

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 126

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

par

Elodie MURAZ
né(e) le 19/02/1984 à Paris XIII^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le 11/09/2015

**IMAGERIE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES PANCREATIQUES DES
PATIENTS NEM 1 METASTATIQUES AU NIVEAU HEPATIQUE : ETUDE
RETROSPECTIVE SUR 49 PATIENTS**

Président : Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS

Directeur de thèse : Eric FRAMPAS

SOMMAIRE

I. DEFINITION ET GENERALITES SUR LES NEM 1	5
A. NEM 1 : DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE	5
1. <i>Génétique de la NEM 1</i>	5
2. <i>Critères diagnostiques de la NEM 1</i>	7
3. <i>Données cliniques sur la NEM 1</i>	9
4. <i>Pronostic</i>	14
II. TUMEURS NEUROENDOCRINES PANCREATIQUES DES PATIENTS NEM 1	16
A. GENERALITES	16
1. <i>Anatomopathologie</i>	16
2. <i>Classifications</i>	19
3. <i>Facteurs pronostics et traitements</i>	20
B. IMAGERIE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES PANCREATIQUES	33
1. <i>Echographie</i>	33
2. <i>Scanner et IRM</i>	34
3. <i>Echo-endoscopie</i>	41
4. <i>Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS)</i>	43
5. <i>TEP Gallium DOTANOC et DOTATOC</i>	45
6. <i>Tomographie par émission de positon au ¹⁸ Fluoro-désoxy-glucose (TEP-FDG)</i>	46
III. IMAGERIE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES PANCREATIQUES DES PATIENTS NEM 1 METASTATIQUES AU NIVEAU HEPATIQUE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 49 PATIENTS	48
A. OBJECTIFS	48
B. MATERIELS ET METHODES	48
C. RESULTATS	50
1. <i>Analyse sémiologiques des nodules pancréatiques</i>	50
2. <i>Taille des nodules pancréatiques</i>	52
3. <i>Croissance des nodules pancréatiques</i>	53
D. DISCUSSION	55
E. CONCLUSION	62

REMERCIEMENTS

A Mr le Professeur Eric Frampas, pour avoir dirigé cette thèse, merci pour votre disponibilité, votre efficacité, et la précision de vos corrections.

Aux Professeurs Eric Mirallié et Tamara Matysiak-Budnik, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et me faire l'honneur de juger mon travail.

Au Docteur Frédérique Toulgoat, merci de participer à cette thèse mais avant tout merci pour ta gentillesse, ta patience et ta disponibilité avec les internes. Beaucoup d'entre nous disent que tu es « le petit bonheur » de ton service !

Au Docteur Maëlle Le Bras pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Aux radiologues et manipulateurs de Nantes, Saint Nazaire et la Roche sur Yon pour avoir participé à ma formation.

A ma petite sœur, Caroloo, pour laquelle aucun mot ne saura suffisamment exprimer ma gratitude. Merci d'avoir été toujours là dans les bons comme les mauvais moments, et d'avoir partagé mon quotidien, même à distance. Merci pour les joies et le réconfort que tu as su m'apporter.

A mes parents, pour m'avoir soutenu dans tous mes choix, pour avoir supporté mes stress, mes étourderies et mes gaffes un peu trop fréquentes...pour tout ce que vous m'avez apporté et pour votre soutien inconditionnel.

A Guillaume, merci de m'avoir accompagnée pendant ces années studieuses. Je te promets que tu n'auras pas à faire le ménage toute ta vie !

A mes co-internes, Milène et Matthieu, pour les moments de rire qui adoucissaient les moments difficiles, pour votre soutien et votre solidarité infallible durant ces 5 ans. J'espère que notre amitié se prolongera bien au delà de l'internat.

A tous mes amis, les bretons, les parisiens et ceux qui sont loin, merci de m'avoir permis de m'évader et de me vider la tête, le temps d'un week-end, d'une soirée ou d'un café.

I. Définition et généralités sur les NEM 1

A. NEM 1 : définition et épidémiologie

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1), décrite pour la première fois par Erdheim en 1903, puis documentée par Wermer en 1954, est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante (Online Mendelian Inheritance in Man 131100) caractérisée par l'apparition de lésions hyperplasiques et/ou tumorales de plusieurs glandes endocrines, et notamment parathyroïdiennes, pancréatiques endocrines, anté-hypophysaires, cortico-surrénales et dans les tissus endocrines diffus du thymus et des bronches (1).

La NEM 1 a une prévalence dans la population estimée entre 1/20000 et 1/40000 (2) et touche aussi bien les hommes que les femmes (3). Néanmoins, cette incidence pourrait être sous-estimée étant donné la complexité des atteintes et la difficulté à établir ce diagnostic qui requiert la connaissance des antécédents familiaux. En effet, 75% des patients ne présentent, lors de la première consultation clinique, qu'une seule atteinte cardinale, généralement parathyroïdienne.

La pénétrance du syndrome est quasi complète puisqu'on estime que plus de 95% des porteurs d'une mutation du gène MEN1 développeront des signes cliniques et/ou biologiques de la maladie avant 50 ans (4).

1. Génétique de la NEM 1

Le gène de prédisposition à la NEM 1, localisé en 1988 sur le bras court du chromosome 11, a été cloné en 1997 par deux équipes différentes (5)(6). La mise en évidence de perte d'hétérozygotie dans le génome des principales tumeurs développées chez les patients atteints de NEM1 familiales ou sporadiques (7), ainsi que dans celui des tumeurs moins fréquemment associées aux NEM1 (8), suggèrent que ce gène appartient à la catégorie des gènes suppresseurs de tumeur.

Ainsi l'inactivation des deux allèles au niveau somatique, le premier par mutation germinale, le second par perte d'hétérozygotie, conduit au développement de la tumeur.

Il s'étend sur 9,8 kb et comporte 10 exons, le premier exon et la partie distale de l'exon 10 étant non codants (6).

Il code une protéine de localisation nucléaire : la ménine.

Plus de 1300 mutations différentes du gène MEN1 ont été identifiées à ce jour dans les cas de NEM1 familiales (450 mutations différentes) ou sporadiques (9). Il est important de noter que ces mutations sont dispersées sur toute la région codante du gène, sans « point chaud » identifié, et que la position de la mutation ne permet pas de prédire le phénotype tumoral ou le degré de sévérité du syndrome (10). Plus de 70% de ces mutations conduisent à une forme tronquée de la protéine ménine, entraînant la perte de fonction de cette dernière.

Les expressions cliniques variables entre les patients MEN 1 et leurs apparentés au sein d'une même famille suggèrent l'absence de corrélation génotype-phénotype (11). Ceci pourrait être dû à l'intervention de facteurs génétiques additionnels ou de facteurs épigénétiques. Une variante du syndrome MEN 1 classique, appelé MEN 1-Burin ou « variant prolactinome » de la MEN 1, correspond à un phénotype particulier associant une incidence anormalement élevée de tumeurs carcinoïdes et de prolactinomes contrastant avec une très faible incidence de tumeurs pancréatiques et un âge plus tardif d'apparition d'une hyperparathyroïdie. Initialement, 4 grandes familles MEN 1-Burin furent identifiées (12). Elles partageaient toutes la même mutation non sens du gène MEN 1. Cependant, à la suite de cette publication, d'autres familles furent identifiées, mais elles ne partageaient pas cette mutation, invalidant l'hypothèse d'une même mutation commune corrélée au phénotype de ces patients (13)(14). De plus, à l'heure actuelle, des mutations du gène MEN 1 ont été mises en évidence chez 42 familles appartenant au syndrome d'hyperparathyroïdie familiale, ce qui rend plus difficile la mise en évidence d'une éventuelle corrélation génotype-phénotype (15).

Enfin, dans 10 % à 20 % des cas de NEM1 diagnostiqués, le séquençage du gène MEN1 ne détecte aucune mutation soit parce que ces mutations se trouvent dans des régions du gène qui ne sont pas analysées lors du séquençage (promoteur et régions UTR non traduites), soit parce que d'autres gènes sont impliqués (1)(16).

Ces différents éléments soulignent l'absence de corrélation génotype-phénotype identifiée à l'heure actuelle (10).

2. Critères diagnostiques de la NEM 1

a. Lésions majeures

Les critères diagnostiques majeurs de la NEM 1 sont résumés dans le tableau 1.

1. Hyperparathyroïdie primaire avec hyperplasie pluri-glandulaire et/ou adénome et/ou récurrence d'hyperparathyroïdie primaire opérée
2. Tumeurs endocrines dans le duodénum et le pancréas, fonctionnelles (gastrinome, insulinome, glucagonome, VIPome, somatostatine et autres sécrétions rares) ou non fonctionnelles, tumeurs multi-sécrétantes avec ou sans signes fonctionnels ou expression hormonale
3. Tumeurs de l'anté-hypophyse fonctionnelles (GH-acromégalie, PRL-prolactinome ;ACTH-adénome corticotrope,...) ou non fonctionnelles ou avec profil multi-sécrétoire (GH +/- PRL +/- LH-FSH + :- ACTH)
4. Tumeurs endocrines de la corticosurrénale avec ou non hyperplasie, fonctionnelles (adénome de Conn, syndrome de Cushing) ou non fonctionnelles
5. Tumeurs endocrines à localisation thymique et/ou bronchique
6. Un apparenté au premier degré atteint d'au moins une des lésions cardinales (1) à (5).

Tableau 1 : Critères diagnostiques de base de la NEM 1 selon les recommandations du Vème Workshop sur les "multiples endocrine neoplasia" (Stockholm, 1995) et revus lors du VIIème congrès de Gubbio en 1999 (1)

Le diagnostic de NEM1 est évoqué dès lors qu'un patient présente deux des critères majeurs précités.

On parle de NEM 1 familiale lorsque ces atteintes sont retrouvées dans une famille, au minimum chez un apparenté au 1^{er} degré, et de NEM 1 *à priori* sporadique lorsque ces atteintes surviennent chez un patient sans antécédent familial avéré. La notion de « *à priori* » est importante à considérer car l'anamnèse familiale reste négative dans plus de 70 % des cas lors de la découverte initiale du syndrome.

Ainsi, dans le cas des formes sporadiques de NEM1, deux des atteintes cardinales doivent impérativement être retrouvées chez le même patient, alors que le diagnostic de forme familiale de NEM1 peut être posé si le patient ne présente qu'une seule atteinte, mais qu'un membre de sa famille, apparenté au 1er degré, présente aussi une de ces atteintes cardinales.

b. Lésions mineures

Outre les atteintes endocrines précédemment décrites, des lésions touchant des organes non endocrines ont été rapportées.

Il s'agit d'atteintes ne faisant pas partie habituellement du cadre diagnostique initial du syndrome. Elles peuvent être fréquentes et leur prise en compte est importante lors de l'examen clinique, lorsque le diagnostic de NEM 1 est évoqué sur la base des lésions cardinales. On retrouve ainsi :

- Des atteintes cutanées, très hétérogènes, pour lesquelles une perte d'hétérozygotie (LOH, Loss of heterozygoty) du gène MEN1 a été détectée, qui sont présentes chez une grande majorité des patients atteints de NEM1 (30-40 %) : fibromes et angiofibromes, lentiginose plus ou moins diffuse, collagénomes, naevus, lipomes sous- cutanés et viscéraux. Des mélanomes ont également déjà été décrits (1)(2).
- Tumeurs méningées (<5 %), épendymomes de localisation souvent infratentorielle, méningiomes, et autres lésions atypiques (astrogangliocytomes) intracérébrales dont l'évolution lente contraste avec leurs équivalents sporadiques (2).
- Sarcomes ou tumeurs conjonctives (<2 %), à type de léiomyomes, rhabdomyomes ou sarcomes (2)
- L'occurrence de phéochromocytomes a également été rapportée chez moins de 1% des patients.

3. Données cliniques sur la NEM 1

a. Atteinte parathyroïdienne

C'est l'atteinte prédominante chez les patients atteints de NEM 1, et c'est aussi souvent la première manifestation de la maladie : 78 à 94 % des patients NEM1 présentent des signes cliniques et/ou biologiques d'une hyperparathyroïdie primaire (HPT-I) dont la découverte est actuellement le plus souvent fortuite sur une hypercalcémie asymptomatique (4). Les signes cliniques induits par l'hypercalcémie sont parfois observés ou retrouvés de manière rétrospective dans l'anamnèse personnelle et sont essentiellement de type rénal (coliques néphrétiques récidivantes, néphrocalcinose) ou osseux (ostéoporose, ostéite fibrosante).

Dans la plupart des cas, l'hyperparathyroïdie est en relation avec une hyperplasie diffuse des glandes parathyroïdes y compris surnuméraires ou ectopiques. Volontiers asymétrique, voire nodulaire, cette hyperplasie peut en imposer pour un ou plusieurs adénomes. Dans environ un tiers des cas, il s'agit d'adénomes parathyroïdiens souvent multiples (17).

Les caractéristiques propres de l'hypercalcémie associée à la NEM1 en comparaison à son équivalent sporadique sont : (i) un âge de survenue plus jeune, (ii) une distribution différente suivant le sexe, (iii) une atteinte pluri-glandulaire, (iv) une atteinte osseuse plus sévère et (v) un taux de PTH plus bas (18).

Le diagnostic biologique est réalisé par le dosage de la calcémie, associé à un dosage concomitant du phosphore et de la parathormone (PTH) totale plasmatique. L'évaluation de la calcémie est souvent associée à celle de la PTH mais ces deux paramètres peuvent être dissociés : calcémie haute avec PTH normale ou calcémie supra-normale avec PTH élevée. La calciurie des 24 heures fera la différence entre hyperparathyroïdie primaire et syndrome hypercalcémique hypocalciurique.

L'imagerie n'a une place que dans le bilan préopératoire pour localiser les parathyroïdes (recherche de parathyroïde ectopique, notamment médiastinale). Il s'agit alors de l'échographie cervicale et de la scintigraphie au sestamibi. Un scanner

thoracique reste préconisé à la recherche de tumeur thymique associée ou de glande parathyroïde en position ectopique basse (19).

b. Tumeurs endocrines du duodéno-pancréas

La prévalence de l'atteinte duodéno-pancréatique chez les sujets atteints de NEM1 est mal évaluée. Dans une série autopsique, la prévalence observée était de 81 % (20). Dans la série suédoise où le diagnostic d'atteinte endocrine pancréatique était porté sur la biologie et la tomodensitométrie, 59 % des malades NEM1 avaient une atteinte endocrine pancréatique (21). Dans le fichier du Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines (GTE) (1001 malades étudiés en 2007), la prévalence était de 53,5% (22). Cette dernière augmente avec l'âge. Ainsi elle était de 9, 53 et 84 % à 20, 50 et 80 ans respectivement (23). De plus, cette prévalence est très probablement sous-estimée comme le suggère cette étude réalisée sur 90 patients d'un âge moyen de 45 ans dans laquelle l'écho-endoscopie et l'IRM détectaient 83,3 % et 74,4 % de tumeurs endocrines pancréatiques respectivement (24).

Les différences des tumeurs endocrines pancréatiques chez les patients NEM1 en comparaison à leur équivalent sporadique sont un âge d'apparition plus précoce et la multiplicité des lésions (25).

En général il s'agit de tumeurs endocrines de petite taille réparties dans tout le pancréas (nommée microadénomatoze), généralement associées à une macro tumeur (> 5 mm). Certaines de ces tumeurs peuvent être sécrétantes (26).

La multiplicité des lésions pancréatico-duodénales est de ce fait un argument fort en faveur de ce diagnostic (Figure 1)(21)(26)(27).

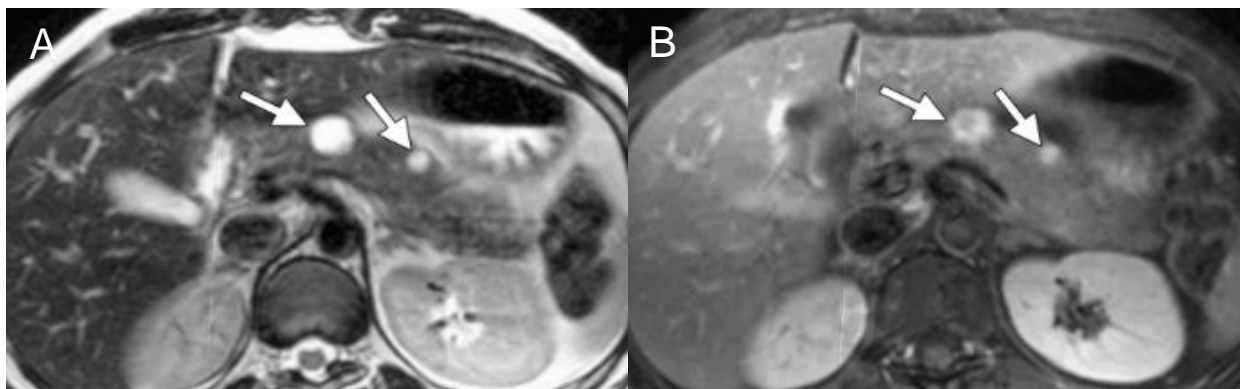


Figure 1 : IRM pancréatique montrant de multiples tumeurs neuroendocrines chez un patient NEM1. A : séquence T2 axiale montrant deux lésions hyperintenses du corps et de la queue du pancréas. B : séquence T1 FatSat injectée montrant la prise de contraste des lésions.

Les dosages biologiques réalisés seront adaptés à la situation clinique et réalisés dans des unités fonctionnelles spécialisées. Ils sont référés dans le tableau 2.

- Gastrinémie basale +/- gastrinémie sous sécrétine si gastrinémie basale limite
- Débit Acide Basal (DAB) et DAB sous sécrétine
- Insuline, Peptide C et glycémie à jeûn et recherche d'un rapport Insulinémie/Glucagon anormal, +/- test de jeûn suivant les résultats.
- Glucagon et Polypeptide Pancréatique
- Chromogranine A (intérêt dans l'évaluation tumorale)

Tableau 2 : Dosages biologiques à réaliser en cas de NEM 1

c. Tumeurs de l'antéhypophyse

La proportion des patients NEM1 présentant une atteinte hypophysaire varie de 15 à 50 % (28). La sémiologie hormonale est le plus souvent celle de l'hyperprolactinémie ou de l'acromégalie comme dans les formes sporadiques. Mais les signes tumoraux (céphalées, hémianopsie bitemporale, autres signes neurologiques) témoignent généralement d'une découverte à un stade tardif et sont le fait des macro adénomes, plus fréquents dans la NEM1 (29).

Au minimum peuvent être réalisés les dosages plasmatiques de :

- Prolactine et IGF-1
- Une analyse de toutes les fonctions hypophysaires au moyen de tests appropriés doit être effectuée par une unité spécialisée en incluant un dosage des sous-unités alfa (sU α). Ces dernières sont parfois le seul marqueur pathologique dans le bilan des adénomes non fonctionnels.

