



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 396

**Prise en charge chirurgicale de l'insulinome  
pancréatique : expérience du service de chirurgie  
viscérale hôpital ARRAZI CHU MED VI**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 /11 /2023

PAR

**Mr. Mohamed Amine ESSAOUI**

Né le 31/10/1998 à Marrakech

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS**

Insulinome -Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1- Hypoglycémie - Tumeur  
neuroendocrine du pancréas-Imagerie -Octreoscan - Chirurgie- Enucléation

**JURY**

<b>Mr.</b>	<b>A. LOUZI</b> Professeur de chirurgie générale	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr.</b>	<b>K.RABBANI</b> Professeur de chirurgie générale	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr.</b>	<b>R. EL BARNI</b> Professeur de chirurgie générale	} <b>JUGES</b>
<b>Mme.</b>	<b>G. MGHARI TABIB</b> Professeur d'endocrinologie	
<b>Mr.</b>	<b>B. BOUTAKIOUT</b> Professeur de radiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت عليّ وعلى والديّ

وأن أعمل صالحاً ترضاه

وأصلح لي في ذريّتي إنّني تبت

إليك وإني من المسلمين"



## *Serment d'Hippocrate*

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

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.  
La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.  
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE  
DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyenne à la Recherche et la Coopération : Pr. Hanane RAISS  
Vice doyenne aux Affaires Pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie

12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique

38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
43	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation

64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nistrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie

90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation

116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie

141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
150	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
154	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophthalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie

166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie–patologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo–phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio–organique
175	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie–virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro–entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto–rhino–laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale

192	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
205	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
206	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
207	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
208	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
209	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
210	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
211	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
212	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
213	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
214	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
215	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
216	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
218	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
219	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ass	Pédiatrie

220	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
221	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
222	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
224	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
225	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
227	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
232	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie

247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

**LISTE ARRETEE LE 04/10/2023**

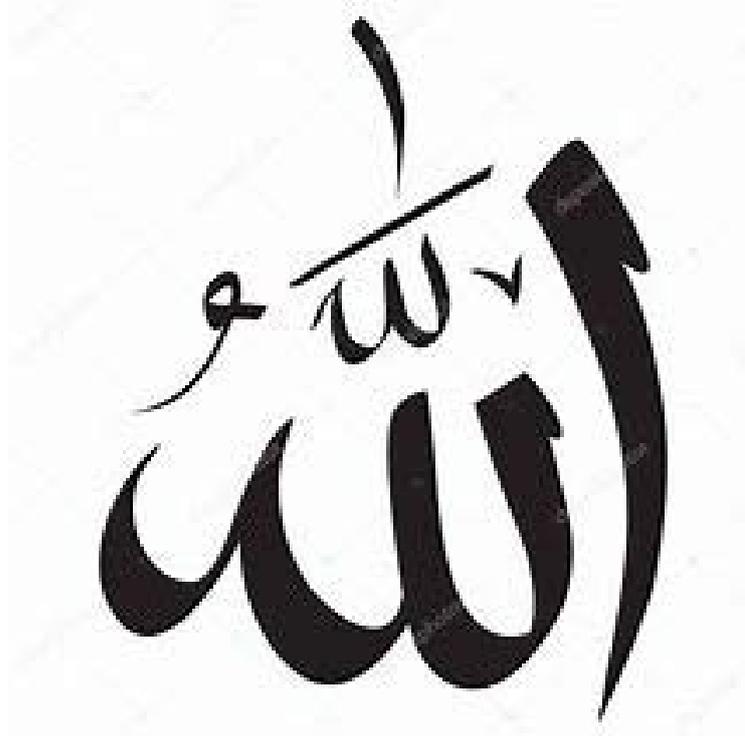


*DEDICACES*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec grand amour, respect et gratitude que Je dédie cette thèse ...*





*A Allah*

*Le tout puissant Qui m'a inspiré et qui m'a guidé dans le bon chemin  
Je lui dois ce que je suis devenu  
Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.*

**الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات**

***A ma très chère mère Mariam Bahlaoui***

*Merci pour toute la tendresse et l'amour dont vous m'avez rempli nuit et jour sans discontinu. Merci pour tous les sacrifices que vous avez réalisés à fin que je ne manque de rien. Vous avez toujours su trouver les bons mots pour m'encourager et m'aider à me relever. vos prières, votre amour et votre soutien sans faille ont toujours été ma source de motivation. J'espère répondre aux espoirs que vous avez fondé en moi et vous rendre fière. J'aimerais vous remercier infiniment pour tous ce que vous faisiez pour moi encore aujourd'hui. Puisse Dieu tout puissant vous accorder santé, bonheur et longue vie pour que je puisse vous rendre un peu soit-il de tout ce que vous m'avez donné.*

***A mon très cher père Mustapha Essaoui***

*Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance, d'espoir et d'amour. Vous étiez et tu resteras pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin. Vous avez toujours eu confiance en moi et vous m'avez offert l'encouragement et le soutien tout au long de mes années d'étude. Que ce travail soit le fruit de toutes vos peines et tous vos efforts. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et procurer santé et bonheur*

***A mon frère Hicham Essaoui***

*J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, et vous aide à réaliser tous vos vœux Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

***A ma sœur Dr Hiba Essaoui***

*Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à l'éternité. Vous êtes la joie et le bonheur de la famille, Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous .Que Dieu vous protège et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès .*

***A mon cousin Dr Amine Bahlaoui***

*On est fier de vous, Je vous dédie ce travail en vous souhaitons une vie meilleure, pleine de bonheur de prospérité et de réussite.*

***A ma chère grande mère Khadija Oued Chelha***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé...  
Je vous aime.*

*A la mémoire de mes grands-parents Zahra Baligh, Saleh Ben Ahmed  
Essaoui, Moulay Abdelslam Bahlaoui*

*Puissent vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous  
couvre de Sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

*A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses*

*A mes chers cousins, cousines et leurs poussins*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus  
profond et mon affection la plus sincère.*

*A mon ami et mon frère Walid Hassar*

*Beaucoup de choses se sont passées au cours des dernières années, le temps  
passe vite, mais nos liens dureront. Pour moi, vous êtes une deuxième famille,  
quelqu'un sur qui je peux compter dans les hauts et les bas. Nous voilà arrivées  
à la fin d'un long et difficile parcours. Vous étiez toujours présent pour me  
soutenir, m'écouter et me gâter, vous m'avez beaucoup aidé, je vous en serai  
toujours reconnaissant. Merci pour votre soutien et encouragements. Je vous  
dédie ce travail en vous souhaitons une vie meilleure, pleine de bonheur de  
prospérité et de réussite.*

*A mon collègue Dr çiçek*

*De voisins aux meilleurs amis et des collègues, nous avons passé des  
années incroyables et partagé des moments inoubliables, ce serait mon plaisir de  
vous dédier ce travail et je vous souhaite une vie saine , plein de bonheur ,de  
prospérité et de réussite.*

*A tous mes amis : Kenza Lamtali , Majda Essimmou, Meriem Ezzaazzaa  
, Anas faddi, Zakaria Essabiri, Mohamed Maghrani, Salah lamzaouak,  
Soufiane chekairi , Inass chennani, Achraf Chouikh, Ouissal Mhaira ,Majd EL  
Amrani, Othman Gbali, Mohamed ait abdellah, Oussama haraki , Aliaa Tafali ,  
Sara Amrani, Keltoum El Aryfy, Amina Kassous, Zakaria Doumali ,Zainab  
Ouaddali, Mohamed Gadhi ,Amine Naciri , Sami Boutti , Issam Ensaï , Taha  
ELassali , Aziz Fahem et tous mes amis que j'ai omis de citer.*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans  
ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus  
respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*

*A tout le personnel du C. H. P. IBN ZOHR et plus particulièrement le personnel des urgences médecins, infirmiers et techniciens  
merci pour la belle expérience durant mon passage comme interne en périphérie , Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments et les expériences qu'on a partagés*

***A Docteur Ghita El Baroudi***

*Merci pour votre gentillesse et d'avoir donné du temps pour cette étude, sans vous, cela n'aurait pas pu être aussi bien, j'aimerais pouvoir m'exprimer, mais il n'y a pas de mots pour décrire à quel point je suis très reconnaissant de votre aide .Je vous remercie énormément pour l'aide précieuse que vous m'avez fournie dans la réalisation de ce travail. Veuillez accepter l'expression de ma profonde reconnaissance.*



*REMERCIEMENT*



*A notre maître et président de thèse Monsieur le professeur LOUZI Abdelouahed, Professeur de l'Enseignement Supérieur et chef de service de Chirurgie générale à l'hôpital ARRAZI au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président et jury de notre thèse. Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines qui seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration.*

*A notre maître et rapporteur de thèse Monsieur le professeur RABBANI Khalid, Professeur de l'Enseignement Supérieur de chirurgie générale à l'hôpital ARRAZI au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois. Par votre rigueur, votre dynamisme et votre passion dans l'exercice de votre métier, vous avez su me communiquer le désir d'offrir le meilleur de moi-même. Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier la responsabilité de ce travail. Je vous en remercie profondément. Vos qualités humaines exemplaires, votre compétence et votre dévouement sont pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale. J'espère avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de ma vive gratitude, de mes sentiments les plus distingués et de ma plus haute considération. Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous en avons été très touchés.*

*A notre juge de thèse Monsieur le professeur Rachid EL Barni , professeur et chef de service de chirurgie générale HMA Marrakech*

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie. Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect .*

*A notre juge de thèse Monsieur le professeur Badr Boutakiout ,Professeur agrégé de radiologie à l'hôpital ARRAZI au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.*

*A notre juge de thèse Madame la professeure Ghizlane Mghari Tabib, Professeur de l'Enseignement Supérieur au service d'endocrinologie à l'hôpital ARRAZI au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Au-delà de vos remarquables qualités professionnelles, je rends hommage à votre générosité, votre gentillesse et votre savoir-faire. J'ai été touché par la bienveillance et l'amabilité de votre accueil. Vous m'avez honoré par votre présence ce jour. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon grand respect et mes vifs remerciements.*

*A tous les enseignants de la Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech*

*Avec ma reconnaissance et ma haute considération Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais oublier dans mes dédicaces l'ensemble de mes professeurs et maîtres qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.*

*A tout le personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.*

*A tous ceux qui ont aidé de loin ou de près à l'élaboration de ce travail*



*ABBREVIATIONS*



## Listes des abréviations

<b>ACTH</b>	: hormone adrénocorticotrope
<b>ALAT</b>	: alanine aminotransférase
<b>ASAT</b>	: aspartate aminotransférase
<b>ATCD</b>	: antécédant
<b>BIG IGF-II</b>	: insulín-growth factor de haut poids moléculaire
<b>CC</b>	: canal cystique
<b>CDC</b>	: center for disease control
<b>CNE</b>	: carcinome neuroendocrine
<b>CHE</b>	: Chimio-embolisation hépatique
<b>DPC</b>	: Duodéno pancréatectomie céphalique
<b>EEH</b>	: écho-endoscopie haute
<b>ENETS</b>	: European Neuroendocrine Tumor Society
<b>ECDC</b>	: Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
<b>EP</b>	: Énucléation pancréatique
<b>FSH</b>	: hormone folliculostimulante
<b>FOGD</b>	: fibroscopie oeso-gastro-duodénale
<b>FDA</b>	: U. S. Food and Drug Administration
<b>GGT</b>	: gamma glutamyl transpeptidase
<b>HPP</b>	: hémorragie post pancréatectomie
<b>HBPM</b>	: héparine de bas poids moléculaire
<b>IPP</b>	: inhibiteur de pompe à protons
<b>ISGPS</b>	: The International Study Group of Pancreatic Surgery
<b>IMC</b>	: indice de masse corporelle
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique
<b>IRCT</b>	: insuffisance rénale chronique terminal
<b>IAS</b>	: syndrome auto-immun de l'insuline
<b>LH</b>	: hormone lutéinisante
<b>NEM1</b>	: néoplasies endocriniennes multiples type 1
<b>NEN</b>	: néoplasie neuroendocrine
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la santé
<b>PTH</b>	: parathormone
<b>PAL</b>	: phosphatases alcalines
<b>PDC</b>	: produit de contraste
<b>PP</b>	: polypeptide pancréatique
<b>PC</b>	: pancréatectomie caudale
<b>PM</b>	: pancréatectomie médiane
<b>PG</b>	: pancréatectomie gauche
<b>POPF</b>	: fistule pancréatique post-opératoire
<b>POP</b>	: pancréatite post-opératoire
<b>RE</b>	: réticulum endoplasmique

<b>SAP</b>	: seringue auto-pulseuse
<b>SRIF</b>	: somatotropin release inhibiting factor
<b>SNC</b>	: système nerveux central
<b>SNS</b>	: système nerveux sympathique
<b>SPG</b>	: Spléno pancréatectomie gauche
<b>TNE ( TNEP)</b>	: tumeur neuroendocrine (pancréatique)
<b>TSH</b>	: thyroestimuline
<b>TP</b>	: taux de prothrombine
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TNM</b>	: tumor-node-metastasis
<b>THPVS</b>	: Transhepatic portal venous sampling
<b>TEP</b>	: tomographie par émission de positrons
<b>VBP</b>	: voie biliaire principale
<b>VIP</b>	: polypeptide vasoactif intestinal



*LISTE DES FIGURES ET  
TABLEAUX*



## Liste des figures :

- Figure 1** : Flowchart du déroulement de notre étude
- Figure 2** : Nombres de patients admis pour insulinome par année
- Figure 3** : Répartition selon les tranches d'âge
- Figure 4** : Répartition selon le sexe
- Figure 5** : Répartition du niveau socio-économique dans notre série
- Figure 6** : Durée de la symptomatologie chez chaque patient
- Figure 7** : Délai entre la symptomatologie et la chirurgie chez nos patients
- Figure 8** : Les signes cliniques observés chez nos patients
- Figure 9** : Répartition selon IMC
- Figure 10** : Iconographie d'un TDM objectivant une tumeur de l'isthme du pancréas
- Figure 11** : Iconographie d'une IRM montrant une lésion du corps du pancréas de l'un des patients de notre série .
- Figure 12** : Iconographie d'une IRM montrant une lésion de l'isthme du pancréas en coupe axial et coronal de l'un des patients de notre série.
- Figure 13** : Iconographie d'un octreoscan montrant une hyperfixation nodulaire du corps de pancréas.
- Figure 14** : Les examens radiologiques demandés
- Figure 15** : Répartition sur la topographie de la tumeur
- Figure 16** : Techniques de chirurgie pour le traitement d'insulinome
- Figure 17** : Vue per-opératoire d'un insulinome au niveau de la tête du pancréas (Tumeur marquée par le fil)
- Figure 18** : La durée de séjour de chaque patient dans notre série d'étude
- Figure 19** : TDM abdominal montrant un pseudo-kyste de pancréas
- Figure 20** : Embolisation de l'anévrisme chez cette patiente
- Figure 21** : Les suites post-opératoires de nos patients
- Figure 22** : Anatomie du pancréas
- Figure 23** : Système canalaire du pancréas
- Figure 24** : Vascularisation artérielle du pancréas
- Figure 25** : Vascularisation veineuse du pancréas
- Figure 26** : Vue antérieur des nœuds lymphatiques du pancréas
- Figure 27** : Coupe histologique du pancréas
- Figure 28** : Cellule A
- Figure 29** : Cellule B
- Figure 30** : Cellule D
- Figure 31** : Les cellules endocrines et exocrines du pancréas
- Figure 32** : L'aspect de insulinome dans l'échographie abdominal
- Figure 33** : Coupe axiale de TDM a la phase artérielle (A) et portale (B) montrant la présence d'un nodule infra centimétrique bien limite de la queue du pancréas hypervascularise

- Figure 34** : Coupes axiales d'IRM montrant un nodule de la partie proximale de la queue du pancréas avec un très bon contraste sur les séquences t1 (A) et t2(B) sans injection de produit de contraste avec saturation du signal de la graisse
- Figure 35** : L'IRM du pancréas montre une petite masse sur le corps avec un signal faible sur les images pondérées T1 et relativement intense sur la séquence pondérée T2
- Figure 36** : Projection d'intensité maximale (A) et images TEP axiales (B) et TEP/CT axiales (C) obtenues chez un patient 40 min après l'injection de 18,5 MBq (7 µg) de 68Ga-NOTA-exendin-4 (4 min/position de lit). Deux lésions avec un foyer intense de captation sont observées dans l'isthme et la queue du pancréas
- Figure 37** : Image écho-endoscopique typique d'insulinomes : (A) nodule hypoéchogène bien défini de 15mm du corps du pancréas ; (B) 2 nodules de moins de 5 mm de la queue du pancréas
- Figure 38** : Insulinome iso échogène dans la tête du pancréas
- Figure 39** : Test de stimulation chez un patient avec un insulinome : élévation rapide et de courte durée de l'insuline dans l'échantillon prélevé à 30 secondes dans la veine sus hépatique droite après injection de calcium dans l'artère mésentérique supérieure. Patient traité par une énucléation d'un insulinome de 15mm dans la tête du pancréas
- Figure 40** : La voie d'abord peut être une incision médiane sus-ombilicale (1) ou bi-sous-costale (2). Une courte incision transversale centrée sur la lésion est également possible (3 ou 4).
- Figure 41** : Vue per-opératoire de la tête du pancréas mobilisée après la manœuvre de Kocher (A), vue dorsale de la tête du pancréas (B )
- Figure 42** : La réalisation d'une échographie peropératoire
- Figure 43** : Enucléation pancréatique et pose de drains
- Figure 44** : Schéma d'une pancréatectomie caudale
- Figure 45** : Schéma d'une pancréatectomie médiane
- Figure 46** : Schéma d'une duodéno pancréatectomie céphalique avec reconstruction selon un montage de Child (anastomoses pancréatico-jéjunale, hépatico-jéjunale et gastro-jéjunale précolique)
- Figure 47** : Schéma d'une pancréatectomie caudale par laparoscopie
- Figure 48** : Score de maxwell pour prédire le diabète post opératoire
- Figure 49** : Protocole pour rémission complète des hypoglycémies
- Figure 50** : Stratégies de contrôle du volume tumoral

## Liste des tableaux :

<b>Tableau I</b>	: Répartition du niveau socio-économique dans notre série
<b>Tableau II</b>	: Les principaux antécédents observés dans notre série
<b>Tableau III</b>	: Tableau regroupant les principaux examens biologiques demandé
<b>Tableau IV</b>	: Les principaux résultats de TDM chez les patients de notre série <sup>32</sup>
<b>Tableau V</b>	: Les principaux résultats de l'IRM chez les patients de notre série
<b>Tableau VI</b>	: Tableau regroupant les différents résultats perçus au cours de l'exploration chirurgicale
<b>Tableau VII</b>	: Indice mitotique de chaque patient
<b>Tableau VIII</b>	: Indice Ki67 de chaque patient
<b>Tableau IX</b>	: Tableau regroupant les suites post-opératoires dans notre série
<b>Tableau X</b>	: Tableau regroupant les résultats des différentes séries d'études sur l'âge moyen et le sexe ratio F/H dans l'insulinome
<b>Tableau XI</b>	: Tableau comparant la durée moyenne des symptômes avant le diagnostic des autres études avec notre série
<b>Tableau XII</b>	: Signes cliniques de l'hypoglycémie
<b>Tableau XIII</b>	: Tableau qui résume les résultats des signes cliniques de notre étude et l'étude de Damien et al et De Carbonnières et al
<b>Tableau XIV</b>	: Résumé du test de jeune
<b>Tableau XV</b>	: Tableau comparant les résultats du bilan biologique d'autres études avec notre série
<b>Tableau XVI</b>	: Diagnostics différentiels et variations biologiques en fonction des étiologies des hypoglycémies organiques
<b>Tableau XVII</b>	: Tableau regroupant les localisations et taille médiane trouvées dans plusieurs études
<b>Tableau XVIII</b>	: Pourcentage de localisation correcte de l'échographie abdominal dans différentes études
<b>Tableau XIX</b>	: Sensibilité de TDM abdominale chez différentes études
<b>Tableau XX</b>	: Sensibilité de l'IRM dans plusieurs études
<b>Tableau XXI</b>	: Pourcentage de localisation correcte de l'octreoscan dans différentes études
<b>Tableau XXII</b>	: Sensibilité des différents examens pour localiser l'insulinome dans plusieurs études
<b>Tableau XXIII</b>	: Sensibilité des examens per-opératoires dans différentes études
<b>Tableau XXIV</b>	: Les techniques chirurgicales utilisées dans différentes études
<b>Tableau XXV</b>	: Analyses nécessaires au diagnostic anatomopathologique d'un insulinome selon ENETS
<b>Tableau XXVI</b>	: Tableau regroupant les classements des tumeurs des différentes études
<b>Tableau XXVII</b>	: Définitions et grades de la fistule pancréatique postopératoire de l'ISGPS 2016
<b>Tableau XXVIII</b>	: Définition de l'Hémorragie post pancréatectomie selon l'ISGPS

- Tableau XXIX** : Collections post pancréatites aiguës selon la classification d'ATLANTA
- Tableau XXX** : Comparaison entre les complications post opératoires décrites dans différentes études
- Tableau XXXI** : Taux de rémission dans différentes études



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
I. Matériel.....	<b>5</b>
1. Type de l'étude :.....	<b>5</b>
2. Critères d'inclusion :.....	<b>5</b>
3. Critères d'exclusion :.....	<b>5</b>
II. Méthodes :.....	<b>6</b>
1. Collecte des données :.....	<b>6</b>
2. Définition des variables analysées :.....	<b>7</b>
III. Analyse :.....	<b>7</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>8</b>
I. Données épidémiologiques :.....	<b>9</b>
1. Fréquence :.....	<b>9</b>
2. L'âge :.....	<b>9</b>
3. Le sexe :.....	<b>10</b>
4. Niveau socio-économique.....	<b>11</b>
5. Les antécédents pathologiques.....	<b>11</b>
II. Histoire de la maladie :.....	<b>13</b>
1. Circonstance de découverte.....	<b>13</b>
2. Délai diagnostique :.....	<b>13</b>
3. Délai entre la symptomatologie et la chirurgie.....	<b>14</b>
III. Données cliniques.....	<b>14</b>
1. Signes cliniques.....	<b>14</b>
2. Examen clinique.....	<b>15</b>
IV. Données paracliniques :.....	<b>17</b>
1. Examens biologiques.....	<b>17</b>
2. Examens radiologiques.....	<b>19</b>
3. Localisation de la tumeur.....	<b>28</b>
V. Prise en charge thérapeutique.....	<b>29</b>
1. Visite pré anesthésique.....	<b>29</b>
2. Traitement médical.....	<b>30</b>
3. Traitement chirurgical.....	<b>30</b>
4. Traitement post opératoire immédiat :.....	<b>34</b>
5. Durée d'hospitalisation :.....	<b>34</b>
VI. Anatomie pathologique.....	<b>35</b>
1. Grade et classification selon OMS.....	<b>35</b>
2. Indice mitotique.....	<b>35</b>
3. Immunohistochimie.....	<b>36</b>
VII. Suites post opératoires.....	<b>36</b>
1. Mortalité opératoire :.....	<b>36</b>
2. Morbidité opératoire :.....	<b>36</b>

VIII. Suivi à long terme.....	45
IX. Synthèse des observations.....	45
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>51</b>
I. Rappel anatomique.....	52
1. MORPHOLOGIE EXTERNE.....	52
2. VASCULARISATION ET INNERVATION.....	54
II. HISTOLOGIE ET CYTOLOGIE.....	57
III. PHYSIOLOGIE DU PANCREAS ENDOCRINE :.....	61
1. Insuline.....	63
2. Glucagon.....	64
3. Somatostatine.....	65
IV. Physiopathologie.....	66
V. Épidémiologie de l'insulinome pancréatique :.....	67
1. Fréquence :.....	67
2. Age :.....	67
3. Sexe :.....	68
4. Le niveau socio-économique :.....	70
VI. Histoire de la maladie :.....	70
1. Circonstance de découverte :.....	70
2. Le délai diagnostique :.....	70
VII. Diagnostic.....	71
1. Diagnostic clinique :.....	71
2. Diagnostic biologique :.....	74
3. Diagnostics différentiels.....	79
4. Diagnostique topographique.....	82
VIII .Prise en charge thérapeutique.....	98
1. Traitement médicamenteux.....	98
2. Traitement chirurgical.....	101
3. Autres traitements anti tumoraux :.....	111
IX. Anatomopathologie :.....	113
1. Les signes de malignité de l'insulinome :.....	114
2. Classifications :.....	114
X. Suites post-opératoires :.....	117
1. Morbi-mortalité :.....	117
2. Résolution de la symptomatologie :.....	129
XI. Suivi à long terme :.....	129
XII. Formes cliniques:.....	130
1. Insulinome sur NEM1:.....	130
2. Insulinome malin :.....	132

<b>FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE</b> .....	<b>135</b>
I. Les points forts.....	<b>136</b>
II. Les points faibles.....	<b>136</b>
<b>RECOMMANDATIONS 13</b> .....	<b>8</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>140</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>142</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>150</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>156</b>



*INTRODUCTION*



L'insulinome est une tumeur neuroendocrine d'origine pancréatique (TNE) rare. Il se développe au niveau des cellules bêta du pancréas, qui secrètent l'insuline de façon excessive. Il représente la tumeur la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines du pancréas.

L'insulinome atteint 1/250 000 personne dans le monde et l'âge de survenue médian est de 50 ans avec une prédominance féminine(1). Il est solitaire et bénin dans 90% des cas et s'intègre dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) dans 10% des cas. Cependant , il peut être multiple (10% des cas) et malin (10% des cas).(1)

Il est considéré comme tumeur fonctionnelle car il est caractérisé par une sécrétion inappropriée d'insuline, hormone hypoglycémiante, responsable d'hypoglycémie organique.(2) Cette hypoglycémie peut être grave et peut mettre en jeu le pronostic vital.

De ce fait, le principal symptôme est l'hypoglycémie. Et le diagnostic positif est souvent facile et se base sur des données biologiques notamment le jeûne de 48 à 72 heures avec la mesure de la glycémie et de l'insulinémie. Alors que le diagnostic topographique peut s'avérer difficile du fait de la petite taille de la tumeur échappant ainsi aux explorations radiologiques et parfois même à l'exploration peropératoire. (2)

Le traitement médical peut être instauré pour contrôler l'hypersécrétion d'insuline comme le diazoxide ou parfois l'octréotide, mais la chirurgie d'exérèse reste le seul moyen radical pouvant aboutir à la guérison totale en particulier dans les formes bénignes.

Notre travail a pour objectifs :

- Objectif général :
  - ❖ Etudier les insulinomes pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi- CHU Mohammed IV.
- Objectifs spécifiques :
  - ❖ Déterminer les particularités épidémiologiques des insulinomes pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi- CHU Mohammed IV de Marrakech.
  - ❖ Décrire les aspects cliniques, biologiques et radiologiques de ces tumeurs.

- ❖ Établir les aspects diagnostiques.
- ❖ Définir les éléments de la prise en charge chirurgicale des insulinomes pancréatiques à travers une étude de 07 cas au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi- CHU Mohammed IV de Marrakech.
- ❖ Confronter les résultats de notre étude aux données de la littérature , tout en mettant en avant les stratégies diagnostiques et thérapeutiques établies à la lumière des dernières recommandations pour une prise en charge optimale de ces tumeurs



*MATERIEL  
ET  
METHODES*



## **I. Matériel**

### **1. Type de l'étude :**

L'étude que nous avons réalisée est un travail rétrospectif qui a porté sur 7 patients suivis pour insulinome et admis pour prise en charge chirurgicale au service de Chirurgie Viscérale de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech entre janvier 2017 et décembre 2022.

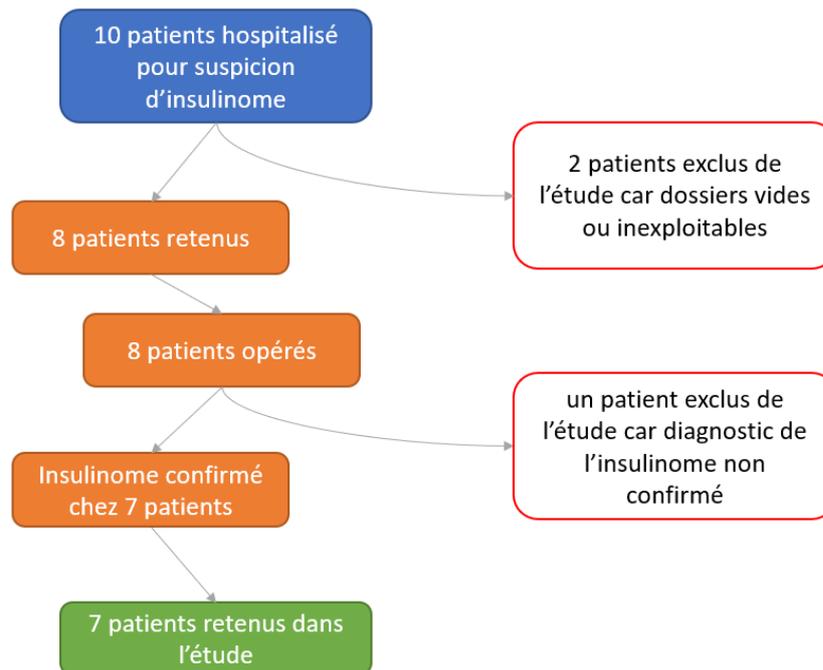
### **2. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients suivis pour insulinome et admis pour prise en charge chirurgicale au service de Chirurgie Viscérale de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **3. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu de cette étude :

- Patients perdus de vue.
- Patients sans preuve histologique.
- Patients dont le dossier est incomplet pour les impératifs de l'étude



**Figure 1:** flowchart du déroulement de notre étude

## II. Méthodes :

### 1. Collecte des données :

Le recueil des données a été réalisé à partir de :

- Dossiers médicaux des patients qui ont été hospitalisés au service d'endocrinologie de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Dossiers médicaux des patients qui ont été hospitalisés au service de Chirurgie Viscérale de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Système informatisé d'archivage (Hosix).

## **2. Définition des variables analysées :**

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe 1) qui renseigne sur :

- Les données épidémiologiques : L'âge, le sexe, le niveau socio-économique.
- Les antécédents : médicaux, chirurgicaux, toxiques, familiaux.
- Histoire de la maladie : délai entre symptomatologie et diagnostic, traitement médical reçu, délai entre symptomatologie et chirurgie, symptomatologie clinique.
- Données cliniques : examen général, abdominal et examen de la thyroïde.
- Données biologiques : glycémie, le C peptide, test de sulfonylées dans les urines, insulinémie, taux de pro insuline plasmatiques, taux de b-hydroxybutyrate, TSH, cortisolémie, taux d'ACTH, PTH, anticorps anti insuline, calcémie, phosphorémie, urée, créatininémie, ALAT, ASAT, GGT, PAL, TP, prolactinémie, FSH, LH.
- Données radiologiques : Échographie abdominal, TDM abdomino-pelvienne, IRM, Echo endoscopie, scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine, artériographie coelio mésentériques, le test de stimulation intra artérielle au calcium.
- Données du traitement médical : régime diététique, corticoïde, diazoxide, évérolimus.
- Données du traitement chirurgical : Indications de l'intervention chirurgicale, voie d'abord chirurgical, type d'exploration per-opératoire, Type du geste opératoire, Traitement postopératoire.
- Données histologiques : Examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse chirurgicale.
- Suites postopératoires : simples, complications.
- Suivi à moyen et long terme.

## **III. Analyse :**

L'analyse statistique des données et la saisie des graphiques ont été faites à l'aide du logiciel Excel 2019. On a ainsi analysé les données épidémiologiques, les modalités diagnostiques et thérapeutique et les résultats de la prise en charge.



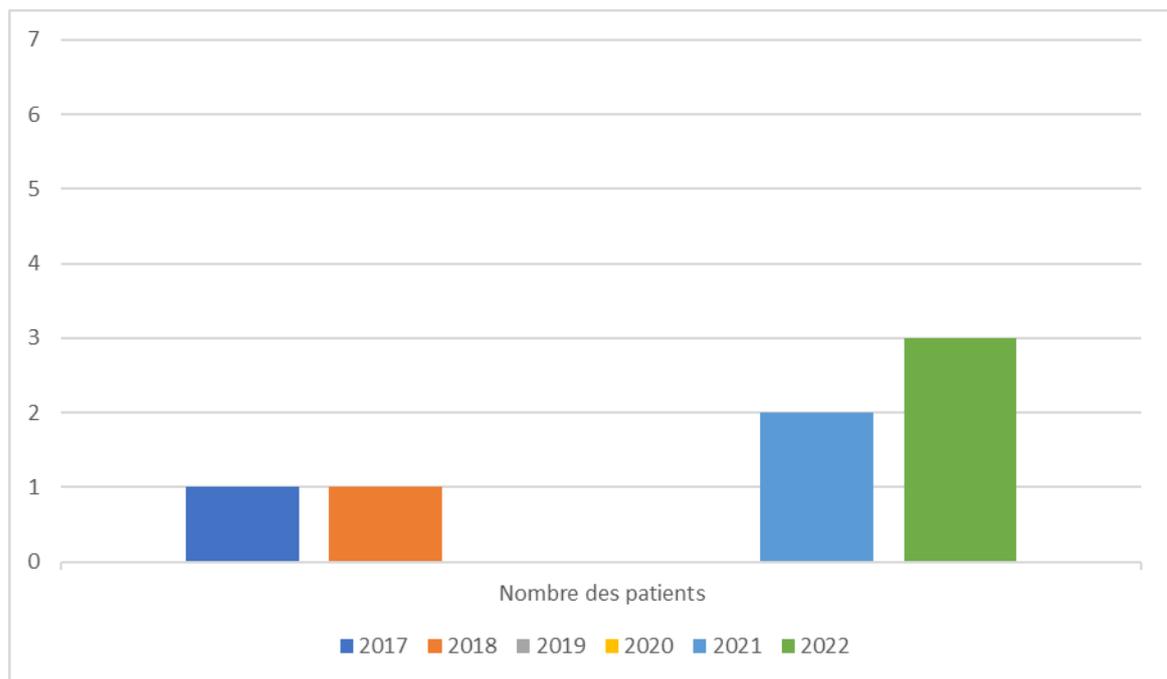
*RESULTATS*



## I. Données épidémiologiques :

### 1. Fréquence :

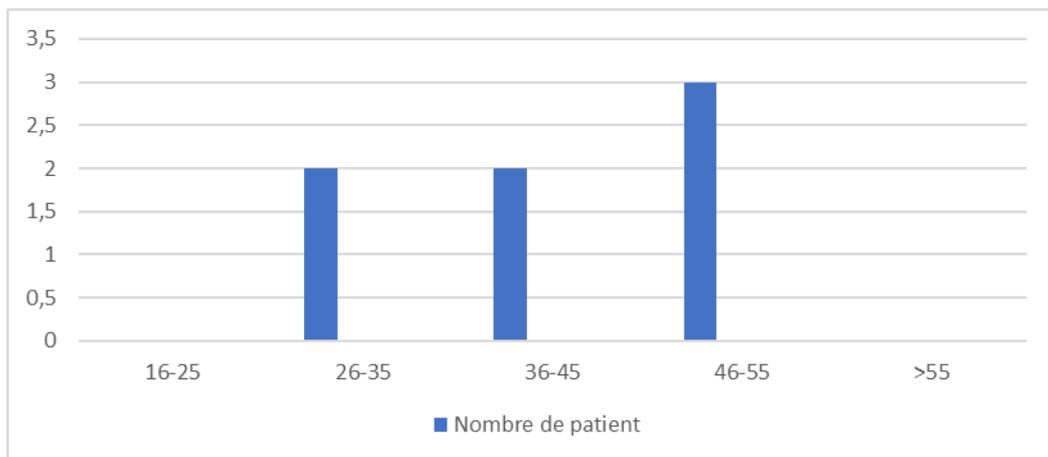
- Dans notre étude étalée sur 6 ans de 2017 à 2022, 7 patients ont été retenus pour insulinome, avec une fréquence moyenne de 1 cas par an .



**Figure 2: Nombres de patients admis pour insulinome par année**

### 2. L'âge :

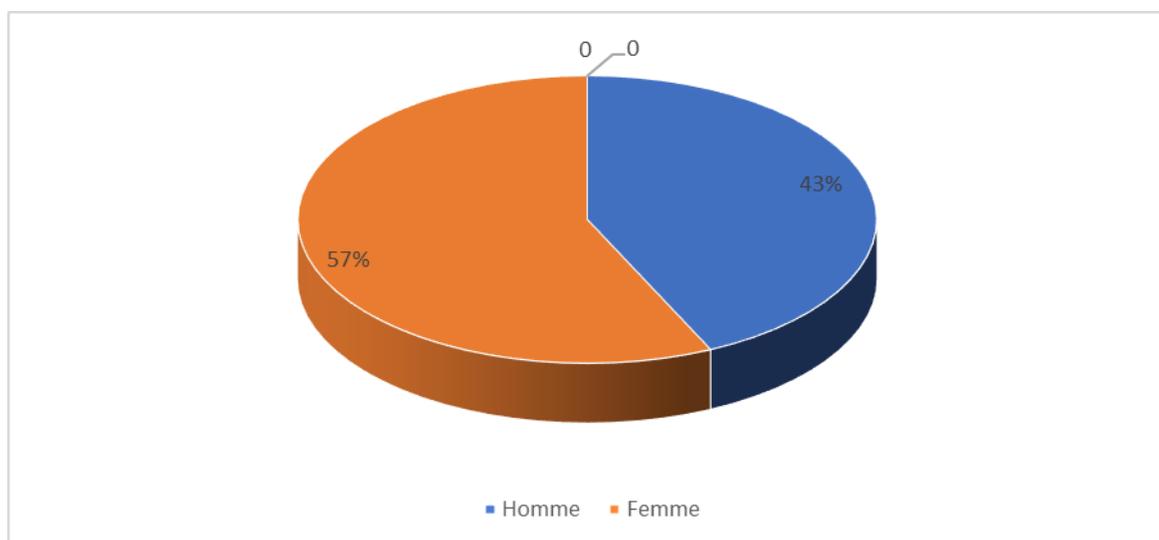
- L'âge des patients lors du diagnostic était entre 30 ans et 50 ans. La moyenne d'âge était de 41 ans.
- La tranche d'âge la plus touchée était celle comprise entre 46 et 55 ans et a concerné 3 patients, soit 43% des cas .



**Figure3 : Répartition selon les tranches d'âge**

### **3. Le sexe :**

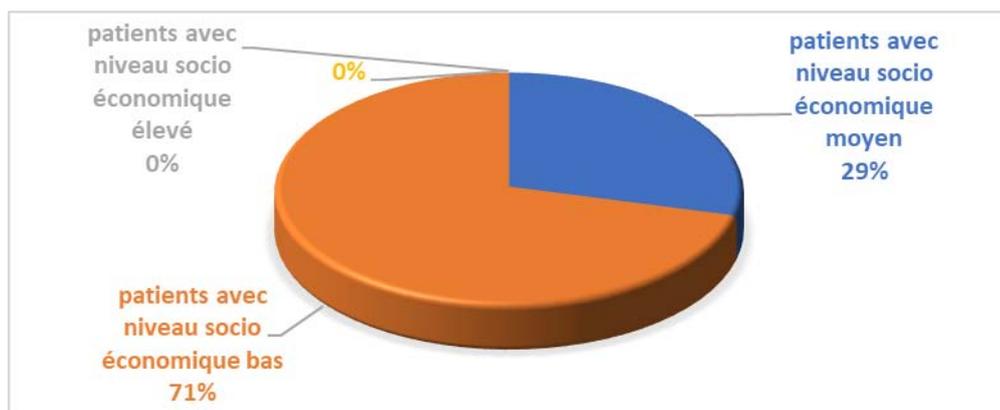
- L'enquête a révélé une prédominance féminine avec 04 femmes (57% des cas) et 03 hommes (43% des cas) avec une sex-ratio F/H de 4/3 soit 1,33.



**Figure5 : Répartition selon le sexe**

#### 4. Niveau socio-économique

- Deux patients avaient un niveau socio-économique bas (29% des cas), alors que cinq patients avaient un niveau socio-économique moyen (71% des cas)



**Figure 4:** Répartition du niveau socio-économique dans notre série

**Tableau I:** Répartition du niveau socio-économique dans notre série

Niveau socio-économique	Nombre de patients	Pourcentage
Bas	5	71%
Moyen	2	29%
Élevé	0	0%

#### 5. Les antécédents pathologiques

##### 5.1 Les antécédents personnels

- ✓ Une patiente était suivie pour dépression en 2015.
- ✓ Une patiente était suivie pour microkystes sous oestroprogestatifs.
- ✓ Une patiente a subi un traumatisme du MI manipulé par jebbar.
- ✓ Une patiente a eu une Chute avec torsion de la cheville non documentée .
- ✓ Un patient a été suivi pour Macroprolactinome sous traitement dans le cadre de NEM1 .

- ✓ Un patient était hypertendu sous traitement .
- ✓ Un patient avait IRCT secondaire a une hyperparathyroïdie primaire dans le cadre de NEM 1.
- ✓ Un patient était suivi pour Insuffisance surrénalienne sous traitement.

### **5.2 Les antécédents médicamenteux /toxiques**

- ✓ Deux patients prenaient des corticoïdes, un patient pour une insuffisance surrénalienne alors que l'autre patient la cause était inconnue.
- ✓ Un patient prenait un Inhibiteur de la prolactine.
- ✓ Un patient prenait un anti hypertenseur.

### **5.3 Les antécédents chirurgicaux**

- ✓ Un patient a bénéficié d'une suture d'une Plaie du scalp post traumatique.
- ✓ Une patiente a eu une chirurgie mammaire non documentée.
- ✓ Une hystérectomie pour fibrome utérin chez une seule patiente.
- ✓ Un patient a été opéré pour une fracture pathologique per trochantérienne et de la tête fémorale.
- ✓ Une cholécystectomie chez un seul patient.

