

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1667

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Damien DOUSSE

le 14 Octobre 2020

PRISE EN CHARGE DES INSULINOMES :
LOCALISATION, TRAITEMENT CHIRURGICAL, RÉCIDIVE ET
SURVIE À LONG TERME
Expérience multicentrique française de 30 ans

Directeur de thèse : Pr Nicolas CARRERE

JURY

Monsieur le Professeur Bertrand SUC

Président

Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE

Assesseur

Monsieur le Professeur David FUKS

Assesseur

Madame le Professeur Delphine VEZZOSI

Assesseur

Madame le Docteur Marie DANJOUX DE VOLONTAT

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. PERRRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCABLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

À mon maître et Président du jury de thèse :

Monsieur le Professeur Bertrand SUC

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de chirurgie digestive des Hôpitaux de Toulouse

À mon maître et membre du jury de thèse :

Monsieur le Professeur David FUKS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Département de chirurgie digestive, Institut Mutualiste de Montsouris, Paris

À mon maître et membre du jury de thèse :

Madame le Professeur Delphine VEZZOSI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service d'endocrinologie des Hôpitaux de Toulouse

À mon maître et membre du jury de thèse :

Madame le Docteur Marie DANJOUX DE VOLONTAT

Praticien Hospitalier

Service d'anatomopathologie des Hôpitaux de Toulouse

À mon maître et directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de chirurgie digestive des Hôpitaux de Toulouse

Cette étude multicentrique n'aurait jamais pu avoir lieu sans la collaboration active et l'accueil chaleureux de l'ensemble des équipes du Département de chirurgie digestive, oncologique et métabolique de l'Institut Mutualiste de Montsouris à Paris, et du Service de chirurgie digestive et endocrinienne du Centre médico-chirurgical Magellan au CHU de Bordeaux.

Nous tenons à remercier tout particulièrement le **Pr David FUKS**, le **Pr Brice GAYET**, le **Pr Christophe LAURENT** et le **Dr Haythem NAJAH** de nous avoir permis de réaliser ce travail.



L'INSTITUT
MUTUALISTE
MONTSOURIS



CHU
Hôpitaux de
Bordeaux

SOMMAIRE

1. LISTE DES ABBRÉVIATIONS	20
2. INTRODUCTION.....	21
2.1. Rappels historiques	21
2.2. Épidémiologie.....	22
2.3. Caractéristiques tumorales	22
2.4. Physiopathologie et tumorigenèse	23
2.5. Génétiques.....	24
2.6. Diagnostic.....	25
2.6.1. Diagnostic clinique	25
2.6.2. Diagnostic biologique	27
2.6.3. Diagnostics différentiels.....	28
2.7. Diagnostic topographique préopératoire.....	29
2.7.1. Méthodes non invasives	31
2.7.2. Méthodes invasives.....	33
2.7.3. Imagerie nucléaire.....	35
2.8. Prise en charge thérapeutique	37
2.8.1. Traitement symptomatique des hypoglycémies.....	37
2.8.2. Traitement préopératoire de l'hypersécrétion insulinaire.....	37
2.8.3. Traitement chirurgical	38
2.8.4. Traitements non chirurgicaux	44
2.9. Anatomopathologie et classifications	46
2.10. Suivi.....	49
2.11. Cas particulier : insulinome sur NEM-1	49
3. OBJECTIFS.....	51
3.1. Objectif principal	51
3.2. Objectifs secondaires	51
4. PATIENTS ET MÉTHODES.....	52
4.1. Patients	52
4.2. Bilan préopératoire.....	53
4.3. Procédures chirurgicales.....	54
4.4. Résultats et complications postopératoires.....	55
4.5. Anatomopathologie	57
4.6. Suivi postopératoire.....	58
4.7. Analyses statistiques.....	59

5. RÉSULTATS.....	60
5.1. Caractéristiques des patients.....	60
5.2. Diagnostic positif	61
5.3. Diagnostic topographique	63
5.3.1 Méthodes d'imagerie préopératoire	64
5.3.2 Évolution des méthodes d'imagerie préopératoire.....	66
5.4. Traitement chirurgical.....	69
5.4.1 Exploration peropératoire	69
5.4.2 Procédure chirurgicale	72
5.4.3 Échec de prise en charge chirurgicale	79
5.5. Suites postopératoires précoces	80
5.5.1 Morbi-mortalité	80
5.5.2 Résolution de la symptomatologie	83
5.6. Anatomopathologie.....	84
5.7. Suivi à long terme et survie	88
5.7.1. Complications fonctionnelles	88
5.7.2. Récidives pancréatiques et extra-pancréatiques	88
5.7.3. Survie globale et survie sans récurrence.....	91
5.7.4. Facteurs pronostiques.....	94
6. DISCUSSION.....	95
6.1. Rappel des principaux résultats et interprétation.....	95
6.1.1. Caractéristiques des patients et diagnostic.....	95
6.1.2. Diagnostic topographique.....	96
6.1.3. Stratégie chirurgicale et résultats.....	98
6.1.4. Anatomopathologie	101
6.1.5. Survie et récurrence.....	102
6.2. Forces et faiblesses de l'étude.....	103
7. CONCLUSION.....	105
8. RÉFÉRENCES.....	106

1. LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ASA : American Society of Anesthesiologists

CHU : Centre hospitalier et universitaire

CNE : Carcinome neuroendocrine

DPC : Duodéno pancréatectomie céphalique

EEH : Écho-endoscopie haute

ENETS : European neuroendocrine tumor society

FDG : Fluorodeoxyglucose

IMM : Institut mutualiste de Montsouris

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISGPS : International Study Group of Pancreatic Surgery

NEM-1 : Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

OMS : Organisation mondiale de la santé

PG : Pancréatectomie gauche

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SPG : Spléno pancréatectomie gauche

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TNE : Tumeur neuroendocrine

TNM : Tumor – Nodes – Metastases

UICC : Union internationale contre le cancer

VHL : Von-Hippel-Lindau

VIP : Vasoactive intestinal peptide

2. INTRODUCTION

Les insulinomes sont des tumeurs neuroendocrines (TNE) rares, d'origine pancréatique, considérées comme fonctionnelles car caractérisées par une sécrétion inappropriée d'insuline, hormone hypoglycémisante, responsables d'hypoglycémie organique.

2.1. Rappels historiques

Paul Langerhans, alors étudiant en médecine, a découvert en 1869 la présence d'îlots cellulaires dans le pancréas ⁽¹⁻⁴⁾. Ce n'est qu'en 1893, que Edouard Laguesse a décrit cet îlot comme une glande à sécrétion interne ou « endocrine », et lui a donné le nom de « îlot de Langerhans » ^(1,5).

Trois ans après la découverte de l'insuline et de son effet hypoglycémiant par Banting et Best en 1921, Harris a introduit le concept d'hyperinsulinisme spontané en observant des symptômes d'hypoglycémies laissant suggérer un surdosage en insuline ^(1,2,6,7).

L'association entre un hyperinsulinisme et une tumeur fonctionnelle des cellules des îlots pancréatiques a été établie par Wilder et coll. en 1927 ^(1-3,8). Les auteurs ont rapporté la 1^{ère} opération, réalisée par W. J. Mayo, chez un patient présentant des hypoglycémies montrant un carcinome des cellules des îlots pancréatiques avec des métastases hépatiques. Le 1^{er} traitement chirurgical d'un insulinome a été effectué en 1929 par Roscoe Graham ^(1-3,9).

En 1935, Whipple et Frantz ont suggéré que les symptômes d'hypoglycémie provoqués par le jeûne associés à un taux de glucose circulant inférieur à 50mg/100cc (équivalent à 2,775mmol/l) au moment du diagnostic, et à une réversibilité des symptômes par l'administration de glucose constituaient la base du diagnostic d'insulinome, établissant ainsi la « Triade de Whipple » ^(2,3,10).

2.2. Épidémiologie

L'incidence des TNE est en augmentation progressive depuis 30 ans avec une incidence d'environ 1 contre 7 cas pour 100 000 habitants et par an entre 1973 et 2012 ⁽¹¹⁻¹³⁾.

L'insulinome est la TNE fonctionnelle d'origine pancréatique la plus fréquente. Son incidence est cependant rare, estimée entre 1 et 3 nouveaux cas par million d'habitants et par an ^(3,14-17), soit environ 70 à 200 nouveaux cas par an en France. Les principales TNE fonctionnelles du pancréas, qui représentent 34,5% des TNE pancréatiques, regroupent par ordre de fréquence les insulinomes (20,9%), les gastrinomes (8,2%), les glucagonomes (3,2%), les VIPomes (0,6%) et les somatostatинomes (0,3%) ^(3,13).

L'insulinome peut survenir à n'importe quel âge de la vie, avec un pic d'incidence entre 40 et 60 ans. Le sexe ratio est de 1,14 en faveur d'une prédominance chez la femme ^(3,14-17).

2.3. Caractéristiques tumorales

Les insulinomes sont dans 90% des cas des tumeurs de petites tailles (diamètre tumoral \leq 2cm), bien circonscrites, bénignes et solitaires. Plus de 90% des insulinomes sont sporadiques, et seulement moins de 10% sont associés à un syndrome génétique, principalement une Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM-1) (*cf chapitre 2.5. Génétiques*) ^(3,14-17).

Les insulinomes sont localisés dans le parenchyme pancréatique dans plus de 99% des cas, et répartis de manière relativement homogène dans les différentes parties du pancréas : 43% dans la tête et l'uncus, 25% dans le corps, et 32% dans la queue ^(16,17). Les insulinomes ectopiques, extra-pancréatiques, sont très rares (moins de 1%), et principalement retrouvés dans la paroi duodénale ^(18,19).

2.4. Physiopathologie et tumorigenèse

Les TNE digestives sont développées à partir des cellules neuroendocrines, d'origine épithéliale, dispersées dans tout l'appareil digestif. Ces tumeurs forment un groupe hétérogène défini selon le site d'origine, le type cellulaire affecté, le caractère fonctionnel ou non, la différenciation cellulaire, et le potentiel de progression.

Le pancréas est une glande mixte, à la fois exocrine et endocrine. Le pancréas endocrine, qui joue un rôle majeur dans le métabolisme glucidique, est constitué par les îlots de Langerhans dispersés au sein du parenchyme pancréatique. De l'ordre d'un million chez l'adulte, ces îlots ne représentent que 1 à 2% de la masse pancréatique. Ils sont constitués par 4 principaux types cellulaires sécrétant chacun une hormone spécifique.

Les TNE pancréatiques, le plus souvent bien différenciées, sont développées aux dépens des îlots endocrines du pancréas, d'où leur dénomination anglophone « *islet-cell endocrine tumors* ». Les TNE pancréatiques fonctionnelles sont également caractérisées par leur production de peptides hormonaux (insuline, gastrine, glucagon, somatostatine, vasoactive intestinal peptide (VIP)...) responsables de symptômes spécifiques.

L'insulinome est une TNE pancréatique fonctionnelle développée à partir des cellules β des îlots de Langerhans sécrétant de l'insuline. Cette sécrétion tumorale, échappant aux mécanismes de régulation de l'homéostasie glucidique, est à l'origine d'une concentration plasmatique excessive et inadaptée d'insuline. Cet hyperinsulinisme tumoral inadapté est responsable de symptômes d'hypoglycémie survenant à jeun ou au cours d'une activité physique. L'absence anormale de freinage de la sécrétion insulinaire en réponse à une hypoglycémie est particulièrement évocatrice d'un insulinome.

2.5. Génétiques

Les insulinomes s'inscrivent dans le cadre d'un syndrome de prédisposition héréditaire dans moins de 10% des cas ^(20,21) :

- **Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM-1) :**

Elle associe une hyperparathyroïdie primitive, des tumeurs surrenaliennes, hypophysaires, bronchiques ou thymiques et des TNE duodéno pancréatiques. Leurs spécificités sont détaillées dans le *chapitre 2.11. Cas particulier : Insulinome sur NEM-1.*

- **Maladie de Von-Hippel-Lindau (VHL) :**

Elle associe des hémangioblastomes rétiniens et du système nerveux central, des tumeurs rénales et pancréatiques, et des phéochromocytomes. L'insulinome est rarement associé.

- **Sclérose tubéreuse de Bourneville :**

Elle est caractérisée par des lésions cutanéomuqueuses, un retard mental, des hamartomes cérébraux et différentes pathologies tumorales.

Une recherche génétique de syndrome de prédisposition héréditaire en cas d'insulinome est recommandée devant les critères suivants ^(14,22,23) :

- Histoire familiale évocatrice
- Présence d'autres atteintes associées à ces syndromes
- Âge < 40 ans
- Insulinomes multiples ou associés à d'autres TNE duodéno pancréatiques

Une analyse génétique à la recherche des mutations des gènes de la ménine ou VHL doit être réalisée après recueil du consentement.

Les altérations génétiques impliquées spécifiquement dans la tumorigénèse des insulinomes sporadiques demeurent encore méconnues ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

2.6. Diagnostic

La prise en charge diagnostique d'un insulinome est réalisée en plusieurs étapes :

- Suspicion d'une hypoglycémie organique devant des symptômes plus ou moins évocateurs,
- Confirmation biologique de l'hypoglycémie et démonstration d'un hyperinsulinisme tumoral inadapté,
- Repérage pré et/ou peropératoire de la tumeur sécrétante.

2.6.1. Diagnostic clinique

L'insulinome est la 1^{ère} cause d'hypoglycémie chez le patient non diabétique, et la 1^{ère} cause tumorale d'hypoglycémie ^(27,28). Les symptômes classiquement révélateurs d'un insulinome sont ceux d'une hypoglycémie organique spontanément résolutive après administration de glucose.

Les signes cliniques d'hypoglycémie sont multiples, variables et totalement aspécifiques. Ils sont classés en deux groupes selon leur mécanisme (*Tableau 1*) ⁽¹⁶⁾ :

- Les **signes neuroglucopéniques** témoignent d'une souffrance des cellules cérébrales. Dans les formes les plus graves, les patients peuvent présenter des crises comitiales ou des comas hypoglycémiques.
- Les **signes adrénérgiques** résultent de la sécrétion de catécholamines et de glucagon secondaires à l'activation du système nerveux autonome en réponse à une hypoglycémie profonde $\leq 0.55\text{g/L}$.

Tableau 1 : Signes cliniques de l'hypoglycémie

Signes neuroglucopéniques	Signes adrénérgiques
Confusion	Sueurs
Troubles visuels	Tremblements
Asthénie	Anxiété
Céphalées	Palpitations
Troubles du comportement	Tachycardie
Troubles du langage	Pâleur
Amnésie	Faim douloureuse
Déficit neurologique	
Trouble de la conscience	
Comitialité	
Coma	

Le diagnostic étiologique est orienté par l'examen clinique, recherchant à faire la distinction entre une hypoglycémie organique et une hypoglycémie iatrogène ou fonctionnelle. L'hypoglycémie organique survient classiquement en période de jeûne mais peut parfois survenir en postprandial. Elle s'accompagne d'une prise de poids récente, liée à la répétition des épisodes de resucrage ^(29,30).

La triade de Whipple est très évocatrice du caractère organique des hypoglycémies ⁽¹⁰⁾ :

- Signes neuroglucopéniques majeurs à jeun
- Glycémie inférieure à 0.50g/L (2.7mmol/L)
- Résolution rapide des symptômes après administration de glucose

La diversité de la symptomatologie et l'absence de spécificité expliquent les errances diagnostiques fréquentes pouvant même faire porter par erreur des diagnostics neurologiques (comitialité) ou psychiatriques. Le délai moyen entre les premières manifestations cliniques et la confirmation du diagnostic d'insulinome est d'environ 18 mois, pouvant aller jusqu'à plusieurs années ^(2,3,16,17).

2.6.2. Diagnostic biologique

Une fois le diagnostic d'insulinome évoqué sur des arguments cliniques, la confirmation du diagnostic est biologique.

L'observation d'un épisode clinique d'hypoglycémie permettant de mesurer simultanément la glycémie par une méthode fiable est une situation très rare. Des épreuves dynamiques basées sur un jeûne prolongé en milieu hospitalier sous surveillance stricte sont alors effectuées pour confirmer le diagnostic d'hypersécrétion insulinaire inadaptée.

L'épreuve de jeûne de 72 heures a été le gold standard pour le diagnostic positif et étiologique d'une hypoglycémie organique pendant de nombreuses années. Elle confirme le diagnostic dans 99% des cas. L'absence de signes d'hypoglycémie après un jeûne de 72 heures exclut l'hypothèse d'un insulinome ⁽³¹⁻³³⁾. L'épreuve de jeûne de 72 heures a été récemment remplacée par un test de 48 heures par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), permettant une meilleure reproductibilité et un moindre coût.

Selon les recommandations de l'European Neuroendocrine Tumor society (ENETS), le diagnostic d'insulinome peut être établi de manière absolue en présence des 6 critères suivants ⁽³⁴⁾ :

- Glycémie documentée $\leq 3\text{mmol/l}$ ($\leq 55\text{mg/dl}$).
- Insulinémie concomitante $\geq 3\ \mu\text{U/l}$ ($\geq 18\ \text{pmol/l}$).
- Taux sériques de peptide C $\geq 0,6\ \text{ng/ml}$ ($0,2\ \text{nmol/l}$).
- Taux sériques de pro insuline $\geq 5\ \text{pmol/l}$.
- Taux sériques de β -hydroxybutyrate $\leq 2.7\text{mmol/l}$.
- Absence de sulfonilurée dans le plasma et/ou l'urine.

L'épreuve de jeûne doit se dérouler en milieu hospitalier spécialisé sous surveillance stricte dans des conditions standardisées. Elle est pratiquée sur trois jours, avec un jeûne complet (eau autorisée, café, thé et tabac interdits). Un cathéter veineux est mis en place permettant la réalisation de prélèvements et la perfusion immédiate de glucose en cas de trouble de la conscience. Les taux sériques de glucose, d'insuline, de peptide C et de pro insuline sont collectés toutes les 6 heures ou en cas de malaise. L'épreuve est arrêtée si le patient développe une hypoglycémie inférieure à 0.4g/l ou en cas de survenue de signes neuroglucopéniques, après réalisation des prélèvements sanguins. En présence d'un insulinome, l'épreuve est interrompue le plus souvent prématurément dès les premières 24 heures.

2.6.3. Diagnostics différentiels

Les différentes causes d'hypoglycémies sont schématiquement réparties en 2 groupes :

- Les hypoglycémies avec insulinémie normale basse chez les patients non diabétiques,
- Les hypoglycémies avec hyperinsulinisme.

Tableau 2 : Diagnostics différentiels et variations biologiques en fonction des étiologies des hypoglycémies organiques

	Glycémie	Insulinémie	Peptide C	Proinsuline	Sulfonylurées	Ac anti-insuline
Insulinome	↘	↗	↗	↗	Indosable	Négatif
Prise cachée d'insuline	↘	↗	Indosable	Indosable	Indosable	Négatif
Prise cachée de sulfamides	↘	↗	↗	↗	↗	Négatif
Hypoglycémie auto-immune	↘	↗	↗	↗	Indosable	Positif
Tumeur sécrétant de l'IGF2	↘	↘	↘	↘	Indosable	Négatif

Les 2 principaux diagnostics différentiels des insulinomes sont représentés par les hypoglycémies « factices » secondaires à la prise cachée d'insuline ou de sulfonylurées.

Les différents résultats de l'épreuve de jeûne selon les étiologies des hypoglycémiques liées à un hyperinsulinisme sont présentés dans le *Tableau 2*. Les résultats biologiques des hypoglycémies liées à des prises cachées de sulfonylurées étant similaires à ceux des insulinomes, il est nécessaire de réaliser un dosage plasmatique ou urinaire des sulfonylurées en fin d'épreuve de jeûne et à la moindre suspicion clinique.

L'hyperplasie des îlots de Langerhans ou nésioblastose est une pathologie rare responsable d'hypoglycémies avec hyperinsulinisme. Elle est caractérisée par une hypertrophie des cellules β des îlots de Langerhans. Cette entité demeure encore à ce jour controversée, avec des mécanismes physiopathologiques méconnus. Elle apparaît le plus souvent dans l'enfance et exceptionnellement à l'âge adulte, avec une prédominance masculine ⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Les hypoglycémies surviennent principalement en période postprandiale avec des symptômes neuroglucopéniques toujours présents. Généralement négative, l'épreuve de jeûne peut dans certains cas identifier un profil biologique en faveur d'un hyperinsulinisme endogène posant à tort le diagnostic d'insulinome. Le bilan d'imagerie standard ne permet pas de localiser les lésions, cependant les dosages étagés de l'insuline après cathétérisme des vaisseaux pancréatiques confirment l'origine pancréatique de l'hyperinsulinisme en montrant un gradient de sécrétion d'insuline dans le(s) territoire(s) atteint(s) (forme diffuse ou focale) ^(35,37).

2.7. Diagnostic topographique préopératoire

Le diagnostic topographique de l'insulinome n'est envisagé que dans un second temps, après confirmation clinico-biologique d'un hyperinsulinisme tumoral inadapté. La localisation tumorale exacte est primordiale pour le chirurgien car elle conditionnera la prise en charge chirurgicale, traitement de référence des insulinomes.

La taille des insulinomes inférieure à 2cm dans 90% des cas ainsi que leur distribution aléatoire dans le parenchyme pancréatique rendent le diagnostic de localisation problématique, justifiant le recours à différentes techniques de localisation. Ces techniques sont réalisées en préopératoire et/ou en peropératoire.

Les méthodes d'imagerie préopératoire peuvent être divisées en 2 types, non invasives réalisées en 1^{ère} intention et invasives utilisées en 2^{ème} intention en cas de négativité des méthodes non invasives. Les techniques de localisation peropératoire seront détaillées dans le chapitre 2.8.8 *Traitement chirurgical*.

Une revue systématique récente de la littérature a évalué l'utilisation et les performances diagnostiques des différentes techniques de localisation des insulinomes dans 2 379 cas publiés de 2000 à 2011 (*Tableau 3*)⁽¹⁷⁾.

Tableau 3 : Utilisation et sensibilité des différentes méthodes de localisation préopératoire des insulinomes à partir des années 2000 d'après Mehrabi et coll. (17)

Méthodes préopératoire	Taux d'utilisation (%)	Taux de localisation correcte (%)	Nombre d'études	Sensibilité [Range] (%)	Sensibilité moyenne (%)
• Non invasive					
Échographie	53,3	39,6	29	0 – 86,5	34,4
TDM	52,7	54,9	42	2 – 95,3	53,7
IRM	18,2	54,1	30	0 – 100	57,7
• Invasive					
Angiographie	31,5	64,6	23	16,7 – 100	58,2
Écho-endoscopie	26	74,3	32	27 – 100	75,5
Cathétérisme portal + dosage étagée de l'insuline	2,7	84,4	7	0 – 100	88,7
Test de stimulation par injection intra-artérielle de calcium	10,9	82,2	18	62,5 – 100	85,3
• Nucléaire					
Scintigraphie des récepteur à la somatostatine	1,6	29,7	3	0 – 100	32,3

TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique

2.7.1. Méthodes non invasives

- **Échographie pancréatique par voie abdominale trans-pariétale :**

Actuellement peu utilisée, l'échographie abdominale permet une localisation tumorale exacte dans seulement un tiers des cas ^(33,38). Cependant, cette sensibilité est à nuancer en raison du caractère opérateur-dépendant de cet examen, de l'expertise locale et du morphotype du patient. L'aspect typique est celui d'une lésion hypo-échogène bien limitée. De meilleurs résultats sont décrits avec l'échographie de contraste où la sensibilité varie de 75 à 86.5% ⁽¹⁷⁾.