L'IRM est actuellement l'examen de référence en imagerie dans le bilan initial et le suivi de ces lésions.

d. Tumeurs cortico-surréaliennes

Les lésions surréaliennes, uni- ou bilatérales, sont observées chez environ 20 à 30 % des patients NEM1 (17). Il s'agit le plus souvent d'hyperplasie, nodulaire ou non, et d'adénomes souvent non fonctionnels de la corticosurréale. Plus rarement ont été observés des cas d'aldérostéromes (28).

La découverte de ces lésions est le plus souvent fortuite au cours d'un bilan systématique effectué chez les patients NEM1. En effet, elles sont généralement asymptomatiques et leur diagnostic peut être parfois fait à un stade d'évolution avancé. Il peut parfois exister des signes d'hypercorticisme faisant suspecter le diagnostic. Il faudra se méfier d'une HTA survenant dans un contexte de NEM1 en suspectant un hyperaldostéronisme primaire d'origine tumorale.

Le bilan biologique est celui de la corticosurréale avec, en première intention, le dosage du Cortisol Libre Urinaire (CLU) des 24 heures. Le test de freinage par 1 mg de Dexaméthasone administré per os à 23 h avec dosage le lendemain matin du cortisol plasmatique est également fréquemment réalisé. Si ce dernier revient négatif, il faudra poursuivre les investigations en milieu spécialisé (cortisol libre urinaire, cycle du cortisol plasmatique, voire cortisol salivaire et dosage de l'ACTH plasmatique).

Il est en effet important de mettre en évidence l'origine surréalienne de l'hypersecrétion par le dosage de l'ACTH qui doit alors être abaissée. Le dosage des dérivés méthoxylés urinaires et/ou plasmatiques permettra d'éliminer chez tous les patients un phéochromocytome, même si cette lésion médullosurréalienne n'est pas classique dans la NEM1. Si le patient est hypertendu, il faudra rechercher un hyperaldostéronisme primaire par la mesure du rapport aldostérone/rénine après arrêt des éventuels traitements interférant avec le système rénine-angiotensine.

Le scanner est actuellement l'examen le plus performant dans l'analyse des surréales.

e. Tumeurs carcinoïdes thoraciques

Les carcinoïdes thymiques et bronchiques concernent 5 à 10 % des patients (30). La tumeur est le plus souvent diagnostiquée par une imagerie thoracique (radiographie pulmonaire, scanner) (Figure 2).

Souvent silencieuses et découvertes à un stade tardif de leur évolution, ces tumeurs peuvent s'exprimer par des épisodes de toux, de pneumopathies et/ou d'hémoptysies associés ou non à un syndrome médiastinal. Leur expression clinique ou biologique peut être liée à une sécrétion hormonale d'ACTH ou de FSH paranéoplasique (30). Il est important de noter l'absence de syndrome carcinoïde. Des sécrétions des sous-unités alpha ont également été rapportées dans des cas de carcinoïdes thymiques (données du GTE).

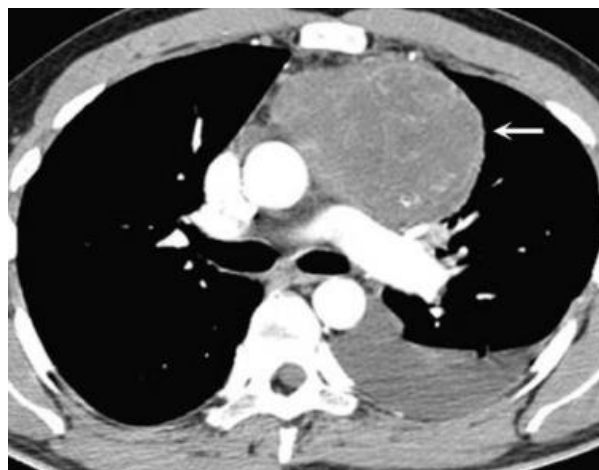


Figure 2 : carcinome thymique sur un scanner injecté au temps artériel

Toutes les études réalisées à ce jour laissent penser que seuls les hommes sont concernés par ces tumeurs thymiques dans un contexte de NEM1, suggérant une empreinte génomique parentale ou une éventuelle influence hormonale (19).

f. Lésions mineures

L'existence de lésions cutanées (angiofibromes, fibromes, mélanose des zones exposées, lentiginose, lipomes) est un critère important du diagnostic dans les situations de doute clinique.

Les tumeurs méningées ne seront recherchées que devant des signes évocateurs. De même, les atteintes tumorales des tissus conjonctifs seront évoquées et recherchées à l'occasion d'une sémiologie précise ou découvertes lors du bilan systématique de la NEM1. Elles restent cependant rares.

Aucun examen spécifique ne doit être réalisé en l'absence de signe d'appel.

4. Pronostic

Le pronostic des patients NEM 1 est variable d'une étude à l'autre. La mortalité imputée directement à la maladie NEM 1 était de 46 et 71,4 % au cours de deux études différentes (31)(32). Elle varie également en fonction de l'année du diagnostic (71,4 % vs 76,8 % pour un diagnostic fait avant ou après 1990) (32).

Le fait que les patients NEM 1 diagnostiqués après 1990 aient un meilleur pronostic s'explique essentiellement par les progrès réalisés dans la compréhension de la maladie, par l'imagerie qui permet un dépistage de plus en plus précoce des tumeurs et par la chute drastique de la mortalité peropératoire.

Goudet et al. ont montré que les patients ayant développé au moins une tumeur pancréatique, que celle-ci soit fonctionnelle ou non, avaient une espérance de vie diminuée. Le risque de décès était alors multiplié par un facteur 1,9 (95% CI = 1.1-3.3) en ce qui concerne les gastrinomes, 3,4 (95% CI = 1.71-6.88) pour les tumeurs non fonctionnelles et 4,3 (95% CI = 1.5-11.9) pour les somatostatatinomes, VIPomes ou glucagonomes (31). Inversement, la mise en évidence d'un insulinome, d'une tumeur hypophysaire ou encore d'une tumeur carcinoïde bronchique à n'importe quel moment de l'histoire du patient, n'augmentait pas son risque de décès (31).

L'existence d'un apparenté au premier degré ayant une tumeur neuroendocrine pancréatique maligne serait un facteur de mauvais pronostic (OR : 3,7) (33).

Ainsi, contrairement à ce qui était pensé auparavant, les tumeurs endocrines non fonctionnelles ont un fort impact sur la mortalité et apparaissent être aussi agressives voire même plus que le gastrinome qui était alors la tumeur pancréatique la plus redoutée (32)(34)(35). Parallèlement aux tumeurs non fonctionnelles, les

somatostatine, VIPomes et glucagonomes sont associés à une moins bonne espérance de vie mais restent rares (35).

A l'inverse, l'insulinome apparaît moins dangereux que les autres tumeurs pancréatiques, possiblement du fait de sa petite taille et d'une meilleure différenciation (36).

Le risque de décès serait également augmenté en ce qui concerne les tumeurs surrenaliennes qui auraient un potentiel faible mais non négligeable à se transformer en carcinomes chez les patients NEM 1 (31).

Enfin, la lésion la plus agressive reste la tumeur thymique avec un risque de mortalité multiplié par 4,6 (95% CI = 1.7-12.4)(31).

La survie actuelle des sujets atteints de NEM 1 est néanmoins bonne. Elle est de 99,8 % +/- 0,15 à l'âge de 30 ans et de 83,7 % +/- 2,02 à l'âge de 60 ans. Cette bonne survie ne doit pas faire perdre de vue qu'il existe des sous-groupes à forte mortalité comprenant les tumeurs pancréatiques notamment non fonctionnelles et les tumeurs thymiques. Le gastrinome n'est donc plus, à l'heure actuelle, au premier rang des causes de mortalité des NEM 1 (22).

II. Tumeurs neuroendocrines pancréatiques des patients NEM 1

A. Généralités

1. Anatomopathologie

Les tumeurs neuroendocrines sont un groupe de tumeurs composées de cellules ayant un phénotype commun, caractérisé par l'expression de marqueurs protéiques généraux, au premier rang desquels les chromogranines et la synaptophysine, et éventuellement par des produits de sécrétion spécifiques. Le terme "neuroendocrine" fait en effet référence aux propriétés sécrétoires de la tumeur, et non à son siège ou à son origine embryologique.

On peut observer des tumeurs neuroendocrines dans la plupart des localisations, y compris dans des organes où des cellules neuroendocrines normales n'ont pas été mises en évidence. Certaines tumeurs sont associées à un syndrome de sécrétion hormonale, alors que beaucoup sont cliniquement silencieuses. Dans ce cas, des produits de sécrétion pourront éventuellement être mis en évidence par immunohistochimie, mais, même dans ce cas, la tumeur est considérée comme non fonctionnelle car n'entraînant pas de symptômes cliniques.

Une première distinction embryologique fut réalisée en 1963 par Williams et Sandler (37). On sépare ainsi les TNE d'origine neurectodermique (crête neurale) qui sont à l'origine des tumeurs médullaires de la thyroïde et des phéochromocytomes, des TNE digestives (TNE-D) issues de l'endoderme (intestin primitif). Ces dernières sont alors divisées en 3 groupes distincts en fonction des portions de l'intestin primitif dont elles sont issues (37) :

- Les tumeurs développées à partir de l'intestin antérieur ou "Foregut" : il s'agit des tumeurs endocrines oesophagiennes, gastriques, pancréatiques, duodénales, jéjunales hautes, mais aussi trachéo-bronchiques.
- Les tumeurs développées à partir de l'intestin moyen ou "Midgut" : il s'agit des tumeurs jéjunales basses, iléales, appendiculaires et caecales.

- Les tumeurs développées à partir de l'intestin postérieur ou "Hindgut" : il s'agit des tumeurs coliques et rectales.

a. Nature endocrine et marqueurs

Les marqueurs généraux, indispensables pour poser le diagnostic de tumeurs endocrines, sont nombreux mais trois d'entre eux sont utilisés en pratique quotidienne : la chromogranine, la synaptophysine et la « neuron specific enolase (NSE) ».

- Les chromogranines sont des constituants des granules sécrétoires. Trois principaux types de chromogranines existent : la chromogranine A, la chromogranine B et la sécrétogranine II. La chromogranine A est considérée comme le meilleur marqueur biologique des tumeurs endocrines en général car elle est présente dans de nombreuses tumeurs endocrines. Un marquage par la chromogranine A est très spécifique d'une tumeur endocrine, mais à l'inverse, la négativité de ce marquage ne permet pas d'éliminer une telle tumeur (sensibilité de 60 à 100 %; spécificité de 70 à 100 % selon les séries et le type de tumeur (38)). En effet, le marquage est directement proportionnel au nombre de granules sécrétoires, qui peut varier selon les tumeurs. Les glucagonomes sont très riches en chromogranine A tandis que les somatostatines, les insulinomes ou les carcinomes endocrines peu différenciés en sont souvent pratiquement dépourvus et l'immunomarquage peut être négatif (39). La variation du taux de chromogranine A est un indice important dans le suivi des tumeurs neuro-endocrines pancréatiques et dans l'évaluation de la réponse au traitement, notamment en cas de chimiothérapie. Ainsi la diminution du taux de chromogranine A est un des témoins de l'efficacité du traitement (40).
- La synaptophysine est une glycoprotéine membranaire qui a été mise en évidence au niveau des vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires intracytoplasmiques des cellules endocrines dont le rôle est mal connu (41) . L'éventail des tumeurs endocrines marquées par la synaptophysine est un peu plus large que celui de la chromogranine A. La synaptophysine est en effet présente dans de plus nombreux types de cellules endocrines que la

chromogranine A. De plus, le marquage par la synaptophysine ne dépend pas du nombre de grains de sécrétion présents dans les cellules (39).

- le Neuron Specific Enolase (NSE) est un isomère d'une enzyme glycolytique présente dans le cytoplasme des cellules neuroendocrines, indépendamment du nombre de granules sécrétoires. Mais le marquage n'est pas spécifique des tumeurs endocrines. La présence de la NSE au sein d'une tumeur n'est donc pas une condition suffisante pour affirmer formellement le diagnostic de tumeur endocrine (39).

b. Activité proliférative et Ki67

L'intensité de l'activité proliférative de la tumeur sera mise en évidence par l'index mitotique et le Ki67.

Selon les recommandations OMS, l'index mitotique doit être évalué dans au moins 40 champs au fort grossissement (de 2 mm² chacun selon l'OMS) et exprimé pour dix champs.

Le Ki-67, décrit initialement par Gerdes en 1983 chez la souris, est une protéine nucléaire dont l'expression dépend du cycle cellulaire. C'est donc un marqueur de prolifération cellulaire étant donné qu'il ne sera mis en évidence que dans les noyaux des cellules en phase de prolifération (42). Cet antigène est détecté grâce à l'anticorps monoclonal MIB-1 dirigé spécifiquement contre lui ; il est évalué en comptant le pourcentage de cellules positives dans 500 à 2000 cellules tumorales après avoir repéré les zones de plus fort marquage nucléaire. L'utilisation du Ki-67 comme indice de prolifération est considéré comme un marqueur pronostic majeur des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et fait désormais partie intégrante de la classification de l'OMS.

c. Différenciation

L'anatomopathologiste distingue les tumeurs bien différenciées des tumeurs peu différenciées :

- Les tumeurs bien différenciées présentent des cellules régulières, une faible anisocaryose et une disposition insulaire, trabéculaire ou acineuse. La plupart de ces tumeurs produisent différentes hormones, cependant il existe toujours une sécrétion prédominante. Si la sécrétion est insuffisante pour générer des symptômes cliniques, la tumeur sera tout de même dite « non fonctionnelle ».
- Les tumeurs peu différenciées, plus rares, sont formées de nappes de cellules de taille moyenne, irrégulières et atypiques, aux noyaux à contours irréguliers. Ces cellules n'expriment souvent que faiblement les marqueurs endocrines.

2. Classifications

a. Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2010 des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et grade ENETS

La classification OMS 2010 (WHO classification des Anglo-saxons) utilise les grades histologiques proposés par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) en 2006 (G1, G2 et G3) et la différenciation histologique des tumeurs. Elle distingue 4 groupes de tumeurs selon la différenciation, l'index mitotique et le Ki67 (Tableau 3). Dans cette nouvelle classification OMS 2010 : le terme « carcinome » est uniquement réservé aux tumeurs peu différenciées avec un index mitotique et un Ki67 supérieurs à 20 %. La présence de métastases n'apparaît pas dans cette classification purement histologique, seul le TNM fournit cette information.

Dans cette nouvelle classification, on distingue donc 4 classes :

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

Tableau 3 : Classification OMS des tumeurs neuroendocrines du pancréas (43)

b. Classification TNM et stadification

Deux classifications TNM coexistent actuellement : la classification TNM initiale de l'ENETS publiée en 2006 (44) et la classification TNM de Union internationale contre le cancer (UICC) (45). Seuls les stades « T » diffèrent entre l'ENETS et l'UICC (Tableau 4). Les items « N » et « M » sont identiques pour les 2 classifications.

	Classification ENETS	Classification UICC
TUMEUR		
TX	Tumeur non évaluable	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable	Pas de tumeur identifiable
T1	Tumeur limitée au pancréas et < 2 cm	Tumeur limitée au pancréas et < 2 cm
T2	Tumeur limitée au pancréas et de 2 à 4 cm	Tumeur limitée au pancréas et > 2 cm
T3	Tumeur envahissant le duodénum ou la voie biliaire ou T > 4 cm	Tumeur dépassant le pancréas mais sans envahir l'axe coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure
T4	Tumeur envahissant les vaisseaux (axe coeliaque, artère mésentérique supérieure), estomac, rate, côlon ou surrénale	Tumeur envahissant l'axe coeliaque ou l'artère mésentérique supérieure
GANGLION		
MX	Statut non évaluable	
M0	Absence de métastase à distance	
M1	Présence de métastases à distance	
METASTASE		
NX	Statut non évaluable	
N0	Absence de métastase ganglionnaire	
N1	Présence de métastases ganglionnaires	

Tableau 4 : classification ENETS et UICC des cancers du pancréas

3. Facteurs pronostics et traitements

a. Tumeurs pancréatiques en général

i. Pronostic

Les tumeurs pancréatiques représentent la cause la plus fréquente de décès chez les sujets porteurs d'une NEM de type 1 (32)(46).

Les taux de survie à 5 et 10 ans pour les patients NEM 1 ayant une tumeur pancréatique endocrine, tout type confondu était de 82+/-6 % (79-100%) et 75 +/- 5 % (tableau 5).

Type de tumeur endocrine pancréatique	Taux de survie à 5 ans	Taux de survie à 10 ans	Taux de survie à 20 ans	Références
Tout type confondu	82 +/- 6	75+/-5	52+/-13	<i>Kouvaraki, 2006 (46)</i> <i>Carty, 1998 (4)</i> <i>Dean, 2000(34)</i> <i>Phan, 1998 (47)</i> <i>Hausman, 2004 (48)</i>
Tumeur non fonctionnelle	74 +/-16	49+/-14	ND	<i>Levy-Bohbot, 2004 (35)</i> <i>Hoffmann, 2005 (49)</i> <i>Kouvaraki, 2006 (46)</i> <i>Phan, 1998 (47)</i>
Gastrinome	89 +/-8	83+/-9	67+/-18	<i>Levy-Bohbot, 2004 (35)</i> <i>Goudet, 2004 (50)</i> <i>Triponez, 2006 (23)</i> <i>Gibril, 2001(51)</i> <i>Melvin, 1993 (52)</i> <i>Cadiot, 1999 (53)</i> <i>Akerstrom, 2002(54)</i> <i>Mignon, 1995 (55)</i>
Insulinome	95 +/-8	94+/-1	92+/-3	<i>Levy-Bohbot, 2004 (35)</i> <i>Cougard, 2000 (36)</i> <i>Bartsch, 2005 (56)</i> <i>O'Riordain, 1994 (57)</i>
Glucagonome, VIPome, Somatosatinome	100	54	54	<i>Levy-Bohbot, 2004 (35)</i>

Tableau 5 : taux de survie à 5, 10 et 20 ans en fonction du type de tumeur neuroendocrine pancréatique chez les patients NEM 1

D'après Kouvaraki et al., pour les patients NEM 1 ayant des tumeurs endocrines pancréatiques, l'absence de résection chirurgicale et la présence de métastases au moment du diagnostic de la tumeur étaient des facteurs de mauvais pronostics (46). Plusieurs études confirment que la présence de métastases hépatiques (au diagnostic

initial, leur développement ou leur extension) est le plus important facteur pronostic influençant la survie (23).

La synthèse de 8 études différentes retrouve un taux de tumeurs neuroendocrines pancréatiques chez les patients NEM1 mises en évidence par l'imagerie de 52 +/-12% (38-70 %) et un taux de métastases hépatiques de 12 +/-6% (5,1-20%) (Tableau 6).