### **5.4 Les antécédents familiaux**

- ✓ HTA dans la famille chez trois patients.
- ✓ Diabète dans la famille chez une seule patiente.
- ✓ Cardiopathie chez la famille chez une seule patiente.
- ✓ Nièce suivie pour néoplasie cervicale chez une seule patiente.
- ✓ Néoplasie non documentée chez un oncle décédé chez une seule patiente.

**Tableau II: Les principaux antécédents observés dans notre série**

Les antécédents	Le nombre de patients
Diabète	0
HTA et cardiopathies	1
NEM 1	1
Insuffisance surrénalienne	1
Prise médicamenteuse	2
Chirurgie abdominal	2

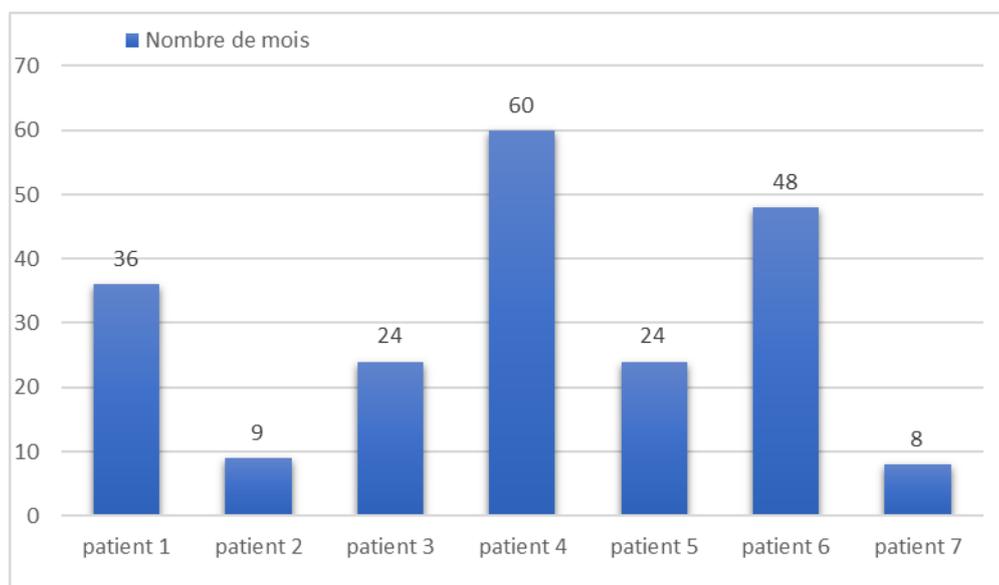
## II. Histoire de la maladie :

### 1. Circonstance de découverte

- Chacun de nos patients a présenté un mode d'installation progressive, à distance des repas et tout au long de la journée.

### 2. Délai diagnostique :

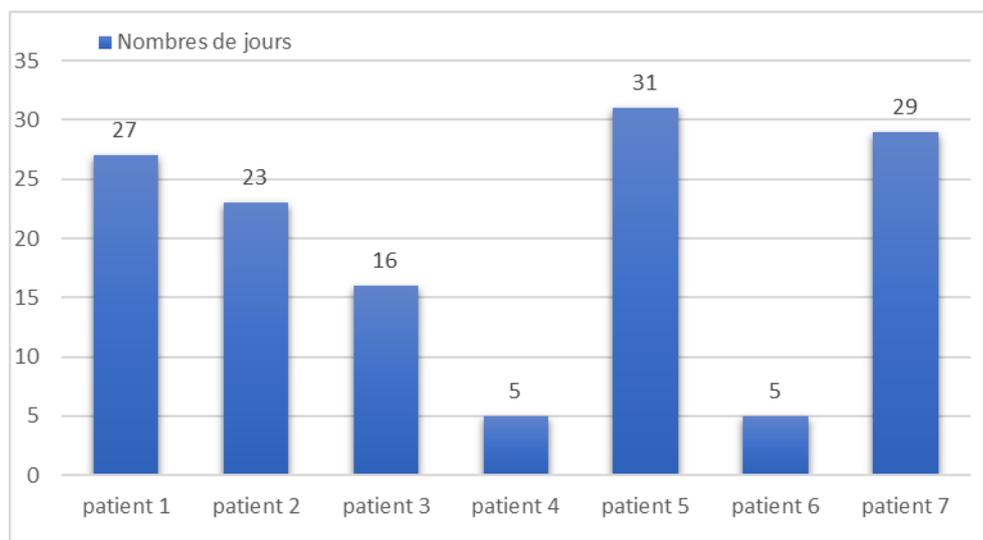
- Tous nos patients ont trainé plusieurs mois avec une moyenne de 27 mois.



**Figure 6: Durée de la symptomatologie chez chaque patient**

### 3. Délai entre la symptomatologie et la chirurgie

- Tous nos patients ont été traités chirurgicalement après confirmation du diagnostic dans un délai moyen de 20 jours.



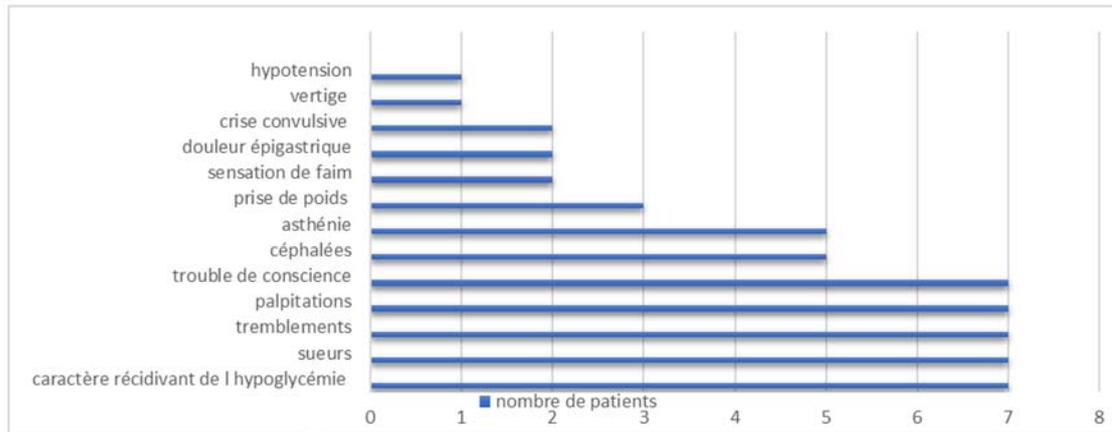
**Figure7:** Délai entre la symptomatologie et la chirurgie chez nos patients

## III. Données cliniques

### 1. Signes cliniques

- ✓ Dans notre étude tous nos patients, soit 100% des cas, présentaient un caractère récidivant de l'hypoglycémie corrigé par apport de sucre rapide associé à des signes adrénergiques (sueurs, tremblements, palpitations).
- ✓ Trois patients ont rapporté une prise de poids importante soit 43% des cas, et deux patients ont rapporté une sensation de faim, soit 29% des cas.
- ✓ Tous nos patients, soit 100% des cas, ont rapporté la notion de perte de connaissance et trouble de conscience.
- ✓ Cinq patients ont présenté des céphalées avec asthénie, soit 71% des cas.

- ✓ Deux patients ont rapporté des douleurs épigastriques, soit 29% des cas.
- ✓ Deux patients ont présenté des épisodes de crises convulsives, soit 29% des cas.
- ✓ Un patient a présenté un vertige, soit 14% des cas.
- ✓ Un patient a présenté une hypotension, soit 14% des cas.

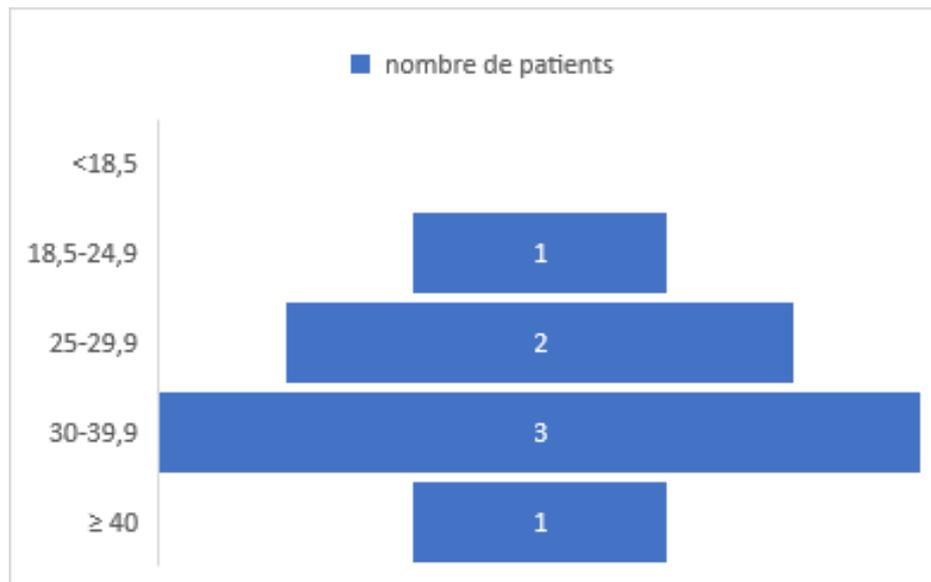


**Figure8:** Les signes cliniques observés chez nos patients

## 2. Examen clinique

### 2.1 Examen général

- ✓ Tous nos patients ont été admis avec un bon état général soit 100% des cas.
- ✓ Un patient avait une pâleur cutanéomuqueuse soit 14% des cas.
- ✓ L'IMC le plus fréquent était compris entre 30–39.9 kg/m<sup>2</sup> et ceci a concerné trois patients soit 43% des cas, deux patients avaient un IMC compris entre 25–29.9 kg/m<sup>2</sup> soit 29% des cas, un seul patient avait un IMC compris entre 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup> soit 14% des cas. Et un seul patient avait un IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> soit 14% des cas.
- ✓ Notre étude a objectivé un IMC moyen de 32,5 kg/m<sup>2</sup>.



**Figure9 : Répartition selon IMC**

## **2. 2 Examen abdominal**

- ✓ L'examen a objectivé une sensibilité épigastrique chez deux patients soit 29% des cas.
- ✓ Cinq patients étaient asymptomatiques soit 71% des cas .
- ✓ Aucune masse abdominale n'a été identifiée chez nos patients.
- ✓ Aucun de nos patients ne s'est présenté avec une hépato-splénomégalie.

## **2. 3 Examen de la thyroïde**

- ✓ Aucun de nos patients n'a présenté une thyroïde palpable.
- ✓ Aucun de nos patients n'a présenté de nodules ou des adénopathies.

## **IV. Données paracliniques :**

### **1. Examens biologiques**

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique pour poser le diagnostic d'insulinome, et afin d'éliminer quelques diagnostics différentiels et chercher s'il y a une autre atteinte neuroendocrine dans le cadre de NEM1 ,et aussi dans le cadre d'un bilan pré opératoire.

- **Un hémogramme :**

L'hémogramme s'est avéré normal chez tous nos patients ; soit 100% des cas.

- **Une glycémie à jeun :**

L'examen a objectivé Une hypoglycémie chez tous nos patients, soit 100% des cas, avec une glycémie moyenne de 0,35g/l.

- **Peptide C :**

L'examen a objectivé un taux élevé chez 100% de nos patients avec un taux moyen de 4,9ng/ml.

- **Insulinémie :**

L'examen a objectivé un taux élevé chez 100% de nos patients avec un taux moyen de 41,3 µU/ml.

- **Les marqueurs tumoraux (CA-19-9, ACE, AFP, CA-125) :**

Ils ont été dosés chez une seule patiente qui s'est avéré normal, soit 14% des cas.

- **TSH :**

Le TSH s'est avéré normal chez tous nos patients ,soit 100% des cas.

- **Bilan phosphocalcique :**

Le bilan s'est avéré normal chez tous nos patients, soit 100% des cas.

- **PTH :**

Six patients ont présenté un taux normal de PTH, soit 86% des cas, alors qu'un seul patient a présenté un taux élevé de PTH, soit 14% des cas.

- **Cortisolémie :**

L'examen s'est avéré normal chez tous nos patients ,soit 100% des cas.

- **Hypophysiogramme (prolactinémie, LH, FSH) :**

Six patients ont présenté un taux normal de Prolactinémie, soit 86% des cas, alors qu'un seul patient a présenté un taux élevé de Prolactinémie, soit 14% des cas.

- **Autres bilans biologiques :**

Les autres bilans n'ont pas révélé d'anomalie notamment le bilan d'hémostase, hépatique et rénal.

**Tableau III: Tableau regroupant les principaux examens biologiques demandé**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
<b>Glycémie</b>	0.42 g/l	0.35g/l	0.5g/l	0.2g/l	0.28g/l	0.37g/l	0.3g/l
<b>Insulinémie</b>	30 μUI/ml	100.9 μUI/ml	22.6 μUI/ml	46.7 μUI/ml	19.05 μUI/ml	49.2 μUI/ml	20.67 μUI/ml
<b>Peptide c</b>	4 ng/ml	7.12ng/ ml	3ng/ml	5.4ng/ml	3.24ng/ ml	5.46ng/ ml	6.46ng/ ml
<b>Cortisolémie</b>	143ng/ ml	149.8ng /ml	91.8ng/ ml	101.1ng/ ml	115.4ng/ ml	100.2ng/ ml	140.5ng/ ml
<b>TSH</b>	1.68 μUI/ml	1.38 μUI/ml	2.02 μUI/ml	1.20 μUI/ml	1.49 μUI/ml	0.96 μUI/ml	0.98 μUI/ml
<b>Calcémie</b>	94 mg/l	92 mg/l	93 mg/l	86 mg/l	98 mg/l	90 mg/l	107 mg/l
<b>Phosphorémie</b>	34 mg/l	45 mg/l	32 mg/l	37 mg/l	29 mg/l	30 mg/l	39 mg/l
<b>PTH</b>	39.3pg/ ml	25.2 pg/ml	29 pg/ml	26.1 pg/ml	31.1 pg/ ml	25.3pg/ ml	1591 pg/ml
<b>Prolactinémie</b>	16.07ng /ml	8.03 ng/ml	13.03ng/ ml	14.7 ng/ml	19.3 ng/ml	20.55ng/ ml	4700 ng/ml
<b>LH</b>	7 UI/L	1.5 UI/L	3.8 UI/L	6 UI/L	5UI/L	6UI/L	0.1 UI/L
<b>FSH</b>	4 UI/L	2 UI/L	2.2 UI/L	4 UI/L	3UI/L	4UI/L	0.2 UI/L

## **2. Examens radiologiques**

### **2.1 L'échographie abdominale :**

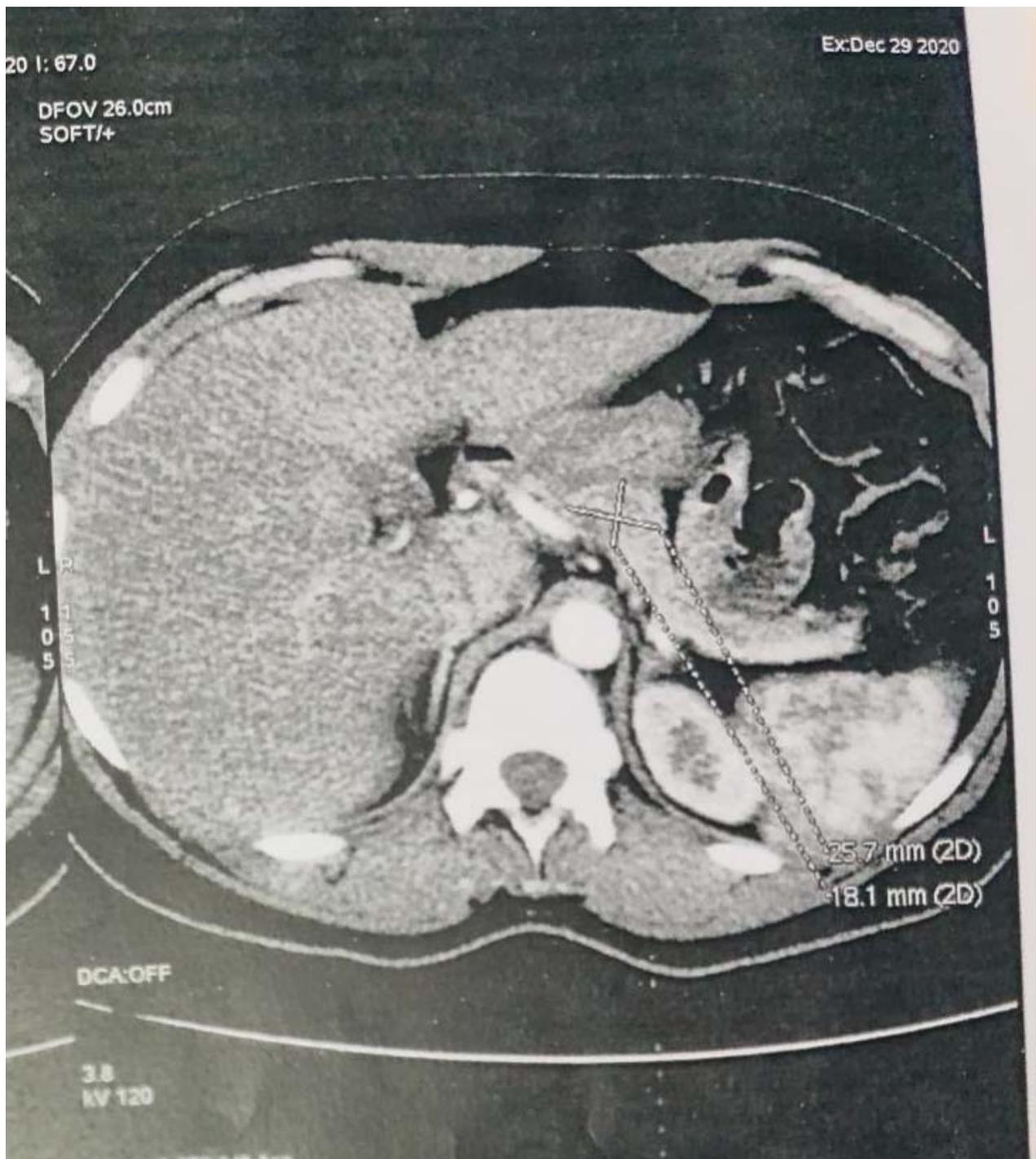
- ✓ L'échographie abdominale a été réalisé chez un patient de notre série, soit 14% des cas.
- ✓ Chez ce patient, elle n'a objectivé aucune anomalie.

### **2.2 TDM abdominale :**

- ✓ La TDM a été réalisée chez 57% de nos patients(soit 4 patients ). Elle était sans anomalies chez 2 patients et pathologique chez 2 patients.
- ✓ Pour les 2 patients, chez qui la TDM était pathologique; elle a permis d'objectiver les éléments suivants :
  - Lésion nodulaire hypodense sans injection produit de contraste avec un rehaussement intense et transitoire a la phase artérielle après injection de contraste dans l'isthme du pancréas chez le 1<sup>er</sup> patient mesurant 16 mm.
  - Lésion nodulaire calcifiée de la queue du pancréas, ne se modifiant pas avec le contraste chez le 2<sup>ème</sup> patient mesurant 17 mm.
  - Pas métastases hépatiques ni d'adénopathies intra abdominal chez nos 2 patients.
  - Par ailleurs on a noté un aspect tuméfié de la surrénale gauche chez le 2ème patient.

**Tableau IV: Les principaux résultats de TDM chez les patients de notre série**

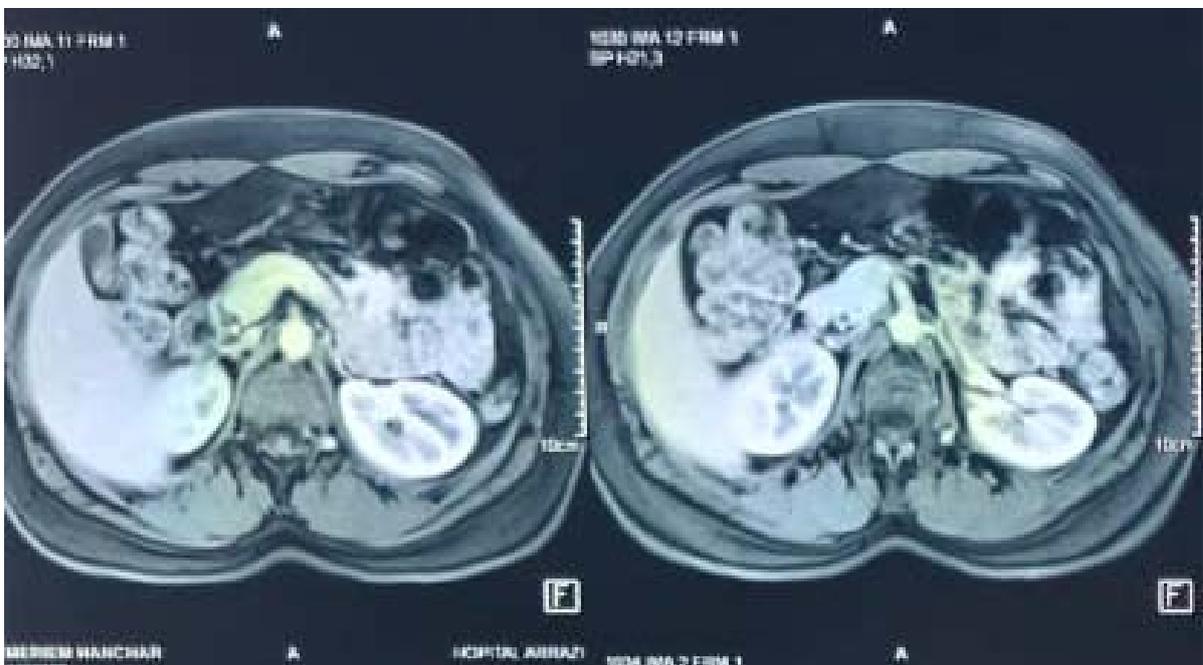
Patients	Site	Aspect du nodule	Rehaussement à la prise de contraste	Calcifications	Métastases hépatiques	Adénopathies intra abdominal	Taille du nodule
Patient 2	Isthme	Nodule hypodense	Oui	Non	Non	Non	18mm
Patient 7	Queue	Nodule calcifié	Non	Oui	Non	Non	17mm
Patient 3	--	--	--	--	--	--	--
Patient 4	--	--	--	--	--	--	--



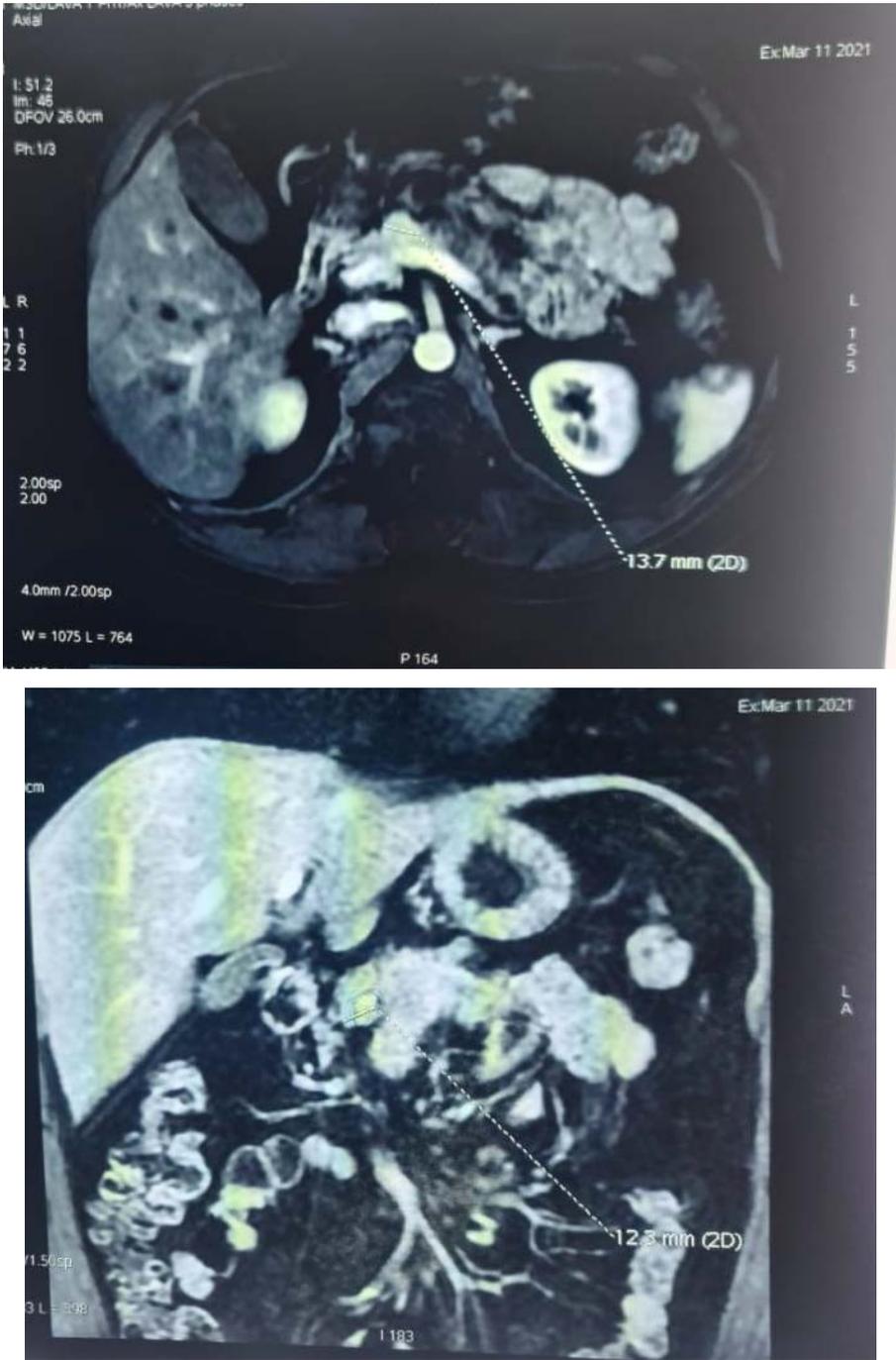
**Figure 10:** Iconographie d'un TDM objectivant une tumeur de l'isthme du pancréas de 18 mm

### **2. 3 IRM pancréatique :**

- ✓ L'IRM a été réalisé chez six patients, soit 86%.
- ✓ L'IRM était l'examen le plus performant et concluant chez six patients, soit 86% des cas.
- ✓ Techniques utilisées sont les séquences T1 et T2 et diffusion.
- ✓ Pour les six patients, chez qui l'IRM était pathologique; elle a permis d'objectiver les éléments suivants :
  - Une lésion nodulaire avec un hyposignal T1 chez 4 patients ou iso signal T1 deux patients et hypersignal T2 et hypersignal en séquences diffusion chez six patients.
  - Un rehaussement intense après injection de gadolinium a la phase artérielle chez six patients.
  - La taille de lésion nodulaire était inférieure à 2 cm chez six patients.
  - Une lithiase vésiculaire simple chez la 4<sup>ème</sup> patiente.



**Figure11:** Iconographie d'une IRM montrant une lésion du corps du pancréas de l'un des patients de notre série .



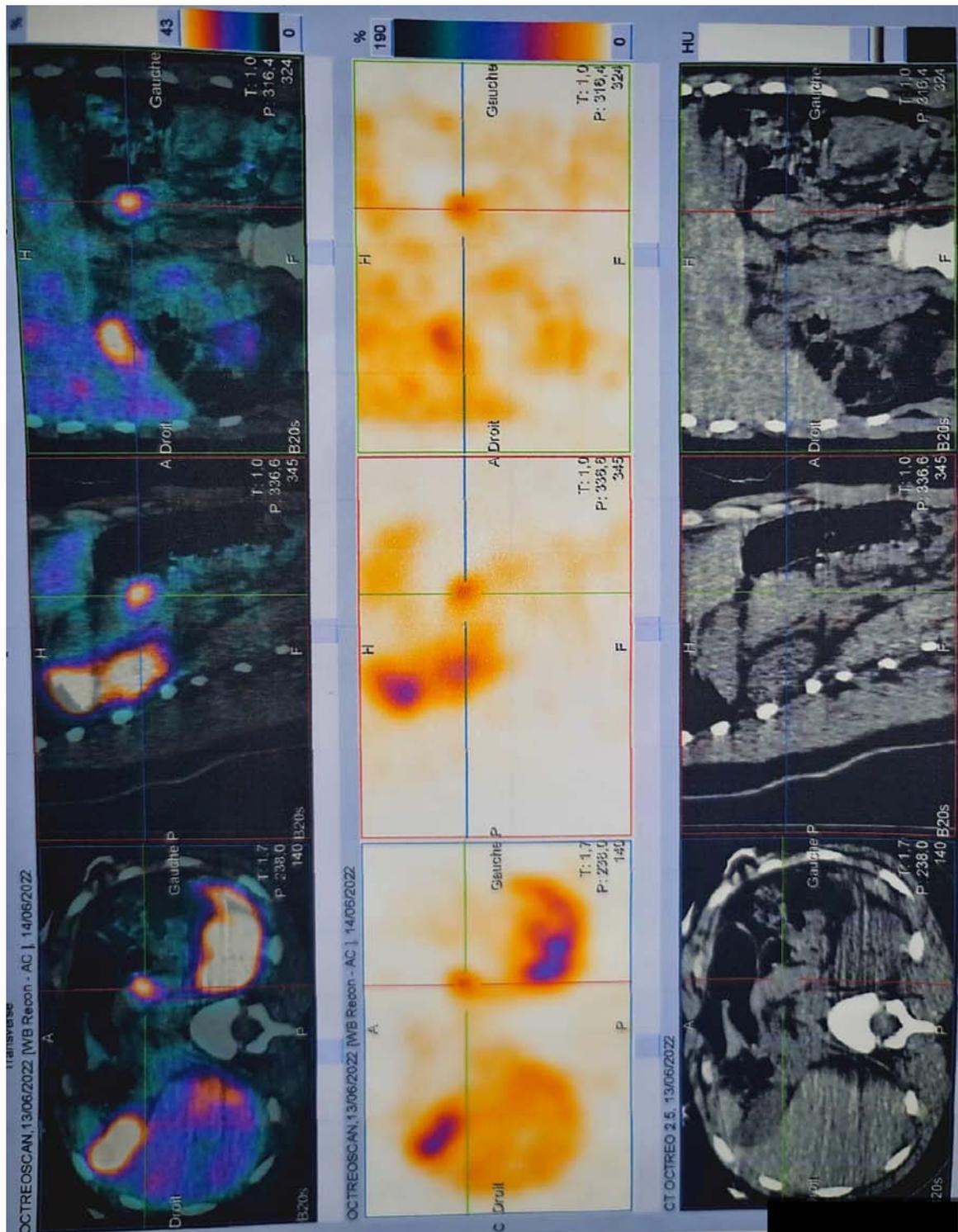
**Figure 12:** Iconographie d'une IRM montrant une lésion de l'isthme du pancréas en coupe axiale et coronale de l'un des patients de notre série de 13 mm

**Tableau V: Les principaux résultats de l'IRM chez les patients de notre série**

Patients	Site	Signal selon les séquences			Rehaussement a la prise du contraste	Calcifications	Métastases	Taille
		T1	T2	DIFFUSION				
Patient 1	Queue	Hyposignal	Hypersignal	Hypersignal	Oui	Non	Non	15mm
Patient 2	Isthme	Isosignal	Hypersignal	Hypersignal	Oui	Non	Non	16mm
Patient 3	Isthme	Hyposignal	Hypersignal	Hypersignal	Oui	Non	Non	13mm
Patient 4	Queue	Hyposignal	Hypersignal	Hypersignal	Oui	Non	Non	13mm
Patient 5	Corps	Hyposignal	Hypersignal	Hypersignal	Oui	Non	Non	20mm
Patient 6	Tête	Isosignal	Hypersignal	Hypersignal	Oui	Non	Non	13mm

#### **2. 4 La scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (octreoscan)**

- ✓ La scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine a été réalisé chez 57% de nos patients dont elle a été concluante dans 46% des cas.
- ✓ La lésion typique d'Une hyperfixation en regard de la lésion nodulaire a été observé chez 3 patients, soit 46% des cas .



**Figure13:** Iconographie d'un octreoscan montrant une hyperfixation  
Nodulaire du corps de pancréas.

### **2. 5 Echo endoscopie haute (EEH)**

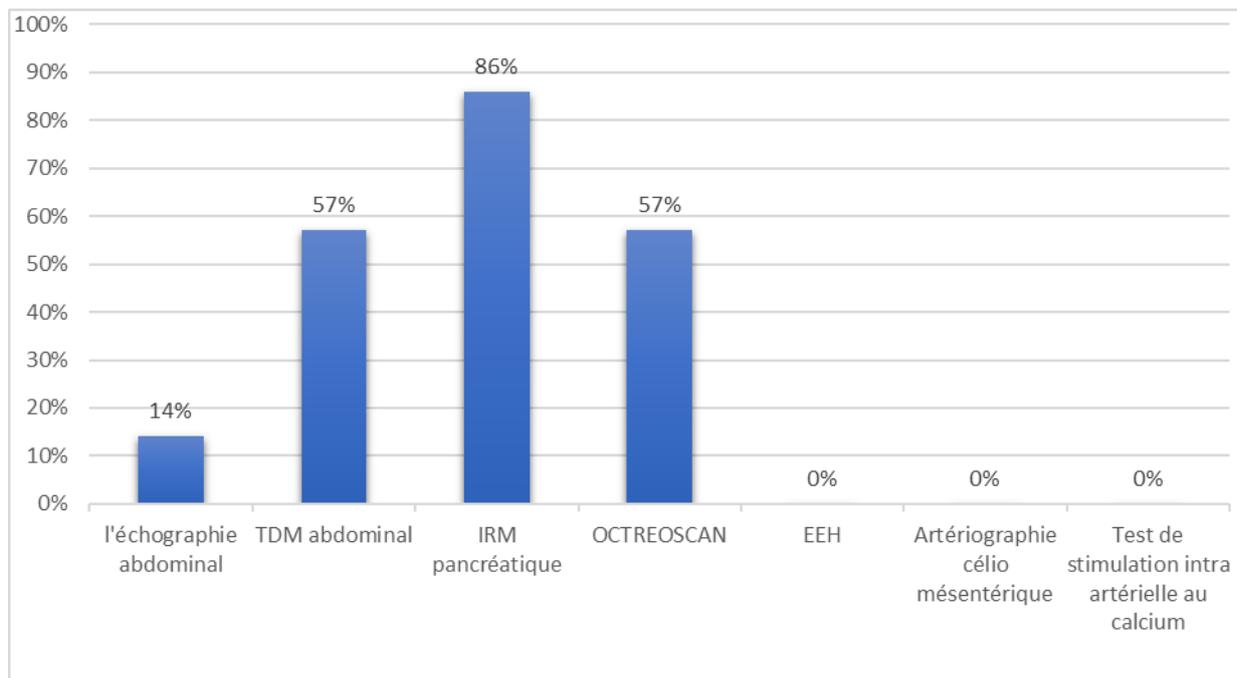
- ✓ EEH n'a été réalisé chez aucun patient de notre série.

### **2. 6 Artériographie célio mésentérique**

- ✓ Artériographie célio mésentérique n'a été réalisé chez aucun patient de notre série.

### **2. 7 Le test de stimulation intra artérielle au calcium**

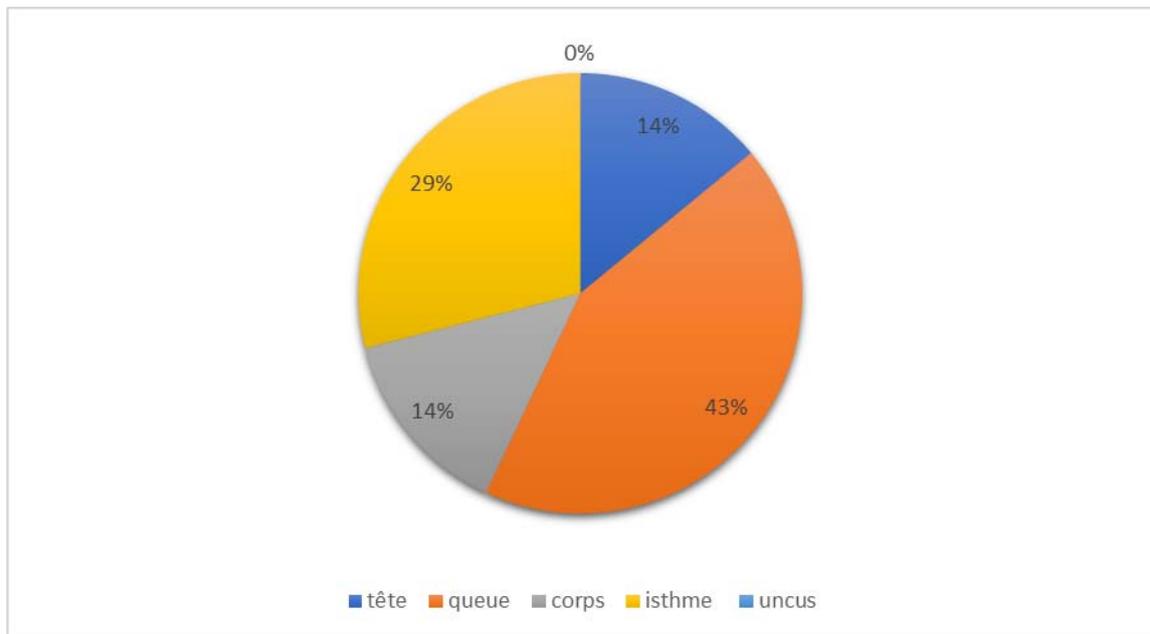
- ✓ Le test de stimulation intra artérielle au calcium n'a été réalisé chez aucun patient de notre série.



**Figure14:Les examens radiologiques demandés**

### 3. Localisation de la tumeur

- Les insulinomes ont été localisés en préopératoire dans 100% des cas sur les résultats de l'ensemble des examens complémentaires.
- Tous les patients ont bénéficié d'une exploration manuelle per opératoire qui confirme la localisation topographique de la tumeur.
- La distribution des insulinomes dans les différentes parties du pancréas était de 2 cas dans l'isthme et 3 cas dans la queue, et un seul cas dans le corps et un seul cas dans la tête.



**Figure15 : Répartition sur la topographie de la tumeur**

## V. Prise en charge thérapeutique

### 1. Visite pré anesthésique

- ✓ Tous nos patients ont fait un bilan pré opératoire qui s'est avéré normal fait de :
  - Hémogramme
  - Glycémie
  - Ionogramme complet
  - Albumine
  - Bilan d'hémostase
  - Bilan hépatique
  - Bilan rénal
  - Groupage sanguin
- ✓ Tous nos patients ont eu un accord pour anesthésie avec quelques consignes :
  - 6h de jeun
  - Perfusion de sérum G5% pour éviter l'hypoglycémie
  - Appareil dextro pour surveiller la glycémie
- ✓ Un patient avec des ATCDs pathologiques dans le cadre d'un NEM 1 a eu d'autres consignes ajoutées :
  - PTH en per opératoire
  - Séance d'hémodialyse la veille et le lendemain du geste + bilan post dialyse
  - HSHC en péri opératoire : couverture de geste par 50mg/6h
  - Prévenir l'hypocalcémie iatrogène en dosant Ca<sup>2+</sup> a H7 et H24
  - Suivi post opératoire en réanimation chirurgicale

## **2. Traitement médical**

- ✓ Le traitement symptomatique a été instauré chez trois patients, soit 43% des cas :
- ✓ Trois patients ont été mis sous corticoïde, soit 43%% des cas.
- ✓ Un patient a été mis sous diazoxide, soit 14% des cas.

## **3. Traitement chirurgical**

- ✓ La chirurgie a été faite chez 100% des cas.

### **3. 1 Voie d'abord chirurgicale**

- La voie d'abord pour tous nos patients était une incision médiane sus ombilicale, soit 100% des cas.
- Aucun patient n'a eu de chirurgie coelioscopique.

### **3. 2 Exploration chirurgicale :**

- ✓ **Inspection et palpation :**
  - Tous nos patients ont bénéficié d'une exploration manuelle par inspection et palpation et a été concluante dans 100% des cas.

**Tableau VI: Tableau regroupant les différents résultats perçus au cours de l'exploration chirurgicale**

<b>Résultats de l'exploration manuelle</b>	
<b>Patient 1</b>	Tumeur lenticulaire de 1x1 cm siégeant au niveau de la queue du pancréas au contact du hile splénique.
<b>Patient 2</b>	Masse au niveau de l'isthme pancréatique de 2x2cm de consistance ferme et a développement postérieur . Présence de nodule du segment III du foie d'environ 0.3cm.
<b>Patient 3</b>	Masse tissulaire au niveau de la face antérieure de l'isthme du pancréas de 2x2 cm.
<b>Patient 4</b>	Tumeur au dépend de la face antérieure de la queue du pancréas de 2x1cm au contact du pédicule splénique.
<b>Patient 5</b>	Lésion nodulaire arrondie 2x2cm au niveau du corps du pancréas .
<b>Patient 6</b>	Nodule de la tête du pancréas de 1x1.5 cm à développement postérieur, de consistance ferme, arrivant au contact de VMS, de l'artère splénique et de l'artères pancréatico-duodénale antérosupérieur avec plan de clivage. Vésicule biliaire siège d'un macro calcul à paroi fine avec VBP et CC de calibre normal . Multiples adénopathies mésentériques au niveau de la grande courbure gastrique et l'artère splénique. HPM et SPM homogène.
<b>Patient 7</b>	Lésion nodulaire au niveau du queue de pancréas de 2x2 cm.