- **Tomodensitométrie (TDM) :**

La TDM doit être réalisée en coupes fines du pancréas avec une phase artérielle tardive ou pancréatique et une phase veineuse portale ^(17,39). Classiquement, les insulinomes sont des tumeurs hyper-vascularisées visibles sous la forme d'un nodule bien limité, isodense ou spontanément hypodense sans injection de produit de contraste, hyperdense après injection à la phase artérielle tardive. Cette hyperdensité persiste de façon amoindrie à la phase portale, pour devenir isodense au temps tardif (*Figure 1*). Des calcifications ou un centre nécrotique peuvent également être observés pour les lésions volumineuses ⁽⁴⁰⁾.

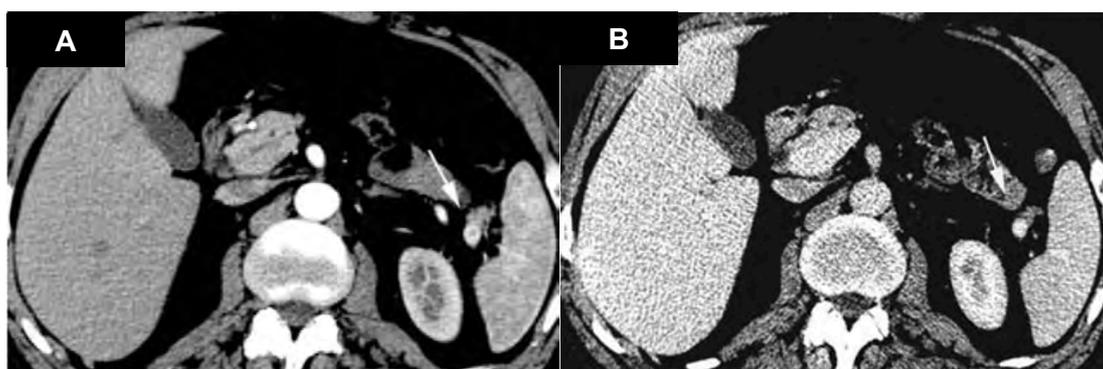


Figure 1 : Coupe axiale de TDM à la phase artérielle (A) et portale (B) montrant la présence d'un nodule infra-centimétrique bien limité de la queue du pancréas hypervascularisé (flèches) ⁽⁴⁰⁾

La TDM est également réalisée pour le bilan d'extension, à la recherche notamment de lésions secondaires hépatiques et/ou ganglionnaires.

Les métastases hépatiques sont hyper-vascularisées, mieux visibles au temps artériel.

- **Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'IRM a une meilleure sensibilité pour l'identification des insulinomes pancréatiques de petite taille comparée aux autres techniques d'imagerie non invasives. Cependant, elle ne représente pas encore l'examen de 1^{ère} intention pour la localisation des insulinomes, en raison de sa disponibilité et de la compliance nécessaire du patient ^(17,41,42).

Les séquences de cholangio-pancréato-IRM permettent également d'analyser les rapports de la tumeur avec les structures canalaire (canal pancréatique principal, cholédoque) guidant ainsi la prise en charge chirurgicale. De plus, l'IRM avec injection de gadolinium et séquences de diffusion est plus sensible que la TDM pour la détection des métastases hépatiques.

Classiquement, il est observé sur la séquence T1 avec saturation du signal de la graisse un très bon contraste entre la tumeur en hyposignal et le parenchyme pancréatique en hypersignal spontané. Après injection de gadolinium, la tumeur se réhausse de façon comparable au parenchyme pancréatique, diminuant le contraste lésion/pancréas. À la phase tardive, la tumeur réapparaît en hypersignal par rapport au parenchyme pancréatique. Sur les séquences T2 et en diffusion, l'insulinome apparaît en hypersignal (*Figure 2*) ⁽⁴⁰⁾.



Figure 2 : Coupes axiales d'IRM montrant un nodule de la partie proximale de la queue du pancréas avec un très bon contraste lésion/pancréas (flèches) sur les séquences T1 (A) et T2 (B) sans injection de produit de contraste avec saturation du signal de la graisse. À noter une hypertrophie de la surrénale (têtes de flèches) devant faire rechercher un syndrome de NEM-1 ⁽⁴⁰⁾

2.7.2. Méthodes invasives

Les procédures invasives préopératoires sont recommandées en seconde intention en cas d'échec de localisation de l'insulinome par les méthodes non invasives.

L'artériographie sélective et le cathétérisme veineux portal par voie trans-hépatique avec dosages étagés de l'insuline ont été abandonnés par la plupart des équipes du fait d'une part d'une faible sensibilité par rapport aux méthodes modernes dans les études récentes, et d'autre part, car considérés comme trop coûteuses, invasives et difficiles techniquement ⁽¹⁷⁾.

- **Écho-endoscopie haute (EEH) :**

L'EEH est recommandée dans le bilan préopératoire des TNE pancréatiques afin d'évaluer la taille tumorale, les rapports de la tumeur aux vaisseaux et au canal pancréatique principal, et pour guider d'éventuelles biopsies tumorales. Elle est réalisée le plus souvent en 2^{ème} intention, après échec de localisation tumorale par les méthodes d'imageries non invasives. La combinaison d'une EEH et d'une TDM permet une localisation tumorale exacte dans environ 98% des cas ^(17,43,44).

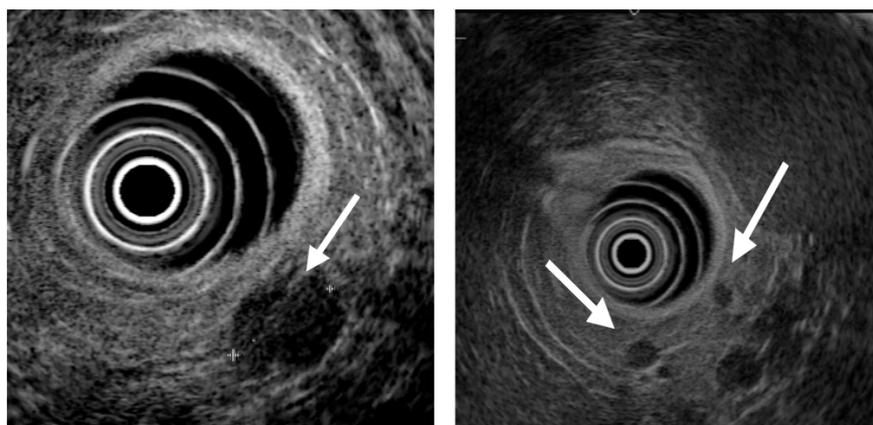


Figure 3 : Image échographique typique d'insulinomes : (A) nodule hypo-échogène bien défini de 15mm du corps du pancréas ; (B) 2 nodules de moins de 5 mm de la queue du pancréas (flèches) ⁽⁴⁵⁾

Cet examen invasif est réalisé sous anesthésie générale, en décubitus latéral gauche. La proximité du pancréas avec la face postérieure de l'estomac permet une exploration de l'ensemble du pancréas avec une très haute définition de l'image, permettant de localiser des lésions de moins de 5mm de diamètre. L'aspect échographique est celui d'une lésion hypo-échogène, bien limitée et arrondie (Figure 3) ⁽⁴⁵⁾.

- **Test de stimulation par injection intra-artérielle sélective de calcium**

Cette méthode dynamique, développée par Doppman et al. en 1989 ⁽⁴⁶⁾, repose sur le principe que le calcium stimule la libération d'insuline par les cellules β hyperfonctionnelles (insulinome ou nésidioblastose), mais pas par les cellules β normales.

Elle consiste en une artériographie sélective du pancréas avec injection de gluconate de calcium dans toutes les artères à destinée pancréatique. L'insulinémie est mesurée dans les veines sus hépatiques avant et après injection de calcium (à 30, 60, 90 et 120 secondes). Une augmentation de plus de 2 fois de la concentration d'insuline permet de localiser l'insulinome avec une sensibilité élevée de 85,3% (Figure 4). Ce test de stimulation a été recommandé chez les patients avec au moins 2 échecs de localisation par les méthodes d'imagerie non invasives ^(17,47,48).

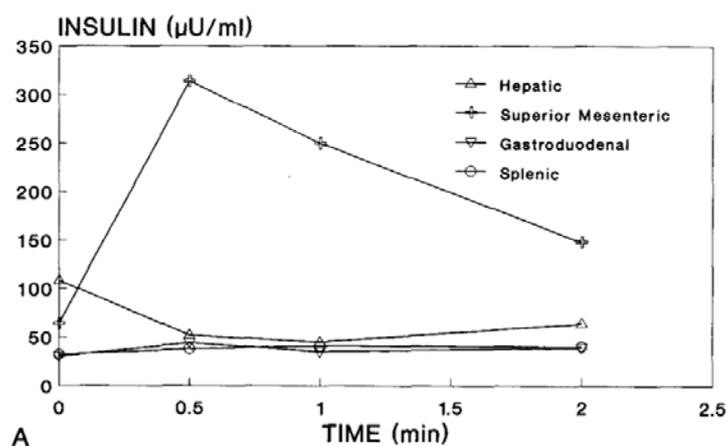


Figure 4 : Test de stimulation chez un patient avec un insulinome : élévation rapide et de courte durée de l'insuline dans l'échantillon prélevé à 30 secondes dans la veine sus hépatique droite après injection de calcium dans l'artère mésentérique supérieure. Patient traité par une énucléation d'un insulinome de 15mm dans la tête du pancréas ⁽⁴⁶⁾

Ces 2 méthodes ont des inconvénients similaires (techniques invasives, opérateur dépendant, nécessité d'un plateau technique), mais possèdent des avantages propres. Le test de stimulation est de meilleure sensibilité pour la détection des insulinomes dans la queue du pancréas, alors que l'EEH évalue les rapports de la tumeur aux vaisseaux et au canal pancréatique principal guidant la stratégie chirurgicale. Aucune recommandation ne permet de choisir entre l'EEH et/ou un test de stimulation, même si l'EEH est actuellement l'examen invasif de 1^{ère} intention.

2.7.3. Imagerie nucléaire

- **TEP au ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) :**

La tomographie par émission de positons (TEP) au ¹⁸F-FDG est indiquée pour l'imagerie des TNE peu différenciées ou à index de prolifération élevé. Cette technique est donc peu utilisée pour les insulinomes, en raison de leur caractère bien différencié et de leur faible index de prolifération.

- **Scintigraphie à l'¹¹¹Indium-Pentetreotide (Octréoscan®) :**

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine utilisant un analogue de la somatostatine marqué à l'Indium 111, appelée aussi Octréoscan®, est l'examen de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi des TNE avec une sensibilité de 80% ⁽⁴⁹⁾. L'imagerie typique est une hyperfixation.

Cependant, comme la plupart des insulinomes n'expriment pas les récepteurs de la somatostatine de type 2, l'Octréoscan® permet de les localiser chez seulement 29,7% des patients, avec une sensibilité faible d'environ 30% ⁽¹⁷⁾.

- **TEP au ⁶⁸Ga-DOTA peptide :**

De nouvelles techniques d'imagerie nucléaire des récepteurs à la somatostatine ont été développées depuis les années 2000. Elles associent une TEP à de nouveaux radionucléides couplés à un analogue de la somatostatine : ⁶⁸Gallium-DOTA-peptide (-TOC, -NOC, -TATE). La TEP Gallium a une meilleure sensibilité que l'Octréoscan grâce à une meilleure résolution spatiale liée à la TEP et à une meilleure affinité de l'analogie des récepteurs de la somatostatine de type 2 ^(50,51). La TEP Gallium est considérée comme une imagerie complémentaire pour les insulinomes non localisés par le bilan morphologique standard ^(52,53).

- **TEP à l'Exendine GLP-1R :**

Les récepteurs glucagon-like peptide de type 1 (GLP-1R) sont surexprimés in vitro dans les insulinomes ⁽⁵⁴⁾. La TEP GLP-1 au ⁶⁸Ga-NOTA-Exendine-4 a une sensibilité de 95 à 100%, et une spécificité de 25% (Figure 5). Sa faible spécificité limite son indication aux insulinomes non décelés par les examens morphologiques précédemment décrits, et pour le diagnostic d'exceptionnels insulinomes ectopiques non repérés ⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾.

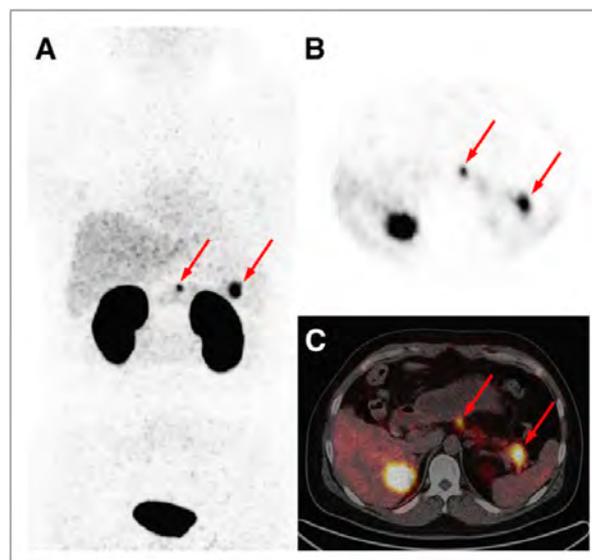


Figure 5 : TEP au ⁶⁸Ga-NOTA-Exendine en reconstruction MIP (A), en coupe axiale (B), et couplée au scanner (C) montrant 2 insulinomes dans la queue et l'isthme du pancréas chez un patient de 33 ans atteint de NEM-1 ⁽⁵⁵⁾

2.8. Prise en charge thérapeutique

2.8.1. Traitement symptomatique des hypoglycémies

Le traitement symptomatique de l'hypoglycémie 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.

2.8.2. Traitement préopératoire de l'hypersécrétion insulinaire

Le contrôle préopératoire de l'hypersécrétion insulinaire vise à réduire le risque d'apparition d'hypoglycémies majeures en attendant la chirurgie. Il associe une éducation thérapeutique avec des règles hygiéno-diététiques à des traitements médicamenteux anti-sécrétoires :

- **Règles hygiéno-diététiques :**

Pour la prévention de l'hypoglycémie, il est conseillé à tous les patients présentant un insulinome de fractionner les repas et de suivre un régime alimentaire enrichi en sucre lent. Une conduite à tenir est donnée au patient et à son entourage en cas de survenue d'une hypoglycémie (reconnaissance des symptômes, mesure de la glycémie capillaire et ingestion de soluté sucré).

- **Diazoxide :**

Le Diazoxide (Proglycem®) est un sulfamide hyperglycémiant prescrit en première intention pour contrôler l'hypersécrétion insulinaire en attente de la chirurgie. La posologie varie de 50 à 1500mg par jour. Son mode d'action est détaillé dans le paragraphe 2.8.4 *Traitements non chirurgicaux*.

- **Analogues de la somatostatine :**

Les analogues de la somatostatine constituent une alternative au Diazoxide en seconde ligne du contrôle symptomatique. Son action est détaillée dans le paragraphe 2.8.4 *Traitements non chirurgicaux*.

2.8.3. Traitement chirurgical

L'exérèse chirurgicale est le traitement de référence de l'insulinome, représentant le seul traitement curatif à ce jour. Les traitements non chirurgicaux sont réservés aux patients non résécables (insulinome malin avec des métastases non résécables) ou non opérables, et aux patients qui refusent la chirurgie.

A. Exploration et diagnostic topographique peropératoire

Comme toutes les méthodes de diagnostic topographique préopératoire n'ont pas une sensibilité de 100%, la localisation peropératoire de l'insulinome est primordiale pour planifier la stratégie chirurgicale (chirurgie d'épargne parenchymateuse ou pancréatectomie standard), surtout si les insulinomes sont multiples.

Tableau 4 : Utilisation et sensibilité des différentes méthodes de localisation peropératoire des insulinomes à partir des années 2000 d'après Mehrabi et coll. ⁽¹⁷⁾

Méthode peropératoire	Taux d'utilisation (%)	Taux de localisation correcte (%)	Nombre d'études	Sensibilité [Range] (%)	Sensibilité moyenne (%)
Inspection + Palpation	25	82	11	41,7 – 96,4	81,1
Échographie peropératoire	26,5	92,4	25	62,5 – 100	90
Monitoring peropératoire de la glycémie	1,8	77,3	2	25,8 – 100	71,9

Les techniques de localisation peropératoire comprennent l'inspection, la palpation, l'échographie peropératoire et le monitoring peropératoire continu de la glycémie. Leurs utilisations et leurs performances diagnostiques ont été analysées dans une revue systématique récente de la littérature (*Tableau 4*)⁽¹⁷⁾.

- **Inspection et palpation de l'insulinome**

Une exploration de l'ensemble de la cavité abdominale doit être réalisée quel que soit la voie d'abord afin d'éliminer une possible localisation secondaire. L'ouverture de l'arrière cavité des épiploons permet de visualiser la face antérieure du pancréas. Le pancréas entier est complètement exposé et soigneusement visualisé au moment de l'exploration. La couleur brune rougeâtre des insulinomes est particulièrement utile pour les lésions superficielles.

Par laparotomie, une palpation bi-manuelle de l'ensemble du parenchyme pancréatique doit être effectuée après mobilisation de la tête du pancréas par la manœuvre de Kocher et après une mobilisation du corps et de la queue du pancréas.

- **Échographie peropératoire**

L'échographie peropératoire permet une localisation tumorale précise avec une excellente sensibilité (90%), par laparoscopie et par laparotomie (*Figure 6*)^(17,59). De plus, elle évalue la morphologie de la tumeur, ses rapports avec les structures canalaire (canal pancréatique principal, cholédoque, vaisseaux) et permet de rechercher des lésions multiples ou secondaires. Ces données sont nécessaires pour choisir la meilleure procédure chirurgicale.

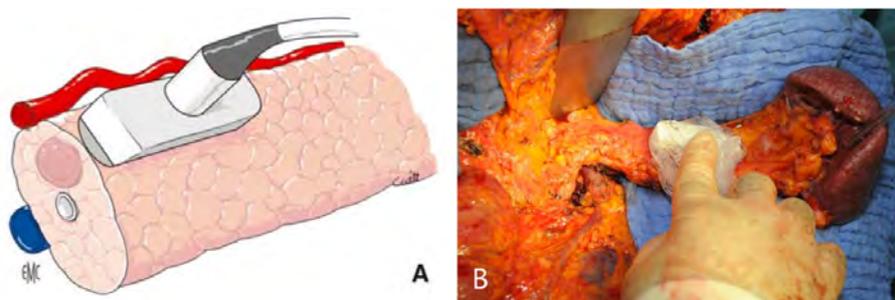


Figure 6 : Schéma⁽⁶⁰⁾ et photo⁽¹⁷⁾ de la réalisation d'une échographie peropératoire

- **Monitoring peropératoire continu de la glycémie**

Cette méthode est utile pour localiser les insulinomes multiples. Un prélèvement de 3 à 5mL de sang veineux est réalisé avant et après exérèse de la tumeur. La mise en évidence d'un rebond glycémique (augmentation de 30mg/dl) au cours des 30 premières minutes confirme l'élimination de tout tissu tumoral hyper-sécrétant. L'absence de rebond glycémique traduit la persistance d'insulinomes occultes ⁽¹⁷⁾.

B. Techniques chirurgicales

En chirurgie pancréatique, plusieurs procédures chirurgicales sont possibles. L'insulinome étant dans plus de 90% des cas une tumeur unique, de petite taille (inférieure à 20mm) et bénigne, l'indication opératoire est en règle générale une chirurgie d'épargne parenchymateuse principalement l'énucléation pancréatique ⁽⁶¹⁾.

- **Énucléation pancréatique**

Une énucléation pancréatique est indiquée pour toutes les tumeurs de petites tailles (généralement inférieure à 2 ou 3 cm), superficielles, situées à plus de 2 ou 3 mm du canal pancréatique principal sur le bilan morphologique pré et peropératoire, et en l'absence de signe de malignité (*Figure 7*) ^(60,61).

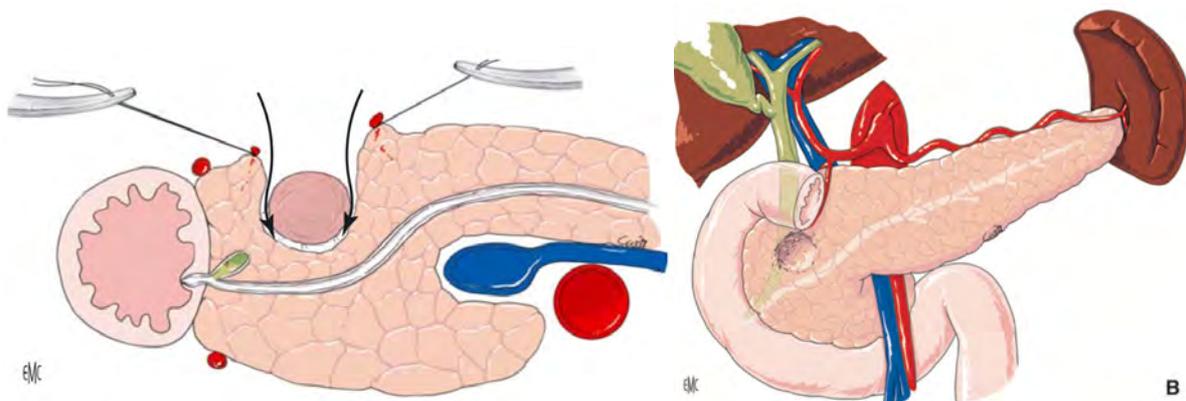


Figure 7 : Représentation schématique de l'énucléation d'une tumeur céphalique à distance des structures canales ⁽⁶⁰⁾

Lorsque la tumeur est profondément enchâssée dans le pancréas et/ou située à proximité du canal pancréatique principal (moins de 2 – 3 mm), l'énucléation représente un très haut risque de fistule pancréatique.

Selon la topographie de la lésion (Figure 8), il peut se discuter différentes alternatives chirurgicales ⁽⁶²⁾ :

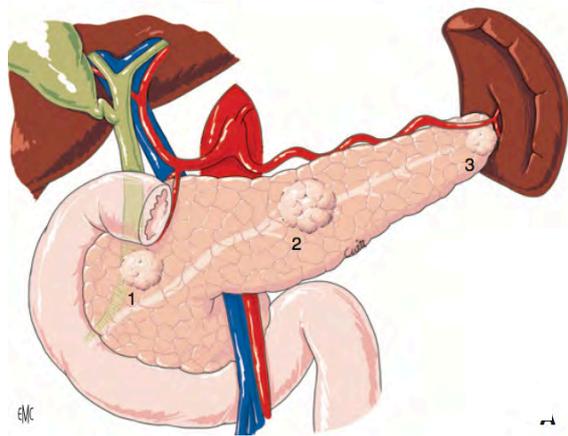


Figure 8 : Procédures chirurgicales à proposer selon la localisation et les rapports de la tumeur (lésions n°1, n°2 et n°3) ⁽⁶²⁾

- **Duodéno pancréatectomie céphalique**

La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) est réservée pour les insulinomes de la tête non accessibles à une énucléation en raison d'une localisation profonde au contact du canal pancréatique principal, ou suspecte de malignité (Lésion n°1 Figure 8) (Figure 9) ⁽⁶³⁾.

