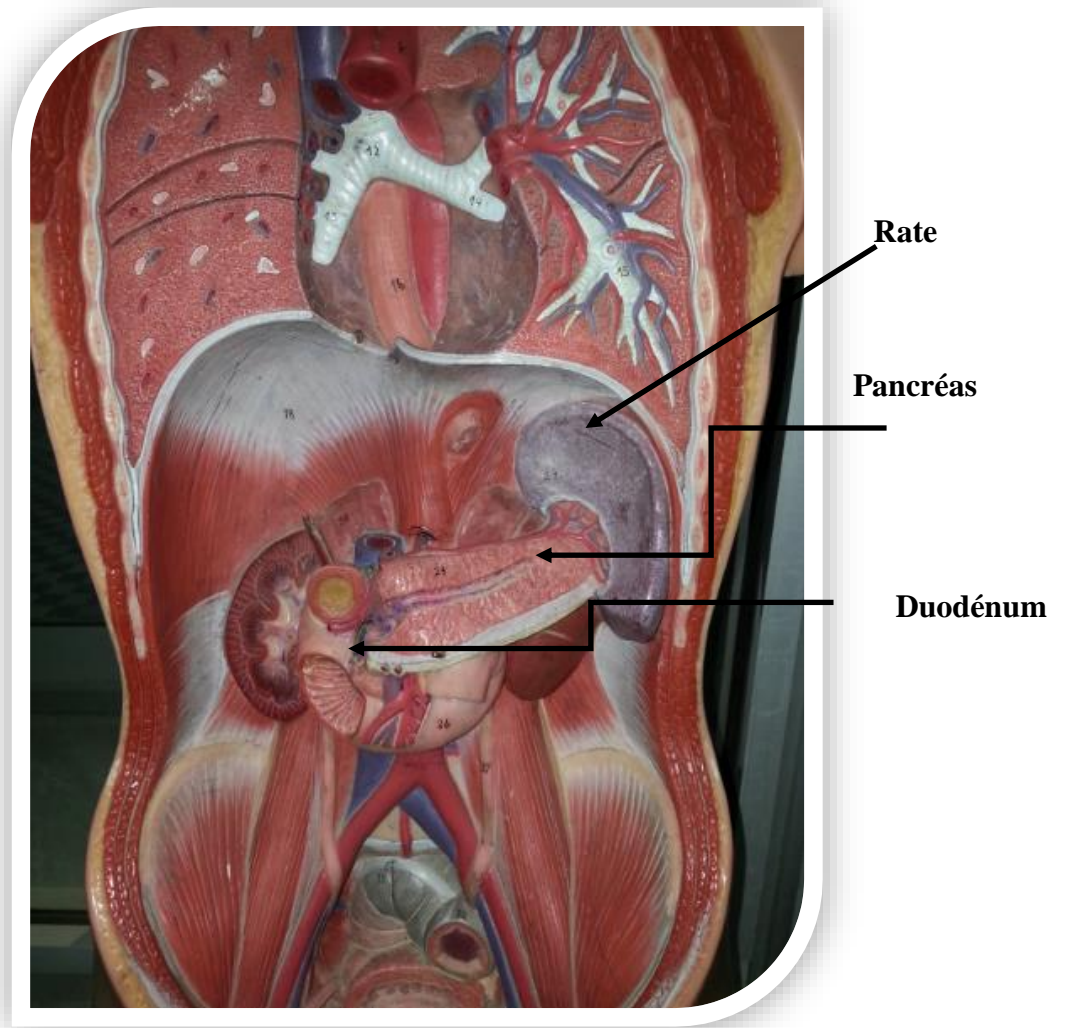
### **II – 3 – 1 Embryologie :**

L'origine embryologique du pancréas endocrine est entoblastique. Il apparaît vers le 19<sup>ème</sup> jour de l'embryogenèse.

Le tissu pancréatique est formé au départ de cordons cellulaires pleins. Ceux-ci se creusent en canaux pancréatiques qui donneront naissance aux acini pancréatiques et à des îlots qui n'ont pas de connexion avec les canalicules, mais seulement avec les vaisseaux sanguins. La sécrétion d'insuline est effectuée dès le 5<sup>ème</sup> mois de la vie fœtale.

### **II – 3 – 2 Anatomie :**

Le pancréas est rétropéritonéal, profondément enchâssé dans l'abdomen, situé en avant des gros vaisseaux prévertébraux et du rein gauche. Son poids est de 70 à 80 g, sa longueur est d'une quinzaine de centimètres, avec une hauteur de 6-7 cm, et une épaisseur de 2-3 cm. La tête s'inscrit dans le cadre duodénal, en avant du cholédoque. Le corps et la queue du pancréas se dirigent vers le hile de la rate (Figure 1) [7].



**Figure 1 : Rapports anatomiques du pancréas.**

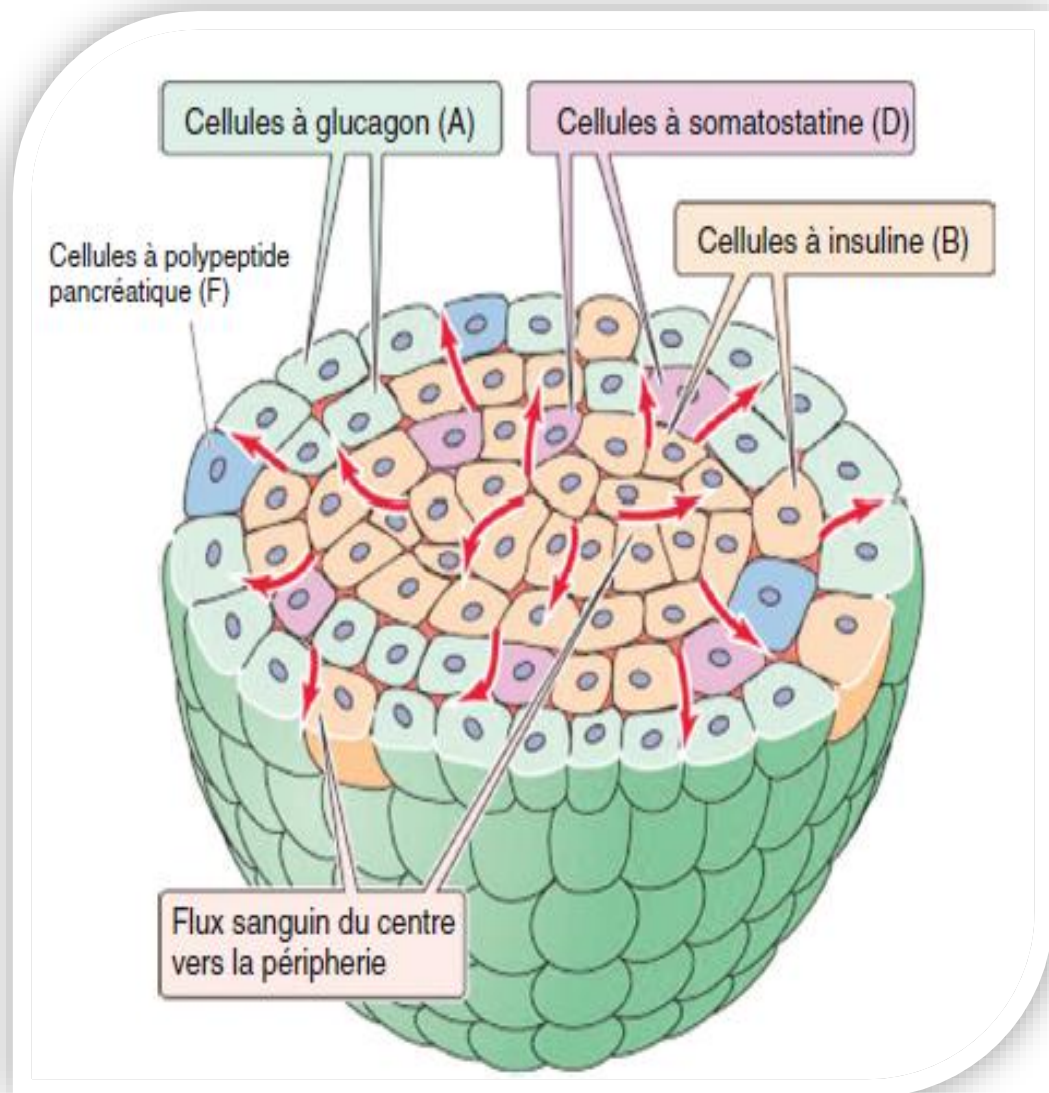
(Image tirée de maquette gracieusement offerte par le Dr Benleghib, Service Anatomie normale, CHU Constantine)

### II – 3 – 3 Histologie

Les îlots de Langerhans sont constitués d'amas cellulaires de 0,1 à 0,3 mm de diamètre, richement vascularisés et innervés par des branches du nerf vague. Ces îlots ne représentent que 1 % du poids total du pancréas.

Les études en coloration, en microscopie électronique et surtout en immunohistochimie, ont précisé que les îlots sont composés de divers types cellulaires et possèdent une organisation fonctionnelle très particulière (figure 2) :

- Les cellules  $\beta$  ou B, sécrétant l'insuline sont les plus nombreuses. Elles ont une situation centrale.
- Les cellules  $\alpha$  ou A, sécrétant le glucagon sont plus volumineuses. Elles constituent environ un tiers des cellules de l'îlot. Elles sont présentes en périphérie et à l'intérieur, le long des axes vasculaires.
- Les cellules D sécrétant la somatostatine sont les moins nombreuses. Elles ont une disposition analogue et contractent des connexions à la fois avec les cellules à insuline et les cellules à glucagon.
- Les cellules F sécrétant le polypeptide pancréatique sont rares, disposées en périphérie.
- D'autres cellules dites neuroendocrines capables de produire et de libérer différents peptides sont annexées aux canalicules pancréatiques. Les différents produits sécrétés : gastrine, sérotonine, calcitonine, CGRP (*calcitonin gene related peptide*), neurotensine, substance P, VIP (*vasoactive intestinal peptide*), bombésine, cholécystokinine, ACTH, GHRH, TRH et aussi PP. [7]



**Figure 2 : Disposition de différentes cellules constituant les îlots de Langerhans. [7]**



## II – 3 – 4 L'insuline [7, 17]

### Synthèse et sécrétion

L'insuline est une protéine de 51 acides aminés (AA) (5808 Da), composée d'une chaîne A (21 AA) et d'une chaîne B (30 AA) reliées par deux ponts disulfures. Elle est synthétisée sous forme d'un précurseur, la pré-pro-insuline qui est très rapidement convertie en pro-insuline (86 AA, 9600 Da). La pro-insuline est constituée d'une seule chaîne formée de trois régions appelées A, B, C. Elle est transportée dans l'appareil de Golgi, est clivée par deux endopeptidases aux jonctions AC (Lys64-Arg65) et BC (Arg31-Arg32); une carboxypeptidase élimine ensuite les deux paires d'acides aminés situées aux deux points de clivage, générant alors le C-peptide et l'insuline (Figure 3). Parallèlement à cette maturation, l'appareil de Golgi émet des vésicules qui évoluent en granules de sécrétion où subsistent des pro-insulines, en faible proportion (2-6 %), au côté de l'insuline et du C-peptide.

La sécrétion d'insuline dans le compartiment vasculaire s'effectue par exocytose. Elle s'accompagne de la libération d'une quantité équimolaire de C-peptide et d'une faible quantité de pro-insulines, ainsi que d'une autre protéine, l'amyline (ou *islet amyloid polypeptide* : IAPP).

L'insuline a une demi-vie plasmatique d'environ 4 minutes, le C-peptide de 20-30 minutes, les pro-insulines d'environ 90 minutes.

Le catabolisme du C-peptide et de la pro-insuline est essentiellement rénal (environ 6 % du C-peptide produit est retrouvé intact dans les urines) tandis que le foie assure la majeure partie (environ les 2/3) du catabolisme de l'insuline.

Au niveau des tissus cibles, l'insuline se fixe à des récepteurs spécifiques (GLUT) dont le nombre et l'affinité dépendent du taux circulant de l'insuline (*down regulation*). La fixation de l'insuline à ces récepteurs autorise la pénétration intracellulaire du glucose et des amino-acides. Cependant, la pénétration est libre au niveau du foie et du cerveau.