Nombre de patients MEN 1	Patients ayant des tumeurs endocrines pancréatiques (%)	Moyens diagnostiques utilisés	Patients ayant des métastases hépatiques (%)	Age moyen	Référence
41	39	TDM, Echo, laparotomie	10		<i>Skogseid 1996 (21)</i>
69	40	TDM, Echo	20	46	<i>Burgess 1998 (33)</i>
20	70	TDM, Echo, IRM	20	29	<i>Samaan 1989 (58)</i>
8	38	TDM, IRM	15		<i>Carty 1998 (4)</i>
130	66	TDM, Echo, IRM			<i>Marx 1999 (25)</i>
36	55	TDM, Echo, IRM		51	<i>Granberg 1999 (59)</i>
580	53	TDM, Echo, IRM	8,2	40	<i>Levy-Bohbot 2004 (35)</i>
118	56	TDM, Echo, IRM	5,1	37	<i>Kouvaraki 2006 (46)</i>

Tableau 6 : Fréquence des métastases hépatiques au diagnostic de NEM 1

Un lien statistique entre la taille de la tumeur (de 2 à 3 cm) et la présence de métastases hépatiques a souvent été mis en évidence au cours de certaines études (23)(35)(60)(61)(62)(63), mais n'est pas validé par d'autres (64).

Le taux de métastases hépatiques est environ 50% plus faible chez les patients NEM 1 ayant de multiples tumeurs pancréatiques que les patients non NEM 1 ayant une tumeur neuroendocrine pancréatique sporadique (65). Plus spécifiquement, la fréquence des métastases hépatiques chez les patients NEM 1 ayant des gastrinomes est plus faible de 60 % que celle des patients non NEM 1 ayant un gastrinome

sporadique (11 vs 34 %). Il en est de même pour les VIPomes et les glucagonomes où cette fréquence est réduite d'environ 50% (33 vs 60% et 40 vs 60%) et les somatostatinoïdes où elle diminue de 30 % (50 vs >70%). En ce qui concerne les tumeurs non fonctionnelles, le taux de métastases hépatiques est de 80 % inférieur (19 vs 60 %). Paradoxalement, ce n'est pas le cas des insulinomes pour lesquels le taux de métastases reste sensiblement le même que le patient soit NEM 1 ou non, et pourrait même être supérieur (14 % vs 5 %) (Tableau 7).

Tumeur pancréatique	Tumeur sporadique	Références	Patients NEM 1	Références
insulinome	5 (5-15)	<i>Mignon & Jensen, 1995 (55)</i> <i>Gullo 2004 (63)</i> <i>Yu 1999 (66)</i> <i>Jensen 2003 (67)</i> <i>Alexander & Jensen, 2005 (68)</i>	0-20	<i>Lowney 1999 (64)</i> <i>Bartsch 2000 (69)</i> <i>Cougard 2000 (36)</i> <i>Grama 1992 (70)</i> <i>O'Riordain 1994 (57)</i>
gastrinome	34 (13-53)		11	<i>Norton 2001 (71)</i> <i>Lowney 1999 (64)</i> <i>Goebel 2000 (72)</i> <i>Ruszniewski 1992 (27)</i> <i>Goudet 2004 (50)</i> <i>Cougard 2000 (36)</i> <i>Cadiot 1999 (53)</i> <i>Shepherd 1993 (73)</i>
VIPome	60 (40-70)		0 (0/2)- 33(1/3)	<i>Lowney 1999 (64)</i> <i>Levy-Bohbot(35)</i>
glucagonome	60 (50-80)		40 (2/5)	<i>Levy-Bohbot(35)</i> <i>Lowney 1999 (64)</i> <i>Triponez 2006 (23)</i> <i>Lairmore 1997 (74)</i>
Somatostatinoïde	>70		50 (1/2)	<i>Granberg 1999 (59)</i>
Non fonctionnelle	60 (9-91)		19	<i>Kouvaraki (46)</i>

Tableau 7 : Fréquence des métastases hépatiques au diagnostic de tumeur endocrine pancréatique chez les patients NEM1 en comparaison aux patients non NEM 1 et fonction du type de tumeur endocrine

A contrario, la présence de métastases ganglionnaires n'aurait que peu d'impact sur

la survie (62)(63).

Enfin, une étude effectuée sur 324 patients a montré que la classification OMS, le stade TNM et un Ki67 > 2 % avaient également un impact significatif sur la survie, validant ainsi les classifications pronostics utilisées par les spécialistes (75).

ii. Traitement

Le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques est avant tout chirurgical et sera développé ci-après pour chaque type tumoral. Cependant, lorsque les lésions ne sont pas résécables, des traitements médicaux à base d'analogues de la somatostatine (octréoïde ou lanréotide) ou de la chimiothérapie à base de streptozotocine, dacarbazine et temozolomide plus ou moins associés à du 5-fluorouracil peuvent être efficaces. L'interféron alpha est utilisé en seconde intention après échec de la chimiothérapie (28)(76)(77).

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase et les inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin) semblent être également efficaces dans le traitement de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (28)(76)(77)(78).

Au cours de deux études récentes de phase 3, l'évérolimus, un inhibiteur de mTOR, administré per os à 10 mg/j et le sunitinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase administré à la dose de 37,5 mg/j ont été comparés au placebo chez 207 et 86 patients respectivement présentant des lésions tumorales pancréatiques non résécables ou métastatiques ayant progressé au cours des 12 derniers mois (79)(80). L'évérolimus améliorait la survie sans progression (de 4,6 à 11,0 mois) et réduisait le risque de progression de 65 % (OR 0,35 p<0,0001). Le sunitinib améliorait également la survie sans progression (5,5 vs 11,4 mois, p<0,001). Cependant ces deux études incluaient toutes deux de nombreux patients non NEM 1. Il est néanmoins possible que ces résultats puissent être extrapolés aux patients NEM 1.

b. Tumeurs non fonctionnelles

iii. Prévalence

Du fait de leur caractère le plus souvent asymptomatique, la mise en évidence de tumeurs non fonctionnelles chez les patients NEM1 est généralement fortuite, au cours d'un bilan d'imagerie de manière systématique.

Un état des lieux en 2003 identifiait 18,7 % d'atteinte pancréatique endocrine non fonctionnelle parmi les 579 patients diagnostiqués MEN 1 depuis 1956 en France et 25 % parmi les 134 patients diagnostiqués MEN 1 depuis 1997 (lorsque l'inclusion des patients MEN 1 dans le fichier du GTE devint prospective)(23). Ces données semblent mettre en évidence une probable sous-évaluation de l'atteinte duodéno-pancréatique non fonctionnelle avant les années 2000. Le développement de programme de suivi intensif des patients NEM 1 et le développement de technique d'imagerie plus sensible a en effet permis de dépister des tumeurs endocrines non fonctionnelles de manière beaucoup plus importante qu'auparavant.

Ainsi, deux études plus récentes mettaient en évidence 54,9 % (51 patients d'un âge médian de 39 ans) et 50% (16 patients âgés de 15 à 20 ans) de tumeurs pancréatiques endocrines non fonctionnelles en écho-endoscopie et/ou IRM (81)(82), indiquant que les tumeurs neuroendocrines pancréatiques non fonctionnelles représenteraient en fait les tumeurs pancréatiques les plus fréquentes du syndrome (23)(81).

iv. Pronostic

L'histoire naturelle des tumeurs endocrines pancréatiques n'est pas encore complètement identifiée, peu de patients ayant été explorés de manière prospective à l'aide de moyens de détection sensible. Il a été montré qu'en comparaison aux tumeurs fonctionnelles, les tumeurs non fonctionnelles seraient plus fréquemment malignes et de moins bon pronostic (46)(49)(83). Des études récentes sembleraient indiquer que les tumeurs non fonctionnelles seraient la cause la plus fréquente de mortalité chez les patients NEM 1 (32). Cela pourrait être dû à une taille plus importante de la tumeur au moment du diagnostic (83).

En effet, le GTE observe une corrélation entre la taille de la tumeur et son potentiel de malignité au cours d'une étude réalisée sur 108 patients. Les auteurs rapportaient 4 % de métastases pour les tumeurs de moins de 1 cm, 10 % pour les tumeurs de 1,1 à 2 cm, 18 % pour les tumeurs de 2, 1 à 3 cm et 43 % pour les tumeurs de plus de 3 cm. Le diamètre critique augmentant le risque de malignité se situerait entre 1,5 et 2 cm de diamètre (23). Dans cette étude, la taille de la tumeur était également corrélée au taux de survie. Confirmée par d'autres études, la taille de la tumeur serait donc un facteur pronostic important (23)(84).

Il a également été récemment mis en évidence deux sous-groupes de tumeurs non sécrétantes : le premier présente d'importants réarrangements chromosomiques et semble avoir un pronostic moins favorable que le second qui n'a pas d'altération génétique (85).

v. Traitement

De nombreuses études rétrospectives ont montré un taux de survie plus important pour les patients traités chirurgicalement que pour ceux traités uniquement médicalement (23)(46)(69)(84)(86).

Triponez et al. ont montré que les tumeurs non fonctionnelles supérieures à 2 cm étaient corrélées à un risque plus important de malignité (23). D'autres auteurs ont également mis en évidence la présence de métastases pour des tumeurs non fonctionnelles d'un diamètre de plus de 1 cm (87). Le critère le plus utilisé pour indiquer la résection chirurgicale est donc actuellement le critère de taille, mais le cut-off varie encore d'une étude à l'autre. On considère que la résection chirurgicale est indiquée lorsque la lésion fait plus de 1 ou 2 cm (69). Les tumeurs de moins de 1 cm qui ont une croissance rapide (doublement en 3 à 6 mois les faisant devenir supra centimétriques) doivent également être traitées chirurgicalement (28).

Le type de chirurgie pratiquée est encore soumis à controverse mais il semblerait que la résection chirurgicale soit plus efficace que la simple énucléation (51)(64)(69)(84).

c. Gastrinomes

i. Prévalence et symptômes cliniques

La plus fréquente des tumeurs pancréatiques endocrines fonctionnelles est le gastrinome qui représente à lui seul plus de 50 % des tumeurs endocrines fonctionnelles et 25 à 40 % des tumeurs neuroendocrines pancréatiques en général chez les patients NEM1 (28)(35)(50)(88). En comparaison aux gastrinomes sporadiques, les gastrinomes associés au NEM 1 sont plus souvent localisés dans le duodénum (80-100 % des cas) que dans le pancréas (89)(Figure 3). Chez les patients MEN 1, les gastrinomes duodénaux sont en général multiples, inférieurs à 5 mm tandis que les gastrinomes pancréatiques sont en général plus volumineux (> 1 cm).



Figure 3 : gastrinome duodénal : scanner à la phase artérielle mettant en évidence un nodule duodénal intraluminal

Ils peuvent être responsables de symptômes en rapport avec l'hypersécrétion de gastrine et l'acidité générée : diarrhées, maladie ulcéreuse et douleurs abdominales. Un syndrome de Zollinger-Ellison est ainsi rapporté chez 55 à 70 % des malades (25)(26). Inversement, dans deux études différentes, parmi les 185 et 172 patients souffrant de ce syndrome, 18 % et 26 % respectivement étaient atteints de NEM 1 (90)(91). Ainsi, la prévalence de la NEM1 chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison se situerait aux alentours de 20 % (51).

A l'exception de la diarrhée, moins fréquente en cas de Syndrome de Zollinger-Ellison associée à la NEM 1, les autres symptômes sont similaires.

ii. Pronostic

La survie à 5 ans des patients ayant un gastrinome pancréatique est de 89+ /-8 % et de 83 + /-9 % à 10 ans. Certaines études rapportent la présence d'un gastrinome comme un facteur de mauvais pronostic chez les patients NEM 1 (49). Il a été montré qu'une taille supérieure à 3 cm et la présence de métastases hépatiques étaient corrélées à un taux de survie plus faible (53). Les patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète de leur tumeur semble avoir un pronostic plus favorable : 90-100 % à 5 ans (92). Environ 23 % des gastrinomes développent des métastases hépatiques (71)(92).

iii. Traitement

Le traitement des gastrinomes reste lui aussi controversé. En effet, contrairement aux gastrinomes sporadiques, les gastrinomes associés au MEN 1 sont souvent multiples, asynchrones, répartis dans tout le duodénum et parfois le pancréas et souvent malins. Les problématiques principales se situent donc au niveau du timing opératoire au cours de l'histoire naturelle de ces lésions et du type de chirurgie à effectuer. En effet, ces tumeurs ont une évolution non parfaitement élucidée à l'heure actuelle et s'il est reconnu que les tumeurs pancréatiques neuroendocrines sont un facteur de mauvais pronostic, certains patients survivent très longtemps avec des métastases hépatiques de gastrinomes sans traitement chirurgical (31). Certains auteurs recommandent donc un traitement chirurgical seulement lorsque le gastrinome mesure plus de 3 cm (31)(62)(89)(93) tandis que d'autres prônent une chirurgie plus précoce, dès que le diagnostic est fait (21)(70).

Ces indications sont basées sur le fait que les gastrinomes de 2 à 3 cm ont un plus haut risque de métastases (53), tandis que les gastrinomes inférieurs à 2 cm présentent un taux de survie à 15 ans avoisinant les 100 % (31)(62)(89)(93).

Cette controverse est probablement due au fait qu'il semble exister deux types de population de gastrinomes chez les patients NEM 1 : les premiers ont un développement lent avec ou sans métastase (souvent ganglionnaires) tandis que les seconds sont caractérisés par une progression tumorale rapide et agressive, indépendamment de la taille de la tumeur (31)(93). Bien qu'il n'y ait pas de marqueur défini pour identifier le type de gastrinomes, l'agressivité de la tumeur peut être évaluée par les paramètres suivants : taux de gastrine sérique, différenciation histologique de la tumeur, Ki67, index mitotique et présence de récepteurs à la progestérone (62).

Le type de chirurgie à pratiquer est lui aussi matière à débat : une chirurgie limitée a été proposée. Il s'agissait de l'énucléation des tumeurs duodénales avec lymphadénectomie et énucléation des lésions pancréatiques céphaliques associée à une pancréatectomie distale s'il existait des tumeurs pancréatiques macroscopiques (93).

Cependant cette opération ne permet d'obtenir qu'un faible taux de guérison et présente un fort taux de récurrence. Elle expose de plus les patients à l'hypergastrinémie chronique, associée au développement de tumeurs gastriques (62)(93). Compte tenu du risque de métastases et en l'absence de marqueur assez spécifique évaluant la progression tumorale, certains auteurs proposent d'intervenir plus tôt et de manière plus radicale: pancréato-duodénectomie associée à une lymphadénectomie régionale du fait que la plupart des gastrinomes chez les patients NEM 1 sont localisés dans le duodénum (21)(53)(62)(70)(87)(93). Cette opération peut être réalisée avec préservation du pylore ou inclure une résection gastrique (technique de Whipple). La préservation du pylore laisse cependant 1 à 2 centimètres de duodénum pouvant être le siège de gastrinomes résiduels (69)(93). Malgré l'avantage fonctionnelle de préservation pylorique, la technique de Whipple paraît néanmoins plus sûre.

La duodéno-pancréatectomie paraît être le meilleur traitement permettant de prévenir à long terme le risque métastatique et les symptômes cliniques (21)(53)(62)(70)(87)(93). Il s'agit cependant d'une chirurgie agressive avec de nombreuses complications post-opératoires (fistules pancréatiques ou biliaires, ruptures de l'anastomose pancréatico-jéjunale, pancréatites et hémopéritonées) et conséquences

métaboliques. Entre les mains de chirurgiens experts, la morbi-mortalité post-opératoire a malgré tout progressivement régressé (93).

d. Insulinomes

i. Prévalence et symptômes cliniques

La prévalence de l'insulinome dans la NEM 1 semble différer suivant la localisation géographique. Ainsi, aux Etats-Unis et en Europe, elle serait située aux alentours de 10 % (1)(35). Une étude réalisée au Japon retrouve des taux plus proches de 20 % (88). Cette tumeur est de diagnostic précoce car révélée par des hypoglycémies organiques pathognomoniques.

ii. Pronostic

A la différence des insulinomes sporadiques, les insulinomes des patients NEM 1 se déclarent dans la seconde ou troisième décennie, soit 10 ans plus tôt (94). Ils sont généralement bénins (90 %) dans les NEM 1, de petite taille (entre 5 mm et 2 cm) et très rarement associés à des métastases pancréatiques ou des ganglions métastatiques (2.4%-17.9% avec une moyenne de 8.4%)(95). Les insulinomes sans signe d'invasion vasculaire ou de métastase associés à un Ki67 < 2 % doivent être considérés comme bénins (92).

iii. Traitement

Le traitement des insulinomes sporadiques en dehors de la MEN 1 est bien codifié à l'heure actuelle et privilégie l'énucléation chirurgicale de la tumeur (96). Le problème est différent en ce qui concerne les patients NEM1 du fait du caractère alors disséminé des tumeurs sur le pancréas dont certaines ont un fort potentiel de malignité. L'énucléation n'est donc pas le meilleur traitement, d'autant plus qu'il a été montré un fort taux de récurrence des hypoglycémies organiques après cette chirurgie (97).

L'attitude actuelle est donc la pancréatectomie distale jusqu'à la veine mésentérique avec ou sans préservation de la rate, associée à l'énucléation des lésions de la tête. Elle se justifie par le souci de prévenir la récurrence de l'insulinome mais également le développement d'autres tumeurs pancréatiques. De bons résultats sont rapportés avec cette technique en terme de guérison (90 %) et de complications post-opératoires (97).

Cependant, dans les cas d'envahissement massif de la tête du pancréas, une duodéno-pancréatectomie préservant le pylore doit être réalisée. Ces cas de figure restent cependant rares (36).

Un taux plus élevé de récurrence a été observé chez les patients NEM 1 après chirurgie, (4 à 40 %) en comparaison aux insulinomes sporadiques (98). La confirmation d'une résection complète de la tumeur est donc un paramètre important : la mesure peropératoire des taux de glycémie et d'insulinémie afin d'évaluer la présence de reliquats tumoraux a été rapportée mais son efficacité reste moyenne (99). L'échographie peropératoire associée au monitoring des taux de glycémie et d'insulinémie paraît être un outil plus spécifique afin de confirmer le caractère complet de la résection (96)(99).

e. VIPomes, glucagonomes et somatostatines

i. Prévalence et symptômes cliniques

Les VIPomes, glucagonomes et somatostatines sont exceptionnels. Ainsi, glucagonomes et VIPomes, responsables de symptômes propres à l'hypersécrétion hormonale qu'ils engendrent, ne représentent que moins de 1% des tumeurs pancréatiques dans les fichiers du GTE (35)

ii. Pronostic

Le pourcentage de survie à 5 ans pour les VIPomes est de 59,6 % en cas de métastases et de 94,4 % sans métastase (92).

Environ 40 % des glucagonomes sont métastatiques au moment du diagnostic. Les

glucagonomes de petite taille peuvent avoir un caractère agressif, mais la croissance tumorale est lente et la survie importante (35).