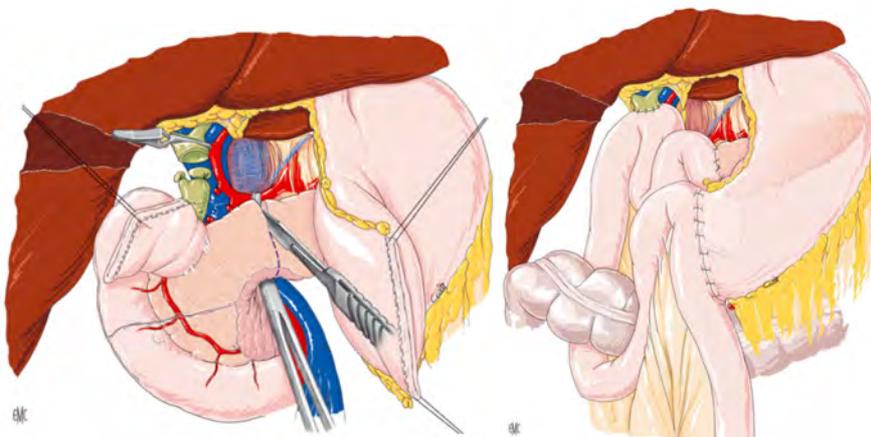


Figure 9 : Schéma d'une duodéno pancréatectomie céphalique avec reconstruction selon Child ⁽⁶³⁾

- **Pancréatectomie médiane**

Pour éviter une résection extensive du pancréas pour un insulinome de l'isthme ou du corps non énucléable et les risques à long terme d'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine, une pancréatectomie médiane peut être effectuée (*Lésion n°2 Figure 8*) (*Figure 10*)⁽⁶²⁾.

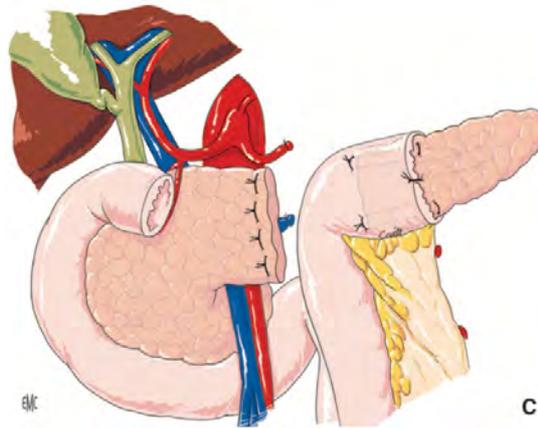


Figure 10 : Représentation schématique d'une pancréatectomie médiane⁽⁶²⁾

- **Pancréatectomie gauche avec conservation splénique**

Une pancréatectomie gauche (PG) avec conservation splénique est indiquée pour les insulinomes du corps ou de la queue en contact avec le canal pancréatique principal, ou si suspicion de malignité en pré ou en peropératoire^(61,64). Deux variantes sont décrites, la PG avec conservation des vaisseaux spléniques et de la rate, et la PG avec conservation splénique sans conservation des vaisseaux spléniques (technique de Warshaw) (*Figure 11*).

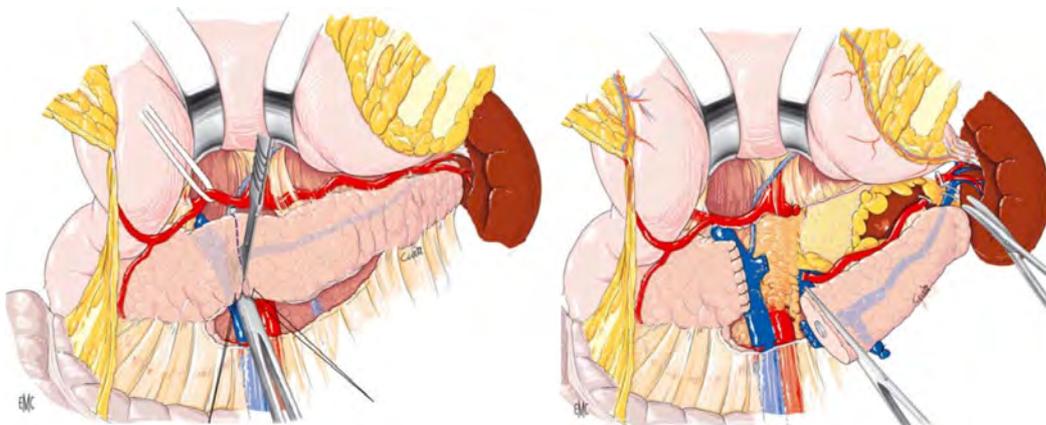


Figure 11 : Représentation schématique d'une pancréatectomie gauche avec conservation splénique sans conservation des vaisseaux splénique (Technique de Warshaw)⁽⁶⁴⁾

- **Pancréatectomie caudale**

Une pancréatectomie caudale est indiquée si l'insulinome est de siège distal dans la queue du pancréas (*Lésion n°3 Figure 8*) (*Figure 12*). Cette technique est considérée comme une chirurgie d'épargne parenchymateuse ⁽⁶⁴⁾.

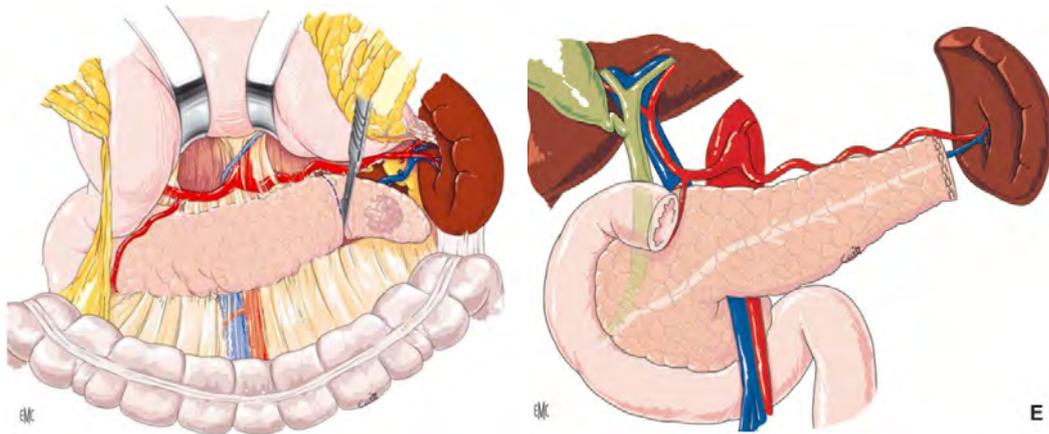


Figure 12 : Représentation schématique d'une pancréatectomie caudale ^(62,64)

- **Splénopancréatectomie gauche**

Une splénopancréatectomie gauche (SPG) est à réaliser pour les insulinomes du corps ou de la queue du pancréas lorsqu'une chirurgie d'épargne parenchymateuse ne peut être effectuée, en cas de suspicion de malignité.

C. Voies d'abord

La laparotomie reste la voie d'abord de référence. Il n'existe à ce jour aucune étude contrôlée randomisée comparant les pancréatectomies par laparoscopie et par laparotomie, exceptée pour les SPG et les DPC. Cependant, les meilleures indications pour une approche par laparoscopie semblent être les lésions bénignes ou à faible potentiel de malignité nécessitant une résection pancréatique sans reconstruction (énucléation ou pancréatectomie gauche) ^(17,61,65).

La laparoscopie est une voie d'abord sûre et faisable, dont les avantages en principe sont une durée d'hospitalisation plus courte, une réduction de la morbidité non spécifique et esthétique. Les inconvénients sont représentés par les difficultés techniques et de localisation tumorale puisque la palpation n'est pas réalisable. Néanmoins, l'échographie peropératoire en coelioscopie est faisable et permet de repérer la lésion dans 90% des cas ^(59,66).

2.8.4. *Traitements non chirurgicaux*

Les alternatives thérapeutiques à la chirurgie sont réservées aux patients non candidats à la chirurgie ou refusant la chirurgie, pour le contrôle de l'hypersécrétion.

A. Traitements anti-sécrétoires

- ***Diazoxyde***

Le diazoxycide est le traitement symptomatique de première intention, administré à la posologie de 50 à 1500mg par jour. Il s'agit d'un sulfamide non diurétique de la famille des benzothianines qui contrôle la sécrétion d'insuline via l'ouverture des canaux potassiques. Son action est rapide mais inconstante, observée dans 50% des cas d'insulinome. Des effets secondaires surviennent chez la moitié des patients (palpitations, nausées, anorexie, hirsutisme et rétention hydrosodée). En cas d'inefficacité, son arrêt est recommandé ⁽⁶⁷⁾.

- ***Analogues de la somatostatine***

Les analogues de la somatostatine constituent une alternative au diazoxide en seconde intention du fait de leur action rapide et de leur bonne tolérance. Leur action est basée sur l'inhibition des récepteurs à la somatostatine SST2 et SST5 dans les cellules Langerhansiennes des insulinomes. L'administration est réalisée en sous cutanée à des doses

de 150 à 2000 µg par jour, suivi par une injection intramusculaire de forme à libération prolongée toutes les 2 ou 4 semaines en cas d'efficacité prouvée ⁽⁶⁷⁾.

- **Évérolimus**

L'évérolimus est conseillé en 3^{ème} ligne en cas d'échec ou d'intolérance au diazoxyme et/ou aux analogues de la somatostatine ^(68,69). Son efficacité rapide obtenue en quelques jours, est liée à l'inhibition de la voie APK/Pi3K/mTOR anormalement activée dans les insulinomes bloquant la croissance et la prolifération des cellules tumorales.

Les autres traitements médicamenteux possibles sont les corticostéroïdes avec des résultats ambivalents et des effets secondaires importants.

A. Radiofréquence par écho-endoscopie

La thermoablation par radiofréquence sous guidage écho-endoscopique a été rapportée dans de multiples séries de cas comme une technique faisable, sûre et reproductible. Cependant, elle est toujours en cours d'évaluation (suivi à long terme, récurrence) et n'est pas recommandée en routine ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. Une série prospective française réalisée sous l'égide de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) semble confirmer de bons résultats avec un total de 14 TNE ablatées (diamètre moyen de 13,1 mm, range 10 – 20 mm) et suivies pendant 1 an avec une réponse tumorale complète dans 86% des cas ⁽⁷²⁾.

Les traitements anti-tumoraux des insulinomes malins métastatiques comprenant des traitements locorégionaux (chirurgie, chimioembolisation hépatique, thermo-ablation, transplantation hépatique et radiothérapie externe) et des traitements systémiques (analogue de la somatostatine, chimiothérapie, radiothérapie métabolique et thérapie ciblée) ne sont pas détaillés dans ce rapport.

2.9. Anatomopathologie et classifications

L'examen anatomopathologique et immunohistochimique affirme le diagnostic de TNE, le degré de différenciation, le grade histologique et le stade *Tumor - Nodes - Metastases* (TNM).

Les TNE sont classées selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2019 - 5^{ème} édition ⁽⁷⁴⁾, en fonction du grade histologique et du degré de différenciation cellulaire (*Tableau 5*).

Tableau 5 : Classification 2019 des tumeurs neuroendocrines selon l'Organisation Mondiale de la Santé ⁽⁷⁴⁾

	Indice de prolifération Ki 67	Indice mitotique
Grade 1 (G1)	< 3%	< 2
Grade 2 (G2)	3 % – 20%	2 – 20
Grade 3 (G3)	> 20%	> 20

	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différenciée
TNE G2	G2	Bien différenciée
TNE G3	G3	Bien différenciée
CNE	G3	Peu différenciée à grandes cellules ou petites cellules

TNE : tumeur neuroendocrine ; CNE : carcinome neuroendocrine ; G : grade tumoral ; Indice mitotique exprimé en nombre de mitoses par mm²

L'index de prolifération Ki67 est déterminé en immunohistochimie par comptage d'au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage (hot-spots). L'indice mitotique est exprimé comme le nombre de mitoses par 2mm² (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40), et est déterminé par le comptage de 50 champs de 0,2mm².

Le grade histologique final est basé sur celui des deux indices de prolifération classant la lésion dans la catégorie de plus haut grade. Les carcinomes neuroendocrines (CNE) sont considérés comme de haut grade (G3) par définition.

La grande majorité des insulinomes se présentent comme des TNE bien différenciées de grade 1, mais ils peuvent parfois appartenir aux groupes des TNE de grade 2 ou 3 ⁽¹⁴⁾.

La classification *Tumor – Nodes – Metastases* (TNM) de l'Union International Contre le Cancer (UICC) - 8^{ème} édition ⁽⁷⁵⁾, datant de 2017 est présentée dans le *Tableau 6*.

Tableau 6 : Classification Tumor - Nodes - Metastases (TNM) des TNE selon l'UICC – 8^{ème} édition (2017) ⁽⁷⁵⁾

Taille tumorale (T)	
Tx	<i>Tumeur primitive non évaluable</i>
T0	<i>Pas de signe de tumeur primitive</i>
T1	<i>Tumeur limitée au pancréas et inférieure à 2 cm</i>
T2	<i>Tumeur limitée au pancréas, et entre 2 et 4 cm</i>
T3	<i>Tumeur limitée au pancréas et supérieure à 4 cm, ou envahit le duodénum ou la voie biliaire principale</i>
T4	<i>Envahit les organes adjacents ou la paroi des gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure)</i>
Adénopathies métastatiques (N)	
Nx	<i>Statut ganglionnaire non évaluable</i>
N0	<i>Pas de signe de métastase ganglionnaire</i>
N1	<i>Métastases ganglionnaires régionales</i>
Métastases à distance (M)	
Mx	<i>Statut métastatique à distance non évaluable</i>
M0	<i>Pas de métastase à distance</i>
M1	<i>Métastases à distance :</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>M1a : métastases hépatiques uniquement</i> - <i>M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique</i> - <i>M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques</i>

Selon les recommandations de l'ENETS ⁽¹⁴⁾, les éléments macroscopiques, microscopiques et immunohistochimiques nécessaires pour établir le diagnostic d'insulinome et permettre sa classification correcte selon les classifications de l'OMS et TNM sont énumérés dans le *Tableau 7*. La cytologie n'est pas recommandée comme procédure de diagnostic standard.

Tableau 7 : Analyses nécessaires au diagnostic anatomopathologique d'un insulinome

Analyse macroscopique	Analyse microscopique	Immunohistochimie
<i>Taille tumorale</i>	<i>Index mitotique</i>	Index Ki 67
<i>Métastases ganglionnaires</i>	<i>Invasion vasculaire</i>	Expression Chromogranine A
<i>Invasion extra-pancréatique</i>	<i>Invasion péri-nerveuse</i>	Expression Synaptophysine
<i>Métastases à distance</i>		Expression Insuline

Un **insulinome malin**, retrouvé dans 4 à 14% des cas, est défini par la mise en évidence d'une rechute, d'une extension locorégionale extra-pancréatique ou ganglionnaire ou à distance. L'extension métastatique se fait préférentiellement dans le foie ou dans les ganglions locorégionaux et rétro-péritonéaux ^(67,76).

Il n'existe pas de différence de présentation clinique entre les insulinomes bénins et malins. Sur le plan biologique, une étude rétrospective a montré un test de jeûne plus précoce dans les formes malignes avec une insulinémie et un taux de peptide C deux à trois fois supérieur ⁽⁷⁷⁾. Il n'existe pas non plus de seuil de taille tumorale synonyme de malignité (40 à 80% des insulinomes métastatiques mesurent moins de 2 cm au diagnostic) ⁽⁷⁷⁻¹⁹⁾.

2.10. Suivi

Après une exérèse chirurgicale complète de l'insulinome, le patient est habituellement considéré comme guéri. Le taux moyen de guérison après traitement chirurgical est évalué à 93%, et le taux de récurrence à 7,2% ^(2,15-17,80-82).

Une surveillance au long cours n'est pas recommandée pour un insulinome bénin mais est généralement réalisée (à 3, 6 et 12 mois puis annuellement). Une surveillance clinique et morphologique par imagerie conventionnelle (TDM et IRM avec séquence de diffusion) est recommandée chez les patients avec un insulinome malin ou une NEM-1 en raison d'un risque élevé de récurrence. En l'absence de récurrence dans les 20 premières années, elle devient extrêmement improbable ^(2,15,17,22,81,82).

La surveillance post-opératoire recherchera l'apparition d'un diabète ou d'une insuffisance pancréatique exocrine, surtout en cas de chirurgie non conservatrice du parenchyme.

2.11. Cas particulier : insulinome sur NEM-1

Les néoplasies endocriniennes multiples sont des affections héréditaires à transmission autosomique dominante. La NEM-1 associe une hyperparathyroïdie primitive dans 95% des cas, des tumeurs surrenaliennes, hypophysaires, bronchiques ou thymiques et des TNE pancréatiques ⁽²³⁾.

Les insulinomes sont la 2^{ème} TNE fonctionnelle la plus fréquente après les gastrinomes, et représentent environ 10 à 30% des TNE pancréatiques associées aux NEM-1 ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾. Cependant, seul 5% des insulinomes sont associés à une NEM-1. Ces insulinomes ont souvent une taille tumorale plus grande et sont plus souvent multiples par rapport aux insulinomes sporadiques ^(15-17,78,86).

Devant un insulinome, les critères devant faire rechercher une NEM-1 ont été cités dans le *chapitre 2.5. Génétiques* ^(14,22,23). Un dosage systématique de la calcémie est recommandé en cas d'insulinome pancréatique.

Selon les recommandations internationales, le diagnostic de NEM-1 était retenu si le patient présentait ^(23,82) :

- Au moins 2 des 3 principales pathologies liées à la NEM-1 (hyperparathyroïdie primitive, adénome hypophysaire, ou TNE duodéno pancréatiques).
- 1 pathologie typique associée à une histoire familiale positive.
- L'identification d'une mutation germinale dans le gène NEM-1 codant pour la ménine, localisé sur le chromosome 11q3.

Le caractère multiple des lésions, pouvant mettre à défaut les examens morphologiques, est responsable d'une controverse quant à l'étendue de la chirurgie pancréatique à réaliser. Aucune procédure chirurgicale spécifique n'est recommandée dans les guidelines de l'ENETS pour les insulinomes associés à une NEM-1 ⁽⁶⁸⁾.

La pancréatectomie distale est considérée comme la procédure de choix en raison d'un taux de guérison élevé ^(80,82,86). Cependant elle expose les patients à un risque d'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine ^(80,87), en particulier dans le contexte de NEM-1 pour lequel une chirurgie supplémentaire est souvent nécessaire ⁽⁸⁸⁾.

L'énucléation est une stratégie alternative d'épargne parenchymateuse réalisable en cas d'insulinome unique ou dominant, avec cependant un risque de récurrence de l'hyperinsulinisme ^(82,89,90). Toute la difficulté consiste alors à trouver la ou les lésions qui sécrètent de l'insuline parmi toutes les TNE pancréatiques (intérêt du monitoring peropératoire continu de la glycémie) ⁽¹⁷⁾.

3. OBJECTIFS

3.1. Objectif principal

L'objectif principal est de rapporter une expérience multicentrique française de prise en charge chirurgicale des insulinomes pancréatiques au cours des 30 dernières années, en se focalisant principalement sur le diagnostic topographique, le traitement chirurgical et le devenir à long terme.

3.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- De déterminer des changements dans la stratégie de prise en charge péri opératoire des patients avec un insulinome pancréatique.
- D'évaluer l'utilisation ainsi que les performances diagnostiques des différentes techniques de localisation de l'insulinome.
- D'évaluer les résultats des différentes modalités de prise en charge chirurgicale (chirurgie par laparoscopie versus chirurgie par laparotomie – chirurgie d'épargne parenchymateuse versus chirurgie d'exérèse pancréatique réglée).
- D'évaluer le risque de récurrence tumorale à long terme et d'identifier des facteurs prédictifs de récurrence.

4. PATIENTS ET MÉTHODES

4.1. Patients

Tous les patients opérés d'un insulinome pancréatique entre janvier 1990 et mai 2020, dans les trois centres suivants, ont été inclus dans cette étude :

- Service de chirurgie digestive, Hôpital Purpan et Hôpital Rangueil, Centre Hospitalier et Universitaire (CHU), Toulouse.
- Service de chirurgie digestive et endocrinienne, Centre médico-chirurgical Magellan, CHU, Bordeaux.
- Département de chirurgie digestive, oncologique et métabolique, Institut Mutualiste de Montsouris (IMM), Paris.

Les patients présentant un diagnostic de TNE du pancréas ont été identifiés, dans un premier temps, à partir de bases de données rétrospectives sur les résections pancréatiques. Une seconde recherche a été réalisée à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), en utilisant les diagnostics « Tumeur bénigne du pancréas endocrine » (D137) et « Tumeur maligne du pancréas endocrine » (C254) codés selon la Classification internationale des maladies n°10 (CIM-10).

Seuls les patients avec un diagnostic préopératoire d'insulinome pancréatique selon les critères de l'ENETS ⁽³⁴⁾ (*cf chapitre 2.6.2 Diagnostic biologique*) ont été retenus dans cette étude. Le diagnostic clinique d'insulinome était évoqué devant une symptomatologie d'hypoglycémie organique. Le diagnostic positif était basé sur la mise en évidence d'une hypoglycémie avec hyperinsulinisme inadapté lors d'une épreuve de jeûne ou d'un bilan concomitant au malaise hypoglycémique.

Les patients présentant un insulinome dans le cadre d'un syndrome de NEM-1 ont été inclus dans cette analyse. Le diagnostic de NEM-1 était retenu selon les critères des recommandations internationales ^(23,43,82), présentait dans le *chapitre 2.11. Cas particulier : Insulinome sur NEM-1.*

4.2. Bilan préopératoire

Les données démographiques, la durée et les caractéristiques des symptômes, les traitements préopératoires, les données du bilan préopératoire biologique et radiologique, ainsi que les résultats des tests génétiques ont été obtenus à partir des dossiers médicaux.

Toutes les données collectées rétrospectivement dans cette étude ont été recueillies à partir des dossiers patients informatisés (Fusion puis Orbis au CHU de Toulouse, DX Care au CHU de Bordeaux et Clinicom à l'IMM). Toutes les données manquantes dans les dossiers patients informatisés ont été recherchées dans les dossiers papiers grâce aux services des archives.

Le choix des examens complémentaires dans le diagnostic topographique de l'insulinome a été laissé à la discrétion des équipes médico-chirurgicales. L'utilisation des différentes techniques de localisation de l'insulinome ainsi que leurs sensibilités ont été évaluées par rapport à la topographie exacte de la lésion décrite en peropératoire après confirmation histologique du diagnostic d'insulinome.

L'évolution des techniques de localisation préopératoire des insulinomes entre 1990 et 2009 (groupe 1) et entre 2010 et 2020 (groupe 2) a également été comparée.

4.3. Procédures chirurgicales

Les indications chirurgicales ont été discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence de radiologues, de gastroentérologues, d'endocrinologues, de médecins nucléaires, d'anatomopathologistes et de chirurgiens. Les modalités de la prise en charge chirurgicale ainsi que les différentes procédures chirurgicales sont détaillées dans le *chapitre 2.8.3 Traitement chirurgical*.

Les voies d'abord par laparotomie et par laparoscopie ont été évaluées et comparées entre elles en termes de procédures chirurgicales, de morbi-mortalité post-opératoire, de durée d'hospitalisation, et de survie globale et sans récurrence à long terme. Le taux de conversion ainsi que leur justification ont également été analysés.

La première étape de la prise en charge chirurgicale consistait en une exploration de l'ensemble de la cavité abdominale à la recherche de localisations secondaires. L'exploration pancréatique impliquait une ouverture de l'arrière cavité des épiploons, et une mobilisation de la racine du méso-colon transverse. Cette exploration était alors visuelle quelle que soit la voie d'abord, et complétée par une palpation en cas de voie ouverte. Le plus souvent, une échographie peropératoire était réalisée, par laparotomie ou par laparoscopie, afin de localiser ou de confirmer la localisation préopératoire de la tumeur, d'évaluer sa morphologie et ses rapports avec les structures canalaire (canal pancréatique principal, canal cholédoque), et pour rechercher des lésions multiples ou secondaires.