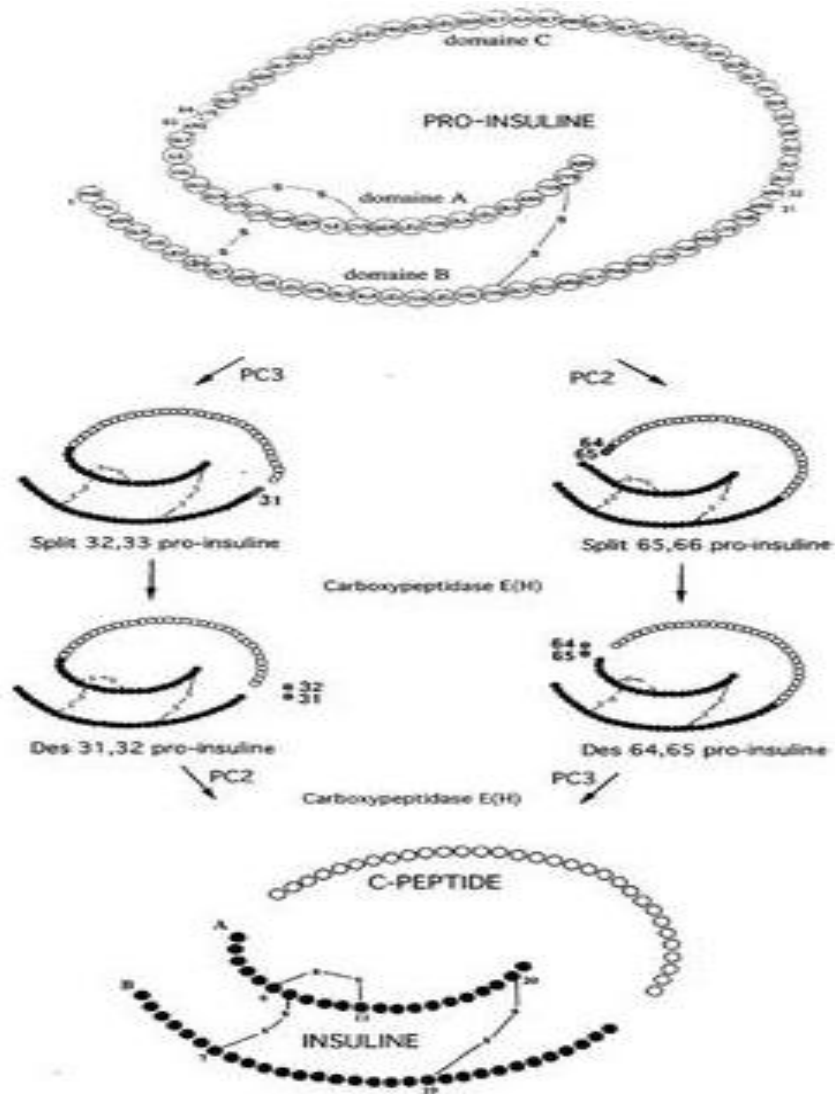


Figure 3: Maturation de la pro-insuline en insuline et C-peptide.

PC : proconvertase

### **Régulation de la sécrétion de l'insuline :**

Le glucose possède un effet insulino-sécréteur. Il majore l'augmentation du calcium cytosolique, se couple à la calmoduline, favorise la synthèse hormonale et la libération des granules de stockage. Les amino-acides glucoformateurs (fructose, mannose, ribose, mais pas galactose), les acides gras et les corps cétoniques sont insulino-sécréteurs.

De même, le glucagon, le cortisol, la GH, la stimulation du nerf pneumogastrique majorent la production d'insuline. À l'inverse, la somatostatine inhibe l'insulino-sécrétion, tout comme les catécholamines (l'effet  $\alpha$  insulino-inhibiteur prédomine sur l'effet  $\beta$  insulino-sécréteur).

### **Rôle de l'insuline :**

L'insuline réduit les concentrations sanguines de glucose, d'acides aminés et d'acides gras libres. Parallèlement, elle enrichit le contenu cellulaire en glycogène, protéines et lipides. L'insuline constitue l'hormone anabolisante par excellence.

Au niveau du muscle et du tissu adipeux, l'insuline favorise la pénétration intracellulaire du glucose et la glycolyse. Dans le tissu adipeux, l'accroissement du captage des acides gras, l'augmentation de la disponibilité en glucose et de la glycolyse contribuent à l'enrichissement en triglycérides et à la lipogenèse. Au niveau du foie, la glycogénèse hépatique s'accroît à partir des précurseurs glucidiques (alanine, lactate, pyruvate, glycérol), tandis que la néoglycogénèse se réduit. L'insuline diminue le débit hépatique du glucose. L'insuline favorise aussi l'action de la lipoprotéine lipase, inhibe la lipolyse et la cétogenèse.

Parallèlement à la pénétration intracellulaire du glucose, l'insuline favorise l'entrée du potassium et du phosphore. À fortes doses, elle possède un léger effet de rétention hydrosodée.

## II – 4 Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas se développent soit aux dépens des cellules constituant les îlots de Langerhans (insulinomes, glucagonomes, somatostatines, Ppomes), soit à partir des cellules neuroendocrines pluripotentes annexées aux canalicules pancréatiques (gastrinomes, vipomes...).

Elles constituent environ 1 % des tumeurs du pancréas. Environ 20 % d'entre elles sont non sécrétantes, découvertes fortuitement par une imagerie abdominale. Les autres ont une grande diversité d'expression fonctionnelle, liée à la nature de l'hyperproduction hormonale. Il faut souligner le caractère volontiers pluri-sécrétant des lésions endocrines du pancréas identifiées par des signes cliniques, les dosages hormonaux et l'étude immuno-histochimiques des tumeurs biopsiées ou opérées. Toutes ces tumeurs ont une potentialité maligne dont l'affirmation reste difficile (Tableau 1). [8]

### II – 4 – 1 Les différentes tumeurs neuroendocrines pancréatiques [7, 8]

**Insulinomes :** Ce sont les tumeurs du pancréas endocrine les plus fréquentes. Elles sont responsables sur le plan clinique d'épisodes d'hypoglycémies parfois fatales.

**Glucagonome :** Il s'agit d'une tumeur rare représentant moins de 5 % des tumeurs du pancréas survenant en particulier chez des sujets âgés. Il est malin dans 70 % des cas. Lorsqu'il est intégré dans les NEM de type 1, le glucagonome est alors non exceptionnel, souvent multiple et récidivant.

**Somatostatine :** Il est très rare et s'observe à tous les âges, plutôt vers la cinquantaine avec une prédominance féminine. Le somatostatine est fréquemment malin mais d'évolution lente. Du fait du rôle de la somatostatine qui exerce une inhibition des productions hormonales  $\beta$ -langerhansiennes, des productions digestives et de la contraction vésiculaire, la présentation clinique est particulière associant : Un diabète sucré insulinopénique, une diarrhée chronique et une lithiase biliaire.

**Gastrinome (Syndrome de Zollinger-Ellison) :** La production tumorale de gastrine a été décrite en 1955 par Zollinger. Les tumeurs sont en effet très petites, plutôt duodénales que pancréatiques. Le syndrome de Zollinger-Ellison constitue l'expression clinique de la production excessive de gastrine. Typiquement, il détermine une maladie ulcéreuse sévère, extensive (du bulbe jusqu'au duodénum proximal), prolongée, à haut risque d'hémorragie et de perforation. L'hypersécrétion acide de l'estomac explique la coïncidence d'une diarrhée motrice. La maladie doit être évoquée devant toute récurrence précoce d'ulcère, d'œsophagite peptique en absence de reflux. Certains gastrinomes se révèlent aussi sous forme de tumeur pancréatique ou fonctionnelle, s'accompagnant d'hypergastrinémie asymptomatique (on ne parle pas alors de syndrome de Zollinger-Ellison puisque le gastrinome n'a pas d'expression clinique).

**Vipome :** Il est très rare, environ la moitié des vipomes sont malins. L'hypersécrétion de *vasoactive intestinal peptide* (VIP) est responsable du syndrome décrit en 1958 par Verner et Morrison, parfois désigné sous le nom de choléra pancréatique. Il est fait d'une diarrhée aqueuse abondante (de 1 à 10 L/j), responsable d'une déperdition électrolytique importante en particulier en potassium. Des crises de tétanie, une hyperglycémie, une insuffisance rénale fonctionnelle, un collapsus par déshydratation sont possibles.

**Ppome ou Pipome :** L'hypersécrétion de polypeptide pancréatique humain est cliniquement latente. Elle est isolée ou associée à une autre hypersécrétion tumorale. Elle peut ainsi constituer un marqueur précieux de surveillance de certaines tumeurs endocrines pancréatiques.

**Autres tumeurs sécrétantes :** Des cancers du pancréas endocrine ont pu être découverts à l'occasion d'une production excessive extra thyroïdienne de calcitonine, de PTH-rP (avec hypercalcémie), d'ACTH (avec hypercorticisme), de GHRH (avec acromégalie), d'AVP (avec intoxication par l'eau), de cholécystokinine, de GIP...

**Tumeurs non sécrétantes :** Elles sont découvertes à l'occasion d'une imagerie abdominale. Elles constituent environ un tiers des tumeurs endocrines du pancréas.

L'enquête clinique et hormonale n'évoque aucune hyperproduction. Les marqueurs des tumeurs exocrines (CA19-9) sont négatifs.

NB : La nésioblastose du pancréas est une entité à part retrouvée surtout durant la petite enfance, responsable de redoutables hypoglycémies avec hyperinsulinisme. Lorsque cette maladie est secondaire à une mutation du gène *KCNJ11*, elle fait partie du groupe des canalopathies. La nésioblastose est une cause extrêmement rare d'hypoglycémie hyperinsulinique de l'adulte.

Histologiquement, la nésioblastose est constituée d'une hyperplasie diffuse d'îlots hypertrophiques. Elle est à différencier des insulinomes multiples, notamment au cours des néoplasies endocriniennes multiples de type 1.

**Tableau1 :** Tumeurs neuroendocrines fonctionnelles et non fonctionnelles du pancréas : caractéristiques cliniques et pronostique principales des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatique bien différenciées en fonction de la tumeur primitive [adapté des références 8-10].

Sécrétion dominantes	Incidence annuelle/million (nouveaux cas/an)	Présentation clinique/ malignité au diagnostic	Marqueurs biologique diagnostiques	NEM prévalence/ fréquence au sein du syndrome de prédisposition
Insulinome	0.8-2 (40-200)	Hypoglycémies organiques et symptômes catécholaminergiques /<10%	Test de jeune : hyperinsulinémie inadaptée à une hypoglycémie	<5% NEM1/20%
Gastrinome	0.5-2 (20-100)	Ulcères récidivants œsophagiens et duodénaux, diarrhée, reflux gastro-œsophagien /<50%	Gastrine élevée avec : -Débit acide basal >15mEq/h, ph<2 -test sécrétine positif (gastrine>120pg/ml)	25% NEM1 /50%
Glucagonome	<1 (1-2)	Diabète, érythème nécrotique migrateur, perte de poids, thromboses, anémie, diarrhée, glossite/>50%	Chromogranine A, glucagon.	<5%NEM1/5%
VIPome	<1 (6-20)	Diarrhée, hydroélectrolyte profuse (<700ml/j), hypokaliémie, achlorhydrie/>50%	Chromogranine A, VIP	<5%NEM1/5%
Somatostatine	<1 (<1)	Diabète, stéatorrhée, lithiases vésiculaires, achlorhydrie, perte de poids/>50%	Chromogranine A, somatostatine.	<5%NEM1/5%
Non fonctionnelles	1-4 (66-240)	Douleurs, perte de poids, anorexie, nausées, masse, hémorragies/>50%	Chromogranine A	5%/80%-100% NEM1-VHL/98%, STB

## **II – 4 – 2 Classifications des tumeurs neuroendocrines :**

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) ont bénéficié de plusieurs classifications, particulièrement en fonction de leur origine embryologique (intestin antérieur, moyen ou postérieur).

### **Classification OMS : [13]**

Depuis 2010 la classification OMS dépend essentiellement du grade cellulaire (différenciation et prolifération) et classe ces tumeurs en trois catégories:

- 1) les TNE bien différenciées de bas grade (G1) : index mitotique inférieur à 2 mitoses /10 champs à fort grossissement et index de prolifération (Ki-67) inférieur à 3 %.
- 2) Les TNE bien différenciées de grade intermédiaire (G2) : index mitotique entre 2 et 20 mitoses /10 champs a fort grossissement et /ou index de prolifération (ki67) entre 3 et 20 %.
- 3) Les carcinomes neuroendocrine peu différenciés (G3) : index mitotique supérieur à 20 mitoses / 10 champs à fort grossissement et/ou index de prolifération ki-67 supérieur à 20%.ce groupe contient deux sous-groupes: les carcinomes neuroendocrines peu différenciés à petit cellules et les carcinomes neuroendocrines peu différenciés à grandes cellules. Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont rares et représente moins de 10% comparées aux TNE bien différenciées qui représentent plus de 90% des TNE.

### **Classification des tumeurs neuroendocrines en fonction de leur origine embryologique :**

Une classification des tumeurs neuroendocrine en fonction de leur origine embryologique a été proposée par Williams et Sandler. Elle est peu utilisée en pratique et permet de distinguer trois groupes :

- a. Tumeurs développées à partir de l'intestin antérieur
- b. Tumeurs développées à partir de l'intestin moyen
- c. Tumeurs développés à partir de l'intestin postérieur.



**Classification TNM:**

Au cours des dernières années, la classification des TNE s'est beaucoup modifiée. Il existe actuellement deux procédés pour le staging (Tableau 2, 3): La classification TNM (*Tumor Nodes Metastasis*) proposée par l'*European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) (2006-2007) [14,15], et celle proposée par l'*American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC) (2009) [16].

Les classifications TNM, ENETS et UICC sont différentes en particulier pour les localisations neuroendocrines peu différenciées.