Les somatostatинomes présentent également un caractère assez agressif : selon une revue de la littérature, 60 à 80 % des patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale complète de la tumeur et la survie globale à 5 ans est de 60 à 75 % (100).

iii. Traitements

Ces trois types de tumeurs étant rares, il n'existe pas de recommandations précises concernant leur traitement (35). Le traitement chirurgical est à considérer dès lors qu'il existe une lésion pancréatique supérieure à 1 cm associée à un syndrome hormonal en rapport avec ces tumeurs. Ainsi, l'attitude consensuelle est de suivre les mêmes critères que ceux utilisés pour les autres tumeurs (35). Les mêmes méthodes peropératoires de monitoring des taux d'hormones circulantes peuvent être utilisées afin d'appréhender l'impact de la chirurgie sur la correction du syndrome hormonal. Le pronostic de ces tumeurs est moins bon que celui des gastrinomes et des insulinomes avec un taux de survie à 10 ans d'environ 50 %, probablement du fait de leur potentiel de malignité élevé au moment de l'intervention. En effet, la plupart de ces tumeurs mesurent plus de 3 cm au moment de leur diagnostic et sont déjà associées à des métastases hépatiques (35).

f. Métastases hépatiques :

Les recommandations de l'ENETS sur le traitement des métastases hépatiques prônent la chirurgie, méthode la plus efficace pour contrôler la maladie, les symptômes dus à l'hypersécrétion hormonale et augmenter le taux de survie (83). Une chirurgie à but curatif est possible s'il n'y a que peu de métastases hépatiques dans 10 à 25 % des cas. De meilleurs résultats sont observés en cas de métastase unique avec un taux de survie à 5 ans de 71 % (97).

En cas de métastases multiples, une technique de cytoréduction hépatique à but non curatif peut être indiquée en cas de symptômes hormonaux non contrôlables par les traitements médicaux. La chimio-embolisation et la radiofréquence peuvent être utilisées seules ou en association à la résection hépatique (97). La transplantation hépatique est également une option dans les cas de maladies métastatiques diffuses selon des indications bien précises chez les jeunes patients à performance status élevé (97).

B. Imagerie des tumeurs neuroendocrines pancréatiques

L'imagerie a un rôle essentiel dans le cadre :

- du diagnostic, en association avec la clinique et le bilan biologique
- de la localisation, du bilan d'extension des lésions et du bilan pré-opératoire : cartographie
- de la surveillance et mise en évidence des récurrences et
- de la réponse au traitement

Les moyens d'imagerie disponibles à l'heure actuelle sont d'ordre morphologique (échographie et écho-endoscopie, tomographie par émission de positrons, imagerie par résonance magnétique), et métaboliques (scintigraphie des récepteurs à la somatostatine et tomographie par émission de positrons).

1. Echographie

a. Indications et sensibilité

La sensibilité de l'échographie est faible en ce qui concerne la détection des tumeurs pancréatiques : de 25-70 % pour la détection des insulinomes et de 30 % pour celle des gastrinomes (101).

L'échographie est surtout utile lors du suivi des patients ayant des tumeurs neuroendocrines pancréatiques déjà diagnostiquées afin de mettre en évidence d'éventuelles métastases hépatiques (102).

b. Sémiologie

Les tumeurs endocrines pancréatiques sont généralement hypoéchogènes, homogènes, arrondies et à limites nettes dans la grande majorité des cas (80 %) (Figure 4) mais peuvent également revêtir un aspect kystique ou hétérogène, surtout quand il s'agit de tumeurs de grande taille. Rarement, elles peuvent être iso- voire hyperéchogènes (103).

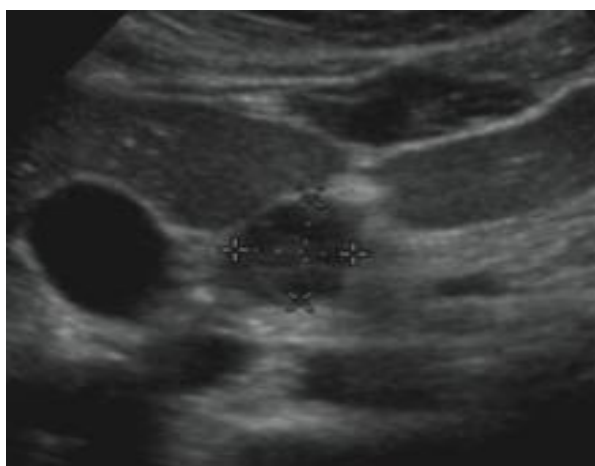


Figure 4 : Insulinome de la tête du pancréas chez une patiente NEM 1 en échographie trans-abdominale. La tumeur est bien circonscrite, homogène et hypoéchogène.

Les métastases hépatiques ont généralement les mêmes caractéristiques sémiologiques que la tumeur primitive.

2. Scanner et IRM

a. Indications et sensibilité

Le scanner et l'IRM sont des examens de première intention chez les patients NEM1. La sensibilité générale du scanner dans la détection des tumeurs neuroendocrines pancréatiques est de 71-82 % (104). La sensibilité de l'IRM est au moins égale à celle du scanner (85-94%) (105)(106)(107). Les faux négatifs sont principalement dus à un défaut de coopération du patient, à une petite taille tumorale, une forte proportion de fibrose intra tumorale ou encore à une localisation duodénale (107).

Même si l'IRM est désormais capable de repérer des lésions infra centimétriques (108), la plupart des études mettent en évidence une forte corrélation entre la sensibilité de ces techniques et la taille tumorale (65)(104). En effet la sensibilité de l'imagerie en coupe est supérieure à 70 % en ce qui concerne les tumeurs de plus de 3 cm, mais passe à moins de 30 à 50 % pour les tumeurs de 1 à 3 cm et à environ 20 % pour les tumeurs infra centimétriques (65). L'imagerie conventionnelle méconnaît donc de nombreuses lésions infra centimétriques, comme les gastrinomes duodénaux, mesurant généralement moins de 5 mm (65)(103)(104).

Dans l'étude du GTE, la majorité des tumeurs visualisées en écho-endoscopie ne l'était pas en scanner (81).

L'intérêt du scanner et de l'IRM chez les patients NEM 1 est double : détection des lésions pancréatiques au cours du suivi, mais également réalisation du bilan d'extension locorégional (thrombose mésentérique supérieure ou portale, ganglions) et à distance (métastases hépatiques essentiellement) en cas de tumeur(s) pancréatique(s) avérée(s).

En effet, la recherche de métastases hépatiques est systématique une fois le diagnostic de l'atteinte pancréatique posé.

L'IRM est en effet particulièrement performante en ce qui concerne la détection des métastases hépatiques avec des sensibilités supérieures au scanner (95,2 % versus 78,5 % dans une étude) (109)(110).

La recherche d'une atteinte surrenalienne concomitante, très fréquente en cas d'atteinte pancréatique, se fera alors dans le même temps d'examen.

b. Scanner : technique et sémiologie

i. Technique

Une étude de Van Hoe et al., a montré que certaines tumeurs endocrines pancréatiques n'étaient visibles qu'à la phase artérielle et que d'autres n'étaient visibles qu'à la phase portale, recommandant ainsi ces deux temps d'injection lors de la réalisation d'un scanner dans le bilan de ces lésions (111). Pour certains auteurs, la

phase artérielle tardive (pancréatique) serait plus adaptée à la détection des tumeurs endocrines hypervascularisées que le temps artériel précoce (112). Quoiqu'il en soit, un temps artériel doit être réalisé (108).

Le protocole recommandé est donc un protocole bi- voire triphasique (phase tardive à 5 minutes plus ou moins incluse) (103).

La distension de l'estomac par de l'eau et l'injection intraveineuse d'un agent antipéristaltique permettra d'optimiser la détection des lésions duodénales et péri-ampullaires (108).

Une première acquisition sans injection, des coupes diaphragmatiques aux pôles inférieurs des reins, est réalisée afin de repérer d'éventuelles calcifications. Puis une acquisition est réalisée aux temps artériel et portal à l'aide de 150 mL de produit de contraste injecté à un débit de 3 à 5 ml/s. Le champ de vue de la phase artérielle englobe le pancréas et le foie. Son acquisition démarre soit à l'aide d'un bolus tracking, soit après un délai de 30 s après l'injection. Des coupes fines sont nécessaires (1-3mm d'épaisseur maximale). La phase portale, sur l'abdomen en totalité, est obtenue ensuite après un délai de 60 à 70 secondes (108).

L'analyse du pancréas nécessite de serrer les fenêtres afin d'optimiser le contraste entre le parenchyme et les lésions. L'utilisation du mode MPR permet des reconstructions dans tous les plans et de distinguer une tumeur d'un vaisseau dans les cas douteux (112).

ii. Sémiologie

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques sont généralement isodenses, voire discrètement hypodenses au parenchyme pancréatique en contraste spontané et donc difficiles à repérer sur cette acquisition du fait de leur absence d'effet de masse. Elles peuvent parfois apparaître hyperdenses spontanément. Les contours du pancréas sont en effet rarement déformés (108).

Le rehaussement typique de ces lésions correspond à une prise de contraste artérielle et portale (104). La plupart des petites lésions se rehaussent précocement et sont donc mieux détectées à la phase artérielle, où elles prennent fortement le contraste, qu'à la phase portale où le rehaussement est souvent moins marqué (Figure 5)

(104)(108). La phase portale reste indispensable car elle permet parfois de démasquer des tumeurs non visualisées sur l'acquisition artérielle (103).

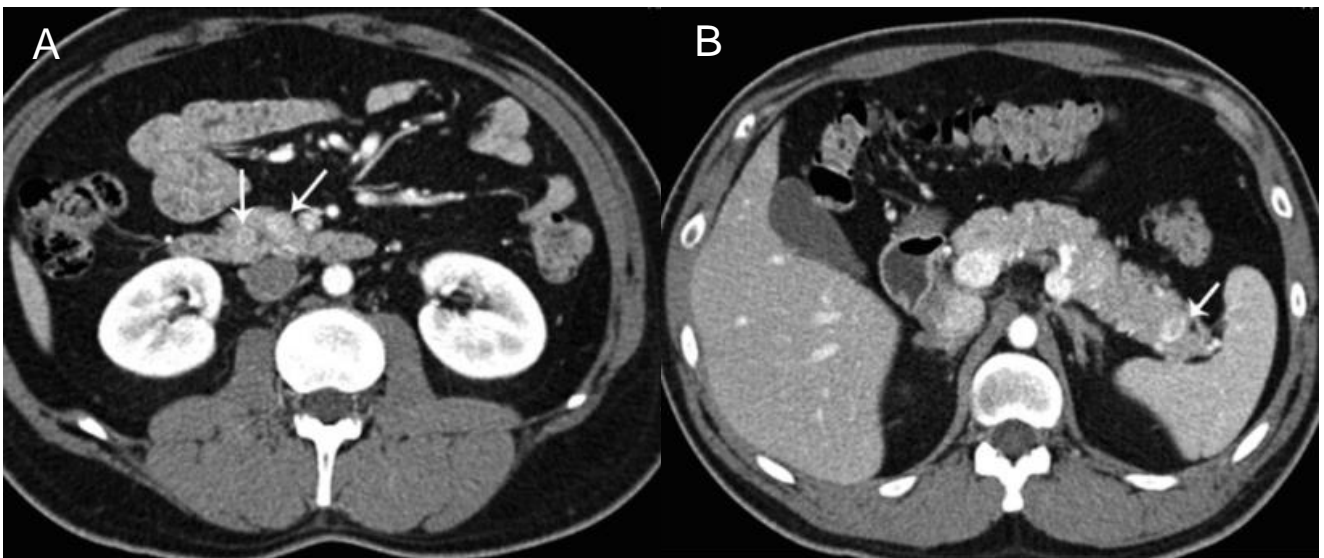


Figure 5 : Multiples tumeurs endocrines d'aspect typique chez un patient NEM 1 : nodules fortement rehaussés à la phase artérielle du scanner, localisés au niveau de la tête (A) et de la queue (B).

Ce type de rehaussement caractéristique des tumeurs endocrines ne correspond en réalité qu'à 45 à 55 % des cas (102). L'autre forme fréquente de tumeur endocrine pancréatique est une forme dite fibreuse (30 à 40 % des cas), présentant une prise de contraste progressive (102).

Des aspects atypiques correspondent à des lésions spontanément hyperdenses avant injection, hypovascularisées après injection, des formes kystiques ou à la présence de calcifications (Figure 6). Ces dernières, lorsqu'elles sont présentes, sont souvent discrètes et nodulaires (103)(108). Les volumineuses tumeurs présentent plus fréquemment une composante kystique ou nécrotique (103). Les tumeurs kystiques représenteraient environ 14 % des tumeurs neuroendocrines pancréatiques en général (103). La prise de contraste est alors souvent plus hétérogène et peut même prendre un aspect en anneau (Figure 7). Le temps portal doit alors être soigneusement analysé du fait d'un rehaussement souvent retardé de ces lésions kystiques, mieux visualisées à ce temps d'acquisition (103)(104)(108).

Les tumeurs neuroendocrines malignes ont tendance à être plus volumineuses et plus hétérogènes avec la présence de nécrose (103). A la différence des adénocarcinomes pancréatiques, les canaux biliaires ne sont que rarement dilatés (103).



Figure 6 : Tumeur kystique du corps du pancréas chez une patiente NEM 1 sur un scanner au temps artériel



Figure 7 : Tumeur endocrine (gastrinome) du corps du pancréas présentant un rehaussement en anneau au temps portal

Les potentiels faux négatifs incluent les lésions adjacentes aux vaisseaux ou à l'estomac, les lésions pédiculées, et les lésions non rehaussées par le contraste (108). Les métastases hépatiques et les ganglions régionaux doivent également être recherchés. Comme la tumeur primitive, les métastases hépatiques sont généralement iso ou hypodenses en contraste spontané et hypervasculaires à la phase artérielle avec lavage aux phases portale et tardive (Figure 8)(102)(104). Ainsi, le temps artériel permet de mieux détecter les métastases hépatiques que le temps portal, en particulier en ce qui concerne les petites lésions (104). Cependant, ce caractère hypervasculaire n'est présent que dans environ 50 % des cas, l'hypodensité au temps portal étant beaucoup plus fréquente (102). L'extension ganglionnaire est mieux visualisée sur la phase artérielle (102).



Figure 8 : métastases hépatiques de tumeur neuroendocrine sur un scanner à la phase artérielle: les nodules sont hyperdenses, témoignant de leur hypervascularisation

c. IRM : technique et sémiologie

i. Technique

La technique d'IRM dans le bilan des tumeurs neuroendocrines pancréatiques doit être réalisée avec des IRM d'au moins 1,5 Tesla et utiliser des antennes réceptrices en réseau phasé, ce qui améliore le rapport signal sur bruit. Des acquisitions en apnée peuvent être désormais obtenues grâce aux séquences fast spin echo (FSE).

Comme pour le scanner, un agent antipéristaltique est injecté afin de diminuer les artefacts de mouvements dus au péristaltisme digestif. Idéalement, les séquences centrées sur le pancréas sont d'épaisseur plus fine que celle englobant la totalité du foie. Le champ de vue doit être optimisé afin d'améliorer la qualité des images.

Le protocole figure dans l'encadré suivant :

PROTOCOLE IRM	
-	Séquence modérément pondérée T2 FSE
-	Séquence fortement pondérée T2 single-shot FSE avec saturation de la graisse.
-	Séquences pondérée T1 in Phase/Out Phase
-	Séquences dynamiques T1 EG avec suppression de graisse sans injection puis aux temps artériel, portal et tardif.
+ /-	Séquence T1 SE et saturation de graisse après injection

Les difficultés techniques d'interprétation sont essentiellement dues aux patients non coopératifs ou aux artefacts de mouvements dûs aux anses digestives, en particulier sur les séquences pondérées T2 (108).

ii. Sémiologie

Le pancréas normal est plus riche en protéines solubles et en protons que les cellules tumorales. Ainsi, les temps de relaxation T1 et T2 des tumeurs sont plus longs que celui du pancréas (108). Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques apparaissent donc typiquement en hyposignal sur les séquences pondérées T1 par rapport au pancréas, et en hypersignal sur les séquences pondérées T2 (103)(108). En particulier, les séquences en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse présente un très bon contraste entre la tumeur (en hyposignal) et le parenchyme pancréatique (en hypersignal). De même, les séquences T2 avec saturation de graisse permettent de mieux visualiser l'hypersignal tumoral (103) (Figure 9).

La cinétique de rehaussement est comparable à celle du scanner avec une majorité de lésions hypervasculaires qui se rehaussent donc au temps artériel. Paradoxalement, la lésion peut alors ne plus être visible au sein du pancréas qui est lui même en hypersignal. Un rehaussement en anneau peut également se voir, le plus souvent pour

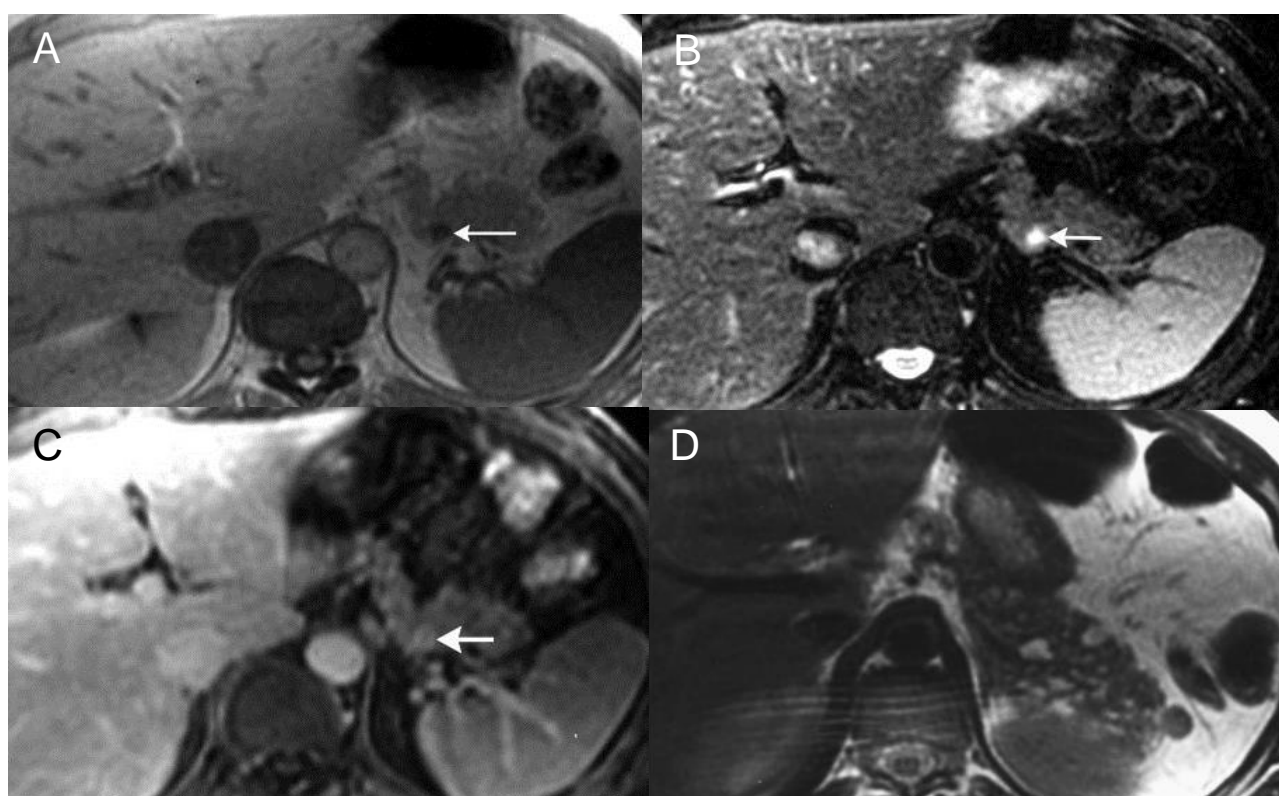


Figure 9 : (A-C) : Tumeur endocrine pancréatique unique (insulinome) en IRM. (A) séquence T1 axiale avec saturation de graisse : hyposignal T1 de la tumeur (B) Séquence T2 axiale avec saturation de graisse : hypersignal T2 de la tumeur (C) Séquence T1 injectée : rehaussement intense de la lésion (D) : Multiples tumeurs endocrines pancréatiques disséminées sur la pancréas en IRM séquence T2.

les lésions kystiques, volumineuses et pour les gastrinomes (103)(108).

