

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine.

ANNEE 1993



THESE N° *B0 / 1*

LE VIPOME PANCREATIQUE :

ASPECTS THERAPEUTIQUES

A propos d'un cas.



T H E S E

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 1993

Par

Christophe RUIZ

Né le 11 Décembre 1964 à La Souterraine (Creuse).

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur B. LAUBIEPrésident
Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD.....Juge
Monsieur le Professeur A. GAINANT.....Juge
Monsieur le Professeur D. SAUTEREAU.....Juge
Madame le Docteur J. MAUSSET.....Membre invité
Monsieur le Docteur ROULET.....Membre invité

THESE MED. LIMOGES 1993 N° 130

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine.

ANNEE 1993

THESE N° 30

LE VIPOME PANCREATIQUE :
ASPECTS THERAPEUTIQUES
A propos d'un cas.

T H E S E

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 1993

Par

Christophe RUIZ

Né le 11 Décembre 1964 à La Souterraine (Creuse).

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur B. LAUBIEPrésident
Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD.....Juge
Monsieur le Professeur A. GAINANT.....Juge
Monsieur le Professeur D. SAUTEREAU.....Juge
Madame le Docteur J. MAUSSET.....Membre invité
Monsieur le Docteur ROULET.....Membre invité



UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean- Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique

LABADIE Michel
LABROUSSE Claude
LASKAR Marc
LAUBIE Bernard
LEGER Jean-Marie
LEROUX-ROBERT Claude
LIOZON Frédéric
LOUBET René
MALINVAUD Gilbert
MENIER Robert
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques
MOULIES Dominique
OLIVIER Jean-Pierre
OUTREQUIN Gérard
PECOUT Claude
PERDRISOT Rémy
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine
PILLEGAND Bernard
PIVA Claude
PRALORAN Vincent
RAVON Robert
RIGAUD Michel
ROUSSEAU Jacques
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre
TABASTE Jean-Louis
TREVES Richard
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude
WEINBRECK Pierre

Biochimie et Biologie moléculaire
Rééducation fonctionnelle
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
Endocrinologie et Maladies métaboliques
Psychiatrie d'adultes
Néphrologie
Clinique Médicale A
Anatomie pathologique
Hématologie et Transfusion
Physiologie
Pharmacologie
Neurochirurgie
Chirurgie infantile
Radiothérapie et Cancérologie
Anatomie
Chirurgie orthopédique et Traumatologie
Biophysique et traitement de l'image
Parasitologie
Hépto-Gastro-Entérologie
Médecine légale
Hématologie et transfusion
Neurochirurgie
Biochimie et Biologie moléculaire
Radiologie et Imagerie Médicale
Hépto-Gastro-Entérologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie-Obstétrique
Thérapeutique
Neurologie
Anatomie
Biophysique et Traitement de l'image
Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Catherine, ma femme et à mes parents

A la mémoire de Claude RUIZ et de Pierre ROBY

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur LAUBIE
Professeur des Universités d'Endocrinologie et des Maladies métaboliques,
Médecin des hôpitaux,
Chef de service,

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir présider ce jury de thèse.
Pour la valeur de l'enseignement que vous nous avez dispensé tout au
long de nos études, pour vos qualités humaines et l'accueil que vous
nous avez réservé dans votre service,

Veillez trouver ici le témoignage de notre grande reconnaissance et de
notre profond respect.

A notre Directeur de thèse,

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD,
Professeur des Universités de Médecine interne,
Médecin des Hôpitaux,

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail.
Votre constante disponibilité à l'égard des étudiants, vos qualités de
médecin et d'enseignant ont accompagné nos études.

Veillez trouver ici l'expression de notre grande gratitude.

A notre Jury,

Monsieur le Professeur GAINANT,
Professeur des Universités de Chirurgie digestive,
Praticien hospitalier,

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur SAUTEREAU,
Professeur des Universités d'Hépatogastro-entérologie,
Praticien hospitalier,

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.

Madame le Docteur MAUSSET,
Médecin des Hôpitaux,

Ta générosité envers les patients, ta compétence professionnelle,
sont pour nous un exemple.
Nous te remercions pour la gentillesse et la sollicitude que tu
nous a toujours réservées.

Monsieur le Docteur ROULET,
Médecin des Hôpitaux,

Pour vos qualités de médecin et votre dévouement constant envers
les malades, pour la grande disponibilité et l'aide que vous nous
avez accordées tout au long de l'élaboration de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A Mesdames les Docteurs HUC M.C et TESSIER M.P.,
A Madame le Docteur BENEVENT J., Anatomo-pathologiste,
A Monsieur le Docteur FERRAND B. Chirurgien digestif,
A Monsieur le Docteur FONTAINE , Médecin généraliste,
A Monsieur le Docteur MOREAU P., Gastroentérologue,

Pour leur intervention irremplaçable dans la prise en charge
de notre cas.



Par un étrange phénomène, l'exécution de ce travail a été encadrée par une varicelle au mois de mai 1992 et par une rougeole au mois de mai 1993. L'étude du vipome augmenterait-elle l'incidence de survenue des maladies éruptives ? !

PLAN

INTRODUCTION

RAPPELS CONCERNANT LE SYNDROME DE VERNER-MORRISON

I. HISTORIQUE

II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

1. LES MOUVEMENTS D'EAU DANS LES CONDITIONS NORMALES AU NIVEAU DU TUBE DIGESTIF

2. LES MOUVEMENTS D'ELECTROLYTES DANS LES CONDITIONS NORMALES AU NIVEAU DU TUBE DIGESTIF

3. LA DIARRHEE

3.1. Définition de la diarrhée

3.2. Prévalence de la diarrhée

3.3. Classification des diarrhées

3.3.1. Les diarrhées par réduction de l'absorption

- * Les diarrhées osmotiques
- * Les diarrhées motrices
- * Les malabsorptions spécifiques

