

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1544

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Laura ANDOLFO**

Le 1er juin 2023

**Diagnostic clinique et biologique de l'insulinome chez les patients porteurs d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1)**

Directrice de thèse : Pr Delphine VEZZOSI

**JURY**

Madame le Professeur Hélène HANAIRE	Présidente
Monsieur le Professeur Patrick RITZ	Assesseur
Madame le Professeur Delphine VEZZOSI	Assesseur
Madame le Docteur Céline MOULY	Assesseur
Madame le Docteur Aurore GESLOT	Suppléant

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1544

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Laura ANDOLFO**

Le 1er juin 2023

**Diagnostic clinique et biologique de l'insulinome chez les patients porteurs d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1)**

Directrice de thèse : Pr Delphine VEZZOSI

**JURY**

Madame le Professeur Hélène HANAIRE	Présidente
Monsieur le Professeur Patrick RITZ	Assesseur
Madame le Professeur Delphine VEZZOSI	Assesseur
Madame le Docteur Céline MOULY	Assesseur
Madame le Docteur Aurore GESLOT	Suppléant

FACULTE DE SANTE  
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux  
Tableau des personnels HU de médecine  
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
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. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
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. ROQUES-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. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe  
Professeur BOUTAULT Franck  
Professeur CARON Philippe  
Professeur CHAMONTIN Bernard  
Professeur CHAP Hugues  
Professeur GRAND Alain  
Professeur LAGARRIGUE Jacques  
Professeur LAURENT Guy  
Professeur LAZORTHES Yves  
Professeur MAGNAVAL Jean-François  
Professeur MARCHOU Bruno  
Professeur PERRET Bertrand  
Professeur RISCHMANN Pascal  
Professeur RIVIERE Daniel  
Professeur ROUGE Daniel

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Carnille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie
<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MESTHÉ Pierre	
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. ABITTEBOUL Yves	
Mme BOURGEOIS Odile	
M. BOYER Pierre	
M. CHICOLAA Bruno	
Mme IRI-DELAHAYE Motoko	
M. PIPONNIER David	
M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. STILLMUNKES André	
<b>Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène</b>	
Mme MALVAUD Sandra	

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie  
M. ESCOURROU Emile

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

M. BIREBENT Jordan  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme FREYENS Anne  
Mme LATROUS Leila  
Mme PUECH Marielle

***Aux membres du jury***

**Madame le Professeur H  l  ne HANAIRE,**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury.

Je vous remercie pour votre pédagogie, votre accueil au sein de la spécialité, votre rigueur et votre empathie que j'ai pu admirer lors des visites dans le service de diabétologie.

Veillez recevoir, Madame le Professeur, l'expression de ma profonde estime et de mes sincères remerciements.

**Madame le Professeur Delphine VEZZOSI,**

Tu me fais l'honneur d'être ma directrice de thèse.

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir encadré dans la confiance.  
Merci pour ton implication et ta disponibilité.

J'ai beaucoup appris à tes côtés, tes qualités humaines et tes connaissances sont un véritable modèle.

Sois assurée de ma sincère reconnaissance et de toute mon admiration.

**Monsieur le Professeur Patrick RITZ,**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury.

Vos vastes connaissances, vos conseils pertinents et vos qualités d'écoute forcent le respect.  
Merci pour votre bienveillance et votre investissement quotidien.

Veillez recevoir ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

**Madame le Docteur Céline MOULY,**

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Je suis admirative de ton empathie, ta patience et ton sens de la pédagogie.  
Merci pour le partage de tes connaissances, pour ta bonne humeur et ta porte toujours ouverte    mes nombreuses questions.

Sois assurée de ma reconnaissance et de ma grande estime.

**Madame le Docteur Aurore GESLOT,**

Un grand merci pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Tu as été ma 1<sup>ère</sup> chef de clinique et tu as eu un rôle primordial durant mon stage d'endocrinologie. Merci de m'avoir fait aimer cette spécialité et de m'avoir donné envie de poursuivre dans ce domaine. Ton écoute, ton esprit de synthèse et ton dévouement sont des qualités que j'admire, et tu es pour moi un modèle de réussite.

Sois assurée de mon grand respect et de mes sincères remerciements.



## ***À mes proches***

A mes parents, qui m'ont transmis les valeurs du travail, du respect, de l'amour.

A toutes ces heures passées au téléphone, à tout me raconter pour que je me sente un peu à la maison. A nos débats animés, à nos réflexions sur la vie.

Papa, tu crois en moi tellement fort, c'est grâce à toi que j'ai cette confiance, et c'est pour te rendre fier que je n'ai jamais baissé les bras. Merci pour ta sagesse, ton humour, ton ouverture sur le monde.

Maman, ma Wonderwoman, tu es mon modèle sur Terre, je t'admire tant. Personne ne sait m'apaiser comme tu le fais. Merci de m'avoir enseigné la persévérance et la détermination. Je vous aime.

A ma tata, qui m'a gardée, élevée, tellement aimée, qui m'a appris ce que sont le courage, la force, et la passion. Merci, je t'aime.

A Elsa, mon plus un, ma personne, mon étoile, mon bras droit, ma sœur. Pour toi je décrocherais la lune, notre relation est indescriptible. Merci pour absolument tout, je t'aime.

A Gabi, merci pour ta folie, ton authenticité, et ta bonne humeur.

A Lesia, que je protègerai jusqu'au bout du monde.

A papi et mamie, à vos regards tendres, à vos récits émus.

A papi Antonio et mamie Mercedes, je n'ai pas eu la chance de grandir avec vous, mais je suis sûre d'avoir hérité de quelques traits de caractère...

A Aurélia, Flora et Matthieu, à Jeff, Olivier et Christelle, à Julie et Giovanni, merci pour votre soutien indéfectible.

A Elena, Lisa, Adèle, Mila, Paloma, Lucien, Alicia, Antoine, merci pour vos milliers de sourires.

A ma Momo, celle dont je suis sûre, à nos nuits blanches, à nos chagrins, à toutes ces histoires, et à ta présence, si réconfortante.

A mon parrain et ma marraine, à nos moments de partage si précieux.

A Henriette et Christian, merci pour votre présence chaleureuse, votre joie et votre bienveillance.

A Sandrine et Eymeric, qui m'ont supportée pendant de longues années, merci d'être toujours là.

A Mar, ma partenaire pour tant de choses, le lycée, les soirées, les galères, les fous rires, les grasse mat, les festoch, la copé, les voyages, les bus, les plages, les valises, et tout le reste... C'est ensemble qu'on a vécu les meilleures années de notre jeunesse. Tu me manques.

A Marion, mon pilier, à notre amitié si belle, indélébile, éternelle, et à ses deux amours Liam et Nalia, qui rayonnent dans mon cœur. Merci pour ton soutien durant toutes ces années.

A ma Romane, et à notre enfance qui compte tant (20 ans d'amitié...), je ne t'oublie pas.

A Anna, à ta tendresse et ta sincérité, à nos vadrouilles et à notre insouciance.

A ma Pauline, je n'aurais jamais tenu sans toi, ton soutien est plus qu'essentiel, tu as été mon moteur, là dans les meilleurs moments, et les moins drôles. A nos rituels, à Mulan, à la coloc.

A ma Pépé, à nos rires et à nos larmes, à ta force et ta détermination, à nos secrets bien gardés, je te lâcherai pas.

A ma Soso, les bons plans mais surtout le goût de la vie, tellement plus cool de la vivre avec toi. A nos périples, à tes idées, à nos folies. A ton Val, qui sait veiller sur nous.

A ma Camcam, mon soleil, tu fais briller le monde, quelle chance de t'avoir. Ton amitié est précieuse, merci d'être si géniale, tu me manques au quotidien.

A Manon, mon coup de foudre, ma sis, apparemment tu lis dans mes pensées, peut être que c'est juste parce que je te raconte toute ma vie. A tous les plans, plus ou moins bons, à tous les kiffs passés, et à venir. A ton Antoine, à mon 06 qui a contribué à vos débuts (#cabane#norvege#froid#love#plusque4ans!), si heureuse qu'il fasse partie de ta life. Merci d'être la famille, je vous aime. A MTP...

A mon Gaga (le plus cool), toujours présent quand il le faut, à ton énergie et à ton smile.

A mon Steph (le plus beau), avec qui je pourrais tchatcher, danser et rire jusqu'à pas d'heure.

A Berto, mon soutien des 1ers jours, à nos confidences et nos fous rires, merci d'avoir été là. Merci à vous d'avoir été la best team pendant ces neuf années de médecine.

A Elise (la déléguée), Amel (bb) et Bethan (Betty), une promo d'amour, je n'aurais pas pu rêver mieux. Merci pour votre douceur, votre écoute, votre présence. A tous nos moments de partage, à nos galères (c'est pas fini...) et à notre tour de France !

Merci à tous les co-internes avec qui j'ai travaillé, Shaada, Mélanie, Milena, les 2 J-B, Nicolas, Charlotte, Nancy, Laura, Géraldine, Mathilde, Elise C, Justine, et merci à tous les autres.

Un merci tout particulier à Manon, on s'est suivies pendant presque un an, tu es pour moi un exemple et tu m'as beaucoup inspirée (même si tu m'as abandonnée à Carca...), j'espère qu'on continuera à se raconter les potins.

Merci aux meilleures chefs de clinique : Naia, ce fameux tradi dont je garde de très bons souvenirs grâce à toi, même dans la difficulté (ou après quelques verres) on s'est bien marré. Marine, trop de chance d'avoir travaillé avec toi, merci pour ta gentillesse et tes conseils bienveillants.

Merci à toutes les équipes qui m'ont épaulée, à l'ensemble des médecins qui m'ont formée, big love à la team endoc (Solange, Gaëlle, Domi, Laurence, Marie, Mado, Sophie, Audrey, Céline, et toutes les autres) avec qui j'ai débuté.

Merci à Samia, Lucie, Joël, et à toute l'équipe de Carcassonne (Driss, Saphia, Amandine, Coralie, Manon, Gene...) pour votre gentillesse et votre accueil.

Merci à Cyrielle pour ton expertise en statistiques, et merci à tous ceux qui m'ont apporté leur aide dans la réalisation de ce travail.

Et enfin, et surtout, à toi Joris, mon amour, qui m'a appris ce qu'est le vrai bonheur. Merci de partager ma vie, et de la rendre plus belle. Tu m'accompagnes dans toutes les épreuves, et c'est grâce à toi que je les surmonte.

A notre 1<sup>ère</sup> pizza, à tous nos dates, à ces journées interminables à réciter en pyjama, à ce jour de pré-confinement où on n'y croyait pas, à nos randos et à nos discussions interminables, à nos voyages génialissimes, à toutes ces fois où je t'exaspère, à nos moments de folie, à nos mille et un projets.

Grâce à toi j'ai presque plus peur de rien (sauf peut-être de la thèse...). Je t'aime à la folie.

## ABREVIATIONS

- ACTH : hormone adrénocorticotrope
- CLU : cortisol libre urinaire
- CT : computed tomography
- ECL : électrochimiluminescence
- FDG : fluorodésoxyglucose
- FOGD : fibroscopie oeso-gastro-duodénale
- g : gramme
- GH : growth hormone
- GLP1 : glucagon-like peptide 1
- GTE : Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines
- h : heure
- IC : intervalle de confiance
- IGF1 : insulin-like growth factor-1
- IMC : indice de masse corporelle
- IOUS : intraoperative ultrasound
- IQR : intervalle interquartile
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- IRMA : dosage immunoradiométrique
- l : litre
- max : maximum
- $\mu$ mol : micromole
- min : minimum
- ml : millilitre
- mm : millimètre
- mUI : milli-unité internationale
- N : effectif
- NEM 1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1
- ng : nanogramme
- pmol : picomole
- PP : polypeptide pancréatique
- PTH : hormone parathyroïdienne
- PTH-rp : PTH related protein
- RIA : radioimmunoassay
- TDM : tomodensitométrie
- TEP : tomographie à émission de positons
- TNE : tumeur neuroendocrine
- VIP : peptide vasoactif intestinal

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
<b>I. Insulinome sporadique.....</b>	<b>15</b>
1. Généralités.....	15
2. Diagnostic clinique .....	16
3. Diagnostic biologique .....	17
A. ÉPREUVE DE JEUNE : REALISATION .....	17
B. ÉPREUVE DE JEUNE : INTERPRETATION .....	18
4. Localisation .....	19
A. IMAGERIE NON INVASIVE .....	19
B. IMAGERIE INVASIVE.....	20
5. Prise en charge.....	21
A. TRAITEMENT CHIRURGICAL .....	21
B. TRAITEMENT MEDICAL .....	22
6. Maladie métastatique .....	23
<b>II. Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1) .....</b>	<b>25</b>
1. Bases génétiques.....	26
2. Épidémiologie .....	26
3. Expression clinique : les atteintes endocrines .....	27
A. HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE .....	27
B. TUMEURS NEUROENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES .....	29
C. TUMEURS DE L'ANTE-HYPOPHYSE .....	32
D. TUMEURS SURRENALIENNES.....	33
<b>III. Insulinome dans la NEM 1 .....</b>	<b>34</b>
<b>PROBLEMATIQUE.....</b>	<b>36</b>
<b>PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>37</b>
<b>I. Les objectifs de l'étude.....</b>	<b>37</b>
<b>II. Matériel, patients et méthodes .....</b>	<b>38</b>
<b>III. Analyses statistiques .....</b>	<b>40</b>
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>41</b>
<b>I. Caractéristiques de la population étudiée .....</b>	<b>41</b>
<b>II. Analyse de l'objectif principal .....</b>	<b>49</b>
1. Sur le plan général.....	49
2. Caractéristiques phénotypiques particulières .....	51
<b>III. Analyse des critères de jugement secondaires.....</b>	<b>56</b>
1. Durée de l'épreuve de jeûne .....	56
2. Description des paramètres de la fonction insulinique lors de l'hypoglycémie .....	57
<b>IV. Caractéristiques phénotypiques et biologiques en cas de co-sécrétion d'hormone hyperglycémiant.....</b>	<b>59</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>61</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>68</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>69</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### FIGURES

<i>Figure 1 : horaires des hypoglycémies chez des patients avec un insulinome.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 2 : TEP GLP1R chez un patient porteur d'un insulinome.....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3 : échographie peropératoire d'un insulinome.....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 4 : IRM cérébrale T2 FLAIR – Encéphalopathie hypoglycémique.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 5 : atteintes de la NEM 1.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 6 : adénomes parathyroïdiens chez un patient porteur de NEM 1.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 7 : caractéristiques endoscopiques chez un patient atteint d'un gastrinome.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 8 : érythème nécrolytique migrateur associé à un glucagonome.....</i>	<i>31</i>
<i>Figure 9 : micro-adénome hypophysaire.....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 10 : diagramme de flux.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 11 : gestion des données manquantes.....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 12 : répartition de la durée de l'épreuve de jeûne.....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 13 : distribution de la glycémie nadir.....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 14 : distribution de l'insulinémie en regard de l'hypoglycémie.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 15 : distribution du C-peptide en regard de l'hypoglycémie.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 16 : répartition du dosage de proinsuline en regard de l'hypoglycémie.....</i>	<i>59</i>
<i>Figure 17 : atteintes associées à l'insulinome.....</i>	<i>63</i>

## TABLEAUX

<i>Tableau 1 : caractéristiques des insulinomes .....</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 2 : caractéristiques phénotypiques des patients inclus (n = 39) – variables qualitatives.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 3 : caractéristiques phénotypiques des patients inclus (n = 39) – variables quantitatives .....</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 4 : description des patients – atteintes présentes avant le diagnostic de l’insulinome .....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 5 : description des patients – atteintes présentes lors du diagnostic de l’hypoglycémie.....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 6 : description des patients – caractéristiques anatomopathologiques .....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 7 : description des patients – caractéristiques des hypoglycémies (qualitatif).....</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 8 : description des patients – caractéristiques des hypoglycémies (quantitatif) .....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 9 : répartition des patients selon les critères diagnostiques de l’insulinome sporadique .....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 10 : répartition des patients selon les critères diagnostiques de l’insulinome, pour différents seuils d’hypoglycémie .....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 11 : caractéristiques phénotypiques particulières .....</i>	<i>55</i>

# INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont un groupe hétérogène de tumeurs, associées à des manifestations cliniques et biologiques singulières.

Parmi elles, les tumeurs neuroendocrines pancréatiques sont les plus communes.

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques fonctionnelles sont responsables d'un syndrome d'hypersécrétion hormonale spécifique. On distingue : insulinome, gastrinome, VIPome, glucagonome, somatostatine, et d'autres types plus rares (1). Cependant, 60 à 90 % des TNEs pancréatiques sont dites « non fonctionnelles », ne s'accompagnant pas de symptômes sécrétoires (2).

## I. Insulinome sporadique

### 1. Généralités

Les cellules des îlots pancréatiques ont été décrites initialement par Paul Langerhans en 1869. C'est en 1922 que l'on découvre l'insuline (3). La relation entre hyperinsulinisme et tumeur fonctionnelle du pancréas a été mise en évidence par William J Mayo (4).

L'hyperinsulinisme entraîne une augmentation de la synthèse de glycogène, une diminution de la néoglucogénèse et de la glycolyse, se traduisant par une baisse de la glycémie (5).

L'insulinome est une tumeur neuroendocrine rare, à l'origine d'une hypersécrétion d'insuline, se traduisant par des symptômes d'hypoglycémie (4).

Il s'agit de la tumeur neuroendocrine du pancréas la plus fréquente, avec une incidence annuelle de 1 à 4 cas pour 1 000 000 (3,5,6).

La plupart des insulinomes sont sporadiques. Néanmoins, ils peuvent s'intégrer dans un cadre génétique : la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1) (5).

Le diagnostic d'hypoglycémie organique se base sur la triade de Whipple (1935) (6,7) :

- Symptômes évocateurs d'hypoglycémie ;
- Taux de glucose sanguin < 0,55 g/l au moment des symptômes ;
- Résolution des symptômes après administration de glucose.

Il faut toutefois souligner qu'une glycémie inférieure au seuil de 0,45 g/l aura une bien meilleure spécificité pour le diagnostic d'hypoglycémie (7).

Une fois le diagnostic clinique et biologique établi, l'insulinome devra être repéré à l'imagerie. La résection chirurgicale complète est le seul traitement curatif (5).

## 2. Diagnostic clinique

De manière physiologique, la glycémie à jeun varie entre 0,60 et 1 g/l (4).

L'hypoglycémie chez le sujet non diabétique est un évènement rare, en raison de la présence de mécanismes robustes de contre-régulation glycémique.

Physiologiquement, une diminution de la glycémie entraîne rapidement une diminution de la sécrétion d'insuline, associée à une augmentation de la sécrétion de glucagon (8).