**Tableau 2 :** Classification TNM des cancers du pancréas selon l'American joint Committee on cancer (AJCC) (y compris les tumeurs neuroendocrines du pancréas) [16]

<b>T : tumeur primitive</b>			
Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive			
T0 : pas de signe de tumeur primitive			
Tis : carcinome in situ			
T1 : tumeur limitée au pancréas, inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre			
T2 : tumeur limité au pancréas supérieure à 2 cm			
T3 : tumeur étendue au-delà du pancréas, mais sans envahir le tronc cœliaque			
T4 : tumeur envahissant le tronc cœliaque ou l'artère mésentérique supérieure			
<b>N : adénopathies régionales</b>			
Nx : renseignement insuffisants pour classer les adénopathies régionales			
N0 : pas d'adénopathies régionales métastatiques			
N1 : adénopathies régionales métastatique			
<b>M : métastases</b>			
Mx : renseignement insuffisants pour classer les métastases à distance			
M0 : pas de métastases à distances			
M1 : présence de métastase(s) à distance			
<b>Stade</b>			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N 0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	Tout N	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

**Tableau 3** : Classification *tumornodesmetastasis* (TNM) des tumeurs neuroendocrine du pancréas selon l'*European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) [14, 15]

<b>T : tumeur primitive</b>			
Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive			
T0 : pas de signe de tumeur primitive			
T1 : tumeur limitée au pancréas, inférieure à 2 cm			
T2 : tumeur limité au pancréas, entre 2 et 4 cm			
T3 : tumeur envahissant le duodénum ou la voie biliaire ou supérieure à 4 cm			
T4 : tumeur envahissant les vaisseaux (axe cœliaque, artère mésentérique supérieure), estomac, rate, colon ou surrénale.			
<b>N : adénopathies régionales</b>			
Nx : statut non évaluable			
N0 : absence de métastase ganglionnaire			
N1 : présence de métastase ganglionnaire			
<b>M : métastases</b>			
Mx : statut non évaluable			
M0 : absence de métastases à distance			
M1 : présence de métastase(s) à distance			
<b>Stade</b>			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Tout T	N1	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

## II – 5 – Aspects génétiques [17-19]

Les insulinomes s'intègrent dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) dans 10% des cas.

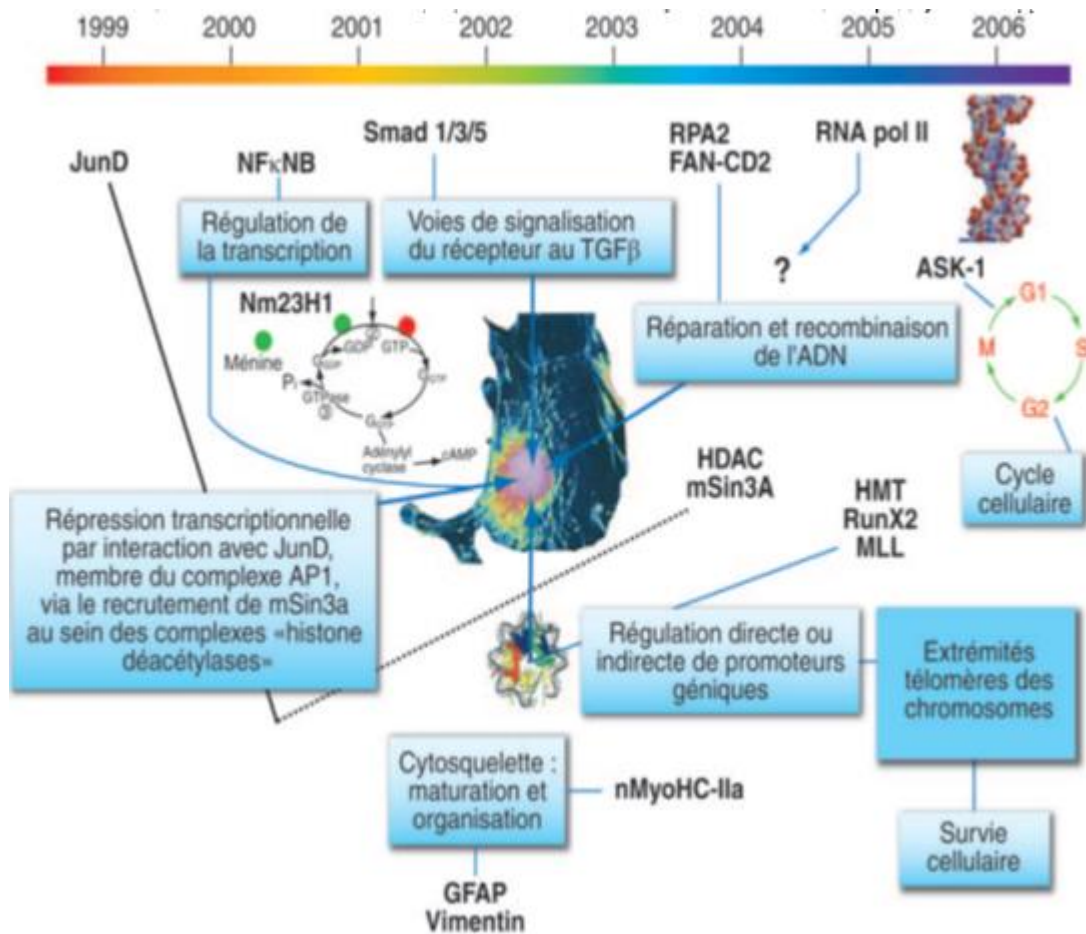
La NEM1 (OMIM\*131100 ou syndrome de Wermer) est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique dominante, définie par l'association chez un même patient ou chez des sujets apparentés d'une même famille, d'une hyperparathyroïdie (présente dans plus de 95 % des cas), d'une tumeur endocrine pancréatique (environ 50 % des cas), le plus souvent non fonctionnelle, ou duodénale et d'un adénome hypophysaire (plus de 50 % des cas), de tumeurs fonctionnelles ou non fonctionnelles de la corticosurrénale (20 % - 30 % des cas) et de tumeurs neuroendocrines bronchiques, thymiques ou gastriques.

D'autres atteintes, plus rares, sont possibles : lipomes sous-cutanés ou viscéraux, angiofibromes cutanés et tumeurs du système nerveux central.

Le gène majeur de prédisposition à la NEM1, référencé MEN1, localisé en 1988 sur le bras long du chromosome 11 (11q13) a été identifié en 1997 après neuf années de recherche intensive par cartographie physique, études de liaison génétique et de cytogénétique moléculaire. Ce gène appartient à la catégorie des gènes suppresseurs de tumeurs, dont la fonction physiologique dans la cellule normale est la régulation négative de la prolifération cellulaire. Il est étendu sur environ 10 kilo bases (10 000 paires de bases) d'ADN génomique, et constitué de dix exons, l'exon 1 et la partie distale de l'exon 10 étant non exprimés (non codants) au niveau protéique.

Le gène *MEN1* code un transcrit majeur (ARNm) de 2,8 Kb dont l'expression semble ubiquitaire puis code une protéine de 615 acides aminés dans sa version majeure, dénommée «ménine». Cette protéine ne possède aucune homologie significative avec des familles protéiques connues. Deux signaux de localisation nucléaire (*nuclear localization signals*) NLS-1 et NLS-2 ont été identifiés et confirment une localisation prédominante de la ménine dans le noyau cellulaire.

Les principales interactions protéiques de la ménine sont résumées dans la figure 4. Les protéines impliquées jouent principalement un rôle dans la régulation de la transcription.



**Figure 4 : Interactions protéiques de la protéine ménine [17]**

L'analyse de l'ADN tumoral révèle dans la majorité des cas analysés une perte d'hétérozygotie de l'allèle normal de *MEN1* en comparaison à l'ADN leucocytaire chez les patients NEM1.

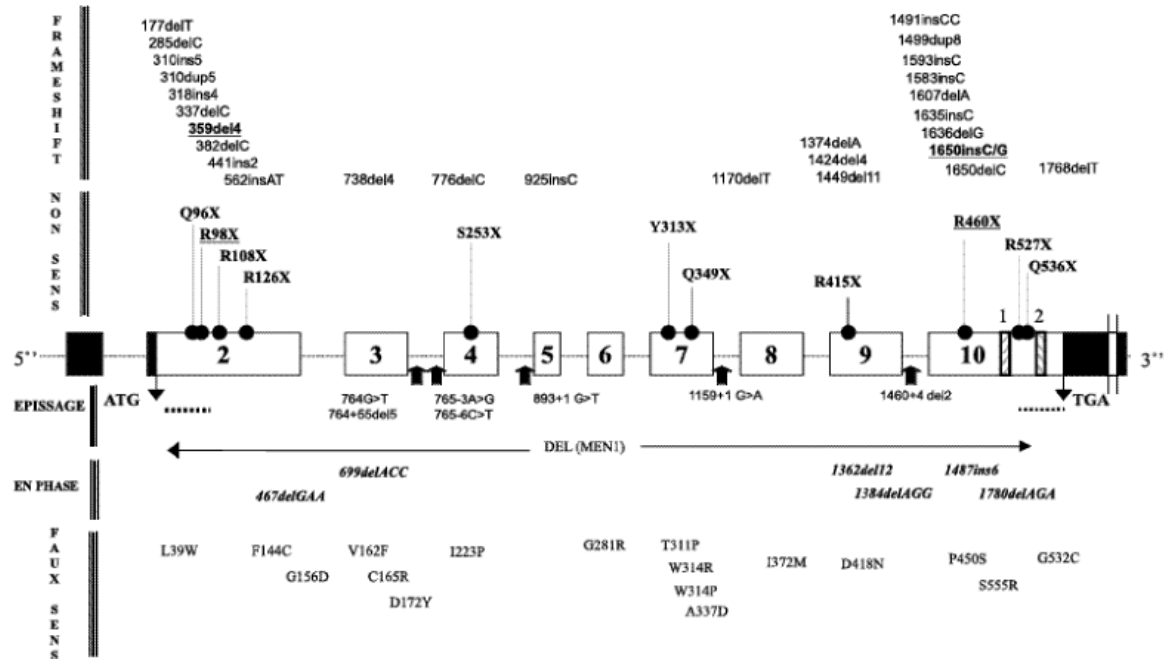
Les mutations sont d'abord recherchées par une technique habituelle de dépistage utilisant la chromatographie liquide haute performance sur gel dénaturant, puis le séquençage des régions anormales base par base. L'analyse des mutations montre

que le gène *MEN1* est fréquemment (dans plus de 70 % des cas), mais pas toujours, muté dans les familles de NEM1.

Plus de 500 mutations germinales ou somatiques différentes ont été jusque-là rapportées dans des familles et dans des cas sporadiques de NEM1. Les mutations sont distribuées sur toute la séquence codante du gène, sans «point chaud» particulier.

Des mutations non-sens sont retrouvées dans environ 20 % cas, alors que 50 % sont des insertions-délétions avec décalage du cadre de lecture, 20 % des mutations faux-sens et 7 % sont des défauts du site d'épissage. Souvent ces mutations conduisent à une protéine tronquée ou anormale à l'origine d'une perte de fonction de la ménine. Plus de 10 % des mutations de *MEN1* surviennent de novo et pourraient ensuite être transmises aux générations suivantes (Figure 5).

Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype.



**Figure 5 : Mutations germinales du gène MEN1 décrites chez les patients atteints ou prédisposés à la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 [19]**

Les boîtes claires représentent les exons codants du gène de la ménine. ATG et TGA sont respectivement les codons naturels d'initiation et de terminaison de la traduction protéique. Les groupes de mutations sont indiqués dans la partie gauche de la figure. L'exon 10 contient 2 séquences de localisation (NLS) indiquées par des zones grisées.

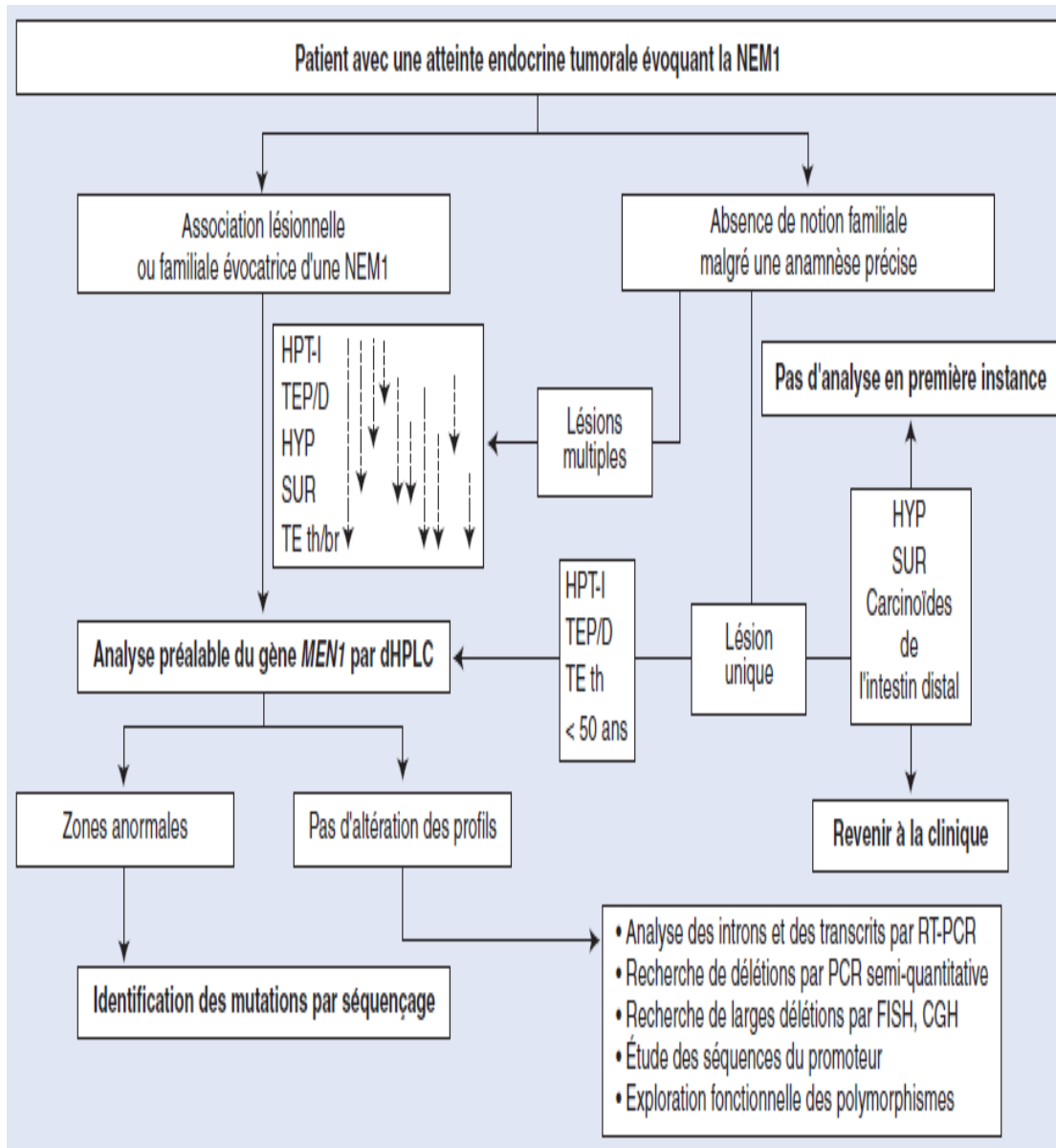
Les mutations sont référencées suivant les recommandations récentes, ainsi et à titre d'exemple, 177delT indique une délétion d'une thymidine en position nucléotidique 177 de l'ARN messager. Q96X est une mutation non sens induisant transformant le codon « glutamine » en codon STOP. Les mutations d'épissage sont montrées sous la séquence génique et indique la position ou modification nucléotidique à partir du site donneur (+) ou jonction exon > intron ou accepteur (-) ou jonction intron > exon. Les mutations faux sens sont symbolisées par la position du codon et le type de substitution d'acide aminé. Ainsi L39W indique la substitution d'une leucine par un tryptophane en position 39 de la séquence protéique dans l'exon 2.