3.3.2. Les diarrhées par exsudation

3.3.3 Les diarrhées par accroissement de sécrétion

3.3.4. Aspects cliniques de la diarrhée endocrine

- * La diarrhée endocrine motrice
- * La diarrhée endocrine sécrétoire

III. LE VIP : VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE

1. STRUCTURE

2. MODE D'ACTION

2.1. Action du VIP sur le tube digestif

2.1.1. Action du VIP sur l'intestin grêle

- * Action sur la motricité du grêle
- * Action du VIP sur la sécrétion du grêle
- * Etude des différents sites de sécrétion

2.1.2. Action du VIP sur l'estomac

* Action sur la motricité de l'estomac

* Action sur la sécrétion gastrique acide

2.1.3. Action du VIP sur le côlon

2.2. Action du VIP sur l'absorption

2.3. Action du VIP sur le pancréas

2.3.1. Sur la foction exocrine

2.3.2. Sur la fonction endocrine

2.4. Action sur la vésicule biliaire

2.5. Action du VIP sur le muscle lisse

2.5.1. Au niveau du territoire vasculaire

2.5.2. Autres actions sur le muscle lisse

2.6. Action sur l'appareil respiratoire

2.7. Autres effets du VIP

IV. DISCUSSION QUANT A LA RESPONSABILITE DU VIP DANS LE SYNDROME DE VERNER-MORRISON

1. LE GLUCAGON

2. LA SECRETINE

3. LES PROSTAGLANDINES

4. LES CATECHOLAMINES

5. LE POLYPEPTIDE PANCREATIQUE

6. PEPTIDE HISTIDINE METHIONINE ET PEPTIDE HISTIDINE VALINE

7. AUTRES SUBSTANCES

V. AUTRES TUMEURS SECRETRICES DE VIP

1. TUMEURS SECRETANT DU VIP DANS L'ENFANCE

2. QUELQUES CAS DE CARCINOMES PULMONAIRES SECRETANT DU VIP

VI. EPIDEMIOLOGIE DU VIPOME

VII. SYMPTOMATOLOGIE

1. CLINIQUE DU VIPOME

- 1.1. La diarrhée
- 1.2. Les autres signes digestifs
- 1.3. Les signes généraux
- 1.4. Les signes cutanés
- 1.5. Les signes neuro-psychiques

2. ANOMALIES BIOLOGIQUES

- 2.1. Perturbations hydroélectrolytiques
 - 2.1.1. L'hypokaliémie
 - 2.1.2. Métabolisme phospho-calcique
 - 2.1.3. Acidose métabolique et hyperchlorémie
- 2.2. Perturbations de la glyco-régulation

VIII. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1. ORIGINE DES CELLULES
2. ASPECT MACROSCOPIQUE DES VIPOMES
3. MICROSCOPIE OPTIQUE
4. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

IX. METHODES DIAGNOSTIQUES DU VIPOME

1. DOSAGE PLASMATIQUE DU VIP
2. MARQUEURS TUMORAUX
3. METHODES DE LOCALISATION TUMORALE
 - 3.1. L'échographie abdominale
 - 3.2. La tomodensitométrie abdominale avec injection de produit de contraste
 - 3.3. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire
 - 3.4. L'artériographie coelio-mésentérique
 - 3.5. Echo-endoscopie digestive

PRESENTATION DU CAS

TRAITEMENT

I. TRAITEMENT CHIRURGICAL DES VIPOMES

1. INTRODUCTION

2. TECHNIQUE

2.1. Voie d'abord chirurgical

2.2. Bilan tumoral

2.3. L'exérèse tumorale

2.4. Chirurgie extra-pancréatique

3. CONCLUSION

II. TRAITEMENT PAR LA SOMATOSTATINE ET SES DERIVES

1. INTRODUCTION

2. LOCALISATION DE LA SOMATOSTATINE

2.1. Au niveau du système nerveux

2.1.1. Le système nerveux central

2.1.2. Le système nerveux périphérique

2.2. Localisation en dehors du névraxe

2.2.1. Le pancréas

2.2.2. L'estomac et l'intestin

2.2.3. Autres localisations viscérales

3. PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DE LA SOMATOSTATINE

3.1. Action sur l'hypophyse

3.1.1. Hormone de croissance

3.1.2. TSH

3.1.3. Prolactine

3.1.4. ACTH

3.1.5. Les gonadostimulines

3.2. Action sur le système nerveux central

3.3. Action sur le pancréas endocrine

- 3.3.1. Insuline
- 3.3.2. Glucagon
- 3.3.3. Influence globale sur la glycémie
- 3.3.4. Autres actions

3.4. Action de la somatostatine sur le tractus gastro-intestinal

- 3.4.1. Estomac
- 3.4.2. Duodénum et pancréas exocrine
- 3.4.3. Intestin grêle et côlon
- 3.4.4. Le flux sanguin portal
- 3.4.5. La motricité digestive

4. SECRETION ET DUREE DE VIE DE LA SOMATOSTATINE

5. MECANISME D'ACTION CELLULAIRE DE LA SOMATOSTATINE

6. INTERET ET LIMITE DE LA SOMATOSTATINE

7. L'OCTREOTIDE (SANDOSTATINE*)

7.1. Définition et structure

7.2. Spécificité d'action de la SANDOSTATINE* sur la somatostatine naturelle

7.3. Indications officielles de la SANDOSTATINE*

7.4. Applications thérapeutiques de la somatostatine et de ses dérivés dans le traitement du vipome

7.5. Effets secondaires - Surveillance du-traitement par la somatostatine retard

- 7.5.1. Localement
- 7.5.2. Effets secondaires digestifs
- 7.5.3. Influence du traitement sur l'équilibre glycémique
- 7.5.4. Effet cardiovasculaire
- 7.5.5. Effet rebond