Les autres hormones hyperglycémiantes, telles que l'hormone de croissance et le cortisol, sont également impliquées dans les mécanismes de réponse à l'hypoglycémie (7).

Une sécrétion inappropriée d'insuline génère des symptômes d'hypoglycémie, qui peuvent être divisés en deux catégories (6,7) :

- Les symptômes végétatifs : sueurs, anxiété, palpitations, faiblesse, tremblements, faim, nausées, etc.

Ils sont généralement les premiers à apparaître, mais peuvent être absents dans le cadre d'une hypoglycémie organique. Ils sont médiés par l'activation du système nerveux sympathique, adrénérgique et cholinérgique (8).

- Les symptômes neuroglucopéniques : troubles de la vision, confusion, amnésie, convulsions, dysarthrie, troubles de la conscience, coma, etc. (9).

Ils sont secondaires à une carence en glucose du système nerveux central.

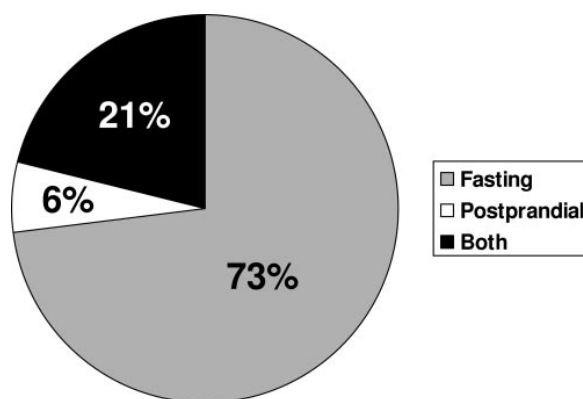
Généralement, ces signes se présentent après un jeûne ou un exercice physique dans l'insulinome (6,8). Dans certains cas, ils peuvent également survenir en post-prandial, ou sans lien avec la prise alimentaire, comme illustré dans la figure 1.

Chez une minorité de patients, l'un des autres signes cliniques évocateur d'insulinome est la prise de poids (5,6).

Du fait de la non-spécificité des symptômes, le délai de diagnostic est souvent long. Ainsi, la durée moyenne des symptômes avant diagnostic varie de plusieurs mois à plusieurs années (6).



Figure 1 : distribution de la survenue des hypoglycémies chez 214 patients avec un insulinome fonctionnel, d'après l'étude Placzkowski et al. (10)



### 3. Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hypoglycémie veineuse. Il peut être fait sur une hypoglycémie spontanée. En l'absence d'hypoglycémie spontanée, l'épreuve de jeûne des 72h est le test diagnostique de référence.

#### A. Épreuve de jeûne : réalisation

Avant de réaliser ce test coûteux et éprouvant, les situations évidentes pourvoyeuses d'hypoglycémies doivent être éliminées : iatrogénie, insuffisance surrénalienne, contexte néoplasique évident, insuffisance multiviscérale, dénutrition sévère, etc. (3,6).

Une épreuve de jeûne correspond à un jeûne total, avec une prise suffisante de liquides non caloriques (eau, infusion). Les traitements non essentiels doivent être interrompus (11). Des prélèvements veineux systématiques sont réalisés toutes les 6h, et sont plus rapprochés lorsque la glycémie veineuse devient inférieure à 0,60 g/l (7,8).

La réalisation d'une épreuve de jeûne plus courte de 48h a été proposée par certains auteurs (12,13). En effet, 90 à 100 % des patients porteurs d'un insulinome présentent une hypoglycémie dans les 48 premières heures. Cependant, certains ne présentent l'hypoglycémie qu'au troisième jour de jeûne (7). C'est pourquoi le consensus de la Société Française d'Endocrinologie a validé une durée de 72h, afin de maximiser la sensibilité du test (11).

L'épreuve de jeûne pourra être arrêtée avant 72h dans les situations suivantes (11) :

- Manifestations cliniques sévères (perte de connaissance, crises convulsives, etc.) ;
- Manifestations évocatrices d'hypoglycémie associées à une glycémie veineuse inférieure à 0,45 g/l ;
- Hypoglycémie veineuse inférieure à 0,40 g/l, même en l'absence de symptômes ;
- Manifestations de cétose sévère rendant la poursuite du jeûne difficile, avec un bêta-hydroxybutyrate plasmatique supérieur à 2700  $\mu\text{mol/l}$ .

## **B. Épreuve de jeûne : interprétation**

Comme discuté précédemment, le consensus français propose d'arrêter le jeûne lorsque la glycémie est inférieure à 0,45 g/l en présence de signes cliniques évocateurs d'une hypoglycémie. Le consensus de la Société Américaine d'Endocrinologie propose de fixer la valeur seuil de glycémie à 0,55 g/l et non 0,45 g/l (14).

Cette valeur seuil de glycémie à 0,55 g/l est cependant discutable, notamment pour affirmer le diagnostic d'hypoglycémie organique médiée par l'insuline. En effet, les publications ayant validé les valeurs seuils d'insuline, C-peptide et proinsuline dans une population de patients porteurs d'insulinome ont utilisé un seuil de glycémie à 0,45 g/l (10,15). L'absence d'hypoglycémie au terme du jeûne permettra, dans l'immense majorité des cas, d'éliminer l'hypoglycémie organique.

Lors d'une hypoglycémie ( $\leq 0,45$  g/l), une insulinémie  $\geq 3$  mUI/l, un C-peptide  $\geq 0,6$  ng/ml, une proinsulinémie  $\geq 5$  pmol/l, associée à une concentration plasmatique de bêta-hydroxybutyrates  $\leq 2700$   $\mu\text{mol/l}$ , permettront d'affirmer la sécrétion inappropriée d'insuline (7).

Afin d'éliminer les principaux diagnostics différentiels pouvant correspondre à ce tableau, une prise cachée de sulfamides hypoglycémisants ou de glinides devra être recherchée. Le dosage d'anticorps anti-insuline sera également réalisé.

Par ailleurs, devant une glycémie inférieure à 0,45 g/l, d'autres diagnostics pourront être évoqués en fonction des paramètres de la sécrétion insulinaire (11) :

- Insulinémie inférieure à 3 mUI/l et C-peptide inférieur à 0,6 ng/ml : en faveur d'une hypoglycémie non médiée par l'insuline, ou d'injections d'analogues de l'insuline non reconnus par le dosage.

- Insulinémie supérieure à 3 mUI/l et C-peptide inférieur à 0,6 ng/ml : en faveur du diagnostic d'injection d'insuline exogène. Exceptionnellement, la présence d'anticorps anti-insuline peut induire une présentation similaire.

En revanche, il est important de souligner qu'une insulinémie inférieure à 3 mUI/l lors d'une hypoglycémie ne permet pas d'écarter le diagnostic de sécrétion inappropriée d'insuline (3,15).

#### 4. Localisation

Le traitement curatif de l'insulinome étant basé sur la résection chirurgicale complète (6), sa localisation précise est essentielle. La plupart des équipes utilisent les techniques d'imagerie, pour faciliter la chirurgie, et afin d'évaluer une éventuelle maladie métastatique (4).

##### A. Imagerie non invasive

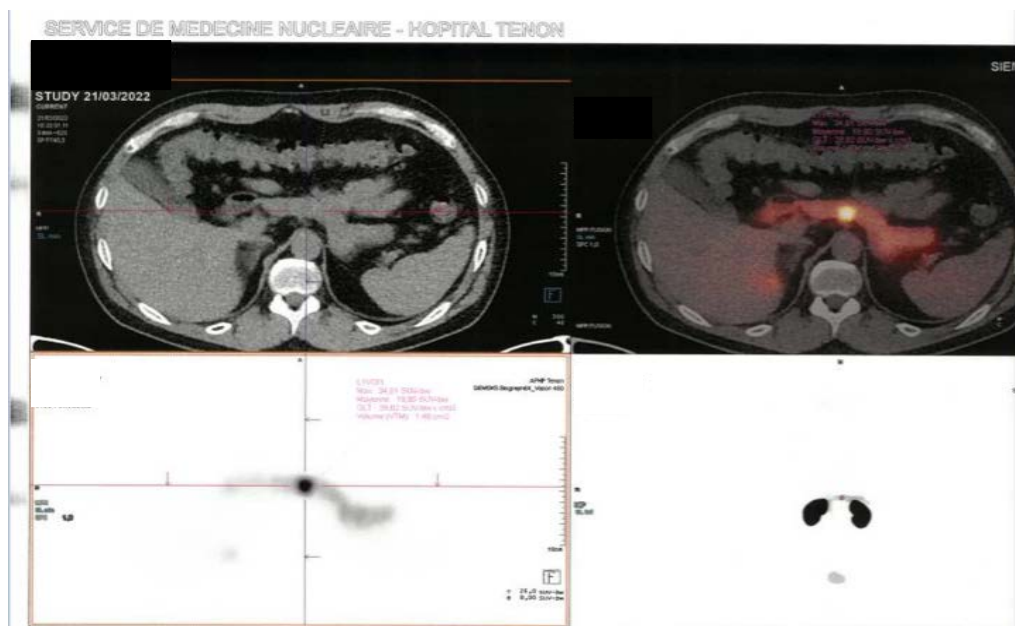
Les techniques d'imagerie non invasives permettent de localiser la plupart des insulinomes. Les insulinomes inférieurs à 2 cm sont plus difficiles à détecter (4). Les techniques d'imagerie non invasives incluent l'échographie, le scanner (70 à 80 % de sensibilité), et l'IRM (environ 85 % de sensibilité) (6,16,17).

Le TEP au GALLIUM (68-Ga-DOTATOC) permet de détecter des petites tumeurs et des métastases extra-hépatiques dans la plupart des TNEs pancréatiques, mais sa sensibilité n'est que de 30 % dans les insulinomes (1). Cette méthode a progressivement remplacé la scintigraphie à l'Octréotide (Octréoscan).

Récemment, la découverte des récepteurs au GLP1 dans les insulinomes a permis le développement du TEP GLP1R (68-Ga-Exendin-4 PET/CT) (6,18,19). Il n'est pour l'instant disponible en France que dans le cadre de protocoles, tel qu'illustré par la figure 2.

Le TEP-FDG n'a d'intérêt que pour les tumeurs très agressives (4).

Figure 2 : TEP GLP1R d'un patient porteur d'un insulinome, recueilli auprès du Dr Thomas CUNY à Marseille



## B. Imagerie invasive

Quand les techniques non invasives ne permettent pas de localiser la tumeur, des techniques invasives peuvent être utilisées. Pendant de nombreuses années, l'angiographie pancréatique sélective était considérée comme le gold-standard. Compte-tenu de sa faible sensibilité et de ses inconvénients (coût élevé, invasif, technicité), elle ne fait plus partie des techniques de première ligne (3,4).

L'écho-endoscopie a une sensibilité qui varie de 70 à 95 %. Il s'agit de l'examen de choix lorsque les méthodes non invasives n'ont pas permis d'identifier la tumeur (5). Ses limites sont : la faible différenciation entre tumeur pancréatique et ganglion lymphatique, anesthésie requise, opérateur-dépendance, disponibilité (4,20). Il s'agit néanmoins d'un outil utile et précis (21,22).

Enfin, il est recommandé de réaliser au cours de la chirurgie une échographie peropératoire ou IOUS (intraoperative ultrasound) (6). Couplée à la palpation, elle permet de discerner la proximité de la lésion avec les canaux biliaires et pancréatiques, et de guider la dissection durant l'énucléation, avec une sensibilité de 75 à 100 % (3,4). Elle est désormais réalisée de façon systématique lors de la chirurgie.

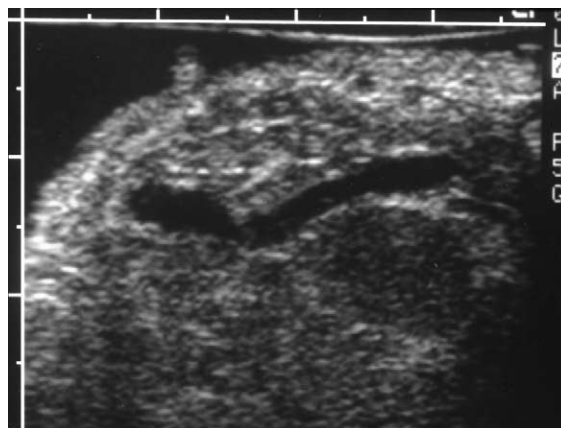
## 5. Prise en charge

### A. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical permet : la guérison dans le cadre d'un insulinome non-métastatique, la réduction de l'hypersécrétion hormonale, et la diminution de l'effet de masse tumoral pour les insulinomes métastatiques (1). Le taux de guérison chirurgicale des insulinomes varie de 77 à 100 %.

Lors de l'exploration chirurgicale, l'abdomen est d'abord examiné à la recherche d'une maladie métastatique. Ensuite l'IOUS et la palpation peuvent être effectuées de manière complémentaire, afin de localiser précisément la tumeur (cf. figure 3), et de guider la dissection (4).

*Figure 3 : échographie peropératoire montrant un insulinome dans la partie postérieure de la tête du pancréas, avec le canal pancréatique passant au-dessus et dévié par la tumeur*



Comme la plupart des insulinomes sont bénins et solitaires, l'énucléation tumorale est la procédure de choix, lorsqu'elle est techniquement réalisable (6). La tumeur et sa capsule doivent être réséquées complètement, afin de prévenir la récurrence locale.

Pour les insulinomes dont la localisation anatomique est inadaptée à l'énucléation, une résection segmentaire, pancréatectomie distale ou duodéno pancréatectomie peuvent être réalisées. On réalise ce type de chirurgie lorsque l'insulinome est localisé au plus profond de la tête du pancréas (à proximité du canal pancréatique), ou dans le dernier segment de la queue du pancréas, avec un risque élevé de lésion canalaire et de fistule après énucléation (23). Ces résections s'appliquent également aux tumeurs occupant une large partie du

pancréas, et aux lésions suspectes de malignité (dures, infiltrantes, ou à l'origine d'une dilatation canalaire) (24).

L'exploration par coelioscopie couplée à l'échographie peropératoire est capable de détecter 86 à 90 % des insulinomes, ce qui est comparable à l'IOUS au cours d'une chirurgie ouverte. Par ailleurs, la chirurgie coelioscopique permet de plus courtes durées d'hospitalisation, et un temps de récupération plus rapide (5).

Les complications post-opératoires incluent : fistule pancréatique, pseudokyste, abcès intra-abdominal, pancréatite, hémorragie et diabète. Le taux de complications est comparable entre l'approche coelioscopique et la chirurgie ouverte, la fistule pancréatique étant la plus fréquente (4).

Chez les patients atteints d'insulinome bénin, on peut s'attendre à une durée de vie normale après une résection chirurgicale réussie (5). Les échecs opératoires et réinterventions sont le plus souvent associés à des maladies métastatiques, des tumeurs multiples, ou un insulinome s'intégrant dans une NEM 1 (4).

La récurrence d'un hyperinsulinisme après un bref intervalle (< 4 ans) au cours duquel les hypoglycémies sont absentes, suggère la croissance d'une tumeur résiduelle (6).

## **B. Traitement médical**

Les mesures hygiéno-diététiques et les traitements pharmacologiques jouent un rôle essentiel dans la gestion des insulinomes chez les patients non-candidats à la chirurgie, ou dans l'attente d'une intervention (5). Les patients symptomatiques atteints d'une maladie métastatique inopérable, ou après un échec de chirurgie, sont également concernés.

Le principe des règles diététiques est de prévenir les longues périodes de jeûne, en fractionnant les prises alimentaires de manière régulière (3,4).

Le diazoxide (Proglidem®) est un sulfamide non diurétique de la famille des benzothiazines, possédant une activité hyperglycémiant, essentiellement par inhibition de la libération pancréatique d'insuline, et par action stimulante sur les catécholamines d'origine médullo-surrénalienne (3). Il s'agit du traitement de choix des patients avec un insulinome (6). Les bénéfices du traitement sont observés chez environ 50 % des patients (5,6). Les principaux effets indésirables sont : rétention hydrique, nausées, hirsutisme (3).

Puisque la présence de récepteurs à la somatostatine a été observée dans certains insulinomes, le traitement par analogue de la somatostatine, l'octreotide (sandostatine), est également utilisé. En affichant une affinité pour les récepteurs sst2 et sst5, l'octreotide diminue les taux d'insuline plasmatique et améliore les symptômes chez environ 50 % des patients (25).

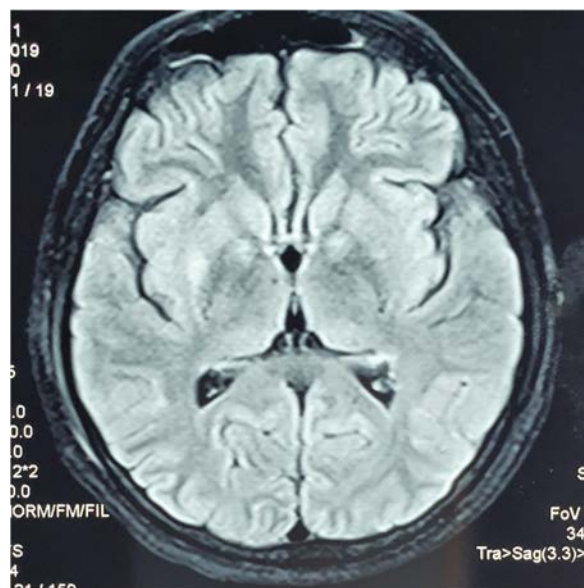
Les principaux effets indésirables sont : douleur au point d'injection, symptômes digestifs (nausées, douleurs abdominales, troubles du transit). Comme il inhibe également la libération de glucagon et d'hormone de synthèse, l'octreotide peut occasionnellement aggraver les hypoglycémies. Enfin, son utilisation au long cours peut théoriquement provoquer des effets similaires à ceux présents chez des patients avec un somatostatinome (diabète, cholécystite, malabsorption) (1), bien qu'ils soient exceptionnellement observés en pratique clinique courante.

## 6. Maladie métastatique

Les insulinomes ont un faible taux de malignité (5 à 10 %) (3,6). Les insulinomes malins sont difficiles à identifier histologiquement, et le diagnostic est souvent fait à l'apparition des métastases. Elles sont mises en évidence à l'imagerie, ou au cours de la chirurgie, essentiellement au niveau hépatique et ganglionnaire (9).

Les métastases peuvent causer des hypoglycémies sévères, même après résection de la tumeur primitive, tel qu'illustré par la figure 4.