Si l'on ne trouve pas de mutation dans la région codante par les techniques habituelles de dépistage, l'utilisation de techniques complémentaires est indiquée afin de mettre en évidence des délétions géniques rares (4 % selon une étude) ou d'autres anomalies introniques ou des transcrits (Figure6).

Dans environ 10 % à 20 % des cas de patients présentant une NEM1, on ne retrouve pas de mutations dans la région codante du gène. Ils pourraient avoir des mutations dans le promoteur ou dans des régions non traduites.

Par ailleurs, il faut noter que dans les insulinomes sporadiques, 20 à 50 % présenteraient une perte d'hétérozygoties (LOH : *Loss of heterozygosity*) en 11q13, et, dans une moindre proportion (10 à 20 %), des mutations somatiques de MEN1. Les mutations germinales de MEN1 dans un contexte d'insulinomes sporadiques sont rares, vraisemblablement <5 % des cas; cependant, il paraît licite de proposer un dépistage génétique avec séquençage du gène MEN1 chez les patients de moins de 50 ans présentant un insulinome isolé. Une hyperparathyroïdie (dosage de la calcémie et de la PTH) ainsi que la présence de signes cliniques d'atteinte hypophysaire doivent être systématiquement recherchés [17].





**Figure 6 : Schéma de la stratégie de décision pour l'analyse moléculaire du gène MEN1 devant un patient présentant une atteinte endocrine évocatrice [17].**

## II – 6 Tableau clinique [7, 20]

Les symptômes de l'hypoglycémie sont de deux types : Signes de neuroglycopénie et symptômes neurovégétatifs.

Les signes de neuroglycopénie correspondent à une carence en glucose au niveau du système nerveux central et apparaissent pour un seuil de glycémie inférieur à 0.50g/l. Ils peuvent se traduire sur le plan clinique par une confusion, des troubles du comportement, une somnolence, des troubles visuels, un déficit moteur transitoire, une crise convulsive, une perte de connaissance...

Les signes neurovégétatifs sont: les sueurs, fringale, paresthésies (signes cholinergiques), anxiété, palpitation, et tremblements (signes adrénérgiques).

Au cours des hyperinsulinismes endogènes, les symptômes prédominent le matin, après une nuit de jeûne, ou bien à distance des repas (plus de 5 heures). Parfois, ces signes surviennent lors de l'exercice et l'effort physique. Exceptionnellement des hypoglycémies en rapport avec un authentique insulinome peuvent être observées qu'en postprandial.

Ces symptômes s'estompent et disparaissent d'une manière spectaculaire lors du resucrage, ou à l'injection de sérum glucosé en cas de troubles neurologiques et de la conscience. Les patients, de crainte de ces épisodes d'hypoglycémies si dramatiques, adoptent une conduite d'évitement en prenant des collations fréquentes, ce qui est à l'origine d'une prise de poids. D'où la classique triade décrite par Whipple évocatrice d'insulinome : «signes cliniques d'hypoglycémie, résurrection d'une manière spectaculaire au resucrage, prise de poids.»

Le seuil de glycémie conduisant à l'apparition des symptômes neurovégétatifs s'abaisse avec la fréquence des hypoglycémies et ont tendance à ne plus être ressenties. Ceci se traduit par des signes neuroglycopéniques d'emblée exposant le patient à des tableaux cliniques plus sévères.

Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'hypoglycémie en rapport avec un insulinome a été évalué à 2 ans par certaines équipes.

## II – 7 Exploration biologique : [20, 21]

Les explorations biologiques des insulinomes passent par le dosage simultané de la glycémie et de l'insulinémie.

La preuve de l'hyperinsulinisme organique vient de l'inadaptation des valeurs de l'insulinémie (normales ou élevées) à des valeurs basses de la glycémie. Ceci peut s'observer :

- ✓ À jeun ;
- ✓ Ou après une épreuve de restriction alimentaire
- ✓ Ou lors de l'épreuve de jeûne à l'occasion d'une hospitalisation durant 3 jours, avec surveillance strict continue du patient, de la glycémie et de l'insulinémie. La baisse de la glycémie est habituelle chez les sujets normaux, parfois impressionnante (jusqu'à 0,30 à 0,40 g/L chez les femmes), mais elle reste bien tolérée et coïncide avec un effondrement de l'insulinémie.

### II – 7 – 1 Dosage de la glycémie

Le seuil de glycémie définissant l'hypoglycémie varie d'une étude à l'autre. Physiologiquement, dès 0,8 g/l, la sécrétion d'insuline est inhibée et, dès 0,65g/l, la principale hormone de contre-régulation, le glucagon, est sécrétée. Les autres hormones de contre-régulation, adrénaline (lors de l'hypoglycémie aiguë), hormone de croissance et cortisol (lors de l'hypoglycémie prolongée) sont sécrétées dès 0,6 g/l, 0,65 g/l et 0,55 g/l respectivement.

Notons pourtant que c'est le seuil de 0,55 g/l mesuré en laboratoire qui a été proposé pour parler d'hypoglycémie [22].

Une hypoglycémie associée de manière concomitante à une insulinémie détectable, témoigne d'un hyperinsulinisme.

Le diagnostic d'hyperinsulinisme endogène nécessite un dosage sanguin simultané du peptide C et des sulfonylurées. En effet, l'hypoglycémie factice par injection d'insuline est caractérisée par une hypoglycémie associée à une insulinémie non

basse alors que le peptide C est effondré. Quant à l'hypoglycémie factice par prise de sulfamides hypoglycémiantes, elle s'accompagne d'une hypoglycémie avec insulinémie et dosage du peptide C non bas, et c'est la recherche de sulfamides dans le sang qui confirme le diagnostic.

Pour faire le diagnostic d'hypoglycémie organique par hyperinsulinisme en rapport avec un insulinome, certains ont proposé le rapport insulinémie/glycémie. En fait ce rapport est peu utilisé en pratique car il n'est élevé que chez un tiers des patients porteurs d'un insulinome.

## **II – 7 – 2 Dosage de l'insulinémie:**

### **Modalités de recueil**

L'insuline peut être dosée dans le sérum ou le plasma. Le sang est prélevé dans un tube sans anticoagulant ou contenant de l'héparine ou de l'EDTA. Toutefois, la présence d'EDTA doit être évitée avec certaines techniques d'immunoanalyse.

L'interprétation des résultats de l'insulinémie n'est possible que si le dosage de la glycémie est concomitant.

Les érythrocytes contiennent une enzyme qui dégrade spécifiquement l'insuline (*insulin-degrading enzyme* : EC 3.4.22.11). De ce fait, tout prélèvement hémolysé doit être écarté et le dosage est remplacé par celui du peptide C qui ne subit pas cette influence.

À + 20 °C, un tiers environ de l'insuline est dégradé en 1 heure par une hémolyse modérée, à 37 °C, en présence d'une hémolyse importante, la perte en insuline dépasse 90 %. La présence d'anticorps anti-insuline entraîne des résultats erronés par excès ou par défaut, selon la technique [21, 23, 24]. Ces anticorps sont d'origine auto-immune ou bien secondairement à un traitement par l'insuline chez les diabétiques par exemple. Il faut alors les éliminer et doser l'insuline libre (non liée à l'anticorps), biologiquement active. La méthode la plus utilisée consiste à mélanger

le sérum ou le plasma avec une solution à 25 % de polyéthylène glycol 6000 qui précipite sélectivement les molécules de poids moléculaire élevé. Après centrifugation, l'insuline libre est dosée dans le surnageant en tenant compte de la dilution. Il est aussi possible de doser l'insuline totale (libre + liée à l'anticorps) en clivant les complexes immuns par acidification du sérum suivie du traitement au polyéthylène glycol 6000.

### **Condition de transport et de conservation**

Le prélèvement doit être centrifugé et décanté rapidement pour éviter tout risque d'hémolyse. Pour le dosage de l'insuline libre, le traitement doit être effectué le plus tôt possible après le recueil de sang afin d'éviter la perturbation de l'équilibre insuline libre et complexes immuns anticorps anti-insuline-insuline.

L'insuline est stable dans le sang pendant 24 heures à + 20 °C et jusqu'à 1 semaine à + 4 °C. Dans le plasma, l'insuline est stable 3 jours à 20 °C, 2 semaines à + 4 °C et plusieurs mois à -20 °C. Après 18 mois à -20 °C, une diminution de l'insuline a été rapportée. Trois à six cycles de congélation/décongélation n'ont pas (ou peu) d'effets sur la stabilité de l'insuline [23, 24].

### **Techniques de dosages**

L'insuline plasmatique est dosée par des techniques immunologiques qui sont classées en deux catégories selon la nature des anticorps utilisés : polyclonaux, peu spécifique, en radio-immunologie (RIA), monoclonaux, plus spécifiques, pour les techniques immunométriques dont beaucoup sont actuellement disponibles sur les analyseurs automatiques d'immunoanalyse.

Les techniques chromatographiques (HPLC) nécessitent des volumes plasmatiques très importants pour des dosages de routine. Les techniques biologiques sont encore utilisées pour l'établissement des étalons internationaux.

### **Limites des techniques de dosages**

Pratiquement toutes les techniques RIA reconnaissent les pro-insulines et certaines insulines animales ou humaines modifiées (analogues) avec cependant des pourcentages de croisement variables, de 40 à 100 % selon l'anticorps utilisé.

Les dosages utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques de l'insuline ne croisent pas avec la pro-insuline intacte, ni avec la des 31,32 pro-insuline qui représentent à elles deux la quasi-totalité des pro-insulines circulantes.

Cependant, la plupart de ces techniques de dosage reconnaissent la «des 64,65 pro-insuline» et ne peuvent donc être qualifiées de spécifiques de l'insuline. A noter toutefois que la «des 64,65 pro-insuline» plasmatique étant en concentration négligeable (mis à part les cas rarissimes d'hyperpro-insulinémie familiale), ces techniques sont souvent considérées comme étant des techniques ne dosant que l'insuline. Les insulines animales et les analogues comme la lispro sont rarement reconnues par ce type de dosage.

Pour ces raisons de spécificité, les techniques dites «spécifiques» fournissent des résultats d'insulinémie environ un tiers plus bas que les techniques RIA. Cet effet est accentué dans les situations où les pro-insulines sont élevées tel que le cas des insulinomes et du diabète de type 2.

### **Technique de référence**

Actuellement, il n'existe pas de technique de référence pour le dosage de l'insulinémie. L'étalonnage est effectué à partir d'un étalon international. L'IRP 83/500 (OMS), le plus récent, établi en 1986, est composé d'insuline humaine semi-synthétique dont 1 mg correspond à 26 Unités Internationales (1 UI = 6 nmol = 34,8µg).

Malgré cette harmonisation de l'étalonnage des techniques de dosage, il existe une grande variabilité des résultats en fonction des techniques adoptées, même à

l'intérieur d'un groupe de techniques ayant a priori des caractéristiques analytiques semblables. Il est donc nécessaire d'interpréter avec prudence toute comparaison (valeurs usuelles, résultats individuels) de résultats émanant de techniques différentes.

### **Interprétation des résultats**

- **Variations physiologique**

L'insuline présente des rythmes circadiens complexes, l'un rapide de faible amplitude (1 à 3 mUI/L) et d'une périodicité de 10 minutes, l'autre d'amplitude plus élevée et d'une période de 1 à 3 heures.

La variation biologique est importante (CV intra-individuel : 24 %).

L'insulinémie est influencée par l'âge et le sexe. Les femmes ont des insulinémies plus élevées que les hommes, en particulier durant l'adolescence et chez l'adulte jeune, rarement à jeun, mais 1 à 2 heures après une charge en glucose. Au cours du troisième trimestre de la grossesse, une insulino-résistance se développe, entraînant une augmentation de l'insulinémie.