✓ **Echographie peropératoire :**

- Echographie peropératoire n'a été réalisée chez aucun patient de notre série.

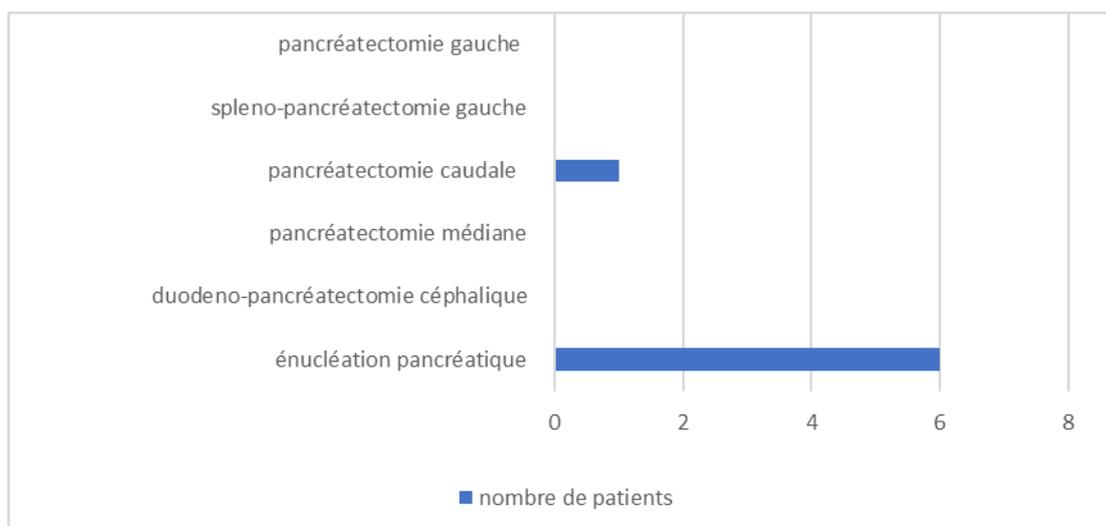
✓ **Monitoring peropératoire de la glycémie :**

- Monitoring peropératoire de la glycémie a été réalisé chez tous les patients de notre série.

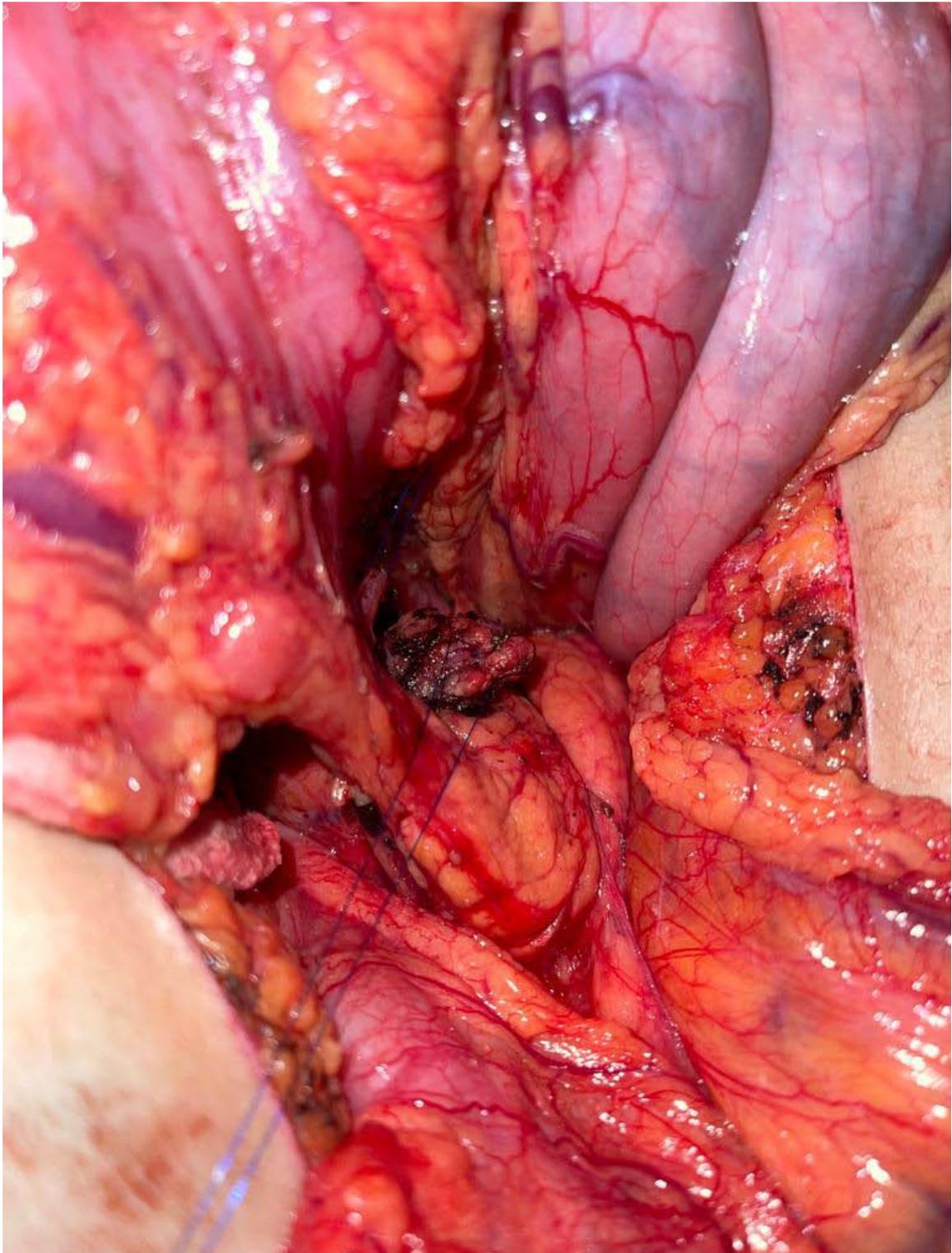
### **3.3 Geste chirurgical**

- Six patients ont bénéficié d'une énucléation pancréatique, soit 86% des cas :
  - Décollement gastro colique
  - Enucléation du nodule
  - Mise en place d'un surgicel au niveau du lit de résection
  - Drainage par drain de Redon en regard du siège de la résection

- Hémostase assurée
- Au cours du même geste d'énucléation :
  - Une patiente a bénéficié d'une résection d'un nodule du segment III du foie , lors de l'énucléation pancréatique, objectivé par l'exploration chirurgicale avec des marges de résection de 1cm.
  - Une patiente a bénéficié d'une dissection de la tumeur en contact de la veine splénique lors de l'énucléation pancréatique .
  - Une patiente a bénéficié d'une cholécystectomie rétrograde après ligature et section de l'artère et du canal cystique.
  - Une patiente a bénéficié d'une biopsie d'une adénopathie le long de l'artère splénique et d'adénopathies de la grande courbure gastrique .
- Un seul patient a bénéficié d'une pancréatectomie caudale, soit 14% des cas :
  - Décollement gastro colique
  - Dissection laborieuse de la tumeur
  - Pancréatectomie caudale au bistouri électrique avec préservation splénique
  - Fermeture de la tranche de section
  - Drainage par deux drains de Redon
  - Hémostase assurée



**Figure16 : Techniques de chirurgie pour le traitement d'insulinome**



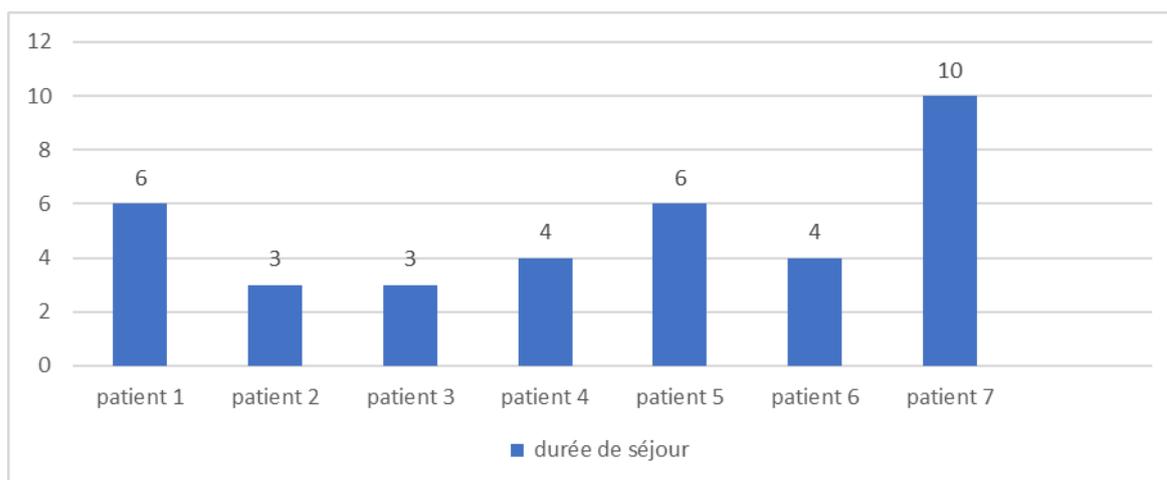
**Figure 17:** Vue per-opératoire d'un insulinome au niveau de la tête du pancréas (tumeur marquée par le fil)

#### **4. Traitement post opératoire immédiat :**

- Tous nos patients ont eu une prise en charge en réanimation post opératoire qui a consisté en :
  - Position demi assise
  - Oxygénothérapie
  - Apports vasculaires hydroélectrolytiques
  - Analgésie multimodale :
    - Paracétamol 1g/6h
    - Néfopam 80mg/24h en SAP
  - Prévention de la maladie thromboembolique par HBPM
  - Protection gastrique : IPP 40mg/j
- Un patient a fait une hémodialyse à cause de son IRCT.
- On a surveillé la glycémie capillaire post opératoire de tous nos patients soit 100% des cas. 6 patients avaient une glycémie normale, soit 86% des patients .et une seule patiente avait une glycémie perturbée, soit 14% des cas , et a été mis sous un schéma de correction par insuline.

#### **5. Durée d'hospitalisation :**

Les patients ont séjourné dans le service de chirurgie viscérale de l' hôpital ARRAZI – CHU Mohammed VI de Marrakech après le geste chirurgical pendant une durée moyenne de 5j,avec des extrêmes allant de 3 jours à 10 jours.



**Figure18:** La durée de séjour de chaque patient dans notre série d'étude

## VI. Anatomie pathologique

### 1. Grade et classification selon OMS

- Les résultats ont classé les TNEP en TNE bien différenciée grade 2 pour 5 patients (71% des cas) et TNE bien différenciée grade 1 pour 2 patients (29% des cas).

### 2. Indice mitotique

- Indice mitotique est de moyenne de 1,5 mitose /10 champs .

**Tableau VII : Indice mitotique de chaque patient**

Patients	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Indice mitotique	2mitose /10 champs	1mitose /10 champs	3mitose /10 champs	2 mitoses /10 champs	2 mitoses /10 champs	1mitose /10 champs	1mitose /10 champs

### **3. Immunohistochimie**

- Dans notre série de cas, ils avaient une expression de :
  - Synaptophysine chez tous les patients avec un taux de positivité de 100% .
  - Chromogranine A chez tous les patients avec un taux de positivité de 100%.
- L'indice Ki67 :

**Tableau VIII : Indice Ki67 de chaque patient**

<b>Patients</b>	<b>Patient1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Patient 4</b>	<b>Patient 5</b>	<b>Patient 6</b>	<b>Patient 7</b>
Indice ki67	2%	10%	1%	12,5%	2%	3%	2%

## **VII. Suites post opératoires**

- Parmi nos patients, cinq d'entre eux ont présenté une complication après l'intervention chirurgicale, soit 71% des cas, tandis que deux patients ont eu une évolution post-opératoire favorable, soit 29% des cas .

### **1. Mortalité opératoire :**

- La mortalité opératoire était nulle dans notre série

### **2. Morbidité opératoire :**

#### **2. 1 Complications immédiates :**

##### **a. Pancréatite post-opératoire :**

- Elle a été observée chez 2 patients, soit 29% des cas.

- ✓ Chez un patient de sexe masculin âge de 50 ans ,présentant des vomissements et une épigastralgie 4 mois en post-opératoire, la TDM abdominopelvienne a été réalisé dont on a trouvé une infiltration de la graisse épiploïque faisant suspecter une pancréatite stade C.
- ✓ Chez une patiente de sexe féminin âgé de 32 ans , elle a présenté 2 épisodes de pancréatite, 1 mois en post opératoire avec 6 jours d'intervalle entre les deux épisodes ( 1 ère en 13/09/2022 et 2 -ème en 19/09/2022) , en se présentant dans les deux épisodes avec des douleurs épigastriques transfixiantes sans fièvre ni vomissements. Elle a bénéficié d'un TDM qui a objectivé une pancréatite stade C .
- ✓ Les 2 patients ont bénéficié d'une surveillance et traitement médical avec bonne évolution.

**b. Fistules pancréatiques :**

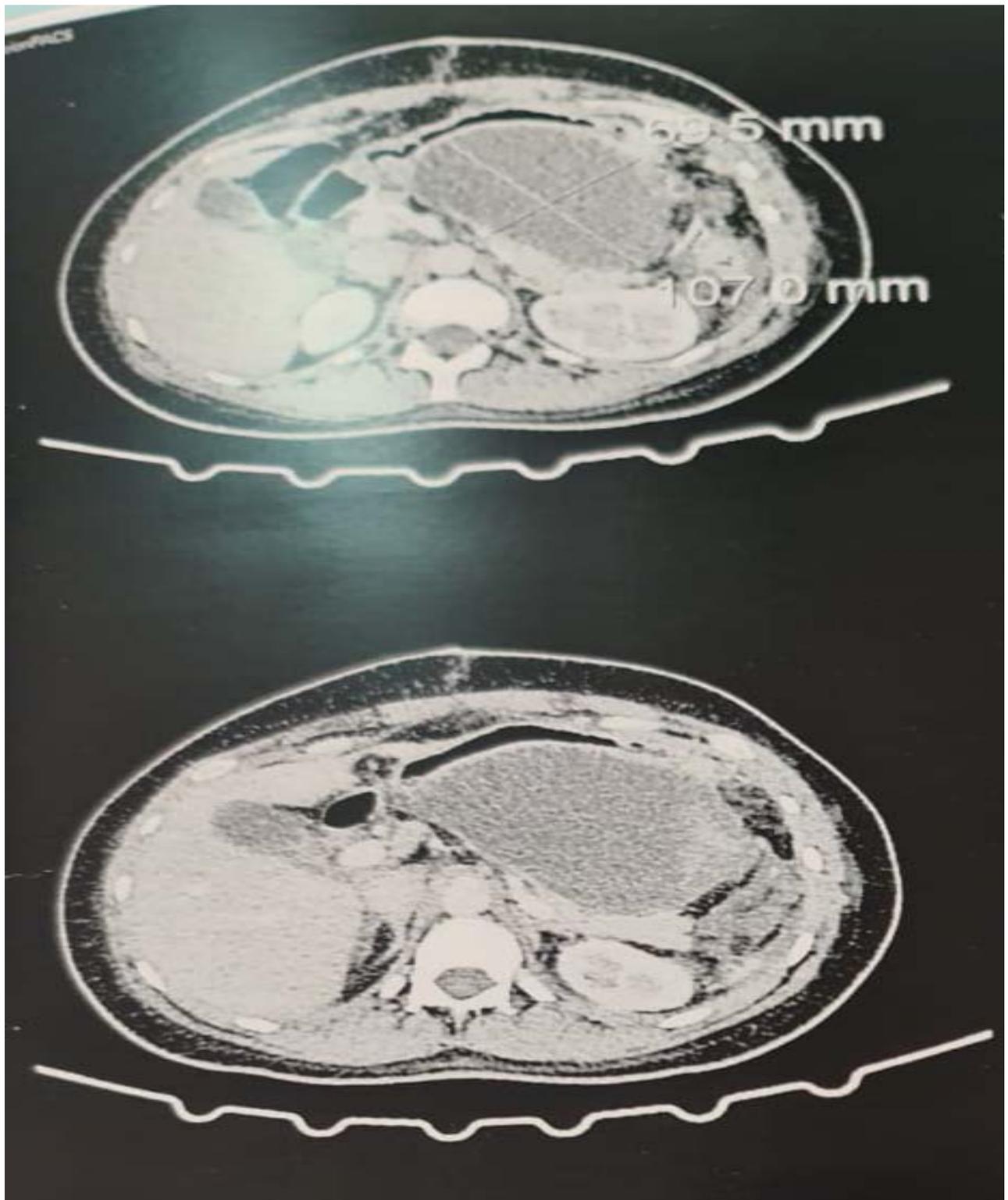
- ✓ Elle a été observée chez un patient, soit 14% des cas.
- ✓ Chez un patient âgé de 38 ans, après avoir l'hospitalisé pour une infection de la paroi après 1 mois en post opératoire , Une TDM abdominale a été demandé pour suspicion de collections pancréatiques dont elle a objectivé des collections et une nécrose organisée pancréatique et extra pancréatique fistulisée a la peau.
- ✓ Une ponction scanno-guidée a été faite 3 semaines après devant la persistance des collections.

**c. Infection post opératoires :**

- ✓ Un seul patient, âgé de 38ans, avait une infection de la paroi avec vomissement bilieux dans un contexte d'altération de l'état générale, un mois en post opératoire.
- ✓ Suite à cette évolution le patient a été hospitalisé et a reçu une antibiothérapie.

**d. Pseudo-kyste de pancréas :**

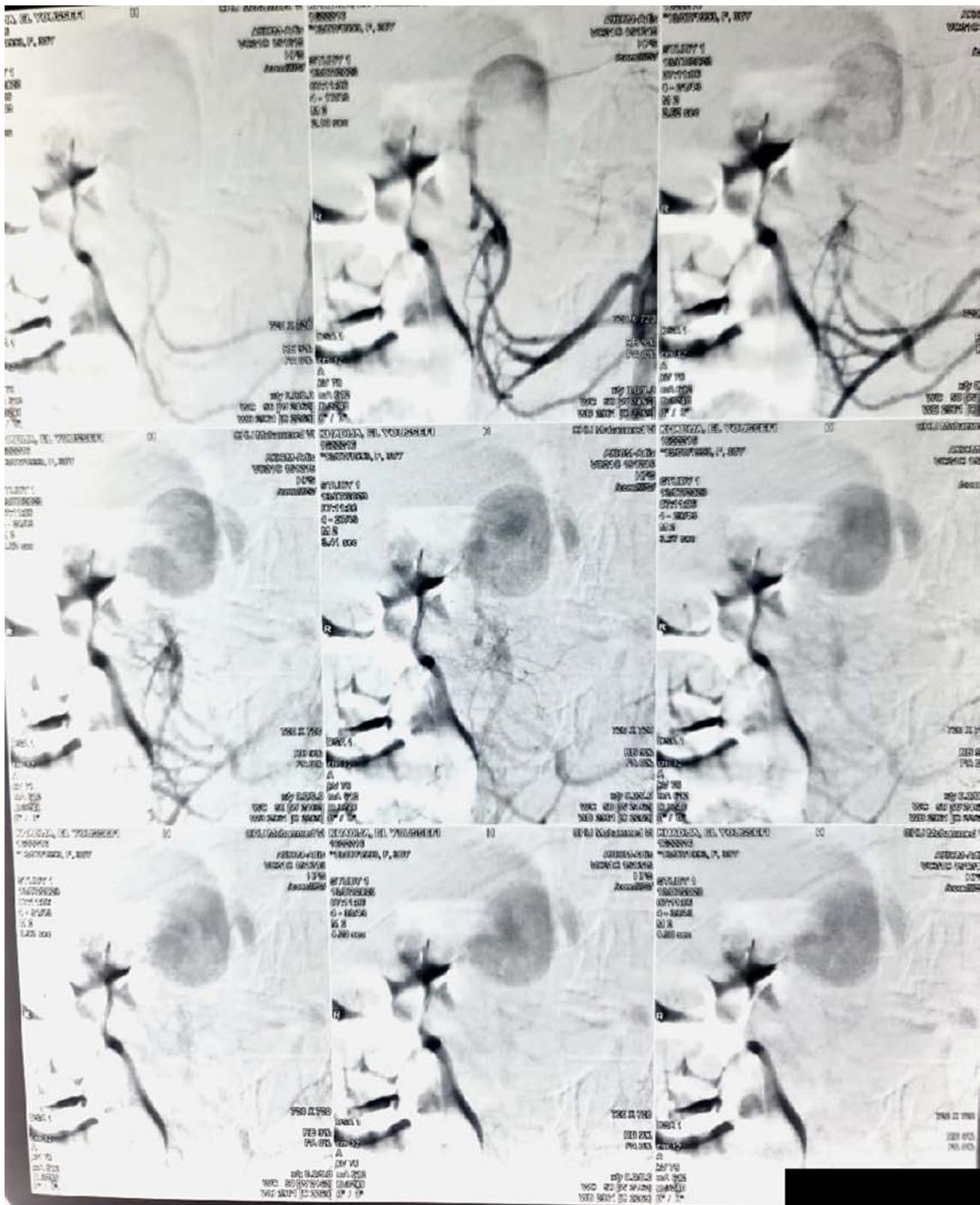
- ✓ Une patiente de sexe féminin âgée de 32 ans a présenté un pseudo-kyste de pancréas 1 mois après l'opération suites à 2 épisodes de pancréatites post opératoires.
- ✓ Une TDM abdominale a été demandé et a objectivé un aspect en faveur d'une formation kystique rétro-gastrique du corps du pancréas refoulant et comprimant l'estomac avec épanchement péritonéal minime et pleural gauche.
- ✓ Elle a bénéficié d'un drainage percutané scanno-guidée de la collection abdominale avec mise en place d'un drain.
- ✓ L'évolution était favorable avec une régression totale de la collection rétro-gastrique avec drain en place .Et régression de l'épanchement péritonéal minime et pleurale gauche.



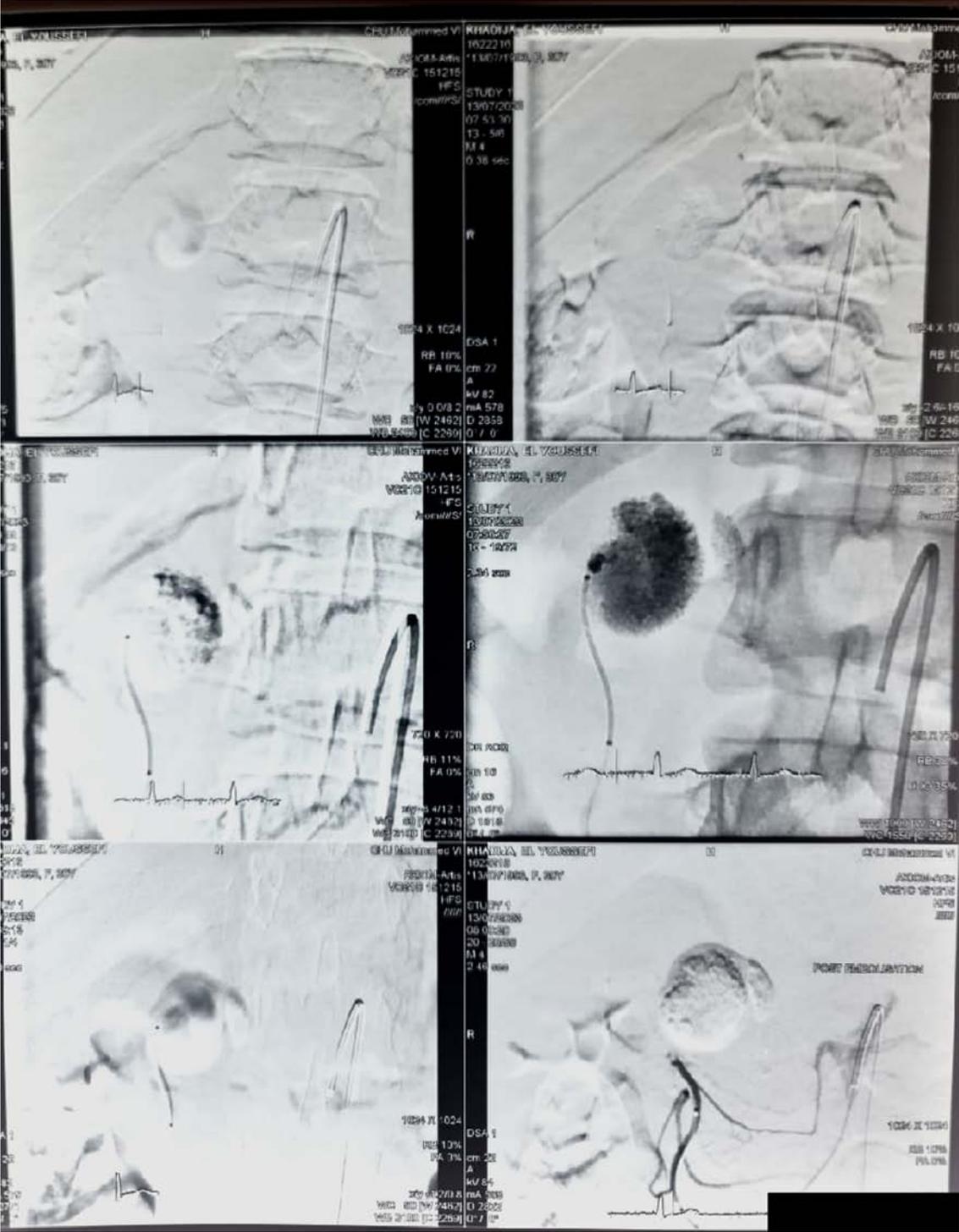
**Figure19:** TDM abdominal montrant un pseudo-kyste du pancréas chez un patient opéré initialement pour une tumeur du corps de pancréas de 20 mm

**e. Accidents hémorragiques :**

- ✓ Une patiente de sexe féminin âgé de 30 ans a présenté un accident hémorragique fait d'hématémèse de moyenne abondance et un sub ictère conjonctival , 1 mois en post opératoire .
- ✓ Patiente a été hospitalisée et mise sous monitoring non invasif et surveillance Clinico- biologique.
- ✓ Le bilan a été marqué par une anémie normocytaire , avec un syndrome hémorragique faite d'hématémèse et épistaxis avec une altération de l'état générale .
- ✓ Une échographie abdominale a été demandé qui s'est avéré sans anomalies.
- ✓ Une FOGD a été fait et a objectivé un saignement actif à travers la papille duodénal.
- ✓ Un angioscanner a été demandé qui objectivé un pseudo-anévrisme compressif de l'artère gastro duodénale et une dilatation des voies biliaires intrahépatiques , la voie biliaire principale était non visualisée vu l'importance des remaniements inflammatoires.
- ✓ La prise en charge a consisté en une embolisation de l'anévrisme par l'équipe de radiologie faite avec contrôle scanographique satisfaisant sans aucune extravasation de PDC ,le sub ictère a été considéré comme une conséquence d'une compression extrinsèque de la VBP par l'anévrisme.
- ✓ L'évolution était favorable avec une hémostase assurée et régression de l'ictère conjonctival .



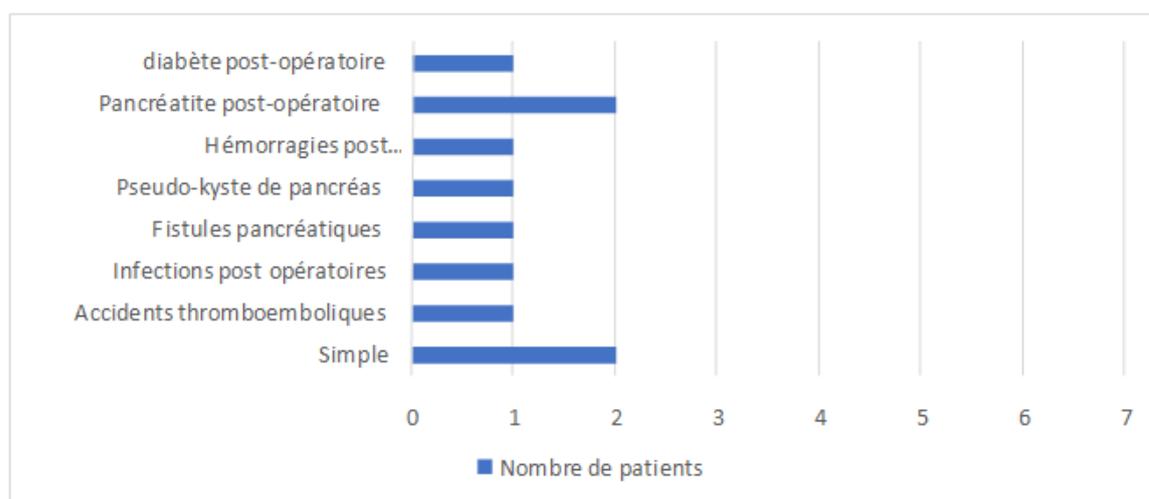
**Figure 20:** Embolisation de l'anévrisme de l'artère gastro-duodénale chez la patiente présentant des hématémèses post énucléation d'un insulinome de la tête du pancréas(A et B)



**Figure 20:** Embolisation de l'anévrisme de l'artère gastro-duodénale chez la patiente présentant des hématémèses post énucléation d'un insulinome de la tête du pancréas (A et B)

**f. Diabète post-opératoire :**

- ✓ Dans une patiente de sexe féminin ,âgé de 54 ans, ayant eu une énucléation de la queue du pancréas, on a objectivé lors de la surveillance glycémique en post opératoire une hyperglycémie à j2 post-op.
- ✓ La patiente a été mise sous un schéma de correction avec Novorapid.
- ✓ La patiente a développé un diabète.



**Figure21: Les suites post-opératoires de nos patients**

**2. 2Complications tardives :**

**a. Les accidents thromboemboliques :**

- ✓ Elles ont été rapportées chez un seul patient soit 14% de cas.
- ✓ Le patient ,homme âgé de 50 ans, a eu une pancréatectomie caudale en 2017 ,a rapporté 4 mois après l'opération des signes de Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs(rougeur, douleur au niveau de la jambe),des vomissements et une épigastralgie , et a bénéficié d'une échodoppler des membres inférieurs, qui s'est avérée sans anomalies, une TDM abdominopelvienne a également été réalisée et a objectivée une

thrombose de la branche portale droite associé à un trouble de perfusion et des multiples infarctus spléniques, et une infiltration de la graisse épiploïque faisant suspecté une pancréatite associé , et une échographie transthoracique qui a objective un thrombus de l'oreillette droite.

- ✓ Le patient a été mis sous un antivitamine k .
- ✓ L'évolution était favorable sous traitement.

**Tableau IVIII: Tableau regroupant les suites post-opératoires dans notre série**

Suites post-opératoire	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Pancréatite post-opératoire	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Accidents hémorragiques	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
Pseudo-kyste du pancréas	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Fistules pancréatiques	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Infections post-opératoires	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Accidents thromboemboliques	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Diabète post-opératoire	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
Simple	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui
Délai de survenue après la chirurgie	114 jours	-	30 jours	2 jours	30 jours	30 jours	-

## **VIII. Suivi à long terme**

- Six cas ont connu une évolution favorable, tandis qu'un seul cas a développé un diabète.

## **IX. Synthèse des observations**

Au cours de notre étude, nous avons identifié sept patients, et nous avons synthétisé leurs observations de la manière suivante :

	Observation 1	Observation 2	Observation 3
<b>Age</b>	50 ans	47ans	38 ans
<b>Sexe</b>	Homme	Femme	Homme
<b>Antécédant</b>	Plaie du scalp post traumatisme il y a 12 ans	Chirurgie mammaire il y a 1 ans Diabète et HTA dans la famille	Prise de corticoïde pendant 1 ans HTA dans la famille
<b>Mode d'installation</b>	Progressive, à distance de repas	Diurne, progressive, à distance de repas	Nocturne, Progressive, à distance de repas, majeure dans le mois de ramadan
<b>Signes cliniques</b>	Caractère récidivant des symptômes d'hypoglycémie, Troubles de conscience avec signes adrénergiques, une douleur épigastrique associée à des céphalées, sensation de faim et asthénie	Malaise et Caractère récidivant des symptômes d'hypoglycémie, Troubles de conscience avec signes adrénergiques, sensation de faim et asthénie	Caractère récidivant des symptômes d'hypoglycémie avec signes adrénergiques, prise de poids importante des céphalées, asthénie, hypotension
<b>Bilans biologiques</b>	Glycémie : 0,42 g Peptide C : 4ng/ml Insulinémie : 30 µU/ml Bilan hormonal normal	Glycémie : 0,35 g Peptide C : 7,12 ng/ml Insulinémie : 100,9 µU/ml Bilan hormonal normal	Glycémie : 0,5 g Peptide C : 3ng/ml Insulinémie : 22,6 µU/ml Bilan hormonal normal

	Observation 1	Observation 2	Observation 3
Test de jeun prolongé	Positif	Positif	Positif
Bilans radiologiques	Echographie abdominal : normal IRM : processus lésionnel de la queue de pancréas de 15 mm OCTREOSCAN : fixation en regard de la queue du pancréas	TDM : processus lésionnel de l'isthme de pancréas de 18mm IRM : processus lésionnel de l'isthme de pancréas de 16 mm	TDM : normal IRM : processus lésionnel de l'isthme de pancréas de 13 mm OCTREOSCAN : fixation en regard de l'isthme du pancréas
Traitement médicale	Diazoxide et corticoïde	Pas de traitement	Pas de traitement
Intervention chirurgical	Pancréatectomie caudale	Enucléation de la tumeur	Enucléation de la tumeur
Anatomie Pathologique	TNEP bien différencié grade 2	TNEP bien différencié grade 2	TNEP bien différencié grade 1
Suite opératoires	Accidents thromboemboliques Pancréatite	Simple	Infection post opératoire Fistule pancréatique
Évolution	Favorable	Favorable	Favorable

	Observation 4	Observation 5	Observation 6	Observation 7
<b>Age</b>	54 ans	32 ans	30 ans	40 ans
<b>Sexe</b>	Femme	Femme	Femme	Homme
<b>Antécédant</b>	Hystérectomie pour fibrome utérin il y a 2 ans Nièce suivie pour néoplasie cervical	Suivi pour dépression en 2015 Suivie pour microkystes sous oestroprogestatifs HTA et cardiopathie chez la famille	Traumatisme de MI manipulé par jebbar Chute avec torsion de la cheville Néoplasie non documente chez un oncle décédé	Macroprolactinome sous traitement et HTA sous traitement IRCT secondaire a une hyperparathyroïdie primaire Insuffisance surrénalienne sous traitement Cholécystectomisé Fr pathologique per trochantérienne et de la tête fémorale
<b>Mode d'installation</b>	Diurne, progressive, à distance de repas	Progressive, à distance de repas, tout au long de la journée	Diurne, progressive, à distance de repas	Nocturne Progressive, à distance de repas, aggrave au cours de la journée
<b>Signes cliniques</b>	Caractère récidivant des symptômes d'hypoglycémie avec signes adrénrgiques, prise de poids importante des céphalées et malaise	Caractère récidivant des symptômes d'hypoglycémie avec signes adrénrgiques et asthénie	Crise convulsive et Caractère récidivant des symptômes d'hypoglycémie avec signes adrénrgiques, céphalées, vertige, brouillards visuels et prise de poids importante	Crise convulsive et Caractère récidivant des symptômes d'hypoglycémie, Troubles de conscience avec signes adrénrgiques, une douleur épigastrique associe à des céphalées et asthénie

	Observation 4	Observation 5	Observation 6	Observation 7
Bilans biologiques	Glycémie : 0,2 g Peptide C : 5,4ng/ml Insulinémie : 46,7 μU/ml Bilan hormonal normal	Glycémie : 0,28 g Peptide C : 3,24ng/ml Insulinémie : 19,05 μU/ml	Glycémie : 0,37 g Peptide C : 5,46ng/ml Insulinémie : 49,2 μU/ml Bilan hormonal normal	Glycémie : 0,3 g Peptide C : 6,46ng/ml Insulinémie : 20,67 μU/ml Bilan hormonal normal
Test de jeun prolongé	Positif	Positif	Positif	Positif
Bilans radiologiques	TDM : normal IRM : processus lésionnel de la queue de pancréas de 13 mm	IRM : processus lésionnel du corps de pancréas de 20 mm OCTREOSCAN : fixation en regard du corps du pancréas	IRM : processus lésionnel de la tête de pancréas de 13 mm	TDM : lésion nodulaire calcifiée de la queue du pancréas de 17 mm OCTREOSCAN : absence d'hyperfixation pathologique en regard du nodule de la queue du pancréas sous réserve de faux négatifs possibles de l'examen pour les tumeurs neuro endocrines calcifiées
Traitement médicale	Pas de traitement	Corticoïde	Pas de traitement	Corticoïde Anti hypertenseur Inhibiteur de la prolactine
Intervention chirurgical	Enucléation de la tumeur	Enucléation de la tumeur	Enucléation de la tumeur	Enucléation de la tumeur

	Observation 4	Observation 5	Observation 6	Observation 7
Anatomie Pathologique	TNEP bien différencié grade 2	TNEP bien différencié grade 1	TNEP bien différencié grade 2	TNEP bien différencié grade 2
Suite opératoires	Diabète post opératoire	Faux kyste de pancréas Pancréatite	Hémorragies post pancréatectomie	Simple
Évolution	Diabète	Favorable	Favorable	Favorable



*DISCUSSION*



## **I. Rappel anatomique :**

Le pancréas, un organe glandulaire, remplit des fonctions à la fois endocrines et exocrines pour maintenir l'équilibre métabolique en produisant des hormones régulant la glycémie et des enzymes essentielles à la digestion. Au cours de son développement embryonnaire, le pancréas émerge de la couche endodermique de l'intestin embryonnaire sous la forme de deux bourgeons, qui deviennent ultérieurement le pancréas dorsal et ventral. Ces bourgeons se repositionnent progressivement jusqu'à fusionner et former le pancréas mature.

Sous l'influence de signaux de développement spécifiques, les cellules progénitrices du pancréas adoptent différentes destinées, devenant soit des cellules acineuses, soit des cellules endocrines, soit des cellules canalaire. Les cellules endocrines ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\delta$ ) sécrètent des hormones telles que l'insuline, le glucagon et la somatostatine dans la circulation sanguine pour réguler la glycémie. Cette fonction homéostatique assure que les besoins métaboliques des divers tissus et organes sont satisfaits.