*Figure 4 : IRM cérébrale T2 FLAIR – Encéphalopathie hypoglycémique, d'après le « case report » Ranaweera et al. (26)*



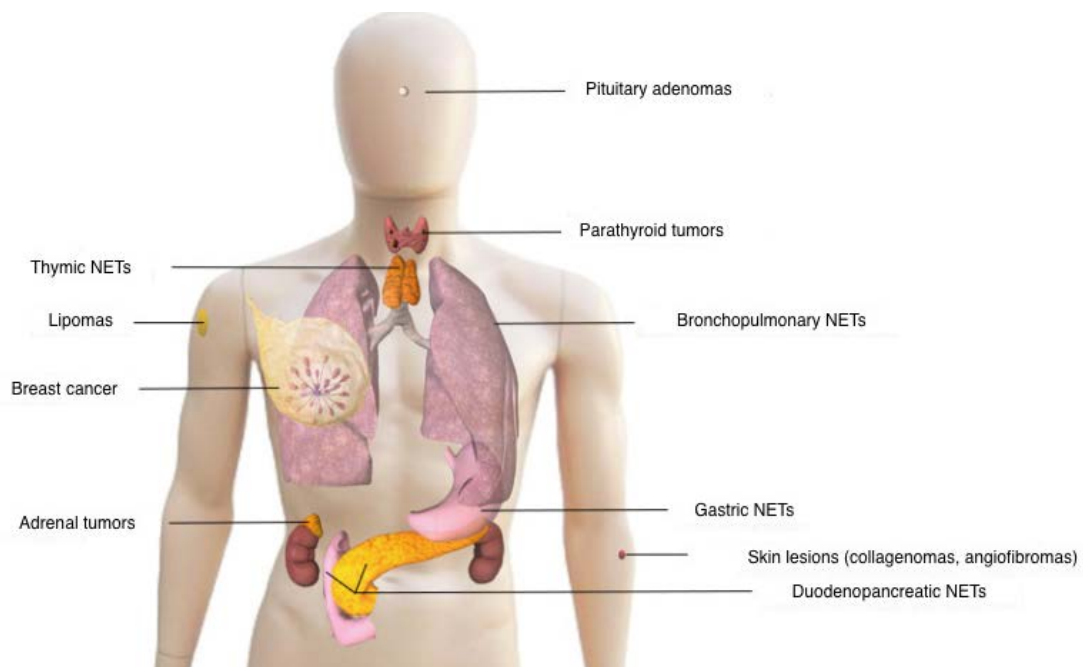
De nombreuses thérapies peuvent être utilisées afin d'améliorer la durée et la qualité de vie : chirurgie de réduction tumorale, chimiothérapie, biothérapie, embolisation hépatique, ablation par radiofréquence, radiothérapie par récepteur peptidique (1,3). Malheureusement, le pronostic est relativement mauvais (survie à 10 ans < 20 %) (6) ; les caractéristiques anatomopathologiques (après résection chirurgicale initiale) étant les principaux déterminants de la survie à long terme (4).



## II. Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1)

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1, ou syndrome de Wermer, est un syndrome rare caractérisé par la cooccurrence d'une hyperparathyroïdie primaire, de tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques, et/ou des adénomes de l'anté-hypophyse. Les tumeurs neuroendocrines corticosurréaliennes, bronchopulmonaires et thymiques font également partie des atteintes principales (18), comme illustré dans la figure 5. Le syndrome prédispose les patients à d'autres tumeurs non endocrines touchant la sphère cutanée (lipome, angiofibrome) ; ou encore le système nerveux central (méningiome, épendymome) (27).

Figure 5 : atteintes de la NEM 1, d'après l'étude Pieterman et al. (20)



D'après les recommandations publiées en 2012 (28), la NEM 1 est diagnostiquée si l'un des trois critères est rempli :

- Un critère clinique : le patient a au moins deux manifestations cliniques classiques ;
- Un critère familial : le patient a une manifestation classique et un parent au 1<sup>er</sup> degré atteint de NEM 1 ;
- Un critère génétique : le patient est porteur d'une mutation de la ménine.

## 1. Bases génétiques

C'est en 1954 que Wermer conclut à une mutation génétique, transmise sur le mode autosomique dominant, avec une pénétrance élevée (3,29).

Le locus MEN1 est situé sur le chromosome 11q13, et code une protéine, la ménine (18). MEN 1 est un gène suppresseur de tumeur : la perte de l'hétérozygotie de l'allèle normal est observée dans toutes les tumeurs s'inscrivant dans la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1. L'expression de la ménine est ubiquitaire. Sa fonction est pléiotrope : régulation de la transcription, rôle dans les voies de signalisation, organisation de la chromatine, etc. Ainsi, la perte de la ménine entraîne une perturbation des programmes d'expression du gène antiprolifératif, conduisant au développement de tumeurs endocrines (20).

Actuellement, plus de 1300 mutations différentes (germinales ou somatiques) ont été rapportées. Les mutations sont réparties dans toute la séquence codante, sans hot spot particulier (18), et il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype (21,22). Un hot spot correspond au site d'une molécule d'ADN où la fréquence de mutation est beaucoup plus élevée que celle des autres sites.

Près de 90 % des mutations MEN1 surviennent dans un contexte familial (21,22). L'objectif du dépistage génétique est de dépister les apparentés présymptomatiques. Il permet de réduire le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic. Or, la réduction de ce délai est un élément clé dans l'amélioration de la prise en charge (21,27). Sans dépistage génétique, la réduction de ce délai est un challenge, du fait de l'hétérogénéité de la présentation clinique (26).

Le dépistage génétique a ainsi facilité le diagnostic des cas index et des membres de leur famille porteurs de la mutation (22), tout en épargnant aux membres non mutés le fardeau du stress et de l'anxiété générés par le suivi clinique à vie.

## 2. Épidémiologie

La NEM 1 est un syndrome rare, dont la prévalence est estimée entre 1/20000 et 1/40000 (20). Dans trois grandes séries issues de France, d'Italie, et du Japon, l'âge moyen au diagnostic varie entre 44 et 47 ans (30–32). Néanmoins, cet âge est variable selon les atteintes cliniques : les tumeurs fonctionnelles pancréatiques, à l'origine de syndromes hormonaux,

sont diagnostiquées 5 à 16 ans plus tôt que les tumeurs non-fonctionnelles, qui se manifestent par des signes de compression tumorale.

Les patients porteurs de NEM 1 sont à risque plus élevé de décès prématuré. Leur qualité de vie est par ailleurs souvent altérée (18,21). Le suivi médical rapproché permet la détection précoce des tumeurs, permettant des interventions rapides, afin de prévenir les complications. La surveillance à vie se fait dans un centre expert, au sein d'une équipe pluridisciplinaire (20).

### 3. Expression clinique : les atteintes endocrines

#### A. Hyperparathyroïdie primaire

L'atteinte parathyroïdienne (hyperplasie et/ou tumeurs) est la manifestation la plus fréquente dans la NEM 1, affectant plus de 93 % des patients porteurs du syndrome (33). C'est aussi la 1<sup>ère</sup> manifestation dans la majorité des cas (22), longtemps asymptomatique.

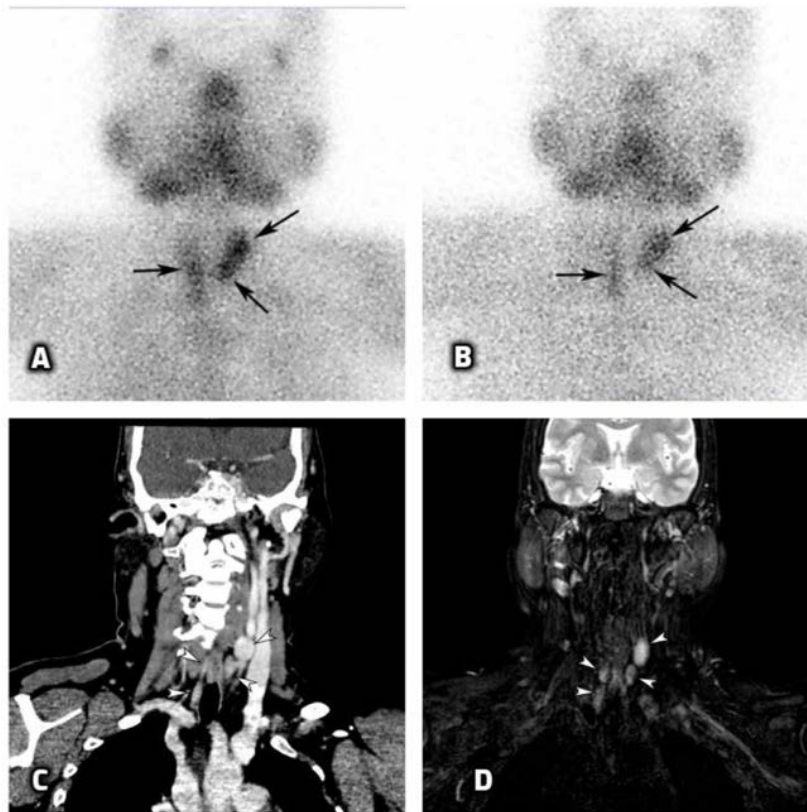
Les signes cliniques en faveur d'une hypercalcémie sont (20,22) :

- Neuropsychiatriques : confusion, dépression ;
- Gastrointestinaux : constipation, anorexie, nausées ;
- Rénaux : syndrome polyuro-polydipsique, lithiases rénales, déshydratation ;
- Cardiovasculaires : raccourcissement du QT, hypertension artérielle ;
- Osseux et musculaires : ostéoporose, risque fracturaire, faiblesse musculaire.

L'hyperparathyroïdie dans la NEM 1 diffère de l'hyperparathyroïdie sporadique par plusieurs aspects (27,34) :

- o Le ratio femme-homme (3:1) est absent dans la NEM 1 ;
- o L'âge au diagnostic est plus jeune ;
- o Les taux sanguins de calcium et PTH sont plus faibles, bien que la déminéralisation osseuse soit plus sévère ;
- o Dans la NEM 1, l'hyperparathyroïdie est le plus souvent en lien avec une hyperplasie diffuse des glandes parathyroïdes (figure 6) ;
- o Le risque de récurrence est plus élevé : environ 50 % à 10 ans après une parathyroïdectomie subtotale (20).

Figure 6 : adénomes parathyroïdiens chez un patient porteur de NEM 1, d'après l'étude Boro et al. (34)



\*Images en phase précoce (A) et retardée (B) d'une scintigraphie au MIBI, montrant des zones d'augmentation précoce de l'absorption du traceur dans la glande parathyroïde inférieure droite, supérieure gauche et inférieure gauche, persistant en phase retardée.

\*Coupe coronale en phase veineuse d'un scanner 4D (C) et coupe coronale pondérée en T2 d'une l'IRM 4D (D) montrant l'atteinte des quatre glandes parathyroïdes.

La chirurgie est indiquée chez les patients symptomatiques (coliques néphrétiques), ceux atteints de complications (ostéoporose, diminution de la fonction rénale), ainsi que dans les hypercalcémies sévères  $> 3 \text{ mmol/l}$  (9,22).

Par ailleurs, l'association à un gastrinome peut également conduire à une indication chirurgicale. En effet, l'hypercalcémie pouvant augmenter le taux de gastrine, le syndrome de Zollinger Ellison est plus sévère dans le cadre d'une hyperparathyroïdie primaire (20).

Chez les patients avec une hyperparathyroïdie persistante ou récurrente, et chez les non-candidats à une chirurgie, le cinacalcet peut être utilisé. Il s'agit d'un agent calcimimétique activant les récepteurs sensibles au calcium, ce qui permet une diminution du taux de PTH, associée à une réduction de la calcémie (20).

Les carcinomes parathyroïdiens sont extrêmement rares dans la NEM 1, avec seulement 21 cas décrits dans la littérature (22,35).

## **B. Tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques**

*Dans cette partie, nous ne reparlerons pas des insulinomes, détaillés précédemment.*

Les tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques sont souvent multiples, de petite taille (< 2 cm), associées à un syndrome hormonal, ou non fonctionnelles (18). Elles sont observées chez 55 à 70 % des patients porteurs d'une NEM 1 (36), bien que cette prévalence varie en fonction de l'outil diagnostique utilisé. De plus, la présence de tumeurs microscopiques (lésions < 0,5 mm) semble exister chez presque tous les patients atteints de NEM 1 (18).

Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> manifestation chez environ 20 % des patients. Les TNEs représentent la principale cause de décès dans la NEM 1, en raison de leur potentiel de malignité (20). Elles peuvent sécréter plusieurs hormones, et sont associées à une meilleure survie en comparaison avec les TNEs sporadiques. L'amélioration du taux de survie pourrait être liée au dépistage de routine et à la détection précoce des TNEs pancréatiques dans les familles NEM 1, le pronostic n'étant pas associé à l'hérédité mais au stade tumoral (18).

### **a. TNEs pancréatiques non fonctionnelles**

Il s'agit du principal type de TNE pancréatique dans le cadre de la NEM 1. Le groupe comprend des tumeurs non sécrétantes, mais également des tumeurs dont la sécrétion hormonale est trop faible pour engendrer un syndrome clinique (glucagon), ou encore une sécrétion non associée à un syndrome hormonal (par exemple, le polypeptide pancréatique) (18). Les dosages de chromogranine A, polypeptide pancréatique et glucagon ont une faible valeur diagnostique pour détecter les TNEs non fonctionnelles (20). Leur détection dépend donc de l'imagerie systématique (27).

Les TNEs pancréatiques non fonctionnelles < 2 cm peuvent être surveillées de manière régulière, à condition qu'elles ne montrent pas de signe de progression à l'imagerie. La chirurgie devrait être réservée aux tumeurs de plus grande taille, ou à progression rapide (20).

## b. Gastrinome

Les gastrinomes sont les tumeurs fonctionnelles duodéno-pancréatiques les plus fréquentes, affectant 21 à 70 % des patients. Elles représentent rarement la 1<sup>ère</sup> manifestation clinique dans la NEM 1 (18).

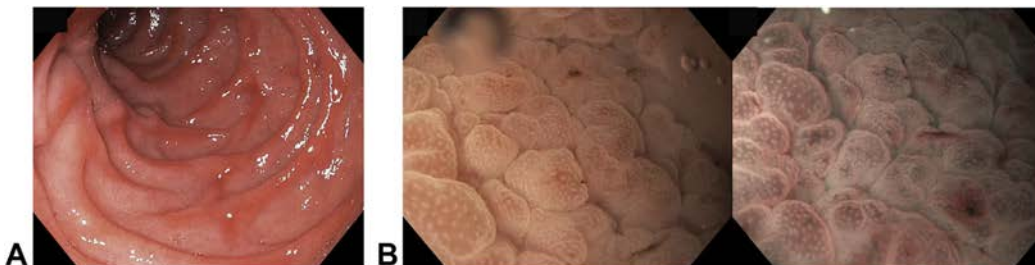
Le syndrome de Zollinger-Ellison se caractérise par une maladie peptique sévère (ulcères gastriques et duodénaux, cf. figure 7), des diarrhées, un reflux gastro-œsophagien (22).

La plupart des gastrinomes sont situés dans le duodénum, mais sont systématiquement associés à des TNEs non fonctionnelles pancréatiques, ce qui complique leur diagnostic de localisation (18).

Environ un quart des gastrinomes survient chez des patients porteurs d'une NEM 1, justifiant le dépistage génétique systématique de la NEM 1 devant tout patient avec un gastrinome (18,27).

Le traitement de choix pour le contrôle de l'hypersécrétion d'acide gastrique repose sur les inhibiteurs de la pompe à protons (22).

*Figure 7 : caractéristiques endoscopiques chez un patient atteint d'un gastrinome (37)*



(A) Endoscopie haute montrant une inflammation érosive diffuse de la 2<sup>ème</sup> partie du duodénum

(B) Examen endoscopique approfondi retrouvant une hypertrophie des cellules pariétales

## c. Autres TNEs pancréatiques fonctionnelles

Elles surviennent chez moins de 2 % des patients porteurs d'une NEM 1. Elles sont souvent de grande taille (> 3 cm) lorsqu'elles se manifestent cliniquement, et déjà associées à des métastases ganglionnaires +/- hépatiques (18).

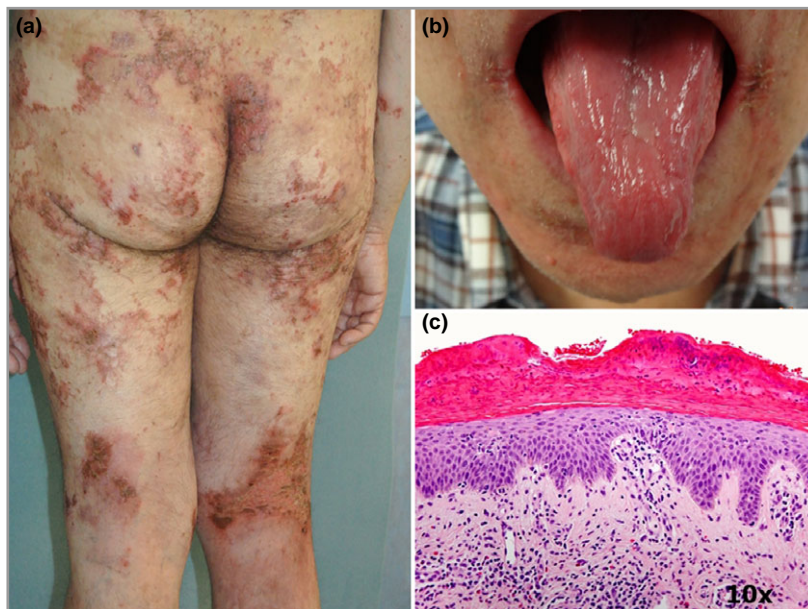
Les glucagonomes sont rares, 13 % d'entre eux surviennent dans le cadre d'une NEM 1. Ils se manifestent par : une perte de poids, un érythème nécrolytique migrateur (figure 8), l'apparition d'un diabète, parfois dans un contexte de cachexie (20,22).

Les VIPomes (tumeurs sécrétant le peptide vasoactif intestinal), extrêmement rares, sont à l'origine du syndrome de Verner-Morrison : diarrhée aqueuse, hypokaliémie, achlorhydrie (20,22).

Seules quelques observations de TNEs produisant de la somatostatine ont été rapportées, dont la majorité n'ont pas donné lieu à un syndrome hormonal (stéatorrhée, diabète, lithiases vésiculaires) (18,20).

Enfin, exceptionnellement, les TNEs pancréatiques peuvent sécréter de la GH, PTH-rp, ou de l'ACTH.

*Figure 8 : érythème nécrolytique migrateur associé à un glucagonome (38)*



(a) Plaques arciformes généralisées, érythémateuses et érodées avec une croûte hémorragique sus-jacente

(b) Chéilite angulaire et glossite atrophique

(c) Biopsie cutanée retrouvant trois structures au sein de l'épiderme, en faveur d'un érythème nécrolytique migrateur

d. TNEs gastriques

Les tumeurs neuroendocrines gastriques dans la NEM 1 sont presque exclusivement retrouvées chez les patients atteints d'un gastrinome. Leur pronostic est généralement

favorable. Une surveillance par FOGD devrait être réalisée chez tous les patients présentant un syndrome de Zollinger-Ellison (20).