Le choix de la procédure chirurgicale était alors basé sur la localisation et la taille tumorale, le nombre de lésions, la distance entre la tumeur et le canal pancréatique principal, et le potentiel de malignité. Les chirurgies d'épargne du parenchyme pancréatique, principalement les énucléations mais aussi les résections pancréatiques limitées (pancréatectomie caudale, résection du crochet du pancréas, pancréatectomie centrale) étaient privilégiées dans les 3

centres si techniquement faisables. Les pancréatectomies étaient réalisées lorsqu'une énucléation ne pouvait être effectuée en toute sécurité sans lésion du canal pancréatique principal, pour des lésions profondes ou non palpables, ou en cas de tumeur maligne suspectée. Pour les lésions caudales, une pancréatectomie distale avec préservation de la rate et des vaisseaux spléniques était pratiquée préférentiellement chaque fois que cela était possible. Le terme de pancréatectomie caudale a été réservé à une résection limitée du parenchyme pour une lésion très distale de la queue du pancréas (*Figure 11*).

4.4. Résultats et complications postopératoires

La résolution complète des symptômes a été définie par l'absence de récurrence de signes neurovégétatifs et/ou adrénergiques d'hypoglycémie, ou de glycémie basse après la chirurgie en dehors d'un traitement hyperglycémiant. La rémission a été définie comme la résolution complète des symptômes sur une période de 6 mois après le traitement chirurgical initial ⁽¹⁷⁾. La rémission était confirmée dans certains cas par une épreuve de jeûne en postopératoire.

La morbi-mortalité postopératoire a été analysée selon la classification de Clavien-Dindo ⁽⁹¹⁾, et considérée comme majeure si classée Clavien-Dindo $\geq 3b$ et mineure si classée Clavien-Dindo $\leq 3a$. La morbi-mortalité postopératoire précoce incluait toutes les complications jusqu'au 90^{ème} jour postopératoire.

Les fistules pancréatiques, les hémorragies post-pancréatectomies et les gastroparésies ont été définies selon les classifications de l'*International Study Group of Pancreatic Surgery* (ISGPS) ⁽⁹²⁻⁹⁵⁾ :

- Une *fistule pancréatique* a été définie par un taux d'amylase dans le liquide de drainage supérieur à 3 fois le taux sérique d'amylase à partir du 3^{ème} jour postopératoire ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

- Une *hémorragie post-pancréatectomie* a été définie selon 3 paramètres : un délai d'apparition précoce (≤ 24 heures postopératoire) ou tardif (> 24 heures postopératoire), une localisation intraluminale ou extraluminale, et une gravité du saignement modérée ou grave ⁽⁹⁵⁾.
- Une *gastroparésie* a été définie comme l'incapacité de reprendre un régime alimentaire normal à la fin de la première semaine postopératoire, avec le besoin prolongé d'une sonde nasogastrique ⁽⁹⁵⁾.

La définition de ces 3 principales complications et leur classification en 3 grades de sévérité (A, B ou C) sont résumées dans le *Tableau 8*.

Tableau 8 : Définitions et degrés de sévérité des principales complications après chirurgie pancréatique ⁽⁹²⁻⁹⁵⁾

Complications	Définition de l'ISGPS	Grades de sévérité
Fistule pancréatique	<i>Drainage contenant un taux d'amylase > 3 fois le taux d'amylase sérique dès J3</i>	A <i>Fistule biologique sans conséquence clinique</i>
		B <i>Nécessite un ajustement du management postopératoire</i>
		C <i>Situation grave avec reprise chirurgicale ou défaillance viscérale</i>
Gastroparésie	<i>Incapacité de reprise d'une alimentation (IRA) standard à J7 et besoin prolongé d'une SNG</i>	A <i>IRA à J7 et maintien SNG 4 à 7 jours ou réinsertion après J3</i>
		B <i>IRA à J14 et maintien SNG 8 à 14 jours ou réinsertion après J7</i>
		C <i>IRA à J21 et maintien SNG > 14 jours ou réinsertion après J14</i>
Hémorragie post-pancréatectomie	<i>Définie par 3 paramètres :</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Délai de survenue en postopératoire,</i> - <i>Localisation</i> - <i>Gravité</i> 	A <i>< 24h, intra ou extraluminale, sévérité moyenne</i>
		B <i>- < 24h, intra ou extraluminale, sévérité grave - > 24h, intra ou extraluminale, sévérité moyenne</i>
		C <i>> 24h, intra ou extraluminale, sévérité grave</i>

ISGPS : International Study Group of Pancreatic Surgery ; J : jour postopératoire ; IRA : incapacité de reprise d'une alimentation standard ; SNG : sonde naso-gastrique

4.5. Anatomopathologie

Le diagnostic anatomopathologique d'insulinome était basé sur un examen histologique conventionnel associé à un examen en immunohistochimie. Tous les éléments recommandés pour le diagnostic anatomopathologique de l'insulinome selon les recommandations de l'ENETS ont été collectés (voir chapitre 2.9. *Anatomopathologie et classifications*)⁽¹⁴⁾.

Les insulinomes ont été classés selon la classification OMS 2019 - 5^{ème} édition des TNE en fonction de leur différenciation histologique et de leur grade tumoral, basé sur l'index de prolifération (index Ki67) et l'indice mitotique⁽⁷⁴⁾.

Une relecture anatomopathologique avec évaluation de l'index de prolifération (Ki67) avait été réalisée par le Dr Marie DANJOUX DE VOLONTAT pour les insulinomes inclus au CHU de Toulouse avant la classification OMS 2010 des TNE, introduisant pour la première fois le grade tumoral⁽⁹⁶⁾. Les index de prolifération avaient tous été déterminés à l'IMM (Paris) et au CHU de Bordeaux (excepté pour 2 patients pour lesquels nous n'avons pas demandé de relecture).

Le stade TNM a été déterminé pour chaque patient selon la dernière classification TNM de l'UICC (8^{ème} édition) datant de 2017⁽⁷⁵⁾.

Les insulinomes ont été classés comme malin en cas de confirmation anatomopathologique d'une extension tumorale locorégionale extra-pancréatique, et/ou de métastases ganglionnaires ou à distance^(67,76).

Pour les insulinomes multiples, seule la lésion avec des facteurs d'agressivités histologiques a été prise en compte dans l'analyse (taille tumorale maximale, grade histologique le plus élevé, présence d'une invasion vasculaire et/ou péri-nerveuse, résection R1).

La qualité de la résection a été évaluée selon la classification R de l'UICC en 3 types :

- R0 = absence de maladie résiduelle
- R1 = maladie résiduelle microscopique,
- R2 = maladie résiduelle macroscopique.

4.6. Suivi postopératoire

Le suivi des patients a été basé sur les données cliniques, biologiques et radiologiques mises à jour dans le dossier du patient au cours de ses visites de contrôle postopératoires et des courriers de suivi médicaux. Un contact téléphonique direct a été réalisé pour l'obtention des dernières nouvelles.

Les objectifs spécifiques de cette surveillance à long terme ont été d'évaluer le risque d'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine, et de déterminer le risque de récurrence tumorale ainsi que ses facteurs prédictifs.

Une récurrence a été définie par la réapparition d'hypoglycémies secondaires à un hyperinsulinisme tumoral inadapté, ou par la réapparition d'une lésion tumorale locale ou à distance typique de TNE à l'imagerie ou documentée au plan anatomopathologique ^(80,82).

L'insuffisance pancréatique endocrine a été définie comme la survenue d'un diabète prouvé biologiquement. Les patients présentant une stéatorrhée associée à une perte de poids, nécessitant une supplémentation par des enzymes pancréatiques ont été considérés comme atteints d'insuffisance pancréatique exocrine ^(80,97).

4.7. Analyses statistiques

La base de données a été réalisée dans un tableur Excel.

Les résultats ont été exprimés en médiane (valeurs extrêmes) pour les données quantitatives, et en effectif (pourcentage) pour les données qualitatives. Les variables binaires ont été analysées par un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher si l'effectif était inférieur à 5, les variables quantitatives par un test de Student en cas de distribution normale et par un test non paramétrique de Mann-Whitney en cas de distribution anormale.

L'analyse de survie a été effectuée par la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison entre les variables par le test log-rank. Une analyse de régression proportionnelle de Cox a été réalisée pour déterminer les facteurs prédictifs indépendants associés à la récurrence de TNE après traitement chirurgical initial de l'insulinome.

Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 23 (Chicago, IL).

5. RÉSULTATS

5.1. Caractéristiques des patients

De janvier 1990 à mai 2020, 111 patients avec un diagnostic d'insulinome ont été pris en charge dans les trois centres de l'étude.

Le nombre de patient inclus dans chaque centre était :

- CHU Toulouse : 77 patients (69,4%)
- CHU Bordeaux : 27 patients (24,3%)
- IMM : 7 patients (6,3%)

Les caractéristiques démographiques ont été résumées dans le *Tableau 9*. L'âge médian à la chirurgie était de 52 ans [21 ; 87], avec une prédominance féminine (71 patients, 64%). L'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 25 kg/m² [17,8 ; 40,2], dont 17 patients (16,2%) avaient un IMC supérieur à 30 kg/m². La majorité des patients (92,8%) avaient un score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) classé 1 ou 2, et un indice de performance OMS classé 0 ou 1 (96,4%).

Dix patients (9%) avaient une NEM-1 génétiquement prouvée, parmi lesquels 7 patients présentaient au moins une autre lésion typique de NEM-1 associée au moment du diagnostic d'insulinome. Les patients atteints de NEM-1 étaient significativement plus jeunes que les patients sans NEM-1, avec un âge médian de 37,5 ans [21 ; 61] ($p = 0,005$).

Tableau 9 : Caractéristiques des patients

Sexe *		
<i>Femme</i>	71	64%
<i>Homme</i>	40	36%
Âge (années) †		
	52	[21 ; 87]
Poids (kg) †		
	70	[44 ; 118]
IMC (kg/m²) †		
< 18,5 *	2	1,9%
18,5 à 25 *	51	48,6%
25 à 30 *	35	33,3%
> 30 *	17	16,2%
Score ASA *		
<i>I</i>	34	30,6%
<i>II</i>	69	62,2%
<i>III</i>	8	7,2%
Indice de performance OMS *		
0	73	65,8%
1	34	30,6%
2	4	3,6%
Génétique		
<i>NEM-1</i>	10	9%
<i>Sporadique</i>	101	91%

* Nombre de patients (%); † Médiane [range]; IMC : indice de masse corporelle; ASA : American Society of Anesthesiologists ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ;

5.2. Diagnostic positif

Les symptômes évocateurs du diagnostic d'hypoglycémie organique étaient des signes de neuroglucopénie dans 94,6% des cas (105 patients), correspondant chez 58 patients (52,3%) à des pertes de connaissance dont des crises comitiales chez 14 patients (12,6%) et des comas hypoglycémiques chez 10 patients (9%). Des signes adrénérurgiques ont été spécifiquement retrouvés chez 42 patients (37,8%). La durée médiane de la symptomatologie

avant le diagnostic était de 12 mois [1 ; 132]. La symptomatologie d'hypoglycémie était déclenchée par une activité physique chez 16 patients (14,4%). Une prise de poids a été notée pour 43 patients (38,7%) avec une prise médiane de 6kg [2 ; 30]. Une prise de poids supérieure à 10% du poids corporel a été retrouvée chez 12 patients (12,6%).

Les caractéristiques de la symptomatologie sont présentées dans le *Tableau 10*.

Tableau 10 : Caractéristiques de la symptomatologie

Signes neuroglucopéniques *	105	94,6%
<i>Perte de connaissance</i>	58	52,3%
<i>Crise comitiale</i>	14	12,6%
<i>Coma hypoglycémique</i>	10	9%
Signes adrénérquiques *	42	37,8%
Durée des symptômes (mois) †	12	[1 ; 132]
Facteur déclenchant		
<i>Activité physique *</i>	16	14,4%
Variations pondérales		
<i>Prise de poids *</i>	43	38,7%
<i>Prise de poids (kg) †</i>	6	[2 ; 30]
<i>Perte de poids *</i>	6	5,4%

* Nombre de patients (%); † Médiane [range]

Le diagnostic positif d'insulinome était basé sur une épreuve de jeûne positive réalisée dans 91,9% des cas (102 patients), et sur une glycémie basse associée à une hyper-insulinémie lors d'un malaise hypoglycémique dans les autres cas. Le dosage de la chromogranine A a été effectué chez seulement 19 patients, avec une médiane de 54µg/ml [22 ; 272].

Un traitement préopératoire de contrôle des hypoglycémies a été administré chez 92 patients (82,9%), par Diazoxide Proglidem® chez 76 patients (68,5%) et/ou par analogue de la somatostatine chez 23 patients (20,7%).

5.3. Diagnostic topographique

Les insulinomes ont été localisés en préopératoire dans 96,4% des cas (107 patients sur 111) sur les résultats de l'ensemble des examens complémentaires.

Les quatre patients (3,6%) sans identification d'une lésion sur le bilan d'imagerie préopératoire ont cependant été explorés chirurgicalement par laparotomie. Lors de la laparotomie exploratrice, aucune lésion n'a été retrouvée en peropératoire ni par l'exploration visuelle ou la palpation, ni par l'échographie peropératoire.

Au total, 114 lésions ont été identifiées chez 107 patients. L'insulinome était unique dans 91,6% des cas (98 patients), avec une taille médiane de 15 mm [4 ; 84]. La taille tumorale était \leq à 20 mm dans 75,2% des cas (79 patients). La distribution des insulinomes dans les différentes parties du pancréas était de 40,3% dans la tête et l'isthme, de 28,1% dans le corps et de 31,6% dans la queue (*Figure 13*).

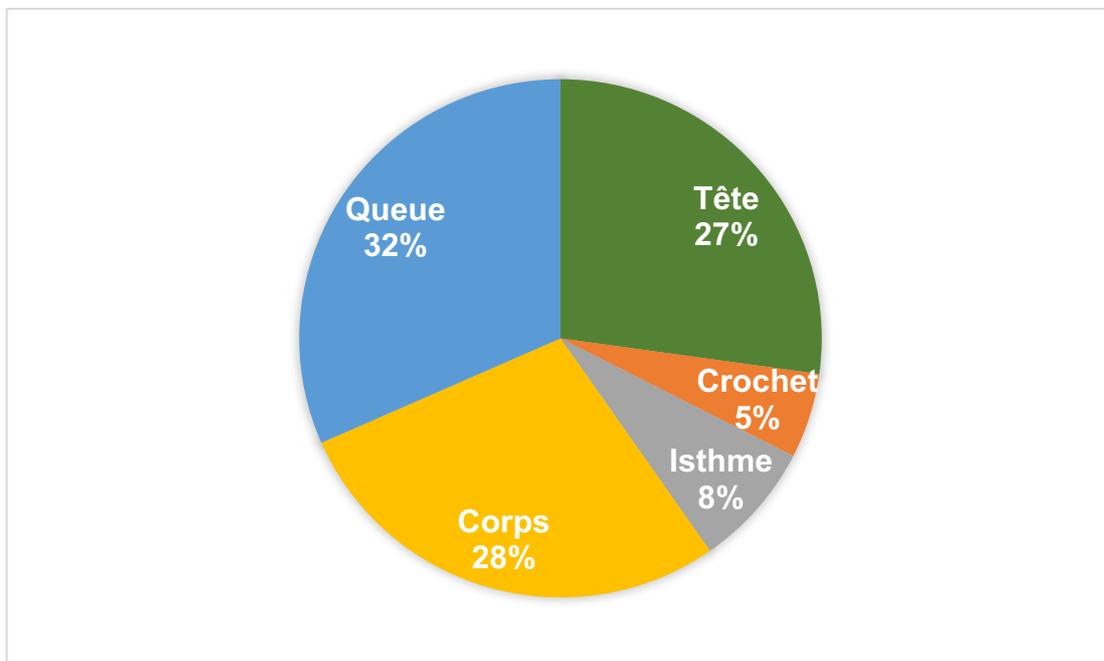


Figure 13 : Distribution des insulinomes pancréatiques selon le diagnostic topographique préopératoire

Le bilan d'extension locorégionale préopératoire a montré une suspicion d'extension tumorale aux organes de voisinage chez 4 patients (3,6%) : 3 patients avec un envahissement des vaisseaux spléniques, un patient avec une extension à la rate, et un patient avec envahissement de la surrenale gauche. Quatre patients (3,6%) présentaient des adénopathies préopératoires suspectes, localisées en péri-pancréatiques chez 3 patients et à distance cœliaque et latéro-aortique chez un patient. Le bilan d'extension à distance retrouvait des métastases hépatiques chez 4 patients (3,6%).

5.3.1 Méthodes d'imagerie préopératoire

L'utilisation des différentes techniques d'explorations morphologiques ainsi que leur sensibilité sont présentées dans le *Tableau 11*. Leur spécificité et leur valeur prédictive positive ou négative n'ont pas pu être calculées en raison de l'absence de données sur les vrais négatifs et les faux positifs, non analysés dans cette étude.

Les techniques d'imagerie non invasives ont été réalisées chez 110 patients (99,1%) avec une sensibilité globale de 91,8%. Une imagerie en coupe (TDM abdominale et/ou IRM pancréatique) a été effectuée chez 105 patients (94,6%) permettant une localisation de l'insulinome dans 93,3% des cas. Une TDM a été associée à une IRM dans 49,5% des cas avec une sensibilité de 92,2%.

Les techniques d'imagerie nucléaire ont été effectuées chez 56,8% des patients avec une sensibilité globale de 39,7%. La TEP à l'Exendine a été pratiquée chez un seul patient, après l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), permettant de repérer l'insulinome sous la forme d'une hyperfixation au niveau de la queue du pancréas, alors que l'ensemble du bilan morphologique était négatif (TDM, IRM, TEP Gallium et écho-endoscopie).

Tableau 11 : Caractéristiques des différentes techniques d'imagerie pour le diagnostic topographique préopératoire

	Taux d'application * (%)	Taux de détection *	Sensibilité (%)
Imagerie non invasive	110 (99,1%)	101	91,8%
<i>Échographie abdominale</i>	39 (35,1%)	24	58,5%
TDM	108 (97,3%)	85	78,7%
IRM	57 (52,3%)	41	71,9%
TDM et IRM	55 (49,5%)	47	92,2%
Imagerie nucléaire	63 (56,8%)	25	39,7%
Octréoscan	60 (54,1%)	21	35%
TEP Gallium	5 (4,5%)	3	60%
TEP FDG	8 (7,2%)	3	37,5%
TEP Exendine	1 (0,9%)	1	-
Imagerie invasive	61 (55%)	52	86,7%
<i>Écho-endoscopie</i>	57 (51,8%)	42	73,7%
<i>Dosage étagé de l'insuline par cathétérisme veineux</i>	7 (6,3%)	6	85,7%
<i>Artériographie</i>	4 (3,6%)	3	75%

* Nombre de patient (%); TDM : tomодensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TEP : tomographie par émission de positons ; FDG : fluorodésoxyglucose

Les méthodes d'imagerie invasives ont été réalisées chez 61 patients (55%) établissant un diagnostic topographique dans 86,7% des cas. Chez 57 patients (51,8%), l'écho-endoscopie a localisé la lésion dans 73,7% des cas. Des biopsies guidées sous écho-endoscopie ont identifié une TNE chez 6 patients sur 9 (66,7%). La sensibilité de l'écho-endoscopie combinée avec la TDM et/ou l'IRM était de 89,5%.

Les techniques non invasives ont été préférentiellement utilisées par rapport aux techniques invasives pour le diagnostic topographique préopératoire (99,1% versus 55% respectivement).

5.3.2 Évolution des méthodes d'imagerie préopératoire

Les techniques d'imagerie préopératoire pour le diagnostic topographique des TNE ont évolué au cours de l'étude. La réalisation des différentes méthodes d'imagerie et leur sensibilité respective selon la période d'étude entre 1990 et 2009 (groupe 1) et entre 2010 et 2020 (groupe 2) sont résumées dans la *Figure 14* et le *Tableau 12*.

Les réalisations globales des différentes techniques non invasives y compris d'imagerie nucléaire, et des techniques invasives ont été similaires entre les deux périodes d'étude ($p = 0,285$, $p = 0,852$ et $p = 0,325$ respectivement). Aucune différence significative de sensibilité n'a été mise en évidence entre les 2 groupes concernant les méthodes d'imagerie non invasives et invasives ($p = 0,202$ et $p = 0,261$ respectivement).

L'IRM a été significativement plus utilisée dans la période la plus récente (groupe 1) ($p = 0,002$), sans différence significative concernant sa sensibilité ($p = 0,297$).

L'artériographie sélective et le dosage étagé de l'insuline ont été réalisés chez seulement 7,7% et 13,5% des patients, uniquement avant 2010.

Une amélioration significative de la sensibilité de l'imagerie nucléaire a été observée entre les deux périodes ($p = 0,044$). Deux nouvelles techniques ont été utilisées depuis 2010, la TEP Gallium chez 5 patients (8,5%) et plus récemment la TEP à L'Exendine chez un seul patient.