- **Valeurs usuelles**

Les valeurs d'insulinémies observées chez des sujets sains à jeun et au cours d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) sont rapportées dans le tableau 4. Ces valeurs sont données à titre indicatif, elles sont variables en fonction de la technique utilisée. Avec une technique utilisant la spectrométrie de masse après dilution isotopique, les valeurs usuelles trouvées se situent entre 0,5 et 8,5 mUI/L.

Les enfants de moins de 6 ans présentent des insulinémies plus basses comparativement à celles des adultes (d'environ 50 à 60 %) et qui augmentent ensuite régulièrement jusqu'à la fin de la puberté.

Après une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HGPIV), le pic précoce insulinique (PPI), mesuré en additionnant les insulinémies à t + 1 min et t + 3 min, doit être égal ou supérieur à 45-50 mUI/L.

**Tableau 4 : Valeurs usuelles de l'insulinémie (mUI/L) chez l'adulte non obèse normo glycémique, à jeun et au cours d'une HGPO (75g de glucose) [21].**

	Dosage spécifique	Dosage non spécifique
A jeun	≤ 11	≤20-26
T 30 min	13-110	20-200
T 120 min	4,53*/12.5-72**	10-100

Pour la conversion au pmol/l: mUI/L X 7,17 = pmol/L

\*homme . \*\* femme

- **Résultats des dosages en cas d'insulinome et d'hyperinsulinisme**

En présence d'une hypoglycémie (glycémie plasmatique < 3,3-2,8 mmol/L chez l'adulte, < 3-2,5 mmol/L chez l'enfant et le nouveau-né) spontanée ou lors d'une épreuve de jeûne, une insulinémie supérieure à 3 mUI/L (technique spécifique) ou supérieure à 5-10 mUI/L (technique non spécifique) indique une sécrétion inappropriée d'insuline. Toutefois, il faut signaler que les concentrations d'insuline atteignent rarement des valeurs très élevées. Si l'insulinémie est supérieure à 100 mUI/L, une interférence (anticorps anti-insuline...) ou une administration d'insuline doivent être envisagées.

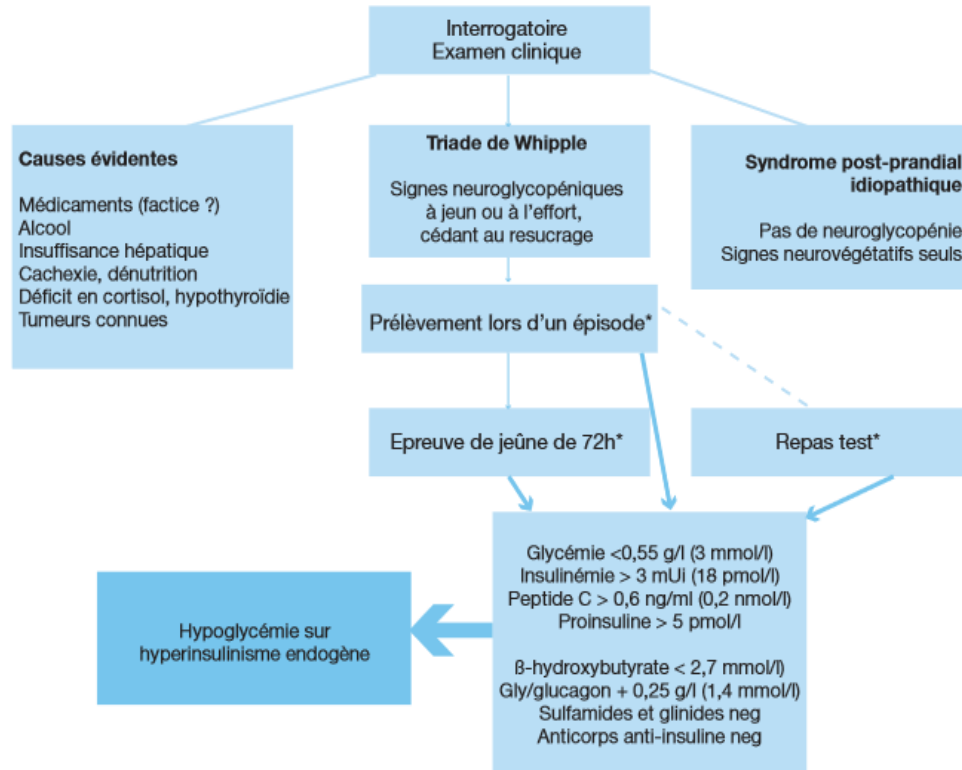


Le dosage du C-peptide est fréquemment associé pour mettre en évidence une éventuelle injection (volontaire ou non) d'insuline. Il est toujours supérieur à 0,6 ng/ml en cas d'insulinome.

Certains insulinomes peuvent sécréter de grandes quantités de pro-insuline, ce qui conduit à des valeurs faussement élevées d'insuline avec les dosages non spécifiques. Un rapport proinsuline/insuline supérieur à 50 % pourrait être évocateur d'un insulinome malin mais il est aussi trouvé chez 25 % des insulinomes bénins.

Pour de Herder, le diagnostic d'insulinome est retenu si en présence de symptômes d'hypoglycémie : la glycémie est inférieure ou égale à 2,5 mmol/l, l'insulinémie supérieure ou égale à 6 mUI/l en RIA ou 3mUI/l en IRMA, le peptide C supérieur ou égal à 0,2 mmol/l (0,6 ng/ml), la proinsulinémie supérieure ou égale à 5 pmol/l, le bêta-hydroxybutyrate inférieur ou égal à 2,7 mmol/l, la glycémie en réponse à 1 mg de glucagon IV s'élève au moins de 0,25 g/l (1,4 mmol/l) à 30 minutes, et la recherche de sulfamides dans le sang ou les urines est négative [25].

Les recommandations de la conférence de Consensus de l'Endocrine Society pour la conduite diagnostique en cas d'hypoglycémie publiés en 2009 sont résumées dans la figure 7[22].



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

**Figure 7 : Conduite diagnostic en cas d'hypoglycémie selon les recommandations de l'Endocrine Society [22]**

B-OH-But : B hydroxy butyrate, insul : insuline, NIPHS : *Non Insulinoma Pancreatogenomes Hypoglycemia syndrome*

## II – 8 Explorations morphologiques

Les insulinomes sont habituellement de petites tumeurs, difficiles à localiser. Une fois la certitude d'hypoglycémie par hyperinsulinisme endogène tumoral obtenue, les explorations morphologiques préopératoires s'acharneront à localiser la tumeur pancréatique.

L'insulinome peut être alors recherché et caractérisé par l'exploration tomодensitométrique ou en IRM du pancréas, l'écho-endoscopie duodéno pancréatique, la scintigraphie à l'OctreoScan®, l'artériographie coeliomésentérique. Ces examens ont des performances complémentaires [7, 20].

Le scanner présente une sensibilité de 30 à 80 % en fonction de la taille de la tumeur [26] ; une technique optimisée de scanner hélicoïdal avec coupes fines, biphasique avec phase précoce aurait une sensibilité de 94% [27].

L'IRM serait plus performante pour les petites tumeurs : en IRM 1,5T la sensibilité serait de 85 % [26]. L'intérêt aussi de ces imageries est d'évaluer l'extension de la tumeur et la présence d'éventuelles métastases.

L'écho-endoscopie constitue la technique la plus sensible. Elle détecte 94 % des tumeurs. La sensibilité atteint 100 %, si elle est couplée au scanner (figure 8) [27].

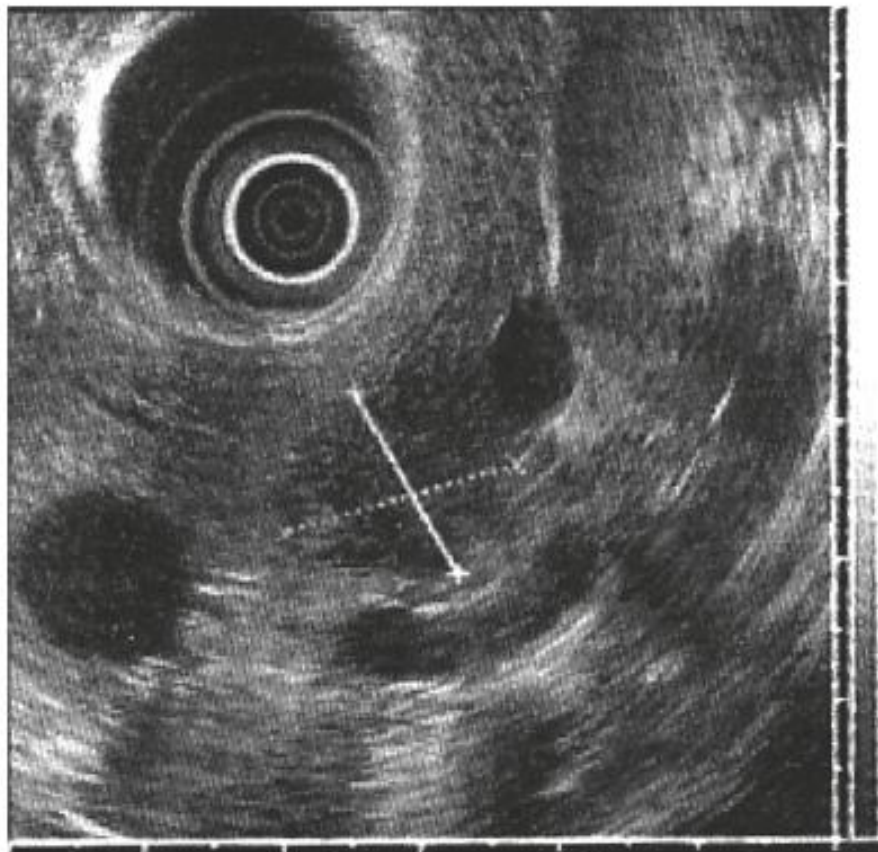
L'utilisation de la scintigraphie aux analogues de la somatostatine marquée (Octréoscan®) est recommandée pour visualiser la tumeur, confirmer l'origine neuroendocrine de l'image et détecter les éventuelles métastases. Les insulinomes possèdent des récepteurs de la somatostatine de sous-type (SST) 2 et 5 [28]. L'<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1-octréotide ([<sup>111</sup>In] –pentetreotide ; Octreoscan®) se fixe principalement sur les SST2 et SST5 ; son affinité pour SST3 est moindre [29].

L'Octréoscan® reste utile pour le bilan d'extension des insulinomes malins (qui expriment plus fortement les SST) couplé au SPECT (*single photon emission computerized tomography*) [29].

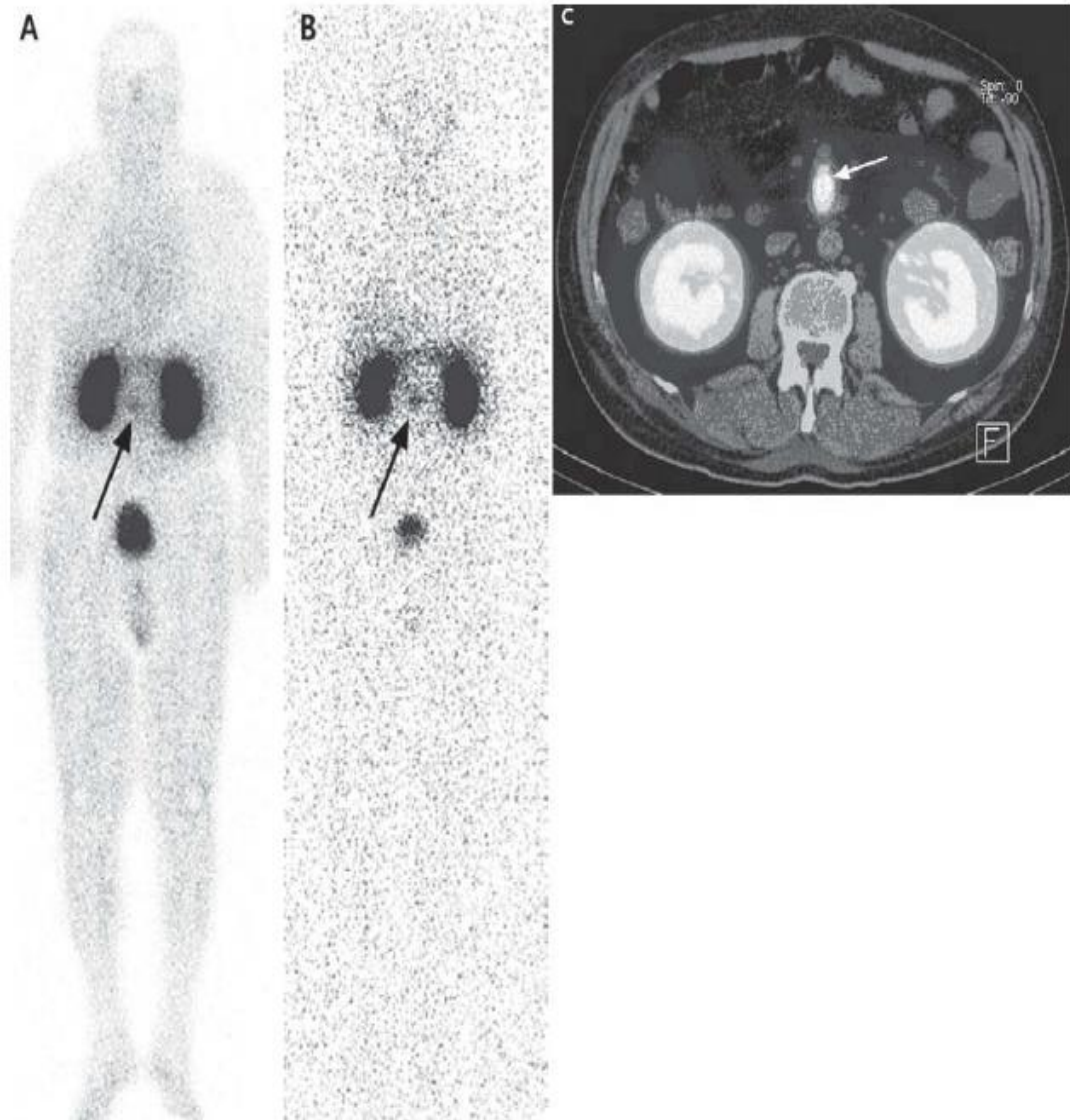
La sensibilité de la scintigraphie au <sup>18</sup>F-DOPA est d'environ 65 % pour la détection des tumeurs endocrines et semble meilleure que celle de l'Octréoscan® pour la détection de métastases osseuses [29].