### C. Tumeurs de l'anté-hypophyse

Les adénomes hypophysaires surviennent chez environ 40 % des patients atteints d'une NEM 1 (21,22), et sont la 1<sup>ère</sup> manifestation de la maladie dans 10 à 20 % des cas (18,22). La proportion de macro-adénomes est plus élevée que dans les adénomes sporadiques (27).

Les adénomes hypophysaires sont des lésions bénignes, mais peuvent entraîner une morbidité significative, par différents mécanismes (20) :

- Effet de masse sur le chiasma optique ;
- Hypersécrétion hormonale ;
- Hypopituitarisme (déficit hormonal).

Les prolactinomes sont les plus fréquents, ils se manifestent par (20,22) :

- o Un hypogonadisme, une oligo- ou aménorrhée ainsi qu'une galactorrhée chez la femme ;
- o Une diminution de la libido et une dysfonction érectile chez l'homme.

Puis, dans l'ordre en terme de fréquence, on retrouve (18,20,22) :

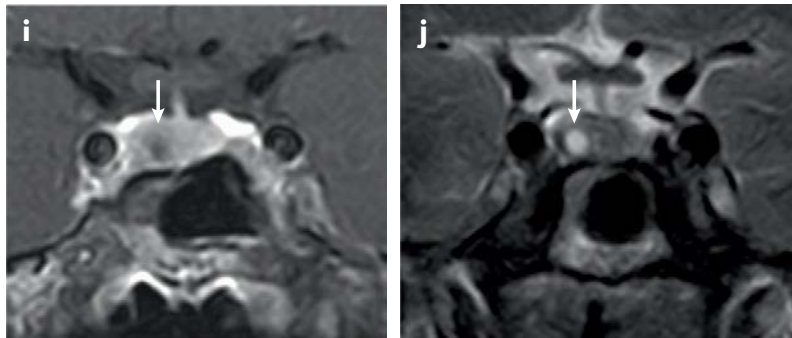
- Les adénomes somatotropes, responsables d'une acromégalie : dysmorphie faciale, élargissement des pieds et des mains, infiltration des tissus mous, prognathisme, céphalées, fatigue, sueurs ;
- Les adénomes corticotropes, à l'origine d'un syndrome de Cushing : répartition facio-tronculaire des graisses, comblement des creux sus-claviculaires, faciès rond, faiblesse des muscles proximaux, ecchymoses faciles, ostéoporose, hirsutisme, hypertension artérielle, intolérance au glucose, dépression ;
- Les adénomes gonadotropes, pouvant entraîner un syndrome de masse : céphalées, altérations du champ visuel, hypopituitarisme ;
- Les adénomes thyrotropes (perte de poids, tremblements fins des extrémités, nervosité, palpitations) sont extrêmement rares.

Les adénomes peuvent également être pluri-sécrétants, voire non fonctionnels (cf. figure 9), ces derniers étant en 2<sup>nde</sup> position après les prolactinomes (20).



Sur le plan thérapeutique, les prolactinomes sont traités par agonistes dopaminergiques en 1<sup>ère</sup> intention. Les adénomes somatotropes peuvent être traités chirurgicalement, ou bien par analogues de la somatostatine. L'option chirurgicale est privilégiée pour les adénomes corticotropes. Les macro-adénomes non sécrétants pourront être opérés en cas de syndrome masse ; ou sous simple surveillance en l'absence de symptômes, s'ils sont situés à distance du chiasma (22).

*Figure 9 : micro-adénome hypophysaire (18)*



\*IRM hypophysaire montrant un micro-adénome non fonctionnel, hypo-intense en T1 (i), hyper-intense en T2 (j).

#### **D. Tumeurs surrénaliennes**

L'atteinte surrénalienne a été décrite chez 20 à 70 % des patients porteurs d'une NEM 1, en fonction de la méthode radiologique utilisée (22).

Il s'agit rarement de la 1<sup>ère</sup> manifestation de la maladie, elle est bien souvent diagnostiquée après le diagnostic de NEM 1. L'atteinte peut être uni- ou bilatérale, et de taille très variable. La plupart des lésions sont asymptomatiques, découvertes à l'imagerie (18).

Une hypersécrétion hormonale peut survenir jusqu'à 15 % des cas, donnant lieu à un syndrome de Cushing ACTH indépendant, un hyperaldostéronisme primaire (hypertension, hypokaliémie), ou encore une hyperandrogénie (20).

L'incidence du corticosurréalome est faible, autour de 1 % (22,27).

Le traitement est similaire à celui des tumeurs surrénaliennes sporadiques : la chirurgie est indiquée pour les tumeurs sécrétantes, devant des critères radiologiques suspects de malignité, ou une progression rapide à l'imagerie (18).

### III. Insulinome dans la NEM 1

Environ 90 % des insulinomes surviennent de façon sporadique. Les 10 % restants apparaissent dans le cadre d'un syndrome héréditaire : NEM 1, Von Hippel Lindau, Neurofibromatose de type 1, Sclérose tubéreuse de Bourneville (1).

La NEM 1 reste l'affection héréditaire la plus importante, responsable de 4 à 6 % des insulinomes (18).

L'insulinome est la seconde TNE fonctionnelle la plus fréquente associée à la NEM 1 (10 à 30 %), après le gastrinome (6,27). Dans certaines études, il s'agirait de la TNE majoritaire (21).

Les insulinomes sporadiques font généralement moins de 2 cm de taille (dans 90 % des cas), ils sont uniques (dans 90 % des cas) et bénins (dans 90 % des cas) (6).

Dans la NEM 1, les insulinomes surviennent généralement à un âge plus précoce (cf. tableau 1), et plus de 10 % d'entre eux sont associés à d'autres TNEs (22).

*Tableau 1 : caractéristiques des insulinomes*

	<b>Insulinome sporadique</b>	<b>Insulinome dans la NEM 1</b>
<b>Taille</b>	Moins de 2 cm	Variable
<b>Nombre</b>	Unique	Souvent multiples
<b>Agressivité</b>	Bénin	Métastases plus fréquentes
<b>Diagnostic</b>	Après l'âge de 40 ans	Avant l'âge de 40 ans
<b>Risque de récurrence après chirurgie</b>	0 à 5 % à 10 ans 0 à 7 % à 20 ans	21 % à 10 et 20 ans

Chez 10 % des patients porteurs d'une NEM 1, l'insulinome est la 1<sup>ère</sup> tumeur à apparaître (18). Plusieurs cas d'insulinomes ont également été décrits dans la population pédiatrique, se présentant comme 1<sup>ère</sup> manifestation de la NEM 1 (39).

En l'absence de métastases, la chirurgie est également préconisée (6). Du fait de ces caractéristiques, l'énucléation simple et les résections locales sont parfois insuffisantes. Exceptionnellement, la pancréatectomie subtotale pourra être utilisée en dernier recours (5,26,40). Comme les insulinomes sont souvent multicentriques, la résection chirurgicale

complète est plus difficile, ce qui implique un risque de récurrence plus important que celui des insulinomes sporadiques (5,6).

Les traitements médicaux (diazoxide, analogues des récepteurs à la somatostatine) peuvent être utiles en attendant une chirurgie, ou chez les patients non opérables (18). Ils sont utilisés à visée antisécrétoire, afin de limiter les hypoglycémies.

## PROBLEMATIQUE

Comme spécifié précédemment, le diagnostic biologique des insulinomes sporadiques repose sur la mise en évidence d'une sécrétion inappropriée d'insuline lors d'une hypoglycémie veineuse.

En effet, lors d'une glycémie veineuse inférieure à 0,45 g/l, une insulinémie  $\geq 3$  mUI/l, un C-peptide plasmatique  $\geq 0.6$  ng/ml, des beta-hydroxybutyrates plasmatiques  $< 2700$   $\mu\text{mol/l}$ , et un dosage de sulfonylurées et de glinides négatifs permettent d'affirmer le diagnostic de sécrétion inappropriée d'insuline.

Cependant, aucune étude ne s'est intéressée de façon spécifique aux critères diagnostiques des insulinomes dans la Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1. En l'absence de données, les cliniciens utilisent donc les mêmes critères de diagnostic biologique que chez les patients non porteurs de la mutation.

Il a cependant été suggéré que la présentation clinique et biologique des insulinomes pouvait être émoussée en raison, en particulier, de la possibilité de co-sécrétion d'hormones hyperglycémiantes (notamment cortisol et glucagon).

# PATIENTS ET METHODES

## I. Les objectifs de l'étude

L'étude a pour but de préciser les critères de diagnostic biologique de la sécrétion inappropriée d'insuline chez le patient avec un insulinome dans le cadre d'une NEM 1.

L'objectif principal est de vérifier si les critères diagnostiques biologiques de l'insulinome sporadique sont applicables dans le cadre de la NEM 1.

Pour ce faire, nous avons estimé la proportion de patients atteints d'insulinome dans le cadre d'une NEM 1 vérifiant les critères de diagnostic biologique de l'insulinome sporadique.

En particulier :

- Glycémie  $\leq 0,45$  g/l ;
- Et/ou Insulinémie  $\geq 3$  mUI/l ;
- Et/ou C-peptide  $\geq 0.6$  ng/ml.

Puis à titre exploratoire, nous avons estimé la proportion de patients présentant les autres critères diagnostiques lors d'une hypoglycémie veineuse (car ces paramètres présentent une forte proportion de données manquantes) :

- $\beta$ OH butyrate plasmatiques  $< 2700$   $\mu$ mol/L ;
- Pro-insulinémie  $\geq 5$  pmol/L.

Les objectifs secondaires sont :

- Estimer la durée de l'épreuve de jeûne avant d'obtenir une glycémie veineuse inférieure à 0,45g/l ou avant d'obtenir le nadir de la glycémie veineuse lors de l'épreuve de jeûne ;
- Décrire les paramètres de la fonction insulinique en regard d'une hypoglycémie (glycémie veineuse inférieure à 0,45 g/l ou nadir de la glycémie veineuse lors de l'épreuve de jeûne).

## **II. Matériel, patients et méthodes**

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique.

Le Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) a mis en place un observatoire des NEM 1 en février 1991. Il a pour objectif de recenser les cas de NEM 1 de la façon la plus exhaustive possible sur le territoire français, et est ouvert aux enregistrements en territoire francophone (Belgique et Suisse). Cet observatoire documente les cas de façon détaillée, avec des dossiers informatisés. Ces données sécurisées sont enregistrées au centre d'investigation clinique – épidémiologie du CHU de Dijon (33). En 2021, la base de données comportait 1435 patients (41).

A partir de la base de données nationale du GTE, nous avons contacté les différents centres hospitaliers. Les données ont été recueillies sur site, à partir des dossiers médicaux papiers et/ou informatiques dans 11 centres : Toulouse, Marseille, Bordeaux, Lyon, Paris (Bicêtre), Amiens, Caen, Nantes, Paris (Saint-Antoine), Poitiers, Reims.

Nous avons inclus 39 patients âgés de plus de 18 ans (cf. figure 10), avec :

- Une NEM 1 prouvée génétiquement ;
- Et un insulinome diagnostiqué entre 2001 et 2022 : signes cliniques évocateurs d'hypoglycémie et tumeur endocrine du pancréas à l'anatomopathologie ;
- Et des résultats biologiques disponibles lors d'une hypoglycémie spontanée ou lors d'une épreuve de jeûne : glycémie veineuse, C-peptide plasmatique, insulinémie, pro-insulinémie,  $\beta$ OH butyrate.

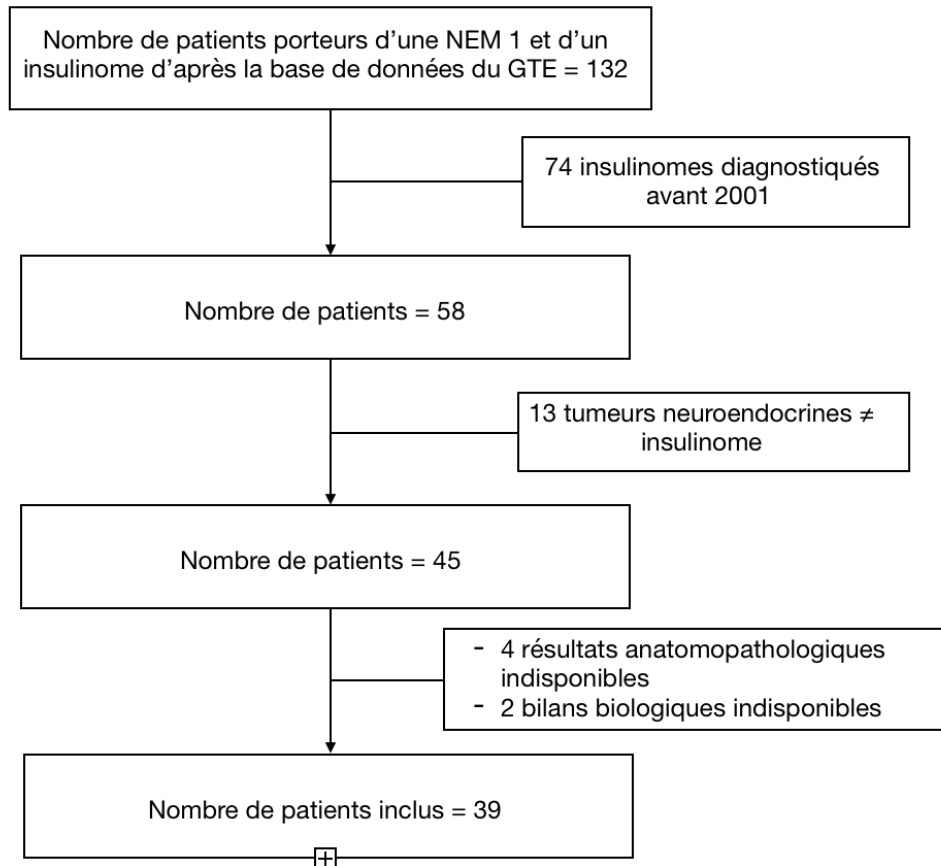
Les critères de non-inclusion sont :

- Opposition à la recherche exprimée par le patient.

Nous avons choisi d'inclure les patients à partir de 2001 car c'est à partir de cette date que les méthodes de dosage d'insuline et C-peptide sont comparables entre elles. Les techniques de laboratoire ayant été utilisées pour doser l'insuline et le C-peptide au sein de l'étude sont : IRMA (dosage immunoradiométrique), RIA (dosage radioimmunologique classique), ECL (électrochimiluminescence).

Le recueil des informations s'est fait sur un fichier standardisé. Les résultats obtenus ont été comparés aux critères usuels de diagnostic biologique des insulinomes sporadiques.

Figure 10 : diagramme de flux



Les caractéristiques étudiées au sein de la population sont les suivantes :

- Au niveau clinique : âge, sexe, centre, statut génétique, NEM 1 familiale ou sporadique, atteintes cliniques avant et à la découverte de l'insulinome, sécrétion d'hormones pancréatiques hyperglycémiantes, poids, taille, âge des 1<sup>er</sup> symptômes, délai avant diagnostic, symptomatologie, hypoglycémie spontanée ou nécessité de réaliser une épreuve de jeûne, durée de l'épreuve de jeûne, horaire des malaises ;
- Au niveau biologique : glycémie veineuse, C-peptide plasmatique, insulinémie, pro-insulinémie,  $\beta$ OH butyrates plasmatiques ;
- Au niveau anatomopathologique : autres TNEs à la chirurgie, insulinome isolé ou multiple, marquage immunohistochimique, taille du plus grand insulinome, Ki67, grade ENETS (défini en fonction de l'index de prolifération, et permettant de classer les TNEs en grade faible G1, intermédiaire G2 ou élevé G3).

### III. Analyses statistiques

Une analyse descriptive initiale du fichier a été réalisée avec détail du nombre et pourcentage de données manquantes pour chaque variable.

Les variables catégorielles ont été décrites par des effectifs (No.) et pourcentages ; les variables continues par l'effectif des données renseignées (N), la moyenne (Mean), l'écart-type (SD), la médiane (Med), l'intervalle interquartile (P25-P75) et les extrêmes (Min et Max).

Nous avons par ailleurs réalisé des graphiques de distribution de la glycémie, insulinémie, C-peptide et durée de l'épreuve de jeûne avec description pour chaque paramètre de la moyenne, SD, med, P25, P75, min, max.

Nous avons dérivé une variable correspondant à la présence chez un individu donné d'au moins un des trois critères biologiques principaux (glycémie veineuse inférieure à 0,45 g/l ou insulinémie  $\geq 3$  mUI/l ou C-peptide plasmatique  $\geq 0.6$  ng/ml).

Nous avons également dérivé une variable qualitative pour présenter la durée de survenue de l'hypoglycémie chez les patients ayant réalisé une épreuve de jeûne, délai qui peut être influencé par les caractéristiques de l'insulinome dans la NEM 1.

Enfin, nous avons estimé la sensibilité des seuils diagnostiques usuels de chacun des paramètres biologiques pour le diagnostic d'un insulinome dans le cadre d'une NEM 1, c'est-à-dire la probabilité que le test soit positif si le patient est malade, avec un intervalle de confiance à 95 %.

#### *Gestion des données manquantes :*

Concernant les principaux paramètres diagnostiques biologiques (glycémie, insulinémie, C-peptide), les données manquantes sont comprises entre 5 et 10 %, il a été décidé de calculer les proportions dans les effectifs avec les données renseignées, cf. figure 11.