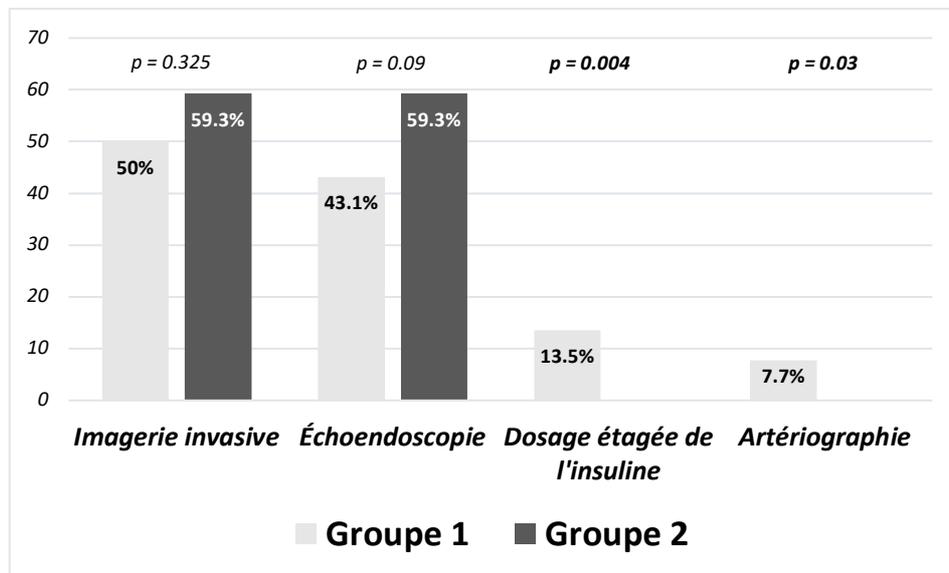
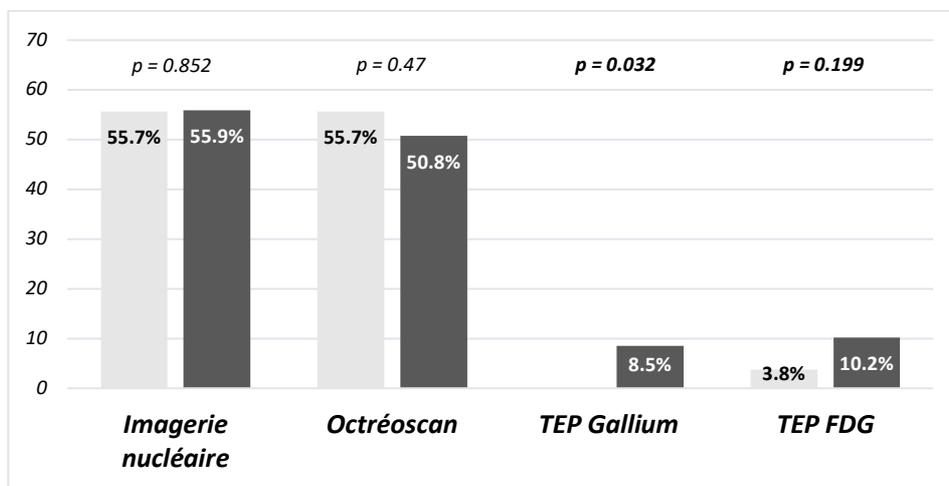
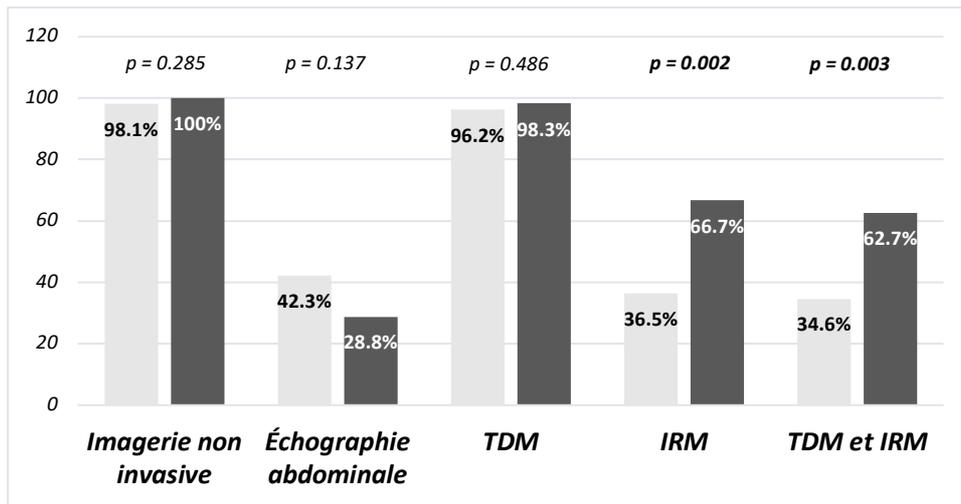


Figure 14 : Comparaison de l'application des différentes méthodes d'imagerie préopératoires selon la période d'étude de 1990 à 2009 (groupe 1) et de 2010 à 2020 (groupe 2)

Tableau 12 : Comparaison des sensibilités des différentes techniques d'imagerie préopératoire selon la période d'étude

	Groupe 1 (N = 52 patients) * 1990 – 2009	Groupe 2 (N = 59 patients) * 2010 – 2020	p
Imagerie non invasive	45 / 51 88,2%	56 / 59 94,9%	0,202
<i>Échographie abdominale</i>	14 / 22 58,3%	10 / 17 58,8%	0,975
TDM	38 / 50 76%	47 / 58 81%	0,524
IRM	12 / 19 63,2%	29 / 38 76,3%	0,297
TDM et IRM	15 / 18 93,8%	32 / 37 91,4%	0,775
Imagerie nucléaire	8 / 30 26,7%	17 / 33 51,5%	0,044
<i>Octréoscan</i>	8 / 30 26,7%	13 / 30 43,3%	0,176
TEP Gallium	-	3 / 5 60%	-
TEP FDG	0 / 2 -	3 / 6 50%	0,206
TEP Exendine	-	1 / 1 -	-
Imagerie invasive	24 / 26 92,3%	28 / 35 82,4%	0,261
<i>Écho-endoscopie</i>	14 / 22 63,6%	28 / 35 80%	0,172
<i>Dosage étagé de l'insuline par cathétérisme veineux</i>	6 / 7 85,7%	0	-
<i>Artériographie</i>	3 / 4 75%	0	-

* Ratio indiquant la proportion de patients avec une lésion détectée sur le nombre de patients où la technique a été réalisée (Sensibilité %); TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TEP : tomographie par émission de positons ; FDG : fluorodésoxyglucose

5.4. Traitement chirurgical

5.4.1 Exploration peropératoire

Une exploration chirurgicale a été réalisée chez 110 patients sur 111 (99,1%) avec un diagnostic clinico-biologique d'insulinome. Un patient a été traité par radiofréquence sous guidage écho-endoscopique. Il a été exclu des analyses suivantes.

Parmi les 110 patients explorés chirurgicalement, au moins une lésion a été identifiée en peropératoire chez 104 patients, alors qu'une pancréatectomie a été réalisée chez 108 patients (Figure 15).

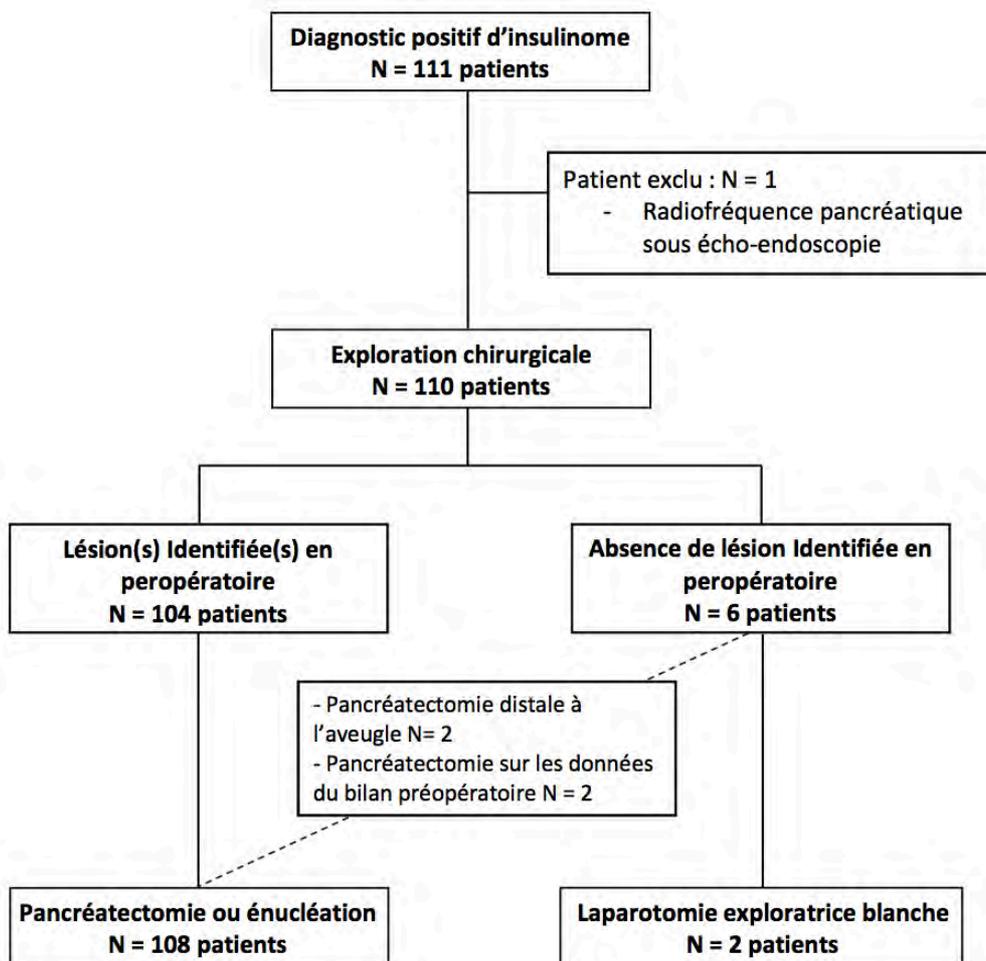


Figure 15 : Flowchart des patients avec un diagnostic d'insulinome inclus dans une prise en charge chirurgicale

L'exploration chirurgicale a été réalisée par laparotomie chez 63 patients (57,3%) et par coelioscopie chez 47 patients (42,7%). Une conversion en laparotomie a été nécessaire pour 8 patients (17%), avec des justifications différentes :

- Échec de localisation de la lésion en coelioscopie chez deux patients (4,3%)
- Difficultés techniques chez cinq patients (10,6%)
- Complication hémorragique peropératoire chez un patient (2,1%)

Ces 8 patients ont été inclus en intention de traiter dans le groupe des patients opérés par laparoscopie.

Les caractéristiques des méthodes d'exploration peropératoire et leur sensibilité sont présentées dans le *Tableau 13*.

Tableau 13 : Caractéristiques des méthodes d'exploration peropératoire

	Taux d'application * (%)	Taux de détection *	Sensibilité (%)
Exploration peropératoire	110 (100%)	104	94,5%
<i>Inspection</i>	110 (100%)	49	44,5%
<i>Palpation</i>	71 (64,5%)	55	77,5%
<i>Échographie peropératoire</i>	64 (58,2%)	58	90,6%
<i>Palpation combinée à l'échographie peropératoire</i>	35 (31,8%)	32	91,4%

* Nombre de patient

La sensibilité globale de l'exploration peropératoire était de 94,5%. Les insulinomes ont été vus à l'inspection dans 44,5% des cas. Au moment de l'intervention, les insulinomes étaient palpables chez 55 patients (77,5%) sur les 71 opérés par voie ouverte soit par laparotomie d'emblée, soit après conversion. Une mobilisation complète du pancréas a été effectuée pour maximiser la détection tumorale lorsque cela était nécessaire. Sur les 16 lésions non palpables, 9 (56,3%) étaient localisées dans la tête du pancréas, 2 (12,5%) dans l'isthme et une (6,2%) dans le corps.

Une détection par échographie peropératoire a été réalisée dans 58,2% des cas avec une sensibilité de 90,6%. La détection tumorale peropératoire globale de la palpation combinée à une échographie peropératoire était de 91,4%. Chez 6 patients, les insulinomes n'ont pas été identifiés ni par palpation, ni par échographie peropératoire (pour 4 d'entre eux, les insulinomes n'avaient pas non plus été localisés sur le bilan préopératoire).

Un monitoring peropératoire continu de la glycémie a été utilisé chez 3 patients (2,7%) avec des ressauts glycémiques chez 2 patients opérés d'insulinomes multiples.

Les techniques d'exploration peropératoire pour la localisation des insulinomes ont également évolué au cours des 2 périodes de l'étude (*Figure 16*).

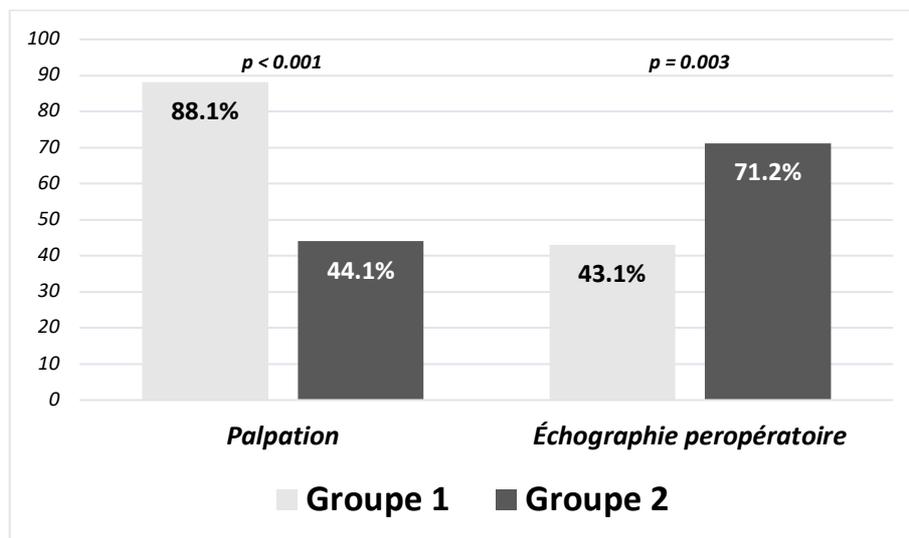


Figure 16 : Comparaison des méthodes d'exploration peropératoire selon la période d'étude de 1990 à 2009 (groupe 1) et de 2010 à 2020 (groupe 2)

Avec le développement de la chirurgie laparoscopique, la détection par échographie peropératoire a été significativement augmentée ($p = 0.003$) au détriment d'une réduction significative de la palpation manuelle ($p < 0,001$) dans la période la plus récente. Aucune différence significative de sensibilité n'a été observée entre les deux périodes (*Tableau 14*).

Tableau 14 : Comparaison des sensibilités des différentes méthodes d'exploration peropératoire selon la période d'étude

	Groupe 1 (N = 52 patients) 1990 – 2009	Groupe 2 (N = 58 patients) 2010 – 2020	p
Exploration peropératoire	49 / 52 94,2%	56 / 58 96,6%	0,891
<i>Inspection</i>	23 / 52 44,2%	26 / 58 44,8%	0,581
<i>Palpation</i>	33 / 45 73,3%	22 / 26 84,6%	0,273
<i>Échographie peropératoire</i>	19 / 22 86,4%	39 / 42 92,9%	0,397

* Ratio indiquant la proportion de patients avec une lésion détectée sur le nombre de patients où la technique a été réalisée (Sensibilité %)

5.4.2 Procédure chirurgicale

Les différents types de procédures chirurgicales réalisées chez les 108 patients réséqués d'au moins un insulinome, et leurs comparaisons selon la période d'étude et la voie d'abord sont présentés dans les *Tableaux 15, 16 et 17*.

L'énucléation et la pancréatectomie gauche avec conservation de la rate et des vaisseaux spléniques ont été les procédures chirurgicales les plus réalisées dans 33,6% et 30,9% des cas respectivement, dont 51,4% et 61,8% ont été effectuées par laparoscopie respectivement. Aucune pancréatectomie totale n'a été nécessaire dans cette étude. Une pancréatectomie gauche a été réalisée avec succès chez 2 patients sur les données du bilan préopératoire, sans identification peropératoire de la lésion.

Au total, 112 procédures chirurgicales ont été réalisées chez 108 patients réséqués.

Des procédures chirurgicales combinées ont été réalisées pour 4 patients (3,6%) avec des insulinomes multiples dont 3 présentaient une NEM-1 :

- Une pancréatectomie gauche avec conservation de la rate et des vaisseaux spléniques associée à une énucléation d'une tumeur de la tête ou du corps chez 3 patients
- Une DPC associée à une pancréatectomie caudale chez un patient avec une lésion céphalique non énucléable au contact du canal pancréatique principal.

Le groupe pancréatectomie gauche (PG) incluait les SPG, les PG avec conservation de la rate et des vaisseaux spléniques, et les PG avec conservation splénique sans conservation des vaisseaux spléniques. Les pancréatectomies caudales réalisées dans 16,4% des cas (18 procédures) pour les lésions distales de la queue, ont été incluses dans les PG avec conservation splénique.

Tableau 15 : Caractéristiques des procédures chirurgicales

	Nombre de procédure (Total = 112)	%
Énucléation	37	33,6%
Pancréatectomie gauche	53	48,2%
<i>Spléno pancréatectomie Gauche</i>	11	10%
<i>PG avec conservation de la rate et des vaisseaux spléniques *</i>	34	30,9%
<i>PG avec conservation splénique sans conservation des vaisseaux spléniques *</i>	8	7,3%
Pancréatectomie médiane	6	5,5%
Duodéno pancréatectomie céphalique	16	14,5%

* Les pancréatectomies caudales ont été incluses dans les PG avec conservation splénique.

Un curage ganglionnaire locorégionale a été associé à la procédure chirurgicale chez 28 patients (25,2%), dont un curage latéro-aortique pour adénopathies métastatiques, principalement par laparotomie. Des gestes associés ont été réalisés chez 19 patients (17,3%), parmi lesquels 11 cholécystectomies, 5 résections hépatiques et 2 surrénalectomies.

Les cholécystectomies réalisées au cours des DPC n'ont pas été considérées comme des gestes associés. Un drainage intra-abdominal a été mis en place chez 100 patients (90,9%). Des analogues de la somatostatine ont été administrés en peropératoire dans 39,5% des cas.

Un examen anatomopathologique extemporané a été demandé dans 34,3% des cas (37 patients) pour confirmer l'origine tumorale neuroendocrine de la lésion réséquée et/ou évaluer les marges de résection.

La durée opératoire moyenne était de 200 minutes \pm 79, et la moyenne des pertes sanguines de 144mL \pm 195, sans différence significative selon la voie d'abord ($p = 0,214$ et $p = 1$, respectivement). Deux patients ont été transfusés de 2 culots globulaires.

Tableau 16 : Comparaison des procédures chirurgicales selon la période d'étude

	Groupe 1 (N = 51 patients) 1990 – 2009	Groupe 2 (N = 57 patients) 2010 – 2020	p
Énucléation *	14 26,9%	23 39,7%	0,158
Pancréatectomie gauche *	22 42,3%	31 52,5%	0,281
<i>Spléno pancréatectomie Gauche *</i>	5 9,6%	6 10,3%	0,899
<i>PG avec conservation de la rate et des vaisseaux spléniques *</i>	13 25%	21 36,2%	0,204
<i>PG avec conservation splénique sans conservation des vaisseaux spléniques *</i>	4 7,7%	4 6,9%	0,873
Pancréatectomie médiane *	5 9,6%	1 1,7%	0,069
Duodéno pancréatectomie céphalique *	12 23,1%	4 6,9%	0,016
Cœlioscopie *	11 21,2%	36 62,1%	< 0,001
Épargne parenchymateuse *	26 51%	33 57,9%	0,471

* Nombre de procédures (%).

La réalisation d'une DPC, exclusivement par laparotomie dans cette étude, était significativement plus fréquente dans la période la plus ancienne ($p = 0,016$). Les pancréatectomies gauches dont les pancréatectomies caudales ont été préférentiellement effectuées par laparoscopie ($p = 0,014$ et $p = 0,025$, respectivement). La voie d'abord coelioscopique a été significativement plus utilisée dans la période récente ($p < 0,001$).

Tableau 17 : Comparaison des procédures chirurgicales selon la voie d'abord

	Laparotomie (N = 61 patients)	Cœlioscopie (N = 47 patients)	p
Énucléation *	18 28,6%	19 39,5%	0,193
Pancréatectomie gauche *	24 38,1%	29 61,7%	0,014
<i>Spléno pancréatectomie Gauche *</i>	9 14,3%	2 4,2%	0,083
<i>PG avec conservation de la rate et des vaisseaux spléniques *</i>	13 20,6%	21 43,8%	0,007
<i>PG avec conservation splénique sans conservation des vaisseaux spléniques *</i>	2 3,2%	6 12,5%	0,055
Pancréatectomie médiane *	6 9,5%	0 -	0,03
Duodéno pancréatectomie céphalique *	16 25,4%	0 -	< 0,001

* Nombre de procédures (%)

Une chirurgie d'épargne parenchymateuse a été réalisée chez 59 patients (54,6%) dont 37 énucléations, 18 pancréatectomies caudales et 6 pancréatectomies médianes. Une résection réglée sans épargne parenchymateuse a été effectuée chez 49 patients (45,4%) dont 11 SPG, 24 pancréatectomies gauches et 16 DPC.

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 périodes concernant la stratégie chirurgicale ($p = 0,471$) (Tableau 16).

La comparaison des caractéristiques préopératoires, peropératoires et tumorales selon la stratégie d'épargne parenchymateuse ou de pancréatectomie réglée sans épargne du parenchyme pancréatique est présentée dans le *Tableau 18*.

Les chirurgies d'épargne parenchymateuse (énucléation et pancréatectomie caudale principalement) étaient principalement réalisées sous cœlioscopie ($p = 0,038$), avec une réduction significative de la durée opératoire ($p < 0,001$) et des pertes sanguines ($p = 0,007$) par rapport aux pancréatectomies standards. Les lésions du corps du pancréas étaient plus souvent traitées par une pancréatectomie réglée sans épargne parenchymateuse que par une chirurgie d'épargne parenchymateuse ($p = 0,006$).

La comparaison des caractéristiques préopératoires, peropératoires et tumorales selon la voie d'abord chirurgicale, laparotomie versus cœlioscopie, est rapportée dans le *Tableau 19*.

La principale différence significative concernait la localisation des lésions. Les lésions du corps et de la queue du pancréas étaient significativement plus opérées par laparoscopie ($p = 0,016$ et $p = 0,041$ respectivement), alors que les lésions céphaliques par laparotomie ($p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été observée concernant la durée opératoire et les pertes sanguines.

Tableau 18 : Comparaison des caractéristiques préopératoires, peropératoires et tumorales selon la stratégie chirurgicale

	Groupe Épargne parenchymateuse (N = 59 patients)	Groupe Pancréatectomie régulée sans épargne (N = 49 patients)	p
Caractéristiques préopératoires			
Age (années) *	55 [21 ; 87]	51 [22 ; 78]	0,45
Femme †	39 65%	31 63,3%	0,851
IMC (kg/m ²) *	24,7 [17,8 ; 40,2]	25,1 [18,6 ; 35,2]	0,958
ASA I – II †	54 90%	47 95,9%	0,239
NEM-1 †	6 10%	4 8,2%	0,741
Caractéristiques tumorales			
Lésions multiples †	4 6,7%	5 10,6%	0,463
Taille tumorale (mm) *	15 [6 ; 42]	15 [6 ; 84]	0,377
Localisation céphalique †	23 42,6%	16 34,8%	0,425
Localisation corps †	9 16,7%	19 41,3%	0,006
Localisation queue †	22 40,7%	11 23,9%	0,081
Caractéristiques peropératoires			
Coelioscopie †	31 52,5%	16 32,7%	0,038
Échographie peropératoire †	34 57,6%	28 57,1%	0,96
Durée opératoire (minutes) ‡	173,6 ± 10,7	234,5 ± 12,1	< 0,001
Pertes sanguines (mL) ‡	108,4 ± 24,3	178,9 ± 37,8	0,007

* Médiane [range] ; † Nombre (%) ; ‡ Moyenne ± écart type ; IMC : indice de masse corporel ; ASA : score American Society of Anesthesiologists ; NEM-1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1. La distribution des insulinomes dans le pancréas a été analysée uniquement pour les lésions solitaires

Tableau 19 : Comparaison des caractéristiques préopératoires, peropératoires et tumorales selon la voie d'abord chirurgicale

	Groupe Laparotomie (N = 61 patients)	Groupe Cœlioscopie (N = 47 patients)	p
Caractéristiques préopératoires			
Age (années) *	51 [28 ; 78]	54 [21 ; 87]	0,694
Femme †	39 61,9%	31 66%	0,662
IMC (kg/m ²) *	24,8 [19 ; 40,2]	25,4 [17,8 ; 36,8]	0,265
ASA I – II †	59 93,7%	43 91,5%	0,666
NEM-1 †	7 11,1%	3 6,4%	0,393
Caractéristiques tumorales			
Lésions multiples †	6 10,2%	3 6,4%	0,487
Taille tumorale (mm) *	15 [6 ; 84]	15 [6 ; 42]	0,543
Localisation céphalique †	32 58,2%	7 15,6%	< 0,001
Localisation corps †	10 18,2%	18 40%	0,016
Localisation queue †	13 23,6%	20 44,4%	0,041
Caractéristiques peropératoires			
Chirurgie d'épargne parenchymateuse †	28 45,9%	31 66%	0,038
Pancréatectomie standard †	33 54,1%	16 34%	
Énucléation †	18 29,5%	19 40,4%	0,193
Résection pancréatique †	43 70,5%	28 59,6%	0,236
Échographie peropératoire †	29 46,8%	35 74,5%	0,004
Durée opératoire (minutes) ‡	213 ± 12,9	189,4 ± 10,6	0,214
Pertes sanguines (mL) ‡	143,5 ± 31,4	143,9 ± 31,3	1

* Médiane [range] ; † Nombre (%) ; ‡ Moyenne ± écart type ; IMC : indice de masse corporel ; ASA : score American Society of Anesthesiologists ; NEM-1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ; La distribution des insulinomes dans le pancréas a été analysée uniquement pour les lésions solitaires

5.4.3 Échec de prise en charge chirurgicale

Six patients (5,5%), avec un diagnostic clinique et biologique d'insulinome selon les critères de l'ENETS, ont eu une exploration chirurgicale négative dont 4 par laparotomie.