Beaucoup plus rarement, des tumeurs neuroendocrines pancréatiques très fibreuses peuvent être en hyposignal sur les séquences pondérées T2 avec un rehaussement plus tardif et modéré (103)(108).

Les séquences de diffusion pourraient être d'un apport intéressant dans la

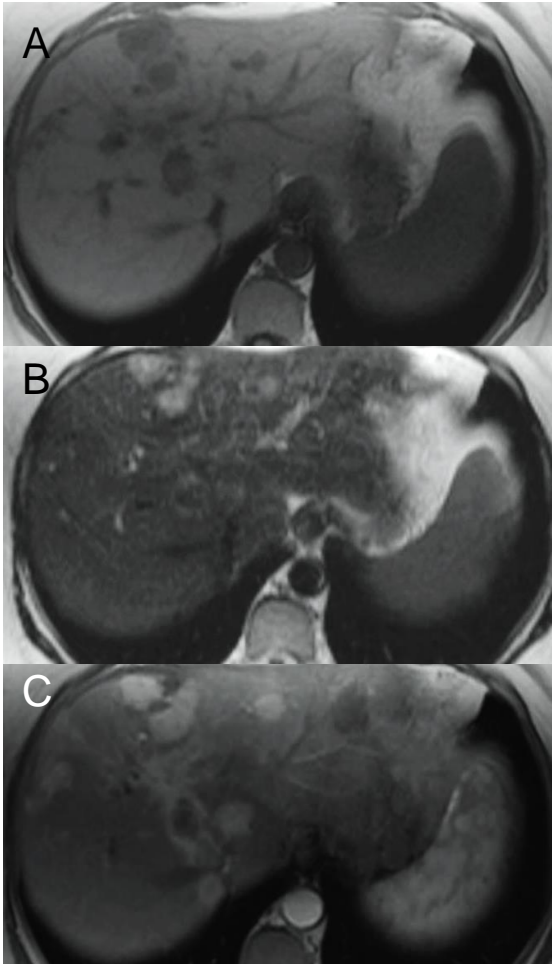


Figure 10 : Métastases hépatiques d'une tumeur neuroendocrine chez un patient NEM 1. A : séquence T1 : nodules hypointenses. B : séquence T2 : nodules hyperintenses. C : séquence T1 après injection de gadolinium à la phase artérielle : prise de contraste des nodules.

caractérisation des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Une étude récente a montré que les carcinomes neuroendocrines avaient des valeurs d'ADC significativement plus basses que celles des tumeurs bien différenciées (113). Cependant, dans le contexte de NEM 1, les tumeurs sont généralement trop petites pour être caractérisées par les séquences de diffusion dont la résolution n'est, à l'heure actuelle, pas suffisante.

Soixante-quinze pour cent des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines pancréatiques apparaissent en hyposignal T1 et hypersignal T2 (103)(108) (Figure 10). Quarante-vingt-quatorze pour cent d'entre elles sont hypervascularisées et donc rehaussées au temps artériel, tandis que 15 % ne seront mises en évidence que sur le temps portal (103).

3. Echo-endoscopie

L'écho-endoscopie est l'examen ayant la plus grande sensibilité dans la détection des tumeurs pancréatiques avec des taux de 82 à 100% (65) et est donc largement utilisée

pour déterminer la présence de tumeurs endocrines pancréatiques et préciser leur taille, leur nombre ainsi que leur localisation (65). De nombreuses études ont montré sa supériorité comparativement à l'imagerie conventionnelle ou à la scintigraphie (65)(81). Elle est en effet capable de mettre en évidence des tumeurs de plus petite

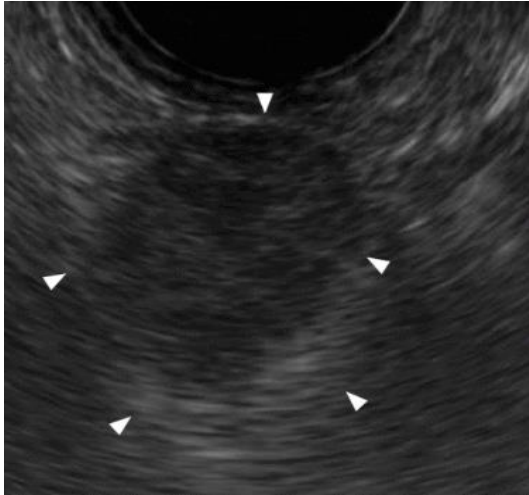


Figure 11 : Tumeur endocrine du corps du pancréas en écho-endoscopie, hypoéchogène, homogène et bien limitée.

taille avec des seuils moyens de détection de 0,6 à 1,1 cm (0,4-4cm)(Figure 11)(65).

L'écho-endoscopie permet la détermination du taux de croissance de ces tumeurs (65)(81). Il a en effet été proposé de n'opérer certaines tumeurs inférieures à 2 cm que si leur croissance était importante (28). De plus, cet examen autorise la réalisation de biopsies au cours du geste.

L'écho-endoscopie a également ses propres limites, essentiellement liées à l'isoéchogénicité ou à la petite taille de

certaines tumeurs, qui peuvent rendre difficile leur détection au sein du parenchyme pancréatique. Si elle est particulièrement utile dans la détection des gastrinomes de localisation pancréatique, elle est peu performante en ce qui concerne les tumeurs duodénales (114). En effet, elle ne repère environ que 50 % des gastrinomes duodénaux dans les cas sporadiques, non associés à la MEN 1 (65). Mirallié et al. mettent en évidence des sensibilités de détection de 85% pour les insulinomes, de 75% pour les gastrinomes de localisation pancréatique et seulement de 46 % en ce qui concerne les localisations duodénales (115). Ses performances sont donc vraisemblablement encore plus faibles en cas de gastrinomes associés à la MEN 1 du fait de la multiplicité et de la petite taille des lésions (116).

De même, la sensibilité de détection des tumeurs localisées au niveau du pancréas caudal, est également plus faible.

L'écho-endoscopie est aussi utile dans le bilan d'extension locorégional en mettant en évidence des envahissements ganglionnaires et/ou vasculaires. Cependant sa sensibilité dans la détection des métastases ganglionnaires pancréatiques reste faible (57%) (115).

4. Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS)

Egalement appelée scintigraphie à l'Octréoscan®, la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine est un examen non invasif qui permet la détection in vivo des récepteurs à la somatostatine exprimés par la majorité des tumeurs neuroendocrines (plus de 80 %)(65). A l'heure actuelle, 5 sous-types de récepteurs à la somatostatine ont été identifiés, exprimés de manière plus ou moins forte par les tumeurs pancréatiques endocrines. Le radio-traceur utilisé par la SRS est le pentétréotide, marqué à l'indium 111, dirigé spécifiquement contre les sous-types 2 des récepteurs à la somatostatine et dans une moindre mesure contre les sous-types 3 et 5. L'acquisition des images est pratiquée de 4 à 24 heures après l'injection de l'Octréoscan®, voire à 48 h en l'absence de fixation pathologique préalable.

De manière générale, la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est un examen de seconde intention, réalisé au cours du bilan d'extension, une fois le diagnostic de tumeur endocrine duodéno-pancréatique posé (117). Il a été montré que cette technique était très sensible en ce qui concerne la localisation des gastrinomes supérieurs à 2 cm (90 %) et des métastases hépatiques (Figure 12)(118). Une étude prospective met en évidence une modification de la prise en charge dans 40 % des cas de gastrinomes en permettant notamment l'identification de métastases non révélées par les méthodes conventionnelles.

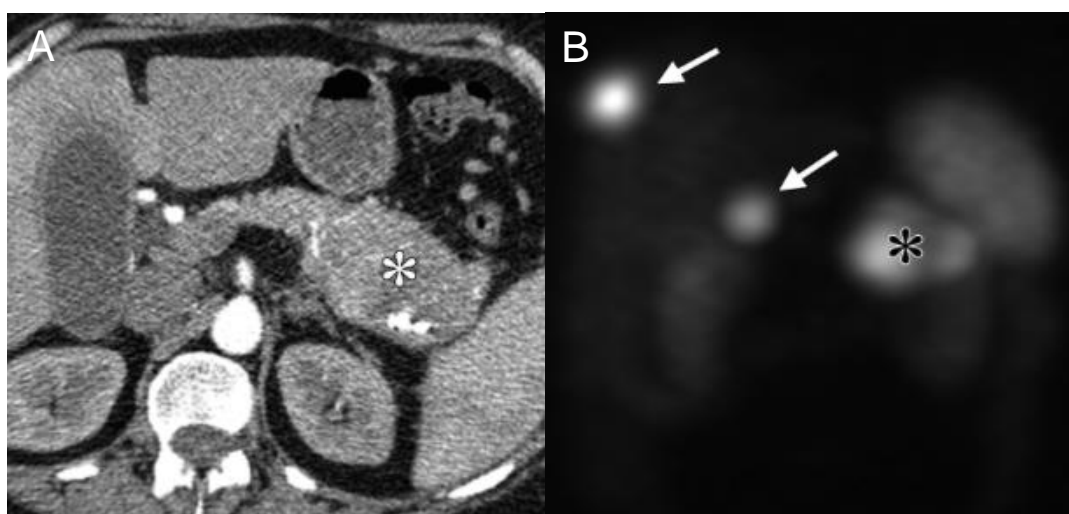


Figure 12 : VIPome chez une patiente NEM1. A : scanner injecté au temps artériel révélant une masse hétérogène de la queue du pancréas comprenant des calcifications. B : Scintigraphie au ¹¹¹-octréoïde montrant la fixation au sein de la masse. Deux métastases hépatiques sont également visibles.

Une autre étude a montré que, toutes tailles confondues, la SRS permettait de visualiser 73% des gastrinomes, 100% des glucagonomes, 88% des VIPomes et 73% des tumeurs endocrines pancréatiques non fonctionnelles (118). Cependant, parmi les gastrinomes, la SRS identifiait 100% de ceux de plus de 3 cm, mais seulement 20% de ceux de moins de 5 mm, et 30 % de ceux de moins de 1 cm, (118). Elle est, de plus, peu sensible en ce qui concerne les insulinomes (47%), environ la moitié d'entre eux n'exprimant pas de récepteur à la somatostatine (115).

Ainsi, sa faible sensibilité pour les tumeurs de petite taille (positivité de 40 % pour les tumeurs < 15 mm) limite son intérêt dans le diagnostic de l'atteinte pancréatique chez les patients NEM 1, constituée le plus souvent de petites tumeurs.

Il est cependant possible de sensibiliser cet examen en fusionnant les images à celles acquises en scanner. Cela permet la réalisation de reconstruction tridimensionnelle et améliore la résolution spatiale (65). La résolution maximale de la scintigraphie couplée au scanner est alors de 8 mm, ce qui reste malgré tout insuffisant pour la détection des tumeurs infra centimétriques, fréquentes chez les patients NEM 1.

Néanmoins la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine permet la réalisation d'une imagerie corps entier, ce qui justifie sa réalisation. Il a en effet été montré que cet examen apportait des informations utiles à la prise en charge chez environ 20% des patients NEM 1 présentant un syndrome de Zollinger-Ellisson, notamment en détectant des lésions intra-thoraciques (65).

La SRS est aussi très sensible en ce qui concerne la détection des métastases hépatiques, lui procurant une place de choix dans le bilan d'extension (65).

Elle peut également avoir un apport pronostic, sa positivité étant un bon facteur prédictif de réponse à la radiothérapie métabolique.

5. TEP Gallium DOTANOC et DOTATOC

La tomographie par émission de position (TEP) est une technique corps entier non invasive quantifiant la distribution d'un traceur radioactif au sein d'un patient. Les TEP-scanners les plus récents fournissent des coupes de 2,5 mm d'épaisseur avec une résolution spatiale d'environ 5mm. Grâce au générateur $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$, l'arrivée de nouveaux traceurs (^{68}Ga DOTATOC ; ^{68}Ga -DOTANOC ; ^{68}Ga -DOTATATE) dans les années 2000, couplés aux analogues de la somatostatine, a permis l'avènement d'une nouvelle technique très performante de détection des tumeurs neuroendocrines. Les sensibilité et spécificité de la TEP gallium aux différents analogues de la somatostatine sont de 93% (IC95% = 91-95%) et de 91 % (IC95% =82-97 %), supérieures à celle de la SRS (119)(Figure 13). Sa meilleur résolution spatiale et la plus haute affinité des traceurs pour les récepteurs à la somatostatine que ceux de la SRS permettent la mise en évidence de lésions non identifiées par la scintigraphie ou l'imagerie

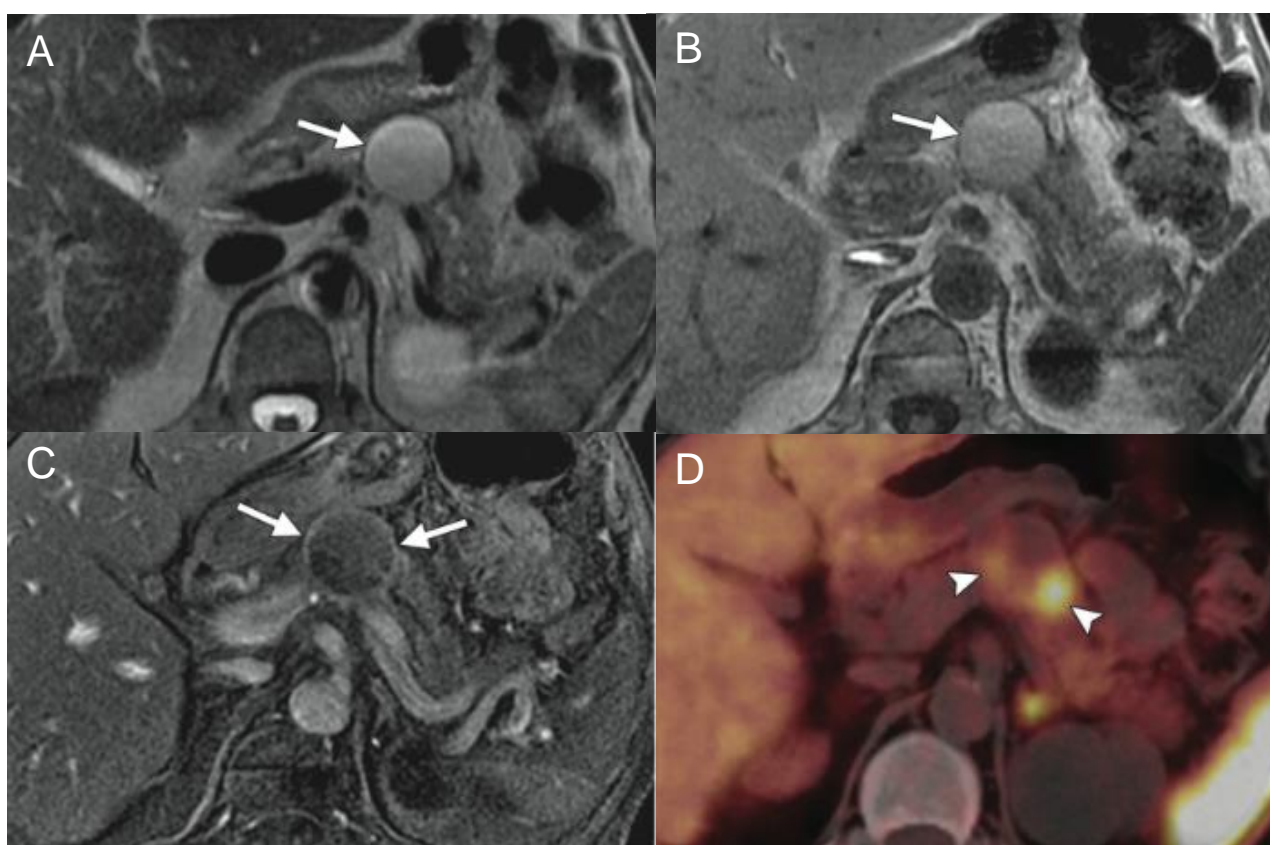


Figure 13 : tumeur neuroendocrine non fonctionnelle kystique chez un patient NEM 1. A : IRM en séquence axiale T2 montrant une masse hyperintense avec un anneau hypointense. B : IRM en séquence axiale T1 montrant l'hypersignal T1 de la lésion en rapport avec des remaniements hémorragiques ou un contenu protéique. C : IRM en séquence axiale T1 injectée montrant la prise de contraste annulaire de la lésion. D : TEP au ^{68}Ga -DOTATOC fusionnée au scanner montrant la fixation périphérique de la lésion.

conventionnelle (120) (Figure 14).