Les cellules exocrines du pancréas se divisent en deux catégories. Les cellules acineuses produisent des enzymes telles que le trypsinogène, le chymotrypsinogène, la lipase et l'amylase, qui sont déversées dans le canal pancréatique. Ces enzymes sont ensuite acheminées vers l'intestin grêle, où elles facilitent la digestion des macromolécules alimentaires, notamment les protéines, les glucides et les lipides. Les cellules ductales du pancréas, qui constituent le deuxième type de cellules exocrines, sont organisées en tubes ramifiés et assurent le transport des enzymes produites par les cellules acineuses vers le duodénum. De plus, elles sécrètent du bicarbonate, contribuant ainsi à neutraliser l'acidité de l'estomac.(3)

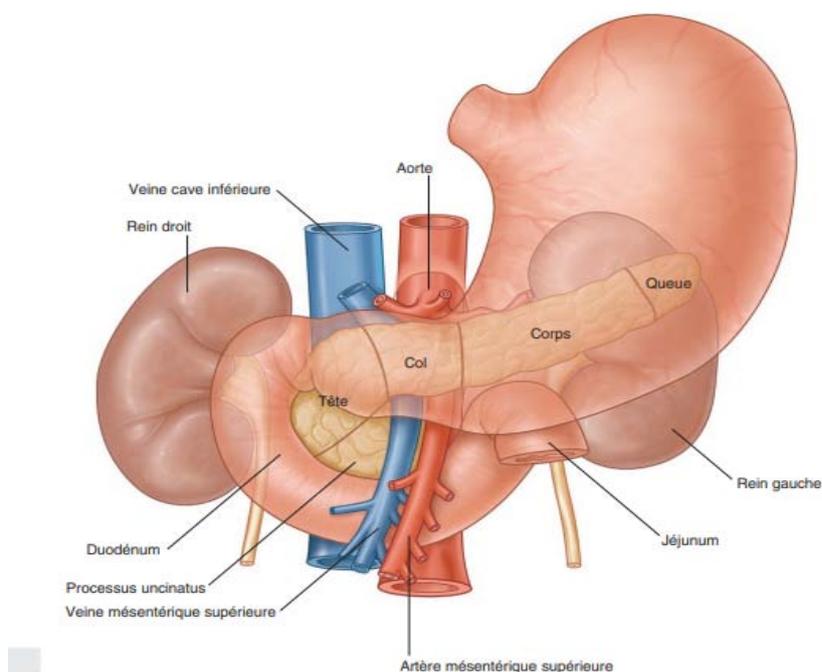
### **1. MORPHOLOGIE EXTERNE :**

Le pancréas est un organe de couleur jaune rosée qui est enveloppé dans une fine capsule conjonctive. Sa structure se compose de lobules bien visibles à la surface, et il a une

texture ferme mais est notablement friable et fragile. Des séparations conjonctives et graisseuses séparent ces lobules, avec une augmentation notable de ces dernières chez les individus obèses. Lorsque vu dans un plan frontal, le pancréas présente un axe oblique vers le haut et la gauche. Dans un plan horizontal, il a une forme concave à l'arrière et est adossé aux vertèbres lombaires L1 et L2. Il est aplati d'avant en arrière et mesure environ 2 cm d'épaisseur, 20 cm de longueur, et 5 cm de hauteur au niveau de la tête. Son poids varie généralement entre 60 et 80 grammes.(4)

On peut distinguer quatre parties du pancréas, de droite à gauche :

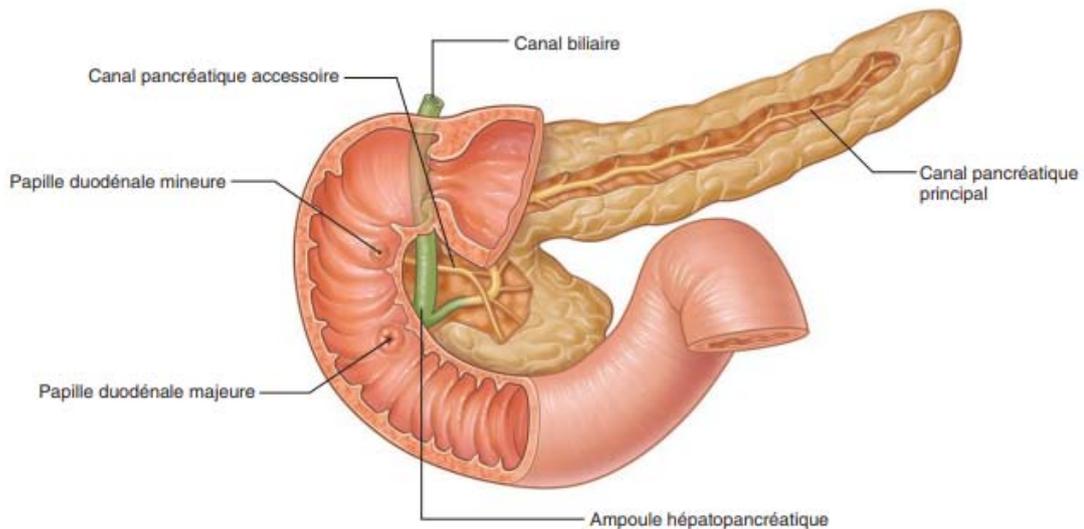
- Tête du pancréas
- Col ou isthme du pancréas
- Corps du pancréas
- Queue du pancréas



**Figure22: Anatomie du pancréas(5)**

Le pancréas comporte deux conduits excréteurs, mesurant entre 2 et 4 millimètres de diamètre, qui résultent du développement embryologique de la glande(4) :

- Canal de Wirsung
- Canal de Santorini



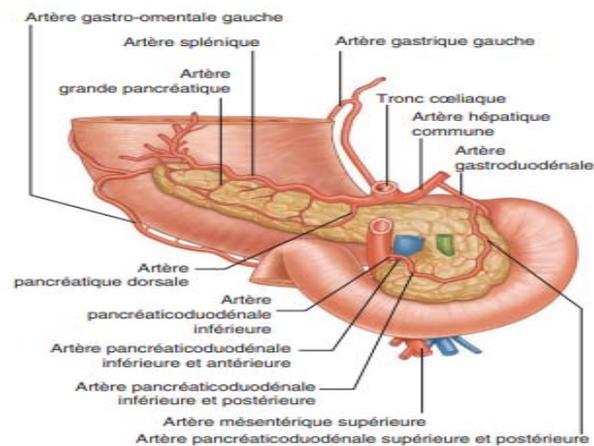
**Figure23: Système canalaire du pancréas(5)**

## 2. VASCULARISATION ET INNERVATION :

### 2.1 Vascularisation artérielle

Elle est représentée par :

- Artère pancréatico–duodénale gauche .
- Artères pancréatico–duodénales droites : supérieure et inférieure .
- Rameaux pancréatiques de l'artère splénique.
- Artère pancréatique inférieure : branche de l'artère mésentérique supérieure . (6)

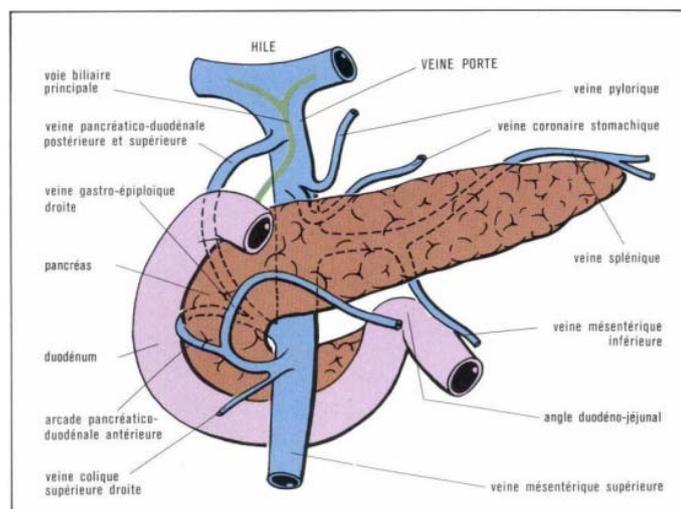


**Figure24:** Vascularisation artérielle du pancréas(5)

## 2. 2 Vascularisation veineuse

Le drainage veineux de la tête se fait vers la veine porte et la veine mésentérique supérieure par des arcades formées par :

- Une veine postérieure et supérieure qui se draine dans la veine porte.
- Deux veines postérieures et inférieures qui se drainent dans la veine mésentérique supérieure.
- Une veine antérieure et supérieure qui se drainent dans le tronc gastrocolique de Henlé puis dans la veine mésentérique supérieure. (7)

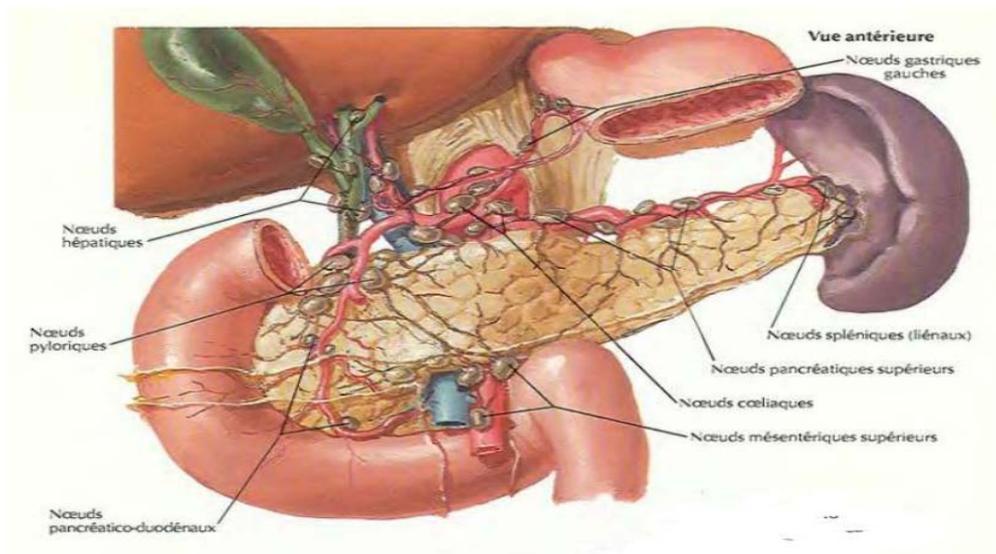


**Figure25:** Vascularisation veineuse du pancréas(8)

### **2.3 Le drainage lymphatique :**

Ils commencent à la limite des lobules. Les vaisseaux lymphatiques aboutissent :

- Aux ganglions de la chaîne splénique.
- Aux ganglions rétro-pyloriques, sous-pyloriques, et duodéno-pancréatiques.
- Aux ganglions de la chaîne mésentérique supérieure.(6)



**Figure26: Vue antérieure des nœuds lymphatiques du pancréas(7)**

### **2.4 Innervation**

- L'innervation du pancréas provient du plexus coeliaque, et du plexus mésentérique supérieur, elle est de type :
  - ✓ Sécrétoire qui dépend des nerfs sympathiques et parasymphatiques.
  - ✓ Sensitive qui est recueillie par les nerfs splanchniques.
- Composé par :
  - ✓ Les ganglions coeliaques ou semi-lunaires de part et d'autre de l'origine du tronc coeliaque .
  - ✓ Les ganglions mésentériques supérieurs de part et d'autre de l'origine de l'artère mésentérique supérieure .
  - ✓ les ganglions aortico-rénaux, en avant de l'origine des artères rénales.(4,6)

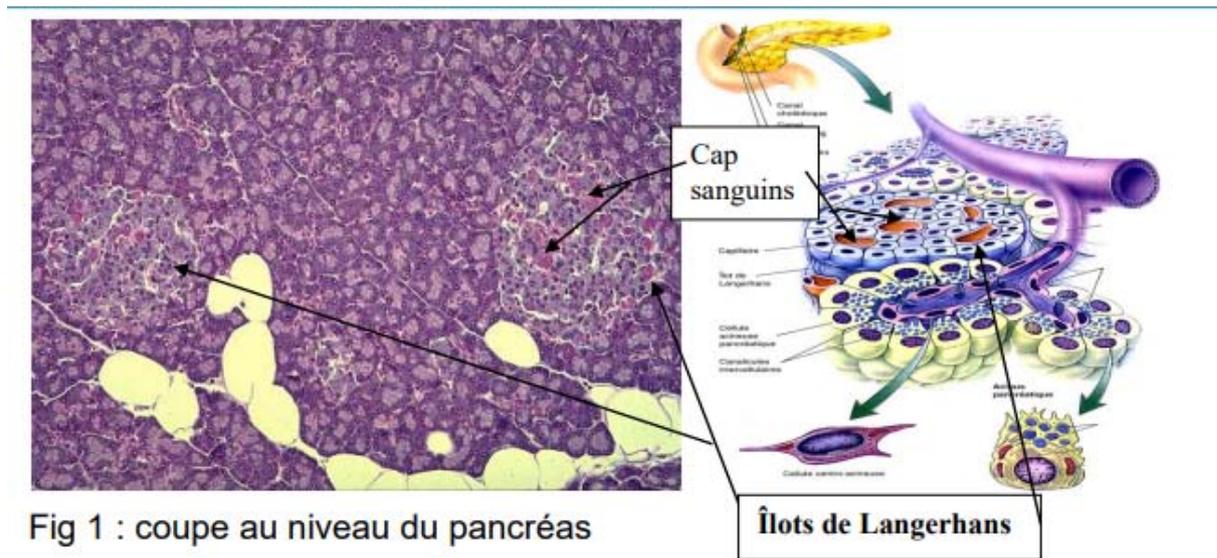
## II. HISTOLOGIE ET CYTOLOGIE :

Le pancréas est un organe complexe présentant une structure caractérisée par des lobules séparés par du tissu conjonctif. À l'intérieur de ces lobules, on trouve principalement des structures appelées acini, qui constituent environ 85 % de la masse totale du pancréas. Les cellules qui composent les acinis sont responsables de la synthèse et du stockage des enzymes pancréatiques. Elles sont identifiables par leur cytoplasme granulaire de couleur rose.

La fonction principale de ces cellules acineuses est la sécrétion enzymatique, une fonction exocrine, qui consiste à libérer des enzymes digestives. Ces enzymes sont acheminées à travers un réseau de canaux excréteurs, passant d'abord par les canaux intra lobulaires, puis interlobulaires, et enfin les canaux collecteurs. Ces canaux sont revêtus de cellules cubiques ou cylindriques qui jouent un rôle dans la sécrétion d'eau, de chlore et de bicarbonates, contribuant ainsi au processus digestif.

Le pancréas possède également une composante endocrine, qui se compose des îlots de Langerhans disséminés au sein du tissu pancréatique. Bien que ces îlots ne représentent qu'environ 1 à 2 % de la masse totale du pancréas, ils sont cruciaux. Les cellules des îlots de Langerhans se distinguent par les hormones qu'elles produisent, notamment l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique (PP). Ces hormones régulent la glycémie et d'autres processus métaboliques dans l'organisme.(4)

Sur des coupes de pancréas traitées avec des techniques de routine, les îlots de Langerhans apparaissent comme des petites plages arrondies de (100 à 200 micromètres de diamètre plus claires que le reste du parenchyme pancréatiques. Disposés sans ordre et en nombre variable entre les formations glandulaires du pancréas exocrine (acini et conduits excréteurs). Chez l'homme le nombre d'îlots de Langerhans est variable de 200 000 à 2 000 000, prédominant au niveau des lobules de la queue du pancréas.(9)

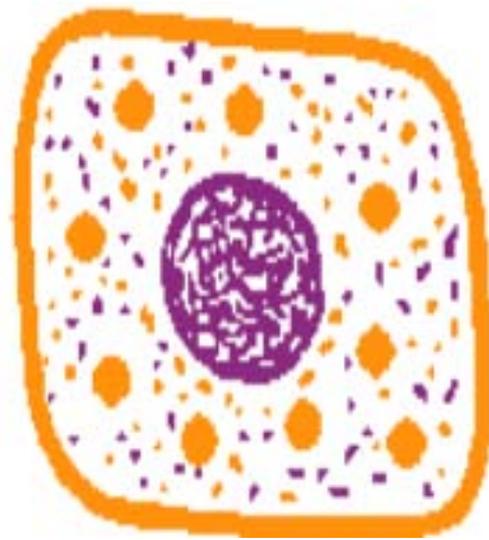


**Figure27:** Coupe histologique du pancréas(9)

Des méthodes cytochimiques et immuno- histochimiques associés aux études de microscopie électronique ont permis de distinguer différents types cellulaires avec des anticorps spécifique anti insuline, anti glucagon anti somatostatine, anti polypeptides pancréatique ou par leur observation au microscopie électronique en particulier par l'aspect et la taille de leurs grains de sécrétion dont les plus important sont :

➤ Les cellules A ou  $\alpha$  :

Ils représentent 20 % des îlots et sont les plus volumineuses, sécrètent le glucagon. A disposition périphérique surtout au niveau de la queue du pancréas.



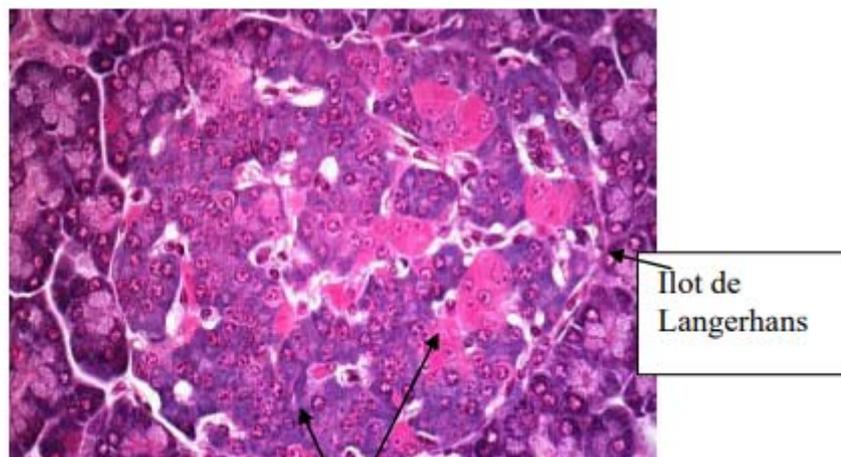
**Figure28:Cellule A(9)**

➤ Les cellules B ou  $\beta$  :

Ces cellules représentent la majorité, soit 70 %, des îlots de Langerhans. Elles sont de taille plus réduite que les cellules  $\alpha$  et ont la capacité de sécréter de l'insuline. Ces cellules sont réparties dans tout le pancréas et se trouvent généralement en profondeur au sein des îlots de Langerhans



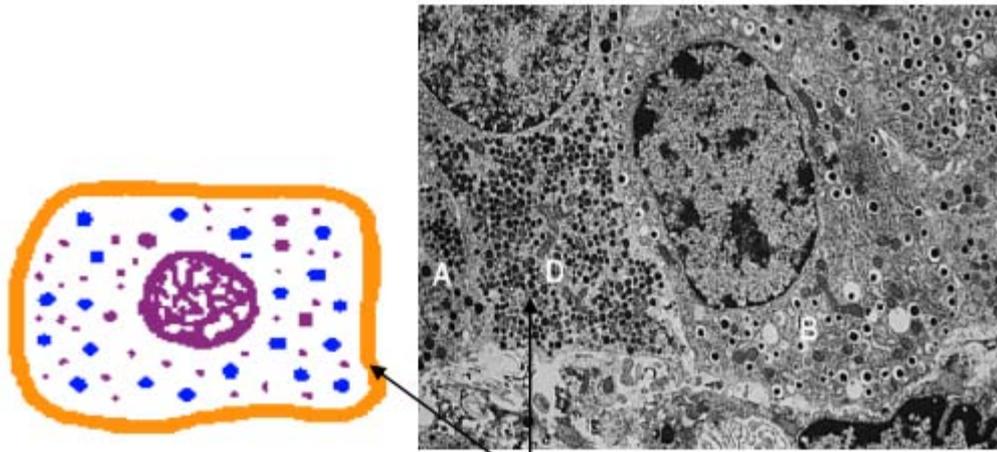
En bleuté : cellules B  
En rouge : cellules A



**Figure29:Cellule B(9)**

➤ Les cellules D ou  $\delta$  :

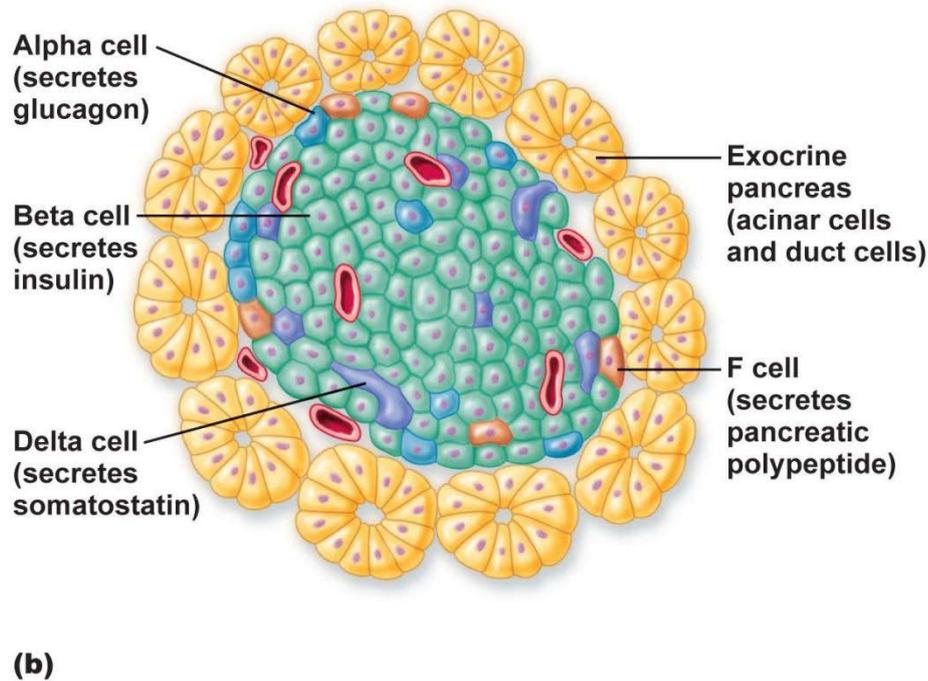
Ils représentent 5 % des îlots. Ce sont des cellules de grande taille, sécrète la somatostatine ou SRIF (somatotropin release inhibiting factor).



**Figure30: Cellule D(9)**

➤ Les cellules F :

Ils représentent 5 % des îlots, principalement situés au niveau de la tête du pancréas. Elles sécrètent le polypeptide pancréatique (PP)(10) .Elles ne sont identifiables que par immunohistochimie.



**Figure 31**: Les cellules endocrines et exocrines du pancréas (11)

### III. PHYSIOLOGIE DU PANCREAS ENDOCRINE :

La portion endocrine ne représente que 1 à 2 % de la masse totale de l'organe. Malgré leur faible nombre, les cellules des îlots de Langerhans remplissent des fonctions indispensables dans l'homéostasie du glucose. Les îlots, qui sont richement vascularisés, reçoivent environ 10 à 15 % du débit sanguin total du pancréas, malgré leur petite population cellulaire.(12)

Parmi les quatre types majeurs de cellules endocrines, les cellules  $\beta$  sont prédominantes, constituant environ 80 % de la population totale des cellules des îlots. Les quatre types de cellules des îlots sont disposés selon un schéma bien défini, de sorte que les cellules  $\beta$  sont situées au centre, entourées de cellules  $\alpha$  et  $\delta$  en périphérie de l'îlot. Le flux sanguin se déplace du centre de l'îlot vers la périphérie ; cette disposition unique permet une interaction paracrine entre les cellules à l'intérieur des îlots. Grâce à cette disposition, les cellules  $\beta$  sont

exposées à de fortes concentrations d'insuline afin de réguler précisément la libération de glucagon et de somatostatine, respectivement.(12)

Les cellules  $\beta$  et  $\delta$  sont réparties dans l'ensemble du pancréas ; les cellules  $\alpha$  sont exclusivement situées dans la queue, le corps et la partie supérieure de la tête du pancréas. Les cellules F, également appelées cellules PP, qui produisent le polypeptide pancréatique, se trouvent dans les parties moyennes et inférieures de la tête du pancréas.(12)

La fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques est de synthétiser et de libérer de l'insuline, une hormone peptidique bien connue pour être anabolique. Elle abaisse les taux de glucose dans le sang en favorisant la capture du glucose par les tissus périphériques tels que les tissus adipeux et musculaires, tout en réprimant la production de glucose par le foie. La pré(pro)insuline est clivée en (pro)insuline lors de son insertion dans le réticulum endoplasmique. (Pro)insuline est composée d'une chaîne  $\beta$  amino -terminale et d'une chaîne  $\alpha$  carboxy -terminale, ainsi que d'un peptide de liaison, appelé C-peptide, entre les chaînes. Le C-peptide permet le repliement correct de la molécule d'insuline et la formation de liaisons disulfure entre la chaîne  $\alpha$  et la chaîne  $\beta$ . Dans le réticulum endoplasmique, la (pro)insuline est clivée par une endopeptidase spécifique appelée convertase de prohormone en insuline mature. L'élimination du C-peptide expose l'extrémité de la chaîne d'insuline et permet ainsi son interaction avec les récepteurs de l'insuline, Le C-peptide libre et l'insuline mature sont emballés dans des granules sécrétoires dans l'appareil de Golgi des cellules  $\beta$ , puis libérés dans le sang par exocytose. Seulement environ 5 % des granules sont rapidement libérables ; la plupart des granules (> 95 %) sont réservés et nécessitent une modification chimique supplémentaire pour devenir rapidement libérables. Ainsi, seule une petite proportion d'insuline peut être libérée par les cellules  $\beta$  en cas de stimulation maximale.(12)

## **1. Insuline**

### **1.1 Structure et biosynthèse**

L'insuline est une protéine composée de 52 acides aminés, avec un poids moléculaire de 6000 kD. Elle est constituée de deux chaînes, A et B, qui sont reliées par deux ponts disulfures. La synthèse de l'insuline se déroule dans les ribosomes des cellules  $\beta$ . Elle est ensuite transportée vers l'appareil de Golgi, où elle est stockée dans des granules. Initialement, l'insuline est produite sous forme de proinsuline, puis libérée par exocytose. Elle circule dans le sang, mais elle est rapidement dégradée par les reins, le foie et les tissus cibles.(10)

### **1.2 Effets physiologiques**

L'insuline exerce principalement son action sur les glucides, mais elle a également des effets sur les protéines et les lipides. Elle favorise l'entrée du glucose dans de nombreuses cellules (muscles, reins, adipocytes, globules blancs) en utilisant un transporteur de glucose appelé GluT-4. Cependant, dans d'autres cellules (foie, système nerveux, globules rouges), le glucose pénètre de manière passive. L'insuline stimule la formation de glycogène dans le foie et les muscles en activant la glycogène-synthétase, ainsi que la glycolyse musculaire. Elle inhibe également la glycogénolyse. Globalement, l'insuline provoque une réduction de la glycémie, ce qui se traduit par une diminution du glucose dans le sang et l'arrêt de sa libération par le foie. De plus, elle favorise la synthèse des lipides à partir du pyruvate ou de l'acétate activé sous forme d'acétyl-CoA, conduisant à la formation d'acides gras. En outre, elle encourage la synthèse des protéines.(10)

### **1.3 Régulation**

La sécrétion d'insuline est stimulée principalement par la concentration sanguine de glucose, qui représente le principal facteur déclenchant. Cependant, d'autres éléments tels que les acides aminés, les acides gras libres, la sécrétine, la pancréozymine, le glucagon et le

système nerveux parasympathique peuvent également la stimuler. En revanche, des substances telles que la somatostatine, les catécholamines et le système nerveux sympathique ont un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline.(10)

## **2. Glucagon**

### **2.1 Structure et biosynthèse**

Le glucagon est une hormone polypeptidique principalement sécrétée par les cellules  $\alpha$  présentes dans les îlots de Langerhans. À l'origine, le pro glucagon est stocké dans des granules de sécrétion et ne se transforme en glucagon qu'en réponse à des signaux de stimulation de la sécrétion endocrine. Une fois libéré, le glucagon circule dans le sang sous forme libre. Sa demi-vie est relativement courte, et ses effets sont en opposition avec ceux de l'insuline.(10)

### **2.2 Effets physiologiques**

Contrairement à l'insuline, le glucagon est une hormone de nature catabolique, dont l'effet global consiste à mobiliser les substrats énergétiques stockés dans le foie et les tissus adipeux. Il agit de la manière suivante :

- En tant qu'hormone hyperglycémisante, le glucagon favorise à la fois la glycolyse (dégradation du glycogène) et la néoglucogenèse (synthèse de glucose à partir de sources non glucidiques).
- En ce qui concerne les lipides, le glucagon entraîne la libération d'acides gras libres dans la circulation sanguine tout en inhibant l'acide gras synthétase, ce qui favorise la lipolyse (dégradation des graisses).
- Sur le plan cardiaque, cette hormone induit une accélération du rythme cardiaque, augmentant ainsi le débit sanguin et la consommation d'oxygène.
- De plus, le glucagon stimule la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des Langerhans, bien que cela puisse sembler contradictoire avec son rôle principal.(10)

### **2. 3 Régulation**

La sécrétion de glucagon est étroitement régulée par la concentration de glucose dans le sang, ainsi que, dans une moindre mesure, par celle des acides aminés.(10)

## **3. Somatostatine**

### **3. 1 Structure et origine**

La somatostatine est une hormone constituée de 14 acides aminés, produite en grande quantité par les cellules D où situées dans les îlots de Langerhans. De plus, sa sécrétion provient de certaines cellules de l'hypothalamus, ainsi que des cellules épithéliales de la paroi de l'estomac et de l'intestin.(10)

### **3. 2 Effets physiologiques**

La somatostatine exerce diverses actions physiologiques :

- Dans le système nerveux, de nombreuses cellules produisent de la somatostatine, qui agit en tant que neurotransmetteur synaptique. Son influence dans la circulation sanguine est limitée, car elle est rapidement dégradée, avec une demi-vie de seulement 2 minutes.
- Elle a un effet inhibiteur sur la sécrétion de l'hormone de croissance, de l'hormone thyroïdienne (TSH) et de la prolactine.
- Dans les îlots de Langerhans, elle exerce une inhibition sur la sécrétion du glucagon, de l'insuline, ainsi que de sa propre sécrétion, opérant ainsi un rétrocontrôle négatif.
- Dans le tractus digestif, la somatostatine inhibe la sécrétion de certaines substances telles que la gastrine, la pancréozymine, la sécrétine et le VIP (polypeptide vasoactif intestinal). De plus, elle ralentit la sécrétion du suc gastrique et du suc intestinal.(10)

### **3. 3 Le polypeptide pancréatique**

Le rôle le plus vraisemblable du polypeptide pancréatique semble être une inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine. Sa libération est augmentée après les repas mais ne semble pas étroitement reliée au métabolisme des glucides. Il aurait de plus deux rôles accessoires(10) :

- Il augmente la motricité intestinale.
- Il diminue la tension artérielle (vasodilatation)

## **IV. Physiopathologie**

Normalement la biosynthèse de l'insuline se produit dans le réticulum endoplasmique (RE). La pré-pro-insuline se convertit en proinsuline dans le RE. Dans les cellules bêta pancréatiques normales, la conversion de la proinsuline en insuline se produit dans les granules de l'appareil trans-Golgi. Contrairement aux cellules normales beta, la conversion de la proinsuline-insuline dans les insulinomes se produit déjà dans l'appareil de Golgi mais elle est incomplète, ce qui entraîne la formation de granules de sécrétion contenant à la fois la proinsuline et insuline.(13)

Avant que l'exocytose se produit, la proinsuline, est clivée par protéolyse en insuline et un peptide de 31 acides aminés appelé peptide C (16) . Certaines conversions de pro-insuline en insuline peuvent survenir après sécrétion, cependant, la majorité de la composition de granules à l'intérieur des cellules bêta est constitué de supports équimolaires à activité hormonale de peptide C et d'insuline(14) . L'hypoglycémie de jeûne des sujets avec insulinome est la conséquence d'une production non régulée d'insuline par les cellules tumorales. Cette sécrétion échappant au mécanisme régulant l'homéostasie glucidique, elle est à l'origine d'une concentration plasmatique inadaptée d'insuline. L'absence anormale de freinage de la sécrétion insulinique lors de l'abaissement du niveau glycémique est particulièrement évocatrice de l'insulinome.

## **V. Épidémiologie de l'insulinome pancréatique :**

### **1. Fréquence :**

L'insulinome représente la variété la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines du pancréas, généralement son incidence varie de 1 à 4 cas par million d'habitants et par an(15). Sa fréquence en Europe varie entre 0,5 et 1,3 cas par million d'habitants et par an (16) . Dans notre série, la fréquence est estimée à 1 cas par ans, ce qui est en accord avec la littérature.

L'insulinome existe aussi dans le cas du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM-1), dans lequel 3 à 16 % des patients sont atteints de néoplasie endocrinienne multiple (17) associant des tumeurs neuroendocrines du pancréas, de la parathyroïde, de l'antéhypophyse, de la corticosurrénale, du thymus ou des bronches(15) qui concorde parfaitement avec notre étude où un patient a présenté un insulinome dans le cadre d'un NEM1, soit 14% des cas, associant une hyperparathyroïdie et Macroprolactinome.

### **2. Age :**

Selon la littérature, l'insulinome peut apparaître à tout âge mais généralement au cours de la cinquième ou sixième décennie de la vie (17) . Dans l'étude de Mehrabi et al ,sur 8000 cas d'insulinome , la moyenne d'âge touchée était dans la cinquième décennie (18). Dans une autre étude sur 12 cas de Apodaca-Torrez et al , la moyenne d'âge était de 51 ans (19).dans une autre étude sur 26 cas de Christiane Saddig et al , la moyenne d'âge était de 51 ans,(20) et dans une autre étude multicentrique sur 29 cas de Pedro Iglesias et al , la moyenne d'âge était de 48.7 ans.(21). Une autre étude faite par Milana et al sur 67 cas ; la moyenne d'âge était de 46 ans (22). Dans une étude de Mehrdad et al faite sur 61 cas, la moyenne d'âge était de 53 ans.(23)Aussi dans des études plus récentes, une étude de Damien et al sur 111 cas, la

moyenne d'âge était de 52 ans (24), et une étude de De Carbonnières et al sur 80 cas , la moyenne d'âge était de 50ans .(25)

la moyenne d'âge dans notre série est de 41 ans qui est légèrement inférieur par rapport à d'autres études, ce qui peut être attribuable à la petite taille de l'échantillon de notre série. La tranche d'âge la plus fréquemment touchée se situe entre 46 et 55 ans, ce qui est en concordance avec les données de la littérature.

### **3. Sexe :**

Les insulinomes sont plus fréquents chez les femmes, ce qui est montré dans plusieurs études dans la littérature. Dans l'étude de Mehrabi et al, Apodaca-Torrez et al, Milana et al, Christiane Saddig et al , et Pedro Iglesias et al , Damien et al , Mehrdad et al et De Carbonnières et al ,il y avait une prédominance féminine avec une sexe ratio F/H de 1.4 , 1.4 ,2.02 , 2.25,3.8,1.77, 1.6 ,1.6 respectivement.(18-25). Ces résultats sont en accord avec les conclusions de notre étude, où nous avons identifié une prédominance féminine avec un rapport entre les sexes de 1,33 (F/H).

**Tableau X: Tableau regroupant les résultats des différentes séries d'études sur l'âge moyen et le sexe ratio F/H dans l'insulinome (18-25)**

	1998	2002	2003	2008	2014	2015	2020	2021	2022
	MILANA et al	Christiane S. et al	Apodaca et al	Mehrdad et al	Mehrabi et al	Pedro et al	Damien et al	De Carbonnières et al	Notre étude
Age moyen	46 ans	51 ans	51 ans	53 ans	50 ans	48.7 ans	52 ans	50 ans	41 ans
Sexe ration F/H	2.02	2.23	1.4	1,6	1.4	3.8	1.77	1.6	1.33

#### **4. Le niveau socio-économique :**

Dans notre étude, la majorité des patients étaient de bas niveau socioéconomique avec un pourcentage de 71 %, et c'est le cas pour la majorité des patients hospitalisés au CHU Mohammed VI.

Le niveau socio-économique peut avoir un impact sur le diagnostic tardif des tumeurs neuroendocrines. Selon étude menée par l'institut Gustave Roussy, les patients issus de milieux socio-économiques défavorisés ont une tendance à consulter et à se soigner moins fréquemment que les autres .(26)

### **VI. Histoire de la maladie :**

#### **1. Circonstance de découverte :**

Dans notre enquête, l'ensemble des patients a manifesté une installation progressive des symptômes, qui survenaient à distance des repas et tout au long de la journée. Cette tendance est cohérente avec les observations de la série d'études menées par Pedro et al., ainsi qu'avec les résultats de l'étude réalisée par Milana et al., qui ont également noté que la majorité des patients avaient des symptômes se produisant en dehors des périodes de repas.(21,22)

#### **2. Le délai diagnostique :**

La durée moyenne des symptômes avant le diagnostic varie de quelques mois à plus de plusieurs décennies(18), dans la série de Apodaca-Torrez et al , le délai variait de 1 à 14 ans , dans la série de Pedro et al la moyenne du délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était de 7,5 ans, dans la série de Milana et al , la moyenne du délai était de 3.8ans. Dans la série de Damien et al la moyenne du délai était de 100 ans et dans l'étude de De

Carbonnières et al la moyenne du délai était de 1.1 ans.(19,21,22,24,25). Le délai variait d'une série à l'autre, dans notre étude le délai variait de 8 mois à 5 ans avec une moyenne de 2.3 ans.

Ce retard diagnostique peut être expliqué par la présentation variée de l'insulinome étant souvent attribués à un autre diagnostic (un trouble neurologique etc....), la difficulté d'accès aux structures médicales spécialisées et aux examens radiologiques et le niveau socio-économique bas de la majorité de nos patients.

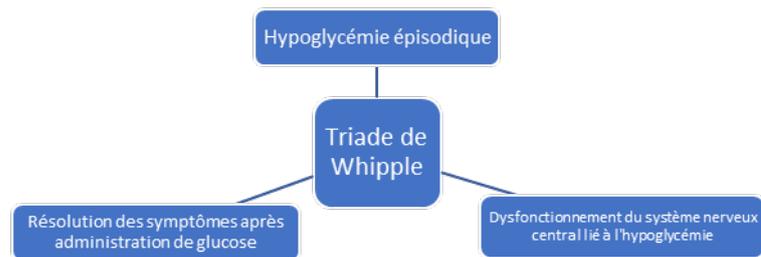
**Tableau IX: Tableau comparant la durée moyenne des symptômes avant le diagnostic des autres études avec notre série**

	1998	2015	2020	2021	2022
	Milana et al	Pedro et al	Damien et al	De Carbonnières et al	Notre étude
Le délai diagnostique	46 mois	90 mois	12 mois	13 mois	27 mois

## VII. Diagnostic :

### 1. Diagnostic clinique :

Les insulinomes sont la cause la plus fréquente d'hypoglycémie liée à l'hyperinsulinisme endogène. Le caractère épisodique de la crise d'hypoglycémie est due à la sécrétion intermittente d'insuline par la tumeur(27). Les symptômes sont souvent non spécifiques, épisodiques, varient d'un individu à l'autre et peuvent différer au sein du même individu(28). Ces tumeurs se manifestent cliniquement par la triade classique de Whipple : hypoglycémie épisodique, dysfonctionnement du système nerveux central (SNC) lié à l'hypoglycémie et inversion du dysfonctionnement du SNC par l'administration de glucose.(29)



Dans de nombreuses séries d'études portant sur l'insulinome pancréatique, la triade de Whipple a été observée chez 90 % des patients, ce qui concorde avec les résultats de notre propre étude où la triade a été constatée chez l'ensemble de nos patients, soit 100 % des cas. (18,19,21,24)

Les symptômes des épisodes hypoglycémiques causés par une sécrétion inappropriée d'insuline sont divisés en deux catégories principales, les symptômes adrénérgiques et les symptômes neuroglycopéniques (30)

Les symptômes adrénérgiques sont causés par l'activation du système nerveux sympathique (SNS) et la libération de catécholamines, et comprennent la diaphorèse, les tremblements, les palpitations, l'anxiété, l'augmentation de l'appétit et la nervosité. Les symptômes neuroglycopéniques, causés par une diminution de l'apport en glucose du système nerveux central (SNC) du système nerveux central (SNC), comprennent une altération de l'état mental et de la cognition, des troubles visuels, une désorientation, stupeur, crises d'épilepsie et coma. L'amnésie de l'événement hypoglycémique est fréquente.(30,31)

Dans de rares cas rapportés dans la littérature, l'insulinome peut présenter des symptômes psychiatriques, notamment des attaques de panique(31)

**Tableau X : Signes cliniques de l'hypoglycémie (24)**

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

Dans notre étude, les patients ont présenté à la fois des signes neuroglycopéniques (tels que des crises convulsives, de l'asthénie, des céphalées, des troubles de la conscience, etc.) et des signes adrénérgiques (comme des sueurs, des tremblements, des palpitations et une faim douloureuse). De plus, il est à noter qu'une prise de poids significative a été observée chez 43 % des patients de notre série. Ces résultats sont en accord avec les constatations issues d'études récentes. Par exemple, dans la série menée par Damien et al., des signes neuroglycopéniques ont été relevés chez 94,6 % des cas, des signes adrénérgiques chez 37,8 % des cas, et une prise de poids importante chez 38,7 % des cas. De même, dans la série de De Carbonnières et al., des signes neuroglycopéniques ont été observés chez 92 % des cas, des signes adrénérgiques chez 58 % des cas, et une prise de poids importante chez 50 % des cas.(24,25)

**Tableau XIII: Tableau qui résume les résultats des signes cliniques de notre étude et l'étude de Damien et al(24) et De Carbonnières et al(25)**

	2020	2021	2022
	Damien et al	De Carbonnières et al	Notre étude
Signes neuroglycopéniques	94.6%	92%	100%
Signes adrénérgiques	37.8%	58%	100%
Prise de poids importante	38.7%	50%	43%

## 2. Diagnostic biologique :

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

L'observation d'un épisode clinique d'hypoglycémie permettant de mesurer simultanément la glycémie par une méthode fiable est une situation très rare, donc des épreuves dynamiques basées sur un jeûne prolongé en milieu hospitalier sous surveillance stricte sont alors effectuées pour confirmer le diagnostic d'hypersécrétion insuliniq ue inadaptée. (24)

Le test de jeûne de 72 heures, a été le gold standard pour confirmer le diagnostic d'insulinome, consiste à mesurer consécutivement la glycémie et l'insulinémie jusqu'à ce que le patient devienne symptomatique. La plupart des patients développent des symptômes dans les 24 heures et sont admis à l'hôpital afin de subir des tests d'insuline, de proinsuline, de C-peptide et de rapport insuline/glucose toutes les 4 à 6 heures.(30)

Le test de jeune de 72 h peut être remplacé par celui de 48h selon une étude faite dont le jeûne s'est terminé dans les 48 heures chez 94,5 % des patients avec un bilan positif qui confirme l'insulinome .(32)

Classiquement, des symptômes cliniques sont requis pour le diagnostic d'insulinome et le diagnostic d'insulinome est absolument établi à l'aide des six critères suivants (33):

- glycémie documentée  $\leq 2,2$  mmol/l ( $\leq 40$  mg/dl) mais le consensus américain a fixé un seuil de glycémie à 0,55 g/L (3,0 mmol/L) (34)
- Taux d'insuline concomitante  $\geq 6$   $\mu$ UI/ml ( $\geq 36$  pmol/l ;  $\geq 3$  UI/l par ICMA)
- Taux de C-peptide  $\geq 200$  pmol/l (3ng/ml)
- Taux de proinsuline  $\geq 5$  pmol/l
- Taux de  $\beta$ -hydroxybutyrate  $\leq 2.7$  mmol/l
- Absence de sulfonylurée (métabolites) dans le plasma et/ou l'urine.

**2.1 Quelques mesures de précautions doivent être établies avant de initier le test (35) :**

- Le patient est à jeun depuis minuit.
- Le patient ne doit pas quitter sa chambre ni fumer pendant l'épreuve.
- Expliquer l'épreuve et sa durée (48 à 72 heures).
- Sont autorisés pendant le jeûne : café décaféiné, tisane non sucrée, eau, bouillon clair le soir.
- Pose cathéter intra veineux périphérique.
- Prévoir boissons sucrées, ampoules de G 30% pour un éventuel resucrage.

**2.2 Il y a un protocole à suivre pendant le test (35):**

- Glycémie capillaire toutes les 2h et plus fréquentes si la glycémie chute.
- Prélèvements veineux tous les 6 h : glycémie, insulinémie, peptide C sanguin, pro insulinémie jusqu'à glycémie  $\leq 0.6$  g/l puis tous les 2h si glycémie  $< 0.6$  g/l et en cas de malaise.
- Insulinémie et peptide C sanguin si glycémie veineuse  $\leq 0.45$  g/l
- Pro insulinémie et béta hydroxybutyrate si glycémie veineuse entre 0.45 et 0.6 g/l
- Acétonurie tous les matins
- Dosage sulfonylurées et glinides si glycémie  $\leq 0.6$  g/l

**2.3 Il est proposé d'arrêter le jeûne avant 72 heures dans les circonstances suivantes (34)**

- S'il y a des manifestations cliniques sévères (perte de connaissance, crise convulsive, manifestations psychiatriques...).
- S'il y a des manifestations évocatrices d'hypoglycémies ou une symptomatologie identique à celle dont se plaignait le patient associé à une glycémie veineuse inférieure à 0,45 g/L (2,5 mmol/L) .