Une autre technique de scintigraphie utilisant un agoniste des récepteurs au GLP-1, marqué à l'111Indium, peut être aussi utilisée (figure 9) [30].

Le cathétérisme portal, avec dosages étagés et stimulations par le calcium [30], est un examen très délicat, à réaliser uniquement en cas d'échec de toutes les méthodes, ou dans l'évaluation des lésions plurifocales, notamment au cours des néoplasies endocriniennes multiples de type 1. La preuve de la topographie n'est apportée que par l'intervention, confiée à un chirurgien hautement spécialisé, parfois aidé par l'échographie préopératoire.



**Figure 8 : Image echoendoscopie d'un insulinome du pancréas localisé de petite taille [7]**



**Figure 9 : Scintigraphie aux analogues des récepteurs du GPL-1 visualisant un insulinome [20]**

A : image corps entier à 4h, B : image corps entier à J4, C : Image de fusion SPECT à J4

## II – 9 Diagnostic différentiel

Les différentes causes pouvant entraîner une hypoglycémie avec hyperinsulinisme sont :

- hyperplasie de la cellule bêta du pancréas ou nésioblastose, dont certaines peuvent s'observer après by-pass gastrique
- stimulation de la sécrétion d'insuline par les sulfamides hypoglycémisants ou, plus rarement, par un anticorps anti-insuline. La liaison de ces anticorps à l'insuline, très labile serait à l'origine des chutes de glycémie sans élévation du peptide C. Les anticorps anti- récepteur de l'insuline, observés chez les patients présentant un lupus érythémateux disséminé, sont plutôt à l'origine d'une résistance à l'insuline, mais peuvent également être responsables d'hypoglycémies. Ils peuvent être associés à des anticorps anti-insuline.
- L'hyperinsulinisme peut aussi être lié à une auto-administration inavouée d'insuline.

## II – 10 Prise en charge thérapeutique [7, 20]

Il importe d'abord de tester la sensibilité du patient à une thérapeutique médicale. Cette attitude améliore le confort préopératoire.

### II – 10 – 1 Traitement médical

Ce traitement va contrôler les symptômes d'hypoglycémie dans 50 à 60 % des cas, ses indications sont les suivantes :

- Insulinome non localisé par les techniques d'imagerie,
- Patient refusant tout acte chirurgical
- État général altéré ne permettant pas l'intervention
- Maladie métastatique inextirpable.

Le diazoxide inhibe la libération de l'insuline. La dose journalière est de 200 à 600 mg/j à adapter en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Il est cependant, à l'origine d'une rétention hydro sodée (d'où son association à un diurétique thiazidique), de nausées et d'hirsutisme.

Les analogues de somatostatine sont intéressants chez les patients ne tolérant pas le diazoxide même si ce sont les tumeurs endocrines GEP les moins sensibles aux analogues de somatostatine (réponse proche de 50 %). Paradoxalement, on peut avoir des hypoglycémies sous analogues de somatostatine car ces derniers inhibent aussi la sécrétion physiologique d'hormones de contre-régulation comme le glucagon ou l'hormone de croissance. Les analogues de somatostatine à longue durée d'action seraient également utiles à titre anti-tumoral dans les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques métastatiques.

A long terme, lorsque la tumeur ou ses métastases sont inextirpables, le traitement est très utile pour contrôler les hypoglycémies. Toutefois, un tiers des patients environ échappent au traitement ce qui peut nécessiter (avec ou sans succès) d'augmenter les doses.

Les anticalciques (vérapamil) peuvent être essayés en cas d'échec des autres options médicamenteuses.

## **II – 10 – 2 Traitement chirurgical**

L'énucléation dès qu'elle est possible, est à préférer aux résections plus larges. Elle peut être réalisée pour les petites tumeurs, de diamètre inférieur à 2 cm, situées à plus de 2 mm du canal de Wirsung, bien localisées en préopératoire et en peropératoire grâce à la palpation et l'échographie peropératoires.

Macroscopiquement la tumeur est brun-rougeâtre avec une pseudo-capsule alors que le reste du pancréas est jaunâtre. La complication fréquente est la fistule, dans 20 à 40 % des cas, surtout pour les tumeurs de la tête. Il n'y a pas d'insuffisance pancréatique exocrine ni endocrine.

### II -10 – 3 Prise en charge des insulinomes malins

Le traitement chirurgical doit être le plus complet possible. Dans les insulinomes métastatiques non réséquables, se posent deux problèmes : celui de la tumeur, d'une part, celui des hypoglycémies, d'autre part. Leur prise en charge est difficile et fait appel à l'association de traitements symptomatiques et anti-tumoraux. Les analogues de somatostatine à longue durée d'action sont parfois efficaces sur les hypoglycémies, mais peuvent également les aggraver.

Les traitements des métastases comme la chimio-embolisation, la radio-fréquence doivent être proposés. Dans les cas où les lésions tumorales sont fixantes à l'Octréoscan®, un traitement isotopique par DTPA-octréotide marqué à l'<sup>90</sup>Yttrium (<sup>90</sup>Y-DOTATOC) et plus récemment au <sup>77</sup>Luténium (<sup>77</sup>Lu-DOTA-TATE) donne une réponse tumorale partielle (25 à 35 %) dans les tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques bien différenciée. Dans les insulinomes métastatiques, ces traitements isotopiques peuvent être efficaces sur les hypoglycémies et la masse tumorale.

La chimiothérapie classique dans les tumeurs différenciées du pancréas est l'association adriamycine-streptozotocine avec une réponse objective très variable, allant de 30-40 % à 5 % selon les études. Récemment l'inhibiteur de mTOR, la rapamycine, a été testé. Elle a permis un contrôle des symptômes ainsi que des lésions tumorales.



### **III – Matériels et méthodes**

**III – 1 Type, site et période de l'étude :** Il s'agit d'une étude rétrospective exhaustive. Elle s'est déroulée au service d'anatomopathologie du CHU Dr Benbadis de Constantine où sont réceptionnées des pièces des différents services chirurgicaux du CHU mais également des autres hôpitaux de la Wilaya de Constantine ainsi que les wilayas limitrophes.

Le registre du service a été consulté de la période du 01/01/2010 au 31/05/2015. toutes les tumeurs pancréatiques et ce, afin d'identifier les cas d'insulinomes. Les dossiers de ces cas sont ensuite retirés des services où ils étaient hospitalisés afin d'analyser les paramètres biologiques.

#### **III – 2 Etude biologique :**

L'étude biologique a été réalisée au Laboratoire Central de Biochimie du CHU Dr Benbadis de Constantine. Les paramètres analysés sont : la glycémie l'insulinémie et parfois le C-peptide. Ces paramètres sont réalisés soit à jeun ou à n'importe quel moment de la journée en cas d'hypoglycémie ; ou bien lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) ou lors d'une épreuve de jeun. Ces épreuves sont réalisées quand les dosages à jeun ne sont pas contributifs ou en cas d'absence d'épisodes spontanés d'hypoglycémies.

**III – 2 – 1 Dosage de la glycémie :** Elle est prélevée sur un tube hépariné et acheminée directement au laboratoire. La technique de dosage est celle de la glucose oxydase en utilisant un automate qui est l'ADVIA 1650.

**III – 2 – 2 Dosage de l'insulinémie :** Le prélèvement est réalisé sur un tube hépariné. L'automate utilisé pour la réalisation de ce dosage est l'IMMULITE 2000 dont la mise en marche remonte à 2013.

Les références du kit ou de la trousse de dosage de l'insulinémie : IMMULITE 2000 insuline (PIL2KIN-29,2009-10-06)

La technique de dosage est la chimiluminescence immunométrique, enzymatique, en phase solide. La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps monoclonaux murins anti-insuline. La phase liquide est composée de phosphatase alcaline associée à des anticorps polyclonaux ovins anti-insuline.

L'échantillon du patient et le réactif sont mis à incuber avec la bille revêtue pendant 60 minutes. Pendant ce temps, l'insuline contenue dans l'échantillon forme un complexe d'anticorps de type « sandwich », les anticorps polyclonaux ovins anti-insuline et les anticorps monoclonaux murins anti insuline tous deux associés aux enzymes, l'échantillon non lié du patient et le conjugué enzymatique sont ensuite éliminés par lavages avec centrifugation.

Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté au godet réactionnel qui contient la bille et le signal est généré proportionnellement à l'enzyme liée.

Cycles d'incubation : 1 x 60 minutes

Temps de rendu du premier résultat : 65 minutes.

**Recommandations du fabricant pour le recueil des échantillons :** Les tubes EDTA ne doivent pas être utilisés avec la méthode IMMULITE 2000 insuline.

Lors du prélèvement d'échantillons pour des dosages d'insuline, il est important d'éviter l'hémolyse qui peut donner des résultats faussement abaissés.

Des échantillons ictériques, lipémiques, ou fortement contaminés peuvent donner des résultats aussi erronés.

La centrifugation des échantillons sériques avant la formation complète du caillot peut entraîner la présence de fibrine. Pour éviter les résultats erronés dus à la présence de fibrine, il faut s'assurer de la formation complète du caillot avant de centrifuger les échantillons.

**Condition de conservation des tubes:** 7 jours à +2°C/+8°C ou 3 mois à -20°C.

**III – 2 – 3 Dosage du C- peptide :** Il se fait sur le même tube que l'insulinémie et avec le même automate.

Les références de la trousse de dosage de ce paramètre: IMMULITE 2000 C-Peptide (PIL2KPEP-7,2008-07-29)

La technique de dosage est immunométrique chimiluminescence en une étape, en phase solide.

L'échantillon du patient et le réactif sont incubés ensemble avec la bille coatée pendant 30 minutes. Durant cette période, le C-peptide forme dans l'échantillon un complexe avec l'anticorps monoclonal murin anti C-peptide dans le réactif. L'échantillon non lié et le conjugué enzymatique sont alors éliminés par lavage par centrifugation. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté au tube réactionnel contenant la bille, le signal généré est proportionnel à l'enzyme liée.

**Cycles d'incubation :** 1×30 minutes.

**Temps de rendu du premier résultat :** 35 minutes

**Condition de conservation des tubes:** 7 jours à +2°C/+8°C ou 3 mois à -20°C

#### IV – Résultats

Durant la période de l'étude, un total de 43190 pièces anatomopathologiques ont été réceptionnées au niveau du service d'anatomopathologie du CHU de Constantine avec une moyenne de 7853 pièces par année. Seulement 46 cas de tumeurs pancréatiques ont été recensés représentant 0.11% de l'activité du service pendant ces 5 ans et demi. La répartition selon les années et les différents diagnostics sont présentés dans le tableau 5.

Année	01/01/2015 au 31/05/2015	2014	2013	2012	2011	2010
Nombre totale de pièces d'anapath	3448	7755	7422	8401	7202	8962
Nombre des pièces pancréatique	7	11	8	4	7	9
Résultats :						
Tumeur solide maligne	0	1	1	0	1	2
Remaniement congestif inflammatoire	2	2	1	1	2	4
Tumeur de la tête du pancréas	2	6	6	3	4	2
Adénopathie retro-pancréatique	0	1	0	0	0	1
Kyste pancréatique	1	1	0	0	0	0
Insulinome	2	0	0	0	0	0

**Tableau 5 : Distribution des différents cas de tumeurs pancréatiques sur une période de 5 ans et demi**

2 cas d'insulinome ont été retrouvés durant cette période ce qui représente une incidence de 0,4 cas/an.

### **Observation 1 :**

La patiente était hospitalisée en Mars 2015 au service de chirurgie A pour prise en charge chirurgicale d'un insulinome. Elle était âgée de 33 ans, sans antécédents particuliers et originaire et demeurant à Oued Souf.

L'histoire de sa maladie semble remonter à un an auparavant marquée par l'installation de palpitations, tremblements et sueurs à distance des repas avec des glycémies capillaires allant jusqu'à 0.4 g/l associée à une prise de poids non chiffrée, la patiente a bénéficié de simples mesures hygiéno-diététiques et d'inhibiteurs de l'alfa glucosidase.

Devant l'aggravation progressive des hypoglycémies allant jusqu'à 0.3 g/l devenues non ressenties, sans signes de riposte adrénargique avec des troubles de la conscience nécessitant souvent des hospitalisations en unité de réanimation à l'EPH d'El Oued, elle a été hospitalisée au service d'endocrinologie du CHU de Constantine où des explorations plus poussées ont été réalisées.