Une pancréatectomie a été réalisée sous coelioscopie chez 2 patients, uniquement sur les données topographiques du bilan préopératoire, avec succès (exérèse de 2 insulinomes infra-centimétriques et résolution des symptômes d'hypoglycémie).

Une laparotomie exploratrice blanche, sans geste de résection associé, a été réalisée chez 2 patients. Les différentes techniques de localisation préopératoire (échographie, TDM, IRM, octréoscan, écho-endoscopie et artériographie) étaient négatives. Dans les deux cas, une exploration chirurgicale minutieuse (inspection, palpation et échographie peropératoire), après mobilisation complète du pancréas, n'a pas permis d'identifier de lésion tumorale. Les suites opératoires ont été marquées chez une patiente par une morbidité majeure Clavien-Dindo 4b sur un choc septique avec défaillance multi-viscérale secondaire à une collection péri-pancréatique. Une persistance des hypoglycémies a été observée chez l'autre patiente jusqu'à l'identification topographique de la lésion et réalisation d'une énucléation quatre ans plus tard dans un autre centre.

Une pancréatectomie distale à l'aveugle a été réalisée chez deux patientes (1,8%). Les examens morphologiques préopératoires (échographie, TDM, IRM, octréoscan et écho-endoscopie) étaient non contributifs. Une première laparotomie exploratrice avec échographie peropératoire avait été réalisée dans les 2 cas, également non contributive. Une localisation dans la région caudale du pancréas a été définie comme probable pour les 2 patientes sur les données d'un cathétérisme veineux avec stimulation par injection artérielle sélective de gluconate de calcium.

Chez les 2 patientes, une deuxième laparotomie exploratrice n'a pas retrouvé de lésion suspecte malgré la palpation et l'échographie peropératoire. Une pancréatectomie gauche à l'aveugle a été effectuée dans les 2 cas. L'examen anatomopathologique était en faveur d'une nésioblastose pour les 2 patientes.

Les symptômes d'hypoglycémie ont persisté en postopératoire chez les 2 patientes, bien contrôlés par un traitement médical par Proglidem. Une de ces deux patientes a présenté également une morbidité postopératoire majeure Clavien-Dindo 4b avec une fistule pancréatique de grade B, une septicémie sur infection de voie veineuse centrale et une détresse respiratoire sur une pneumopathie nécessitant un séjour en réanimation. Dans le suivi à long terme, cette patiente a développé un diabète secondaire.

5.5. Suites postopératoires précoces

5.5.1 Morbi-mortalité

Les complications postopératoires précoces sont présentées dans le *Tableau 20*.

La durée d'hospitalisation médiane était de 12 jours [2 ; 99]. La mortalité post-opératoire précoce à 3 mois était nulle dans cette série. La morbidité post-opératoire précoce globale était de 60%, dont une morbidité majeure classée Clavien-Dindo $\geq 3b$ de 20,9% (23 patients). Des complications graves nécessitant un séjour en réanimation, classées Clavien-Dindo 4a et 4b, ont été retrouvées chez 14 patients (12,7%).

Le taux de fistule pancréatique (FP) était de 41,8%, parmi lesquelles 32,4% étaient des FP cliniques (grade B et C). Le taux d'hémorragie post-pancréatectomie était de 9,9%, et le taux de gastroparésie de 8,2%. Une reprise chirurgicale a été nécessaire chez 13 patients (11,8%) au total, dont 6 pour des complications hémorragiques, 6 pour des complications septiques

principalement une péritonite biliaire, et pour la réalisation d'une SPG complémentaire chez un patient présentant une persistance des hypoglycémies après pancréatectomie caudale avec une pièce opératoire blanche sans insulinome retrouvé.

Tableau 20 : Morbi-mortalité postopératoire précoce

Durée d'hospitalisation (jours) †	12	[2 ; 99]
Morbi-mortalité		
Morbidité globale *	66	60%
Morbidité sévère (Clavien-Dindo ≥ 3b) *	23	20,9%
Fistule pancréatique *		
Grade A *	10	9%
Grade B *	27	24,3%
Grade C *	9	8,1%
Hémorragie post-pancréatectomie *		
Grade A *	0	-
Grade B *	5	4,5%
Grade C *	6	5,4%
Gastroparésie *		
Grade A *	0	-
Grade B *	7	6,2%
Grade C *	2	1,8%

* Nombre (%) ; † Médiane [range] ;

La comparaison de la morbidité postopératoire entre les chirurgies d'épargne parenchymateuse et les pancréatectomies réglées sans épargne parenchymateuse est présentée dans le *Tableau 21*.

La durée d'hospitalisation était significativement plus courte dans le groupe épargne parenchymateuse ($p = 0,008$). Le taux de FP globale et clinique (grade B et C) était significativement plus élevé pour les chirurgies d'épargne parenchymateuse par rapport aux

pancréatectomies réglées sans épargne parenchymateuse ($p = 0,047$ et $p = 0,029$), sans différence significative en termes de morbi-mortalité ($p = 0,624$).

Tableau 21 : Comparaison de la morbidité postopératoire précoce selon la stratégie chirurgicale

	Groupe Épargne parenchymateuse (N = 59 patients)	Groupe Pancréatectomie réglée sans épargne (N = 49 patients)	p
Durée d'hospitalisation (jours) †	9 [2 ; 99]	14,5 [6 ; 47]	0,008
Morbi-mortalité			
<i>Morbidité globale *</i>	34 58,6%	31 63,3%	0,624
<i>Morbidité sévère (Clavien-Dindo ≥ 3b) *</i>	14 24,1%	8 16,3%	0,319
Fistule pancréatique *	30 51,7%	16 32,7%	0,047
<i>FP clinique (grade B et C) *</i>	25 41,7%	11 22,4%	0,029
Hémorragie post-pancréatectomie *	6 10,2%	5 10,2%	0,995
Gastroparésie *	4 6,9%	4 8,2%	0,804

* Médiane [range] ; † Nombre (%) ; FP : fistule pancréatique

La comparaison de la morbidité postopératoire précoce selon la voie d'abord chirurgicale est montrée dans le *Tableau 22*.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant la durée d'hospitalisation ($p = 0,211$), le taux de morbidité globale ($p = 0,072$) et sévère ($p = 0,664$), et le taux de reprise chirurgicale ($p = 0,485$). Le taux de FP globale était significativement plus élevé dans le groupe coelioscopie ($p = 0,016$).

Tableau 22 : Comparaison de la morbidité post-opératoire précoce selon la voie d'abord chirurgicale

	Groupe Laparotomie (N = 61 patients)	Groupe Coelioscopie (N = 47 patients)	p
Durée d'hospitalisation (jours) †	13 [5 ; 99]	11 [2 ; 89]	0,211
Morbi-mortalité			
<i>Morbidité globale *</i>	33 53,2%	33 70,2%	0,072
<i>Morbidité sévère (Clavien-Dindo ≥ 3b) *</i>	14 22,6%	9 19,1%	0,664
Fistule pancréatique *	20 32,3%	26 55,3%	0,016
<i>FP clinique (grade B et C) *</i>	16 25,4%	20 42,5%	0,058
Hémorragie post-pancréatectomie *	6 9,5%	5 10,6%	0,847
Gastroparésie *	5 8,1%	4 8,5%	0,933

* Médiane [range] ; † Nombre (%) ; FP : fistule pancréatique

5.5.2 Résolution de la symptomatologie

Une rémission complète a été observée chez 106 patients sur 110 (96,4%) après l'exérèse initiale. La persistance des hypoglycémies étaient secondaires à une nésioblastose chez 2 patients, et à un insulinome occulte chez une patiente lors d'une laparotomie exploratrice blanche. Cet insulinome occulte a été identifié quatre ans plus tard et traité par une énucléation dans un autre centre aboutissant à une résolution complète des symptômes.

Une persistance des hypoglycémies a été également observée chez une patiente opérée par laparoscopie d'une pancréatectomie caudale avec conservation de la rate et des vaisseaux spléniques après repérage tumorale per opératoire par inspection visuelle seule, semblant correspondre aux données du bilan topographique préopératoire. L'examen

anatomopathologique n'a pas retrouvé d'insulinome sur la pièce opératoire. Une SPG complémentaire par laparotomie a été réalisée un mois plus tard permettant l'exérèse d'un insulinome histologiquement prouvé et une résolution complète des symptômes.

5.6. Anatomopathologie

Un examen anatomopathologique a confirmé la présence d'un insulinome chez 106 patients sur 108 réséqués (99,1%). L'examen anatomopathologique n'a pas été réalisé pour 3 patients en raison de l'absence de pièce opératoire après laparotomie exploratrice blanche chez 2 patients, et après une radiofréquence pancréatique chez un patient. Chez 2 patients (1,8%) le diagnostic histologique était en faveur d'une nésioblastose avec une hyperplasie des îlots de Langerhans.

Les caractéristiques histologiques sont présentées dans le *Tableau 23*.

Des insulinomes multiples ont été retrouvés chez 11 patients (10,4%) avec une médiane de 2 [2 ; 10] lésions par patient. Les insulinomes multiples étaient significativement associés à une NEM-1 (5 patients avec une NEM-1 versus 6 patients sans NEM-1, $p < 0,001$). Le diamètre tumoral maximal médian était de 15mm [4 ; 100], sans aucune différence significative entre les patients présentant une NEM-1 ou non ($p = 0,177$).

Les énucléations étaient considérées comme des résections R1. Le taux de résection R1 était de 36,5% (38 patients). Aucune résection R2 n'a été constatée dans cette série. Sur le plan morphologique, tous les insulinomes étaient des TNE bien différenciées. L'index mitotique était inférieur à 2 mitoses par 2 mm² dans 89,7% des cas, et entre 2 et 20 mitoses par 2 mm² dans 10,3% des cas. Une infiltration péri-nerveuse a été observée chez 3 patients sur 91 (3,3%) et une invasion vasculaire chez 9 patients sur 92 (9,8%).

Concernant l'étude en immunohistochimie, l'index de prolifération Ki67 était inférieur à 3% chez 80 patients sur 103 (77,7%), et compris entre 3% et 20% chez 23 patients sur 103 (22,3%). Les insulinomes étaient des TNE bien différenciées de grade tumoral G1 dans 77,1% des cas (81 patients sur 105), des TNE bien différenciées de grade G2 dans 22,9% (24 patients). Aucun insulinome de grade tumoral G3 n'a été observé dans cette série.

Une expression de la chromogranine A a été observée chez 89 patients sur 90 (98,9%), de la synaptophysine chez 82 patients sur 85 (96,5%) et de l'insuline chez 88 patients sur 93 patients (94,6%).

L'insulinome a été considéré comme malin chez 11 patients (10,4%). Un envahissement ganglionnaire métastatique a été retrouvé chez 9 patients (8,6%), une invasion extra-pancréatique des organes adjacents et des vaisseaux chez 3 patients (2,9%), et des métastases uniquement hépatiques chez 3 patients (2,9%).

La comparaison des caractéristiques anatomopathologiques selon la stratégie chirurgicale est présentée dans le *Tableau 24*.

Une stratégie de pancréatectomie réglée sans épargne du parenchyme pancréatique a été significativement plus adoptée pour le traitement des insulinomes malins ($p < 0,001$).

Tableau 23 : Caractéristiques anatomopathologiques

Évaluation macroscopique		
Taille tumorale (mm) †	15	[4 ; 100]
Insulinomes multiples *	12	11,2%
Invasion extra-pancréatique *	10	9,3%
Évaluation microscopique		
Résection * : - R0	66 / 104	63,5%
- R1	38 / 104	36,5%
Invasion péri-nerveuse *	3 / 91	3,3%
Invasion vasculaire *	9 / 92	9,8%
Index mitotique * : - < 2	87 / 97	89,7%
- 2 à 20	10 / 97	10,3%
Immunohistochimie		
Index Ki-67 * : - < 3%	80 / 103	77,7%
- 3 à 20%	23 / 103	22,3%
Expression Chromogranine A *	89 / 90	98,9%
Expression Synaptophysine *	82 / 85	96,5%
Expression Insuline *	88 / 93	94,6%
Grade histologique		
Grade G1 *	81 / 105	73,3%
Grade G2 *	24 / 105	20,8%
Grade G3 *	0	-
Malignité	11	10,4%
Stade tumoral TNM		
Tumeur * : - T1	69	65,1%
- T2	28	26,4%
- T3	7	6,6%
- T4	2	1,9%
Adénopathie * : - N0	23	21,7%
- Nx	74	69,8%
- N1	9	8,5%
Métastases * : - M0	103	97,2%
- M1	3	2,8%

* Nombre (%) ; † Médiane [range] ; Grade histologique défini selon la classification OMS 5^{ème} édition ; Classification TNM de l'UICC – 8^{ème} édition de 2017

Tableau 24 : Comparaison des caractéristiques anatomopathologiques selon la stratégie chirurgicale

	Groupe Épargne parenchymateuse (N = 59 patients)	Groupe Pancréatectomie réglée sans épargne (N = 47 patients)	p
Évaluation macroscopique			
Taille tumorale (mm) †	15 [4 ; 45]	15 [6 ; 100]	0,297
Insulinomes multiples *	5 8,5%	6 12,8%	0,472
Invasion extra-pancréatique *	3 5,2%	7 14,6%	0,099
Métastases ganglionnaires *	1 1,7%	8 16,7%	0,006
Métastases hépatiques *	0 -	3 6,3%	0,053
Évaluation microscopique			
Résection R1 *	36 63,2%	2 4,3%	< 0,001
Invasion péri-nerveuse *	2 4%	1 2,4%	0,678
Invasion vasculaire *	3 6%	6 14,3%	0,183
Index mitotique : 2 à 20 *	3 5,7%	7 15,9%	0,098
Immunohistochimie			
Index Ki-67 : 3 à 20%	11 19,3%	12 26,1%	0,411
Grade histologique			
Grade G1 *	46 79,3%	35 74,5%	0,557
Grade G2 *	12 20,7%	12 25,5%	
Malignité	1 1,7%	10 21,3%	0,001

* Médiane [range] ; † Nombre (%) ;

5.7. Suivi à long terme et survie

La durée médiane de suivi dans cette cohorte de 106 patients opérés avec résection d'au moins un insulinoome a été de 90 [1 ; 334] mois.

5.7.1. Complications fonctionnelles

Une insuffisance pancréatique endocrine postopératoire a été identifiée chez 12 patients (11,2%). La survenue d'un diabète a été significativement plus fréquente dans le groupe de patients opérés d'une pancréatectomie réglée sans épargne du parenchyme pancréatique comparativement aux patients ayant eu une stratégie d'épargne parenchymateuse (19,1% versus 5,1% respectivement, $p = 0,023$).

Une insuffisance pancréatique exocrine postopératoire a été découverte chez 13 patients (12,1%). Les patients opérés d'une pancréatectomie réglée sans épargne parenchymateuse ont plus souvent développé une insuffisance pancréatique exocrine que les patients opérés d'une chirurgie d'épargne parenchymateuse (23,4% versus 3,4% respectivement, $p = 0,002$).

5.7.2. Récidives pancréatiques et extra-pancréatiques

Une récurrence pancréatique ou extra-pancréatique de TNE a été observée chez 14 patients (13,2%). La durée médiane jusqu'à la récurrence était de 27 [5 ; 106] mois. Huit patients (7,5%) ont présenté une récurrence symptomatique avec des hypoglycémies organiques.

Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le *Tableau 25*.

Une récurrence pancréatique a été mise en évidence chez 6 patients (5,7%). Deux patients présentaient une récurrence asymptomatique. Le délai médian de récurrence pancréatique était de 28 [6 ; 63] mois.

Une surveillance a été réalisée pour les 6 patients, sans reprise chirurgicale. Les récurrences d'hypoglycémies ont toutes été traitées par un traitement symptomatique associé à un traitement médicamenteux hyperglycémiant chez 2 d'entre eux (Proglucem et Sandostatine). Un patient avec une NEM-1 a présenté une récurrence de l'insulinome et un glucagonome, traité par analogue de la somatostatine.

Une récurrence extra-pancréatique a été découverte chez 8 patients (7,5%), avec des métastases hépatiques chez 6 patients et des métastases ganglionnaires chez 3 patients. Le délai médian de récurrence extra-pancréatique était de 6,5 [5 : 106] mois.

Une surveillance a été réalisée chez 3 patients avec des métastases hépatiques dont un présentant également une récurrence ganglionnaire. Parmi ces 3 patients surveillés, 2 patients étaient asymptomatiques, et le troisième patient a été mis sous Proglucem pour malaise hypoglycémique avec une bonne efficacité.

Une reprise chirurgicale a été réalisée chez 4 patients. Un curage ganglionnaire inter aortico-cave a été effectué pour 2 patients dont un associé à un curage péri-pancréatique. Un patient a été traité par des métastasectomies hépatiques à deux reprises, puis une transplantation hépatique pour progression bilobaire. Une chirurgie de debulking hépatique a été réalisée chez une patiente présentant des métastases hépatiques bilobaires multiples non résécables.

Une chimiothérapie a été administrée chez 3 patients, pour stabiliser la maladie avant une transplantation hépatique chez un patient, en post opératoire de la chirurgie de debulking chez un patient, et pour une nouvelle récurrence après curage ganglionnaire chez le dernier patient.

Un traitement anti-tumoral par analogue de la somatostatine a été réalisé chez 2 patients en première intention, dont l'évolution a été marquée par une progression tumorale traitée par chimioembolisation hépatique intra artérielle pour une patiente, et par chirurgie hépatique pour l'autre.

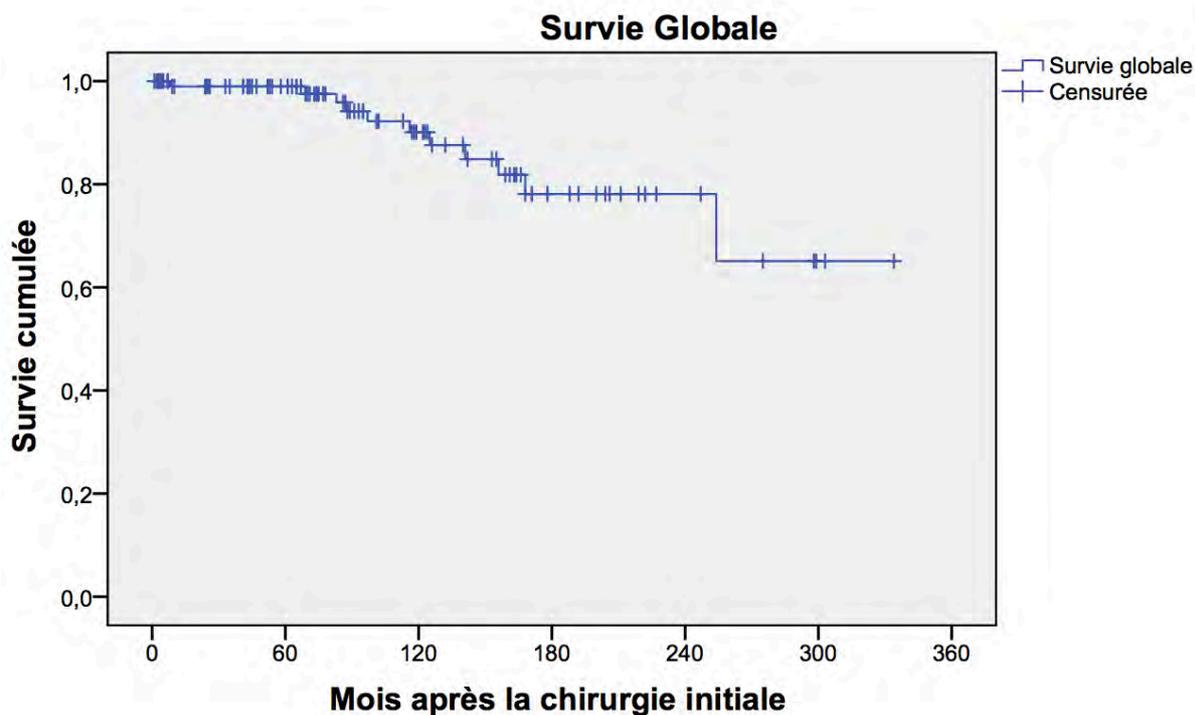
Tableau 25 : Caractéristiques des patients ayant développés une récurrence tumorale après traitement chirurgical initial de l'insulinome

	Sexe / Âge (ans)	NEM - 1	Chirurgie	OMS 2019	Statut R	Invasion lympho- vasculaire	pTNM	Délai de récidive (mois)	Site de récidive	Traitement	Suivi (mois)	Statut
1	F 68	Non	SPG	CNE G3	0	Oui	T3N1M0	13	Foie	Somatostatine + CEIA	93	Vivant
2	F 38	Oui	DPC	TNE -	0	-	T3N0M0	63	Pancréas	Surveillance	254	Décédé
3	H 41	Non	SPG	TNE G1	0	-	T3NxM0	20	Foie	Somatostatine – Chirurgie hépatique – CT – TH	334	Vivant
4	F 53	Non	DPC	CNE G3	0	Oui	T3N1M1a	5	Foie	Chirurgie de debulking hépatique – CT palliative	97	Décédé
5	H 36	Non	DPC	CNE G3	0	-	T1N1M0	12	Ganglion – Foie	Chirurgie – CT – Évérolimus – CT palliative	88	Décédé
6	F 40	Non	EP	TNE -	1	Non	T2N1M0	29	Pancréas	Somatostatine + Proglicem	298	Vivant
7	F 54	Non	DPC	TNE G1	0	Non	T1N0M0	32	Foie	Proglicem	178	Vivant
8	H 49	Non	DPC	CNE G3	0	Non	T1N1M0	27	Pancréas	Proglicem	155	Vivant
9	F 38	Non	Warshaw	TNE G1	0	Oui	T2N1M0	63	Foie	Surveillance	75	Vivant
10	F 45	Oui	EP	TNE G1	1	Non	T2NxM0	27	Pancréas	Surveillance	86	Vivant
11	F 34	Oui	EP	TNE G1	1	-	T2NxM0	106	Ganglion	Proglicem – Chirurgie	122	Vivant
12	F 58	Non	SPG	TNE G2	0	Oui	T3N1M1a	6	Foie + Ganglion	Surveillance	7	Vivant
13	F 61	Oui	SPG	TNE G1	0	Oui	T2N0M0	43	Pancréas	Surveillance	124	Vivant
14	F 21	Oui	Warshaw	TNE G1	1	Non	T2N0M0	6	Pancréas	Surveillance	140	Vivant

F : femme ; H : homme ; NEM – 1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ; SPG : spléno pancréatectomie gauche ; DPC : duodéno pancréatectomie céphalique ; EP : énucléation pancréatique ; OMS : Classification Organisation Mondiale de la Santé 2019 ; CNE : carcinome neuroendocrine grade 3 ; TNE : tumeur neuroendocrine ; pTNM : Classification Tumor-Node-Metastases 8^{ème} édition ; CEIA : chimioembolisation intra-artérielle ; CT : chimiothérapie ; TH : transplantation hépatique.