- S'il y a une hypoglycémie veineuse inférieure à 0,40 g/L même si elle est asymptomatique.
- En cas de manifestations de cétose sévère rendant la poursuite du jeûne difficile associée à un bêta hydroxybutyrate plasmatique supérieur à 2700 mmol.

**Tableau XI : Résumé du test de jeune** (36)

Jour	Temps	Heure	Prélèvement	Glycémies capillaires
J0	1	7h30	Glycémie + insulïnémie + C-peptide AVANT LE PETIT DEJEUNER	/
	2	11h	Glycémie + insulïnémie + C-peptide AVANT LE DEJEUNER	/
	3	17h	Glycémie + insulïnémie + C-peptide AVANT LE DINER	/
J1	<b>DEBUTER UN JEÛNE COMPLET : eau autorisée ; café, thé et tabac déconseillés</b>			
	4	7h30	Glycémie + insulïnémie + C-peptide	Glycémie capillaire à 8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h
	5	11h	Glycémie + insulïnémie + C-peptide	
	6	17h	Glycémie + insulïnémie + C-peptide	
J2	7	7h30	Glycémie + insulïnémie + C-peptide	Glycémie capillaire à 8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h
	8	11h	Glycémie + insulïnémie + C-peptide	
	9	17h	Glycémie + insulïnémie + C-peptide	

J3 : 7h30 petit déjeuner servi normalement

Le test de jeûne standard supervisé est la procédure classique de test endocrinologique de choix chez tout patient suspecté de souffrir d'hypoglycémie. Cela s'explique par la sensibilité et la spécificité du test de près de 100%(20), en pratique le dosage d'insulïnémie et peptide C et glycémie est suffisant pour confirmer le diagnostic d'insulinome .

Certes il existe d'autres tests dynamiques utiles pour le diagnostic :

**a. Tests de suppression du peptide C :**

La capacité du test de suppression du peptide C, dans des conditions d'hypoglycémie ou d'euglycémie, est d'aider au diagnostic d'un insulinome. Ce test, qui utilise le peptide C comme marqueur de la sécrétion endogène d'insuline, permet d'évaluer la régulation en retour de la sécrétion d'insuline. L'absence de réaction négative appropriée de la sécrétion d'insuline endogène soit à l'hypoglycémie ou à la perfusion d'insuline pendant le maintien de l'euglycémie est caractéristique des patients atteints d'un insulinome. Le test de suppression du peptide C peut être réalisé en une ou deux heures et présente donc un avantage certain par rapport à un test de suppression prolongé. et présente donc un net avantage par rapport à un jeûne prolongé de 48 heures lorsque ce dernier test est nécessaire pour évaluer la régulation de l'insuline.(37)

Ces tests de suppression ne sont réalisés que dans quelques unités spécialisées et ils ne peuvent en aucun cas remplacer l'épreuve de jeûne à l'heure actuelle.

**b. Tests de stimulation de l'insulinosécrétion :**

Ils ne sont utilisés qu'exceptionnellement on distingue :

- ✓ L'injection intraveineuse de tolbutamide :

Elle est dangereuse. Elle entraîne une chute glycémique prolongée en cas d'insulinome (moyenne des glycémies à 120, 150, 180 min inférieure à 3,4 mmol/l), et une élévation de l'insulinémie, pouvant dépasser 400  $\mu$ U/ml, persistante à la 3eme heure (supérieure à 20  $\mu$ U/ml) (17).

- ✓ Le test au glucagon

Le glucagon est un stimulus direct de la sécrétion d'insuline de la sécrétion d'insuline, et un outil pour l'étude de la fonction des îlots de Langerhans(38).

La capacité du glucagon à stimuler la sécrétion d'insuline à partir du tissu des îlots néoplasiques constitue la base des tests de diagnostic de l'insulinome. Lorsqu'il est administré par voie intramusculaire (1 mg), le glucagon provoque une légère augmentation de la concentration de glucose dans le sang artériel, et dans une moindre mesure, veineux, suivie,

chez la plupart des patients atteints d'insulinome, d'une réaction hypoglycémique réactive exagérée et généralement symptomatique dans les deux heures qui suivent.(39)

Bien que le test intraveineux au glucagon soit tout aussi peu spécifique que le test au tolbutamide par voie intraveineuse, il est plus sûr.(39)

✓ La perfusion d'arginine

la perfusion d'arginine chez les patients atteints d'insulinome induit une réponse exagérée du glucagon plasmatique (40)ce qui stimule l'insulinosécrétion.

✓ L'hyperglycémie par voie orale

Cette épreuve a été discréditée en tant que test pour l'insulinome. de nombreux auteurs ont suggéré d'abandonner les tests de tolérance au glucose par voie orale en tant qu'aide au diagnostic ou à la prise de décision. , il ne fournit guère plus d'informations que celles qui peuvent être obtenues par une mesure de la glycémie à jeun pendant la nuit, d'autant plus que la réponse de l'insuline plasmatique au glucose oral peut être normale, exagérée ou altérée.(39)

Dans notre étude, l'épreuve de jeune est l'examen de choix réalisé chez 100% de nos patients qui est était positif avec une sensibilité de 100%, ce qui ressemble aux résultats trouvés dans la littérature(21,23,24). Les résultats de glycémie à jeun moyenne, taux de peptide C moyen et taux d'insulinémie sont détaillés sur le tableau dessous.

**Tableau XV: Tableau comparant les résultats du bilan biologique d'autres études avec notre série**

	Pedro et al	Mehrdad et al	Notre étude
Epreuve de jeune	Positif	Positif	Positif
Glycémie à jeun*	0.37g/l	0,37g/l	0.35g/l
Insulinémie *	45µUI/ml	19 µUI/ml	41.3 µUI/ml
Peptide C *	4.6ng/ml	3.6ng/ ml	4,9ng/ml

\* :la moyenne

Lorsque l'on confirme biologiquement le diagnostic d'insulinome, il faut rechercher d'autres endocrinopathies, dans le cadre d'une NEM de type 1, le dosage de la calcémie, un taux d'hormone parathyroïdienne (PTH), une gastrinémie et une prolactinémie.(41)

### **3. Diagnostics différentiels**

Plusieurs causes sont responsables de l'hypoglycémie(42,43) :

#### **3.1 Hypoglycémie par injection d'insuline**

Une approche minutieuse de l'interrogatoire permet d'exclure la possibilité d'une hypoglycémie provoquée par une injection d'insuline.

#### **3.2 Hypoglycémie par prise de sulfonylurée**

Les résultats biologiques des hypoglycémies liées à des prises cachées de sulfonylurées étant similaires à ceux des insulinomes, il est nécessaire de réaliser un dosage plasmatique ou urinaire des sulfonylurées en fin d'épreuve de jeûne et à la moindre suspicion clinique.

#### **3.3 Nésidioblastose**

L'hyperplasie des îlots de Langerhans, également connue sous le nom de nésioblastose, est une pathologie rare qui provoque des épisodes d'hypoglycémie associés à une surproduction d'insuline. Cette condition se caractérise par une augmentation anormale de la taille des cellules bêta des îlots de Langerhans. Jusqu'à aujourd'hui, cette entité reste controversée, et les mécanismes sous-jacents ne sont pas complètement compris. Elle est plus fréquemment observée chez les enfants, mais elle peut exceptionnellement survenir à l'âge adulte, avec une prédominance chez les hommes. Les épisodes d'hypoglycémie se manifestent principalement après les repas et s'accompagnent systématiquement de symptômes neuroglycopeniques. Bien que l'épreuve de jeûne soit généralement négative, elle peut parfois présenter des

caractéristiques biologiques qui peuvent erronément orienter vers un diagnostic d'insulinome endogène. Les examens d'imagerie standard ne sont pas en mesure de localiser les lésions, mais des dosages séquentiels de l'insuline après cathétérisme des vaisseaux pancréatiques peuvent confirmer l'origine pancréatique de l'hyperinsulinisme en révélant un gradient de sécrétion d'insuline dans la ou les zones affectées (sous forme diffuse ou focale).(44-46)

### **3. 4 Insuffisance corticosurrénale**

L'hypoglycémie fait également partie des symptômes associés à l'insuffisance surrénalienne primaire ou corticotrope, à l'insuffisance antéhypophysaire et à l'hypothyroïdie. En cas de la moindre incertitude, il est donc justifié de demander immédiatement un test au Synacthène®, une mesure du taux de T4 libre et la TSH, ou des tests de stimulation hypophysaire. Ces analyses ne devraient être effectuées que s'il y a une suspicion clinique, de préférence dans un laboratoire spécialisé, et sous la supervision de l'endocrinologue qui prend en charge le patient en cas de résultats positifs.

### **3. 5 Volumineuse tumeur sécrétant de l'IGF-2**

L'hypoglycémie peut est due à la sécrétion tumorale d'une BIG IGF-II (insulin-growth factor de haut poids moléculaire), avec effet insulin-like par stimulation des récepteurs à l'insuline, avec augmentation de la consommation de glucose par le muscle et diminution de la néoglucogenèse.(47)

### **3. 6 Hypoglycémie auto immune**

Le syndrome auto-immun de l'insuline (IAS), ou maladie de Hirata, est une cause rare d'hypoglycémie hyperinsulinémique caractérisée par des auto-anticorps dirigés contre l'insuline endogène chez des personnes n'ayant jamais été exposées à l'insuline exogène. L'IAS doit être envisagée chez tout patient hypoglycémique, en particulier chez ceux qui présentent une

suspicion d'insulinome, afin d'éviter toute procédure ou intervention chirurgicale inutile, invasive et coûteuse. Le dosage des anticorps anti insuline permet de confirmer le diagnostic.(48)

### 3. 7 Insuffisance hépatique ou rénale sévère

**Tableau XII: Diagnostics différentiels et variations biologiques en fonction des étiologies des hypoglycémies organiques<sup>(24)</sup>**

	Glycémie	Insulinémie	Peptide C	Proinsuline	Sulfonylurées	AC anti insuline
Insulinome					Indosable	Négatif
Hypoglycémie par injection d'insuline			Indosable	Indosable	Indosable	Négatif
Hypoglycémie par prise de sulfonylurée						Négatif
Hypoglycémie auto immune					Indosable	Positif
Tumeur sécrétant de l'IGF-2					Indosable	Négatif

Dans notre étude, un interrogatoire bien mené et des examens tel que le test au Synacthène® et TSH ont été fait à but d'éliminer les diagnostics différentiels chez nos patients . certains examens n'étaient pas demandés due au bas niveau socio-économique des patients comme les anticorps anti insuline. Par ailleurs, la nésidioblastose reste un défi dans les diagnostics différentiels mais toujours établis dans la discussion diagnostique chez nos patients .

#### 4. Diagnostic topographique

Les insulinomes sont potentiellement guéris après une excision chirurgicale complète donc une localisation précise de la lésion est essentielle. C'est pourquoi la localisation des insulinomes a fait l'objet de beaucoup d'attention et de recherches.

Bien que diverses modalités d'imagerie aient été préconisées pour garantir la guérison chirurgicale, la localisation préopératoire échoue dans 10 à 27 % des cas.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la meilleure méthode ou combinaison de méthodes pour la localisation, et les protocoles d'imagerie varient d'un établissement à l'autre.

Certains suggèrent que les études de localisation préopératoires ne sont pas nécessaires puisque presque tous les insulinomes peuvent être localisés avec succès en peropératoire. Néanmoins, la plupart des établissements continuent d'appliquer l'imagerie préopératoire pour évaluer les signes de maladie métastatique et pour mieux faciliter l'étendue et le type d'opération.(49)

Les insulinomes sporadiques mesurent généralement moins de 2 cm.(50) , et c'est le résultat trouvé dans plusieurs études y compris notre série de cas . En ce qui concerne la distribution des lésions dans le pancréas, certaines données méritent d'être prises en considération.

Premiers travaux montrer une incidence plus élevée dans le corps et la queue du pancréas ; Par la suite, cette répartition a été notée uniformément entre la tête, le corps et la queue du pancréas, dans le série de Apodaca et al , l'emplacement des lésions était principalement dans le corps et la queue (80,7%), avec 18,7% de situation céphalique.(19)

Dans l'étude de Damien et al, la queue du pancréas était le site de localisation le plus fréquent a raison de 32% des patients ,27% des cas ont été localisé dans la tête,28% des cas ont été localisé dans le corps,8% dans l'isthme et 5% dans le crochet , et les examens préopératoires ont permis de localiser 96.4% des cas avec une taille médiane de 1.5cm .(24)

Dans l'étude de Pedro et al, la localisation préopératoire était de 96,5%, dont 39,3% la tumeur a été localisée dans la tête de pancréas ,46,4% dans le corps du pancréas et 14,3% dans la queue du pancréas avec une taille médiane inférieur a 2 cm .(21) .Dans l'étude de Mehrdad et al, les examens préopératoires ont permis de localiser la tumeur dans 90% des cas, comme la plupart des études, la queue du pancréas était la localisation la plus fréquente a raison de 32% des cas, puis la tête 27% des cas, le corps 25%des cas, l'isthme 9% et le crochet 7% de cas avec une taille moyen de 1.5 cm.

Dans notre série, Les insulinomes ont été localisés en préopératoire dans 100% des cas, Leur distribution dans les différentes parties du pancréas était fréquente dans la queue du pancréas a raison de 43% des cas,29% des cas dans l'isthme, 14% des cas dans le corps et 14% des cas dans la tête, avec une taille médiane de 1.5 cm.

Entre tous ces études la queue du pancréas a été la principale localisation de la tumeur avec une taille médiane de 1.5 cm, ce qui accorde totalement notre étude.

**Tableau XIII: Tableau regroupant les localisations et taille médiane trouvées dans plusieurs études**

	Damien et al	Pedro et al	Mehrdad et al	Notre série
Taux de localisation	96.4%	96,5%	90%	100%
Tête de pancréas	27%	39,3%	27%	14%
Corps de pancréas	28%	46,4%	25%	14%
Isthme de pancréas	8%	0%	9%	29%
Queue de pancréas	32%	14,3%	32%	43%
Crochet de pancréas	5%	0%	7%	0%
Taille médiane	1.5 cm	≤ 2cm	1.5 cm	1.5cm

#### 4.1 Examens non invasifs

##### a. Echographie abdominale

La sensibilité de l'échographie abdominale dans la localisation des insulinomes est faible (de 9 % à 64 %).(27)L'échographie montre généralement un nodule hypoéchogène, homogène,

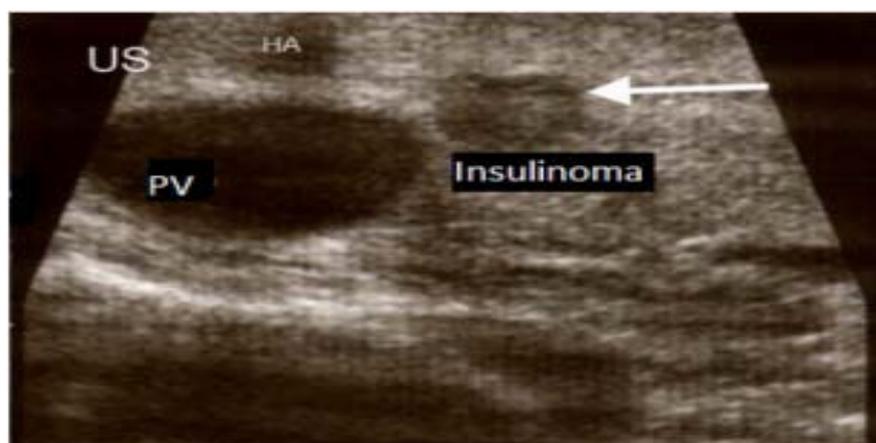
bien limité(51,52).De meilleurs résultats sont décrits avec l'échographie de contraste où la sensibilité varie de 75 à 86.5%(18)

Dans la série de Apodaca et al , l'échographie n'a été efficace pour localiser le néoplasme que 16,6% du temps(19) ,alors que dans l'étude de Damien et al, l'échographie a localisé 58 % des cas(24), et dans l'étude de Mehrabi et al , le taux de détection la tumeur était de 39.6%.(18), et dans l'étude de Mehrdad et al , le pourcentage de localisation correcte était de 14%(23).

Dans notre série de 7 cas, un seul patient a bénéficié d'une échographie soit 14% des cas avec une sensibilité de 0% . Ceci concorde avec la sensibilité diminuée décrit dans la littérature, et peut être expliquer par le fait que l'échographie est operateur dépendant et au petit nombre de cas analysés et le fait que le pancréas est un organe profond ce qui rend son exploration limitée et peu performante. (53)

**Tableau XVIII: Pourcentage de localisation correcte de l'échographie abdominal dans différentes études**

	2003	2008	2014	2020	2022
	Apodaca et al	Mehrdad et al	Mehrabi et al	Damien et al	Notre étude
Pourcentage de localisation correcte	16.6%	14%	39.6%	58,5%	0%



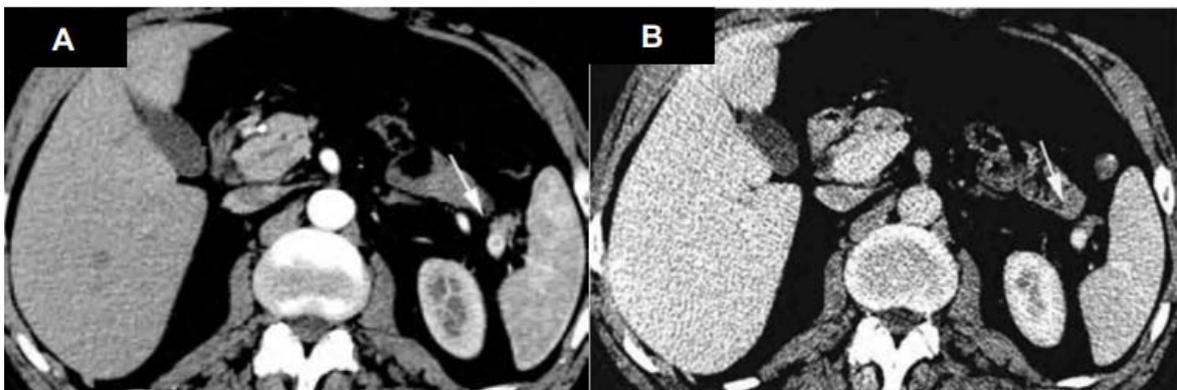
**Figure32: L'aspect de insulinome dans l'échographie abdominal(30)**

### **b. Tomodensitométrie (TDM)**

La tomodensitométrie (TDM) avec contraste est l'examen initial non invasif le plus fréquemment utilisé.(54)

La tomodensitométrie est une procédure sûre et simple, indépendante de l'opérateur. La tomodensitométrie permet de visualiser l'emplacement exact d'un insulinome, sa relation avec les structures vitales et la présence de métastases [49]. Classiquement, les insulinomes sont des tumeurs hypervascularisées visibles sous la forme d'un nodule bien limité, iso dense ou spontanément hypodense sans injection de produit de contraste, hyperdense après injection à la phase artérielle tardive. Cette hyperdensité persiste de façon amoindrie à la phase portale, pour devenir iso dense au temps tardif. Des calcifications ou un centre nécrotique peuvent également être observés pour les lésions volumineuses(55)

La TDM est également réalisée pour le bilan d'extension, à la recherche notamment de lésions secondaires hépatiques et/ou ganglionnaires. Les métastases hépatiques sont hypervascularisées, mieux visibles au temps artériel.



**Figure33:** Coupe axiale de TDM a la phase artérielle (A) et portale (B) montrant la présence d'un nodule infra centimétrique bien limite de la queue du pancréas hypervascularise(55)

La tomodensitométrie hélicoïdale a amélioré la détection des insulinomes par rapport à la tomodensitométrie classique Gouya et al ont examiné la sensibilité de la tomodensitométrie abdominale dans la détection de l'insulinome chez 32 patients entre 1987 et 2000. La sensibilité diagnostique était de 94 % pour le scanner multi détecteur biphasé en coupes fines, 57 % pour la

tomodensitométrie multi détecteur à double phase sans coupe fine et 29 % pour la tomodensitométrie séquentielle(56)

Dans la série menée par Damien et al., la TDM a été réalisée chez 97,3% des patients et a permis de localiser la tumeur chez 78,7% d'entre eux. Une étude de Mehrabi et al. a montré que la TDM était prescrite dans 52,7% des cas, localisant la tumeur dans 54,9% des cas.(24)

Dans l'étude de Pedro et al., la TDM a été demandée pour l'ensemble des patients (100%) et a permis de localiser la tumeur dans 71,4% des cas. Dans la série d'Apodaca et al., la TDM a été effectuée pour tous les patients (100%) et a permis de localiser la tumeur dans 25% des cas. La série de De Carbonnières et al. a montré que la TDM était demandée pour 96% des patients et qu'elle a permis de localiser la tumeur dans 76% des cas.(21,25)

Enfin, dans l'étude de Mehrdad et al., la TDM a été réalisée chez 85% des patients et a permis de localiser la tumeur dans 62% des cas(23). Ces données illustrent l'utilisation répandue de la TDM dans le diagnostic des insulinomes pancréatiques et ses performances variables en termes de localisation de la tumeur, comme rapporté dans la littérature.

Dans notre série, la tomodensitométrie (TDM) abdominale avec acquisition en coupes millimétriques, avec ou sans produit de contraste, a été prescrite pour 57% de nos patients, et elle a permis de localiser la tumeur dans 46% des cas, avec une sensibilité de 50 %. Ces résultats s'alignent avec les conclusions d'autres études.

**Tableau XIV: Sensibilité de TDM abdominale chez différentes études**

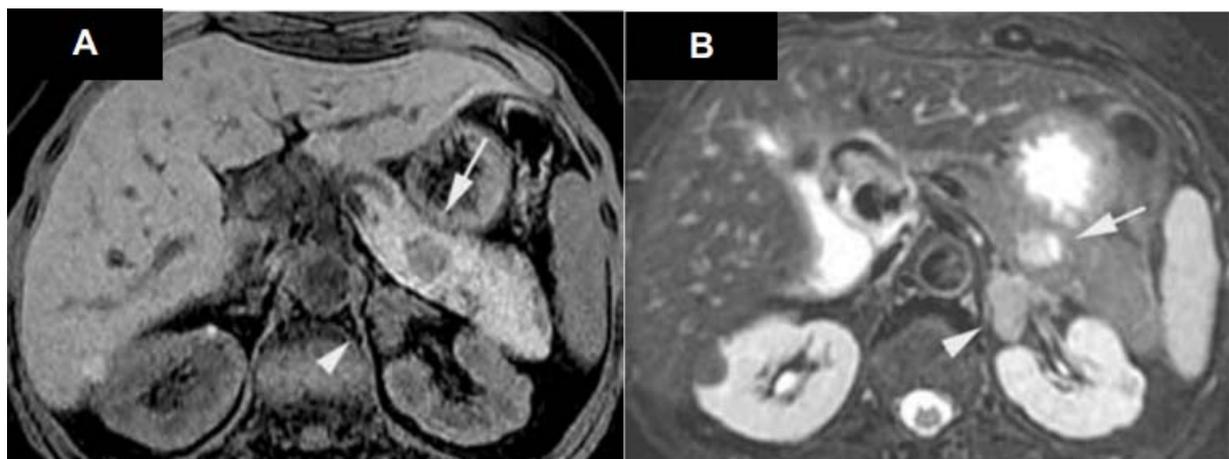
	2003	2008	2014	2015	2020	2021	2022
	Apodaca et al	Mehrdad et al	Mehrabi et al	Pedro et al	Damien et al	De Carbonnières et al	Notre étude
Sensibilité	25%	62%	54,9%	71,4%	78,7%	76%	50%

### c. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

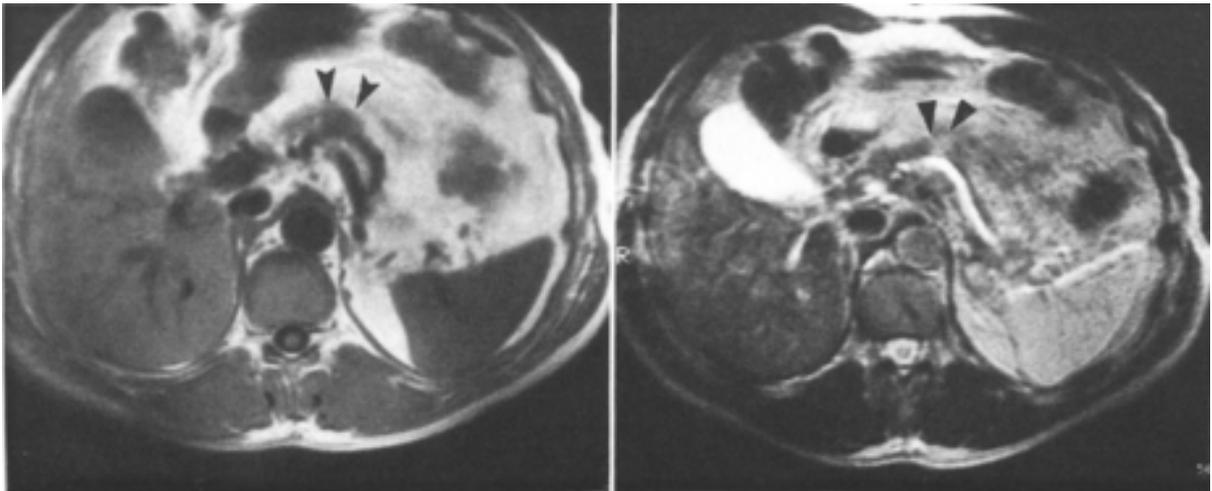
L'IRM a une meilleure sensibilité pour l'identification des insulinomes pancréatiques de petite taille comparée aux autres techniques d'imagerie non invasives. Elle varie de 85 à 95%,(57) Cependant, elle ne représente pas encore l'examen de 1ère intention pour la localisation des insulinomes, en raison de sa disponibilité et de la compliance nécessaire du patient(18,58,59)

L'insulinome se présente généralement comme une formation en hyposignal en T1 avec rehaussement intense après injection de gadolinium, et en hypersignal en T2(51,57) , de plus l'IRM avec injection de gadolinium et séquences de diffusion est plus sensible au métastases que le TDM et elles suivent également un schéma de rehaussement similaire(30)

Une amélioration de la technique d'IRM est l'utilisation de l'IRM pondérée en diffusion dans la localisation des insulinomes .(18)



**Figure34:** Coupes axiales d'IRM montrant un nodule de la partie proximale de la queue du pancréas avec un très bon contraste sur les séquences t1 (A) et t2(B) sans injection de produit de contraste avec saturation du signal de la graisse(55)



**Figure35** : L'IRM du pancréas montre une petite masse sur le corps avec un signal faible sur les images pondérées T1 et relativement intense sur la séquence pondérée T2 (60)

une étude menée par Guido et al. a révélé que 100% des patients avaient bénéficié d'une IRM, laquelle avait permis de localiser la tumeur dans 71% des cas.(60)

D'autres études, telles que celle de Mehrabi et al., ont indiqué que l'IRM avait été prescrite dans 18,2% des cas, avec une localisation correcte observée dans 54,1% des cas. Dans l'étude de Damien et al., l'IRM avait été demandée dans 52,3% des cas, conduisant à une localisation correcte dans 71,9% des cas. De Carbonnières et al. ont également signalé que l'IRM avait été effectuée dans 47% des cas, avec une localisation correcte dans 76% des cas. L'étude de Mehrdad et al. a montré que l'IRM avait été demandée dans 44% des cas, avec une localisation correcte dans 63% des cas. Toutes ces données mettent en évidence la haute sensibilité de l'IRM pour la détection de la tumeur.(18,23-25)

Dans notre série, l'IRM a été réalisée pour 86% des patients, et elle a permis de localiser la tumeur chez l'ensemble de ces patients avec une sensibilité de 100%. Ces résultats sont en cohérence avec les observations faites dans la littérature.

**Tableau XX: Sensibilité de l'IRM dans plusieurs études**

	1992	2008	2014	2020	2021	2022
	Guido et al	Mehrdad et al	Mehrabi et al	Damien et al	De Carbonnières et al	Notre étude
sensibilité	71%	63%	54,1%	71,9%	76%	100%

#### **d. Imageries nucléaires**

##### ***d. 1 Scintigraphie à l'<sup>111</sup>Indium-Pentetreotide (Octreoscan)***

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine utilisant un analogue de la somatostatine marqué à l'Indium 111 joue un rôle central dans la localisation et l'évaluation des tumeurs gastro-entéro-pancréatiques neuroendocrines(28).c' est l'examen de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi des TNE avec une sensibilité de 80% (61). L'imagerie typique est une hyperfixation.

Cependant, la scintigraphie à l'<sup>111</sup>In-pentétréotide n'est positive que dans 46% des insulinomes, car pas tous les insulinomes expriment les sous-types de récepteurs de la somatostatine qui lient l'<sup>111</sup>In-pentétréotide.(62)

Dans la série de Damien et al., l'Octreoscan a été réalisé chez 54,8% des patients et s'est révélé concluant dans 35% des cas(24).Dans l'étude de Mehrabi et al., l'Octreoscan a été réalisé chez 1,6% des patients, permettant la localisation de la tumeur dans 32,3% des cas. De Carbonnières et al. ont rapporté que l'Octreoscan avait été réalisé chez 34% des patients, avec une localisation réussie dans 38% des cas. En revanche, dans la série de Mehrdad et al., l'Octreoscan avait été réalisé chez 6,6% des patients, mais n'avait permis de localiser la tumeur dans aucun des cas.(18,23,25)

Dans notre série, l'imagerie nucléaire utilisée a été l'Octreoscan, réalisée chez 57% des patients, et elle a permis de localiser la tumeur dans 43% des cas. Ces résultats concordent avec les observations faites dans d'autres études.

**Tableau XV: Pourcentage de localisation correcte de l'octreoscan dans différentes études**

	2008	2014	2020	2021	2022
	Mehrdad et al	Mehrabi et al	Damien et al	De Carbonnières et al	Notre étude
Pourcentage de localisation correcte	0%	32.3%	35%	38%	43%

#### *d. 2 TEP au 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG)*

Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs à croissance lente qui ont généralement une activité métabolique lente dans leurs stades initiaux et qui, par conséquent, ne sont pas particulièrement marquée sur La tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-FDG. Les tumeurs de grade supérieur ou peu différenciées tendent à présenter une captation marquée.(63)

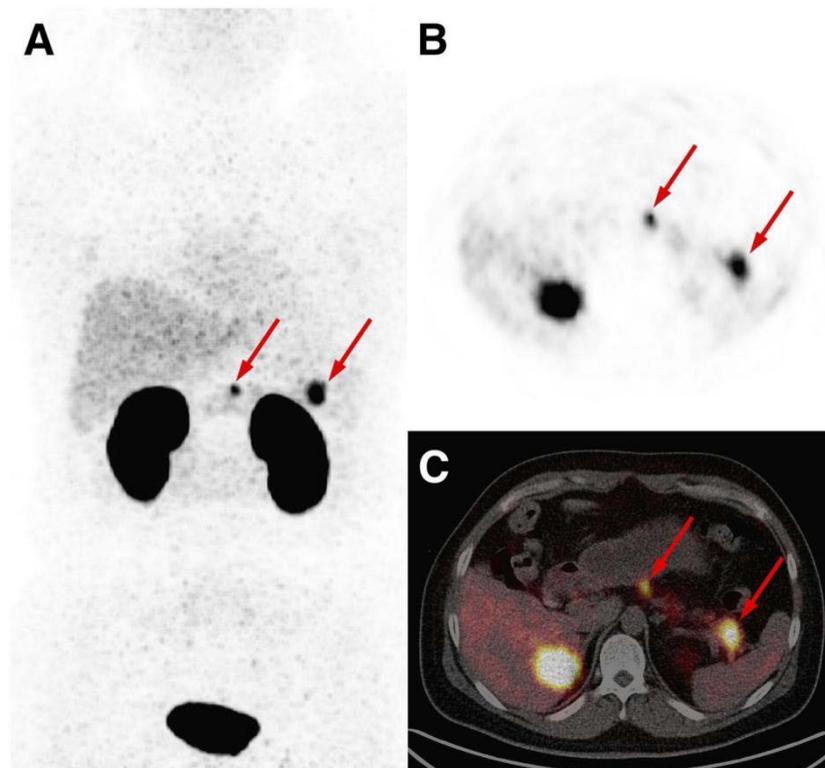
#### *d. 3 TEP au 68Ga-DOTA peptide*

De nouvelles techniques d'imagerie nucléaire des récepteurs à la somatostatine ont été développées depuis les années 2000. Elles associent une TEP à de nouveaux radionucléides couplés à un analogue de la somatostatine : 68Gallium-DOTA-peptide (-TOC, -NOC, -TATE) , La TEP Gallium a une meilleure sensibilité que l'Octreoscan grâce à une meilleure résolution spatiale liée à la TEP et à une meilleure affinité de l'analogue des récepteurs de la somatostatine de type 2 (64,65)et par conséquent, une grande sensibilité dans la détection de ces tumeurs, en particulier pour les tumeurs de bas grade et bien différenciées . La sensibilité a été rapportée jusqu'à 90 % , lors de l'évaluation spécifique des insulinomes, et entre 90 et 100 % pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques dans leur ensemble(63).La TEP Gallium est considérée comme une imagerie complémentaire pour les insulinomes non localisés par le bilan morphologique standard.(66,67)

#### *d. 4 TEP à l'Exendine GLP-1R*

Des données plus récentes suggèrent que les insulinomes expriment fortement les récepteurs du peptide-1 de type glucagon (GLP-1R) et sont donc marqués par un agoniste du GLP-1R(30)

La TEP GLP-1 au 68Ga-NOTA-Exendine-4 a une sensibilité de 95 à 100%, et une spécificité de 25% Sa faible spécificité limite son indication aux insulinomes non décelés par les examens morphologiques précédemment décrits, et pour le diagnostic d'exceptionnels insulinomes ectopiques non repérés(68-71)



**Figure36:** Projection d'intensité maximale (A) et images TEP axiales (B) et TEP/CT axiales (C) obtenues chez un patient 40 min après l'injection de 18,5 MBq (7 µg) de 68Ga-NOTA-exendin-4 (4 min/position de lit). Deux lésions avec un foyer intense de captation sont observées dans l'isthme et la queue du pancréas(69)

#### **4. 2 Examens invasifs**

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

##### **a. Artériographie coelio-mésentérique**

Pendant de nombreuses années, l'angiographie pancréatique sélective a été considérée comme le gold standard pour la localisation des insulinomes, les premiers rapports citant des taux de réussite allant jusqu'à 90 % (72,73) Toutefois, les données les plus récentes ne sont pas aussi prometteuses, puisqu'elles montrent des taux de sensibilité de l'ordre de 29 à 60 % (72,74-77)

L'artériographie sélective a été abandonnée par la plupart des équipes du fait d'une part d'une faible sensibilité par rapport aux méthodes modernes dans les études récentes, et d'autre part, car considérés comme trop coûteuses, invasives et difficiles techniquement (18)

##### **b. Le cathétérisme veineux portal par voie trans-hépatique avec dosages étagés de l'insuline**

tel que l'angiographie, une autre étude coûteuse et invasive qui est techniquement exigeante et ne fait que localiser la tumeur (72) Cette procédure implique le cathétérisme percutané et Trans hépatique d'une branche de la veine porte, suivi de l'avancement du cathéter dans les petites veines drainant le pancréas . Les taux d'insuline plasmatique sont prélevés dans ces veines, et un taux élevé d'insuline détermine la localisation de la tumeur. Les taux de réussite de la localisation du THPVS [Transhepatic portal venous sampling] varient de 64 à 100 % (78-81)

le cathétérisme veineux portal par voie trans-hépatique avec dosages étagés de l'insuline est aussi abandonné (18)

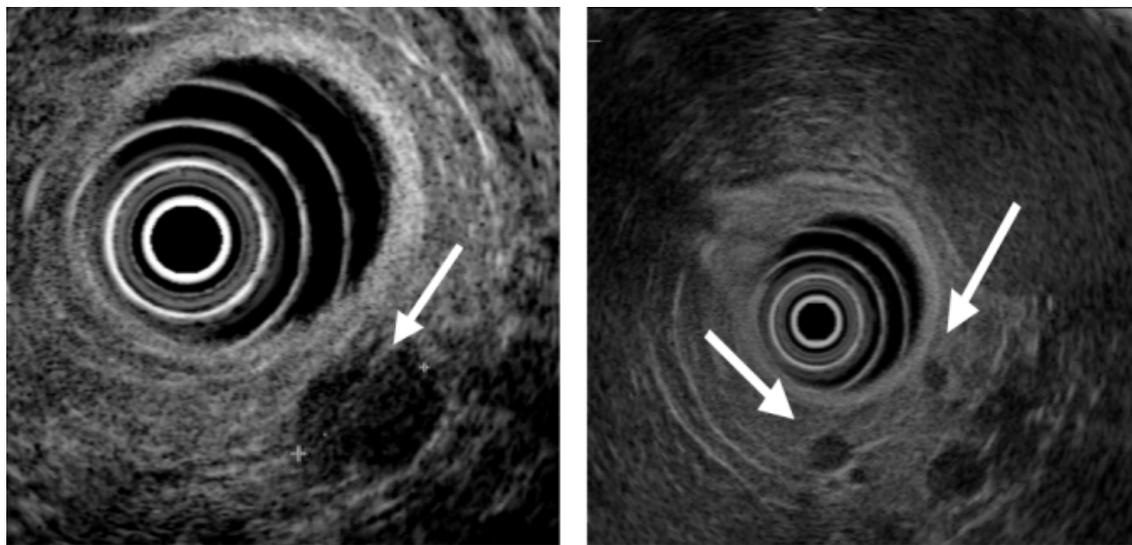
##### **c. L'écho-endoscopie haute [EEH]**

L'EEH est l'examen de choix dans la plupart des centres occidentaux, avec des taux de détection de 86,6 % à 92,3 %. (82,83) Cet examen invasif est réalisé sous anesthésie générale, en

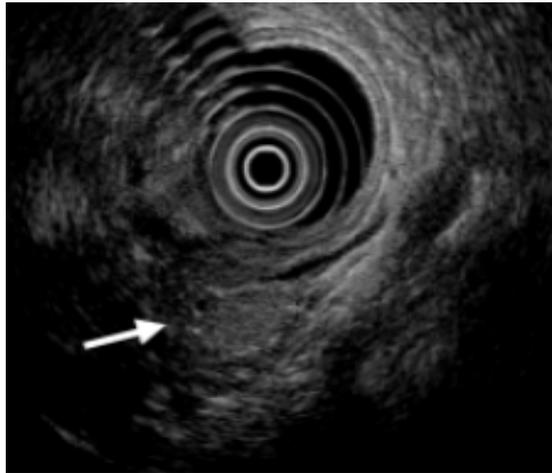
décubitus latéral gauche. La proximité du pancréas avec la face postérieure de l'estomac permet une exploration de l'ensemble du pancréas avec une très haute définition de l'image, permettant de localiser des lésions de moins de 5mm de diamètre. L'aspect échographique est celui d'une lésion hypoéchogène, bien limitée et arrondie (84)

Bien que l'EEH soit une procédure très fiable pour la localisation préopératoire des insulinomes, la détection de ces tumeurs pose plusieurs problèmes.

Tout d'abord, l'EEH peut donner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs, la qualité des résultats dépendant largement de l'expérience de l'examineur(85). Deuxièmement, certains insulinomes ne sont pas détectés par l'Echo-endoscopie préopératoire parce qu'ils sont complètement iso échogènes(27). Un faible indice de masse corporelle, le sexe féminin et le jeune âge peuvent être des facteurs de risque pour une imagerie négative(86) Troisièmement, la sensibilité de l'EEH pour les insulinomes dépend de la localisation et de la taille de la tumeur ,la sensibilité est la plus grande pour les tumeurs de la tête du pancréas et la plus faible pour celles de la queue du pancréas(83).



**Figure37:** Image écho-endoscopique typique d'insulinomes : (A) nodule hypoéchogène bien défini de 15mm du corps du pancréas ; (B) 2 nodules de moins de 5 mm de la queue du pancréas(84)

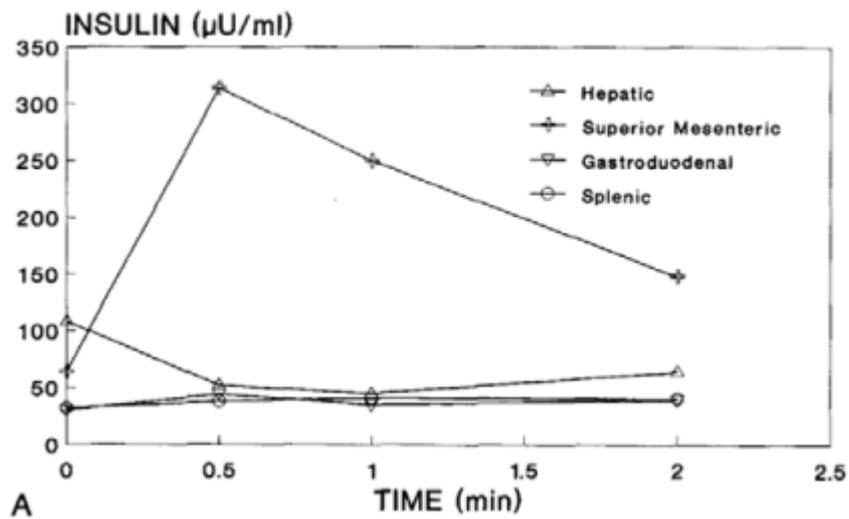


**Figure 38** :Insulinome iso échogène dans la tête du pancréas(84)

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

Le cathétérisme veineux portal par voie trans-hépatique avec dosages étagés de l'insuline a été abandonné et remplacé par la stimulation calcique intra-artérielle par cathétérisme de la veine hépatique, une procédure dérivée de l'utilisation du calcium intraveineux comme sécrétagogue pour la libération d'insuline par les tumeurs des cellules des îlots de Langerhans.(74,76)

Elle consiste en une artériographie sélective du pancréas avec injection de gluconate de calcium dans toutes les artères à destinée pancréatique. Une augmentation de plus de 2 fois de la concentration d'insuline permet de localiser l'insulinome avec une sensibilité élevée de 85,3%. Ce test de stimulation a été recommandé chez les patients avec au moins 2 échecs de localisation par les méthodes d'imagerie non invasives(18,87,88)



**Figure 39:** Test de stimulation chez un patient avec un insulinome : élévation rapide et de courte durée de l'insuline dans l'échantillon prélevé à 30 secondes dans la veine sus hépatique droite après injection de calcium dans l'artère mésentérique supérieure. Patient traité par une énucléation d'un insulinome de 15mm dans la tête du pancréas (76)

Le test de stimulation est de meilleure sensibilité pour la détection des insulinomes dans la queue du pancréas, alors que l'EEH évalue les rapports de la tumeur aux vaisseaux et au canal pancréatique principal guidant la stratégie chirurgicale. Aucune recommandation ne permet de choisir entre l'EEH et/ou un test de stimulation, même si l'EEH est actuellement l'examen invasif de 1ère intention.