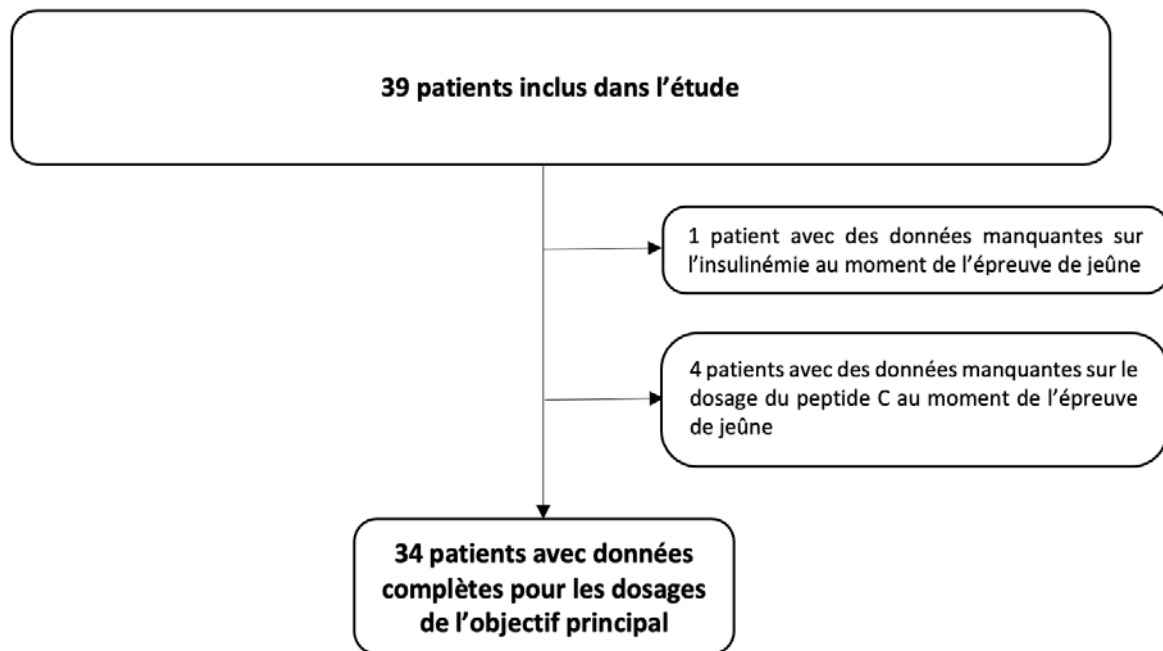
Concernant les autres paramètres, bien qu'ils fassent partie des critères diagnostiques, ils ne sont parfois pas dosés dans le bilan de première intention, résultant en une proportion



importante de données manquantes. Pour cela, l'analyse du critère de jugement principal ne portera que sur les valeurs de glycémie, insuline et C peptide.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA Version 17.0 (Stata Statistical Software : Release 11. College Station, TX : StataCorp LP).

Figure 11 : gestion des données manquantes



## RÉSULTATS

### I. Caractéristiques de la population étudiée

#### 1. Caractéristiques phénotypiques

Les principales caractéristiques sont détaillées dans les tableaux 2 et 3.

Dans la base de données du GTE, 132 patients étaient porteurs d'un insulinome dans le cadre d'une NEM 1.

Sur les 39 patients inclus, il y avait 22 hommes (56,4 %) et 17 femmes (43,6 %), cf. tableau 2. Cent pour cent des patients avaient une NEM 1 génétiquement prouvée ; 84,6 % d'entre eux avaient des antécédents familiaux de NEM 1 connus.

Concernant les centres de recueil, 9 patients étaient suivis à Nantes, 9 à Paris Bicêtre, 5 à Toulouse, 4 à Bordeaux, 3 à Lyon, 3 à Marseille, 2 à Amiens, 1 à Paris Saint Antoine, 1 à Poitiers, 1 à Reims, et 1 à Caen.

Sur le plan clinique, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) médian était de 24,9 kg/m<sup>2</sup> [Intervalle Interquartile (IQR) 21.4-30.5], cf. tableau 3.

L'âge médian à l'apparition des 1ers symptômes était de 26,5 ans [IQR 20.0-37.5]. Par ailleurs, le délai diagnostique était inférieur à 6 mois chez 21 patients sur 36 (58,4 %), cf. tableau 7. Chez 8 patients sur 36 (22,2 %), ce délai variait entre 6 et 24 mois. Chez 7 patients sur 36 (19,4 %), le diagnostic d'insulinome a été posé plus de 24 mois après l'apparition des 1ers symptômes d'hypoglycémie.

*Tableau 2 : caractéristiques phénotypiques des patients inclus (n = 39) – variables qualitatives*

<b>Variabiles qualitatives</b>	<b>Effectif par variable N (%)</b>	<b>Données manquantes</b>
<b>Sexe</b>		0
Homme	22 (56,4)	
Femme	17 (43,6)	
<b>NEM 1 génétiquement prouvée</b>	39 (100)	0
<b>Antécédents familiaux de NEM 1</b>	33 (84,62)	2
<b>Centre</b>		0
Amiens	2 (5,1)	
Bordeaux	4 (10,3)	
Caen	1 (2,6)	
Lyon	3 (7,7)	
Marseille	3 (7,7)	
Nantes	9 (23,8)	
Paris Bicêtre	9 (23,8)	
Paris Saint Antoine	1 (2,6)	
Poitiers	1 (2,6)	
Reims	1 (2,6)	
Toulouse	5 (12,8)	

Tableau 3 : caractéristiques phénotypiques des patients inclus (n = 39) – variables quantitatives

Variables quantitatives	Données manquantes	Médiane [IQR]	Min - Max
Poids (kg)	8	76 [59-88]	44 - 110
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	8	24.9 [21.4-30.5]	17.5 - 36.5
Age des 1ers symptômes (années)	3	26.5 [20.0-37.5]	10 - 75

## 2. Atteintes associées

Les atteintes de la NEM 1 présentes avant le diagnostic de l'insulinome sont détaillées dans le tableau 4.

L'hyperparathyroïdie primaire était présente chez 31 patients sur 39 (79,5 %). Quinze patients sur 39 (38,5 %) présentaient un adénome de l'anté-hypophyse, dont 6 microprolactinomes (15,4 %), 4 adénomes mixtes à GH et prolactine (10,3 %), 2 adénomes hypophysaires non sécrétants (5,1 %), et 2 maladies de Cushing (5,1 %). L'un des patients avait un adénome double (microprolactinome et adénome hypophysaire non sécrétant).

Chez 37 patients sur 39 (94,9 %), aucune tumeur endocrine digestive n'était présente avant le diagnostic de l'insulinome. Chez les 2 patients présentant une tumeur digestive antérieure au diagnostic d'insulinome, l'un était atteint d'un gastrinome, l'autre présentait une TNE pancréatique non sécrétante.

Parmi les autres atteintes associées à la NEM 1, on retrouvait 1 adénome surrénalien non fonctionnel, 1 adénome surrénalien fonctionnel sécrétant du cortisol, et 1 hyperplasie bilatérale des surrénales non sécrétante.

Au final, l'insulinome était la 1<sup>ère</sup> atteinte de la maladie chez 6 patients sur 39 (soit 15,4 %).

Tableau 4 : description des patients – atteintes présentes avant le diagnostic de l'insulinome

Atteintes présentes avant diagnostic de l'insulinome	N (%)	Données manquantes
<b>Hyperparathyroïdie primaire</b>	31 (79,5)	0
<b>Adénomes hypophysaires</b>	15 (38,5)	0
Maladie de Cushing	2 (5,1)	
Adénome hypophysaire non sécrétant	2 (5,1)	
Adénome mixte GH et prolactine	4 (10,3)	
Microprolactinome	6 (15,4)	
Adénome double	1 (2,6)	
<b>Tumeurs endocrines digestives</b>	2 (5,2)	0
TNE pancréatique non sécrétante	1 (2,6)	
Gastrinome	1 (2,6)	
<b>Autres atteintes</b>	3 (7,7)	0
Adénome de la corticosurrénale non fonctionnel	1 (2,6)	
Adénome de la corticosurrénale fonctionnel responsable d'un syndrome de Cushing ACTH indépendant	1 (2,6)	
Hyperplasie bilatérale des surrénales non sécrétante	1 (2,6)	
<b>Aucune atteinte</b>	6 (15,4)	0

Au moment de l'hypoglycémie diagnostique (épreuve de jeûne ou hypoglycémie spontanée), une co-sécrétion d'hormone hyperglycémiantes était présente chez 8 patients sur 39 (20,5 %), cf. tableau 5 :

- Un des patients était atteint d'une maladie de Cushing (persistance d'une sécrétion résiduelle de cortisol malgré intervention chirurgicale) ;
- 2 patients avaient un adénome mixte à GH et prolactine (sécrétion d'IGF1 non contrôlée) ;
- 1 patient présentait une acromégalie (sécrétion d'IGF1 non contrôlée) ;
- 2 patients avaient un hypercorticisme d'origine périphérique (CLU 1,5 à 2 fois la normale) ;
- 2 patients sécrétaient une hormone pancréatique hyperglycémiantes : somatostatine à 1,3 fois la normale ; glucagon de 1,1 à 1,3 fois la normale.

Tableau 5 : description des patients – atteintes présentes lors du diagnostic de l’hypoglycémie

Atteintes présentes lors de l’hypoglycémie	N (%)	Données manquantes
<b>Hyperparathyroïdie primaire</b>	24 (61,5)	0
<b>Adénomes hypophysaires</b>	16 (41)	0
Maladie de Cushing	1 (2,6)	
Adénome hypophysaire non sécrétant	3 (7,7)	
Adénome mixte GH et prolactine	4 (10,3)	
Microprolactinome	6 (15,4)	
Acromégalie	1 (2,6)	
Adénome double	1 (2,6)	
<b>Tumeurs endocrines digestives</b>	2 (5,2)	0
TNE pancréatique non sécrétante	1 (2,6)	
Gastrinome	1 (2,6)	
<b>Autres atteintes</b>	5 (12,8)	0
Adénome de la corticosurrénale non fonctionnel	2 (5,1)	
Adénome de la corticosurrénale fonctionnel responsable d’un syndrome de Cushing ACTH indépendant	2 (5,1)	
Hyperplasie bilatérale des surrénales non sécrétante	1 (2,6)	
<b>Sécrétion d'hormones pancréatiques hyperglycémiantes</b>	2 (5,1)	2

### 3. Caractéristiques anatomopathologiques

Les caractéristiques anatomopathologiques sont détaillées dans le tableau 6. On retrouvait d’autres TNEs chez 31 patients sur 39 (soit 79,5 %). Chez 6 patients (15,4 %), il s’agissait d’insulinomes multiples.

La taille médiane du plus grand insulinome à la chirurgie était de 20 mm [IQR 15-25]. Le marquage immunohistochimique anti-insuline était positif chez 28 patients (71,8 %). Chez 12 patients (30,8 %), un autre marquage immunohistochimique était associé : anti-somatostatine, anti-glucagon, anti-PP, ou anti-VIP.

Le grade ENET était connu chez 26 patients sur 39 : 10 avaient un grade 1, 8 avaient un grade 2, 7 avaient des TNEs de grade 1 et 2, 1 seul avait un grade 3.

Tableau 6 : description des patients – caractéristiques anatomopathologiques

<b>Variables qualitatives</b>	<b>N (%)</b>	<b>Données manquantes</b>
<b>Autres TNE à la chirurgie</b>	31 (79.5)	0
<b>Insulinomes multiples</b>	6 (15.4)	14
<b>Marquage anti-insuline</b>	28 (71.8)	8
<b>Autre marquage immunohistochimique</b>	12 (30.8)	14
<b>Grade ENET des TNE</b>	26	13
G1	10 (38.5)	
G2	8 (30.8)	
G1 + G2	7 (26.9)	
G3	1 (3.8)	
<b>Ki67 (%)</b>	34	5
< 2	11 (32.4)	
2-20	16 (47.1)	
> 20	1 (2.9)	
< 2 + 2-20	6 (17.6)	
<b>Variables quantitatives</b>	<b>Médiane [IQR]</b>	<b>Min – Max</b>
<b>Taille du plus grand insulinome (mm)</b>	20 [15-25]	8 – 65

#### 4. Caractéristiques des hypoglycémies

Les caractéristiques des hypoglycémies sont détaillées dans le tableau 7. Trente-six patients sur 39 (92,3 %) faisaient des hypoglycémies spontanées. Des signes neuroglucopéniques étaient retrouvés chez 23 patients sur 39 (59 %). Les signes végétatifs étaient plus fréquents, présents chez 31 patients (79,5 %).

Vingt patients sur 39 (51,3 %) présentaient des malaises à jeun. Les malaises survenaient à jeun ou après activité physique chez 8 patients sur 39 (20,5 %). Deux patients rapportaient des symptômes après activité physique uniquement, 1 patient était asymptomatique.

Tableau 7 : description des patients – caractéristiques des hypoglycémies (qualitatif)

Variables qualitatives	N (%)	Données manquantes
<b>Hypoglycémies spontanées</b>	36 (92.3)	0
<b>Épreuve de jeune</b>	28 (71.8)	0
<b>Hypoglycémie symptomatique</b>	25 (64.1)	4
<b>Signes neuroglucopéniques</b>	23 (59)	3
<b>Signes végétatifs</b>	31 (79.5)	4
<b>Horaire des malaises</b>		8
A jeun	20 (51.3)	
Après activité physique	2 (5.1)	
A jeun + après activité physique	8 (20.5)	
<b>Délai entre 1ers symptômes et diagnostic</b>	36	3
Moins de 6 mois	21 (58.4)	
Entre 6 et 24 mois	8 (22.2)	
Plus de 24 mois	7 (19.4)	
<b>Chirurgie du pancréas avant épreuve de jeûne / hypoglycémie spontanée</b>	3 (7.7)	0

Une épreuve de jeûne diagnostique a été réalisée chez 28 patients sur 39 (71,8 %). Dans les autres cas (11 patients sur 39), la glycémie et paramètres insuliniques en regard ont été dosés au moment d'une hypoglycémie spontanée.

Nous avons défini l'hypoglycémie comme :

- Une glycémie inférieure ou égale à 0,45g/l ;
- Ou la glycémie veineuse nadir obtenue lors de l'épreuve de jeûne.

L'hypoglycémie était symptomatique (signes végétatifs ou neuroglucopéniques) chez 25 patients seulement (64,1 %).

A noter qu'une chirurgie du pancréas avait déjà été réalisée chez 3 patients sur 39 (soit 7,7 %) : une pancréatectomie caudale ; une énucléation ; une énucléation céphalique avec pancréatectomie caudale.

Concernant les caractéristiques biologiques des hypoglycémies, celles-ci sont détaillées dans le tableau 8 :

- La glycémie médiane était de 0.38 g/l [IQR 0.33-0.44], variant de 0.21 à 0.55 g/l ;
- La valeur médiane de l'insulinémie en regard était de 11.3 mUI/l [IQR 5.0-16.7] ;
- La valeur médiane du C-peptide en regard était de 2.21 ng/ml [IQR 1.00-3.36] ;
- La valeur médiane de la pro-insulinémie en regard était de 17.3 pmol/l [IQR 9.0-164.3], dosée chez 14 patients seulement ;
- Les  $\beta$ OH butyrate ont été dosés chez seulement 7 patients, la valeur médiane était de 2750  $\mu$ mol/l [IQR 109-3226]. Quatre patients sur sept (57,1 %) avaient un dosage > 2700  $\mu$ mol/l, ne respectant pas les critères diagnostiques classiques de l'insulinome.

*Tableau 8 : description des patients – caractéristiques des hypoglycémies (quantitatif)*

<b>Variabiles quantitatives</b>	<b>Min-Max</b>	<b>Médiane [IQR]</b>	<b>Nombre d'observations</b>
Temps hypoglycémie (H)	0 - 72	12 [0-32]	39
Glycémie nadir (g/l)	0.21 - 0.55	0.38 [0.33-0.44]	39
C peptide (ng/ml)	0.21 - 10.7	2.21 [1.00-3.36]	35
Insuline (mUI/l)	0 - 39	11.3 [5.0-16.7]	38
Proinsuline (pmol/l)	5.2 - 294	17.3 [9.0-164.3]	14
$\beta$ OH butyrate ( $\mu$ mol/l)	106 - 5526	2750 [109-3226]	7

*Le temps hypoglycémie (H) correspond à l'heure à laquelle on a obtenu la glycémie veineuse nadir au cours de l'épreuve de jeûne. En cas d'hypoglycémie spontanée, on note H0.*



## **II. Analyse de l'objectif principal**

### **1. Sur le plan général**

L'objectif principal est de vérifier si les critères diagnostiques biologiques de l'insulinome sporadique sont applicables dans le cadre de la NEM 1.

Sur les 39 patients inclus, si l'on applique les critères diagnostiques de l'insulinome sporadique d'après le consensus de la Société Européenne d'Endocrinologie, cf. tableau 9 :

- 82 % des patients ont une glycémie  $< 0,45$  g/l ;
- 89,5 % des patients ont une insulinémie en regard  $\geq 3$  mUI/l ;
- 85,7 % des patients ont un C-peptide en regard  $\geq 0,6$  ng/ml.

A noter, 100 % des patients ont au moins un critère présent sur trois.

Par ailleurs, 100 % des patients ont une glycémie  $\leq 0,55$  g/l, valeur seuil de glycémie fixée par le consensus de la Société Américaine d'Endocrinologie.

Ainsi, pour le diagnostic positif de l'insulinome dans le cadre d'une NEM 1 :

- Le seuil de glycémie à 0,45 g/l présente une sensibilité de 0.82 [IC 95% 0.70-0.94] ;
- Le seuil d'insulinémie à 3 mUI/l en regard d'une hypoglycémie présente une sensibilité de 0.89 [IC 95% 0.80-0.99] ;
- Le seuil de C-peptide à 0.6 ng/ml en regard d'une hypoglycémie présente une sensibilité de 0.86 [IC 95% 0.74-0.97].

Tableau 9 : répartition des patients selon les critères diagnostiques de l'insulinome sporadique

Critères biologiques	N (%) [IC]	Chez les patients avec données complètes N (%) [IC]
<b>Glycémie</b>	39	34
< 0,45 g/l	32 (82) [70-94]	28 (82.3) [69.5-95.2]
≥ 0,45 g/l	7 (18) [5.9-30]	6 (17.7) [4.8-30.5]
< 0,55 g/l	38 (97.4)	33 (97)
≥ 0,55 g/l	1 (2.6)	1 (3)
<b>Insulinémie en regard de l'hypoglycémie</b>	38	34
≥ 3 mUI/l	34 (89.5) [79.7-99.2]	31 (91.2) [81.7-100.7]
< 3 mUI/l	4 (10.5) [0.8-20.3]	3 (8.8) [0.7-18.4]
<b>C-Peptide en regard de l'hypoglycémie</b>	35	34
≥ 0.6 ng/ml	30 (85.7) [74.1-97.3]	29 (85.3) [73.4-97.2]
< 0.6 ng/ml	5 (14.3) [2.7-25.9]	5 (14.7) [2.8-26.6]
<b>Au moins un critère présent</b>		34
Oui		34 (100)
Non		0

D'après le tableau 10, pour un seuil de glycémie < 0,45 g/l, l'insulinémie est ≥ 3 mUI/l chez 90,3 % des patients. Pour un seuil de glycémie ≤ 0,55 g/L, l'insulinémie est ≥ 3 mUI/l chez 89,5 % d'entre eux.

Tableau 10 : répartition des patients selon les critères diagnostiques de l'insulinome, pour différents seuils d'hypoglycémie

Glycémie	Insulinémie supérieure au seuil diagnostique (N=38) N (%)	C-peptide supérieur au seuil diagnostique (N=35) N (%)	Au moins un des 2 critères présent (N=39) N (%)
< 0,45 g/l	28/31 (90.3)	24/29 (82.8)	29/32 (90.6)
≤ 0,55 g/l	34/38 (89.5)	30/35 (85.7)	36/39 (92.3)

Concernant le C-peptide, pour un seuil de glycémie < 0,45 g/l, la valeur du C-peptide est ≥ 0,6 ng/ml chez 82,8 % des patients. Pour un seuil de glycémie ≤ 0,55 g/l, la valeur du C-peptide est ≥ 0,6 ng/ml chez 85,7 % d'entre eux.