7.6. Posologies de la SANDOSTATINE*

III. TRAITEMENT CHIMIOThERAPIQUE

A. LES MONOCHIMIOThERAPIES

1. LA STREPTOZOcINE (ZANOSAR*) ET LES AUTRES NITROSO-UREES

1.1. Introduction

1.2. Structure

1.3. Distribution et excrétion

1.4. Posologie

1.5. Propriétés et action anti-cancéreuse

1.5.1. Action diabétogène

1.5.2. Action anti-tumorale

1.6. Utilisation de la STZ

1.6.1. Les insulinomes

1.6.2. Les gastrinomes

1.6.3. Les tumeurs carcinoïdes

1.6.4. Les glucagonomes

1.6.5. Les P-pomes

1.7. Appréciation des résultats de la STZ dans le vipome

1.7.1. Action sur les symptômes

1.7.2. Action sur la vipémie

1.7.3. Action sur la masse tumorale

1.7.4. Cas cliniques

1.8. Effets secondaires de le STZ et toxicité

1.8.1. Gastro-intestinaux

1.8.2. Rénaux

1.8.3. Hépatiques

1.8.4. Hématologiques

1.8.5. Action diabétogène

1.8.6. Autres effets secondaires

1.9. Chlorozotocine

2. LE 5 FLUORO-URACILE

2.1. Introduction

2.2. Effets thérapeutiques et mode d'utilisation

2.3. Effets secondaires

2.3.1. Digestifs

2.3.2. Autres effets variables

2.4. Résultats dans le traitement du vipome en monothérapie

3. L'EPIDRUBICINE (FARMORUBICINE*)

4. LA DOXORUBICINE (DOXORUBICINE*)

5. LE DETICENE (DTIC)

5.1. Structure et mode d'action

5.2. DTIC et tumeurs endocrines du pancréas

5.3. Posologie

5.4. Effets secondaires

5.4.1. Hématologiques

5.4.2. Digestifs

5.4.3. Généraux

5.4.4. Locaux

5.4.5. Autres

6. L'INTERFERON

6.1. Résultats et modes d'administration dans le vipome

6.2. Effets indésirables du traitement par l'interféron

6.2.1. Les manifestations aiguës

6.2.2. Les manifestations sub-aiguës et chroniques

B. POLY- CHIMIOETHERAPIES

1. STZ SEULE COMPAREE A STZ ASSOCIEE A 5-FU

1.1. Présentation des études

1.2. Discussion

2. COMPARAISON DE L'ASSOCIATION STZ-DOXORUBICINE, STZ-5-FU
OU CHLOROZOTOCINE

IV. TRAITEMENTS ADJUVANTS SYMPTOMATIQUES

1. LES CORTICOIDES

2. L'INDOMETACINE

2.1. Cas clinique

2.2. Discussion

3. LE LITHIUM

4. TRIFLUOROPERAZINE

5. ACIDE NICOTINIQUE

6. UTILISATION D'UN NEUROLEPTIQUE : LE METOCLOPRAMIDE

V. TRAITEMENT PAR EMBOLISATION

1. DEFINITION DE L'EMBOISATION

2. EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS DE L'EMBOISATION

3. DISCUSSION

VI. TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE HEPATIQUE

VII. ASSOCIATION CHIMIOOTHERAPIE-CHIRURGIE

VIII. ASSOCIATION SMS-RETARD et CHIMIOOTHERAPIE

IX. ASSOCIATION OCCLUSION ARTERIELLE HEPATIQUE-CHIMIOOTHERAPIE

X. LES CHIMIOEMBOISATIONS INTRA-ARTERIELLES

XI. LES CHIMIOOTHERAPIES LOCALES

DISCUSSION

I. CONSIDERATIONS PAR RAPPORT A LA CHIRURGIE

II. CONSIDERATIONS PAR RAPPORT AU TRAITEMENT PAR SANDOSTATINE*

III. CONSIDERATIONS PAR RAPPORT A LA CHIMIOThERAPIE

1. EVALUATION DES DIFFERENTS TRAITEMENTS CHIMIO- THERAPIQUES DELIVRES A NOTRE PATIENT

1.1. Evaluation du premier protocole STZ-5FU

1.2. Evaluation du protocole STZ-FARMORUBICINE

1.3. Evaluation du second protocole STZ-5FU

2. EVOLUTION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES EN FONCTION DU TRAITEMENT

3. APPRECIATION DE LA TOLERANCE AU TRAITEMENT

3.1. Tolérance clinique

3.2. Tolérance biologique

IV. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

1. LA CHIMIOThERAPIE LOCALE

2. LA LIGATURE ARTERIELLE HEPATIQUE

3. LA CHIRURGIE DE REDUCTION TUMORALE

4. LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

5. L'EMBOLISATION

6. LA CHIMIOEMBOLISATION INTRA-ARTERIELLE

CONCLUSION

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le vipome est une maladie rare. Moins de deux cents cas ont été recensés depuis la description en 1958 par VERNER J.V. et MORRISON A.B. d'un syndrome associant une tumeur langheransienne à cellules non bêta du pancréas et une diarrhée hydrique profuse avec hypokaliémie.

Il mérite cependant la sollicitude que lui assurent médecins et chercheurs. D'une part, la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques, par une convergence des nouvelles techniques d'investigation, ouvre une voie vers la connaissance des pathologies du système APUD ; d'autre part, "sa prise en charge représente un fascinant défi de par la variété d'alternatives thérapeutiques qu'il nous est donnée d'orchestrer".(MOERTEL C.G., 1987).

Nous suivons, depuis plus de quatre années, un patient septuagénaire présentant un tel syndrome. L'évolution et les aléas de sa maladie, en regard des traitements que nous lui avons proposés, a guidé notre réflexion quant aux nombreuses solutions thérapeutiques en vigueur.

Il nous est apparu indispensable de nous consacrer en premier lieu à des rappels concernant le syndrome de Verner-Morrison. Nous avons fait suivre la présentation de notre cas par l'exposé du large éventail thérapeutique disponible. Enfin, nous nous sommes attachés dans une quatrième partie, à discuter ces choix de traitement notamment dans le souci d'entrevoir une stratégie curative pour notre patient.

**RAPPELS CONCERNANT LE
SYNDROME DE VERNER-MORRISON**

I. HISTORIQUE

Les tumeurs endocrines du pancréas sont restées longtemps méconnues. Même si, dès 1902, on décrit l'adénome endocrine pancréatique, il faudra attendre ces trente dernières années et le développement de nouvelles méthodes d'investigation pour mieux les découvrir.