**Tableau XVI: Sensibilité des différents examens pour localiser l'insulinome dans plusieurs études (18,23,24)**

	2008	2014	2020	2021	2022
	Mehrdad et al	Mehrabi et al	Damien et al	De Carbonnières et al	Notre étude
<b>Imagerie non invasive</b>					
Echographie abdominal	14%	34,4%	58,5%	NF	0%
TDM	62%	53,7%	78,7%	76%	50%
IRM	63%	57,7%	71,9%	76%	86%
TDM et IRM	96%		92,2%	91%	100%
<b>Imagerie nucléaire</b>					
Octreoscan	0%	32,3%	35%	38%	75%
TEP gallium	NF	NF	60%	NF	NF
TEP FDG	NF	NF	37,5%	NF	NF
TEP Exendine	NF	NF	NF	NF	NF
<b>Imagerie invasive</b>					
EEH	92%	75,5%	73,3%	90%	NF
Cathétérisme veineux portal par voie trans-hépatique avec dosages étagés de l'insuline	100%	88,7%	85,7%	NF	NF
Artériographie	56%	58,2%	75%	NF	NF

En résumé, la localisation préopératoire des insulinomes doit être déterminée de préférence par les méthodes d'imagerie non invasives. La faible sensibilité attendue de l'échographie a été confirmée par cette étude. La TDM et l'IRM ont permis d'identifier la grande majorité des lésions (sensibilités de 50% et 86% respectivement). La combinaison de ces deux examens a permis de localiser la tumeur dans 100% des cas. En accord avec les performances diagnostiques évaluées dans la littérature(18,23-25), la TDM et l'IRM peuvent alors être

considérées comme les deux examens de 1ère intention dans le bilan morphologique d'un insulinome.

Par ailleurs, Octreoscan a été très performant dans notre série de cas avec une sensibilité de 75%, contrairement aux autres études dont la sensibilité est de 30%, cela peut être due aux variations des insulinomes qui expriment les sous-types de récepteurs de la somatostatine qui lient l'<sup>111</sup>In-pentétréotide et au petit nombre de cas analysé.

La TEP gallium et TEP FDG et TEP Exendine n'ont été pas faite dans notre série car il n'y'avait pas d'indications .

Le recours à l'imagerie invasive est recommandé en cas d'échec des méthodes non invasives (TDM et IRM) pour éviter une laparotomie exploratrice blanche voire une pancréatectomie à l'aveugle. Cependant, dans notre étude les examens non invasifs ont localisé 100% des cas, donc on n'a pas fait d'examen invasif.

Le Cathétérisme veineux portal par voie trans-hépatique avec dosages étagés de l'insuline et l'artériographie coelio-mésentérique selon la littérature des méthodes abandonnées, ils sont couteux et difficiles techniquement. La sensibilité de l'écho-endoscopie évaluée à 80% de moyenne dans les études récentes. Cette technique est à considérer en 2ème intention après échec de localisation par la TDM et l'IRM.

Il existe d'autres moyens d'explorations topographiques en peropératoires sont détaillées dans le chapitre suivant.

## VIII. Prise en charge thérapeutique

### 1. Traitement médicamenteux

#### 1. 1 Traitement symptomatique des hypoglycémies

Le traitement symptomatique de l'hypoglycémie doit être rapide par absorption per os de sucre pur si la conscience est normale ou par injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique en cas de coma hypoglycémique

#### 1. 2 Règles hygiéno-diététiques

Pour la prévention de l'hypoglycémie, il est conseillé à tous les patients présentant un insulinome de fractionner les repas et de suivre un régime alimentaire enrichi en sucre lent. Une conduite à tenir est donnée au patient et à son entourage en cas de survenue d'une hypoglycémie (reconnaissance des symptômes, mesure de la glycémie capillaire et ingestion de soluté sucré). La modification du régime alimentaire et les agents pharmacologiques aussi jouent un rôle crucial dans la prise en charge des insulinomes chez les patients qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale ou qui sont en attente d'une intervention chirurgicale. Les patients symptomatiques en raison d'une maladie métastatique non résécable ou à la suite d'opérations infructueuses ont également recours à ces mesures thérapeutiques (49)

#### 1. 3 Diazoxide

Le diazoxide, un dérivé non diurétique de la benzothiadiazine, a une capacité d'induire une hyperglycémie et il est actuellement le médicament initial de choix pour les patients atteints d'insulinome.(89) Le diazoxide inhibe la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, augmente la lyse du glycogène hépatique et la néoglucogenèse, et inhibe l'absorption du glucose par les tissus périphériques. (90)

#### **1. 4 Analogue de la somatostatine**

Étant donné que des récepteurs de la somatostatine ont été repérés dans certains cas d'insulinomes, l'utilisation de l'acétate d'octréotide, un analogue à action prolongée de la somatostatine, s'est révélée être une approche novatrice pour atténuer les symptômes chez les individus souffrant de l'insulinome.(49) En présentant une affinité pour les récepteurs de la somatostatine, sst2 et sst5(91,92) l'octréotide abaisse le taux d'insuline plasmatique et atténue les symptômes chez environ 50 % des patients(91,93)La réactivité des insulinomes à l'octréotide dépend de la présence de récepteurs de somatostatine sur les membranes cellulaires des cellules tumorales. Par conséquent, pas tous les patients répondent à ce traitement. En outre, certains patients deviennent réfractaires au médicament. L'octréotide est coûteux mais semble bien toléré(90) .

Les analogues de la somatostatine constituent une alternative au diazoxide en seconde intention du fait de leur action rapide et de leur bonne tolérance.

#### **1. 5 Évériolimus**

L'évérolimus est conseillé en 3ème ligne en cas d'échec ou d'intolérance au diazoxide et/ou aux analogues de la somatostatine .Son efficacité rapide obtenue en quelques jours, est liée à l'inhibition de la voie APK/Pi3K/mTOR anormalement activée dans les insulinomes bloquant la croissance et la prolifération des cellules tumorales.(24)

L'évérolimus est un inhibiteur de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) administré par voie orale et approuvé par la FDA en février 2016 pour le traitement des tumeurs neuroendocrines progressives et avancées(94). L'évérolimus exerce son effet en inhibant de multiples voies en aval de la mTOR, ce qui diminue la prolifération cellulaire, la survie et l'angiogenèse. (95) .

### **1. 6 Autres traitements médicamenteux**

En théorie, les inhibiteurs calciques sont capables d'inhiber la sécrétion d'insuline. Le vérapamil et le diltiazem ont été utilisés avec des résultats variables chez des patients atteints d'hyperinsulinisme organique.(96,97)

Les médicaments bloquant les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques inhibent la sécrétion d'insuline et peuvent donc être utiles dans le traitement de l'hyperinsulinisme organique. L'utilisation du Propranolol a été associée à la réduction des taux d'insuline plasmatique et au soulagement des crises d'hypoglycémie chez les patients atteints d'un insulinome localisé, indolent ("bénin") ou malin agressif (métastatique). Comme ce médicament peut également masquer les symptômes adrénérgiques de l'hypoglycémie et inhiber la glycogénolyse musculaire, il existe toutefois un risque d'aggravation du syndrome clinique. Le médicament doit être utilisé avec une extrême prudence avec surveillance (98)

La phénytoïne (anciennement la diphénylhydantoïne) interfère avec la sécrétion d'insuline et peut provoquer une hyperglycémie. Le traitement avec ce médicament a été suggéré pour la prévention des attaques hypoglycémiques chez les patients atteints d'insulinomes. Selon plusieurs auteurs, la phénytoïne n'a pas réussi à éliminer de telles attaques, malgré une diminution des taux d'insuline plasmatique.(99)

L'utilisation de glucocorticoïdes, qui augmentent la gluconéogenèse et provoquent une résistance à l'insuline, peut également aider à stabiliser la glycémie à un niveau acceptable.(100) Elle peut, par son action rapide, jouer un rôle dans le contrôle symptomatique ; néanmoins ses effets secondaires, dont l'immunosuppression et la majoration du risque septique, obligent à chercher d'autres solutions au moins dans la phase initiale de la prise en charge(101)

Le glucagon peut contribuer à augmenter les concentrations de glucose dans le sang, mais il peut en même temps stimuler directement la libération d'insuline.(102)

Le traitement médical de l'insulinome vise principalement à contrôler les symptômes hypoglycémiques et à réduire la production d'insuline par la tumeur, il est donné soit en préopératoire, soit dans le cas des insulinomes récidivants ou les insulinomes malins. Dans notre

série, le traitement médical était principalement admis pour stabiliser les patients en attendant le traitement chirurgical chez 43% des patients. Le diazoxide a été administré dans 14% de ces cas, et le corticoïde dans 29% de ces patients. Dans l'étude de Pedro et al, 58,6% des patients ont reçu un traitement médical, principalement le diazoxide qui est administré dans 55,2%.

## **2. Traitement chirurgical.**

La chirurgie reste le traitement du choix de l'insulinome une fois le diagnostic clinique et biologique est retenu et quel que soit le résultat des tentatives de localisation préopératoire de la tumeur, Les traitements non chirurgicaux sont réservés aux patients avec une tumeur non résécables (insulinome malin avec des métastases non résécables) ou non opérables, et aux patients qui refusent la chirurgie.

### **2.1 Anesthésie :**

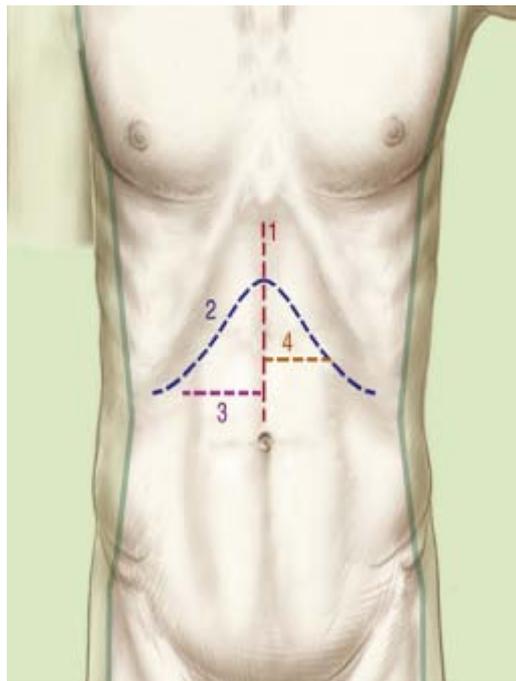
Le maintien d'une glycémie adéquate pendant les périodes préopératoire et opératoire est d'une importance primordiale dans la prise en charge anesthésique des insulinomes. Ces patients peuvent faire des crises d'hypoglycémie pendant l'opération s'ils sont privés de glucose pendant une longue période ou s'ils sont maintenus à jeun pendant une longue période.(103) .Ce qui nécessite une surveillance per opératoire de la glycémie (toutes les 10 min) pour éviter la survenue d'hypoglycémie per opératoire, qui n'a pas de traduction clinique, mais qui peut entraîner des lésions neurologiques irréversibles (17)

Le risque hypoglycémique pendant le jeûne préopératoire sera prévenu par la mise en place d'une perfusion de sérum glucosé a 10% permettant l'administration de 0,17g /kg/h de glucose. Ce rythme de perfusion sera adapté aux glycémies recueillies par un appareil de mesure de la glycémie capillaire En l'absence d'informations plus précises, l'arrêt de la prise orale de diazoxide 24 h à 48 h avant l'intervention paraît judicieux. (104)

Dans notre étude, tous nos patients ont bénéficié d'une visite préanesthésique, et ont eu une perfusion de sérum G5% en surveillant la glycémie par un appareil dextro pour éviter la survenue d'hypoglycémie ce qui accorde les recommandations de la littérature, dans l'étude de Steib et al , la perfusion de sérum G10% est recommandée (104).

## **2. 2 Voie d'abord chirurgicale**

L'abord chirurgical classique d'une tumeur endocrine du pancréas nécessite une large voie d'abord afin de pouvoir explorer le bloc duodéno pancréatique et la totalité de la glande. En pratique, l'intervention comporte soit une incision médiane sus-ombilicale débordant de quelques centimètres l'ombilic vers le bas, soit une grande incision bi-sous-costale donnant un accès particulièrement étendu sur la région en cas d'obésité, ce qui est un phénomène fréquent chez les patients porteurs d'insulinome(105)



**Figure 40:** La voie d'abord peut être une incision médiane sus-ombilicale (1) ou bi-sous-costale (2). Une courte incision transversale centrée sur la lésion est également possible (3 ou 4).(106)

Avec le développement de la technologie, les traitements chirurgicaux deviennent moins invasifs à l'aide de la coelioscopie. L'insulinome est bénin, solitaire et normalement de taille inférieure à 2 cm, ce qui rend les patients ayant cette tumeur des candidats pour bénéficier de la coelioscopie.

La majorité des rapports qui tentent d'établir des comparaisons directes sont de nature rétrospective et présentent donc certaines limitations. Certes, dans ces études, ils suggèrent que la chirurgie laparoscopique est aussi sûre que les procédures par laparotomie pour les patients atteints d'insulinomes bénins, avec une durée de séjour à l'hôpital diminué. (107-110)

Les inconvénients sont représentés par les difficultés techniques et de localisation tumorale puisque la palpation n'est pas réalisable. Néanmoins, l'échographie peropératoire en coelioscopie est faisable et permet de repérer la lésion dans 90% des cas(111,112). La seule limite de l'approche laparoscopique est qu'elle nécessite l'intervention de chirurgiens qui ont l'expérience des opérations endocriniennes du pancréas et de la chirurgie laparoscopique avancée.

Une autre technique mini invasif vient d'être utilisée dans la chirurgie pancréatique , consistant à un abord robotique . La comparaison entre la coelioscopie et la chirurgie robotique n'a été réalisée que dans la conférence du consensus internationale . elle recommandait le choix entre ces deux techniques en fonction de l'expérience chirurgicale. La morbidité globale semblait similaire entre eux .(157)

Dans notre étude, tous nos patients ont bénéficié d'une laparotomie consistant à une incision médiane sus-ombilicale.

### **2. 3 Exploration et diagnostic topographique peropératoire**

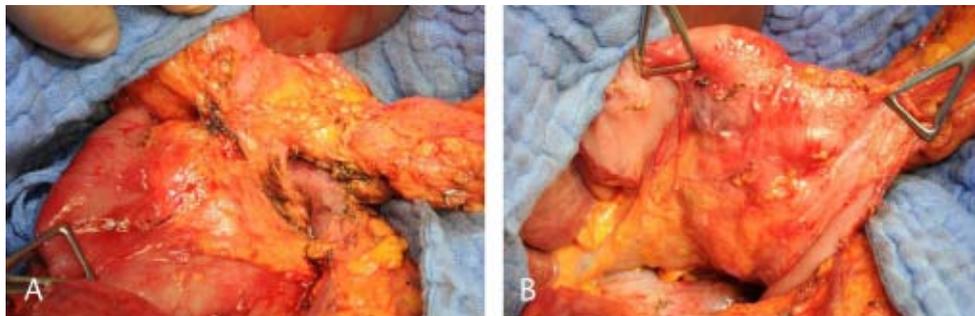
Comme toutes les méthodes de diagnostic topographique préopératoire n'ont pas une sensibilité de 100%, la localisation peropératoire de l'insulinome est primordiale pour planifier la stratégie chirurgicale (chirurgie d'épargne parenchymateuse ou pancréatectomie standard), surtout si les insulinomes sont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

Les techniques de localisation peropératoire comprennent l'inspection, la palpation, l'échographie peropératoire et le monitoring peropératoire continu de la glycémie.

Dans notre série une exploration abdominale complète était faite pendant toutes les chirurgies des patients de notre série

#### **a. Inspection et palpation de l'insulinome**

Une exploration de l'ensemble de la cavité abdominale doit être réalisée quel que soit la voie d'abord afin d'éliminer une possible localisation secondaire. L'ouverture de l'arrière cavité des épiploons permet de visualiser la face antérieure du pancréas. Le pancréas entier est complètement exposé et soigneusement visualisé au moment de l'exploration. La couleur brune rougeâtre des insulinomes est particulièrement utile pour les lésions superficielles. Par laparotomie, une palpation bi-manuelle de l'ensemble du parenchyme pancréatique doit être effectuée après mobilisation de la tête du pancréas par la manœuvre de Kocher et après une mobilisation du corps et de la queue du pancréas.

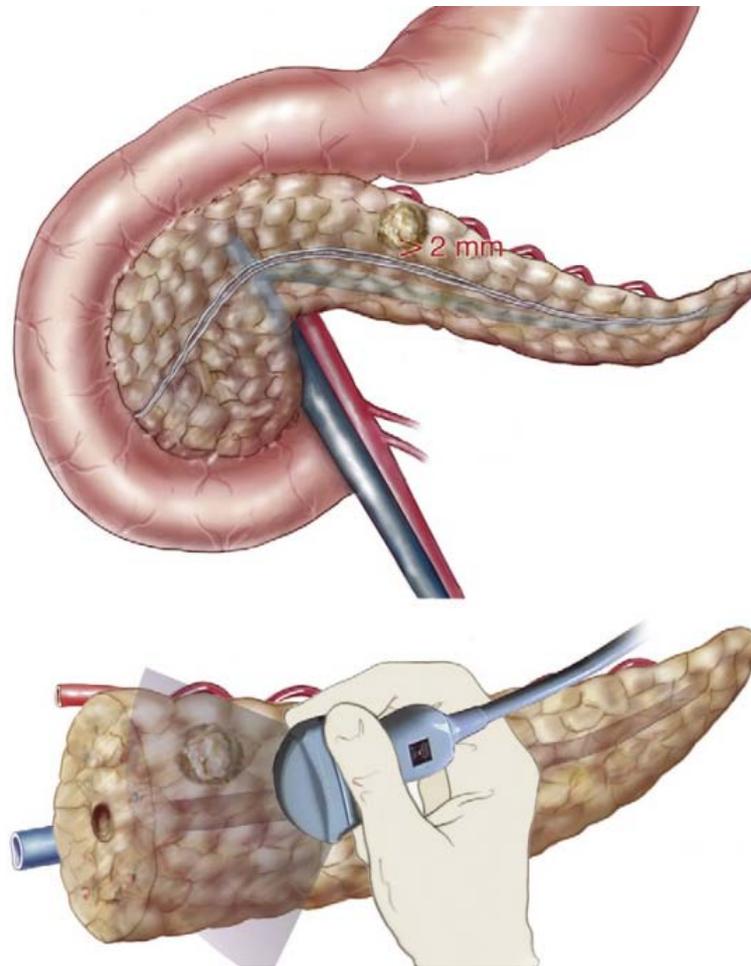


**Figure 41:** Vue per-opératoire de la tête du pancréas mobilisée après la manœuvre de Kocher (A), vue dorsale de la tête du pancréas (B)(18)

#### **b. Échographie peropératoire**

L'échographie peropératoire permet une localisation tumorale précise avec une excellente sensibilité (90%), par laparoscopie et par laparotomie(18,111).De plus, elle évalue la morphologie de la tumeur, ses rapports avec les structures canalaire (canal pancréatique principal,

cholédoque, vaisseaux) et permet de rechercher des lésions multiples ou secondaires. Ces données sont nécessaires pour choisir la meilleure procédure chirurgicale.(24)



**Figure42:**La réalisation d'une échographie peropératoire(113)

### c. **Monitoring peropératoire continu de la glycémie**

Cette méthode est utile pour localiser les insulinomes multiples. Un prélèvement de 3 à 5mL de sang veineux est réalisé avant et après exérèse de la tumeur. La mise en évidence d'un rebond glycémique (augmentation de 30mg/dl) au cours des 30 premières minutes confirme l'élimination de tout tissu tumoral hyper-sécrétant. L'absence de rebond glycémique traduit la persistance d'insulinomes occultes(18)

Dans notre étude l'inspection et la palpation de la tumeur en peropératoire pour localiser la tumeur est systématique, ainsi la réalisation d'un monitoring peropératoire continu de la glycémie, ces deux méthodes ont été réalisées chez 100% de nos patients avec une sensibilité de 100%. D'autres études affirment l'importance de l'inspection et la palpation en peropératoire, avec une sensibilité de 80%. Les autres méthodes d'exploration sont décrits dans la littérature, surtout l'échographie peropératoire seule ou combinée avec la palpation avec une sensibilité de 90%(18,19,23,24)

**Tableau XXIII: Sensibilité des examens per-opératoires dans différentes études**

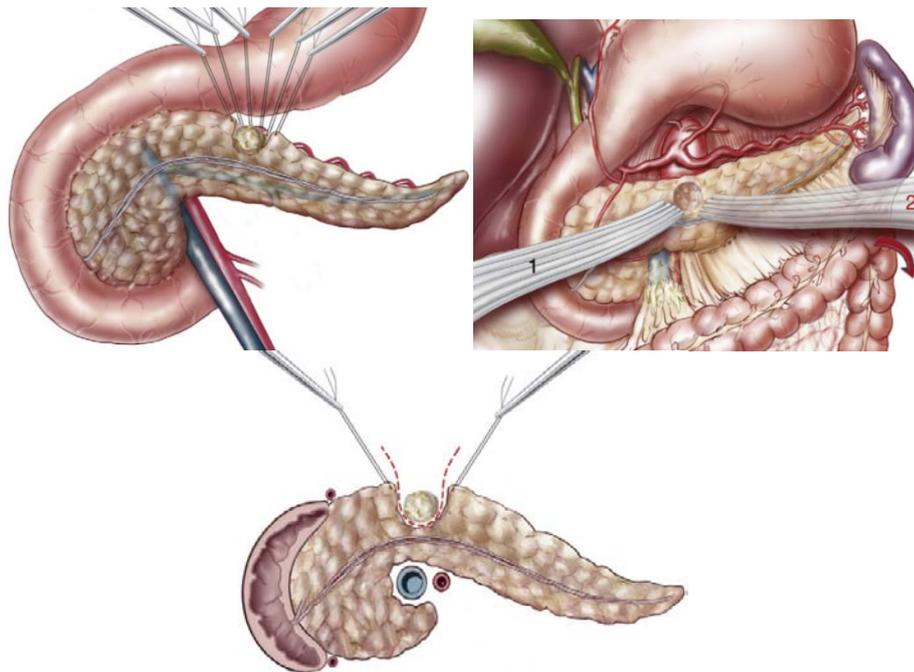
	2008	2014	2015	2020	2022
	Mehrdad et al	Mehrabi et al	Pedro et al	Damien et al	Notre étude
Inspection et palpation	84%	81,1%	100%	77,5%	100%
Echographie peropératoire	82%	90%	100%	90,6%	-
Monitoring peropératoire continu de la glycémie	-	71,9%	-	-	100%

#### **2. 4 Geste chirurgical :**

##### **a. Techniques de Chirurgie d'épargne parenchymateuse :**

###### ***a. 1 Enucléation pancréatique (EP)***

L'enucléation consiste à cliver la tumeur du parenchyme environnant afin de ne réséquer que la tumeur elle-même, elle est indiquée pour toutes les tumeurs de petites tailles (généralement inférieure à 2 ou 3 cm), superficielles, situées à plus de 2 ou 3 mm du canal pancréatique principal sur le bilan morphologique pré et peropératoire, et en l'absence de signe de malignité. (114)

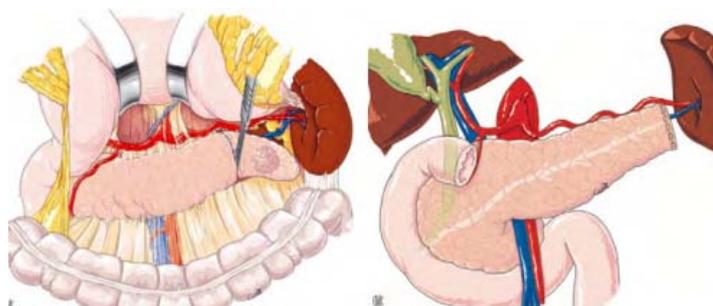


**Figure 43:** Enucléation pancréatique et pose de drains (113)

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

#### *a. 2 Une pancréatectomie caudale (PC)*

Est indiquée si l'insulinome est de siège distal dans la queue du pancréas. Cette technique est considérée comme une chirurgie d'épargne parenchymateuse.

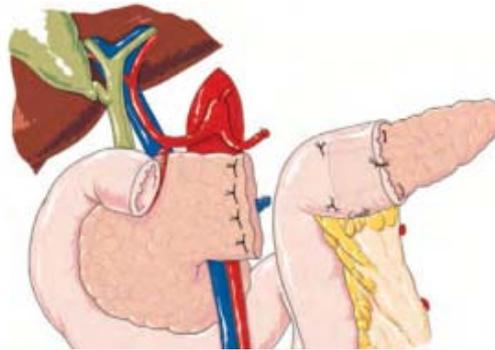


**Figure 44:** Schéma d'une pancréatectomie caudale

**b. Techniques de résection réglée sans épargne parenchymateuse :**

***b. 1 Pancréatectomie médiane( PM)***

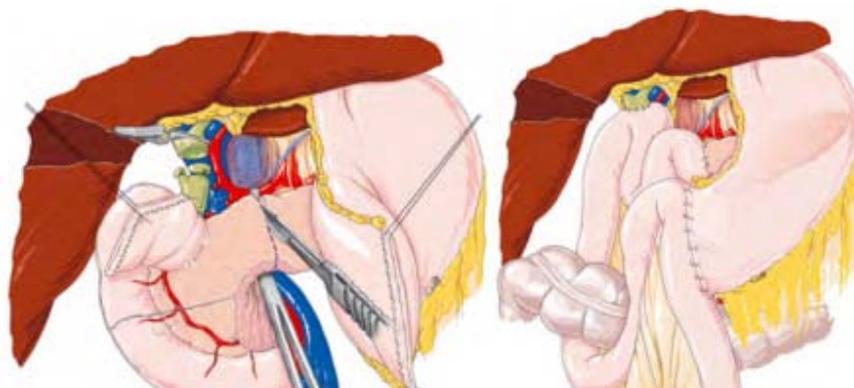
Pour éviter une résection extensive du pancréas pour un insulinome de l'isthme ou du corps où le pancréas est étroit, se situent très près du canal de Wirsung, ce qui empêche une énucléation sans risque, et pour éviter les risques à long terme d'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine, une pancréatectomie médiane peut être effectuée.(114)



**Figure45:** Schéma d'une pancréatectomie médiane

***b. 2 Duodéno pancréatectomie céphalique(DPC)***

La Duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) est réservée pour les insulinomes de la tête non accessible à une énucléation en raison d'une localisation profonde au contact du canal pancréatique principal, ou suspecte de malignité.(114)



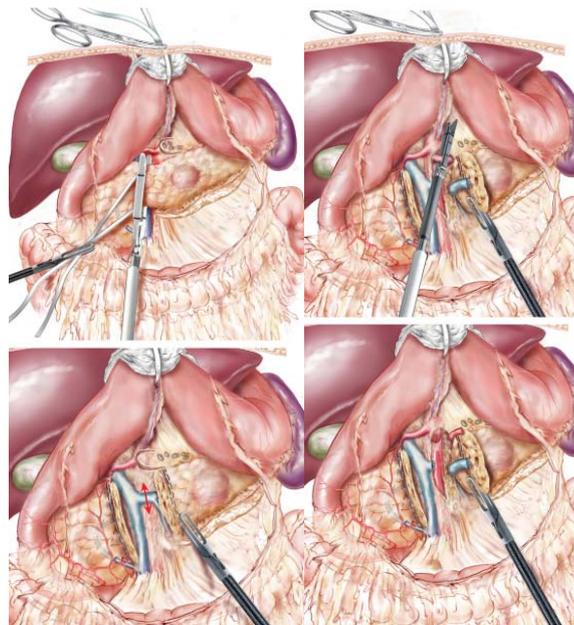
**Figure46:**Schéma d'une duodéno pancréatectomie céphalique avec reconstruction selon un montage de Child (anastomoses pancréatico-jéjunale, hépato-jéjunale et gastro-jéjunale précolique)(115)

***b. 3 Pancréatectomie gauche avec conservation splénique(PG) :***

Elle consiste en l'ablation du pancréas corporeo-caudal, le parenchyme étant sectionnée et suturé au niveau de l'isthme peut être associé ou non d'une splénectomie.

Une pancréatectomie gauche (PG) avec conservation splénique est indiquée pour les insulinomes du corps ou de la queue en contact avec le canal pancréatique principal, ou si suspicion de malignité en pré ou en peropératoire.

Selon Dokmak et al, les pancréatectomies gauches sont d'excellentes indications techniques à l'abord laparoscopique, car la dissection est réalisée à distance des axes vasculaires, une phase de reconstruction n'est pas nécessaire et le pancréas ainsi que les vaisseaux peuvent être contrôlés avec l'agrafage mécanique et les pinces à thermo-fusion sans aucune ligature.(116)



**Figure47:** Schéma d'une pancréatectomie caudale par laparoscopie (116)

***b. 4 Spléno pancréatectomie gauche (SPG)***

Une Spléno pancréatectomie gauche (SPG) est une pancréatectomie gauche sans conservation splénique, c'est une technique à réaliser pour les insulinomes du corps ou de la

queue du pancréas lorsqu'une chirurgie d'épargne parenchymateuse ne peut être effectuée, en cas de suspicion de malignité.

### **2. 5 Le choix du geste chirurgical (16):**

La chirurgie en est le seul traitement curatif , du fait de sa petite taille et de son faible risque de malignité, l'énucléation en est le traitement de choix et cette intervention peut être faite par laparoscopie si la localisation de la tumeur est certaine et favorable (lésion superficielle, située à 2 ou 3 mm du canal pancréatique principal) .

Une résection réglée (DPC ou pancréatectomie distale ou médiane) peut être nécessaire si l'énucléation n'est pas possible soit du fait d'une trop grande proximité avec le canal de Wirsung, ou d'un doute sur sa malignité (10 %) nécessitant la réalisation d'un curage ganglionnaire (même si un « picking » ganglionnaire peut être associé à une énucléation).

Dans notre étude l'énucléation pancréatique par laparotomie est la plus fréquente des techniques chirurgicales, faites dans 86% des cas , ce qui concorde avec études faites dans les séries de Milana et al , Mehrabi et al , De Carbonnières et al, Pedro et al , Apodaca et al et Damien et al . Par ailleurs, l'étude de Mehrdad avait la pancréatectomie gauche comme technique chirurgical la plus fréquente.(18,19,21-25)

La comparaison entre les différentes études est résumée dans le tableau dessous.

**Tableau XVII: Les techniques chirurgicales utilisées dans différentes études**

	1998	2008	2014	2020	2021	2022
	Milana et al	Mehrdad et al	Mehrabi et al	Damien et al	De Carbonnières et al	Notre étude
<b>Enucléation pancréatique</b>	60%	34%	65.6%	33.6%	46%	86%
<b>Pancréatectomie gauche</b>	30%	40%	33.6%	31.8%	37%	0%
<b>Pancréatectomie caudale</b>	0%	0%	0%	16.4%	6%	14%
<b>Pancréatectomie médiane</b>	0%	10%	0.4%	5.5%	0%	0%
<b>Duodéno pancréatectomie céphalique</b>	10%	16%	0.4%	14.5%	11%	0%

### **3. Autres traitements anti tumoraux (117):**

#### **3.1 Chimio-embolisation hépatique**

Le recours à la chimio-embolisation hépatique (CHE) est fréquent dans l'insulinome malin métastatique s'agissant d'une thérapie accessible et rapidement efficace sur la réduction sécrétoire. Les recommandations françaises, américaines et européennes positionnent la CHE en deuxième ligne des options locorégionales derrière la chirurgie.

Pour la CHE, les séries de la littérature concernant les TNE bien différenciées, montrent des réponses tumorales dans 30 à 70 % des cas.

#### **3.2 Radiofréquence hépatique ou cryoablation :**

La radiofréquence est actuellement utilisée dans le traitement des métastases de TNE bien différenciées de petit volume. Elle peut être réalisée en percutanée ou constituer un complément des indications de la chirurgie hépatique en permettant la destruction de métastases hépatiques d'accès chirurgical difficile en raison de leur situation ou de leur nombre.

Les recommandations françaises et européennes positionnent la radiofréquence hépatique en deuxième ligne des options locorégionales lorsque la chirurgie n'est pas envisageable. Dans le cas des insulinomes, ces approches peu morbides peuvent constituer une alternative intéressante à la chirurgie chez des patients à risque opératoire élevé, lorsque le volume tumoral est adapté à l'emploi de ces techniques. La taille des métastases (idéalement < 3 cm) reste le principal facteur prédictif de réponse à la radiofréquence.

### **3.3 Radiothérapie externe :**

Elle est indiquée en cas de localisations osseuses douloureuses ou instables, cutanées et cérébrales. Le bénéfice reste mal étudié à ce jour dans les carcinomes bien différenciés : à court terme, les stabilisations constituent la réponse tumorale la plus fréquente. Sa place dans le contrôle des tumeurs primitives notamment pancréatiques au stade métastatique n'est pas définie. Le développement de la chirurgie stéréotaxique élargit les indications de la radiothérapie externe et la positionne donc comme une nouvelle option concurrente de l'ensemble des techniques locorégionales.

### **3.4 Chimiothérapie :**

La chimiothérapie conserve une place importante dans la prise en charge thérapeutique des TNE bien différenciées du pancréas et, par extension, est utilisée dans les insulinomes malins . Dans 5 à 10 % des cas, un geste chirurgical devient envisageable après obtention de la réponse.

### **3.5 Radiothérapie métabolique :**

Les recommandations européennes sont en faveur de l'utilisation de l'octréotide ou de l'octréotate marqué avec l'Yttrium ou le Lutétium . Des réponses tumorales, s'accompagnant de réponses symptomatiques rapides ont été rapportées dans plusieurs cas d'insulinomes malins traités par radiothérapie métabolique.

Du fait d'un accès encore difficile, ce traitement est proposé en option de troisième ligne des formes tumorales agressives par l'ensemble des recommandations. Néanmoins, la radiothérapie métabolique constitue une alternative à une deuxième ligne de chimiothérapie, à discuter en cas de fixation élevée à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine.

### **3. 6 Thérapeutiques anti-angiogéniques :**

Des études de phase II évaluant le sunitinib, le pazopanib, la sorafenib dans le traitement de TNE du pancréas ont rapporté des taux de réponse objective respectifs de 16, 19 et 11 %, associés à une survie sans progression à 6 mois respective de 70, 81 et 61 %, suggérant un effet antitumoral de ces thérapies.

## **IX. Anatomopathologie :**

L'examen anatomopathologique et immunohistochimique affirme le diagnostic de TNE, le degré de différenciation, le grade histologique et le stade T.N.M .

Selon les recommandations de l'ENETS (118), les éléments macroscopiques, microscopiques et immunohistochimiques nécessaires pour établir le diagnostic d'insulinome et permettre sa classification correcte selon les classifications de l'OMS et TNM sont établis dans le tableau dessous. La cytologie n'est pas recommandée comme procédure de diagnostic standard.

**Tableau XXV: Analyses nécessaires au diagnostic anatomopathologique d'un insulinome selon ENETS**

<b>Analyse macroscopique</b>	<b>Analyse microscopique</b>	<b>Immunohistochimie</b>
Taille tumorale	Index mitotique	Index ki67
Métastase ganglionnaires	Invasion vasculaire	Expression chromogranine A
Invasion extra-pancréatique	Invasion péri-nerveuse	Expression synaptophysine
Métastase à distance		Expression insuline

## 1. Les signes de malignité de l'insulinome :

Les insulinomes étaient malins dans 10,4% des cas. La définition actuelle de la malignité des TNE est controversée. La malignité de l'insulinome est affirmée par la mise en évidence d'une récurrence, ou d'une extension tumorale locorégionale extra-pancréatique ou ganglionnaire ou à distance(117,119,120). Cependant, certains critères d'agressivité comme la taille tumorale, l'invasion vasculaire et/ou péri-nerveuse, le grade tumoral, la présence de nécrose et la qualité de la résection ne sont pas pris en compte dans cette définition .(23,117)

Dans notre étude, les insulinomes ne présentaient aucun signe de malignité.

## 2. Classifications :

### 2.1 Classification OMS 2019(121):

Grades	Nombre de mitoses (10 champs à fort grossissement)	L'indice Ki67
G1	< 2	< 3%
G2	2 - 20	3 % - 20%
G3	> 20	> 20%

	Grade	Différenciation
TNEG1	G1	Bien différenciée
TNEG2	G2	Bien différenciée
TNEG3	G3	Bien différenciée
CNE	G3	Peu différenciée à grandes cellules ou petites cellules
<b>MINEN</b>		Néoplasie mixte neuroendocrine - non neuroendocrine

L'évaluation de l'index mitotique nécessite une lecture sur 50 champs x 400 (1 champs x 400 = 0,2 mm<sup>2</sup>). L'index de prolifération (Ki 67) se calcule sur 500 à 2 000 cellules dans les zones où le nombre de noyaux marqués est le plus élevé.(121)

L'index mitotique dans notre étude était inférieur à inférieur à 2 mitoses par 2 mm<sup>2</sup> dans trois patients soit 43% de cas ,et entre 2 et 20 mitoses par 2 mm<sup>2</sup> dans 57% des cas ,soit 4

patients . contrairement à l'étude de Damien et al dont l'index mitotique était inférieur à 2 mitoses par 2 mm<sup>2</sup> dans 89,7% des cas, et entre 2 et 20 mitoses par 2 mm<sup>2</sup> dans 10,3% des cas.(24)

Concernant l'étude en immunohistochimie, l'index de prolifération Ki67 était inférieur à 3% chez 4 patients (57%), et compris entre 3% et 20% chez 3 patients (47%). Ceci concorde avec l'étude de Damien et al dont l'index de prolifération Ki67 était inférieur à 3% chez 77,7% des cas , et compris entre 3% et 20% chez 22,3% des cas .(24)

Aussi , nous avons constaté une expression à 100 % de la chromogranine A et de la synaptophysine dans tous les cas de notre série, ce qui concorde avec les données de la littérature. En effet, dans l'étude menée par Damien et al, on a observé une expression de la chromogranine A chez 98,9 % des cas et de la synaptophysine chez 96,5 % des cas.(24)

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

Dans notre analyse, nous avons observé que le type de tumeur TNEG2 était le plus prévalent, présent chez 5 patients, soit dans 71 % des cas. Le TNEG1, en revanche, a été détecté dans 29 % des cas, soit chez deux patients. Cela contraste avec les données de la littérature, où le TNEG1 est habituellement plus fréquent.(21,24,118,122,123)

Il est intéressant de noter que, dans certaines études, le TNEG2 est fréquent.(124)

**Tableau XVIII: Tableau regroupant les classements des tumeurs des différentes études (21,24,122-124)**

	Min yang et al	David C. et al	Stefano et al	Pedro et al	Damien et al	Notre série
TNEG1	31.2%	67%	88%	77.8%	77.1%	29%
TNEG2	33%	33%	12%	15.4%	22.9%	71%
TNEG3	13.3%	0%	0%	3.8%	0%	0%
CNE	22.5%	0%	0%	3%	0%	0%

**2. 2 La classification TNM de l'Union International Contre le Cancer (UICC) - 8ème édition(125) :**

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

Toutes les tumeurs objectivées dans notre étude ont été limité au pancréas et inférieur à 2 cm dans 100% des cas, sans signe de métastase ganglionnaire ni métastase à distance (T1N0M0) . Ceci accorde parfaitement la classe TNM la plus fréquente dans la littérature . Dans l'étude de Pedro et al , 88.5% des tumeurs ont été classé sous T1N0M0 . (21)

## **X. Suites post-opératoires :**

### **1. Morbi-mortalité :**

La mortalité post-opératoire était nulle dans notre série . La morbidité post-opératoire globale était de 71% ,dominée par les pancréatites post-opératoires dans 29% des cas . ceci est en accord avec l'étude de Milana et al dont les complications ont été dominées par les pancréatites post-opératoires (22).

Les autres complications rencontrées dans notre étude étaient une fistule pancréatique chez un patient soit 14% des cas, une hémorragie post pancréatectomie chez une seule patiente soit 14% des cas ,un pseudo-kyste de pancréas chez une patiente soit 14% des cas ,une infection post-opératoire chez un patient soit 14% des cas , un accident thromboembolique chez un patient soit 14% des cas ,un diabète post-opératoire chez une patiente soit 14% des cas.