De plus, l'irradiation délivrée au patient est moindre que pour la scintigraphie et

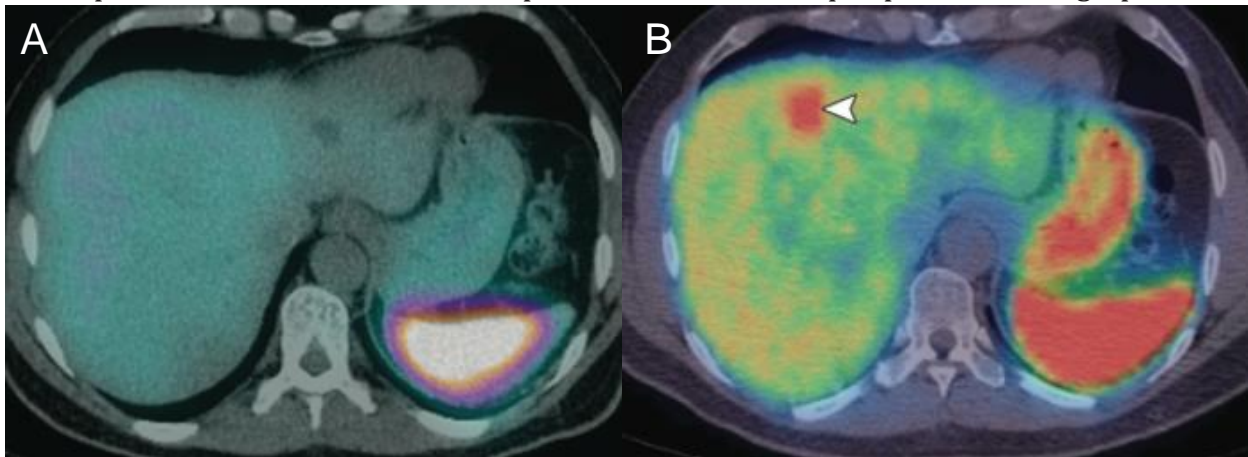


Figure 14 : Métastase hépatique de tumeur endocrine. A : scintigraphie au 111 -octréoïde fusionnée au scanner correspondant ne montrant aucune fixation hépatique. B: TEP scanner au 68 gallium révélant la métastase.

l'examen est de plus courte durée, n'obligeant pas le patient à revenir le lendemain pour l'acquisition des images.

Cette technique est également un complément utile dans la sélection des patients éligibles à une radiothérapie métabolique aux analogues de la somatostatine ainsi que lors de leur suivi.

La TEP gallium aux analogues de la somatostatine tient donc désormais une place de choix au cours du bilan d'extension des tumeurs endocrines pancréatiques depuis que l'accessibilité à cet examen s'est améliorée, tendant à devenir un examen de référence.

6. Tomographie par émission de positon au 18 Fluoro-désoxy-glucose (TEP-FDG)

La plupart des tumeurs endocrines sont bien différenciées et se développent lentement. Les traceurs courants, tels que le 18 -FDG ne se fixent donc pas sur les cellules tumorales (Figure 15)(65)(121).

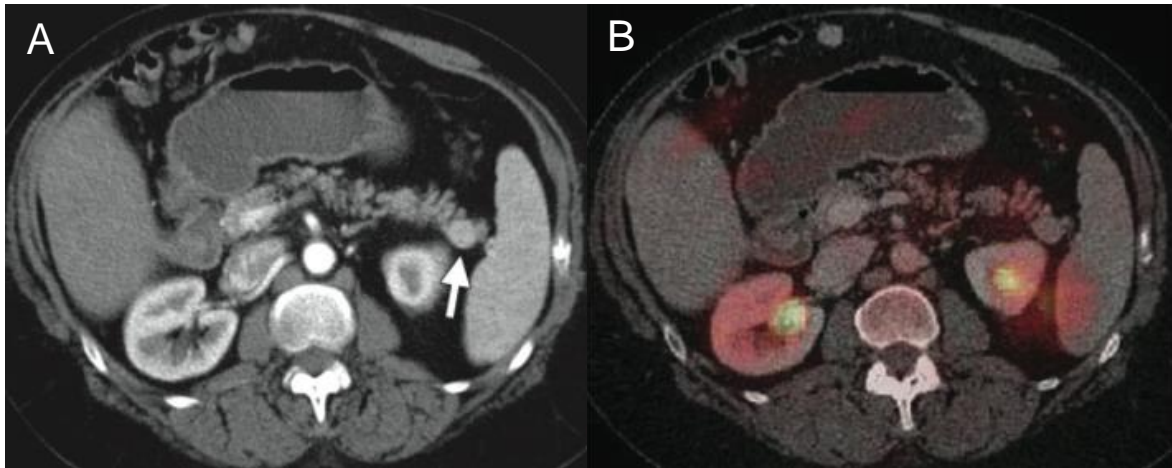


Figure 15 : Tumeur neuroendocrine maligne bien différenciée. A : scanner à la phase artérielle montrant une lésion tissulaire de la queue du pancréas prenant le contraste. B : PET-scan montrant l'absence de fixation du FDG

Une fixation du FDG peut cependant se voir dans des cas de tumeurs agressives, peu différenciées, exprimant à contrario moins souvent les récepteurs à la somatostatine (Figure 16)(122). Il existe en effet une corrélation entre la dédifférenciation d'une tumeur et sa capacité à capter le FDG, témoin de son métabolisme glucidique accru et de sa prolifération. En présence d'une tumeur peu différenciée, moins susceptible d'exprimer des récepteurs à la somatostatine, la sensibilité de la TEP-FDG augmente et devient supérieure à celle de la scintigraphie (123).

Les indications de la TEP au 18 -FDG dans les tumeurs endocrines sont donc actuellement limitées au bilan d'extension et au suivi des tumeurs peu différenciées, non visualisées par la SRS.

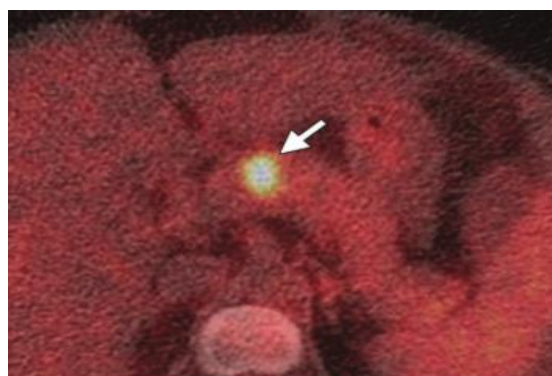


Figure 16 : TEP au FDG fusionné au scanner mettant en évidence la forte fixation d'une tumeur neuroendocrine maligne peu différenciée du corps du pancréas.

III. Imagerie des tumeurs neuroendocrines pancréatiques des patients NEM 1 métastatiques au niveau hépatique : étude rétrospective sur 49 patients

A. Objectifs

Les tumeurs pancréatiques représentent actuellement la cause la plus fréquente de décès chez les sujets porteurs d'une NEM de type 1 (32)(46). Plusieurs études ont montré que le pronostic de ces tumeurs était lié à leur taille mais surtout à la présence de métastases hépatiques, principal facteur influençant la survie (23)(46).

Or, les méthodes d'imageries modernes, notamment l'écho-endoscopie, permettent désormais de détecter des nodules pancréatiques de petite taille chez les patients NEM1, infra centimétriques. Il n'est cependant pas possible d'opérer tous ces nodules, fréquemment multiples, étant donné la forte morbidité de la chirurgie pancréatique. Savoir repérer les nodules de petite taille à risque de métastases hépatiques avant le développement de ces dernières revêt donc un intérêt crucial dans la prise en charge de ces patients.

Dans ce but, nous avons étudié les caractéristiques radiologiques des tumeurs pancréatiques neuroendocrines chez les patients NEM 1 suivant si ces derniers présentaient ou non des métastases hépatiques. Les données suivantes ont été analysées : (1) caractéristiques sémiologiques en imagerie, (2) taille et (3) vitesse de croissance.

B. Matériels et méthodes

Nous avons analysé rétrospectivement les imageries, scanner et IRM, archivées sur le réseau « Picture Archiving and Communicating System » du CHU de Nantes, des patients suivis à notre hôpital. Le critère d'inclusion était un diagnostic de NEM 1 avéré selon les critères classiques du syndrome (76). Il n'y avait aucun critère d'exclusion.

Les examens provenaient du C.H.U. de Nantes ou de l'extérieur et avaient été réalisés entre janvier 2004 et novembre 2014.

Quarante-neuf patients ont été étudiés (40,8 % d'hommes et 59,2 % de femmes) soit 129 nodules pancréatiques. L'âge moyen était de 46 +/-15 ans (14-78 ans). Douze patients ne présentaient aucun nodule pancréatique mis en évidence en imagerie. Parmi les 37 patients (75,5 %) présentant au moins un nodule pancréatique, 3 (8,1 %) avaient des métastases hépatiques (soit 6,1 % de la totalité des patients).

Tous avaient bénéficié d'au moins un scanner comportant une acquisition sans injection, une acquisition au temps artériel et une au temps portal, à l'exception de trois patients (deux patients dont le scanner ne comportait pas d'hélice en contraste spontané et un patient dont le scanner ne comportait pas de temps artériel). Un temps tardif à 3 minutes complétait le protocole. A l'exception de trois patients, tous avaient réalisé au moins une, voire plusieurs IRM. Le protocole comportait toujours au minimum une séquence pondérée T1, une séquence pondérée T2 et des séquences dynamiques après injection de chélates de gadolinium et saturation de la graisse.

La totalité des examens de chaque patient a été relue. Pour chaque examen, les données figurant dans les tableaux 8 (scanner) et 9 (IRM) ont été colligées.

Chaque tumeur pancréatique a été mesurée dans son plus grand diamètre sur l'acquisition où elle était le plus visible.

Le test de Fisher a été utilisé lors de la réalisation de statistiques descriptives.

L'augmentation annuelle moyenne du diamètre tumoral a été calculée en réalisant une régression linéaire sur l'ensemble des mesures prises pour chaque nodule. Elle n'a été évaluée que lorsque deux examens successifs permettaient une mesure fiable de la même tumeur. Lorsqu'il n'était pas possible de mesurer une lésion sur un examen, la valeur a été exclue du calcul de la régression linéaire. De même si un nodule n'était mesurable que sur un seul examen. Vingt-cinq nodules ont ainsi été exclus.

Une analyse de variance a également été réalisée pour tester l'augmentation annuelle moyenne du diamètre tumoral en fonction du classement des tumeurs en quatre

groupes selon leur taille (moins de 10 mm, de 10 à 19 mm, de 20 à 29 mm et plus de 30 mm).

Le test de Student a été utilisé lors de la comparaison des moyennes.

C. Résultats

1. Analyse sémiologique des nodules pancréatiques

Les nodules prédominaient au niveau corporéo-caudal (Figure 17).

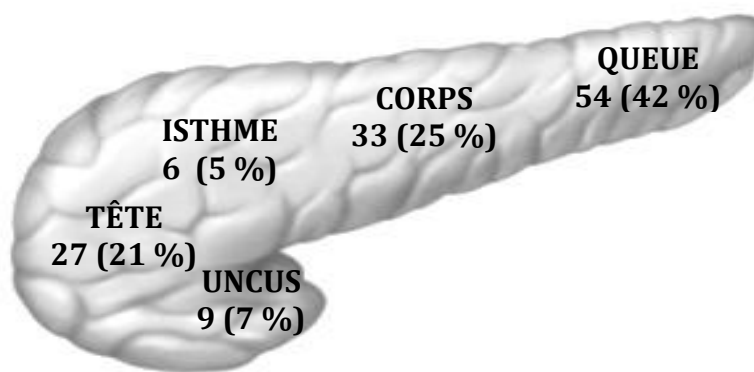


Figure 17: Répartition des 129 nodules en fonction de leur localisation

Quinze pour cent des tumeurs étaient au moins en partie kystiques et seulement 2 % avaient un retentissement canalaire.

L'aspect le plus classique en scanner était celui d'une tumeur isodense, présentant une forte prise de contraste au temps artériel, qui persistait au moins modérément au temps portal (85%). Quinze pour cent des tumeurs n'étaient pas hypervascularisées sur le temps artériel (tableau 8). Huit pour cent des nodules présentaient des calcifications.

Caractéristiques	Nombre de tumeurs (%)
GENERALES	
Calcification	10 (8)
Kystique	21 (16)
Retentissement canalaire	3 (2)
SANS IV	
Isodense	105 (86)
Hypodense	17 (14)
Hyperdense	0 (0)
ARTERIEL	
Hypervascularisation	104 (85)
<i>Homogène</i>	67 (66)
<i>En anneau</i>	33 (32)
<i>hétérogène</i>	2 (2)
Non hypervascularisée	19 (15)
PORTAL	
Prise de contraste portale	106 (85)
<i>Homogène</i>	63 (59)
<i>En anneau</i>	39 (37)
<i>hétérogène</i>	4 (4)
Absente	18 (15)

Tableau 8 : Caractéristiques des tumeurs endocrines pancréatiques en scanner

En IRM, la tumeur apparaissait plutôt en hyposignal sur les séquences pondérées T1 (94 %), hypersignal sur les séquences pondérées T2 (93 %) avec la même cinétique de rehaussement que sur le scanner. La prise de contraste ne persistait que rarement au temps tardif (17 %). Treize pour cent des tumeurs n'étaient pas hypervasculaires en IRM (temps artériel des séquences dynamiques) (tableau 9).

Caractéristiques	Nombre de tumeurs (%)
T1	
Isointense	6 (6)
Hypointense	101 (94)
Hyperintense	0 (0)
T2	
Isointense	0 (0)
Hypointense	8 (7)
Hyperintense	99 (93)
ARTERIEL	
Hypervascularisation	84 (88)
<i>Homogène</i>	42 (48)
<i>En anneau</i>	44 (50)
<i>hétérogène</i>	2 (2)
Non hypervascularisée	17 (16)
PORTAL	
Prise de contraste portale	84 (80)
<i>Homogène</i>	40 (48)
<i>En anneau</i>	42 (50)
<i>hétérogène</i>	2 (2)
Absente	21 (16)
TARDIF	
Prise de contraste tardive	18 (17)
<i>Homogène</i>	7 (39)
<i>En anneau</i>	10 (56)
<i>hétérogène</i>	1 (6)
Absente	86 (83)
<i>hétérogène</i>	2 (2)
Non hypervascularisée	17 (16)

Tableau 9 : Caractéristiques des tumeurs endocrines pancréatiques en IRM

Aucun des critères sémiologiques colligés n'était significativement corrélé à la présence de métastases hépatiques.

2. Taille des nodules pancréatiques

Le diamètre de la plus volumineuse tumeur des patients avec métastases hépatiques tendait à être en moyenne plus important que pour les patients sans métastase hépatique, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif (tableau 10). Parmi

les trois patients métastatiques, deux avaient des tumeurs mesurant plus de 2 cm (29 et 85 mm) et un avait une tumeur de 15 mm de diamètre.

	Nombre de patients	Taille moyenne de la plus volumineuse tumeur (mm) (min-max)	Ecart type	P (Student)
Patients M-	34	17,9 (6-49)	11,3	
Patients M+	3	43,0 (15-85)	37,0	0,361

Tableau 10 : comparaison des moyennes des diamètres de la plus volumineuse tumeur en fonction de la présence de métastases hépatiques

3. Croissance des nodules pancréatiques

L'augmentation annuelle moyenne du diamètre tumoral (ΔDm) des patients présentant des métastases hépatiques était en moyenne supérieure à celui des patients n'en ayant pas, mais ce résultat n'était pas significatif (tableau11). Par contre le taux de croissance annuel de ce diamètre (TDm) était significativement supérieur chez les patients ayant des métastases hépatiques en comparaison aux patients sans métastase (12 % vs 3,6 %, $p = 0,018$) (Tableau 12).

	Nombre de nodules	ΔDm (mm)	Ecart type	p (Student)
Patients M-	94	0,47 (0-5,07)	+/- 0,797	
Patients M+	10	4,14 (0,3-26,4)	+/- 8,152	0,190

Tableau 11 : Augmentation annuelle moyenne du diamètre tumoral (ΔDm) chez les patients métastatiques et chez les patients non métastatiques

	Nombre de nodules	TDm (%)	Ecart type	P (Student)
Patients M-	94	3,6 (0-25,6)	+/- 3,7	
Patients M+	10	12,0 (4,3-31,0)	+/- 9,1	0,018

Tableau 12 : Taux de croissance annuel du diamètre tumoral (TDm) chez les patients métastatiques et chez les patients non métastatiques

Les 3 patients métastatiques avaient comme plus volumineuse tumeur pancréatique des tumeurs mesurant 29, 85 et 15 mm respectivement. Le taux de croissance de la tumeur de 29 mm n'était pas calculable compte tenu d'une résection 3 mois après sa détection. Le taux de croissance de la tumeur mesurant 85 mm était de 31 % et celui de la tumeur mesurant 15 mm de 10 % (nodule 51). Cependant l'analyse de la croissance de cette dernière tumeur sur un peu plus de 5 ans (62 mois)(Figure 18) suggère qu'une régression linéaire n'était pas adaptée au calcul de sa croissance, celle-ci évoluant plutôt sur un mode exponentiel. Par analyse en régression linéaire uniquement sur les 23 derniers mois, le taux de croissance de son diamètre était alors de 23,4 %.

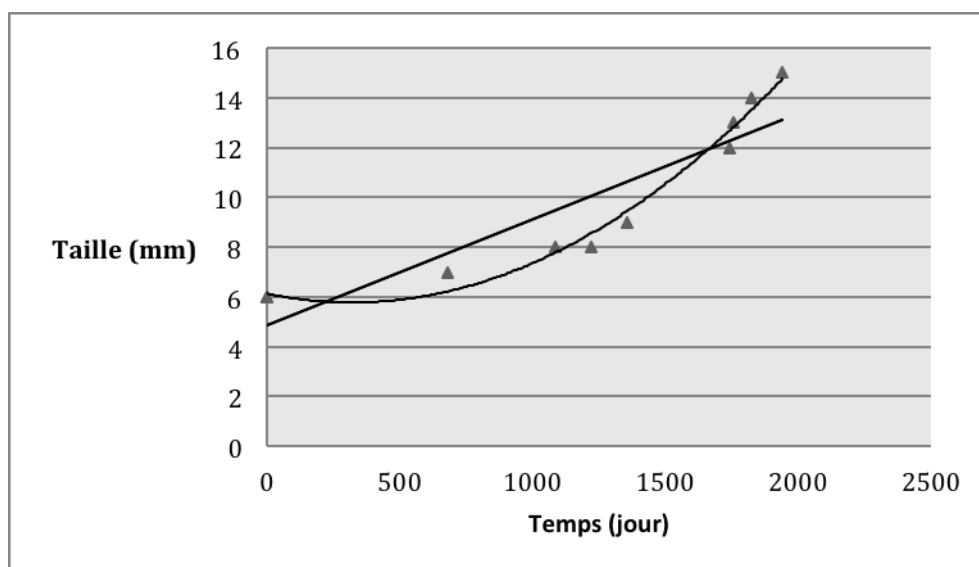


Figure 18: diamètre du nodule 51 en fonction du temps

La droite figurant sur le graphique correspond à la régression linéaire effectuée sur l'ensemble des mesures obtenues pour ce nodule

La courbe représente l'équation polynomiale approximant la croissance du nodule 51

Nous avons ensuite analysé l'augmentation moyenne annuel du diamètre tumoral en fonction de la taille de la tumeur en séparant les tumeurs en quatre groupes : moins de 10 mm, de 1 à 19 mm, de 20 à 29 mm et supérieure à 30 mm. On observait une

plus forte augmentation de ce diamètre moyen en fonction de la taille tumorale. Cependant seul le groupe de tumeurs de plus de 3 cm présentait une augmentation de ce diamètre significativement plus importante que les autres groupes. De même, le taux de croissance du diamètre tumoral était significativement supérieur dans le groupe de tumeurs supérieures à 3 cm que dans les autres groupes (Tableau 13).