Au total, au moins un des 2 critères est présent chez 90,6 % des patients avec une glycémie < 0,45 g/l. Au moins un des 2 critères est présent chez 92,3 % des patients avec une glycémie  $\leq$  0,55 g/l.

Sur la base de ces observations, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les seuils de glycémie étudiés (0,45 g/l vs 0,55 g/l) pour les dosages d'insulinémie et C-peptide.

Néanmoins, on suppose qu'un seuil de glycémie  $\leq$  0,55 g/l permet de réduire le nombre de faux négatifs pour le diagnostic de l'insulinome dans la NEM 1.

Nous avons étudié si les patients ne répondant pas aux critères diagnostiques usuels présentaient des caractéristiques phénotypiques particulières.

## 2. Caractéristiques phénotypiques particulières

*Les principales caractéristiques sont détaillées dans le tableau 11.*

### A. Chez les patients avec une glycémie > 0,45 g/l

Sur les 39 patients inclus, 4 avaient une glycémie > 0,45 g/l lors de l'épreuve de jeûne. Nous allons détailler ci-dessous leurs caractéristiques phénotypiques.

La **patiente n°1** présentait une hyperparathyroïdie primaire avant le diagnostic d'insulinome. Lors de l'épreuve de jeûne, elle a présenté une hypoglycémie symptomatique à H12, avec signes adrénergiques et neuroglucopéniques. La glycémie veineuse était de 0,49 g/l, pour une insulinémie en regard à 13 mUI/l, un C-peptide à 3,7 ng/ml.

Au moment du diagnostic, il n'y avait pas de sécrétion d'hormone hyperglycémiant associée. A la chirurgie, on retrouvait des TNEs multiples, dont une présentant un marquage anti-somatostatine, d'autres un marquage anti-insuline.

A noter une prise de poids importante l'année précédant le diagnostic, avec un IMC à 36,1 kg/m<sup>2</sup>. Le délai diagnostique était inférieur à 6 mois.

La **patiente n°2** a fait une hypoglycémie non symptomatique tardive à H66. La glycémie veineuse était de 0,54 g/l, pour une insulinémie en regard à 7,6 mUI/l, un C-peptide à 2,2 ng/ml.

En dehors d'une hyperparathyroïdie primaire, on note une sécrétion légèrement élevée de glucagon à 1,2 fois la normale au moment du diagnostic.

A la chirurgie, on retrouvait des TNEs multiples, dont une présentant un marquage anti-insuline. L'IMC était de 30,8 kg/m<sup>2</sup>. Le délai diagnostique était inférieur à 6 mois.

Chez la **patiente n°3**, l'insulinome représentait la 1<sup>ère</sup> atteinte de la maladie. Lors de l'épreuve de jeûne, elle a présenté une hypoglycémie symptomatique à 0,47 g/l, avec signes adrénergiques. L'insulinémie en regard était de 6 mUI/l, avec un C-peptide à 0,8 ng/ml. Il n'y avait pas de sécrétion d'hormone hyperglycémisante associée.

A la chirurgie, on retrouvait une TNE unique de 20 mm. L'IMC était normal à 24,2 kg/m<sup>2</sup>. A noter un délai diagnostique très important d'environ 3 ans, bien que le diagnostic de NEM 1 ait été posé plusieurs années auparavant, dans le cadre d'un dépistage familial.

Enfin, la **patiente n°4** présentait plusieurs atteintes de la maladie : hyperparathyroïdie primaire, microprolactinome, gastrinome. Lors de l'épreuve de jeûne, elle a présenté une hypoglycémie non symptomatique à H24. La glycémie veineuse était de 0,55 g/l, pour une insulinémie en regard à 1 mUI/l, C-peptide à 1 ng/ml.

Au moment du diagnostic, on note un hypercorticisme (cortisol libre urinaire à 2 fois la normale), devant la présence de nodules surrénaliens bilatéraux.

A la chirurgie, on retrouvait des TNEs multiples avec un marquage positif anti-PP, anti-insuline, anti-glucagon. L'IMC était de 25,2 kg/m<sup>2</sup>. Le délai diagnostique était inférieur à 6 mois.

## **B. Chez les patients avec une insulinémie < 3 mUI/l**

Sur les 39 patients inclus, 4 avaient une insulinémie < 3 mUI/l en regard de l'hypoglycémie. Nous allons détailler ci-dessous leurs caractéristiques phénotypiques. *L'une des patientes a été présentée précédemment, il s'agissait de la patiente n°4.*

Chez le **patient n°5**, l'insulinome représentait la 1<sup>ère</sup> atteinte de la maladie. L'épreuve de jeûne a été réalisée plusieurs années après une 1<sup>ère</sup> intervention chirurgicale par spléno-pancréatectomie caudale retrouvant plusieurs TNEs, dont 4 d'évolution incertaine.

Lors de l'épreuve de jeûne, il a présenté une hypoglycémie non symptomatique à H51, à 0,41 g/l. L'insulinémie en regard était indosable, mais la pro-insulinémie élevée à 15 pmol/l, suggérant la présence d'une hypersécrétion résiduelle. Le C-peptide n'a pas été dosé.

Il s'agissait d'un insulinome malin de progression lente, avec localisations hépatiques secondaires.

Le **patient n°6** présentait une hyperparathyroïdie primaire avant le diagnostic d'insulinome. Lors de l'épreuve de jeûne, il a présenté une hypoglycémie non symptomatique à H48. La glycémie veineuse était de 0,44 g/l, pour une insulinémie en regard à 2,1 mUI/l, et un C-peptide à 0,22 ng/ml. La pro-insulinémie était discrètement supérieure au seuil diagnostique à 5,2 pmol/l. Il n'y avait pas de sécrétion d'hormone hyperglycémisante associée. A l'écho-endoscopie, on retrouvait des TNEs multiples.

La lésion pancréatique principale présentait une franche hyperfixation au TEP GLP1-R. Le diagnostic évoqué est en faveur d'un pro-insulinome. On note un délai diagnostique important, d'environ 18 mois.

Enfin, la **patiente n°7** présentait plusieurs atteintes de la maladie : une hyperparathyroïdie primaire et une maladie de Cushing opérée. Lors de l'épreuve de jeûne, elle a présenté une hypoglycémie non symptomatique à H52, à 0,42 g/l. L'insulinémie en regard était indosable, avec un C-peptide bas à 0,46 ng/ml.

Au moment du diagnostic, on note la persistance d'une hypersécrétion résiduelle de cortisol, avec ACTH non freinée.

A la chirurgie, on retrouvait plusieurs TNEs : la lésion principale présentait un discret marquage anti-insuline, avec un index de prolifération élevé d'environ 20 %. L'autre lésion présentait une expression diffuse modérée du glucagon.

Chez cette patiente, le diagnostic a été fait plusieurs années après l'apparition des malaises, bien que la NEM 1 soit déjà connue.

### **C. Chez les patients avec un C-peptide < 0,6 ng/ml**

Sur les 39 patients inclus, 5 avaient un dosage de C-peptide < 0,6 ng/ml en regard de l'hypoglycémie. Nous allons détailler ci-dessous leurs caractéristiques phénotypiques. *Deux de ces patients ont été présentés précédemment, il s'agissait des patients n°6 et n°7.*

La **patiente n°8** présentait une hyperparathyroïdie primaire avant le diagnostic d'insulinome. Lors de l'épreuve de jeûne, elle a présenté une hypoglycémie tardive à H64, avec signes adrénérurgiques. La glycémie veineuse était de 0,34 g/l, pour une insulinémie en regard à 3,4 mUI/l, un C-peptide à 0,51 ng/ml, et une pro-insulinémie à 5,8 pmol/l.

A la chirurgie, on retrouvait des TNEs multiples, dont une présentant un marquage anti-insuline. L'IMC était normal à 22,3 kg/m<sup>2</sup>. On note un délai diagnostique important, d'environ 1 an.

Chez la **patiente n°9**, le diagnostic d'insulinome a été fait lors d'une hypoglycémie spontanée, à l'origine d'une crise convulsive. La glycémie veineuse était de 0,40 g/l, pour une insulinémie en regard à 22 mUI/l, et un C-peptide à 0,52 ng/ml.

Avant le diagnostic, elle présentait un microprolactinome et une discrète hyperglucagonémie. Au moment de l'hypoglycémie, il n'y avait pas de sécrétion d'hormone hyperglycémiant associée.

A la chirurgie, on retrouvait plusieurs TNEs, dont une présentant un marquage anti-insuline, l'autre un marquage anti-glucagon. On note un IMC bas à 17,5 kg/m<sup>2</sup>.

Enfin, la **patiente n°10** a fait une hypoglycémie tardive à H60, à 0,36 g/l (symptômes non recueillis). L'insulinémie en regard était de 5 mUI/l, avec un C-peptide à 0,21 ng/ml.

Au moment du diagnostic, il n'y avait pas de sécrétion d'hormone hyperglycémiant associée. A la chirurgie, on retrouvait des insulinomes multiples. L'IMC était de 32,3 kg/m<sup>2</sup>. Le délai diagnostique était inférieur à 6 mois.

En synthèse, nous avons observé des caractéristiques particulières chez 4 patients sur 10 (40 %) ne répondant pas aux critères diagnostiques classiques de l'insulinome.

Une hypersécrétion de cortisol était présente dans 50 % des cas (2/4), et on note une discrète hyperglucagonémie chez l'une des patientes. Quant au dernier patient (patient n°5), il présentait une hypersécrétion résiduelle de proinsuline dans le cadre d'un insulinome malin déjà opéré, avec localisations hépatiques secondaires.

Ces observations appuient l'hypothèse selon laquelle une co-sécrétion d'hormone hyperglycémiant peut atténuer la présentation clinico-biologique de l'insulinome dans la NEM 1.

Tableau 11 : caractéristiques phénotypiques particulières

Patient	Sexe	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Hyperparathyroïdie	Adénome hypophysaire	Autres atteintes	TNEs multiples	Épreuve de jeûne	Heure hypoglycémie	Signes hypoglycémie	Glycémie (g/l)	C-Peptide (ng/ml)	Insulinémie (mUI/l)	Proinsulinémie (pmol/l)	Délai diagnostique
1	F	36,1	Oui	Non	Non	Oui	Oui	H12	Oui	0,49	3,7	13		< 6 mois
2	F	30,8	Oui	Non	Glucagon 1,2 N	Oui	Oui	H66	Non	0,54	2,2	7,6		< 6 mois
3	F	24,2	Non	Non	Non	Non	Oui		Oui	0,47	0,8	6		> 24 mois
4	F	25,2	Oui	Microprolactinome	Gastrinome Hypercorticisme	Oui	Oui	H24	Non	0,55	1	1		< 6 mois
5	M	24,7	Non	Non	Non	Oui	Oui	H51	Non	0,41		0	15	
6	M	26,7	Oui	Non	Non	Oui	Oui	H48	Non	0,44	0,22	2,1	5,2	6 à 24 mois
7	F	18,6	Oui	Maladie de Cushing	Non	Oui	Oui	H52	Non	0,42	0,46	0		> 24 mois
8	F	22,3	Oui	Non	Non	Oui	Oui	H64	Oui	0,34	0,51	3,4	5,8	6 à 24 mois
9	F	17,5	Non	Microprolactinome	Non	Oui	Non		Oui	0,40	0,52	22		< 6 mois
10	F	32,3	Oui	Non	Non	Oui	Oui	H60		0,36	0,21	5		< 6 mois

### III. Analyse des critères de jugement secondaires

Nous avons défini les objectifs secondaires suivants :

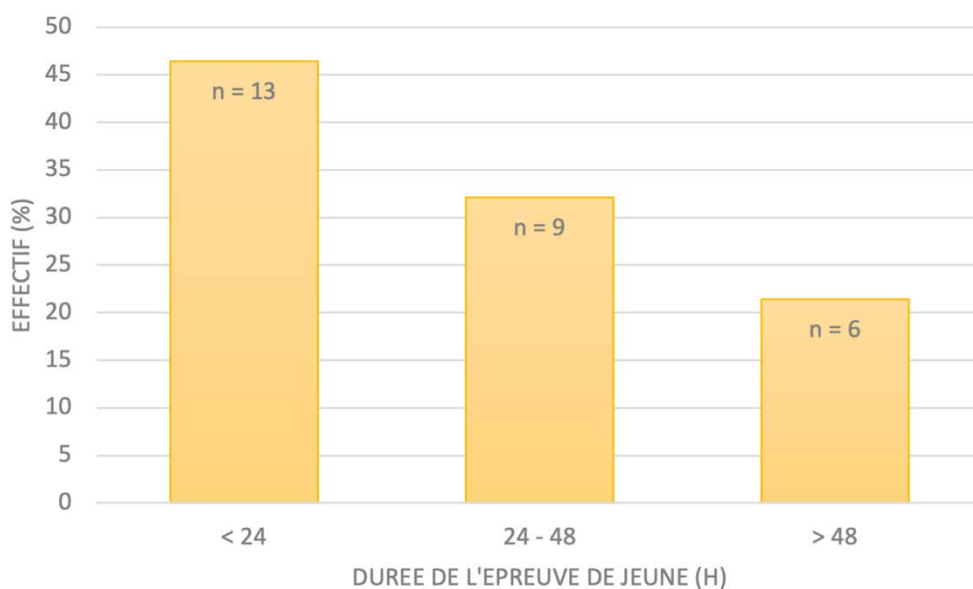
- Estimer la durée de l'épreuve de jeûne avant d'obtenir une glycémie veineuse inférieure à 0,45 g/l ou avant d'obtenir le nadir de la glycémie veineuse lors de l'épreuve de jeûne ;
- Décrire les paramètres de la fonction insulinique en regard d'une hypoglycémie (glycémie veineuse inférieure à 0,45 g/l ou nadir de la glycémie veineuse lors de l'épreuve de jeûne).

#### 1. Durée de l'épreuve de jeûne

Dans l'échantillon, 28 patients ont réalisé une épreuve de jeûne, les autres ayant présenté des hypoglycémies spontanées.

Chez ces patients, la durée médiane de l'épreuve de jeûne est de 24 heures [IQR 11.5-48]. La durée moyenne de l'épreuve de jeûne est de 28.3 heures, variant de 0 à 72 heures.

Figure 12 : répartition de la durée de l'épreuve de jeûne avant survenue d'une hypoglycémie



D'après la figure 12, chez 13 patients sur 28 (46,4 %), l'hypoglycémie est survenue en moins de 24 heures. Neuf patients ont présenté une hypoglycémie entre 24 et 48 heures. Néanmoins, 6 patients sur 28 (21,4 %) ont fait une hypoglycémie après plus de 48 heures de jeûne.



Parmi ces patients, 5/6 (83 %) présentaient des paramètres biologiques singuliers, et ont été décrits précédemment :

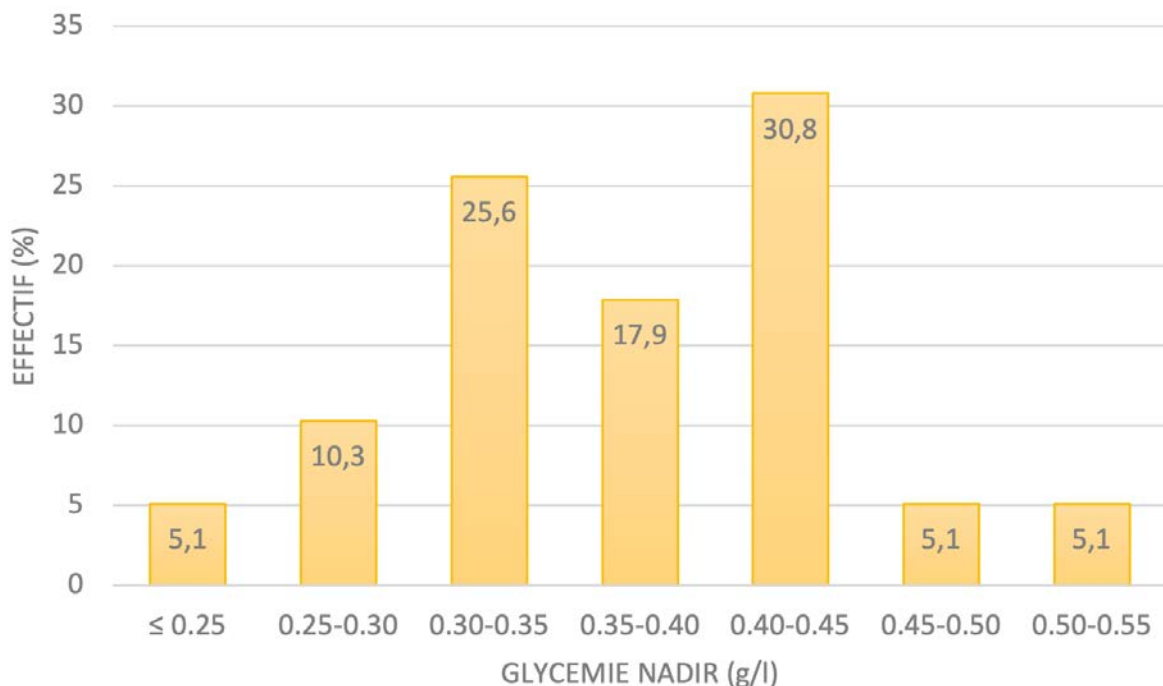
- 3 patients avaient un C-peptide < 0,6 ng/ml, dont une maladie de Cushing (avec insulinémie indosable) ;
- 1 patient avait une insulinémie indosable, avec un antécédent de chirurgie du pancréas ;
- 1 patiente avait une glycémie > 0,45 g/l, ainsi qu'une discrète sécrétion de glucagon.

Le 6<sup>ème</sup> patient ne présentait pas de particularité phénotypique ou biologique, en dehors d'une sécrétion de gastrine à 2,3 fois la normale au moment de l'épreuve de jeûne. A noter, l'hypoglycémie était asymptomatique chez 3 patients sur 6 (50 %).