Selon la littérature, plusieurs complications post opératoires sont apparues après la pancréatectomie , parmi eux :

#### **1. 1 Les fistules pancréatiques :**

Les fistules pancréatiques postopératoires (POPF) demeurent la principale source de morbidité majeure et de mortalité après une résection pancréatique, touchant entre 13 % et 41 % des patients. La POPF est associée à des séquelles morbides, notamment la septicémie intra-abdominale et les hémorragies, avec un risque de mortalité de 1 % pour l'ensemble des patients atteints de POPF et de 25 % pour les patients présentant un POPF de grade C. Le développement d'un POPF entraîne une prise en charge hospitalière complexe et prolongée, avec un fardeau financier significatif. Malgré de nombreux rapports et essais décrivant des méthodes novatrices pour réduire le risque de formation du POPF, les taux signalés de POPF n'ont pas considérablement progressé au cours des trois dernières décennies. Ceci est en grande partie dû au fait que le mécanisme sous-jacent du POPF est mal compris, et seulement des travaux récents

commencent à révéler le rôle de la pancréatite postopératoire (POP) dans le développement du POPF, plutôt qu'une simple perte d'intégrité mécanique de l'anastomose pancréato-entérique.(126)

Les premières descriptions de POPF dans la littérature étaient hétérogènes en raison de définitions variables de la POPF. Le développement de définitions consensuelles par le Groupe d'Étude International sur la Fistule Pancréatique (ISGPS) a permis une plus grande uniformité dans la notification de cette complication. Ces définitions ont été davantage affinées en 2016 pour limiter la notification des POPF aux seuls cas ayant un impact sur l'évolution clinique postopératoire du patient. Cela a été essentiel pour permettre des comparaisons valides entre différentes interventions visant à prévenir et à gérer cette complication.

**Tableau XIX :Définitions et grades de la fistule pancréatique postopératoire de l'ISGPS 2016 (127)**

	Fuites biochimiques	Grade B	Grade C
Concentration d'amylase > 3 fois la limite supérieure de la valeur sérique normale	Oui	Oui	Oui
Drainage péri-pancréatique persistant > 3 semaines	Non	Oui	Oui
Changement cliniquement pertinent dans la prise en charge de la POPF	Non	Oui	Oui
Drainage percutané ou endoscopique des collections associées à la POPF	Non	Oui	Oui
Procédures angiographiques pour les saignements associés à la FOP	Non	Oui	Oui
Reprise chirurgicale pour POPF	Non	Non	Oui
Signes d'infection liés à la POPF	Non	Oui (sans défaillance organique)	Oui (avec défaillance organique)
Défaillance organique liée à la POPF	Non	Non	Oui
Décès liés à la POPF	Non	Non	Oui

La catégorie la plus courante de fistule pancréatique est le grade B, comme observé dans l'étude menée par Giuliani et al et comme l'étude menée par Damien et al, où les fistules pancréatiques de grade B représentaient 24,3 % des cas, tandis que les grades C constituaient

9,9% des cas et les fuites biochimiques (anciennement appelées grade A) représentaient 9 % des cas. De manière similaire, dans notre propre étude, un seul patient a présenté une fistule pancréatique de grade B associée à une infection de la paroi abdominale, soit 14 % des cas.

La POPF représente une morbidité significative après énucléation ou pancréatectomie pour insulinome bénin. Par rapport à d'autres pathologies pancréatiques ou à d'autres certaines indications chirurgicales, certains auteurs considèrent les TNE pancréatiques (y compris l'insulinome) comme un facteur de risque de développer une fistule pancréatique, principalement en raison d'un parenchyme pancréatique mou. Certains auteurs ont également suggéré que l'EN pourrait être associé à un taux plus élevé de POPF.(123,128-131).

En fait ,selon l'étude menée par Nahm et al ,Les taux de fistules pancréatiques après l'énucléation de tumeurs pancréatiques étaient de 73 %, le risque étant particulièrement élevé lorsque la tumeur est située à moins de 3 mm du canal pancréatique principal.(126) ceci concorde parfaitement avec notre étude, le patient ayant subi la fistule pancréatique a bénéficié d'une énucléation pancréatique

L'évolution est favorable dans la majorité des cas avec une prise en charge adéquate. Les fistules régressent spontanément ou bien, dans les grades B et C, un drainage est indiqué. Avec l'évolution de la radiologie interventionnelle, les patients ont pu bénéficier d'un drainage percutané scanno-guidé sans avoir recours à une reprise chirurgicale. Selon une étude menée par Fabri et al, cette méthode est sécurisée et effective. Ce qui est en accord avec la prise en charge dans notre étude où le patient a bénéficié d'une ponction scanno guidée des collections avec une évolution favorable .

## **1. 2 Gastroparésie :**

C'est la 2eme cause de morbidité après les fistules pancréatiques, survenant chez à peu près 20 % à 30 % des patients.(132) L'ISGPS définit la gastroparésie comme la nécessité ou la réinsertion d'une sonde nasogastrique après le 3e jour postopératoire ou la non-reprise d'une alimentation orale au 7e jour postopératoire. (133)La définition de l'ISGPS divise en outre la gastroparésie en trois catégories grades A, B et C par ordre de gravité croissante.

Dans notre étude, cette complication était nulle. Par contre, elle est décrite dans les études de Mehrdad et al et Damien et al.(23,24)

### **1.3 Accidents hémorragiques :**

Malgré une incidence nettement inférieure à la POPF, l'hémorragie post pancréatectomie (comme les complications septiques de la POPF) est l'un des principaux déterminants de décès postopératoire, avec des taux de mortalité allant de 30 % à 50 %. (132)

Au cours de la décennie écoulée, beaucoup de choses ont changé : la mortalité après pancréatectomie a été réduite grâce aux progrès des soins peropératoires, les diagnostics reposent désormais sur une imagerie transversale de haute qualité, et la chirurgie n'est plus le seul moyen de gérer les hémorragies postopératoires, car la radiologie interventionnelle peut désormais être facilement employée.(134)

Selon les recommandations actuelles de l'ISGPS, l'HPP doit être classée sur la base de deux critères principaux : le moment de l'hémorragie, en distinguant les saignements précoces qui surviennent dans les 24 heures suivant l'intervention chirurgicale des saignements tardifs qui surviennent au-delà de cette période ; et la gravité du saignement, en distinguant les hémorragies légères des hémorragies sévères. Cette classification permet de stratifier les patients en fonction de plusieurs résultats cliniques, mais elle prend en compte tous les patients avec des tableaux cliniques et des modalités de traitement différents.(134)

**Tableau XXVIII: Définition de l'Hémorragie post pancréatectomie selon l'ISGPS (134)**

<b>Période</b>	Précoce	Inférieur à 24 h post opératoire
	Tardif	Supérieur à 24 h post opératoire
<b>Localisation</b>	Intra luminal	Intra-entérique
	Extra luminal	Saignement dans la cavité abdominale ou visible par les drains
<b>Sévérité</b>	Légère	Petite quantité de sang provenant de la sonde nasogastrique, des drains Hémoglobine inférieure à 3 g/dl Altération clinique légère Pas de conséquence thérapeutique 2-3 culots globulaires si < 24 h de l'opération 1-3 si > 24 h de l'opération
	Sévère	Perte sanguine importante Hémoglobine inférieure à 3 g/dl Altération clinique significatif > 3 culots globulaires Traitement invasif
<b>Grade A</b>	Précoce	Observation
	Légère	Pas de traitement
<b>Grade B</b>	Précoce et sévère ou tardif et légère	Rarement mortel TDM, angiographie, endoscopie Endoscopie embolisation ou chirurgie si sévère
<b>Grade C</b>	Tardif	Mortel
	Sévère	TDM, angiographie, endoscopie Endoscopie, embolisation, chirurgie

Dans notre étude, une patiente a présenté cette complication soit 14% des cas, de localisation intra luminal légère et tardif (grade B) avec une évolution favorable après une embolisation avec un contrôle scanographique. Similaires à notre étude, cette complication a été décrite dans plusieurs études notamment l'étude de Damien et al et Mehrabi et al.(18,24)

#### **1.4 Accidents thromboemboliques**

La fréquence des accidents thromboemboliques dépend de plusieurs facteurs notamment le type de chirurgie, les caractéristiques du patient et les mesures de prévention prises.

Cependant ,dans une étude menée par Tanaka et al, une fréquence élevé chez les patients ayant une pancréatectomie gauche ou caudale sans préservation splénique.(135)

Les complications les plus fréquemment décrits dans la littérature sont dominé par la thrombose veineuse portale, la thrombose veineuse splénique et la thrombose veineuse profonde.

Dans notre étude, un patient avait une thrombose de la branche droite de la veine porte et thrombus dans l'oreillette droite , il a bénéficié d'un traitement anticoagulant .Ceci concorde parfaitement avec l'étude menée par kamath et al .(136) L' évolution est favorable sous traitement .

### **1. 5 Pseudo-kyste pancréatique :**

Un pseudo-kyste pancréatique est une cavité remplie de liquide qui se forme à l'extérieur du pancréas en réaction à une inflammation aiguë ou chronique du pancréas. Contrairement aux vrais kystes, les pseudo-kystes n'ont pas de revêtement épithélial, ce qui signifie qu'ils sont constitués principalement de tissu cicatriciel et de liquide pancréatique.

Les pseudo kystes pancréatiques sont souvent une complication de la pancréatite aiguë ou chronique.La prévalence des pseudo-kystes pancréatiques dans la pancréatite aigu est comprise entre 6et 18.5%, et la prévalence des pseudo-kystes pancréatiques dans la pancréatite chronique est de 20% à 40%. (137)

Le pseudo-kyste pancréatique est l'un des collections liquidiennes représentées dans les collections post pancréatites dans la classification révisée de ATLANTA 2012.(138)

**Tableau XX: Collections post pancréatites aiguës selon la classification d'ATLANTA**

Type de collection	Critères TDM
Collection liquidienne aiguë péri pancréatique : - Complique les pancréatites aiguës œdémateuses - Collection liquidienne dans les 4 premières semaines d'une pancréatite aiguë œdémateuse	Collection homogène de densité liquidienne - Pas de paroi - Adjacent au pancréas
Pseudo kyste pancréatique : généralement après 4 semaines	Collection liquidienne bien circonscrite - Paroi visible (encapsulée) - Densité liquidienne - Maturation qui nécessite généralement au moins 4 semaines
Collection nécrotique aiguë : dans les 4 premières semaines compliquant une pancréatite aiguë nécrosante	Hétérogène de densité liquidienne et non liquidienne - Diverses localisations (intra ou péri pancréatiques) - Non circonscrite, pas de paroi
Nécrose circonscrite (Walled Off Necrosis)	Densité hétérogène liquidienne et non liquidienne - Circonscrite, encapsulée avec paroi visible - Intra ou extra pancréatique - Généralement après 4 semaines d'une pancréatite aiguë nécrosante

La prise en charge d'un pseudo-kyste pancréatique post opératoire reposait sur le drainage percutané comme traitement préférable en post-opératoire.(139) D'autres méthodes ont pu être utilisées comme le drainage chirurgical et endoscopique.

Comme les pseudo-kystes pancréatiques se résorbaient dans 50% des cas(140), il y'a des indications pour le drainage(137) :

- Une compression des vaisseaux principaux (avec des manifestations telles qu'une douleur ischémique, une perturbation de la motilité intestinale, une augmentation de la concentration de lactate sérique ou la démonstration radiologique d'une compression vasculaire),
- Une compression de l'estomac ou du duodénum entraînant des symptômes cliniques,

- Sténose de la voie biliaire commune ou altération du flux biliaire, avec cholestase,
- Une infection ou une hémorragie dans le kyste
- Une fistule pancréatico-pleurale.

Le drainage percutané est réalisé sous anesthésie locale ou générale, sous contrôle échographique ou tomodensitométrique. Le drainage permet un grand taux de succès initial (42 à 96%), mais même avec une durée de drainage dépassant 15 jours, le taux de récurrence avoisine ou dépasse le tiers des cas. Il utilise des drains de calibre > 12 Fr parfois munis d'une queue de cochon distale (pigtail) et multi perforée. Deux drains peuvent être nécessaires, l'un pour laver et l'autre pour aspirer.(139)

Ceci est en accord avec notre étude. En effet, une patiente avait un pseudo-kyste pancréatique symptomatique suites à deux épisodes de pancréatites post opératoires avec une durée de 1 mois avec des signes cliniques abdominaux et une compression gastrique visualisée à la TDM. La patiente a bénéficié d'un drainage percutané scanno- guidée avec mise en place d'un drain de calibre 10 Fr, avec une évolution favorable.

### **1. 6 Pancréatites post-opératoires**

Les critères de Connor, les définitions d'Atlanta et la définition du Groupe international d'étude sur la chirurgie pancréatique (ISGPS) ont été couramment utilisés pour diagnostiquer la POP. Les critères de Connor définissent la POP comme la présence de taux urinaires de trypsinogène-2 supérieurs à 50 µg/l ou de taux sériques d'amylase supérieurs à la limite supérieure normale aux jours postopératoires 0 ou 1 .(141)

L'ISGPS définit la POP comme une réponse inflammatoire aiguë dans le reste du pancréas au début de la pancréatectomie partielle et une activité de l'amylase sérique constamment supérieure à la limite supérieure normale pendant au moins 48 heures après l'opération, en plus de la présence de caractéristiques radiologiques et de changements dans la prise en charge de la maladie . Enfin, la classification et la définition de la POP d'Atlanta exigent la présence de deux des trois caractéristiques suivantes : douleur abdominale compatible avec une pancréatite aiguë ;

activité de la lipase ou de l'amylase sérique au moins trois fois supérieure à la limite supérieure normale ; et caractéristiques radiologiques de la pancréatite aiguë.(141)

La résection pancréatique implique un traumatisme direct du pancréas et, peut donc entraîner une pancréatite aiguë(142) .D'autres causes de la pancréatite post-opératoire peuvent être due à une altération de la circulation sanguine vers cet organe ou à des complications post-chirurgicales. Parmi les causes possibles, on trouve :

- Traumatisme au pancréas pendant la chirurgie.
- Obstruction du canal pancréatique.
- Ischémie pancréatique (privation d'oxygène du pancréas pendant la chirurgie).
- Réaction inflammatoire du pancréas en réponse à la chirurgie.
- Réactions à des médicaments ou à l'anesthésie.

Le concept de pancréatite aiguë postopératoire a gagné en popularité récemment dans la littérature sur la chirurgie pancréatique. La POAP a été décrite comme un processus inflammatoire/ischémique local du parenchyme pancréatique, caractérisé par une augmentation de l'activité de l'amylase sérique, qui pourrait entraver le processus de guérison de l'anastomose pancréatique, exacerber les réponses inflammatoires systémiques à cette opération abdominale majeure et déclencher plusieurs complications postopératoires, notamment la fistule pancréatique postopératoire (POPF).(143) L'évolution est souvent favorable avec un traitement médical bien conduit.

Ceci concorde avec les résultats trouvés dans notre étude, la pancréatite a été trouvée chez 2 patients associée à d'autres complications notamment un accident thromboembolique et un pseudo-kyste de pancréas. Elle est la complication la plus fréquente dans notre série.

L'évolution était favorable sous traitement.

### **1. 7 Diabète post opératoire**

Le diabète pancréatique, historiquement appelé diabète sucré de type 3c est le terme utilisé pour définir le diabète causé par la perte ou la destruction de parenchyme endocrine

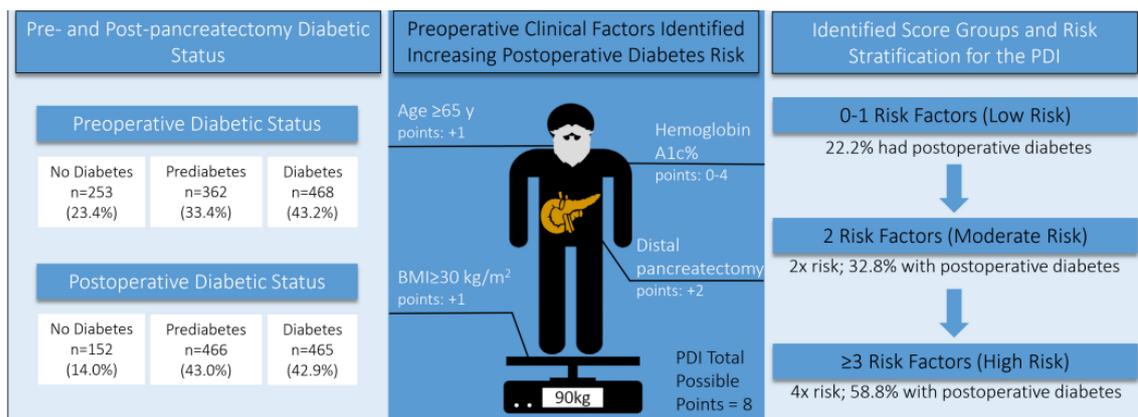
pancréatique. Les causes du diabète pancréatique peuvent varier et inclure la résection du pancréas ou les dommages causés par des états pathologiques tels que la pancréatite, la fibrose kystique, les traumatismes ou les néoplasies.(144)

Il diffère du diabète de type II, car la sensibilité périphérique à l'insuline augmente et l'hypoglycémie est fréquente en cas de traitement à l'insuline. Les taux sériques d'insuline, de glucagon et de polypeptide pancréatique sont faibles dans le diabète pancréatique. La réponse de l'insuline est faible lorsque l'on mange.(145)

L'altération du métabolisme du glucose après une pancréatectomie est connue pour être affectée par l'étendue et l'emplacement de la résection. L'incidence du diabète chez les patients qui ont un parenchyme pancréatique normal une pancréaticoduodénectomie est de 10~24% -6 , est de 8~60% chez les patients qui ont des tissus adunpanaux après une pancréatectomie distale.

L'hyperglycémie observée immédiatement après l'opération et dans les premiers jours suivant la chirurgie est considérée comme physiologique(146).Son inversion, avec stabilisation de la glycémie à des niveaux normaux, fait de cet événement un fait passager, recevant le nom d'hyperglycémie transitoire par certains. Sa persistance, à des niveaux pathologiques, définit la survenue d'un diabète sucré, une complication considérée comme fréquente par certains auteurs. (147,148) .

Selon une étude menée par Maxwell et al, un score a été développé pour prédire la survenue de diabète post opératoire.(149)



Maxwell et al. J Am Coll Surg, April 2020



**Figure 48:** Score de maxwell pour prédire le diabète post opératoire

Le diabète post opératoire a présenté 14% des cas dans notre série chez une patiente ayant eu une énucléation de la queue du pancréas avec un IMC de 46 kg/m<sup>2</sup>. Ce qui concorde avec les données de la littérature.

### 1. 8 Infections post opératoires :

L'infection post opératoire est la troisième infection liée aux soins de santé la plus fréquemment signalée. Les données d'une étude de prévalence réalisée en 2018 par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) montrent que L'infection post opératoire représente environ 18 % des infections liées aux soins de santé. Les données de l'OMS montrent que L'infection post opératoire touche près d'un tiers des patients opérés . Dans les pays développés, l'incidence de L'infection post opératoire varie entre 2 et 15 % . (150)

La survenue de L'infection post opératoire est influencée par un certain nombre de facteurs externes et internes : l'état de santé du patient avant la chirurgie, les soins peropératoires prodigués et, du point de vue chirurgical, le lien avec le type de chirurgie et la charge microbienne potentielle qui peut contaminer le site chirurgical pendant l'intervention est particulièrement important. En ce qui concerne la physiopathologie et la réduction de la durée

d'hospitalisation des patients, jusqu'à 50 % des infections se manifestent après la sortie du patient de l'établissement médical et leur incidence déclarée est sous-estimée.(150)

Les directives du CDC (Center for Disease Control and Prevention ) définissent les infections du site chirurgical comme des infections qui affectent la peau ou les tissus mous du site chirurgical dans les 30 jours suivant la chirurgie(151).Le traitement repose sur l'antibiothérapie .

Cette complication a été également décrite dans notre étude dans 14% des cas chez un patient qui a présenté une infection de la paroi associée à une fistule pancréatique. L'évolution était favorable sous traitement .

**Tableau XXX: Comparaison entre les complications post opératoires décrites dans différentes études**

	1998	2003	2008	2014	2020	2022
<b>Complications post-opératoire</b>	Milana et al	Apodaca et al	Mehrdad et al	Mehrabi et al	Damien et al	Notre étude
<b>Les fistules pancréatiques</b>	9%	58.3%	18%	14.6%	41.8%	14%
<b>Les accidents hémorragiques post-opératoires</b>	2%	-	-	2%	9.9%	14%
<b>Pseudo-kyste de pancréas</b>	4%	-	-	3%	-	14%
<b>Infections post-opératoires</b>	11%	17%	3%	4.5%	-	14%
<b>Les accidents thromboemboliques</b>	-	-	2%	1.8%	-	14%
<b>Diabète post-opératoires</b>	2%	16.6%	7%	7.5%	-	14%
<b>Pancréatites post opératoires</b>	13%	-	-	3.1%	-	29%
<b>Gastroparésie</b>	-	-	2%	-	8.2%	0%
<b>Décès</b>	4%	-	0%	3.7%	0%	0%

## **2. Résolution de la symptomatologie :**

Dans notre étude une rémission complète a été observé chez 100% de nos patients après la chirurgie similaire au taux de rémission qui est également élevée dans plusieurs études tel que l'étude menée par Damien et al avec une rémission de 96.4% des cas, l'étude de Mehrabi et al avec une rémission de 93% ,l'étude de De Carbonnières et al avec une rémission de 100%,l'étude de Mehrdad avec une rémission de 90% et l'étude de Apodaca et al avec une rémission de 100%.(18,19,23-25)

**Tableau XXI: Taux de rémission dans différentes études**

	2003	2008	2014	2020	2021	2022
	Apodaca et al	Mehrdad et al	Mehrabi et al	Damien et al	De Carbonnières et al	Notre étude
Taux de rémission	100%	90%	93%	93.4%	100%	100%

## **XI. Suivi à long terme :**

Après une exérèse chirurgicale complète de l'insulinome, le patient est habituellement considéré comme guéri. Le taux moyen de guérison après traitement chirurgical est évalué à 93%, et le taux de récurrence à 7,2%(24)

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

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

Dans notre étude, six patients avaient un insulinome sporadique bénin dont une patiente a évolué vers un diabète alors que les autres patients avaient une évolution favorable, sans aucune récurrence des hypoglycémies.

Un patient avait un insulinome dans le cadre d'un NEM avec une évolution favorable sans récurrences des hypoglycémies, mais sans surveillance radiologique cela peut être expliqué par le bas niveau socioéconomique du patient.

## **XII. Formes cliniques:**

### **1. Insulinome sur NEM1:**

MEN1 est un syndrome de néoplasie endocrinienne autosomique dominant caractérisé par un risque élevé de néoplasie dans les organes endocriniens. (152)

Le syndrome MEN-1 se caractérise par le développement de différentes tumeurs endocriniennes et non endocriniennes. La triade typique comprend l'hyperplasie parathyroïdienne, les tumeurs neuroendocrines gastro-intestinales (TNE) et l'adénome de l'hypophyse antérieure. Les tumeurs moins fréquentes sont les adénomes corticosurrénaux, les tumeurs cutanées, les lipomes et les tumeurs neuroendocrines du thymus et des poumons. (153).

Dans 90% des cas hyperparathyroïdie primitive est la première atteinte dans le NEM1, ce qui justifie le dosage systématique de la calcémie chez tout patient ayant un insulinome pancréatique.

Les insulinomes sont la 2ème TNE fonctionnelle la plus fréquente après les gastrinomes, et représentent environ 10 à 15% des TNE pancréatiques associées aux NEM-1 et ils se

développent souvent chez les patients âgés de 10 à 39 ans, plus tôt que les insulinomes sporadiques. (154)

Selon les recommandations internationales, le diagnostic de NEM-1 était retenu si le patient présentait(154,155) :

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

Le caractère multiple des lésions, pouvant mettre à défaut les examens morphologiques, est responsable d'une controverse quant à l'étendue de la chirurgie pancréatique à réaliser. Aucune procédure chirurgicale spécifique n'est recommandée dans les guidelines de l'ENETS pour les insulinomes associés à une NEM-1(33)

L'absence d'études prospectives et contrôlées rend le choix du type de chirurgie incertain. Une approche individualisée est recommandée, basée sur la localisation et la taille de l'insulinome suspecté. En cas de tumeur solitaire ou d'une tumeur dominante (>10 mm), l'énucléation ou la résection pancréatique segmentaire avec la ou les tumeurs dominantes est recommandée avec l'avantage d'éviter les complications postopératoires et les résultats négatifs à long terme, tels que le diabète, la persistance d'un hyperinsulinisme organique, ou la récurrence de l'hypoglycémie. Chez certains patients dont l'insulinome est localisé dans le corps ou la queue du pancréas, il est recommandé de procéder à une pancréatectomie distale avec ou sans énucléation d'autres NEN dans la tête du pancréas ("procédure de Thompson").(156)

Ceci est en accord avec notre étude, un patient a présenté un insulinome dans le cadre d'un NEM1, ayant une hyperparathyroïdie primitive et un adénome hypophysaire type prolactinome. Il avait une lésion unique dans la queue du pancréas et a bénéficié d'une énucléation pancréatique sans complications ni récurrence.

## 2. Insulinome malin : (117)

Les insulinomes sont malins dans 4 à 14 % des cas. Leur rareté et la relative pauvreté des données de la littérature ont limité la publication de recommandations spécifiques. La malignité de l'insulinome est affirmée par la mise en évidence d'une rechute, d'une extension tumorale locorégionale extra-pancréatique ou ganglionnaire ou à distance.

Le compte-rendu anatomopathologique et immunohistochimique affirme le diagnostic de TNE, le degré de différenciation, le grade histologique selon la classification OMS 2019 et le pTNM selon la classification de UICC (8 -ème édition )

Les insulinomes malins sont presque toujours d'origine pancréatique (> 99 %), siégeant plus fréquemment dans la queue du pancréas . En l'absence de syndrome de masse pancréatique identifiable, on doit suspecter une lésion primitive pancréatique de petite taille ou une tumeur extra-pancréatique dont la prise en charge thérapeutique pourrait différée.

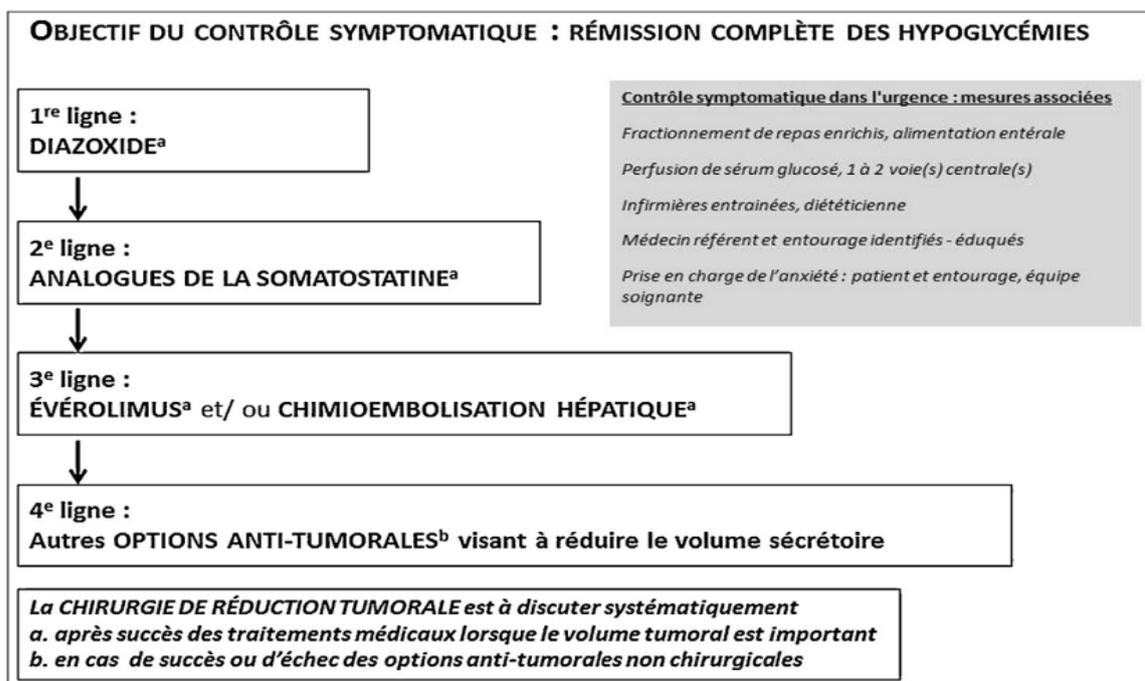
La présentation d'emblée métastatique semble être la plus fréquente. Plus rarement, la malignité est établie a posteriori par le constat d'une récurrence tumorale après l'exérèse première d'un insulinome classé bénin. Cette situation concernerait, d'après Hirshberg et al, environ 2 % de l'ensemble des insulinomes.

La confirmation biologique ne diffère pas de l'insulinome bénin, Cependant, les marqueurs biologiques n'ont pas de rôle démontré ni dans l'établissement du pronostic ni dans le suivi tumoral.

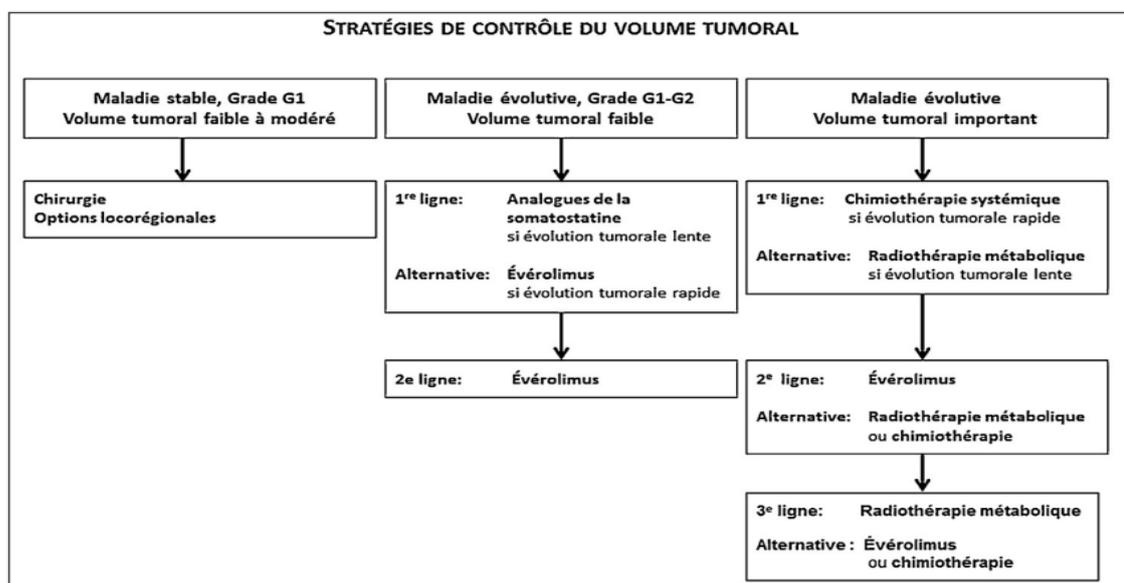
L'examen morphologique complète l'anatomopathologie pour établir la classification pTNM . Le mode de dissémination de l'insulinome malin est d'abord locorégional par atteinte des premiers relais ganglionnaires, des tissus adjacents (tissu adipeux, vaisseaux) et des organes péri-pancréatiques (rate, estomac, voies biliaires...), avant de s'étendre au foie.

Selon les recommandations de Baudin et al , La réponse symptomatique complète et durable est le premier objectif thérapeutique. Le diazoxide ou les analogues de la somatostatine constituent les options de première ligne thérapeutique symptomatique , l'évérolimus est

proposé en deuxième intention pour le contrôle symptomatique en cas d'intolérance ou d'échappement au diazoxide et analogues de la somatostatine ,la chimio-embolisation hépatique d'action antisécrétoire rapide est utilisée en cas d'urgence thérapeutique (hypoglycémie sévère, réfractaire aux thérapeutiques médicamenteuses). La chirurgie doit être privilégiée lorsqu'une résection complète macroscopique de la lésion primitive et des métastases peut être envisagée avec une faible morbidité-mortalité (< 3-5 %). Une évaluation morphologique doit être réalisée auparavant pour s'assurer de la stabilité tumorale sur deux bilans successifs. L'ensemble des autres techniques locorégionales constitue des alternatives thérapeutiques. Les options anti-tumorales sont discutées en cas de défaut du contrôle symptomatique et ou de présentation tumorale de mauvais pronostic. En cas d'insulinome malin différencié inopérable, stable ou peu agressif, dont les hypoglycémies sont contrôlées médicalement, une réduction tumorale macroscopique est discutée au cas par cas utilisant les options locorégionales.



**Figure49:** Protocole pour rémission complète des hypoglycémies



**Figure50:**Stratégies de contrôle du volume tumoral



*FORCES ET LIMITES  
DE L'ETUDE*



## **I. Les points forts**

Notre travail est le premier travail caractérisant les insulinomes sur le plan local. Aucun travail s'intéressant à ce sujet n'a été réalisé auparavant à Marrakech.

À travers notre étude, nous avons caractérisé le profil des insulinomes sur le plan :

- Épidémiologique
- Diagnostic positif et topographique
- Prise en charge thérapeutique
- Morbi-mortalité
- Évolution à long terme

Nous pouvons ainsi comparer nos résultats obtenus à l'Hôpital Arrazi Mohammed VI de Marrakech avec les différents travaux réalisés sur le plan national.

## **II. Les points faibles**

Comme toute étude rétrospective, nos résultats doivent être interprétés avec prudence et un certain nombre de limites doivent être gardés à l'esprit.

### **1. Facteur temporel :**

Une première limite évidente est qu'il s'agissait d'une étude rétrospective ce qui implique nécessairement un biais dans l'analyse des informations recueillies avec des dossiers médicaux plus ou moins bien renseignés, en outre les données enregistrées peuvent être incomplètes ou même erronées.

### **2. Limites techniques**

Les dossiers incomplets exclus de l'étude, ce qui influence la prévalence de la pathologie et les données manquantes non rapportées sur les dossiers médicaux

### **3. Faible effectif :**

Notre étude était constituée de 07 dossiers seulement, ce qui rend les résultats non significatifs.

### **4. La durée courte de l'essai :**

On a fait notre étude sur 6ans, qui est une période trop courte. En effet, les délais serrés peuvent entraîner une collecte de données hâtive ou une analyse insuffisamment approfondie, ce qui peut affecter la qualité des conclusions.

### **5. Le petit nombre de facteurs étudiés :**

Notre étude était réalisée dans une structure publique ce qui nous a imposé d' être en contact avec une population de bas niveau socio- économique la plupart du temps ce qui peut représenter à lui seul un facteur de risque de complications par mauvaise observance du traitement et de recours à la chirurgie conventionnelle au lieu de la chirurgie laparoscopique par manque de moyens. De ce fait, on n'a pas pu étudier l'importance de la coelioscopie dans le traitement de l'insulinome.

### **6. Manque d'études de recherche antérieures sur le sujet :**

Malgré que l'étude de l'insulinome a fait l'objet de plusieurs études qui se sont focalisées sur plusieurs paramètres y compris les aspects épidémiologiques, l'exploration radiologique, la prise en charge thérapeutique dans son volet médical et chirurgical. L'insulinome reste une pathologie rare ce qui a limité notre recherche bibliographique à ce propos.



*RECOMMANDATIONS*



D'après notre étude nous avons mis en place quelques recommandations :

1. Le diagnostic positif de l'insulinome doit être fait aussi précocement que possible. Il peut être fait par un test de jeune de 48h avec le dosage de peptide C , glycémie a jeun et l'insulinémie .
2. La localisation de la tumeur est cruciale avant la chirurgie , l'utilisation de la TDM avec IRM , la scintigraphie à l'octréotide peut aider à localiser la tumeur en préopératoire et à déterminer son étendue.
3. La nécessité d'une prise en charge très précoce qui permettrait d'obtenir un meilleur pronostic et une meilleure évolution à terme.
4. La prise en charge de l'insulinome bénéficie d'une approche multidisciplinaire impliquant des chirurgiens, des endocrinologues, des radiologues et des spécialistes en médecine nucléaire
5. La plupart des insulinomes peuvent être retirés chirurgicalement par une chirurgie d'épargne parenchymateuse . Les techniques mini-invasives telles que la laparoscopie peuvent réduire le temps de récupération et les complications post-opératoires.
6. Pendant l'opération, une surveillance étroite de la glycémie du patient doit être faite pour prévenir l'hypoglycémie.
7. Un suivi des patients en postopératoire à court et à long terme doit être fait vu la fréquence des complications postopératoires immédiates et tardives.



*CONCLUSION*



Les insulinomes sont des tumeurs rares. Cependant, elles représentent 70 à 80% de l'ensemble des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles du pancréas.

Leur diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hypoglycémie associée à une sécrétion inappropriée d'insuline et leur prise en charge est principalement chirurgicale donnant une guérison complète dans la plupart des cas.

En effet, la chirurgie reste une composante essentielle dans la prise en charge de l'insulinome. Et la chirurgie d'épargne parenchymateuse est à privilégier, car elle offre des taux de guérison élevés et réduit le risque de séquelles fonctionnelles à long terme.

Bien que la mortalité soit faible, les complications post-opératoires demeurent fréquentes. Un suivi à long terme est essentiel, en particulier pour les insulinomes associés à la NEM1 (Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1) et les insulinomes malins.