En 1952, HAWFIELD H.H. et DAISLEY G.W. rapportent chez un enfant l'association d'une diarrhée chronique et d'un ganglioneurome. Cette diarrhée s'était brusquement amendée après l'ablation chirurgicale de la tumeur. Intrigués par ce phénomène, les recherches qu'ils mirent en oeuvre ne leur permirent pas de retrouver l'étiologie des symptômes diarrhéiques.

Trois années plus tard, en 1955, un nouveau syndrome d'hypersécrétion gastrique est révélé par ZOLLINGER R.M. et ELLISON E.C.

C'est enfin en 1958 que VERNER J.V. et MORRISON A.B. nous décrivent les cas de deux patients qui périrent d'une importante diarrhée aqueuse réfractaire avec hypokaliémie associée à une tumeur des cellules non bêta des îlots du pancréas.

Ils révèlent l'absence d'ulcération gastrique, ce qui les conduit à évoquer un nouveau syndrome qu'ils différencient ainsi de celui de Zollinger-Ellison. Ces travaux furent confortés par ceux de MURRAY J.S. (1961) et de son équipe qui établirent l'absence d'hypersécrétion gastrique et d'hypergastrinémie.

MATSUMOTO K.K. dénombre quinze cas semblables en 1966 et emploie pour la première fois le terme de choléra pancréatique par analogie entre ces diarrhées aqueuses et les diarrhées cholériques rencontrées en Asie. En 1967, MARKS I.N., BANK S. et LOUW J.H. ont suggéré l'appellation W.D.H.A. pour Watery Diarrhea Hypokaliemia and Achlorydia qui reste encore très souvent d'usage dans les pays anglo-saxons.

A partir de là, les recherches vont s'orienter vers la mise en évidence du ou des facteurs hormonaux susceptibles de générer la diarrhée. Ainsi il est observé en 1968 une diarrhée profuse dans les suites d'une injection intra-veineuse de sécrétine. Mais le taux sanguin de sécrétine reste normal chez les patients présentant un syndrome de Verner-Morrison.

En 1967, il apparaît que les prostaglandines E2 inhibent la sécrétion gastrique acide chez le chien. Une injection intra-veineuse de prostaglandines E1 et E2 provoque expérimentalement en 1969 des diarrhées sécrétoires profuses, une vasodilatation et un flush.

Le glucagon est à son tour mis en cause par BARBEZAT G.O. qui, en 1971, génère une diarrhée sécrétoire conséquente chez l'homme en lui administrant simultanément de la gastrine et du glucagon. Des manifestations communes au choléra pancréatique sont par ailleurs observées chez des patients porteurs de tumeurs pancréatiques à cellules alpha sécrétant du glucagon telles que l'intolérance au glucose ou les éruptions cutanées.

Nous verrons ultérieurement que d'autres hormones furent mises en cause.

En fait, une étape est franchie lorsque SAID S. I. et MUTT V. isolent en 1970 un polypeptide de vingt-huit acides aminés à partir de l'intestin grêle du porc, chimiquement différent de la sécrétine et du glucagon.

En 1973, BLOOM S.R. , POLAK J.M. et PEARSE A.G.E. mesurent chez six patients présentant un syndrome de Verner-Morrison. des taux anormalement élevés de ce polypeptide. Ils observent en même temps des réactions positives en immunofluorescence sur des coupes de tissus réséqués de ces six patients. En référence à ses propriétés vasodilatatrices, le polypeptide est appelé "Vasoactive Intestinal Peptide" (V.I.P.)

Depuis cette publication de référence, il est généralement admis que le syndrome de Verner-Morrison ou WDHA est bien dû à une hypersécrétion de VIP.

En 1974, SCHWARTZ C.J. et KIMBERG D.V. concluaient que seul le VIP pouvait en stimulant l' adényl-cyclase membranaire entraîner la production d'un deuxième messenger, l'adénosine monophosphatase ou AMP cyclique.

LONG R.G. en 1981 retrouve chez cinquante-deux patients présentant un syndrome de diarrhée aqueuse, et ce, dans tous les cas, une majoration des taux sanguins de VIP, justifiant alors le terme de VIPome ou VIPoma en anglo-saxons. Parce qu'une hypersécrétion de VIP est également révélée pour des tumeurs telles que les ganglioneuroblastomes, on parlera de "vipome pancréatique" pour les tumeurs pancréatiques sécrétant du VIP.

II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

1. LES MOUVEMENTS D'EAU DANS LES CONDITIONS NORMALES AU NIVEAU DU TUBE DIGESTIF

Il est couramment estimé que neuf litres de liquide composé d'aliments et de sécrétions digestives traversent chaque jour le duodénum d'un individu absorbant trois repas réguliers.

Dans des conditions normales, le tube digestif réabsorbe huit à dix litres d'eau par 24 heures avec :

- 6 à 8 litres pour le grêle
- 1 à 2 litres pour le côlon

Seulement 100 à 200 ml échappent à l'absorption et sont éliminés dans les fécès.

Des études (BERNIER J.J., 1984) ont montré que dans des conditions maximales, le côlon pouvait réabsorber jusqu'à cinq litres d'eau par 24 heures.

2. LES MOUVEMENTS D'ELECTROLYTES DANS LES CONDITIONS NORMALES AU NIVEAU DU TUBE DIGESTIF

Le grêle et le côlon réabsorbent respectivement 1000 et 700 mEq de sodium par jour. L'osmolarité fécale reste toujours au moins égale et même bien souvent supérieure à celle du plasma (WRONG O.M., 1965).

Ces chiffres sont en fait indicatifs et pour être valable, le schéma précédent doit être replacé dans des conditions physiologiques dynamiques. En effet, le volume des liquides réabsorbés va dépendre de la nature des aliments ingérés en particulier selon que ceux-ci constituent un bolus hyper, iso ou hypotonique mais également de la nature des nutriments qu'ils contiennent.