5.7.3. Survie globale et survie sans récurrence

La survie globale est présentée dans la *Figure 17*. Au cours de la période d'étude, il y a eu 11 décès (10,4%) dont seulement 2 en rapport avec la pathologie. La survie globale à 5 ans, 10 ans et 20 ans était de 99%, 90,1% et 78,1% respectivement.

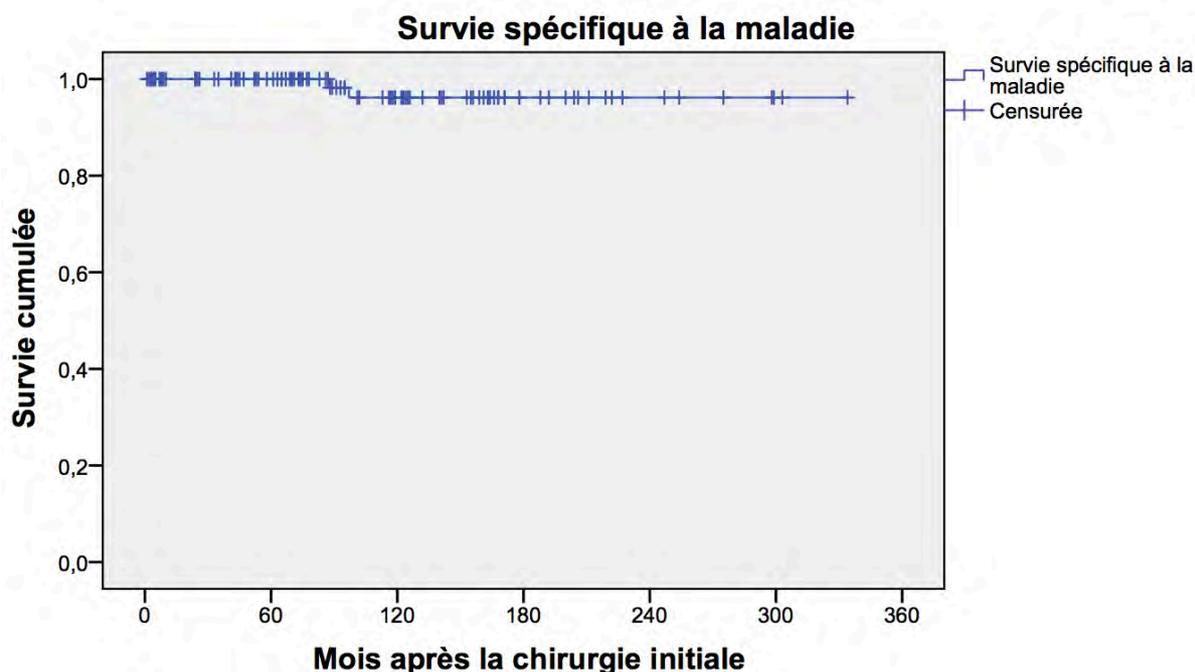


Nombre à risque :

106 75 40 16 7 2

Figure 17 : Survie globale des patients traités chirurgicalement d'un insulinome

La survie spécifique à la maladie est montrée dans le *Figure 18*. La survie spécifique à la maladie à 5 ans, 10 ans et 20 ans était de 100%, 96,2% et 96,2% respectivement, et était significativement meilleure que la survie globale ($p < 0,001$).



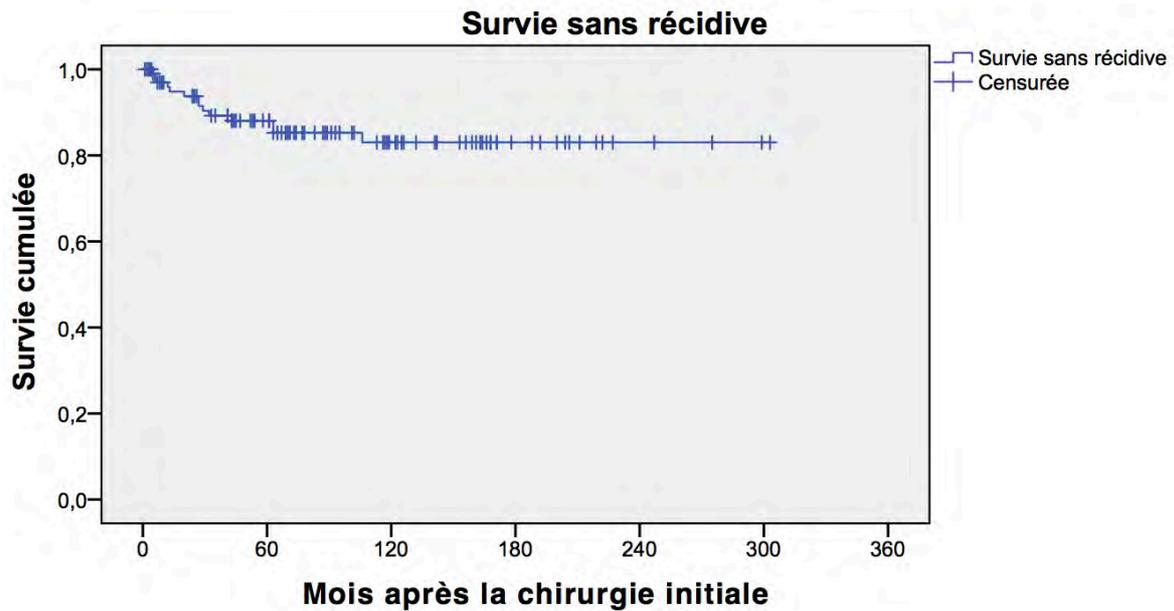
Nombre à risque :

106 75 40 16 7 2

Figure 18 : Survie spécifique à la maladie des patients traités chirurgicalement d'un insulinome

La survie sans récurrence est présentée dans la *Figure 19*. La survie sans récurrence à 5 ans, 10 ans et 20 ans était de 88,1%, 83% et 83% respectivement. Deux patients ont présenté une récurrence au-delà de 5 ans.

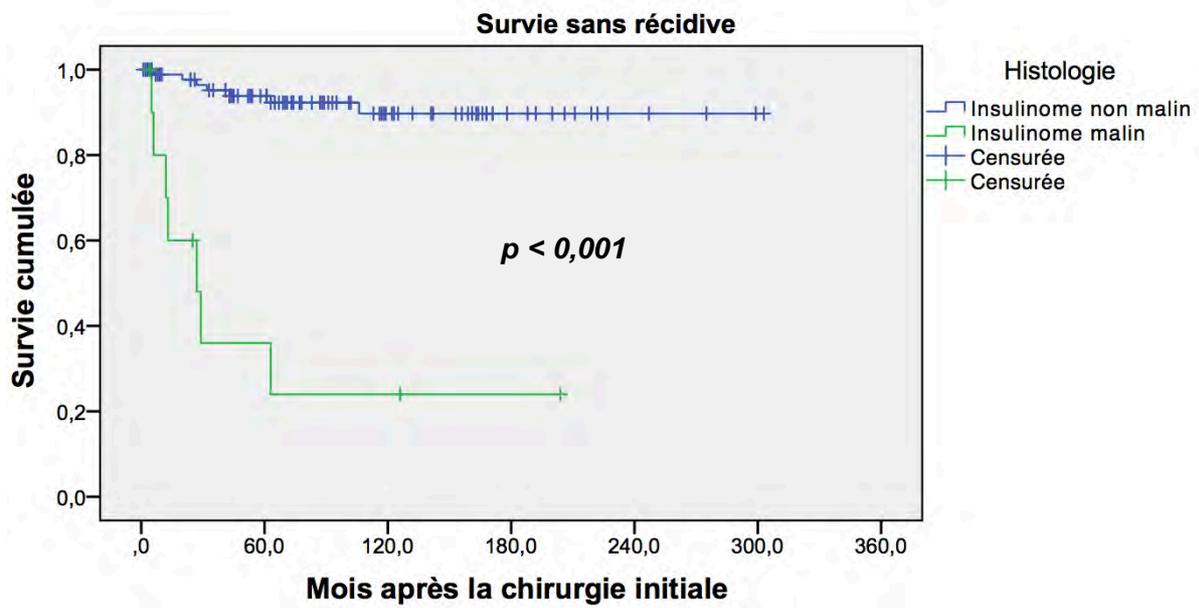
La survie sans récurrence (*Figure 20*) et la survie spécifique à la maladie ont été significativement plus faibles pour les insulinomes malins comparativement aux insulinomes non malins ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale ($p = 0,425$).



Nombre à risque :

106 65 32 13 4 1

Figure 19 : Survie sans récurrence des patients traités chirurgicalement d'un insulinome



Nombre à risque :

95	36	18	8	2	1	Insulinome non malin
11	3	2	1	0	0	Insulinome malin

Figure 20 : Comparaison des survies sans récurrence selon la malignité de l'insulinome

5.7.4. Facteurs pronostiques

Les facteurs préopératoires, peropératoires, histologiques et postopératoires précoces pouvant influencer la récurrence de TNE ont fait l'objet d'une analyse univariée. Les facteurs significatifs en analyse univariée ont été évalués par une analyse multivariée (Tableau 26).

En analyse univariée, les facteurs prédictifs significatifs de récurrence étaient l'existence d'une invasion vasculaire ($p < 0,001$), d'une métastase ganglionnaire ($p < 0,001$), d'une métastase à distance ($p < 0,001$), ou d'une taille tumorale supérieure à 20mm ($p < 0,001$) et le contexte de NEM - 1 ($p = 0,001$).

En outre, les différences concernant la qualité de la résection (R1) ($p = 0,615$), l'invasion péri-nerveuse ($p = 0,137$), le grade tumoral G2 ($p = 0,110$) et l'énucléation pancréatique ($p = 0,295$) n'étaient pas significatives en analyse univariée.

En analyse multivariée, les trois facteurs prédictifs indépendants de récurrence de TNE étaient le contexte de NEM – 1 (HR = 38,03 [3,72 – 389,21], $p = 0,002$), l'existence d'une métastase ganglionnaire (HR = 119,30 [8,77 – 1621,90], $p < 0,001$) ou d'une métastase à distance (HR = 16,92 [1,23 – 233,21], $p = 0,035$).

Tableau 26 : Facteurs prédictifs de la survie sans récurrence chez les patients opérés d'un insulinome

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	p	p	HR	IC _{95%}
NEM – 1	0,001	0,002	38,03	[3,72 – 389,21]
Taille tumorale > 20mm	< 0,001	0,420	2,30	[0,30 – 17,44]
Invasion vasculaire	< 0,001	0,404	0,34	[0,03 – 4,32]
Métastase ganglionnaire	< 0,001	< 0,001	119,30	[8,77 – 1621,90]
Métastase à distance	< 0,001	0,035	16,92	[1,23 – 233,21]

HR : hazard ratio ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; NEM-1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1

6. DISCUSSION

La prise en charge des insulinomes est complexe compte tenu de leur faible incidence et de leur hétérogénéité : bénin ou malin, forme sporadique ou associée à un syndrome de prédisposition héréditaire. Du fait de leur rareté, la littérature est pauvre avec de très faibles niveaux de preuve sans études comparatives ni méta-analyses. Les expériences unicentriques rapportées dans la littérature sont souvent limitées, nécessitant une analyse rétrospective sur plusieurs décennies pour obtenir une population suffisante. Les recommandations concernant le diagnostic topographique préopératoire, les techniques chirurgicales et le suivi ne sont pas clairement définies ^(14,16,17,67,82,98).

Notre étude rapporte une expérience multicentrique française de trois décennies sur la prise en charge globale des insulinomes, du diagnostic initial au suivi à long terme. Cette série montre que les pratiques médicales ont évoluées au cours des dernières années, notamment dans le diagnostic topographique de l'insulinome grâce aux avancées en imagerie nucléaire. En parallèle, des progrès techniques ont permis la diffusion de chirurgies d'épargne du parenchyme pancréatique sous cœlioscopie. L'évaluation des résultats à long terme a mis en évidence des facteurs pronostiques indépendants de récidence à prendre en compte pour les modalités de surveillance postopératoire.

6.1. Rappel des principaux résultats et interprétation

6.1.1. Caractéristiques des patients et diagnostic

Les insulinomes sont survenus principalement chez les femmes d'un âge médian de 50 ans. La majorité des insulinomes étaient des tumeurs de petites tailles (inférieures à 20mm), uniques et bénignes. Seulement 9% d'entre eux étaient associés à un syndrome de NEM-1.

Les caractéristiques de nos patients étaient similaires à celles rapportées dans la littérature (16,17).

Le diagnostic des insulinomes est difficile et souvent retardé du fait d'une symptomatologie très variée et peu spécifique. Le délai médian avant diagnostic d'un an dans notre série était relativement inférieur aux délais rapportés dans la littérature (16,17,78). La diversité des symptômes présentés par les patients est bien illustrée dans cette étude. Les épisodes d'hypoglycémies étaient pour la plupart auto-traités par le patient par une augmentation de la fréquence des repas et des collations responsables d'une prise pondérale notée chez environ 40% des patients (16).

La mise en évidence d'un hyperinsulinisme inadapté lors d'une hypoglycémie, en l'absence de prise cachée de sulfamides, confirme le diagnostic d'insulinome. L'épreuve de jeûne est l'examen de référence avec une sensibilité de 100% (17,99,100).

6.1.2. Diagnostic topographique

Les objectifs du bilan d'imagerie préopératoire sont premièrement, de détecter et de donner la localisation anatomique précise de l'insulinome, et deuxièmement d'évaluer les rapports de la tumeur avec les structures canalaire pancréatiques pour planifier au mieux la prise en charge chirurgicale. Le diagnostic topographique exact des insulinomes est donc un enjeu majeur représentant un challenge diagnostique dans cette pathologie pour laquelle les lésions sont de petites tailles (≤ 20 mm dans environ 80% des cas), réparties de façon aléatoire dans le parenchyme pancréatique voire exceptionnellement ectopiques, et parfois multiples (environ 10% des cas) (16,17).

Le taux de détection globale préopératoire des insulinomes étaient de 96,4% dans notre série, comparable avec les publications récentes (16,80).

Quelles sont les modalités d'imagerie idéales pour localiser la tumeur en préopératoire ?

La localisation préopératoire des insulinomes doit être déterminée de préférence par les méthodes d'imagerie non invasives ⁽¹⁷⁾. Les faibles sensibilités attendues de l'échographie et de l'Octréoscan® ont été confirmées par cette étude. La TDM et l'IRM ont permis d'identifier la grande majorité des lésions (sensibilités de 78,7% et 71,9% respectivement). La combinaison de ces deux examens a permis de localiser la tumeur dans 92,2% des cas. En accord avec les performances diagnostiques évaluées dans la littérature ^(17,101), la TDM et l'IRM peuvent alors être considérées comme les deux examens de 1^{ère} intention dans le bilan morphologique d'un insulinome.

Le recours à l'imagerie invasive est recommandé en cas d'échec des méthodes non invasives (TDM et IRM) pour éviter une laparotomie exploratrice blanche voire une pancréatectomie à l'aveugle. La sensibilité de l'écho-endoscopie évaluée à 73,7% est comparable aux données récentes de la littérature ⁽¹⁷⁾. Cette technique est à considérer en 2^{ème} intention après échec de localisation par la TDM et l'IRM.

L'évolution des modalités d'imagerie et de leurs sensibilités ont été analysées entre deux périodes : de 1990 à 2009 et de 2010 à aujourd'hui. Le choix de ces périodes a été justifié d'une part, par l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie nucléaire à partir de 2010, et d'autre part par une volonté de comparer 2 groupes d'effectifs équivalents.

Les techniques invasives telles que l'artériographie, les tests de stimulation et les dosages étagés de l'insuline ont été totalement abandonnées depuis 2010 ^(16,17), et remplacées par la TEP au ⁶⁸Ga-DOTA peptide ou la TEP à l'Exendine. Ces nouvelles méthodes d'imagerie nucléaire, permettent une localisation précise non invasive de l'insulinome avec une sensibilité proche de 100% dans les études récentes de faibles effectifs. Elles sont indiquées en cas de bilan morphologique négatif ^(52-57,101).

Toutes ces techniques d'imagerie étant dépendantes de leur disponibilité et d'une expertise locale, tout algorithme diagnostique proposé doit en tenir compte ^(14,102).

En résumé, nous proposons dans le bilan topographique d'un insulinome, la réalisation en 1^{ère} intention d'une TDM et d'une IRM. En cas de négativité de celles-ci, une écho-endoscopie devra être réalisée en 2^{ème} intention. Les nouvelles techniques d'imagerie nucléaire sont à réserver aux insulinomes occultes, avec bilan morphologique négatif.

Le taux de détection tumorale peropératoire, principalement par palpation et échographie peropératoire, est excellent variant de 83% à 98% selon les études ⁽¹⁷⁾. Dans cette série, le taux de détection peropératoire globale était de 94,5%, avec une sensibilité de 77,5% pour la palpation et de 90,6% pour l'échographie peropératoire. L'évolution des pratiques médicales avec le développement de la chirurgie mini-invasive laparoscopique a limité la palpation peropératoire au profit de l'échographie peropératoire. Cependant, la réalisation de l'échographie est rendue difficile par la coelioscopie, et nécessite non seulement du matériel spécifique mais également une expertise particulière. De ce fait, la réalisation systématique d'une échographie peropératoire peut être préconisée même dans les situations de localisation préopératoire certaine pour permettre à l'équipe chirurgicale de gagner en pratique et en expertise.

L'exploration peropératoire par palpation et échographie ne garantissant pas la détection tumorale, comme rapporté pour 6 patients dans cette étude, certains auteurs recommandent fortement d'obtenir un diagnostic topographique préopératoire formel pour éviter une chirurgie inutile. En effet, Burghardt et coll. ⁽¹⁰¹⁾ ont montré dans une étude récente un taux de succès chirurgical inférieur à 2% en l'absence de localisation tumorale pré et peropératoire.

6.1.3. Stratégie chirurgicale et résultats

La stratégie chirurgicale des insulinomes n'est pas totalement consensuelle. Compte tenu du pronostic favorable de la majorité des insulinomes, une stratégie d'épargne parenchymateuse est cependant préconisée par la plupart des auteurs comme étant un traitement curatif

approprié ^(16,61,80,81,86). L'énucléation pancréatique (33%) et la pancréatectomie gauche avec conservation splénique (37,5%) ont été les 2 techniques chirurgicales les plus souvent réalisées dans notre série. Cependant, une énucléation a été moins souvent réalisée dans cette étude alors qu'une DPC plus fréquemment (14,5%) en comparaison avec les autres larges séries. En effet, Crippa et coll. ⁽⁸⁰⁾ rapportent la réalisation d'une énucléation dans 54% des cas et d'une DPC dans seulement 5,5% des cas. Ces différences peuvent s'expliquer d'une part, par notre plus grande prudence à effectuer des énucléations pour des lésions céphaliques profondes, liée au risque de lésion du canal pancréatique principal ^(16,61), et d'autre part, par la période de l'étude avec une réalisation plus fréquente des DPC avant 2010.

Notre série montre que la stratégie d'épargne parenchymateuse est faisable et sûre dans le traitement curatif des insulinomes. Cette approche conservatrice, préférentiellement réalisée par laparoscopie, est associée à une réduction significative de la durée opératoire, des pertes sanguines et de la durée d'hospitalisation par rapport aux chirurgies pancréatiques réglées non conservatrices. Malgré un taux de fistule pancréatique plus élevé en cas d'épargne parenchymateuse, aucune différence en termes de morbi-mortalité n'a été constatée entre les 2 stratégies. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature ^(16,17,61,78-81,90). De plus, la stratégie d'épargne parenchymateuse est associée à moins de séquelles fonctionnelles d'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine à long terme ^(16,80).

Nous avons observé dans notre série, une survie sans récurrence à long terme significativement meilleure après une chirurgie d'épargne parenchymateuse ($p = 0,001$). Cette différence était liée à un biais de sélection. En effet, une pancréatectomie réglée non conservatrice a été privilégiée pour les insulinomes malins ^(67,103). Le taux de résection R1, plus élevé dans le groupe épargne parenchymateuse, n'était pas associé à un risque de récurrence tumorale locale ou à distance ^(16,80). Les énucléations ont été considérées comme une résection R1 car la résection est au contact de la lésion sans résection parenchymateuse adjacente.

L'ensemble de ces résultats justifie l'attitude actuelle de privilégier chez des patients sélectionnés une chirurgie d'épargne parenchymateuse, notamment pour le traitement d'une tumeur principalement bénigne avec une longue espérance de vie attendue.

La chirurgie pancréatique est responsable d'une morbi-mortalité non négligeable évaluée à 60% dans cette série dont 20% de morbidité sévère, sans différence selon la stratégie chirurgicale. Aucun décès n'a été observé dans cette série. Comme dans les études précédentes, nos données ont montré que la FP était responsable d'une morbidité significative après énucléation ou pancréatectomie pour un insulinoïde bénin (32% de FP clinique) ^(80,104-107). Comparativement aux autres pathologies pancréatiques, certains auteurs considèrent les TNE pancréatiques comme un facteur de risque de FP, principalement en raison d'un parenchyme pancréatique mou ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾.

La réalisation d'une pancréatectomie gauche à l'aveugle en l'absence d'identification pré et peropératoire de l'insulinoïde, proposée par certains auteurs ⁽¹⁰⁸⁾, doit de notre point de vue être abandonnée ⁽¹⁰⁹⁾. En effet, les insulinoïdes sont répartis de façon homogène dans le parenchyme pancréatique ^(16,17). De plus, cette chirurgie pancréatique est source de morbi-mortalité non négligeable avec des séquelles fonctionnelles au long terme, sans succès garanti. Les avancées en termes d'imagerie permettent de nos jours une identification de la lésion dans environ 100% des cas, ne justifiant plus le recours à cette technique ^(55,56). Enfin, certains insulinoïdes occultes correspondent à des nésidoblastoses, comme rapporté dans cette série avec 2 cas.

6.1.4. Anatomopathologie

Les caractéristiques anatomopathologiques des insulinomes observés dans cette série étaient concordants avec les données de la littérature ^(3,15,16).

Les insulinomes étaient malins dans 10,4% des cas. La définition actuelle de la malignité des TNE est controversée. La malignité de l'insulinome est affirmée par la mise en évidence d'une récurrence, ou d'une extension tumorale locorégionale extra-pancréatique ou ganglionnaire ou à distance ^(67,110,111). Cependant, certains critères d'agressivité comme la taille tumorale, l'invasion vasculaire et/ou péri-nerveuse, le grade tumoral, la présence de nécrose et la qualité de la résection ne sont pas pris en compte dans cette définition ^(16,67).

L'invasion vasculaire observée chez environ 10% des patients dans cette série, a été identifiée comme un facteur pronostique important de récurrence. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Nikfarjam et coll. ⁽¹⁶⁾ identifiant l'invasion vasculaire comme un facteur prédictif indépendant de récurrence. La taille tumorale a également été identifiée dans notre étude comme un facteur pronostique en analyse univariée. Le choix du cutt-off pour la taille tumorale ≤ 20 mm ou > 20 mm a été déterminé en accord avec les études publiées sur l'évaluation du risque de malignité des TNE pancréatiques non fonctionnelles ^(34,112). L'association entre taille tumorale et malignité a déjà été décrite par Danforth et coll. ⁽¹⁰³⁾ dans une revue multi-centrique de 62 patients avec un insulinome malin. Dans un contexte de NEM-1, Vezzosi et coll. ⁽⁸²⁾ ont également rapporté une corrélation significative entre le stade tumoral T3 et le risque de récurrence des hypoglycémies. Cette association reste cependant encore débattue par certains auteurs ⁽¹⁶⁾. Étant donné la rareté des insulinomes et le faible niveau de preuve des études rapportées, une méta-analyse serait nécessaire pour évaluer l'intérêt pronostique de ces différents critères.