*ANNEXES*



***Fiche d'exploitation (annexe 1)***

Nom :	Age : ..... : 16-30 <input type="checkbox"/> 30-50 <input type="checkbox"/> > 50 <input type="checkbox"/>
Sexe : H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Date d'entrée :
Tel :	Date de sortie
Adresse :	
Niveau socioéconomique : bas <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> haut <input type="checkbox"/>	

**1. ATCD :**

• Médicaux /personnels :

Diabète  Syndrome métabolique  Pancréatite chronique   
Sédentarité/obésité  Dysthyroïdie  NEM1  HTA  Syndrome de cushing  
 Autres :

• Toxiques :

Alcool  Tabac  Médicamenteux  Autres :

• Chirurgicaux :

• Familiaux :

Diabète chez la famille  Tumeurs endocriniennes chez la famille  
 Autres :

**2. Histoire de la maladie :**

• Début /mode d'installation :

Nocturne  Diurne  Aigu  Progressive  Postprandial  A distance des  
repas

Majore dans le mois de ramadan  S'aggravant au cours de la journée   
Autres :

• Signes cliniques :

Sueurs  Asthénie  Confusion  Crise convulsive  Perte de connaissance   
Prise de poids importante  tremblement  Pâleur  Ictère   
Tachycardie  Malaise  Palpitation  Céphalées  Coma  Masse   
Accès hypertensifs  Crampes épigastriques  Anorexie

Douleur épigastrique  Amaigrissement  Caractère récidivant des symptômes  
d'hypoglycémie  Autres :

• Délai de diagnostic :

• Délai entre diagnostic et chirurgie :

**3. Examen clinique :**

• Examen général :

✓ État général : bon  moyen  mauvais

✓ Pâleur cutané muqueuse : oui  non

✓ IMC : < 18.5  18.5-24.9  25-29.9  30-39.9  > 40

✓ Valeur :

- ✓ TA : basse  normal  augmenté  valeur :
- ✓ Dysfonctionnement érectile : oui  non
- ✓ Baisse de la libido : oui  non
- ✓ Troubles des règles : oui  non
- ✓ Glasgow : /15
- ✓ Autres :
- Examen abdominal :
- ✓ Douleur abdominale : oui  non
- ✓ Si oui type : sensibilité  défense  contracture
- ✓ Masse abdominale : oui  non
- ✓ Si oui localisation :
- ✓ Épigastrique  HCD  HDG  flanc droit  Flanc gauche  FID   
FIG
- ✓ HPM : oui  non  SPM : oui  non
- ✓ Autres :
- Examen de la thyroïde :
- ✓ Thyroïde palpable : oui  non
- ✓ Si oui :
- ✓ Taille :
- ✓ Consistance : molle  élastique  ferme  Irrégulière  dure   
pierreuse
- ✓ Mobilité : oui  non
- ✓ Présence de nodules ou de goitres : oui  non
- ✓ Des adénopathies : oui  non
- ✓ Autres :

#### 4. Bilan biologique :

- ✓ Glycémie plasmatique /dextro inférieur à 55mg/dl [3mmol/l] :  
Oui  Non  Valeur :
- ✓ Le C peptide : supérieur à 0,6 ng/ml (0,2 nmol/l) :  
Oui  Non  Valeur :
- ✓ Test de jeûne prolongé :  
Positif  négatif
- ✓ Test de sulfonurées dans les urines :  
Absent  présent
- ✓ Insuline plasmatique : supérieur 3 µU/l (<sup>3</sup> 18 pmol/l) :  
Oui  Non  Valeur :
- ✓ Taux sériques de pro insuline supérieur 5 pmol/l :  
Oui  Non  Valeur :
- ✓ Taux sériques de b-hydroxybutyrate inférieur 2.7mmol/l :

- Oui  Non  Valeur :
- ✓ TSH :  
Diminué  normal  augmenté  Valeur :
- ✓ Cortisolémie :  
Diminué  normal  augmenté  Valeur :
- ✓ Calcémie :  
Diminué  normal  augmenté  Valeur :
- ✓ Phosphorémie :  
Diminué  normal  augmenté  Valeur :
- ✓ Taux d'ACTH :  
Diminué  normal  augmenté  Valeur :
- ✓ Parathormone :  
Diminué  normal  augmenté  Valeur :
- ✓ Anticorps anti insuline :  
Absent  présent
- ✓ CA-19-9 :  
Normal  augmenté  valeur :
- ✓ ACE :  
Normal  augmenté  valeur :
- ✓ AFP :  
Normal  augmenté  valeur :
- ✓ CA-125 :  
Normal  augmenté  valeur :
- ✓ Urée :  
Normal  augmenté  valeur :
- ✓ Créatinine sérique :  
Normal  augmenté  valeur :
- ✓ ALAT :  
Normal  augmenté  valeur :
- ✓ ASAT :  
Normal  augmenté  valeur :
- ✓ GGT :  
Normal  augmenté  valeur :
- ✓ PAL :  
Normal  augmenté  valeur :
- ✓ TP :  
Diminué  normal  Valeur :
- ✓ FSH :  
Diminué  normal  augmenté  Valeur :
- ✓ LH :  
Diminué  normal  augmenté  Valeur :
- ✓ Prolactinémie :  
Diminué  normal  augmenté  Valeur :

Autres :

**5. Bilan radiologique :**

- a) ECHOGRAPHIE : FAIT  NON FAIT   
✓ NORMAL  PATHOLOGIQUE   
✓ Forme nodulaire : oui  non   
✓ Bien limité : oui  non   
✓ Structure : homogène  hétérogène   
✓ Échogénicité : Hyperéchogène  hypoéchogène  iso échogène   
✓ Cloisons : oui  non   
✓ Végétations : oui  non   
✓ Calcifications : oui  non   
✓ Vascularisation au Doppler : oui  non   
✓ Taille de nodule :  
✓ Autres :
- b) TDM : FAIT  NON FAIT   
✓ NORMAL  PATHOLOGIQUE   
✓ Site : tête  queue  corps  isthme   
uncus   
✓ Structure : homogène  hétérogène   
✓ Contours : régulier  irrégulier   
✓ Densité : hyperdense  iso dense   
hypodense   
✓ Calcifications oui  non   
✓ Prenant le contraste : oui  non   
✓ Rehaussement intense et transitoire : oui  non   
✓ Métastases hépatiques : oui  non   
✓ D'adénopathies intra-abdominale : oui  non   
✓ Taille : > 2cm  <2 cm   
✓ Autres :
- c) IRM : FAIT  NON FAIT   
✓ NORMAL  PATHOLOGIQUE   
✓ Site : tête  queue  corps  isthme  uncus   
✓ Structure : homogène  hétérogène   
✓ Contours : régulier  irrégulier   
✓ Signal :  
○ Hypersignal en séquence pondéré t1  iso signal  hypo signal   
○ Hypersignal en séquence pondéré t2  iso signal  hypo signal   
○ Hypersignal en séquence STIR  iso signal  hypo signal   
✓ Calcifications oui  non



- Une courte incision transversale centrée sur la lésion
- ✓ Qualité d'exérèse :  partielle  totale
- ✓ Traitements complémentaires :  oui  non
- Chimio-embolisation hépatique
- Radiofréquence hépatique ou cryoablation
- Radiothérapie externe
- ✓ Autres :
- 7. Anatomopathologie :**
- ✓ Numéro de lame :
- ✓ Grade de l'OMS :  TNE G1   TNE G2   TNE G3
- CNE
- ✓ Indice Mitotique :  < 2  2 - 20  > 20
- ✓ Métastase  oui  non
- ✓ Invasion Vasculaire et péri nerveuse :  oui  non
- ✓ Taille :  > 2cm  <2 cm
- ✓ Ki67 :  < 3%  3 % - 20%  > 20%
- ✓ Chromogranine :  Positif  négatif
- ✓ Synaptophysine :  Positif  négatif
- ✓ CD56 :  Positif  négatif
- ✓ Protéine p53 :  Positif  négatif
- ✓ Autres :
- 8. Evolution post OP/ complications :**
- ✓ Favorable :  oui  non
- ✓ Une épreuve de jeûne en postopératoire :  positif  négatif
- ✓ Infection post op :  oui  non
- ✓ Mortalité :  oui  non
- ✓ Péritonite :  oui  non
- ✓ Abscess intra-abdominal :  oui  non
- ✓ Accident thrombo-embolique :  oui  non
- ✓ Événtration :  oui  non
- ✓ Pancréatite :  oui  non
- ✓ Les fistules pancréatiques :  oui  non
- ✓ Les hémorragies post-pancréatectomies :  oui  non
- ✓ Les gastroparésies :  oui  non
  
- ✓ Durée d'hospitalisation :
- ✓ Autres :
- 9. Suivi :**
- ✓ Diabète :  oui  non
- ✓ Stéatorrhée :  oui  non





*RESUMES*



## Résumé :

L'insulinome, un néoplasme faisant partie du groupe des tumeurs neuroendocrines pancréatiques, bien que rare, est la variété la plus fréquemment observée parmi elles. Le diagnostic précis de la localisation de cette tumeur peut parfois s'avérer complexe en raison de sa petite taille, échappant ainsi à la détection par des méthodes d'imagerie radiologique et, dans certains cas, même lors de l'exploration chirurgicale. Bien qu'un traitement médical puisse être utilisé pour contrôler la surproduction d'insuline, l'exérèse chirurgicale demeure le seul moyen radical pour traiter efficacement cette pathologie.

Les principaux objectifs de notre étude sont de déterminer les particularités épidémiologiques, décrire les aspects cliniques, biologiques et radiologiques, et enfin de définir les éléments de prise en charge chirurgicale

Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service de chirurgie viscérale CHU Mohammed VI de Marrakech . Elle s'est étalée du janvier 2017 au décembre 2022. Durant cette période, nous avons colligé 7 cas d'insulinome, ce qui correspond à une incidence de 1 cas par ans , avec un sexe ratio F/H de 1.33 , et une moyenne d'âge de 42 ans. Le diagnostic a été posé devant des épisodes d'hypoglycémies avec des taux inappropriés d'insulinémie et de C-peptide et glycémie à jeun .L'insulinome était unique dans 100 % des cas, avec une taille médiane de 15mm. Tous les patients ont présenté une hypoglycémie organique avec une durée médiane des symptômes avant le diagnostic de 2,3 ans . La sensibilité de l'imagerie préopératoire était de 100%, réalisée principalement par TDM, IRM et octreoscan. L'exploration peropératoire a été réalisé chez tous les patients avec un sensibilité de 100%. Une chirurgie d'épargne parenchymateuse a été réalisée pour 100% des patients par laparotomie avec un taux de succès de 100%. La morbidité globale était de 72%.le grade histologique le plus fréquent selon la classification OMS 2019 est le TNEG2.

Et le suivi à long terme a mis une évidence une évolution favorable chez 86% des patients et un diabète chez 14% des cas .

En conclusion, l'insulinome reste une tumeur neuroendocrine rare mais significative du pancréas. Sa capacité à provoquer des épisodes d'hypoglycémie sévère en fait un défi diagnostique et thérapeutique important. Les avancées dans la compréhension de cette tumeur, ainsi que dans les techniques d'imagerie et les options de traitement, ont permis d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'insulinomes. La chirurgie d'épargne parenchymateuse est recommandée. Aucune étude n'a fait preuve d'une différence significative dans les complications post opératoires entre la laparotomie et la coelioscopie , cependant cette dernière est moins invasive avec une durée d'hospitalisation réduite . Un suivi à long terme est recommandé surtout dans les NEM1 et l'insulinome malin.

## **Abstract**

Insulinoma, a neoplasm belonging to the group of pancreatic neuroendocrine tumors, although rare, is the most frequently observed variety among them. Precise diagnosis of the location of this tumor can sometimes prove complex due to its small size, eluding detection by radiological imaging methods and, in some cases, even during surgical exploration. Although medical treatment can be used to control insulin overproduction, surgical excision remains the only radical means of effectively treating this pathology.

The main objectives of our study are to determine the epidemiological particularities, to describe the clinical, biological and radiological aspects, and finally to define the elements of surgical management.

To this end, we conducted a retrospective study in the visceral surgery department of CHU Mohammed VI in Marrakech . It ran from January 2017 to December 2022. During this period, we collected 7 cases of insulinoma, corresponding to an incidence of 1 case per year, with a sex ratio F/H of 1.33, and an average age of 42 years. The diagnosis was made in response to episodes of hypoglycemia with inappropriate levels of insulinemia, C-peptide and fasting blood glucose. 100% of cases had a single insulinoma, with a median size of 15 mm. All patients presented with organic hypoglycemia, with a median duration of symptoms before diagnosis of 2.3 years. The sensitivity of preoperative imaging was 100%, performed mainly by CT, MRI and octreoscan. Intraoperative exploration was performed in all patients with a sensitivity of 100%. Parenchymal sparing surgery was performed in 100% of patients by laparotomy, with a 100% success rate. Overall morbidity was 72%.The most frequent histological grade according to the WHO 2019 classification is TNEG2. Long-term follow-up showed a favorable outcome in 86% of patients, and diabetes in 14%.

In conclusion, insulinoma remains a rare but significant neuroendocrine tumor of the pancreas. Its ability to provoke episodes of severe hypoglycemia makes it a major diagnostic and therapeutic challenge. Advances in our understanding of this tumor, as well as in imaging

techniques and treatment options, have improved the management of patients with insulinomas. Parenchymal-sparing surgery is recommended. No study has shown a significant difference in postoperative complications between laparotomy and laparoscopy, although the latter is less invasive and requires less hospitalization. Long-term follow-up is recommended, especially for NEM1 and malignant insulinoma.

## ملخص

الورم الإنسولينى، وهو ورم ينتمي إلى مجموعة أورام الغدد الصم العصبية البنكرياسية، على الرغم من ندرته، إلا أنه هو النوع الأكثر ملاحظة من بينها. قد يكون التشخيص الدقيق لموقع هذا الورم معقدًا في بعض الأحيان بسبب صغر حجمه، مما يصعب اكتشافه بواسطة طرق التصوير الإشعاعي، وفي بعض الحالات، حتى أثناء الاستكشاف الجراحي. على الرغم من أنه يمكن استخدام العلاج بالأدوية للسيطرة على الإفراط في إنتاج الأنسولين، إلا أن الاستئصال الجراحي يظل الوسيلة الجذرية الوحيدة لعلاج هذه الحالة المرضية بشكل فعال. الأهداف الرئيسية لدراستنا هي تحديد الخصائص الوبائية، ووصف الجوانب السريرية والبيولوجية والإشعاعية وأخيرًا تحديد عناصر الرعاية الجراحية.

ولهذا السبب، أجرينا دراسة بأثر رجعي داخل قسم الجراحة الباطنية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. واستمرت من يناير 2017 إلى ديسمبر 2022. خلال هذه الفترة، قمنا بجمع 7 حالات من الورم الإنسولينى، وهو ما يعادل حدوث حالة واحدة سنويًا، مع نسبة جنس F/H تبلغ 1.33، ومتوسط عمر 42 عامًا. تم التشخيص بسبب نوبات نقص السكر في الدم مع مستويات غير مناسبة من الأنسولين في الدم والبيتيد C وسكر الدم الصائم، وكان الورم الأنسولينى فريدًا في 100% من الحالات، حيث بلغ متوسط حجمه 15 ملم. جميع المرضى الذين يعانون من نقص السكر في الدم مع متوسط مدة الأعراض قبل التشخيص هو 2.3 سنة. كانت حساسية التصوير قبل الجراحة 100%، ويتم إجراؤها بشكل رئيسي عن طريق التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي والأوكتروسكان. تم إجراء الاستكشاف أثناء العملية لجميع المرضى الذين لديهم حساسية بنسبة 100%. تم إجراء جراحة المتني لـ 100% من المرضى عن طريق فتح البطن بمعدل نجاح 100%. بلغ معدل الإصابة بالمرض العام 72%، والدرجة النسيجية الأكثر شيوعًا وفقًا لتصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2019 هي TNEG2 وأظهرت المتابعة طويلة الأمد نتائج إيجابية لدى 86% من المرضى ومرض السكري في 14% من الحالات. في الختام، يظل الورم الإنسولينى ورمًا غديًا عصبيًا نادرًا ولكنه مهم في البنكرياس. قدرته على التسبب في

نوبات نقص السكر في الدم الشديدة تجعله تحديًا تشخيصيًا وعلاجيًا كبيرًا. أدى التقدم في فهم هذا الورم، وكذلك في تقنيات التصوير وخيارات العلاج، إلى تحسين رعاية المرضى الذين يعانون من الأورام الإنسولينية. يوصى بإجراء عملية جراحية متنية. لم تثبت أي دراسة وجود فرق كبير في مضاعفات ما بعد الجراحة بين فتح البطن وتنظير البطن، ولكن هذا الأخير هو أقل تدخلًا مع انخفاض مدة العلاج في المستشفى. يوصى بالمتابعة طويلة المدى خاصة في أورام الغدد الصماء المتعددة من النوع 1 والورم الإنسولينى الخبيث.



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **Insulinomes : les bons réflexes diagnostiques et thérapeutiques | Pr Delphine VEZZOSI [Internet].**  
<https://www.edimark.fr/revues/correspondances-en-metabolismes-hormones-diabetes-nutrition/n-6-decembre-2022-copy/insulinomes-les-bons-reflexes-diagnostiques-et-therapeutiques>
2. **Bousslama K, Maghrebi H, Bedioui H, Bousslama K.**  
L'insulinome pancréatique : approche diagnostique et modalités thérapeutiques. J Afr Hépatogastroentérologie. mars 2014;8(1):11-5.
3. **Duseti N, Iovanna J.**  
Organoïdes dérivés des adénocarcinomes pancréatiques. médecine/sciences. janv 2020;36(1):57-62.
4. **chap-7\_fondamentaux-pathologie-digestive\_octobre-2014.pdf [Internet].**  
[https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/SNFGE/Formation/chap-7\\_fondamentaux-pathologie-digestive\\_octobre-2014.pdf](https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/SNFGE/Formation/chap-7_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf)
5. **Drake RL. Gray's Anatomie pour les étudiants.**
6. **Tehèse-Anatomie-de-l'appareil-digestif.pdf [Internet].**  
<http://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2020/07/Teh%C3%A8se-Anatomie-de-l'appareil-digestif.pdf>
7. **Anatomie du duodénum et du pancréas.**
8. **fichier\_produit\_2054.pdf [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: [https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers\\_produits/fichier\\_produit\\_2054.pdf](https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2054.pdf)**
9. **histo2an\_endocrino-pancreas\_endocrine2021ouanes.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: [http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an\\_endocrino-pancreas\\_endocrine2021ouanes.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an_endocrino-pancreas_endocrine2021ouanes.pdf)**
10. **physio\_endocrino23-07pancreas\_endocrine.pdf [Internet]. [cité 14 août 2023]. Disponible sur: [http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physio\\_endocrino23-07pancreas\\_endocrine.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physio_endocrino23-07pancreas_endocrine.pdf)**

11. **Pinterest [Internet].**  
[cité 3 sept 2023]. Islets of langerhans pancreas | Endocrine system, Anatomy and physiology test, Endocrine. Disponible sur: <https://in.pinterest.com/pin/endocrine-system-mnemonic--605663849880020509/>
12. **Leung PS.**  
Physiology of the Pancreas. In: The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in The Pancreas [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010 [cité 7 sept 2023]. p. 13-27. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 690). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9060-7\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9060-7_2)
13. **Komminoth P, Heitz PU, Roth J.**  
Human Insulinomas: Clinical, Cellular, and Molecular Aspects. *Endocr Pathol.* 1999;10(4):269-81.
14. **Rubenstein AH.**  
Clinical Significance of Circulating C-Peptide in Diabetes Mellitus and Hypoglycemic Disorders. *Arch Intern Med.* 1 mai 1977;137(5):625.
15. **Bousslama K, Maghrebi H, Bedioui H, Bousslama K.**  
L'insulinome pancréatique : approche diagnostique et modalités thérapeutiques. *J Afr Hépatogastroentérologie.* mars 2014;8(1):11-5.
16. **Peiro-Caillaud L.**  
Les Tumeurs endocrines du pancréas, rapport pré... – Patrick Boissel, Charles Proye – Masson [Internet]. <https://lalibrairie.peiro-caillaud.com/livre/1377300-les-tumeurs-endocrines-du-pancreas-rapport-pre--patrick-boissel-charles-proye-masson>
17. **Azimuddin K, Chamberlain RS.**  
THE SURGICAL MANAGEMENT OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS. *Surg Clin North Am.* 1 juin 2001;81(3):511-25.
18. **Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, et al.**  
A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas.* juill 2014;43(5):675-86.
19. **Apodaca-Torrez FR, Triviño T, Lobo EJ, Goldenberg A, Figueira A.**  
Insulinomas do pâncreas: diagnóstico e tratamento. *Arq Gastroenterol.* juin 2003;40:73-9.

20. **Saddig C, Bender R, Starke AA.**  
A New Classification Plot for the C-Peptide Suppression Test.
21. **Iglesias P, Lafuente C, Martín Almendra MÁ, López Guzmán A, Castro JC, Díez JJ.**  
Insulinoma: análisis multicéntrico y retrospectivo de la experiencia de 3 décadas (1983–2014). *Endocrinol Nutr.* août 2015;62(7):306-13.
22. **Boukhan MP, Karam JH, Shaver J, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH.**  
Insulinoma—experience from 1950 to 1995. *West J Med.* août 1998;169(2):98-104.
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. **2020TOU31667.**  
pdf [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/3149/1/2020TOU31667.pdf>
25. **De Carbonnières A, Challine A, Cottureau AS, Coriat R, Soyer P, Abou Ali E, et al.**  
Surgical management of insulinoma over three decades. *HPB.* déc 2021;23(12):1799-806.
26. **livret-tumeurs-neuro-endocrines-2020.pdf [Internet].**  
[cité 28 oct 2023]. Disponible sur:  
<https://www.gustaveroussy.fr/fr/system/files/docutheque/livret-tumeurs-neuro-endocrines-2020.pdf>
27. **Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al.**  
Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol WJG.* 14 févr 2013;19(6):829-37.
28. **Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC.**  
The management of insulinoma. *Br J Surg.* 23 févr 2006;93(3):264-75.
29. **Sk P, Dg A.**  
Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. *Hosp Pract* 1995 [Internet]. août 2016 [cité 13 sept 2023];44(3). Disponible sur:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27404266/>

30. **Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, Tsilimigras D, Karaolanis G, Papalampros A, et al.**  
Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2020;25(3):1302-14.
31. **Zhuo F, Anastasopoulou C.**  
Insulinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544299/>
32. **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.* 1 sept 2000;85(9):3222-6.
33. **Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, Herder WW de, Kaltsas G, Komminoth P, et al.**  
ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology.* févr 2012;95(2):98.
34. **Agin A, Charrie A, Chikh K, Tabarin A, Vezzosi D.**  
Fast test: Clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol.* juill 2013;74(3):174-84.
35. **PRE-Prise en Charge Patients – IDE-26 [CHT-CAT]-Epreuve de jeune standard.doc.**
36. **DocumentNew.pdf [Internet].**  
[cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://ch-colmar.manuelprelevement.fr/DocumentNew.aspx?idDoc=8851>
37. **Argoud GW, Schade DS, Eaton RP, Sterling WA.**  
C-Peptide suppression test and recurrent insulinoma. *Am J Med.* mars 1989;86(3):3357.
38. **Marks V, Samols E.**  
Glucagon test for insulinoma: a chemical study in 25 cases. *J Clin Pathol.* 1 mai 1968;21(3):346-52.
39. **Marks V. Progress report.**  
Diagnosis of insulinoma. *Gut.* oct 1971;12(10):835-43.
40. **Ohneda A, Matsuda K, Horigome K, Ishii S, Yanbe A, Maruhama Y.**  
Plasma glucagon in insulinoma. *Acta Diabetol Lat.* sept 1977;14(5-6):219-28.

41. **Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 18 sept 2023].**  
Néoplasies endocriniennes multiples, type 1 (NEM1) – Troubles endocriniens et métaboliques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/syndromes-de-n%C3%A9oplasie-endocrinienne-multiple-nem/n%C3%A9oplasies-endocriniennes-multiples-type-1-nem1>
42. **MedG) V (admin. MedG. 2018 [cité 15 sept 2023].**  
Insulinome. Disponible sur: <https://www.medg.fr/insulinome/>
43. **Schwanda S.**  
Hypoglycémie hyperinsulinémique en cas d'insulinome. 2019 191314. 27 mars 2019;19(1314):238-40.
44. **Raffel A, Krausch M M, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, Klöppel G, et al.**  
Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery*. févr 2007;141(2):179-84; discussion 185 – 186.
45. **Masson E. EM-Consulte. [cité 16 sept 2023].**  
Hypoglycémies de l'adulte en dehors du diabète. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1190215/hypoglycemies-de-l-adulte-en-dehors-du-diabete>
46. **Won JGS, Tseng HS, Yang AH, Tang KT, Jap TS, Lee CH, et al.**  
Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. nov 2006;65(5):566-78.
47. **Dufey A, Köhler Ballan B.**  
Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse*. 5 juin 2013;389(22):1186-91.
48. **Wong SL, Priestman A, Holmes DT.**  
Recurrent Hypoglycemia from Insulin Autoimmune Syndrome. *J Gen Intern Med*. janv 2014;29(1):250-4.
49. **Shin JJ, Gorden P, Libutti SK.**  
Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol Lond Engl*. févr 2010;6(2):229-37.

50. **Shin JJ, Gorden P, Libutti SK.**  
Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol Lond Engl.* févr 2010;6(2):229-37.
51. **Baudin E, Dromain C.**  
[Biology and imaging of neuroendocrine tumors]. *Rev Prat.* 1 févr 2002;52(3):268-73.
52. **Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, et al.**  
CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol.* oct 2003;181(4):987-92.
53. **Molua AA, Matondo EMM, Lelo MT, Mukaya JT, Mbongo AT, Mazoba TK.**  
Scanographic profile tumors from 3 radiology division in Kinshasa: retrospective serial cases. *Ann Afr Med.* 23 sept 2022;15(4):e4802-9.
54. **Zhuo F, Anastasopoulou C.**  
Insulinoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544299/>
55. **Vilgrain, Régent.**  
Imagerie de l'abdomen. Lavoisier; 2010. 1082 p.
56. **Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, et al.**  
CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol.* oct 2003;181(4):987-92.
57. **Owen NJ, Sohaib SAA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, et al.**  
MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol.* oct 2001;74(886):968-73.
58. **Daneshvar K, Grenacher L, Mehrabi A, Kauczor HU, Hallscheidt P.**  
Preoperative tumor studies using MRI or CT in patients with clinically suspected insulinoma. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2011;11(5):487-94.
59. **59. Zhu L, Xue H, Sun Z, Li P, Qian T, Xing X, et al.**  
Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection. *J Magn Reson Imaging JMRI.* déc 2017;46(6):1648-55.
60. **Liessi G, Pasquali C, D'Andrea AA, Scandellari C, Pedrazzoli S.**  
MRI in insulinomas: preliminary findings. *Eur J Radiol.* janv 1992;14(1):46-51.

61. **Squires MH, Volkan Adsay N, Schuster DM, Russell MC, Cardona K, Delman KA, et al.**  
Octreoscan Versus FDG-PET for Neuroendocrine Tumor Staging: A Biological Approach. *Ann Surg Oncol.* juill 2015;22(7):2295-301.
62. **De Herder WW.**  
Insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2004;80(Suppl. 1):20-2.
63. **Gaillard F. Radiopaedia.**  
Insulinoma | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Disponible sur:  
<https://radiopaedia.org/articles/insulinoma>
64. **Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taïeb D, et al.**  
Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* déc 2016;57(12):1949-56.
65. **Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, et al.**  
Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2013;54(3):364-72.
66. **Nockel P, Babic B, Millo C, Herscovitch P, Patel D, Nilubol N, et al.**  
Localization of Insulinoma Using 68Ga-DOTATATE PET/CT Scan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2017;102(1):195-9.
67. **Prasad V, Sainz-Esteban A, Arsenic R, Plöckinger U, Denecke T, Pape UF, et al.**  
Role of (68)Ga somatostatin receptor PET/CT in the detection of endogenous hyperinsulinaemic focus: an explorative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2016;43(9):1593-600.
68. **Christ E, Wild D, Ederer S, Béhé M, Nicolas G, Caplin ME, et al.**  
Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* oct 2013;1(2):115-22.
69. **Luo Y, Pan Q, Yao S, Yu M, Wu W, Xue H, et al.**  
Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mai 2016;57(5):715-20.
70. **Mossman AK, Pattison DA, Hicks RJ, Hamblin PS, Yates CJ.**  
Localisation of occult extra-pancreatic insulinoma using glucagon-like peptide-1 receptor molecular imaging. *Intern Med J.* 2018;48(1):97-8.

71. **Antwi K, Fani M, Nicolas G, Rottenburger C, Heye T, Reubi JC, et al.**  
Localization of Hidden Insulinomas with <sup>68</sup>Ga-DOTA-Exendin-4 PET/CT: A Pilot Study. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. juill 2015;56(7):1075-8.
72. **Grant CS.**  
Insulinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. oct 2005;19(5):783-98.
73. **Re F, Pf S, Dc M, Do F.**  
Preoperative angiographic localization of insulin-producing tumors of the pancreas. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med [Internet]. févr 1975 [cité 20 sept 2023];123(2).  
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/163599/>
74. **Kaplan EL, Rubenstein AH, Evans R, Lee CH, Klementschtisch P.**  
Calcium infusion: a new provocative test for insulinomas. Ann Surg. oct 1979;190(4):501-7.
75. **Grant CS.**  
Gastrointestinal endocrine tumours. Insulinoma. Baillieres Clin Gastroenterol. déc 1996;10(4):645-71.
76. **Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA.**  
Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. Radiology. janv 1991;178(1):237-41.
77. **Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, Gorden P, Libutti SK, Fraker DL, et al.**  
Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. Surgery. déc 1997;122(6):1189-93; discussion 1193-1194.
78. **Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, Miller DL, Eastman RC, Gorden P, et al.**  
Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. Surgery. déc 1991;110(6):989-96; discussion 996-997.
79. **Finlayson E, Clark OH.**  
Surgical treatment of insulinomas. Surg Clin North Am. juin 2004;84(3):775-85.
80. **van Heerden JA, Edis AJ, Service FJ.**  
The surgical aspects of insulinomas. Ann Surg. juin 1979;189(6):677-82.
81. **Boukhan MP, Karam JH, Shaver J, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH.**  
Insulinoma--experience from 1950 to 1995. West J Med. août 1998;169(2):98-104.

82. **Bk G, LI O, Pc C, Ym T, Hs O, Yf C, et al.**  
Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need for blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 years. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* [Internet]. juin 2009 [cité 20 sept 2023];13(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19291334/>
83. **R S, A H, N S, S S, S A, F Z, et al.**  
Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* [Internet]. juin 2007 [cité 20 sept 2023];31(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906369/>
84. **McLean A.**  
Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 29 mars 2004;4(2):84-91.
85. **Kann PH, Rothmund M, Zielke A.**  
Endoscopic ultrasound imaging of insulinomas: limitations and clinical relevance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* sept 2005;113(8):471-4.
86. **Kann PH, Ivan D, Pfützner A, Forst T, Langer P, Schaefer S.**  
Preoperative diagnosis of insulinoma: low body mass index, young age, and female gender are associated with negative imaging by endoscopic ultrasound. *Eur J Endocrinol.* août 2007;157(2):209-13.
87. **Morera J, Guillaume A, Courtheoux P, Palazzo L, Rod A, Joubert M, et al.**  
Preoperative localization of an insulinoma: selective arterial calcium stimulation test performance. *J Endocrinol Invest.* avr 2016;39(4):455-63.
88. **Guettier JM, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, et al.**  
Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2009;94(4):1074-80.
89. **Wolff FW.**  
**CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL IMPLICATIONS OF DIABETES INDUCED BY BENZOTHIADIAZINES.** *Diabetes.* 1964;13:203-5.

90. **Schoeman JP.**  
Insulinoma. In: Mooney CT, Peterson ME, Shiel RE, éditeurs. BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology [Internet]. British Small Animal Veterinary Association; 2023 [cité 20 sept 2023]. p. 252-7. Disponible sur:  
<https://www.bsavalibrary.com/content/chapter/10.22233/9781910443866.chap27>
91. **Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, et al.**  
Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. Eur J Endocrinol. mai 2005;152(5):757-67.
92. **Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, Videau C, Alberini JL, Richard B, et al.**  
Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. J Clin Endocrinol Metab. nov 2003;88(11):5353-60.
93. **The use of the long-acting somatostatin analogue, octreotide acetate, in patients with islet cell tumors – PubMed [Internet].**  
[cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2559036/>
94. **Research C for DE and. Everolimus (Afinitor).**  
FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 30 oct 2023]; Disponible sur:  
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/everolimus-afinitor>
95. **Thompson LA, Kim M, Wenger SD, O'Bryant CL. Oncology;**  
Everolimus: A New Treatment Option for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Ann Pharmacother. 1 sept 2012;46(9):1212-9.
96. **Taniguchi H, Murakami K, Morita S, Kazumi T, Yoshino G, Maeda M, et al.**  
Calcium antagonist (diltiazem) for reversal of hypoglycaemic symptoms in insulinoma. Lancet Lond Engl. 3 sept 1977;2(8036):501.
97. **Ulbrecht JS, Schmeltz R, Aarons JH, Greene DA.**  
Insulinoma in a 94-year-old woman: long-term therapy with verapamil. Diabetes Care. 1986;9(2):186-8.
98. **Blum I, Aderka D, Doron M, Laron Z.**  
Suppression of hypoglycemia by DL-propranolol in malignant insulinoma. N Engl J Med. 31 août 1978;299(9):487.
99. **Aderka D.**  
Phenytoin in Metastatic Insulinoma. JAMA J Am Med Assoc. 15 déc 1975;234(11):1119.

100. **Service FJ.**  
Recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia caused by an insulin-secreting insulinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* août 2006;2(8):467-70; quiz following 470.
101. **insulinome malin.htm.**
102. **Habibollahi P, Bai HX, Sanampudi S, Soulen MC, Dagli M.**  
Effectiveness of Liver-Directed Therapy for the Management of Intractable Hypoglycemia in Metastatic Insulinoma. *Pancreas.* juill 2020;49(6):763-7.
103. **Anaesthetic management of insulinoma [Internet].**  
[cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2044.1977.tb11605.x>
104. **Steib A, Freys G, Beller JP, Lantz JM, Jaeck D.**  
Anesthésie pour insulinome. *Ann Fr Anesth Réanimation.* janv 1986;5(6):608-11.
105. **Anoun N, Hasnaoui H, Hassani FA, Idrissi MB, Ousadden A, Ouahabi HE, et al.**  
Insulinome de haut grade découvert après 5 ans d'hypoglycémies graves. *Pan Afr Med J.* 4 août 2017;27:250.
106. **Cherif R, Gaujoux S, Sauvanet A.**  
Énucléation d'une lésion pancréatique par laparotomie. *J Chir Viscérale.* déc 2012;149(6):448-52.
107. **Fernández-Cruz L, Herrera M, Sáenz A, Pantoja JP, Astudillo E, Sierra M.**  
Laparoscopic pancreatic surgery in patients with neuroendocrine tumours: indications and limits. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2001;15(2):161-75.
108. **Aggeli C, Nixon AM, Karoumpalis I, Kaltsas G, Zografos GN.**  
Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: an update. *Horm Athens Greece.* avr 2016;15(2):157-69.
109. **Cunha AS, Beau C, Rault A, Catargi B, Collet D, Masson B.**  
Laparoscopic versus open approach for solitary insulinoma. *Surg Endosc.* janv 2007;21(1):103-8.
110. **Hu M, Zhao G, Luo Y, Liu R.**  
Laparoscopic versus open treatment for benign pancreatic insulinomas: an analysis of 89 cases. *Surg Endosc.* déc 2011;25(12):3831-7.

111. **Grover AC, Skarulis M, Alexander HR, Pingpank JF, Javor ED, Chang R, et al.**  
A prospective evaluation of laparoscopic exploration with intraoperative ultrasound as a technique for localizing sporadic insulinomas. *Surgery*. déc 2005;138(6):1003-8.
112. **Antonakis PT, Ashrafian H, Martinez-Isla A.**  
Pancreatic insulinomas: Laparoscopic management. *World J Gastrointest Endosc*. 10 nov 2015;7(16):1197-207.
113. **Cherif R, Gaujoux S, Sauvanet A.**  
Énucléation d'une lésion pancréatique par laparotomie. *J Chir Viscérale*. déc 2012;149(6):448-52.
114. **Carrère N, Mathonnet M, Mirallié É, Pattou F, Sa-Cunha A.**  
Surgical treatment. *Ann Endocrinol*. juill 2013;74(3):191-5.
115. **Masson E. EM-Consulte. [cité 8 oct 2023].**  
Duodéno pancréatectomie céphalique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/476077/duodenopancreatectomie-cephalique>
116. **Dokmak S, Aussilhou B, Samir Ftéliche F, Soubrane O, Sauvanet A.**  
Pancréatectomie gauche laparoscopique : technique chirurgicale. *J Chir Viscérale*. avr 2019;156(2):155-61.
117. **Baudin É, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, et al.**  
Recommandations pour la prise en charge de l'insulinome malin. *Presse Médicale*. 1 juin 2014;43(6, Part 1):645-59.
118. **De Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Klöppel G, Falconi M, et al.**  
Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):183-8.
119. **Rindi G, Klöppel G.**  
Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:12-5.
120. **Klöppel G, Perren A, Heitz PU.**  
The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci*. avr 2004;1014:13-27.

121. **tumeurs-neuroendocrines-du-pancreas-version-104-publiee-du-10-03-2022.pdf**  
[Internet].  
[cité 14 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.oncobfc.com/sites/product/files/2022-03/tumeurs-neuroendocrines-du-pancreas-version-104-publiee-du-10-03-2022.pdf>
122. **Callacondo D, Arenas JL, Ganoza AJ, Rojas-Camayo J, Quesada-Olarte J, Robledo H.**  
Giant Insulinoma: A Report of 3 Cases and Review of the Literature. *Pancreas*. nov 2013;42(8):1323-32.
123. **Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, Capitanio V, Partelli S, Balzano G, et al.**  
Surgical Management of Insulinomas: Short- and Long-term Outcomes After Enucleations and Pancreatic Resections. *Arch Surg*. 1 mars 2012;147(3):261-6.
124. **Yang M, Zeng L, Ke N wen, Tan C lu, Tian B le, Liu X bao, et al.**  
World Health Organization grading classification for pancreatic neuroendocrine neoplasms: a comprehensive analysis from a large Chinese institution. *BMC Cancer*. déc 2020;20(1):1-11.
125. **Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al.**  
Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch Int J Pathol*. avr 2018;472(4):519-31.
126. **Nahm CB, Connor SJ, Samra JS, Mittal A.**  
Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clin Exp Gastroenterol*. 15 mars 2018;11:105-18.
127. **Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Hilal MA, Adham M, et al.**  
The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 1 mars 2017;161(3):584-91.
128. **Fendrich V, Merz MK, Waldmann J, Langer P, Heverhagen AE, Dietzel K, et al.**  
Neuroendocrine pancreatic tumors are risk factors for pancreatic fistula after pancreatic surgery. *Dig Surg*. 2011;28(4):263-9.
129. **Haugvik SP, Marangos IP, Røsok BI, Pomianowska E, Gladhaug IP, Mathisen O, et al.**  
Long-term outcome of laparoscopic surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Surg*. mars 2013;37(3):582-90.

130. **Hu M, Zhao G, Luo Y, Liu R.**  
Laparoscopic versus open treatment for benign pancreatic insulinomas: an analysis of 89 cases. *Surg Endosc.* déc 2011;25(12):3831-7.
131. **Karaliotas C, Sgourakis G.**  
Laparoscopic versus open enucleation for solitary insulinoma in the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* oct 2009;13(10):1869.
132. **Grand Angle .**  
Les complications postopératoires. Disponible sur:  
[https://grandangle.jle.com/chirurgie/doc/les-complications-postoperatoires\\_1698/grandangle\\_article.dhtml](https://grandangle.jle.com/chirurgie/doc/les-complications-postoperatoires_1698/grandangle_article.dhtml)
133. **Mn W, C B, C D, A F, Dj G, Jr I, et al.**  
Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery [Internet].* nov 2007 [cité 15 oct 2023];142(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17981197/>
134. **Garcés AAD, Andrianello S, Marchegiani G, Piccolo R, Secchettin E, Paiella S, et al.**  
Reappraisal of post-pancreatectomy hemorrhage (PPH) classifications: do we need to redefine grades A and B? *HPB.* 1 août 2018;20(8):702-7.
135. **Tanaka N, Yamada S, Sonohara F, Takami H, Hayashi M, Nakayama G, et al.**  
An outcome analysis of predictive factors for portal or splenic vein thrombosis after distal pancreatectomy. *Surg Today.* oct 2020;50(10):1282-9.
136. **Kamath AS, Sarr MG, Nagorney DM, McBane RD, Farnell MB, Lombardo KMR, et al.**  
Portal Venous Thrombosis After Distal Pancreatectomy: Clinical Outcomes. *J Gastrointest Surg.* avr 2014;18(4):656-61.
137. **Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J.**  
Pancreatic Pseudocysts. *Dtsch Arztebl Int.* sept 2009;106(38):614-21.
138. **Pfleger R. Radiopaedia. [cité 16 oct 2023].**  
Revised Atlanta classification of acute pancreatitis | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/articles/revised-atlanta-classification-of-acute-pancreatitis-2?lang=us>
139. **FMC-HGE [Internet]. 2013 [cité 16 oct 2023].**  
Le traitement endoscopique des pseudokystes pancréatiques. Disponible sur:  
<https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/le-traitement-endoscopique-des-pseudokystes-pancreatiques/>

140. **FMC-HGE [Internet]. [cité 16 oct 2023].**  
Prise en charge des pseudokystes du pancréas. Disponible sur:  
[https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/prise-en-charge-des-pseudokystes-du-pancreas/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-des-pseudokystes-du-pancreas/)
141. **Wu Z, Zong K, Zhou B, Yin K, Zhang A, Li M.**  
Incidence and risk factors of postoperative acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg* [Internet]. 2023 [cité 16 oct 2023];10. Disponible sur:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2023.1150053>
142. **Ikenaga N, Ohtsuka T, Nakata K, Watanabe Y, Mori Y, Nakamura M.**  
Clinical significance of postoperative acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. *Surgery*. avr 2021;169(4):732-7.
143. **Andrianello S, Bannone E, Marchegiani G, Malleo G, Paiella S, Esposito A, et al.**  
Characterization of postoperative acute pancreatitis (POAP) after distal pancreatectomy. *Surgery*. avr 2021;169(4):724-31.
144. **Burkhart RA, Gerber SM, Tholey RM, Lamb KM, Somasundaram A, McIntyre CA, et al.**  
Incidence and Severity of Pancreatogenic Diabetes After Pancreatic Resection. *J Gastrointest Surg*. févr 2015;19(2):217-25.
145. **Kim KJ, Jeong CY, Jeong SH, Ju YT, Jung EJ, Lee YJ, et al.**  
Pancreatic Diabetes after Distal Pancreatectomy: Incidence Rate and Risk Factors. *Korean J Hepato-Biliary-Pancreat Surg*. 2011;15(2):123.
146. **Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A.**  
Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery*. avr 1974;75(4):597-609.
147. **Shatney CH, Grage TB.**  
Diagnostic and surgical aspects of insulinoma. A review of twenty-seven cases. *Am J Surg*. févr 1974;127(2):174-84.
148. **Kavlie H, White TT.**  
Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle hospitals. *Ann Surg*. mars 1972;175(3):326-35.

149. **Maxwell DW, Raheel Jajja M, Galindo RJ, Zhang C, Nadeem SO, Sweeney JF, et al.**  
Post-Pancreatectomy Diabetes Index: A Validated Score Predicting Diabetes Development after Major Pancreatectomy. *J Am Coll Surg.* avr 2020;230(4):393–402e3.
150. **Stryja J.**  
Surgical site infection and local management of the wound meta-analysis. *Rozhl V Chir Mesicnik Ceskoslovenske Chir Spolecnosti.* 2021;100(7):313-24.
151. **Gaston RG, Kuremsky MA.**  
Postoperative infections: prevention and management. *Hand Clin.* mai 2010;26(2):265-80.
152. **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;17:219.
153. **Opalińska M, Gilis-Januszewska A, Morawiec-Sławek K, Kurzyńska A, Sowa-Staszczak A, Bogusławska A, et al.**  
Differences in clinical characteristics, treatment, and outcomes of sporadic and MEN-1-related insulinomas. *Endokrynol Pol.* 2023;74(4):363-71.
154. **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.
155. **Vezzosi D, Cardot-Bauters C, Bouscaren N, Lebras M, Bertholon-Grégoire M, Niccoli P, et al.**  
Long-term results of the surgical management of insulinoma patients with MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) retrospective study. *Eur J Endocrinol.* mars 2015;172(3):309-19.
156. **Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, Brandi ML, Doherty GM, Falconi M, et al.**  
Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome – An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 24 sept 2020;111(7):609-30.
157. **Ponthaud C de, Nassar A, Gaujoux S, Fuks D.**  
Chirurgie pancréatique laparoscopique et robot- assistée: Rapport présenté au 125e Congrès français de chirurgie 2023



# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

العلاج الجراحي للورم الأنسولينى البنكرياسى: تجربة  
الجراحة الهاظنية بمستشفى الرازي التابع للمركز  
الاستشفائى الجامعى محمد السادس

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/11/17

من طرف

السيد محمد أمين الصاوي

المزاداد فى 1998/10/31

لنيل شهادة الدكتوراه فى الطب

الكلمات الأساسية:

ورم الأنسولين – أورام الغدد الصماء المتعددة من النوع 1 – نقص السكر فى الدم – ورم الغدد الصم  
العصبية فى البنكرياس- التصوير – أوكترىوسكان – الجراحة- الاستئصال

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد

السيد

السيد

السيدة

السيد

ع. لوزى

أستاذ فى الجراحة العامة

خ. الربانى

أستاذ فى الجراحة العامة

ر. البرنى

أستاذ فى الجراحة العامة

غ. المغارى طبيب

أستاذة فى طب أمراض الغدد والسكرى

ب. بوتاكوت

أستاذ فى طب الأشعة