	< 10mm	10-19mm	20-29mm	> 29 mm	Total
Nombre de nodules	55	35	8	6	104
ΔDm (mm/an)	0,23+/-0,20	0,49 +/-0,57	1,29+/-0,69	7,60 +/-8,76*	0,83 +/-2,74
TDm (%) (min-max)	3,4+/-2,7 (0,0-10,0)	3,9 +/-4,7 (0,0-25,6)	5,6 +/-2,8 (0,2-11,7)	15+/-10,8* (0,0-31,0)	4,4 +/-5,1 (0,0-31,0)

Tableau 13 : augmentation du diamètre tumoral maximal par an en fonction de la taille

* groupe > 29 mm significativement supérieur aux trois autres groupes (groupe 20-29 mm : p=0,001 ; groupe 10-19 mm et groupe < 10 mm : p<0,001)

Tous les nodules inférieurs à 20 mm avaient un taux de croissance de leur diamètre inférieur à 12,5 % à l'exception d'un nodule : il s'agissait d'un nodule de 10 mm chez un patient non métastatique ayant un taux d'augmentation de 25,6 %.

D. Discussion

Nous avons étudié les caractéristiques sémiologique en imagerie, la taille et le taux de croissance des tumeurs pancréatique neuroendocrines chez les patients NEM 1 suivant si ces derniers présentaient ou non des métastases hépatiques.

Aucun critère sémiologique en imagerie n'était significativement corrélé à la présence de métastases hépatiques.

Le diamètre tumoral moyen des patients ayant des métastases hépatiques n'était pas significativement supérieur à celui des patients sans métastase.

Nous avons cependant montré un taux de croissance des tumeurs chez les patients métastatiques significativement plus élevé que chez les patients non métastatique.

Répartition des patients

Notre étude a mis en évidence une prévalence des nodules pancréatiques chez les patients NEM 1 de 75,5 % et un pourcentage de métastases hépatiques de 6,1 %.

Ces taux sont concordants avec la littérature. Ainsi Barbe et al., mettaient en évidence 74,4 % de tumeurs pancréatiques chez 90 patients NEM 1 en IRM et 3,4 % de métastases hépatiques (24). Le taux de métastases hépatiques mises en évidence par l'imagerie dans 8 études différentes était de 12 +/-6% (5,1-20%), en accord avec celui de notre série (4)(21)(25)(33)(35)(46)(58)(59).

Sémiologie des nodules pancréatiques en imagerie

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques de notre étude apparaissaient au scanner comme des tumeurs nodulaires, iso ou hypodenses, rarement calcifiées (8%), parfois kystiques (16 %), prenant le contraste au temps artériel (85 %) et persistant au temps portal. Seules 2 % de nos tumeurs s'accompagnaient d'une dilatation canalaire d'amont.

En IRM, la plupart des tumeurs endocrines pancréatiques de notre étude présentaient un signal iso ou hypointense au pancréas en séquence pondérée T1 et généralement hyperintense en T2. La prise de contraste était essentiellement de type artériel (83%), persistant au temps portal, plus rarement au temps tardif et présentait le plus souvent un aspect homogène, voire en anneau. Plus rarement, la tumeur était en hyposignal sur les séquences pondérées T2 (7%).

Ces caractéristiques correspondent à la description sémiologique habituelle de ces tumeurs (103)(124). Ces dernières possèdent en effet le plus souvent un réseau microvasculaire dense en histologie, responsable de leur forte prise de contraste au temps artériel (125). En IRM comme en scanner, les volumineuses tumeurs sont plus volontiers hétérogènes, kystiques ou nécrotiques et la dilatation canalaire reste rare.

Aucun critère sémiologique en imagerie n'était corrélé significativement à la présence de métastases hépatiques dans notre étude. Même le caractère hétérogène de la lésion n'était pas spécifique de malignité.

Ces données corroborent celles de la littérature où il n'a jamais été décrit à notre connaissance de critère formel de malignité. Kim et al. ont mis en évidence, au cours

d'une étude sur 39 patients, que des contours mal définis et un hyposignal sur les séquences après injection aux temps portal et tardif étaient corrélés à un plus haut grade tumoral (126), ce qui n' a pas été retrouvé dans l'étude de Manfredi et al. (127).

Le scanner de perfusion pourrait aider à la caractérisation lésionnelle en fournissant des informations concernant le grade tumoral. Il a en effet été montré une forte corrélation entre le flux sanguin et la densité micro vasculaire intra tumorale en histologie ($r = 0,620$, $p < 0,001$) (128). Or, la densité micro vasculaire intra tumorale est un facteur pronostic important, un faible nombre de vaisseaux intra tumoraux étant paradoxalement associé à un pronostic défavorable en ce qui concerne les tumeurs neuroendocrines (129).

Il a été rapporté que le flux sanguin des tumeurs G1 était significativement plus élevé que celui des tumeurs G2 et G3 (Classification WHO). Il était également plus élevé pour les tumeurs présentant un index de prolifération inférieur à 2 %. Le temps de transit moyen était, par contre, significativement augmenté pour les tumeurs métastatiques au niveau hépatique ou ganglionnaire (128). Ainsi, des lésions de grade 1 ont généralement un flux sanguin élevé et une densité microvasculaire intratumorale élevée, alors que des lésions de carcinome bien différencié ont un flux sanguin et une densité microvasculaire intratumorale plus bas (102).

L'apport des séquences de diffusion n'a pas été étudié dans ce travail. D'une part, ces séquences n'avaient pas été réalisées pour de nombreux patients de notre étude rétrospective et d'autre part, nous avons considéré trop aléatoire la mesure d'un ROI sur ces petites tumeurs de taille souvent juxtacentimétriques.

Caramella et al. ont étudié l'apport de ces séquences dans la caractérisation des tumeurs pancréatiques endocrines chez des patients non NEM 1 et ont conclu à des valeurs d'ADC intra-tumoral significativement plus basses que le parenchyme pancréatique adjacent. Une différence significative a également été mise en évidence entre les valeurs d'ADC des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées et celles des carcinomes neuroendocrines (113). Il a aussi été rapporté une corrélation négative entre l'augmentation de la cellularité intra tumorale et le Ki67 (125). Cependant, de faibles valeurs d'ADC sont également retrouvées pour des

tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées comportant un important contingent de fibrose.

De plus, la sensibilité de ces séquences reste faible si elles ne sont pas associées à l'analyse des autres séquences classiques (56 et 65 % pour les deux lecteurs de l'étude de Caramella et al.) et le taux de faux négatifs reste élevé pour les tumeurs inférieures à 15 mm (130). Malheureusement, ce sont précisément ces tumeurs de petite taille que nous aimerions mieux caractériser chez les patients NEM 1, les tumeurs supérieures à 2 cm étant opérées. A l'heure actuelle, la faible résolution spatiale des séquences de diffusion limite donc leur intérêt dans la caractérisation de ces tumeurs de petite taille chez les patients NEM 1.

La diffusion reste cependant très utile dans la détection des métastases hépatiques où elle apparaît être la séquence la plus sensible en comparaison au T2 et au T1 3D après injection de gadolinium (sensibilité de 71,6 %, 55,6% et 48,1% pour les séquences de diffusion, T2 et T1 3D injecté respectivement)(131).

Taille des nodules pancréatiques

Bien que le diamètre moyen de la plus volumineuse tumeur des patients ayant des métastases hépatiques soit supérieur à celui des patients sans métastase, notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients (17,9 +/-11,3 vs 43,0 +/-37,0, p =0,361). Cependant, le faible nombre de patients ayant des métastases hépatiques de notre série (n=3) ne permet pas d'affirmer l'absence de lien statistique entre la taille tumorale et la présence de métastases hépatiques.

Aucun patient n'ayant que des tumeurs infra centimétriques n'était métastatique et deux patients sur 3 métastatiques au niveau hépatique avaient des tumeurs de plus de 2 cm (29 et 85 mm). La plus volumineuse tumeur du troisième patient métastatique mesurait 15 mm.

Ce point reste débattu au sein de la littérature : Si de multiples études mettent en évidence une corrélation entre la taille de la tumeur et la présence de métastases hépatiques (23)(35)(60)(61)(62)(63), d'autres n'en retrouvent pas (56)(64). Une étude du GTE rapporte des taux de métastases hépatiques et ganglionnaires chez les patients NEM 1 ayant des tumeurs pancréatiques non fonctionnelles de 4, 10, 18 et 43

% pour les tumeurs de moins de 1 cm, de 1,1 à 2 cm, de 2, 1 à 3 cm et de plus de 3 cm respectivement (23). Dans cette étude, la taille de la tumeur était également corrélée au taux de survie.

La taille tumorale est désormais largement admise comme étant un des critères majeurs de l'indication chirurgicale. Le cut-off est cependant lui aussi soumis à controverse et il existe plusieurs recommandations différentes concernant le traitement des tumeurs endocrines chez les patients NEM 1. Ainsi Thakker et al. (« clinical Practice Guidelines for MEN 1 ») suggère un traitement chirurgical des tumeurs supra centimétriques, tout comme le groupe d'Uppsala, le groupe de Marburg et le consortium japonais (28)(56)(132)(133). Une étude du GTE n'ayant pas mis en évidence de différence significative entre le taux de survie des patients NEM1 ayant des tumeurs pancréatiques endocrines inférieures à 2 cm et ceux n'en ayant pas, ce groupe propose une attitude conservatrice pour ces tumeurs inférieures à 2 cm en l'absence de signe d'agressivité (augmentation de taille supérieure à 5 mm en 1 an, présence de métastases ganglionnaire ou hépatiques) (84). Le « National Comprehensive Cancer Center » des Etats-Unis a également adopté cette position (www.nccn.org, version 2.2014).

Croissance des nodules pancréatiques

La taux de croissance du plus grand diamètre tumoral était en moyenne de 4,4 +/-5,1 % pour toutes les tumeurs pancréatiques de notre série quelle que soit leur taille.

Très peu d'études se sont intéressées au taux de croissance des tumeurs pancréatiques endocrines. Waldmann et al. rapportent des taux de croissance du plus grand diamètre de 11,7 +/-24,1 %/an (62 tumeurs analysées) (134). Cependant Thomas-Marquez et al., n'observe une augmentation de la taille tumorale que chez 12,5 % des tumeurs (16 tumeurs analysées sur 50 mois)(81). Le taux de croissance de ces tumeurs est, quoi qu'il en soit, globalement très faible (81)(134).

L'analyse du taux de croissance tumorale n'a pu être réalisée que chez 2 des 3 patients métastatiques : ils étaient de 31 et 10 % pour des tumeurs de 85 et 15 mm respectivement et étaient significativement plus élevés chez les patients

métastatiques que chez les patients n'ayant pas de métastase (12 % vs 3,6 %, $p = 0,018$).

De plus, la croissance du nodule de 15 mm n'était pas linéaire au cours du temps et nous avons reffectuer le calcul sur les 2 dernières années environ : ce taux de croissance était alors de 23,4%.

A notre connaissance, aucune étude n'avait auparavant calculé les taux de croissance tumorale en fonction de la présence de métastases hépatiques, cependant Waldmann et al. avaient mis en évidence une croissance plus importante de certains nodules par rapport à d'autres (134).

Une tendance à une croissance plus rapide des tumeurs endocrines pancréatiques en fonction de la taille tumorale a également été mise en évidence et était significative pour les tumeurs de plus de 3 cm.

Il n'a en effet pas été mis en évidence de différence entre la croissance des tumeurs mesurant 20 à 29 mm et celle de moins de 2 cm. Cependant seules 8 tumeurs mesurant 20 à 29 mm de diamètre ont pu être analysées à l'origine d'un manque de puissance du test.

La plupart des auteurs s'accordent pourtant à traiter chirurgicalement toute tumeur de taille supérieure à 2 (135).

Le taux de croissance des tumeurs infra centimétriques de notre série n'était statistiquement pas différent de celui des tumeurs mesurant 1 à 2 cm, bien qu'un grand nombre de tumeurs ait été analysé (55 et 35 respectivement). Il était ainsi toujours inférieur à 12,5 % en ce qui concerne les tumeurs de moins de 2 cm à l'exception d'une tumeur de 10 mm présentant un taux de croissance de 25,6 %. (+2 mm en 10 mois). Cependant cette dernière lésion n'était visible que sur deux examens espacés de 10 mois seulement, et étant donné sa petite taille, l'erreur due à la mesure peut avoir fortement influencé le calcul de son taux de croissance.

Ces résultats confortent donc les propositions du GTE et de Thakker et al. qui suggèrent une approche conservatrice des tumeurs infra centimétriques et une surveillance accrue des tumeurs mesurant 1 à 2 cm (28)(84).

Du fait que nous avons montré que le taux de croissance des tumeurs des patients métastatiques au niveau hépatique était significativement plus élevé que chez les

patients n'ayant pas de métastase, il semble que le taux de croissance tumorale puisse être un bon critère pour trancher sur la conduite à tenir de ces tumeurs comprises entre 1 et 2 cm.

Ainsi, Triponez et al. (GTE) suggèrent de considérer l'approche chirurgicale pour toute tumeur supra centimétrique et d'intervenir dès lors que la tumeur présente des signes d'agressivité. Ils définissent ces signes comme étant l'apparition de métastases hépatiques et/ou ganglionnaires ainsi qu'une augmentation du diamètre tumoral supérieure à 5 mm en 1 an (84).

Thakker et al. (« clinical practice guidelines ») proposent le même type de traitement mais définissent les signes d'agressivité comme étant un doublement de la taille de la tumeur sur une période de 3 à 6 mois (28).

Au vu de nos résultats, nous pouvons proposer comme critères d'agressivité une croissance tumorale supérieure à 20 %, calculée sur les deux dernières années de suivie de la tumeur seulement, car, comme nous l'avons vu, ce taux de croissance peut augmenter rapidement pour certaines tumeurs.

Limites

Notre étude présente cependant plusieurs limites. Ses caractères rétrospectif et unicentrique en font partie. Cependant il est difficile de réaliser des études prospectives intéressant un nombre suffisant de sujets métastatiques, étant donné la prévalence des métastases hépatiques chez les patients NEM 1. Le nombre de patients métastatiques de notre série est déjà faible (n=3) et limite l'interprétation statistique de nos résultats.

De plus, nous nous sommes intéressés aux tumeurs neuroendocrines pancréatiques dans leur ensemble et ce, quel que soit le type tumoral. Or les différents types de tumeurs pancréatiques endocrines n'ont pas le même pronostic. La croissance des tumeurs suivant le statut métastatique ou non du patient mériterait d'être analysée pour chaque type histologique de tumeur neuroendocrine afin d'affiner leur prise en charge.

E. Conclusion

La caractérisation des nodules pancréatiques de petite taille est actuellement l'un des plus gros enjeux de la prise en charge des patients NEM 1. L'objectif de cette étude était de déterminer des éléments capables de répondre de l'éventuel potentiel métastatique de ces nodules à travers l'analyse de leur sémiologie en imagerie, de leur taille et de leur taux de croissance.

Cependant, cette étude n'a mis en évidence aucune caractéristique sémiologique spécifique en imagerie permettant de différencier les tumeurs neuroendocrines pancréatiques à potentiel métastatique. Elle a cependant montré que le taux de croissance de ces tumeurs était significativement plus élevé chez les patients métastatiques.

Notre travail conforte donc les données du GTE, et suggère une attitude conservatrice pour les tumeurs infra centimétriques, et chirurgicale pour les tumeurs de plus de 2 cm ainsi que pour les tumeurs entre 1 et 2 cm présentant un taux de croissance supérieur à 20 % sur les deux dernières années du suivi.

Cela implique donc une détection précoce associée à un suivi précis et reproductif de la taille de ces tumeurs.

ANNEXE 1 : Proposition de détection et de suivi des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques chez les sujets atteints de NEM 1 selon le GTE (136)

1 — Suivi clinique annuel

2 — Recherche annuelle de métastases hépatiques (échographie au minimum) en cas de lésion duodéno-pancréatique

3 — Bilan biologique

→ **Initial** : gastrine, insuline, peptide C, glycémie, glucagon, sous-unité alpha HCG, polypeptide pancréatique, VIP, somatostatine, thyrocalcitonine, sérotonine, sérothèque/plasmathèque ± examens dynamiques en fonction de la symptomatologie

→ **Annuel standardisé**, à adapter en fonction de la pathologie du malade et de l'évolution : gastrine, insuline, peptide C, glycémie, glucagon, sérothèque

4 — Echoendoscopie systématique à partir de 18 ans

A — **1^{er} contrôle à 1 an**, quel que soit le résultat de la 1^{re} échoendoscopie

B — Contrôles ultérieurs

a — Pas de métastases hépatiques dans la famille :

- Pas de lésion ou lésions stables < 10 mm : contrôle à 5 ans
- Lésions stables de 10 à 19 mm : contrôle à 3 ans
- Lésions stables > 20 mm ou lésions évolutives (en nombre ou taille > 25 %) ou apparition d'un ganglion suspect : contrôle à 1 an

b — Métastases hépatiques dans la famille :

- Pas de lésion ou lésions stables < 10 mm : contrôle à 3 ans
- Lésions stables de 10 à 19 mm : contrôle à 2 ans
- Lésions stables > 20 mm ou lésions évolutives (en nombre ou taille > 25 %) ou apparition d'un ganglion suspect : contrôle à 1 an

- melting curve analysis in histopathologic material. *Oncol Rep.* 2006;15(3):557-64.
1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658-71.
 2. Brixi-benmansour H, Cadiot G. Atteinte pancréatique de la néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1. *2008;1999(5):21-2.*
 3. Goudet P, Bonithon-Kopp C, Murat a., Ruszniewski P, Niccoli P, Ménégau F, et al. Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: A cohort study of 734 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):97-105.
 4. Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. Discussion. *Am Assoc Endocr Surg.* 1998;124(6):1106-14.
 5. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi S-E, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional Cloning of the Gene for Multiple Endocrine Neoplasia-Type 1. *Sci .* 18 avr 1997;276 (5311):404-7.
 6. Lemmens I, Van de Ven WJM, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, et al. Identification of the Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Gene. *Hum Mol Genet .* 1 juill 1997;6 (7):1177-83.
 7. Lubensky IA, Debelenko L V, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Dong Q, Chandrasekharappa S, et al. Allelic Deletions on Chromosome 11q13 in Multiple Tumors from Individual MEN1 Patients. *Cancer Res .* 15 nov 1996;56 (22):5272-8.
 8. Vageli D, Daniil Z, Dahabreh J, Karagianni E, Liloglou T, Koukoulis G, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at the MEN1 locus in lung carcinoid tumors: A novel approach using real-time PCR with
 9. Lemos MC, Thakker R V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company;* 1 janv 2008;29(1):22-32.
 10. Wautot V, Vercherat C, Lespinasse J, Chambe B, Lenoir GM, Zhang CX, et al. Germline mutation profile of MEN1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein. *Hum Mutat. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company;* 1 juill 2002;20(1):35-47.
 11. Lips CJ, Dreijerink KM, Hoppener JW. Variable clinical expression in patients with a germline MEN1 disease gene mutation: clues to a genotype-phenotype correlation. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67 Suppl 1(7):49-56.
 12. Olufemi S-E, Green JS, Manickam P, Guru SC, Agarwal SK, Kester MB, et al. Common ancestral mutations in the MEN1 gene is likely responsible for the prolactinoma variant of MEN1 (MEN1Burin) in four kindreds from Newfoundland. *Hum Mutat. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company;* 1 janv 1998;11(4):264-9.
 13. Kong C, Ellard S, Johnston C, Farid NR. Multiple endocrine neoplasia type 1Burin from Mauritius: a novel MEN1 mutation. *Journal of endocrinological investigation.* 2001. p. 806-10.
 14. Lourenco Jr DM, Toledo RA, Mackowiak II, Coutinho FL, Cavalcanti MG, Correia-Deur JEM, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(3):259-74.
 15. Pannett AAJ, Kennedy AM, Turner JJO, Forbes SA, Cavaco BM, Bassett JHD, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1