## 2. Description des paramètres de la fonction insulinique lors de l'hypoglycémie

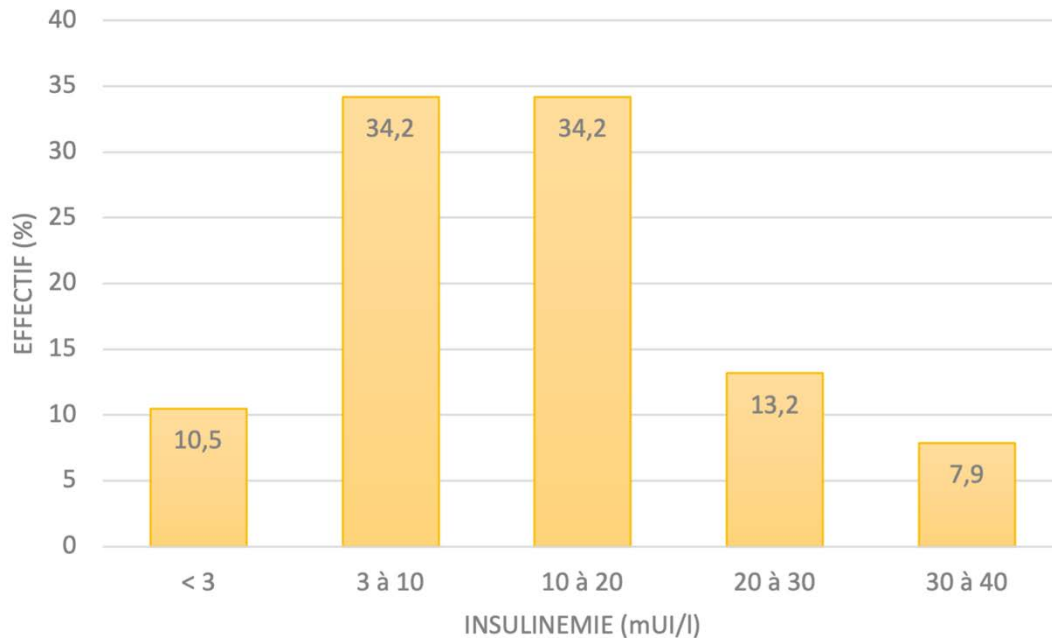
Sur les 39 patients inclus, la glycémie nadir moyenne est de 0.38 g/l (0.30-0.46). La médiane est de 0.38 g/l (0.33-0.44), avec un minimum de 0.21 g/l et un maximum de 0.55 g/l (cf. figure 13).

Figure 13 : distribution de la glycémie nadir



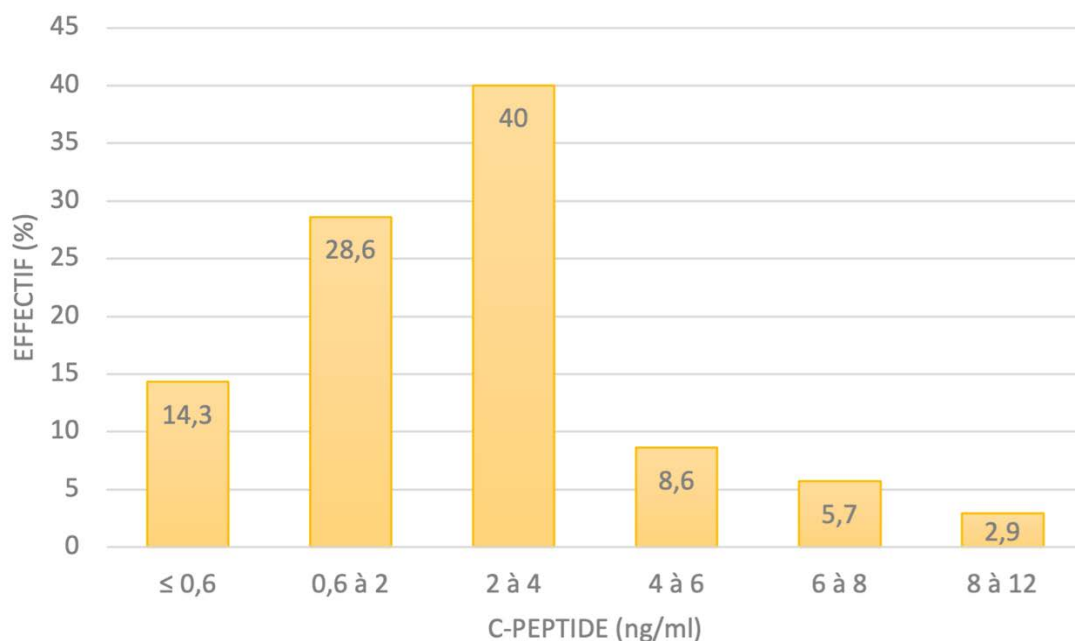
Sur les 38 patients, l'insulinémie moyenne au moment de l'hypoglycémie est de 12.8 mUI/l (2.7-22.9). La médiane est de 11.3 mUI/l (5-16.7), avec un minimum de 0 mUI/l et un maximum de 39 mUI/l (cf. figure 14).

Figure 14 : distribution de l'insulinémie en regard de l'hypoglycémie



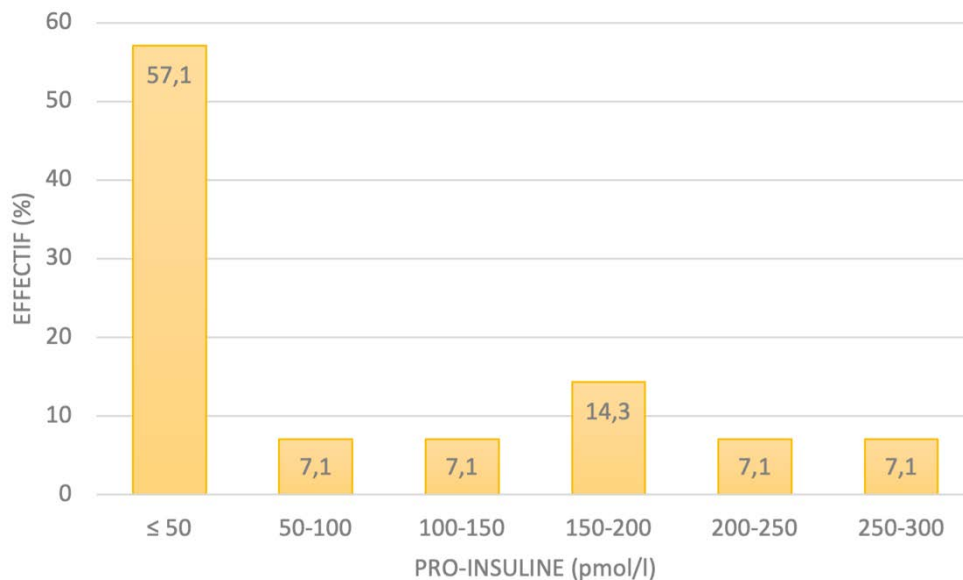
Sur les 35 patients, la valeur moyenne du C-peptide est de 2.6 ng/ml (0.4-4.8). La médiane est de 2.2 ng/ml (1-3.4), avec un minimum de 0.2 ng/ml et un maximum de 10.7 ng/ml (cf. figure 15).

Figure 15 : distribution du C-peptide en regard de l'hypoglycémie



Concernant le dosage de la proinsuline lors de l'hypoglycémie, 14 données seulement étaient disponibles, cf. figure 16. Elles sont toutes supérieures au seuil diagnostique de sécrétion inappropriée d'insuline (5 pmol/l). La valeur médiane de la proinsulinémie est de 17.3 pmol/l (IQR 9.0-164.3).

Figure 16 : répartition du dosage de proinsuline en regard de l'hypoglycémie



Pour le dosage des  $\beta$ OH butyrates lors de l'hypoglycémie, seules 7 mesures étaient disponibles, parmi lesquelles 3 correspondent au critère diagnostique de sécrétion inappropriée d'insuline ( $< 2700 \mu\text{mol/l}$ ). La valeur médiane est de  $2750 \mu\text{mol/l}$  (IQR 109-3226).

#### **IV. Caractéristiques phénotypiques et biologiques en cas de co-sécrétion d'hormone hyperglycémiant**

Au moment de l'hypoglycémie diagnostique (épreuve de jeûne ou hypoglycémie spontanée), **une co-sécrétion d'hormone hyperglycémiant** était présente chez **8 patients sur 39 (20,5 %)**.

L'une des patientes présentait une **maladie de Cushing opérée**. Lors de l'épreuve de jeûne, il existait une hypersécrétion résiduelle de cortisol, avec ACTH non freinée. Elle a présenté une hypoglycémie non symptomatique tardive à H52, à  $0,42 \text{ g/l}$ . L'insulinémie en regard était indosable, avec un C-peptide bas à  $0,46 \text{ ng/ml}$ .

Ainsi, les critères diagnostiques biologiques de l'insulinome sporadique n'étaient pas applicables chez cette patiente.

On retrouvait un **adénome mixte à GH et prolactine**, avec IGF1 élevée, chez 2 des patients. Lors du diagnostic, les glycémies étaient < 0,45 g/l (0,21 et 0,27 g/l), avec une insulinémie > 3 mUI/l (39 et 36,4 mUI/l), et un C-peptide > 0,6 ng/ml (2,7 et 1,06 ng/ml). L'un a présenté une hypoglycémie spontanée ; l'autre une hypoglycémie dès la 1<sup>ère</sup> heure de l'épreuve de jeûne.

L'une des patientes présentait une **acromégalie**, elle a fait une hypoglycémie symptomatique précoce à H24, répondant également aux critères diagnostiques de l'insulinome sporadique (glycémie à 0,33 g/l - insulinémie à 11 mUI/l - C-peptide à 2,1 ng/ml).

Parmi les 2 patients présentant un **hypercorticisme d'origine périphérique**, l'un a présenté une hypoglycémie non symptomatique à 0,55 g/l, avec une insulinémie à 1 mUI/l, et un C-peptide à 1 ng/ml. Les critères diagnostiques biologiques de l'insulinome sporadique n'étaient donc pas applicables.

L'autre patient a présenté une hypoglycémie spontanée à 0,44 g/l, avec une insulinémie à 11,5 mUI/l, et un C-peptide à 3,9 ng/ml.

Enfin, on retrouvait une **sécrétion d'hormone pancréatique hyperglycémiant** chez 2 des patients. L'un présentait une discrète sécrétion de glucagon : lors de l'épreuve de jeûne, il a présenté une hypoglycémie non symptomatique tardive à H66, à 0,54 g/l, supérieure au seuil diagnostique usuel. En revanche, les valeurs d'insulinémie et C-peptide étaient élevées (respectivement 7,6 mUI/l et 2,21 ng/ml).

L'autre patient présentait une discrète sécrétion de somatostatine, mais répondait aux critères diagnostiques biologiques de l'insulinome sporadique (glycémie à 0,45 g/l - insulinémie à 15,2 mUI/l - C-peptide à 4 ng/ml).

**Au total, 5 patients sur 8 (62,5 %) avec une co-sécrétion d'hormone hyperglycémiant** répondaient à tous les critères diagnostiques classiques de l'hypoglycémie organique, et 100 % des patients avaient une glycémie ≤ 0,55 g/l.

## DISCUSSION

Notre étude avait pour but de préciser les critères de diagnostic biologique de la sécrétion inappropriée d'insuline chez le patient avec un insulinome dans le cadre d'une NEM 1.

En effet à ce jour, aucune étude ne s'est intéressée de façon spécifique à ces paramètres chez les patients porteurs d'une NEM 1. En l'absence de données, les cliniciens utilisent donc les mêmes critères de diagnostic biologique que chez les patients non porteurs de la mutation.

Nous avons inclus 39 patients porteurs d'une NEM 1 prouvée génétiquement, et d'un insulinome diagnostiqué entre 2001 et 2022.

Nous avons pu montrer dans cette population que plus de 80 % des patients vérifient les critères de diagnostic biologique de l'insulinome sporadique d'après la Société Européenne d'Endocrinologie : glycémie  $\leq 0.45$  g/l, insulinémie  $\geq 3$  mUI/l, C-peptide  $\geq 0.6$  ng/ml.

Par ailleurs, nous avons étudié les caractéristiques des hypoglycémies, plus souvent tardives et asymptomatiques, justifiant de poursuivre l'épreuve de jeûne pendant 72h.

Enfin, nous avons mis en évidence un retard au diagnostic fréquent, qui souligne l'importance du dépistage des insulinomes chez les patients porteurs d'une NEM 1.

### A. Caractéristiques des hypoglycémies

Dans l'insulinome sporadique, les hypoglycémies se manifestent par des signes adrénrgiques et neuroglucopéniques, ces derniers étant plus fiables. Elles se déclenchent généralement en période de jeûne ou après un exercice physique, mais peuvent aussi survenir en post-prandial (4,24).

Dans l'étude de Placzowski et al (10) qui a analysé une cohorte de 237 patients avec un insulinome sporadique, les hypoglycémies survenaient en période de jeûne dans 73 % des cas, en post-prandial dans 6 % des cas, et dans les 2 temps pour 21 % des patients.

Dans notre étude, 28 patients sur 39 (71,8 %) présentaient des malaises à jeun, ou déclenchés par l'activité physique dans 25,6 % des cas (10/39). L'horaire des malaises n'était pas connu dans 20,5 % des cas.

Le diagnostic d'insulinome ne peut donc pas être exclu chez les patients qui présentent des hypoglycémies post-prandiales.

Par ailleurs, dans notre étude, 36 patients sur 39 (92,3 %) faisaient des hypoglycémies spontanées. La plupart présentaient des signes végétatifs (79,5 %), tandis que des signes neuroglucopéniques étaient retrouvés chez 59 % des patients.

Dans l'étude de Zhao et al (42) qui a analysé 55 patients porteurs d'un insulinome et d'une NEM 1 dans une population chinoise, 100 % des patients présentaient des manifestations neuroglucopéniques.

Deux hypothèses peuvent être émises à propos de cette différence :

- Il est possible que notre population se resucre plus rapidement devant l'apparition de signes adrénérurgiques, diminuant ainsi la survenue des signes neuroglucopéniques.
- Il peut s'agir d'un biais de recueil en lien avec un manque de données cliniques dans les dossiers médicaux ; la description des symptômes d'hypoglycémie étant trop souvent négligée.

Par conséquent, il faudrait prêter une attention particulière aux signes végétatifs chez les patients porteurs d'une NEM 1, même en l'absence de signes neuroglucopéniques.

## **B. Délai diagnostique**

Le diagnostic d'insulinome est souvent retardé après l'apparition des 1ers symptômes, les signes adrénérurgiques et neuroglucopéniques étant peu spécifiques (6).

Dans l'étude de Giudici et al (43), l'intervalle de temps moyen entre le diagnostic de NEM 1 et la détection d'une TNE digestive était de 5,7 ans. Durant cette période, des hypoglycémies sévères peuvent survenir (26).

Dans notre étude, le délai diagnostique de l'insulinome était supérieur à 24 mois chez 19,4 % des patients. Parmi eux, certains avaient une NEM 1 et/ou des antécédents familiaux connus depuis plusieurs années.

Ces observations illustrent le fait que les hypoglycémies sont trop souvent négligées en pratique clinique. Une attention particulière doit être portée aux signes cliniques d'hypoglycémie, à rechercher en systématique chez tout patient porteur d'une NEM 1. Le dépistage des TNEs duodéno-pancréatiques par imagerie abdominale (TDM, IRM, ou échographie) pourra être réalisé annuellement, ainsi que le dosage de l'insulinémie en regard d'une glycémie à jeun (28).

### C. Distribution des tumeurs endocrines

Les principales atteintes retrouvées dans la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 sont : l'hyperparathyroïdie (90 %), les TNEs duodéno-pancréatiques (55-70 %), et les adénomes hypophysaires (40 %) (18).

Parmi les 39 patients de notre étude, avant le diagnostic d'insulinome (cf. figure 17) :

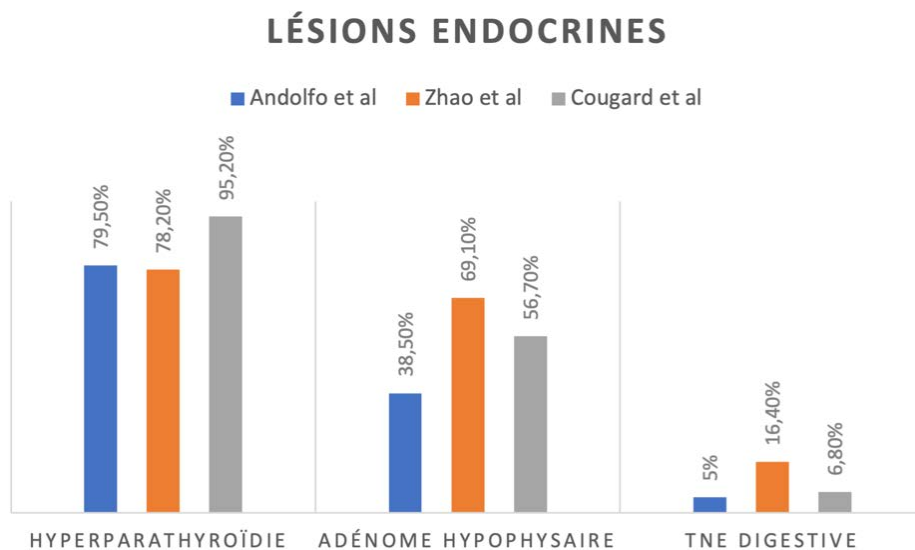
- 31 ont présenté une hyperparathyroïdie primaire (79.5 %) ;
- 15 avaient un adénome hypophysaire (38.5 %) ;
- 2 avaient des TNEs digestives connues (5 %).

Dans l'étude de Zhao et al (42) et dans l'étude de Cougard et al (40) à propos de 44 patients atteints d'un insulinome associé à une NEM 1 :

- On retrouvait une hyperparathyroïdie primaire chez 78 à 95 % des patients ;
- On retrouvait un adénome hypophysaire chez 56 à 69 % des patients ;
- On retrouvait une TNE digestive associée chez 6 à 16 % des patients.

Nous n'avons pas retrouvé d'élément permettant d'expliquer cette différence de distribution, en dehors de la répartition géographique variable entre les études.

Figure 17 : atteintes associées à l'insulinome



Par ailleurs, dans notre étude, l'insulinome est la 1<sup>ère</sup> manifestation de la NEM 1 chez 6 patients sur 39 (15.4 %), versus 23.6 % dans l'étude de Zhao et al, et 29.5 % dans l'étude de Cougard et al.

Ainsi, bien que l'hyperparathyroïdie primaire soit souvent la 1<sup>ère</sup> atteinte de la maladie (18), d'autres anomalies clinico-biologiques peuvent faire révéler une NEM 1. Plusieurs études rétrospectives ayant analysé des cohortes de NEM 1 ont fait cette observation : dans l'étude de Giusti et al (31), les TNEs digestives sont la 1<sup>ère</sup> manifestation dans 18.6 % des cas, versus 16.5 % dans l'étude de Soczomski et al (21).

#### **D. Caractéristiques anatomopathologiques**

Bien que semblables sur le plan symptomatique, les 2 formes d'insulinome (sporadique vs associé à la NEM 1) diffèrent sur le plan histopathologique.

L'insulinome sporadique se présente sous forme d'une lésion unique, monosécrétante, généralement de petite taille, nécessitant un geste simple d'exérèse.