L'examen clinique de la patiente est sans anomalies. Elle pèse 95Kg pour une taille de 1m 65 cm, soit un BMI de 34.84 kg/m<sup>2</sup> avec notion de prise de poids non chiffrée. Une pression artérielle à 120/70mmHg,

**Examens complémentaires :**

Les bilans biologiques standard et hormonal sont représentés dans le tableau 6:

<b>Paramètre biochimique</b>	<b>Résultat</b>	<b>Valeurs normales</b>
Créatininémie	9.4 mg/l	<b>5-15 mg/l</b>
Urée	0.25 g/l	<b>0.15 – 0.45</b>
Kaliémie	3.71 meq /l	<b>3,6 à 5 mmol·l-</b>
Natrémie	138 meq/l	<b>135 - 145 mmol/L</b>
Cholestérol Total	1.43 g/l	<b>1.50 – 2.20</b>
Triglycérides	0.43 g/l	<b>0.70 – 1.50</b>
TGO	26 UI/L	<b>10 – 45</b>
TGP	26 UI/L	<b>10 – 45</b>
IGF1	86.2 ng/l	<b>115 – 307 ng/l</b>
Prolactine	15.3 ng/ml	<b>1.9-25 ng/ml</b>
ACTH	31 pg/ml	<b>05-63 pg/ml</b>
Cortisol de base à 8h	192 ng/ml	<b>60 -200</b>
TSH	1.54 µu/ ml	<b>0.4-04 µu/ml</b>
FT4	16.7 pg/ml	<b>11.5-22.7 pg/ml</b>
FSH	3.44 m ui/ml	<b>0.70-11.1 m ui/ml</b>
LH	5.52 m ui/ml	<b>0.80-16.6 m ui/ml</b>
Estradiol	35.9 pg/ml	<b>Phase folliculaire</b> <b>20.0-84.0</b>
Calcémie	98mg/l	<b>80-100</b>
Phosphorémie	31 mg/l	<b>32.0-48.0</b>
Albuminémie	49 g/l	<b>30-50</b>
PTH	58 pg/ml	<b>12.0-65.0 pg/ml</b>

**Tableau 6. Résultats des explorations biologiques du 1<sup>er</sup> cas observé d'insulinome**

La malade a présenté, au cours de son hospitalisation, plusieurs épisodes d'hypoglycémies profondes à n'importe quel moment de la journée non rythmés par les repas, non ressenties et sans signes de riposte adrénérgiques avec des signes neuroglucopéniques au premiers plan (agitation +++, somnolence, confusion, altération de l'état de conscience) corrigées après ressucrage (oral ou parentéral)

Au moment de ces hypoglycémies des dosages biologiques ont été réalisés :

Glycémie veineuse : 0.28 g/l

Insulinémie : 21.4 mUI/l (supérieure à 3)

Peptide C : 3.45 ng/ml (supérieure à 0.6)

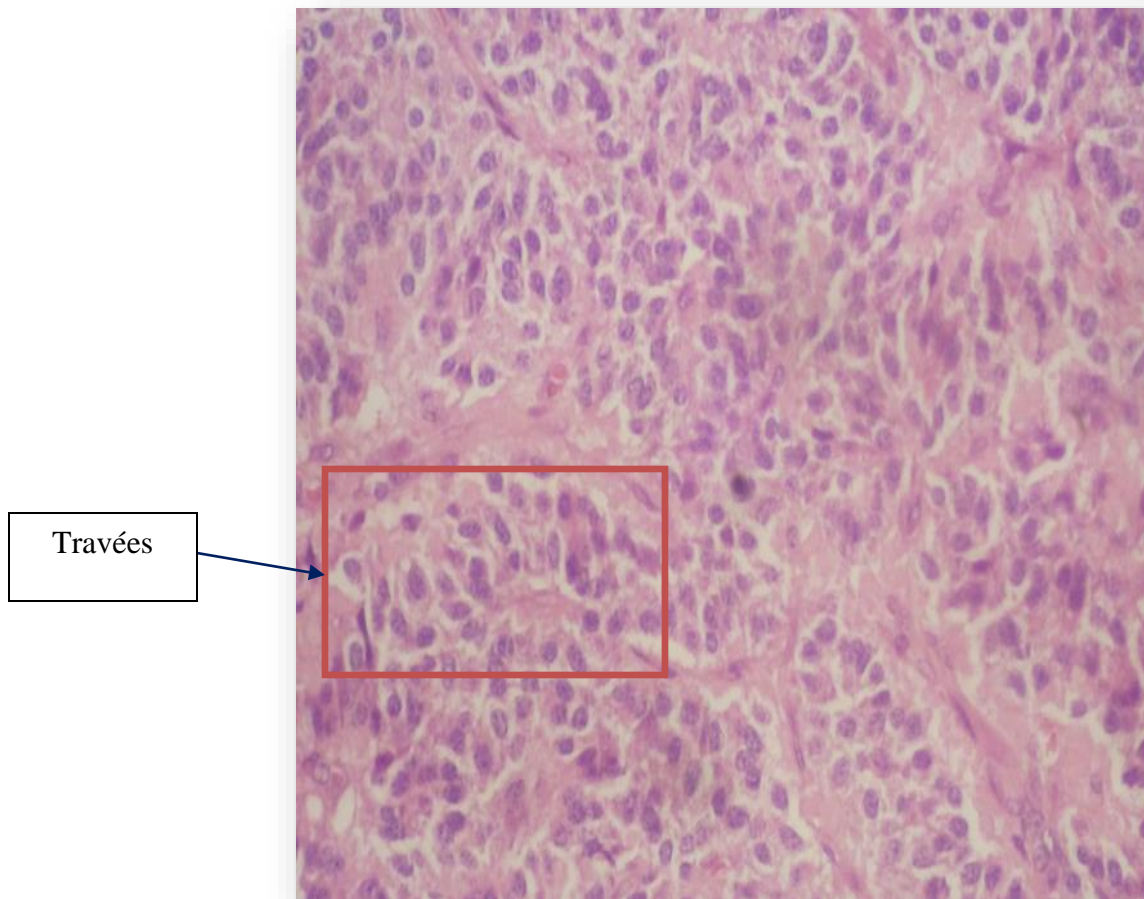
Anticorps anti insulines négatifs (inf à 0.4 ui/l)

Pas de notion de prise de glinides ou de sulfamides

Devant cet hyperinsulinisme endogène biologique, un scanner abdominopelvien a été demandé objectivant un nodule pancréatique corporéocaudal de densité tissulaire rehaussée fortement après injection de produit de contraste, homogène à contours réguliers mesurant 14 X 24 mm de diamètre sans effets de masse sur les structures voisines.

Il s'agit donc d'hypoglycémies organiques liées à un hyperinsulinisme endogène sur un insulinome opéré le 02/02/2015 au niveau de la chirurgie A, par une spléno pancréatictomie corporéocaudal avec suites opératoires simples et des hypoglycémies franches d'où la mise de la patiente sous insulinothérapie.

L'examen anatomopathologique était en faveur d'un aspect répondant à une tumeur neuro endocrine grade 2 Ki67 positif à 10%, avec une étude immunohistochimique révélant une positivité de la chromogranine et la synaptophysine (figure 10).



**Figure 10 : photo d'aspect microscopique de l'insulinome du 1<sup>er</sup> cas observé**

Prolifération d'architecture trabéculaire (travées) dont les cellules sont d'aspect polymorphes, le cytoplasme est granuleux à noyau augmenté de taille monstrueux vésiculaire parfois nucléolé. Les mitoses sont rares.



**Cadre nosologique :**

La recherche par l'interrogatoire d'antécédents personnels ou familiaux compatibles avec un syndrome de prédisposition génétique, (NEM 1) était négative ainsi que l'examen clinique et l'analyse des résultats du bilan phosphocalcique.

Cependant une IRM hypothalamo-hypophysaire réalisée a objectivé un macro adénome hypophysaire de 10x 13 mm sans signes d'infiltration du sinus caverneux avec discret effet de masse sur le chiasma optique qui paraît non sécrétant sans retentissent endocrânien ni endocrinien. Cette association masse pancréatique et adénome hypophysaire évoque fortement une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 nécessitant un complément d'enquête familiale ainsi qu'une étude génétique à la recherche d'une mutation du gène MEN1 non disponible à notre niveau.

**En conclusion :** La patiente âgée de 33 ans ; originaire et demeurant à oued souf ; sans antécédents particuliers qui a présenté des hypoglycémies organiques secondaire un insulinome rentrant probablement dans le cadre de NEM type 1 associant un macro adénome hypophysaire d'allure non sécrétant.

**Observation 2 :**

Le 2<sup>ème</sup> patient âgé de 70 ans, était aussi hospitalisé au Service de Chirurgie A en Mai 2015 pour prise en charge d'un insulinome découvert à l'occasion d'exploration d'hypoglycémies symptomatiques. L'examen clinique était sans particularités.

Le bilan biologique est résumé dans le tableau 7 et retrouve en particuliers:

La glycémie à jeun : 0.56g/l

L'insulinémie : 60.9 mUI/ml

Le C-peptide : 7.48UI/ml

<b>Paramètre biochimique</b>	<b>Résultat</b>	<b>Valeurs normales</b>
Créatinine	<b>10 mg/l</b>	5-15 mg/l
Urée	<b>0.27g/l</b>	0.19-0.45 g/l
Glycémie	<b>1.77g/l</b>	0.7-1.05 g/l
Acide urique	<b>60mg/l</b>	35-72mg/l
Phosphate alcaline	<b>68UI/L</b>	40-150UI/L
TGO	<b>41UI/L</b>	5-34UI/L
TGP	<b>23UI/L</b>	0-55UI/L
Chlore	<b>97meq/l</b>	98-107meq/l
sodium	<b>132 meq/l</b>	136-145meq/l
potassium	<b>5.40meq/l</b>	3.5-5.1meq/l
Protides totaux	<b>66g/l</b>	64-83g/l
albumine	<b>29g/l</b>	35-50 g/l

**Tableau 7. Résultats des explorations biologiques du 2<sup>er</sup> cas observé d'insulinome**

L'exploration morphologique révèle un nodule de la queue du pancréas d'environ 02 cm avec une zone de nécrose centrale arrondi de 15 mm au scanner abdominopelvien (Figure 11).



**Figure 11 : photo de Scanner abdominal visualisant une tumeur de la queue du pancréas de 1,7 cm**

L'intervention chirurgicale a consisté en une spléno-pancréatectomie caudale dont l'étude anatomopathologique a confirmé le diagnostic de tumeur endocrine pancréatique de type insulinome. Le reste du bilan clinique et paraclinique ainsi que l'enquête familiale sont revenus sans anomalies. De ce fait, ce cas d'insulinome est probablement sporadique.

## V – Discussion

Bien que les insulinomes soient des tumeurs rares, elles constituent les tumeurs endocrines pancréatiques les plus communes. Dans notre étude qui s'est étalée sur une période de 5 ans et demi, nous avons colligé 2 cas, ce qui correspond à une incidence de 0,4 cas / an, données se rapprochant de ceux rapportés dans la littérature. En effet, l'incidence des insulinomes rapportée dans la population générale est de 1 à 4 cas par million d'habitants/an [1,3]. Cette incidence est plus élevée en autopsie : 0,8 à 10% [6] ce qui suggère fortement qu'elles peuvent être asymptomatiques, non diagnostiquées et leur fréquence réelle est donc plus élevée. Certains auteurs avaient même précisé qu'une soixantaine d'années est nécessaire pour avoir des données épidémiologiques sur les insulinomes et ce, du fait de la rareté de ces tumeurs [1,2].

L'âge moyen de survenue de ces tumeurs est de 49 ans, avec une légère prédominance féminine (59%) [1,3], données comparables avec ceux de notre étude où nous avons trouvé un sexe ratio de 1/1, et une moyenne d'âge de 51,5 ans.

Par ailleurs, les insulinomes représentant 70 à 80% de l'ensemble des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles du pancréas, sont dans la majorité des cas, solitaires, bénins et sporadiques, mesurant dans 90% des cas moins de 2 cm.

Dans une étude récente, réalisée dans le service d'endocrinologie de Bab El Oued à Alger, 9 cas seulement ont été colligés durant une vingtaine d'années, avec un sexe ratio de 7 M/2 F, l'âge moyen était de 35 ans. Il s'agissait de cas sporadiques dans tous les cas dont 33,3% étaient malins. Tous les cas étaient révélés par des signes neuroglucopéniques et neurovégétatifs. La tumeur était visualisée dans 77,8 %, par écho endoscopie dans 100 %, par TDM abdominale dans 71,4% et IRM abdominale dans 50 %. Il s'agissait le plus souvent de tumeur unique et la taille était inférieure à 20mm dans 85,7 % [32].

Dans notre étude, les 2 cas (100%) retrouvés avaient une tumeur de taille inférieure à 2 cm et étaient solitaires.

Quant au caractère bénin et sporadique, l'enquête s'est révélée négative dans le 2<sup>ème</sup> cas, ce qui sous-entend qu'il s'agit d'une forme sporadique. Quant au premier cas observé, étant associé à un adénome hypophysaire, ceci évoque fortement un insulinome rentrant dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1. Cette forte présomption nécessite une confirmation génétique ainsi qu'une enquête familiale.

Les insulinomes s'intègrent dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) dans 10 à 16% des cas selon les séries [1,3].

La NEM1 (OMIM\*131100 ou syndrome de Wermer) est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique dominante. Elle est caractérisée par l'association chez un même individu ou chez des sujets apparentés d'une même famille : une hyperparathyroïdie, une tumeur endocrine pancréatique ou duodénale, un adénome hypophysaire, des tumeurs fonctionnelles ou non fonctionnelles de la corticosurrénale et des tumeurs neuroendocrines bronchiques, thymiques ou gastriques.