Ainsi, les sucres augmentent l'absorption d'eau et de NaCl. Les autres aliments ne semblent pas avoir de pouvoir absorbant ou tout au moins est-il faible. (BERNIER J.J., 1984)

3. LA DIARRHÉE

3.1. Définition de la diarrhée

Il est malaisé de donner une définition précise de la diarrhée. Pour COOPER B.T.(1985), la diarrhée est une modification des habitudes d'exonération dans le sens d'une augmentation du volume et de la fluidité des selles accompagnée souvent d'une augmentation de fréquence par rapport à l'état prémorbide.

3.2. Prévalence de la diarrhée

Une étude de THOMPSON W.G. (1980), dévoile que 2 à 4 % des gens interrogés parmi une population britannique tout venant ont eu un épisode diarrhéique dans les deux semaines qui précèdent le questionnaire. La diarrhée représente en Grande-Bretagne 7,2 % des motifs de consultation en médecine générale et sur 2000 patients se présentant aux consultations externes de gastro-entérologie de l'hôpital de Bristol en 1983, 330 venaient pour diarrhée. (HARVEY R.F., 1983 et COOPER B.T., 1985)

On considère que la maladie diarrhéique est un problème de santé majeur à l'échelon mondial puisque 200 millions d'individus en souffrent chaque jour.

3.3. Classification des diarrhées

Trois types de diarrhées sont à distinguer :

- les diarrhées par réduction de l'absorption
- les diarrhées par exsudation
- les diarrhées par accroissement de sécrétion.

3.3.1. Les diarrhées par réduction de l'absorption

Elles regroupent les diarrhées motrices, les diarrhées osmotiques et les malabsorptions spécifiques.

* les diarrhées osmotiques

Elles résultent de l'ingestion de substances osmotiquement actives, peu ou non absorbées; notamment les hydrates de carbone (lactulose, sorbitol) ou les ions bivalents (sulfates de magnésium ou de soude)

* les diarrhées motrices

Elles sont la conséquence de trois mécanismes :

- une accélération du temps de transit dans le grêle ou le colon , provoquant une réduction du temps de contact entre le contenu intestinal et la muqueuse.
- une diminution du péristaltisme provoquant une stase et une prolifération bactérienne.
- enfin, un remplissage prématuré du côlon.

Elles sont rencontrées dans l'hyperthyroïdie, le cancer médullaire thyroïdien, le syndrome carcinoïdien, le diabète mais aussi après vagotomie ou gastrectomie chirurgicale.

* les malabsorptions spécifiques

L'inhibition de l'absorption d'un ion actif est à l'origine de la diarrhée. Par exemple, la diarrhée chlorée congénitale.

3.3.2. Les diarrhées par exsudation

Des lésions de la muqueuse intestinale telles qu'inflammations ou ulcérations provoquent une perte de protéines, de sang, de débris cellulaires et de mucus qui peuvent alors engendrer une diarrhée.

L'exsudation joue notamment un rôle dans les diarrhées des maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn), dans les cancers digestifs.

3.3.3. Les diarrhées par accroissement de sécrétion

La diarrhée est provoquée par une sécrétion excessive d'eau ou d'électrolytes. Un rôle majeur semble être joué par trois médiateurs intra-cellulaires à savoir l'AMPc, le GMPc et le calcium. (BINDER H.J., 1983)

Il existe de nombreuses étiologies aux diarrhées sécrétoires parmi lesquelles des toxines bactériennes (*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*), des agents sécrétants circulants (V.I.P., prostaglandines, calcitonine, polypeptide pancréatique), enfin les laxatifs (phénolphthaléine).

En fait, dans de nombreuses situations cliniques, plus d'un mécanisme est en cause. Ils apparaissent alors étroitement intriqués.

3.3.4. Aspects cliniques de la diarrhée endocrine

En théorie les symptômes diffèrent selon que le mécanisme est moteur ou sécrétoire.

*La diarrhée endocrine motrice

Elle est souvent d'horaire post-prandial, impérieuse. Le nombre élevé de selles contraste avec un volume fécal global peu augmenté (300 à 500 grammes). Les selles renferment des aliments mal digérés ou ingérés peu de temps avant leur expulsion. Les freinateurs du transit, notamment les opiacés ont une efficacité certaine.

La preuve de l'accélération du transit est apportée par :

- le test au rouge carmin
- le transit baryté

Ce dernier traduisant une accélération du temps de transit dans le grêle, (le temps de transit reste inférieur à une heure trente pour une durée normale de cinq heures), mais aussi parfois dans le côlon. Cet examen objective par ailleurs une opacification précoce du sigmoïde ou du rectum.

*La diarrhée endocrine sécrétoire

FORDTRAN J.S. (1967), a proposé quatre caractéristiques pour la définir:

- un volume des selles liquides supérieur à un litre par jour.
 - une osmolarité fécale pratiquement identique à celle du plasma.
 - cette diarrhée ne cède pas avec le jeûne.
 - l'absence de sang et de pus est relevée dans les selles.
- (il est à noter que la diarrhée sécrétoire des laxatifs cède avec le jeûne).

En conclusion,

La diarrhée endocrine est une diarrhée chronique de type hydro-électrolytique qui relève de deux mécanismes essentiels : le premier moteur, le second sécrétoire.

Le mécanisme moteur, nous l'avons vu, se définit comme une accélération du transit dans l'intestin grêle ou le côlon engendrée par les perturbations endocrines. (On l'illustrera par le syndrome carcinoïdien).

Le mécanisme sécrétoire est induit par la libération par la tumeur d'une substance circulante au pouvoir sécréteur. Ce type de diarrhée est rencontré dans les tumeurs endocrines du pancréas comme les gastrinomes ou les vipomes qui sont l'objet de notre discussion.

III. LE VIP : VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE

1. STRUCTURE

Peptide de 28 acides aminés, de structure proche de celle de la sécrétine, il tient sa dénomination de ses propriétés vasodilatatrices. SAID S.I. et MUTT V. l'a isolé pour la première fois de l'intestin de porc en 1970.