Dans le cadre de la NEM 1, les lésions sont multicentriques, de taille variable, parfois polysécrétantes, et de traitement chirurgical complexe (40).

Dans notre étude, 31 patients sur 39 (79,5 %) présentaient des TNEs multiples à la chirurgie. Cette tendance est confirmée par d'autres études : on retrouve 84 % de TNEs multiples dans l'étude de Cougard et al, vs 69.1 % dans l'étude de Zhao et al.

Dans l'étude de Chiloiro et al (44), les TNEs multifocales surviennent chez 92,3 % des patients porteurs de la mutation.

#### **E. Durée de l'épreuve de jeûne**

Bien que 90 à 100 % des patients porteurs d'un insulinome présentent une hypoglycémie dans les 48 premières heures du jeûne (12), certains estiment toutefois nécessaire de poursuivre l'épreuve de jeûne pendant 72h afin de diagnostiquer les hypoglycémies tardives (45) ; sans bénéfice à poursuivre au-delà de cette période (46).

Dans notre étude, la durée médiane de l'épreuve de jeûne est de 24 heures [IQR 11.5-48]. On remarque que 6 patients sur 28 (21,4 %) ont fait une hypoglycémie après plus de 48 heures de jeûne, dont un patient avec une maladie de Cushing, et l'un présentant une discrète



sécrétion de glucagon. L'hypoglycémie était asymptomatique chez 3 patients sur 6 (50 %) : la co-sécrétion d'une hormone hyperglycémiantes semble être à l'origine d'un émoussement des signes cliniques.

Ces observations confirment l'intérêt de poursuivre l'épreuve de jeûne pendant 72h chez les patients porteurs d'une NEM 1 : les hypoglycémies peuvent être tardives, avec une symptomatologie frustrée. On ne retrouve pas ces caractéristiques dans les insulinomes sporadiques, comme en témoigne l'étude de Quinkler et al (13), dans laquelle 95,7 % des patients ont présenté des signes neuroglucopéniques dans les 48 heures de jeûne.

Par ailleurs, on note que l'épreuve de jeûne a été réalisée chez 28 patients sur 39 (71.8 %) ; les autres diagnostics ayant été posés au moment d'une hypoglycémie spontanée.

Cela suggère qu'en pratique clinique, l'épreuve de jeûne ne devrait pas être réalisée en systématique si l'hyperinsulinisme en regard d'une hypoglycémie est déjà avéré.

#### **F. Critères de diagnostic biologique**

Le consensus de la Société Américaine d'Endocrinologie propose de fixer la valeur seuil d'hypoglycémie à 0,55 g/l (14).

Le consensus de la Société Française d'Endocrinologie propose d'arrêter le jeûne lorsque la glycémie est inférieure à 0.45 g/l, en présence de signes cliniques d'hypoglycémie (11).

Dans notre étude, 100 % des patients avaient une glycémie  $\leq 0.55$  g/l, dont 82 % avaient une glycémie  $< 0.45$  g/l.

A noter, les publications ayant validé les valeurs seuils d'insuline, C-peptide et proinsuline dans une population de patients porteurs d'insulinome ont utilisé un seuil de glycémie à 0,45 g/l (10,15).

Dans notre cohorte, le seuil d'insulinémie à 3 mUI/l en regard d'une hypoglycémie présente une sensibilité de 89 %. Le seuil de C-peptide à 0.6 ng/ml en regard d'une hypoglycémie présente une sensibilité de 86 %.

Dans l'étude de Vezzosi et al (15), ces valeurs ont été évaluées chez 33 patients avec un insulinome sporadique vs 67 patients contrôles : le seuil d'insulinémie à 3 mUI/l présente

une sensibilité de 56 à 81 % ; le seuil de C-peptide à 0.6 ng/ml présente une sensibilité de 90 % dans une population de patients porteurs d'un insulinome sporadique.

Ainsi, la valeur seuil d'insulinémie de 3 mUI/l est proposée par la plupart des auteurs et des consensus (11,14). Cependant, il est important de souligner qu'une insulinémie inférieure ou égale à 3 mUI/l lors d'une hypoglycémie ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'insulinome (7). Ceci est illustré par notre étude dans le cadre de l'insulinome associé à la NEM 1.

En effet, 10 % des patients avaient une insulinémie < 3 mUI/l dans notre étude. Ce nombre de faux négatifs est supérieur à celui retrouvé dans les études de Placzowski et al (7 %) (10) et Guettier et al (2 %) (47), dans le cadre d'insulinomes sporadiques.

Dans notre étude, parmi les faux négatifs, 2 patients sur 4 (50 %) présentaient un hypercorticisme au moment du diagnostic, pouvant interférer avec l'insulinosécrétion.

Concernant le C-peptide, une valeur seuil de 0.6 ng/ml est proposée par la majorité des auteurs (11,14). Ce critère semble applicable dans le cadre de l'insulinome associé à la NEM 1 ; bien que le nombre de faux négatifs dans notre étude (environ 14 %) soit légèrement supérieur à celui retrouvé dans l'insulinome sporadique (10 % dans l'étude de Vezzosi et al) (15).

Bien qu'ils fassent partie des critères diagnostiques biologiques de l'insulinome, les  $\beta$ OH butyrate et la pro insulinémie sont peu dosés en pratique courante.

En effet, dans notre étude, la majorité des diagnostics a été posée en l'absence de ces critères. Seuls 7 dosages de  $\beta$ OH butyrate étaient disponibles, parmi lesquels 43 % correspondaient au critère diagnostique de sécrétion inappropriée d'insuline (< 2700  $\mu$ mol/l).

Il semblerait que la sensibilité de ce paramètre soit pourtant élevée dans le diagnostic des insulinomes sporadiques, puisqu'elle s'élève à 100 % dans l'étude de Placzowski et al (10).

Il serait donc intéressant de recueillir davantage de données concernant la valeur des  $\beta$ OH butyrate dans notre population cible, afin de préciser l'utilité de ce dosage dans l'insulinome associé à la NEM 1.

## **G. Limites et forces de l'étude**

Parmi les points forts de notre étude, on retrouve son caractère multicentrique. En effet, les données ont été recueillies auprès de 11 centres hospitaliers, à partir des dossiers médicaux papiers et/ou informatisés.

De plus, aucune étude ne s'est intéressée de façon spécifique aux critères diagnostiques des insulinomes dans la Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1.

Il s'agit de la 1ère cohorte française ayant permis de mieux définir les caractéristiques cliniques et biologiques de l'insulinome chez les patients porteurs d'une NEM 1.

Nous pouvons également souligner la comparabilité des méthodes de dosage utilisées.

Notre étude supporte cependant quelques faiblesses. La faible puissance de l'étude en lien avec un faible effectif (39), compte-tenu de la rareté de la NEM 1 et de l'exclusion des insulinomes diagnostiqués avant 2001. De plus, l'étude n'a pas inclus de groupe contrôle.

Par ailleurs, la longue période d'inclusion d'environ 20 ans (Janvier 2001 à Juin 2022) implique un manque d'uniformité dans les pratiques cliniques et les outils diagnostiques.

Enfin, on retrouve un certain nombre de données manquantes, en lien avec le caractère rétrospectif de l'étude.

## CONCLUSION

Les insulinomes sont des tumeurs endocrines du pancréas développées aux dépens des cellules bêta de Langerhans, responsables d'une sécrétion inappropriée d'insuline. Ils sont présents chez 10 à 30 % des patients porteurs d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1. Sur le plan clinique, ils sont responsables d'hypoglycémies pouvant être sévères.

Le diagnostic biologique des insulinomes sporadiques repose sur la mise en évidence d'une sécrétion inappropriée d'insuline (insulinémie  $\geq 3$  mUI/l, C-peptide plasmatique  $\geq 0.6$  ng/ml) lors d'une hypoglycémie veineuse inférieure à 0,45 g/l.

Notre étude observationnelle, rétrospective, multicentrique est, à notre connaissance, la première à s'intéresser de façon spécifique aux critères diagnostiques des insulinomes dans la NEM 1. Nous avons inclus 39 patients porteurs d'une NEM 1 prouvée génétiquement, et d'un insulinome diagnostiqué entre 2001 et 2022.

Dans notre cohorte, le seuil de glycémie à 0.45 g/l présente une sensibilité de 82 % [IC 95% 0.70-0.94]. Le seuil d'insulinémie à 3 mUI/L en regard d'une hypoglycémie présente une sensibilité de 89 % [IC 95% 0.80-0.99]. Le seuil de C-peptide à 0.6 ng/ml en regard d'une hypoglycémie présente une sensibilité de 86 % [IC 95% 0.74-0.97].

Par ailleurs, 100 % des patients avaient une glycémie  $\leq 0.55$  g/l, suggérant qu'il pourrait s'agir de la valeur seuil à utiliser pour le diagnostic de l'insulinome dans la NEM 1.

Nous avons retrouvé une durée médiane de l'épreuve de jeûne de 24 heures [IQR 11.5-48]. Néanmoins, 21,4 % des patients ont fait une hypoglycémie après plus de 48 heures de jeûne. Cela souligne l'intérêt de poursuivre l'épreuve de jeûne pendant 72h chez les patients porteurs d'une NEM 1, qui sont plus souvent sujets à des hypoglycémies tardives et asymptomatiques.

Par ailleurs, la présentation biologique de l'insulinome était émoussée chez 3 patients sur 8 présentant une co-sécrétion d'hormone hyperglycémiant (cortisol ou glucagon).

En pratique clinique, il semble essentiel de dépister les insulinomes chez les patients porteurs d'une NEM 1. La réduction du délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est un élément clé dans l'amélioration de la prise en charge.

Vu le 06.06.2023  
Le Président du Jury  
P. H. HANAIRE  
Professeur HANAIRE  
Chef de Service - Diabétologie  
Maladies Métaboliques et Nutrition  
RPPS : 10002867173  
CHU TOULOUSE - Hôpital Rangueil  
TSA 50032 - 31059 Toulouse Cedex 9  
tél. : 05.61.32.30.18

Le 17/04/2023  
Vu et permis d'imprimer  
Le Président de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation,  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical  
Professeure Odile RAUZY

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mihalache O, Doran H, Poiană C, Bîrligea A, Cîrstea MO, Pătrașcu T. Pancreatic Neuroendocrine Tumors - Case Series and Literature Review. *Chir Buchar Rom* 1990. oct 2019;114(5):630-8.
2. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, Zhou ZX, Huang SZ, Zou YP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol*. 21 mai 2020;26(19):2305-22.
3. de Herder WW, Zandee WT, Hofland J. Insulinoma. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278981/>
4. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol Lond Engl*. févr 2010;6(2):229-37.
5. Zhuo F, Anastasopoulou C. Insulinoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544299/>
6. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. avr 2014;170(4):R147-157.
7. Vezzosi D, Bennet A, Grunenwald S, Caron P. Hypoglycémies chez le sujet non diabétique : quand faut-il réaliser une épreuve de jeûne et comment l'interpréter ? *Presse Médicale*. juin 2016;45(6):588-94.
8. Kittah NE, Vella A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. juill 2017;177(1):R37-47.
9. Yadav RS, Pokharel A, Gaire D, Shrestha S, Pokharel A, Pradhan S, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Concomitant Existence of Malignant Insulinoma: A Rare Finding. *Case Rep Endocrinol*. 2021;2021:8842667.
10. 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*. avr 2009;94(4):1069-73.
11. Agin A, Charrie A, Chikh K, Tabarin A, Vezzosi D, French Endocrine Society. Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol*. juill 2013;74(3):174-84.
12. 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*. sept 2000;85(9):3222-6.
13. Quinkler M, Strelow F, Pirlich M, Rohde W, Biering H, Lochs H, et al. Assessment of suspected insulinoma by 48-hour fasting test: a retrospective monocentric study of 23 cases. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. juill 2007;39(7):507-10.

14. 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.* mars 2009;94(3):709-28.
15. Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* juill 2007;157(1):75-83.
16. Marciniak C, Lion G, Vantyghem MC, Ernst O, Torres F, Baud G, et al. Apport des nouvelles techniques d'imagerie dans la prise en charge chirurgicale de l'insulinome. *Ann Endocrinol.* 1 sept 2020;81(4):153-4.
17. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2005;19(2):195-211.
18. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2021;17(4):207-24.
19. Antwi K, Nicolas G, Fani M, Heye T, Pattou F, Grossman A, et al. 68Ga-Exendin-4 PET/CT Detects Insulinomas in Patients With Endogenous Hyperinsulinemic Hypoglycemia in MEN-1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2019;104(12):5843-52.
20. Pieterman CRC, van Leeuwen RS, van den Broek MFM, van Nesselrooij BPM, Valk GD. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481897/>
21. Soczomski P, Jurecka-Lubieniecka B, Rogozik N, Tukiendorf A, Jarząb B, Bednarczuk T. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Poland: a two-centre experience. *Endokrynol Pol.* 2019;70(5):385-91.
22. Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., éditeurs. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538/>
23. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, et al. Improved Contemporary Surgical Management of Insulinomas. *Ann Surg.* janv 2008;247(1):165-72.
24. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* oct 2005;19(5):783-98.
25. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies - PubMed [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879362/>
26. Ranaweera R, Perera S, Sathischandra H. Occult insulinoma with treatment refractory, severe hypoglycaemia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome;

difficulties faced during diagnosis, localization and management; a case report. *BMC Endocr Disord.* 16 mars 2022;22(1):68.

27. Singh G, Mulji NJ, Jialal I. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536980/>

28. 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.* sept 2012;97(9):2990-3011.

29. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* mars 1954;16(3):363-71.

30. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2012;76(4):533-9.

31. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, Cetani F, Cioppi F, Colao A, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine.* nov 2017;58(2):349-59.

32. Romanet P, Mohamed A, Giraud S, Odou MF, North MO, Pertuit M, et al. UMD-MEN1 Database: An Overview of the 370 MEN1 Variants Present in 1676 Patients From the French Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2019;104(3):753-64.

33. Goudet P, Bonithon C, Costa A, Cadiot G, Baudin E, Murat A, et al. Observatoire francophone des néoplasies endocriniennes multiples de type 1. Un outil du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE). *Ann Endocrinol.* 1 juin 2007;68(2):154-9.

34. Boro H, Kubihal S, Arora S, Kubihal V, Tandon N. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 14 déc 2020;12(12):e12073.

35. Song A, Yang Y, Liu S, Nie M, Jiang Y, Li M, et al. Prevalence of Parathyroid Carcinoma and Atypical Parathyroid Neoplasms in 153 Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Case Series and Literature Review. *Front Endocrinol.* 2020;11:557050.

36. Donegan D, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Al-Hilli Z, Thompson GB, Clarke BL, et al. Long-term outcomes in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and pancreaticoduodenal neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 2017;86(2):199-206.

37. Alshati A, Kachaamy T. Classical features of Zollinger-Ellison syndrome, in images. *Gastrointest Endosc.* juin 2019;89(6):1255-7.

38. Aragón-Miguel R, Prieto-Barrios M, Calleja-Algarra A, Pinilla-Martin B, Rodriguez-Peralto J, Ortiz-Romero P, et al. Image Gallery: Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma. *Br J Dermatol.* janv 2019;180(1):e1.

39. Kwon EB, Jeong HR, Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1

Presenting as Hypoglycemia due to Insulinoma. *J Korean Med Sci.* juin 2016;31(6):1003-6.

40. Masson E. Les insulinomes dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1). À propos d'une série de 44 cas du groupe d'étude des néoplasies endocriniennes multiples (GENEM) [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/5291/les-insulinomes-dans-les-neoplasies-endocriniennes>
41. Le Bras M, Leclerc H, Rousseau O, Goudet P, Cuny T, Castinetti F, et al. Adénome hypophysaire et NEM1—nouvelles données issues de la cohorte du GTE (Groupe d'étude des tumeurs endocrines). *Ann Endocrinol.* 1 oct 2021;82(5):263-4.
42. Zhao Y, Yu J, Liu Y, Lyu L, Ping F, Xu L, et al. Analysis of 55 patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated insulinoma from a single center in China. *Orphanet J Rare Dis.* 13 juin 2022;17(1):219.
43. Giudici F, Cavalli T, Giusti F, Gronchi G, Batignani G, Tonelli F, et al. Natural History of MEN1 GEP-NET: Single-Center Experience After a Long Follow-Up. *World J Surg.* 1 sept 2017;41(9):2312-23.
44. Chiloiro S, Lanza F, Bianchi A, Schinzari G, Brizi MG, Giampietro A, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1 disease: a mono-centric longitudinal and prognostic study. *Endocrine.* mai 2018;60(2):362-7.
45. van Bon AC, Benhadi N, Endert E, Fliers E, Wiersinga WM. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med.* 2009;67(7):274-8.
46. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2000;85(11):3973-4.
47. Guettier JM, 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.* déc 2013;98(12):4752-8.



---

## **Diagnostic clinique et biologique de l'insulinome chez les patients porteurs d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1)**

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

Les insulinomes sont des tumeurs endocrines du pancréas provoquant des hypoglycémies. Ils sont présents chez 10 à 30 % des patients porteurs d'une NEM 1. Le diagnostic biologique des insulinomes sporadiques repose sur la mise en évidence d'une sécrétion inappropriée d'insuline : insulinémie  $\geq 3$  mUI/l, C-peptide plasmatique  $\geq 0.6$  ng/ml, lors d'une hypoglycémie veineuse inférieure à 0,45 g/l.

L'objectif est de préciser les critères de diagnostic biologique de l'insulinome dans le cadre d'une NEM 1. Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique. Nous avons inclus 39 patients avec une NEM 1 et un insulinome diagnostiqué entre 2001 et 2022.

Dans notre cohorte, le seuil de glycémie à 0.45 g/l présente une sensibilité de 82 % [IC 95% 0.70-0.94]. Le seuil d'insulinémie à 3 mUI/L en regard d'une hypoglycémie présente une sensibilité de 89 % [IC 95% 0.80-0.99]. Le seuil de C-peptide à 0.6 ng/ml en regard d'une hypoglycémie présente une sensibilité de 86 % [IC 95% 0.74-0.97]. La valeur seuil  $\leq 0.55$  g/l a permis le diagnostic dans 100 % des cas.

La co-sécrétion d'une hormone hyperglycémisante peut être à l'origine d'un éroussement des signes cliniques. Les patients sont sujets à des hypoglycémies plus tardives, parfois asymptomatiques, justifiant le dépistage systématique des TNEs dans le cadre d'une NEM 1.

---

TITRE EN ANGLAIS : Clinical and biological diagnosis of insulinoma in patients affected by Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN 1)

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS CLÉS : insulinome, Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1, tumeur neuroendocrine, hypoglycémie, diagnostic biologique, insulinémie, C-peptide, dépistage, épreuve de jeûne, cortisol, glucagon

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan  
37 allées Jules Guesde  
31000 TOULOUSE

---

Directrice de thèse : Professeur Delphine VEZZOSI