6.1.5. *Survie et récurrence*

La survie globale à 5 ans, 10 ans et 20 ans des patients avec insulinomes était de 99%, 90,1% et 78,1% dans cette série, concordant avec la littérature ^(3,15,16,80). La survie spécifique à la maladie significativement meilleure que la survie globale indique que la plupart des patients opérés d'un insulinome décèdent d'autres causes.

La survie sans récurrence à 5 ans et à 10 ans dans notre étude était de 88,1% et de 83%, avec une récurrence au-delà de 5 ans chez 2 patients. La définition d'une récurrence choisie dans cette étude était cohérente aux études précédentes ^(16,80,82). La plupart des récurrences après traitement chirurgical des insulinomes surviennent dans les 5 ans, avec cependant un risque non négligeable de récurrence au-delà des 5 ans devant remettre en question l'arrêt d'une éventuelle surveillance à 5 ans ^(15,16,103).

Le taux de récurrence globale de 13,2% observé dans notre étude est concordant au taux rapporté d'environ 10%, variant cependant de 3% à 63% selon les études ^(15-17,80,81,103). En effet, Danforth et coll. ⁽¹⁰³⁾ rapportent un taux de récurrence de 63% dans une série d'insulinomes uniquement malins. À l'inverse, Crippa et coll. ⁽⁸⁰⁾ ont observé un taux de récurrence faible de 3% dans une série unicentrique de 198 patients mais avec seulement 3,5% d'insulinomes malins et 5,5% d'insulinomes dans un contexte de NEM-1, contre 10,4% et 9% respectivement dans notre série.

Les facteurs prédictifs d'une récurrence en analyse univariée étaient un contexte de NEM-1 ou l'existence d'une invasion vasculaire, ou d'une métastase ganglionnaire ou à distance, ou une taille tumorale supérieure à 20mm. L'invasion vasculaire et la taille tumorale nous semblent donc des critères pronostiques importants à prendre en compte dans la définition de la malignité des insulinomes ^(16,67,103). Les facteurs prédictifs indépendants de survie sans récurrence sont le contexte de NEM-1 et l'existence d'une métastase ganglionnaire ou à distance.

Le risque de récurrence associé au contexte de NEM-1 est concordant avec les données de la littérature ^(15,17,80-83), bien que seule notre étude identifie ce facteur prédictif en analyse multivariée. L'intérêt pronostique d'une métastase ganglionnaire ou à distance a également été rapporté par Service et coll. ⁽¹⁵⁾ dans une série de 224 patients inclus de 1927 à 1986.

Sur la base de ces résultats, nous proposons la réalisation d'une surveillance active pendant une durée minimale de 5 ans des patients opérés d'un insulinome sporadique métastatique (ganglionnaire ou à distance). Une durée de surveillance prolongée jusqu'à 10 ans est discutable en raison de la survenue de récurrence au-delà des 5 ans. Une surveillance pancréatique à long terme est nécessaire dans le contexte de NEM-1.

6.2. Forces et faiblesses de l'étude

Toute la difficulté des études menées sur les insulinomes est liée à leur rareté et à leur hétérogénéité (bénin ou malin, sporadique ou associé à un syndrome génétique). L'expérience unicentrique principalement rapportée dans la littérature est souvent limitée en termes d'effectif, induisant un manque de puissance. Le caractère multicentrique de cette étude a permis d'augmenter la puissance de l'étude avec un effectif de 111 patients. Cet effectif reste cependant faible comparé à certaines séries de la littérature ⁽⁸⁰⁾.

La faible incidence des insulinomes ne permettant pas d'envisager une analyse prospective, nous avons réalisé une étude rétrospective. La principale faiblesse de cette analyse rétrospective a été liée à un manque de données chez certains patients. Cependant, ce manque de données a été limité par l'utilisation d'une base de données remplie prospectivement au CHU de Toulouse et par une analyse exhaustive des dossiers médicaux informatisés et papiers via les services des archives pour chaque patient.

Comme la grande majorité des études concernant les insulinomes, nous avons également rapporté une expérience acquise sur plusieurs décennies (30 ans) pour obtenir un effectif suffisant. D'une part, cela nous a permis d'analyser l'évolution de nos pratiques médicales et d'en tirer certaines conclusions. Mais d'autre part, l'analyse des données a été rendue difficile par les avancées technologiques notamment en termes d'imagerie pour le diagnostic topographique, et par l'évolution des techniques chirurgicales et des progrès dans la gestion des complications péri-opératoires. Dans cette étude, l'évolution des classifications histologiques selon l'OMS n'a pas eu de conséquence sur l'analyse des résultats car une relecture anatomopathologique du grade histologique avait été réalisée pour la plupart des patients.

La principale force de cette étude est l'analyse de la survie et du risque de récurrence à long terme. L'analyse de la surveillance post-opératoire, principalement réalisée dans les services d'endocrinologie, associée à un appel téléphonique de chaque patient a permis d'obtenir une durée médiane de suivi de 90 mois. Cette étude a permis d'identifier des facteurs prédictifs indépendants de récurrence peu étudiés dans la littérature.

7. CONCLUSION

Cette expérience multicentrique française de 30 ans rapporte la prise en charge diagnostique et thérapeutique contemporaine des insulinomes. Le diagnostic positif d'insulinome suspecté devant une symptomatologie d'hypoglycémie organique doit être confirmé par des examens biologiques appropriés. La chirurgie étant le traitement de référence, le diagnostic topographique exact est essentiel, lequel doit être réalisé en préopératoire et en peropératoire. Avec des taux de guérison similaires et moins de séquelles fonctionnelles à long terme, la chirurgie d'épargne parenchymateuse par voie laparoscopique est à privilégier dès que réalisable. La plupart des insulinomes étant bénins, une survie sans récurrence à long terme est attendue avec cependant un risque de récurrence d'environ 13%. Les métastases ganglionnaires et à distance sont des facteurs prédictifs indépendants de récurrence, pouvant faire préférer une résection élargie si confirmées par un examen anatomopathologique extemporané. Un insulinome malin ou une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 nécessite une surveillance active d'une durée minimale de 5 ans.

Pr B. SUC


Pr Bertrand SUC
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Département de Chirurgie Digestive
CHU Toulouse - Hôpital RANGUEIL
TSA 50032
31059 TOULOUSE Cédex 9
RPPS : 10002866167

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

10.2020
E. SERRANO



8. RÉFÉRENCES

1. Rogers FA. Islet cell tumors of the pancreas and hyperinsulinism. *Am J Surg.* 1960;99:268-82.
2. Galbut DL, Markowitz AM. Insulinoma: diagnosis, surgical management and long-term follow-up. Review of 41 cases. *Am J Surg.* 1980;139(5):682-90.
3. Boukhman MP, Karam JH, Shaver J, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Insulinoma: experience from 1950 to 1995. *West J Med.* 1998;169:98-104.
4. Langerhans P. Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldriese, Inaugural Dissertation. G Lange. 1869.
5. Laguesse E. Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancréas. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie.* 1893;819-20.
6. Banting FG, Best CH. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine: The Internal Secretion of the Pancreas.* *Nutr Rev.* 1987;45:55-7.
7. Harris S. Hyperinsulinism and dysinsulinism. *J Am Med Assoc.* 1924;83:729-33.
8. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islands of the pancreas: hyperinsulinism and hypoglycemia. *J Am Med Assoc.* 1927;89:348-55.
9. Howland G, Campbell WR, Maltby EJ, Robinson WL. Dysinsulinism: convulsions and coma due to islet cell tumor of the pancreas, with operation and cure. *J Am Med Assoc.* 1929;93:674-9.
10. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg.* 1935;101(9):1299-335.
11. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-42.
12. Zhou J, Enewold L, Stojadinovic A, Clifton GT, Potter JF, Peoples GE, et al. Incidence rates of exocrine and endocrine pancreatic cancers in the United States. *Cancer Causes Control CCC.* 2010;21(6):853-61.
13. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol.* 2015;50(1):58-64.

14. De Herder WW, Niederle B, Scoazec J-Y, Pauwels S, Klöppel G, Falconi M, et al. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):183-8.
15. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(7):711-9.
16. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg*. 2008;247(1):165-72.
17. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-86.
18. Komminoth P, Heitz PU, Roth J. Human Insulinomas: Clinical, Cellular, and Molecular Aspects. *Endocr Pathol*. 1999;10(4):269-81.
19. Broughan TA, Leslie JD, Soto JM, Hermann RE. Pancreatic islet cell tumors. *Surgery*. 1986;99(6):671-8.
20. Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Mirallie É, Pattou F, French Endocrine Society. Insulinoma of genetic aetiology. *Ann Endocrinol*. 2013;74(3):200-2.
21. Callender GG, Rich TA, Perrier ND. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Surg Clin North Am*. 2008;88(4):863-95.
22. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis*. 2020;52(5):473-92.
23. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011.
24. Yuan F, Shi M, Ji J, Shi H, Zhou C, Yu Y, et al. KRAS and DAXX/ATRX gene mutations are correlated with the clinicopathological features, advanced diseases, and poor prognosis in Chinese patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Biol Sci*. 2014;10(9):957-65.
25. Cao Y, Gao Z, Li L, Jiang X, Shan A, Cai J, et al. Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1. *Nat Commun*. 2013;4:2810.

26. Parekh VI, Modali SD, Welch J, Simonds WF, Weinstein LS, Kebebew E, et al. Frequency and consequence of the recurrent YY1 p.T372R mutation in sporadic insulinomas. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(5):L31-5.
27. Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(3):519-32.
28. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-28.
29. Cazabat L, Chanson P. Hypoglycemia and insulinoma. *Ann Endocrinol*. 2009;70 Suppl1:S2-11.
30. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1069-73.
31. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):R147-157.
32. Guettier J-M, Lungu A, Goodling A, Cochran C, Gorden P. The role of proinsulin and insulin in the diagnosis of insulinoma: a critical evaluation of the Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4752-8.
33. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg*. 2006;93(3):264-75.
34. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.
35. Morera J, Reznik Y E. Hypoglycémies de l'adulte en dehors du diabète. *EM-Consulte*. Masson, Elsevier. 2018.
36. Raffel A, Krausch M M, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, Klöppel G, et al. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery*. 2007;141(2):179-84.
37. Won JGS, Tseng H-S, Yang A-H, Tang K-T, Jap T-S, Lee CH, et al. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(5):566-78.

38. Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, Sheedy PF, James EM, Gorman B, et al. Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative US with CT and angiography. *Radiology*. 1988;166(2):405-8.
39. King AD, Ko GT, Yeung VT, Chow CC, Griffith J, Cockram CS. Dual phase spiral CT in the detection of small insulinomas of the pancreas. *Br J Radiol*. 1998;71(841):20-3.
40. Valérie Vilgrain, Denis Régent. *Imagerie de l'abdomen*. Lavoisier.
41. Zhu L, Xue H, Sun Z, Li P, Qian T, Xing X, et al. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(6):1648-55.
42. Daneshvar K, Grenacher L, Mehrabi A, Kauczor H-U, Hallscheidt P. Preoperative tumor studies using MRI or CT in patients with clinically suspected insulinoma. *J Int Assoc Pancreatol*. 2011;11(5):487-94.
43. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *Am J Roentgenol*. 2003;181(4):987-92.
44. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9):2271-7.
45. McLean A. Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. *Cancer Imaging*. 2004;4(2):84-91.
46. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology*. 1991;178(1):237-41.
47. Guettier J-M, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1074-80.
48. Morera J, Guillaume A, Courtheoux P, Palazzo L, Rod A, Joubert M, et al. Preoperative localization of an insulinoma: selective arterial calcium stimulation test performance. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(4):455-63.

49. Squires MH, Volkan Adsay N, Schuster DM, Russell MC, Cardona K, Delman KA, et al. Octreoscan Versus FDG-PET for Neuroendocrine Tumor Staging: A Biological Approach. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2295-301.
50. Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taïeb D, et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1949-56.
51. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTANOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2013;54(3):364-72.
52. Prasad V, Sainz-Esteban A, Arsenic R, Plöckinger U, Denecke T, Pape U-F, et al. Role of (68) Ga somatostatin receptor PET/CT in the detection of endogenous hyperinsulinaemic focus: an explorative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(9):1593-600.
53. Nockel P, Babic B, Millo C, Herscovitch P, Patel D, Nilubol N, et al. Localization of Insulinoma Using ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):195-9.
54. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(5):781-93.
55. Luo Y, Pan Q, Yao S, Yu M, Wu W, Xue H, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with ⁶⁸Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study. *J Nucl Med*. 2016;57(5):715-20.
56. Antwi K, Fani M, Heye T, Nicolas G, Rottenburger C, Kaul F, et al. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2318-27.
57. Christ E, Wild D, Ederer S, Béhé M, Nicolas G, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):115-22.
58. Mossman AK, Pattison DA, Hicks RJ, Hamblin PS, Yates CJ. Localisation of occult extra-pancreatic insulinoma using glucagon-like peptide-1 receptor molecular imaging. *Intern Med J*. 2018;48(1):97-8.

59. Grover AC, Skarulis M, Alexander HR, Pingpank JF, Javor ED, Chang R, et al. A prospective evaluation of laparoscopic exploration with intraoperative ultrasound as a technique for localizing sporadic insulinomas. *Surgery*. 2005;138(6):1003-8.
60. Sauvanet A., Dokmak S. Énucléation pancréatique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-880-G, 2012.
61. Carrère N, Mathonnet M, Mirallié É, Pattou F, Sa-Cunha A, French Endocrine Society. Insulinoma: Surgical treatment. *Ann Endocrinol*. 2013;74(3):191-5.
62. Peix JL., Lifante JC. Stratégies et techniques dans le traitement chirurgical des tumeurs endocrines duodéno pancréatectomies. EMC Techniques chirurgicales - Appareil digestif 2014;9(1):1-9.
63. Buc E., Sauvanet A. Duodéno pancréatectomie céphalique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-880-B, 2011.
64. Dokmak S., Sauvanet A. Pancréatectomies gauches. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-880-D, 2011.
65. Asbun HJ, Moekotte AL, Vissers FL, Kunzler F, Cipriani F, Alseidi A, et al. The Miami International Evidence-based Guidelines on Minimally Invasive Pancreas Resection. *Ann Surg*. 2020;271(1):1-14.
66. Berends FJ, Cuesta MA, Kazemier G, van Eijck CH, de Herder WW, van Muiswinkel JM, et al. Laparoscopic detection and resection of insulinomas. *Surgery*. 2000;128(3):386-91.
67. Baudin É, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, et al. Recommandations pour la prise en charge de l'insulinome malin. *Presse Médicale*. 2014;43(6):645-59.
68. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.
69. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet M-C, Caroli-Bosc F-X, Ruzsiewicz P, Niccoli P, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):665-74.
70. Mele C, Brunani A, Damascelli B, Tichà V, Castello L, Aimaretti G, et al. Non-surgical ablative therapies for inoperable benign insulinoma. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(2):153-62.

71. Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D, Gupta R, Venugopal S, Kalpala R, et al. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):234-9.
72. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy.* 2019;51(9):836-42.
73. Oleinikov K, Dancour A, Epshtein J, Benson A, Mazeh H, Tal I, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation: A New Therapeutic Approach for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2637-47.
74. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-8.
75. Bierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. International Union against Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 2017.
76. Ferrer-García JC, Iranzo González-Cruz V, Navas-DeSolís S, Civera-Andrés M, Morillas-Ariño C, Merchante-Alfaro A, et al. Management of malignant insulinoma. *Clin Transl Oncol.* 2013;15(9):725-31.
77. Bégu-Le Corroller A, Valéro R, Moutardier V, Henry J-F, Le Treut Y-P, 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(4 Pt 1):343-8.
78. Zhao Y-P, Zhan H-X, Zhang T-P, Cong L, Dai M-H, Liao Q, et al. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2011;103(2):169-74.
79. Starke A, Saddig C, Mansfeld L, Koester R, Tschahargane C, Czygan P, et al. Malignant metastatic insulinoma-postoperative treatment and follow-up. *World J Surg.* 2005;29(6):789-93.
80. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, Capitanio V, Partelli S, Balzano G, et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg.* 2012;147(3):261-6.
81. Tsang Y-P, Lang BH-H, Shek TW-H. Assessing the short- and long-term outcomes after resection of benign insulinoma. *ANZ J Surg.* 2016;86(9):706-10.

82. Vezzosi D, Cardot-Bauters C, Bouscaren N, Lebras M, Bertholon-Grégoire M, Niccoli P, et al. Long-term results of the surgical management of insulinoma patients with MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) retrospective study. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(3):309-19.
83. Cougard P, Goudet P, Peix JL, Henry JF, Sarfati E, Proye C, et al. Insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. Report of a series of 44 cases by the multiple endocrine neoplasia study group. *Ann Chir.* 2000;125(2):118-23.
84. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med.* 2008;19(2):99-103.
85. Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, Bartsch DK, Slater EP, Kann PH, et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. *World J Surg.* 2009;33(6):1208-18.
86. Lo CY, Lam KY, Fan ST. Surgical strategy for insulinomas in multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Surg.* 1998;175(4):305-7.
87. Crippa S, Bassi C, Salvia R, Falconi M, Butturini G, Pederzoli P. Enucleation of pancreatic neoplasms. *Br J Surg.* 2007;94(10):1254-9.
88. Simon D, Starke A, Goretzki PE, Roeher HD. Reoperative surgery for organic hyperinsulinism: indications and operative strategy. *World J Surg.* 1998;22(7):666-71.
89. Lopez CL, Waldmann J, Fendrich V, Langer P, Kann PH, Bartsch DK. Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(8):1187-96.
90. Bartsch DK, Albers M, Knoop R, Kann PH, Fendrich V, Waldmann J. Enucleation and limited pancreatic resection provide long-term cure for insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Neuroendocrinology.* 2013;98(4):290-8.
91. Clavien PA, Strasberg SM. Severity grading of surgical complications. *Ann Surg.* 2009;250(2):197-8.
92. 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(1):8-13.
93. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584-91.

94. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142(1):20-5.
95. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-8.
96. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. *WHO Classif Tumours Dig Syst*. 2010.
97. Zhang R-C, Zhou Y-C, Mou Y-P, Huang C-J, Jin W-W, Yan J-F, et al. Laparoscopic versus open enucleation for pancreatic neoplasms: clinical outcomes and pancreatic function analysis. *Surg Endosc*. 2016;30(7):2657-65.
98. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, Ferone D, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):245.
99. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3222-6.
100. Schumacher B, Lübke HJ, Frieling T, Strohmeyer G, Starke AA. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1996;28(3):273-6.
101. Burghardt L, Meier JJ, Uhl W, Kahle-Stefan M, Schmidt WE, Nauck MA. Importance of localization of insulinomas: a systematic analysis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. 2019;26(9):383-92.
102. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):783-98.
103. Danforth DN, Gorden P, Brennan MF. Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery*. 1984;96(6):1027-37.
104. Inchauste SM, Lanier BJ, Libutti SK, Phan GQ, Nilubol N, Steinberg SM, et al. Rate of clinically significant postoperative pancreatic fistula in pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Surg*. 2012;36(7):1517-26.
105. Hu M, Zhao G, Luo Y, Liu R. Laparoscopic versus open treatment for benign pancreatic insulinomas: an analysis of 89 cases. *Surg Endosc*. 2011;25(12):3831-7.

106. Haugvik S-P, Marangos IP, Røsok BI, Pomianowska E, Gladhaug IP, Mathisen O, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Surg.* 2013;37(3):582-90.
107. Fendrich V, Merz MK, Waldmann J, Langer P, Heverhagen AE, Dietzel K, et al. Neuroendocrine pancreatic tumors are risk factors for pancreatic fistula after pancreatic surgery. *Dig Surg.* 2011;28(4):263-9.
108. Edis AJ, McIlrath DC, Van Heerden JA, Fulton RE, Sheedy PF, Service FJ, et al. Insulinoma--current diagnosis and surgical management. *Curr Probl Surg.* 1976;13(10):1-45.
109. Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR, Bartlett DL, Cochran C, Livi A, et al. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg.* 2002;194(6):761-4.
110. Rindi G, Klöppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:12-5.
111. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13-27.
112. Regenet N, Carrere N, Boulanger G, de Calan L, Humeau M, Arnault V, et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study. *Surgery.* 2016;159(3):901-7.

PRISE EN CHARGE DES INSULINOMES : LOCALISATION, TRAITEMENT CHIRURGICAL, SURVIE ET RÉCIDIVE À LONG TERME

Expérience multicentrique française de 30 ans

INTRODUCTION : Les insulinomes sont des tumeurs neuroendocrines rares du pancréas avec une présentation hétérogène. L'approche optimale pour la localisation, le traitement chirurgical et le suivi des insulinomes n'est pas formellement déterminée.

OBJECTIFS : Rapporter notre expérience concernant la prise en charge chirurgicale des patients atteints d'insulinomes et identifier des facteurs prédictifs de récurrence.

PATIENTS ET MÉTHODES : Tous les patients avec un diagnostic d'insulinome nécessitant un traitement chirurgical dans 3 centres français ont été inclus entre janvier 1990 et mai 2020. Les données démographiques, le mode de présentation, le diagnostic topographique, les procédures chirurgicales et leurs morbidités, les résultats anatomopathologiques, la survie et la récurrence tumorale à long terme ont été analysés. Les facteurs prédictifs de la survie sans récurrence ont été déterminés par des analyses univariées et multivariées.

RÉSULTATS : 111 patients ont été inclus avec un âge médian de 52 ans et une prédominance féminine (64%). Dans 9% des cas une NEM-1 a été identifiée. L'insulinome était unique dans 91,6% des cas, avec une taille médiane de 15mm. Tous les patients ont présenté une hypoglycémie organique avec une durée médiane des symptômes avant le diagnostic de 1an. La sensibilité de l'imagerie préopératoire était de 96,4%, réalisée principalement par TDM, IRM et écho-endoscopie. La sensibilité de l'échographie peropératoire était de 90,6%. À partir de 2010, une chirurgie d'épargne parenchymateuse a été réalisée pour 57,9% des patients dont 66% sous coelioscopie, sans différence de morbidité avec les pancréatectomies réglées ($p=0,624$). L'insulinome était malin dans 10,4% des cas. Quatorze patients ont présenté une récurrence (13,2%), avec une durée médiane jusqu'à la récurrence de 27 mois. La survie sans récurrence à 5 ans, 10 ans et 20 ans était de 88,1%, 83% et 83% respectivement. Les facteurs prédictifs de récurrence en analyse multivariée étaient le contexte de NEM-1 ($p=0,002$), la présence d'une métastase ganglionnaire ($p<0,001$) ou à distance ($p=0,035$).

CONCLUSION : Les avancées en imagerie médicale permettent un diagnostic topographique préopératoire de l'insulinome. En l'absence de métastase ganglionnaire ou à distance, une survie sans récurrence à long terme est obtenue avec une chirurgie d'épargne parenchymateuse sous coelioscopie. Une surveillance active d'une durée minimale de 5 ans est à proposer pour les insulinomes malins ou associés à une NEM-1.

TITRE EN ANGLAIS : Management of insulinomas : localization, surgical treatment, recurrence and long-term outcomes. A 30-year French multicenter experience.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Insulinome, tumeur neuroendocrine, diagnostic, localisation, pancréatectomie, énucléation, épargne parenchymateuse, coelioscopie, récurrence, survie.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Nicolas CARRERE