La synthèse du VIP se fait dans les cellules du système endocrinien diffus; elles sont notamment localisées tout le long du tube digestif, mais également au niveau des voies excrétrices du pancréas. L'élaboration est réalisée par des cellules de type D1 et H. 5 (JAMBART S., 1979, JOB J.C., 1981)

SAID S.I. a déterminé la séquence d'acides aminés en 1974. Sont retrouvés 2 (alanine), 5 (acide aspartique), 2 (arginine), 1 (acide glutamique), 1 (histidine), 1 (isoleucine), 3 (leucine), 3 (lysine), 1 (méthionine), 1 (phényl -alanine), 2 (sérine), 2 (thréonine), 2 (tyrosine), et 2 (valine).

L'absence de glycine et de proline permet de différencier le VIP des autres peptides vaso-actifs tels que les kinines ou la substance P. Comme la sécrétine ou le glucagon, il présente une histidine comme acide aminé terminal. Le défaut de glycine associé à la présence d'isoleucine permet de le différencier de ces hormones.

2. MODE D'ACTION

Le VIP tout d'abord considéré comme une hormone gastro-intestinale a vu son rôle de neuro-transmetteur précisé dans un second temps. Sa localisation au niveau des neurones lui assure une large distribution dans l'organisme.

Le VIP agit en activant l'adényl-cyclase. Cette action a été successivement observée au niveau d'homogénats de muqueuse gastrique et duodénale humaine, (SIMON B., 1978), de fragments de muqueuse iléale de lapin et humaine, (SCHWARTZ C.J., 1974), de cellules épithéliales isolées d'intestin grêle de hamster (GAGINELLA T.S., 1978), enfin d'entérocytes de rats et de cryptes coliques épithéliales (DUPONT C., 1980).

L'intestin grêle est le principal organe cible. Le VIP provoque une importante sécrétion active d'eau et d'électrolytes dans le jéjunum et l'iléon. Cette action est dose dépendante (BARBEZAT G.O., 1971; KREJS G.J. et FORDTRAN J.S., 1980).

Le VIP inverse l'absorption nette de NaCl en sécrétion nette. (SCHWARTZ C.J., 1974).

La quantité d'eau qui atteint l'iléon terminal est donc considérablement accrue.

2.1. Action du VIP sur le tube digestif

2.1.1. Action du VIP sur l'intestin grêle

L'intestin grêle est l'organe cible essentiel du VIP. Il agit à deux niveaux, d'une part sur la motricité du grêle, d'autre part sur sa sécrétion.

* Action sur la motricité du grêle

Sur tout son trajet, le tube intestinal est pourvu d'une musculature lisse disposée en deux plans :

- un plan externe constitué de fibres musculaires longitudinales ,
- un plan interne, plus épais, formé de fibres musculaires circulaires.

Entre ces deux couches, se situe le plexus nerveux para-sympathique d'Auerbach où se terminent les nerfs pneumogastriques. Ce plexus est l'élément de l'innervation extrinsèque cholinergique dont l'excitation accroît le tonus, accélère et amplifie les mouvements du grêle .

A l'inverse, les éléments sympathiques issus des nerfs splanchniques sont de type adrénergique, leur excitation affaiblit le tonus pariétal et supprime les mouvements intestinaux.

Les nerfs vagues restent prédominants dans cette double innervation extrinsèque .

L'innervation intrinsèque a pour origine les plexi de Meissner présents dans la sous-muqueuse dont les neurones afférents sensibles sont reliés aux plexi d'Auerbach par des terminaisons cholinergiques .

Le VIP , élaboré dans les corps cellulaires de certains neurones du plexus de Meissner, sert de neuromédiateur pour un système de régulation intestinale différent de celui du système nerveux autonome .

Ces neurones "vipergiques" innervent successivement la muqueuse , la sous-muqueuse, la musculature et les plexi d'Auerbach, (POLAK J.M.,1980),

JANSEN-GOEMANS A. en 1977 , SAID S.I. en 1974 soulignent son rôle d'activation dans la motilité du grêle . L'augmentation de la teneur des cellules musculaires en adénosine mono-phosphate (AMP) induite par la libération de VIP majore le péristaltisme intestinal en accroissant la contractilité des tuniques musculaires .

A l'inverse, parce que le système nerveux sympathique est responsable de phases de relaxation du péristaltisme , certains auteurs ont été amenés à considérer le VIP, de par ses effets sur la musculature intestinale, comme un des inhibiteurs physiologiques et naturels du système adrénergique à cet étage digestif (DUPONT C., NAVARRO J.,1980) .

Pour illustration, les taux tissulaires de VIP ont été étudiés dans certaines pathologies intestinales affectants la motricité:

- il est très abaissé dans les segments ganglionnaires de la maladie de HIRSHPRUNG et pour les adynamies intestinales idiopathiques associées à une hypoplasie des plexi argyrophiles (DUPONT C., NAVARRO J. 1980)

- il est absent pour les hypogénésies globales des plexi nerveux digestifs (DUPONT C., 1980)

- il est fortement majoré pour les hyperplasies des plexi myentériques, c'est à dire dans le cas de ganglioneuromatoses (DUPONT C. et NAVARRO J., 1980)

S'il est maintenant bien connu que le VIP accélère la motricité du grêle, la diarrhée du syndrome de VERNER-MORRISON est avant tout liée à une augmentation du flux intestinal des électrolytes. Comparée à ce phénomène, l'exagération du péristaltisme intestinal apparaît comme secondaire dans les publications.(VERNER J.V., MORRISON A.B. 1958) (MURRAY J.S. 1961)

* Action du VIP sur la sécrétion du grêle

Expérimentalement, le VIP perfusé par voie veineuse est à l'origine d'une abondante sécrétion d'eau et d'électrolytes dans le jéjunum et l'iléon de l'homme. (KREJS G.S. 1980)

Ainsi, pour une perfusion de 100 micro mol./kg/heure de VIP, l'absorption de potassium est diminuée. Le mouvement des autres électrolytes n'est pas modifié. Avec 200 micro mol./kg/heure, l'absorption d'eau, de Na⁺, et de Cl⁻ est considérablement abaissée.