- (MEN1) germline mutations in familial isolated primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):639-46.
16. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci National Acad Sciences*; 2006;103(42):15558-63.
 17. Chanson P, Murat A, Cadiot G, Calender A. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Endocrinol. Elsevier*; 1999;6(3):1-11.
 18. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404-10.
 19. Teh BT, Zedenius J, Kytola S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, et al. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 1998;228(1):99-105.
 20. Ballard, HS., Frame B. HR. Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine*; 1964. p. 43: 481-516.
 21. Skogseid B, Öberg K, Eriksson B, Juhlin C, Granberg D, Åkerström G, et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type I. *World Journal of Surgery*. 1996. p. 872-7.
 22. Goudet P, Bonithon C, Costa A, Cadiot G, Baudin E, Murat A, et al. Observatoire francophone des néoplasies endocriniennes multiples de type 1. Un outil du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE). *Annales d'Endocrinologie*. 2007. p. 154-9.
 23. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg*. 2006;243(2):265-72.
 24. Barbe C, Murat A, Dupas B, Ruzsniwski P, Tabarin A, Vullierme MP, et al. Magnetic resonance imaging versus endoscopic ultrasonography for the detection of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Dig Liver Dis. Editrice Gastroenterologica Italiana*; 2012;44(3):228-34.
 25. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Annals of internal medicine*. 1998. p. 484-94.
 26. Chanson P, Cadiot G, Murat A. Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1. *GENEM 1. Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples de type 1. Horm Res*. 1997;47(4-6):211-20.
 27. Ruzsniwski P, Podevin P, Cadiot G, Marmuse JP, Mignon M, Vissuzaine C, et al. Clinical, anatomical, and evolutive features of patients with the Zollinger-Ellison syndrome combined with type I multiple endocrine neoplasia. *Pancreas*. 1993;8(3):295-304.
 28. Thakker R V, Newey PJ, Walls G V, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011.
 29. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):457-65.
 30. Bauters C, Leclerc L, Wémeau JL, Proye C, Pigny P, Porchet N. Néoplasies endocriniennes multiples. Quand et comment les rechercher? Apports récents de la génétique. *Rev Med Interne*. 2003;24(11):721-9.
 31. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzsniwski P, et al. Risk factors and causes of death in men1

- disease. a gte (groupe d'étude des tumeurs endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg.* 2010;34(2):249-55.
32. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells Jr SA, Norton JA. Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg.* 1998;22(6):581-7.
 33. Burgess JR, Greenaway TM, Parameswaran V, Challis DR, David R, Shepherd JJ. Enteropancreatic malignancy associated with multiple endocrine neoplasia type 1: risk factors and pathogenesis. *Cancer.* 1998;83(3):428-34.
 34. Dean PG, van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Harmsen WS, et al. Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death? *World J Surg.* 2000;24(11):1437-41.
 35. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, et al. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28(11):1075-81.
 36. Cougard P, Goudet P, Peix JL, Henry JF, Sarfati E, Proye C, et al. Insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. Report of a series of 44 cases by the multiple endocrine neoplasia study group. *Ann Chir.* 2000;125(2):118-23.
 37. Williams E. The classification of carcinoid tumours. *Lancet. févr* 1963;281(7275):238-9.
 38. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(SUPPL. 1):17-25.
 39. Couvelard A. Anatomie pathologique des tumeurs endocrines du pancréas. *Hépatologie. Elsevier;* 2002;1(1):1-11.
 40. Ardill JES, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocrine-Related Cancer.* 2003. p. 459-62.
 41. Buffa R, Rindi G, Sessa F, Gini A, Capella C, Jahn R, et al. Synaptophysin immunoreactivity and small clear vesicles in neuroendocrine cells and related tumours. *Mol Cell Probes.* 1987;1(4):367-81.
 42. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer.* 1983;31(1):13-20.
 43. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. *J Clin Ultrasound.* 2014;00(00):1-6.
 44. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, De Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv.* 2006. p. 395-401.
 45. Edge S, Byrd D, Compton C. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7 ed. Chicago, IL: Springer. 2010.
 46. Kouvaraki M a., Shapiro SE, Cote GJ, Lee JE, Yao JC, Waguespack SG, et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg.* 2006;30(5):643-53.
 47. Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, Litemoe KD, Pitt HA, Cameron JL. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J Gastrointest Surg. Springer;* 1998;2(5):473-82.
 48. Hausman MS, Thompson NW, Gauger PG, Doherty GM. The surgical management of MEN-1 pancreatoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery.* 2004;136(6):1205-11.
 49. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors:

- classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Elsevier; 2005;19(5):675-97.
50. Goudet P, Peschaud F, Mignon M, Nicoli-Sire P, Cadiot G, Ruszniewski P, et al. Les gastrinomes dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1. Une étude de cohorte de 127 cas du groupe des tumeurs endocrines (GTE). *Ann Chir*. 2004;129(3):149-55.
 51. Gibril F, Venzon DJ, Ojeaburu J V., Bashir S, Jensen RT. Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: Definition of an aggressive and a nonaggressive form. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5282-93.
 52. Melvin WS, Johnson JA, Sparks J, Innes JT. Long-term prognosis of Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia. *Surgery*. 1993;114(6):1183-8.
 53. Cadiot G, Vuagnat A, Doukhan I, Murat A, Bonnaud G, Delemer B, et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology*. Wiley; 1999;116(2):286-93.
 54. Åkerström G, Hessman O, Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1. *Langenbeck's Arch Surg*. 2002;386(8):558-69.
 55. Mignon M, Jensen RT. Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management. *S Karger Ag*; 1995.
 56. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, Celik I, Kann PH, Rothmund M. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 2005;242(6):757-64, discussion 764-6.
 57. O'Riordain DS, O'Brien T, van Heerden JA, Grant CS. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg*. Springer; 1994;18(4):488-93.
 58. Samaan NA, Ouais S, Ordonez NG, Choksi UA, Sellin R V, Hickey RC. Multiple endocrine syndrome type I. Clinical, laboratory findings, and management in five families. *Cancer*. 1989;64(3):741-52.
 59. Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R, Eriksson B, Lundqvist G, Oberg K, et al. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2712-7.
 60. Corleto VD, Delle Fave G, Jensen RT. Molecular insights into gastrointestinal neuroendocrine tumours: Importance and recent advances. *Digestive and Liver Disease*. 2002. p. 668-80.
 61. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Casadei R, Santini D, Nori F, et al. Endocrine pancreatic tumors: Factors correlated with survival. *Ann Oncol*. 2005;16(11):1806-10.
 62. Norton J a, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2004;240(5):757-73.
 63. Gullo L, Migliori M, Falconi M, Pederzoli P, Bettini R, Casadei R, et al. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2435-9.
 64. Lowney JK, Frisella MM, Lairmore TC, Doherty GM. Pancreatic islet cell tumor metastasis in multiple endocrine neoplasia type 1: Correlation with primary tumor size. *Surgery*. 1998;124(6):1043-9.
 65. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton J a. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008;113(7):1807-43.

- Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000.
66. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, Goebel SU, Doppman JL, Gibril F, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 1999;17(2):615.
 67. Jensen RT. Gastrinoma Go VLW DiMagna EP Gardner JD Lebenthal E. Reber HA Scheele GA eds.. *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 931-978. Raven Press Publishing Co. New York; 1993.
 68. Alexander H, Jensen R. Pancreatic endocrine tumors Rosenberg, Steven A Hellman, Samuel DeVita, Vincent T eds.. *Cancer: principles & practice of oncology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1548-58.
 69. Bartsch DK, Langer P, Wild a, Schilling T, Celik I, Rothmund M, et al. Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: surgery or surveillance? *Surgery*. 2000;128(6):958-66.
 70. Grama D, Eriksson B, Martensson H, Cedermarck B, Ahren B, Kristoffersson A, et al. Clinical characteristics, treatment and survival in patients with pancreatic tumors causing hormonal syndromes. *World J Surg*. 1992;16(4):632-9.
 71. Norton J a, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2001;234(4):495-505; discussion 505-6.
 72. Goebel SU, Heppner C, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Zhuang Z, et al. Genotype/phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000.
 73. Shepherd JJ, Challis DR, Davies PF, McArdle JP, Teh BT, Wilkinson S. Multiple endocrine neoplasm, type 1. Gastrinomas, pancreatic neoplasms, microcarcinoids, the Zollinger-Ellison syndrome, lymph nodes, and hepatic metastases. *Arch Surg*. 1993;128(10):1133-42.
 74. Lairmore TC, Wells Jr SA, Moley JF, Brennan MF. *Cancer of the endocrine system*. Cancer Princ Pract Oncol 6th ed Philadelphia Lippincott Williams Wilkins. 2001;
 75. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res*. 2008;14(23):7798-803.
 76. Brandi ML, Gagel RF, Angeli a., Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658-71.
 77. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: State-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008. p. 666-73.
 78. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
 79. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England journal of medicine*. 2011.
 80. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic

- neuroendocrine tumors. *The New England journal of medicine*. 2011.
81. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):266-73.
82. Gonçalves TD, Toledo R a., Sekiya T, Matuguma SE, Maluf Filho F, Rocha MS, et al. Penetrance of functioning and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 in the second decade of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):89-96.
83. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol*. 2004;43(7):617-25.
84. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg*. 2006;30(5):654-62.
85. Rigaud G, Missiaglia E, Moore PS, Zamboni G, Falconi M, Talamini G, et al. High resolution allelotype of nonfunctional pancreatic endocrine tumors: Identification of two molecular subgroups with clinical implications. *Cancer Res*. 2001;61(1):285-92.
86. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *The New England journal of medicine*. 1999.
87. Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2010;16(36):4519-25.
88. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: Establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):533-9.
89. Lairmore TC, Moley JF. Endocrine pancreatic tumors. *Scand J Surg*. 2004;93(4):311-5.
90. Mignon M, Ruzsniowski P, Podevin P, Sabbagh L, Cadiot G, Rigaud D, et al. Current approach to the management of gastrinoma and insulinoma in adults with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg*. Springer-Verlag; 1993;17(4):489-97.
91. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1637-49.
92. Libé R, C P. Les tumeurs endocrines du pancréas lors de la néoplasie endocrinienne multiple type 1 (NEM 1) • actualités sur les facteurs pronostiques, l'imagerie et le traitement. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;1:1-8.
93. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, Tommasi MS, Batignani G, Falchetti A, et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg*. 2006;244(1):61-70.
94. Powell AC, Libutti SK. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical manifestations and management. *Endocrine Neoplasia*. Springer; 2010. p. 287-302.
95. Tonelli F, Giudici F, Giusti F, Brandi ML. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancers (Basel)*. 2012;4(2):504-22.

96. Machado MCC, Monteiro da Cunha JE, Jukemura J, Bacchella T, Penteadó S, Abdo EE, et al. Insulinoma: Diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(39):854-8.
97. Tonelli F, Giudici F, Fratini G, Brandi ML. Pancreatic Endocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome: Review of Literature. *Endocr Pract*. 2011;17(0):33-40.
98. Simon D, Starke A, Goretzki PE, Roehrer HD. Reoperative surgery for organic hyperinsulinism: Indications and operative strategy. *World Journal of Surgery*. 1998. p. 666-72.
99. Giudici F, Nesi G, Brandi ML, Tonelli F. Surgical management of insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Pancreas*. 2012;41(4):547-53.
100. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res*. 1999;18(1):13-22.
101. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, Koppenhagen K, Hamm B, Buhr H, et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut*. 1996;39(4):562-8.
102. Vullierme M-P. Diagnostic, bilan d'extension et suivi des tumeurs neuroendocrines malignes : intérêt de l'examen radiologique. *Ann Pathol*. 2011;31(5):S81-2.
103. Rockall AG, Reznick RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007. p. 43-68.
104. Sheth S, Hruban RK, Fishman EK. Helical CT of islet cell tumors of the pancreas: typical and atypical manifestations. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(3):725-30.
105. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, Baron RL, Haradome H, Kawamori Y, et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology*. 2000;216(1):163-71.
106. Owen NJ, Sohaib S a, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman a B, Besser GM, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol*. 2001;74(886):968-73.
107. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology*. 2000;214(2):483-90.
108. Noone TC, Hosey J, Zeynep F, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(2):195-211.
109. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005.
110. Debray MP, Geoffroy O, Laissy JP, Lebtahi R, Silbermann-Hoffman O, Henry-Feugeas MC, et al. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas. *British Journal of Radiology*. 2001. p. 1065-70.
111. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, Baert AL, Mertens L. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: Value of arterial and parenchymal phase images. *Am J Roentgenol*. 1995;165(6):1437-9.

112. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, Andrews JC, Thompson GB, Grant CS, et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *American Journal of Roentgenology*. 2003. p. 775-80.
113. Wang Y, Chen ZE, Yaghami V, Nikolaidis P, McCarthy RJ, Merrick L, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5):1071-9.
114. Rosch T, Lightdale C, Botet J, Boyce G, Sivak M, Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med*. 1992;326(26):1721-6.
115. Mirallié E, Pattou F, Malvaux P, Filoche B, Godchaux J-M, Maunoury V, et al. Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(4):360-6.
116. Norton JA, Cromack DT, Shawker TH, Doppman JL, Comi R, Gorden P, et al. Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation. *Ann Surg*. 1988;207(2):160-8.
117. Cadiot guillaume. *Thesaurus national de cancérologie digestive : Tumeurs neuroendocrines digestives*. 2014;1-47.
118. Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Stewart CA, et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: A prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology*. 1997;112(2):335-47.
119. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A meta-analysis. *Endocrine*. 2012;42(1):80-7.
120. Baum RP, Prasad V, Hommann M, Hörsch D. Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *PET Oncol*. Springer; 2008;225-42.
121. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznik R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(1):15-27.
122. Eriksson B, Bergström M, Sundin A, Juhlin C, Orlefors H, Oberg K, et al. The role of PET in localization of neuroendocrine and adrenocortical tumors. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;970:159-69.
123. Kalra MK, Maher MM, Boland GW, Saini S, Fischman AJ. Correlation of Positron Emission Tomography and CT in Evaluating Pancreatic Tumors: Technical and Clinical Implications. *Am J Roentgenol*. American Roentgen Ray Society; 1 août 2003;181(2):387-93.
124. Lewis RB, Lattin GE, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30(6):1445-64.
125. Balachandran A, Tamm EP, Bhosale PR, Patnana M, Vikram R, Fleming JB, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Diagnosis and management. *Abdom Imaging*. 2013;38(2):342-57.
126. Kim JH, Eun HW, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Staging accuracy of MR for pancreatic neuroendocrine tumor and imaging findings according to the tumor grade. *Abdom Imaging*. 2013;38(5):1106-14.
127. Manfredi R, Bonatti M, Mantovani W, Graziani R, Segala D, Capelli P, et al. Non-hyperfunctioning neuroendocrine tumours of the pancreas: MR imaging appearance and correlation with their biological behaviour. *Eur Radiol*. 2013;23(11):3029-39.

128. d'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, Vullierme M-P, Hammel P, Hentic O, et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology*. 2009;250(2):407-16.
129. Marion-Audibert AM, Barel C, Gouysse G, Dumortier J, Pilleul F, Pourreyron C, et al. Low microvessel density is an unfavorable histoprognostic factor in pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1094-104.
130. Caramella C, Dromain C, De Baere T, Boulet B, Schlumberger M, Ducreux M, et al. Endocrine pancreatic tumours: Which are the most useful MRI sequences? *Eur Radiol*. 2010;20(11):2618-27.
131. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme M-P, Tubach F, Paradis V, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2013;268(2):390-9.
132. Akerstrom G, Stalberg P, Hellman P. Surgical management of pancreaticoduodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics*. 2012;67(Table 1):173-8.
133. Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Ichikawa K, Namikawa T, Okabayashi T, et al. Surgery for a gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEPNET) in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surg Today*. 2013;43(3):229-36.
134. Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, Bartsch DK, Slater EP, Kann PH, et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): A critical analysis of its value. *World J Surg*. 2009;33(6):1208-18.
135. Sadowski SM, Triponez F. Management of pancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN 1. *Gland Surg*. 2015;4(1):63-8.
136. Calender A, Cadiot G, Mignon M. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : aspects génétiques et cliniques. *Gastroentérologie Clin Biol. Masson*; 25(4):B38-48.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Imagerie des tumeurs neuroendocrines pancréatiques des patients NEM 1 métastatiques au niveau hépatique : étude rétrospective sur 49 patients

Objectif : Analyser les caractéristiques radiologiques des tumeurs pancréatiques neuroendocrines chez les patients NEM 1 en fonction de la présence de métastases hépatiques.

Matériel et Méthodes : Les imageries (scanner et IRM) de 49 patients NEM1, dont 3 métastatiques au niveau hépatique, ont été relues et les caractéristiques sémiologiques en imagerie, la taille et la vitesse de croissance des tumeurs pancréatiques ont été analysées (129 nodules).

Résultats : Aucun critère sémiologique en imagerie n'était significativement corrélé à la présence de métastases hépatiques. Le diamètre moyen de la plus volumineuse tumeur pancréatique des patients métastatiques n'était pas significativement supérieur à celui des patients sans métastase (17,9 +/-11,3 vs 43,0 +/-37,0, p =0,361). Cependant le taux de croissance des tumeurs était significativement plus élevé chez les patients métastatiques que chez les patients sans métastase (12 % vs 3,6 %, p = 0,018).

Conclusion : Notre étude suggère donc une attitude conservatrice pour les tumeurs infra centimétriques, et chirurgicale pour les tumeurs de plus de 2 cm ainsi que pour les tumeurs entre 1 et 2 cm présentant un taux de croissance supérieur à 20 % sur les deux dernières années du suivi.

Cela implique une détection précoce associée à un suivi précis et reproductif de la taille de ces tumeurs.

MOTS-CLES

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

Néoplasie endocrinienne multiple

Tumeurs neuroendocrines

Tumeurs pancréatiques

Tumeurs neuroendocrines pancréatiques