Le gène majeur de prédisposition à la NEM1, référencé MEN1 est localisé en 11q13. Ce gène appartient à la catégorie des gènes suppresseurs de tumeurs, dont la fonction physiologique dans la cellule normale est la régulation négative de la prolifération cellulaire. Le gène *MEN1* code une protéine dénommée «ménine» qui ne possède aucune homologie avec des familles protéiques connues.

Plus de 500 mutations germinales ou somatiques différentes ont été jusque-là rapportées dans des familles et dans des cas sporadiques de NEM1. Les mutations sont distribuées sur toute la séquence codante du gène.

Des mutations non-sens sont retrouvées dans environ 20 % cas, alors que 50 % sont des insertions-délétions avec décalage du cadre de lecture, 20 % des mutations faux-sens et 7 % sont des défauts du site d'épissage. Souvent ces mutations conduisent à

une protéine tronquée ou anormale à l'origine d'une perte de fonction de la ménine. Plus de 10 % des mutations de MEN1 surviennent de novo.

Dans environ 10 % à 20% des cas de patients présentant une NEM1, on ne retrouve pas de mutations dans la région codante du gène. Ils pourraient avoir des mutations dans le promoteur ou dans des régions non traduites.

Par ailleurs, il faut noter qu'il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype [17, 18].

## VI – Conclusion

Les insulinomes sont des tumeurs rares. Cependant, elles représentent 70 à 80% de l'ensemble des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles du pancréas. Leur diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hypoglycémie associée à une sécrétion inappropriée d'insuline et leur prise en charge est principalement chirurgicale donnant une guérison complète dans la plupart des cas.

Les insulinomes sont dans la majorité des cas, solitaires, bénins et sporadiques. Ces tumeurs s'intègrent dans environ 10% des cas dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1). Cette dernière, maladie héréditaire rare à transmission autosomique dominante, est caractérisée par l'association chez un même individu ou chez des sujets apparentés d'une même famille : une hyperparathyroïdie, une tumeur endocrine pancréatique ou duodénale, un adénome hypophysaire, des tumeurs fonctionnelles ou non fonctionnelles de la corticosurrénale et des tumeurs neuroendocrines bronchiques, thymiques ou gastriques.

Le gène majeur de prédisposition à la NEM1, localisé en 11q13, appartient à la catégorie des gènes suppresseurs de tumeurs, dont la fonction physiologique dans la cellule normale est la régulation négative de la prolifération cellulaire. Le gène *MEN1* code une protéine dénommée «ménine» qui ne possède aucune homologie avec des familles protéiques connues.

Dans notre étude, étalée sur 5 ans et demi, effectuée dans le service d'anatomie pathologique du CHU de Constantine, nous avons colligé 2 cas seulement témoignant de la rareté de la maladie. Ces 2 cas étaient sporadiques pour l'un et rentrant dans le cadre de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 dans un autre cas. Leur diagnostic a été suspecté devant des épisodes d'hypoglycémies associés à des taux inappropriés d'insulinémie et de C-peptide. La prise en charge chirurgicale des 2 cas a permis une guérison jusque-là.

**Références Bibliographiques**

1. Vaidakis D, Karoubalis J *et al.* Pancreatic insulinoma : Current issues and trends. *Hepatobiliary Pancrea Dis Int.* 2010; 9: 234-241
2. Grant C. S. Insulinoma. *Best Prat Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 783-798
3. Halfdanarson, T.R, Rubin J *et al.* Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat cancer.* 2008; 15: 409-427
4. Okabayashi T, Shima Y *et al.* Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(6): 829-837
5. Melmed S, Polonsky K.S, Larsen P.R, Kronenberg H. M. Williams Text Book Of Endocrinology. 12<sup>th</sup> edition. Elsevier Saunders. 2011. ISBN: 978-1-4377-0324-5
6. Kimura W, Kiruda A *et al.* Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas: Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci.* 1991; 36: 933-942
7. Wemeau J.L. Pancréas endocrine. in *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien.* Elsevier Masson SAS. 2014 ; 157-162
8. Baudin E, Goere D, Caramella C *et al.* Tumeurs neuroendocrines du pancréas : Diagnostic, caractérisation clinique, pronostic et traitement. *EMC – Hépatologie,* 2013; 8(1) : 1-16
9. Mitry E. Tumeurs neuroendocrines digestives. *EMC – Gastroentérologie.* 2013; 8(4) : 1-13
10. Al-salamah A, Aparicio T, Cohen R. Tumeurs neuroendocrine digestives: Mise au point. *EMC – Endocrinologie – Nutrition.* 2014; 11 (1) : 1-11
11. Rindi G, Klimstra D.S *et al.* Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In F.T. Bosman *et al* editors. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon. IARC 2010. P 4-13
12. Scoazec J.Y, Couvelard A. Une nouvelle classification des tumeurs neuroendocrines digestives. *Ann Pathol.* 2011; 31 : 88-92



13. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963; 1: 238-9
14. Rindi G, Kloppel G, Caplin M, Couvelard A, de herder WW et al. TNM staging of foregut neuroendocrine tumors : 2006 ; 449 : 395-401
15. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A , Komminoth P , Korner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors : a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007 ; 451 : 757 -62
16. Sobin L, Gospodarwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley; 2009
17. Chanson P, Murat A. et al. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1. EMC, Endocrinologie – Nutrition, 2009 : 10-036-A-05
18. Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Gene Reviews*. Téléchargé le 15/05/2015  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538/> Last Update: February 12, 2015.
19. Calender A, Vercherat C, Cordier M. Le gène de la ménine (NEM1) et la physiopathologie des tumeurs neuroendocrines digestives associées à la NEM1. *Rev Med Suisse* 2001; 2358. Téléchargé le 15/05/2015  
<http://revmed.ch/rms/2001/RMS-2358/21599>
20. Cazabat L, Chanson P. Hypoglycémie et insulinome. *Ann Endoc*. 2009; 70 : S2-S11
21. Chevenne D. Insuline. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Biologie médicale*. 2003;90-10-0585
22. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-28
23. Chevenne D, Trivin F, Porquet D. Insulin assays and reference values. *Diabetes & Metabolism*. 1999 ; 25 : 459-476
24. Clark PM. Assays for insulin, proinsulin (s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem*. 1999 ; 36 : 541-564

25. De Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:33-41.
26. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:195-211.
27. McLean AM, Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:177-93.
28. Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, Videau C, Alberini JL, Richard B, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas : an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5353-60.
29. Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:213-27.
30. Christ ER, Wild D, Braendle M, Sahli R, Gloor B, Clerici T, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor imaging for the preoperative localization of insulinomas (OR25-1). In: 91st Annual Meeting of the Endocrine Society;2009;Washington, DC;2009.
31. Guettier JM, Kam A, Chang R, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1074-80.
32. Chabour F, Azzoug S, Chentli F. Les insulinomes : à propos de 9 cas. *Annales d'Endocrinologie* 75 (2014) 360–371

## Résumé

Les insulinomes sont des tumeurs qui sécrètent de l'insuline et sont responsables sur le plan clinique d'épisodes d'hypoglycémies. Elles se développent au dépend des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans dans 90% des cas et constituent les causes les plus fréquentes des tumeurs endocrines fonctionnelles du pancréas.

Elles sont bénignes dans 80% des cas et s'intègrent dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) dans 10% des cas.

L'objectif principal de notre étude est de préciser le profil biologique des cas d'insulinomes suivis au CHU Dr Benbadis de Constantine. Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Dr Benbadis de Constantine. Elle s'est étalée du 01/01/2010 au 31/05/2015.

Durant cette période, nous avons colligé 2 cas d'insulinome, ce qui correspond à une incidence de 0,4 cas / an, avec un sexe ratio de 1/1, et une moyenne d'âge de 51,5 ans. Le diagnostic a été posé devant des épisodes d'hypoglycémies avec des taux inappropriés d'insulinémie et de C-peptide. Les 2 cas retrouvés avaient une tumeur de taille inférieure à 2 cm et étaient solitaires. Le 1<sup>er</sup> cas était associé à un adénome hypophysaire, évoquant ainsi fortement un insulinome rentrant dans le cadre d'une NEM 1. Quant au 2<sup>ème</sup> cas, d'allure sporadique nécessite d'autres explorations pour le confirmer.

Mots clés : Insulinome, Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1, tumeur neuroendocrine du pancréas

## Summary

Insulinomas are tumors that secrete insulin, and are responsible -clinically speaking- for causing hypoglycemia. They are developed at the expense of the islets of Langerhans' B cells, and constitute the most frequent causes of functional pancreatic endocrine tumors.

They are benign 90% of the time. They, however, integrate in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), 10% of the time.

The main objective of our study is to precise the biological profile of the different cases of insulinoma, monitored at the CHU Dr. Benbadis of Constantine. To do so, we have realised a retrospective study at the Pathological Anatomy Department of the CHU Dr Benbadis of Constantine. It started on January, 1st, 2010 and finished on May 31st, 2015.

During This period, we have colligated two cases of insulinoma, which corresponds to an incidence of 0,4 case/year with a sex ratio of 1/1 and the age average of 51,5 years old.

The diagnosis has been confronted to episodes of hypoglycemia, accompanied with insuitable rates of insulin as well as the C-peptide.

The two discovered cases had a tumor, the size of which inferior to 2 cm. They were solitary. The first case was associated to a hypophyseal adenoma which strongly evoked an insulinoma that belongs to MEN1. The second case, however, which looked sporadic, requires other explorations to be confirmed.

Key words: Insulinoma, multiple endocrine neoplasia type1, pancreatic endocrine tumors

## ملخص

## الأنسولينوم

هو ورم يفرز الأنسولين و هو مسؤول من الجانب الإكلينيكي على حالات انخفاض مستوى السكر في الدم. و هو يتطور على مستوى الخلايا  $\beta$  المتواجدة بجزر لانجر هانس في 90% من الحالات و يمثل السبب الرئيسي للأورام الغددية الوظيفية للبنكرياس.

فهي حالات حميدة بنسبة 80% من الحالات و تدخل في نطاق الأورام الغددية المتعددة صنف 1 (NEM1) في 10% من الحالات.

الهدف الرئيسي من دراستنا هو تحديد الجانب البيولوجي في حالات الأنسولينوم المتبعة بمستشفى عبد الحميد بن باديس الجامعي بقسنطينة. ولهذا قمنا بدراسة مرجعية و التي تمت بجناح علم الأمراض التشريحية بالمستشفى الجامعي عبد الحميد بن باديس بقسنطينة و التي درست من 1 جانفي 2010 إلى 31 ماي 2015

في هذه الفترة وجدنا حالتين للأنسولينوم و هو ما معدله 0.4 حالة في العام مع معدل جنسي 1/1 و معدل عمري 51.5 عام.

التشخيص وُضع استنادا على تتابع انخفاض نسبة السكر في الدم مع نسب غير متجانسة من الأنسولين و البيبتيد C

الحالتين الموجودتين لديهما ورم بحجم أقل من 2 سم و الذي كان وحيدا. الحالة الأولى كانت إضافة إلى ورم حميد يتطور في الغدة النخامية مما يشير بقوة إلى الأنسولينوم الذي يدخل في إطار الأورام الغددية الوظيفية NEM1.

في حين أن الحالة الثانية على وتيرة متفرقة تتطلب استكشافات أخرى للتأكد منها

<b>Nom &amp; :</b> - BOULEFKHAD KHAOULA <b>Prénom</b> - SEGHIRI NARIMENE	<b>Date de soutenance :</b> <b>25/06/2015</b>
<b>TITRE :</b> Profil biologique et génétique des insulinomes	
<b>NATURE DU DIPLOME :</b> MASTER II en Génétique des Cancers	
<b>RÉSUMÉ :</b>	
<p>Les insulinomes sont des tumeurs qui sécrètent de l'insuline et sont responsables sur le plan clinique d'épisodes d'hypoglycémies. Elles se développent au dépend des cellules <math>\beta</math> des îlots de Langerhans dans 90% des cas et constituent les causes les plus fréquentes des tumeurs endocrines fonctionnelles du pancréas.</p> <p>Elles sont bénignes dans 80% des cas et s'intègrent dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) dans 10% des cas.</p> <p>L'objectif principal de notre étude est de préciser le profil biologique des cas d'insulinomes suivis au CHU Dr Benbadis de Constantine. Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Dr Benbadis de Constantine. Elle s'est étalée du 01/01/2010 au 31/05/2015.</p> <p>Durant cette période, nous avons colligé 2 cas d'insulinome, ce qui correspond à une incidence de 0,4 cas / an, avec un sexe ratio de 1/1, et une moyenne d'âge de 51,5 ans. Le diagnostic a été posé devant des épisodes d'hypoglycémies avec des taux inappropriés d'insulinémie et de C-peptide. Les 2 cas retrouvés avaient une tumeur de taille inférieure à 2 cm et étaient solitaires. Le 1<sup>er</sup> cas était associé à un adénome hypophysaire, évoquant ainsi fortement un insulinome rentrant dans le cadre d'une NEM 1. Quant au 2<sup>ème</sup> cas, d'allure sporadique nécessite d'autres explorations pour le confirmer.</p>	
<b>Mots clés :</b> <i>Insulinome, Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1, tumeur neuroendocrine du pancréas</i>	
<b>Directeur de thèse :</b> <i>Pr BENMOHAMMED Karima</i>	
<b>Laboratoire de recherche :</b> <i>Laboratoire central de biochimie CHUC</i>	