A 400 micro mol./kg/heure, l'absorption d'eau et de sodium est totalement inhibée et le chlore est sécrété contre un gradient électro-chimique. Le VIP n'influence pas l'absorption de bicarbonates.

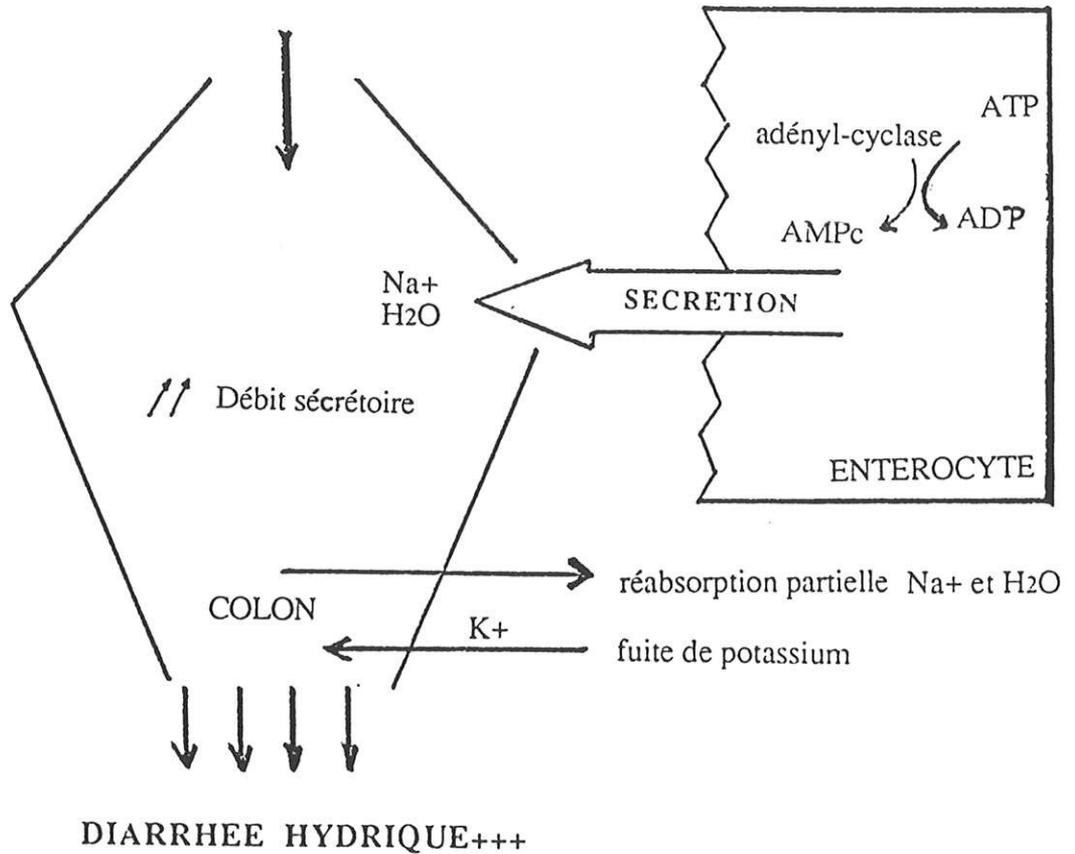
Cette expérience montre combien le degré d'hypersecretion hydro-chlorhydrique est fonction de la quantité de VIP libérée dans la circulation. Ces effets sont rapidement réversibles dès que cesse la perfusion. La demi-vie du VIP est estimée à 2, 3 minutes. (SAID S.I. 1986)

L'étude des effets du VIP sur les cellules intestinales en culture met en évidence l'action directe du polypeptide sur l'entérocyte. Ces effets s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques situés sur la membrane baso-latérale de l'entérocyte.

Au niveau de l'entérocyte, le VIP a une action comparable à celle de l'entérotaxine produite par le vibron cholérique (DUPONT C. 1980) . Ainsi, en activant l'adényl-cyclase des cellules épithéliales intestinales, il induit une augmentation de la concentration en adénosine 3'5'monophosphatase cyclique : AMP-cyclique. (BARBEZAT G.O. 1971, SCHWARTZ C.J. 1974)

A son tour, l'AMP-cyclique est à l'origine d'une hypersécrétion liquidienne à tous les niveaux de l'intestin grêle. (FRIESEN S. 1982, DUPONT C. 1984, LABURTHE M. 1988, O'DORISIO T.M. 1989)

Mécanisme d'action du VIP sur un organe cible : l'intestin grêle



Ce pouvoir d'induction d'activités enzymatiques et les taux d'AMPc retrouvés dans l'épithélium intestinal après stimulation par de la sécrétine, des prostaglandines E1 comme E2, ont été comparés par DUPONT C. en 1980. Ils ont toujours été très inférieurs à ceux dosés après stimulation par le VIP. Ainsi, après mise en contact des entérocytes avec ce peptide, les taux d'AMPc sont multipliés par 4 en 5 minutes, par 16 en 20 minutes.

L'accélération de la synthèse de l'adényl-cyclase dans la muqueuse intestinale induite par une surproduction de VIP apparaît comme un des facteurs essentiels dans la genèse de ce type de diarrhée aqueuse.

* Etude des différents sites de sécrétion

Les sites de sécrétion ont été identifiés par des épreuves de perfusion intestinale. (RAMBAUD J.C. 1975, KREJS G.S. 1977, RUSKONE A. 1981)

- Au niveau duodéno-jéjunal

Le flux hydro-électrolytique est légèrement augmenté au niveau de l'angle de TREITZ mais les sécrétions digestives hautes ne semblent pas contribuer de manière significative à cette augmentation.

- la sécrétion gastrique acide basale ou stimulée est normale ou réduite
- le contenu biliaire est abondant mais la teneur en sels biliaires est faible alors que celle en bicarbonates est élevée
- l'excrétion d'eau et d'électrolytes dans le duodénum à partir du pancréas exocrine à l'état basal ou après stimulation par la sécrétine reste normale.

Il semble bien que la muqueuse duodénale elle-même soit responsable de l'excès de liquide traversant la jonction duodéno-jéjunale.

- Au niveau de l'intestinal grêle

Des mesures effectuées à l'entrée du jéjunum et de l'iléon terminal ont montré que l'intestin grêle était le siège d'une sécrétion majeure. Le jéjunum proximal sécrète essentiellement du sodium et du chlore alors que le reste sécrète du potassium et des bicarbonates.

- Au niveau du côlon

L'eau et le sodium ne sont jamais sécrétés par le côlon. L'absorption du côlon est soit normale, soit réduite. Par contre, la sécrétion de potassium est toujours très augmentée et représente la moitié des pertes fécales en potassium. On enregistre également une perte de chlore évoluant en parallèle avec le potassium. Une perte de bicarbonates peut entraîner un pH fécal de 8. (RUSKONE A. 1981)

2.1.2. Action du VIP sur l'estomac

Comme sur l'intestin grêle, le VIP a un rôle sur la physiologie motrice, et sur la physiologie sécrétoire de l'estomac.

* Action sur la motricité de l'estomac

Le VIP exerce une action myorelaxante sur le muscle gastrique.

* Action sur la sécrétion gastrique acide

L'hypochlorydrie ou l'achlorydrie est le caractère sémiologique fondamental qui vient opposer le vipome au syndrome de ZOLLINGER-ELLISON. Elle appartient pour les auteurs à la définition même du syndrome de choléra pancréatique.

Nous rappelons que la sécrétion survient en réponse à la stimulation réflexe des nerfs vagues suivie de la libération d'une hormone excitatrice : la gastrine. Le VIP joue le rôle d'un puissant antagoniste de la sécrétion de gastrine en inhibant sérieusement la sécrétion d'histamine. (BARBEZAT G.O. 1971)

L'absence d'hypersécrétion gastrique basale ou provoquée est constamment relevée chez les patients présentant un vipome. Cette achlorydrie résiste à des injections d'histamine ou de pentagastrine.

Nous citerons pour illustration les travaux de JANSEN-GOEMANS A. et ENGELHARDT J. qui ont démontré en 1977 l'impossibilité d'accroître la sécrétion gastrique acide chez un patient présentant un vipome en dépit d'administrations répétées de pentagastrine. Ceci est à nouveau souligné par RAMBAUD J.C. en 1987 après stimulation exogène par pentagastrine ou histamine.

Le pouvoir du VIP a également été comparé à celui du Gastric Inhibitory Peptide (G.I.P.) chez l'animal par VILLARD H.V. en 1976. Le VIP apparaît comme un bien meilleur inhibiteur de la production de suc gastrique induite par l'alimentation que le G.I.P.

Dans les suites d'une exérèse tumorale complète, la sécrétion acide revient à la normale. Une phase transitoire d'hypersécrétion par effet rebond est parfois observée. (LOPEZ V.M. 1970, VERNER J.V. et MORRISON A.B. 1974)
JAFFE B. en 1986 décrit un ulcère hémorragique digestif imputable à l'hypersécrétion acide transitoire de l'effet rebond.

Le caractère fonctionnel de cette hypochlorydrie est confirmé par l'absence d'atrophie des glandes fundiques à la biopsie.

2.1.3. Action du VIP sur le côlon

A l'état physiologique normal, le gros intestin a une activité moindre que le grêle. Le caecum et le côlon droit sont presque entièrement passifs et ne sont remplis que par l'activité de l'iléon. Un réflexe gastro-colique intervient après chaque repas et fait progresser son contenu jusqu'au côlon pelvien. Le gros intestin sécrète un mucus et réabsorbe normalement de l'eau, du sel, et du glucose.

En cas de sécrétion inappropriée de VIP, les volumes iléaux sont considérablement augmentés. A l'hyperproduction hydro-électrolytique produite par l'intestin grêle, le côlon répond en accroissant sa capacité de réabsorption d'eau et de sodium. Mais, il excrète en contre-partie du potassium et des bicarbonates (MATUCHANSKY C. 1975). RAMBAUD J.C. et MODIGLIANI R. 1975 comparent les débits iléaux et fécaux d'un patient présentant un vipome. Ils estiment la réabsorption colique à 72,5 % du volume iléal.

Pour SORBA Y. (1985) un hyperaldostérionisme secondaire interviendrait sur les échanges hydro-électrolytiques du côlon distal en réponse à l'hypovolémie. Cette lutte contre la perte d'eau, de sodium et de chlore ne pourrait se faire sans aggraver les déperditions de potassium et de bicarbonates.

2.2. Action du VIP sur l'absorption

Dans la majorité des cas de diarrhée motrice, la fonction d'absorption de l'intestin grêle est indemne.

Cependant, chez quelques patients ont été retrouvées des atrophies villositaires dont l'origine serait une malabsorption chronique des protéines et des graisses due à un déficit permanent du cycle entéro-hépatique des sels biliaires. La perte fécale d'acide biliaire diminue la quantité totale de bile réabsorbée au niveau de la vésicule, elle entraîne une insuffisance digestive protéique et une réduction de l'absorption des lipides. (UDALL J.N. 1976)

Au total, l'intestin apparaît donc comme l'organe cible du VIP. Celui-ci provoque une importante sécrétion active d'eau et d'électrolytes dans le jéjunum et l'iléon qui est dose-dépendante. (BARBEZAT G.O. 1971, KREJS G.J. et FORDTRAN J.S. 1980)

La responsabilité du VIP dans la genèse de la diarrhée est patente par son caractère reproductible en pratiquant des perfusions intra-veineuses de VIP. Il n'existe en général ni maldigestion, ni malabsorption.

Pour LABURTHE M. (1984), d'autres facteurs hormonaux tels que le PHI (Peptide Histidine Isoleucine) ou le PHM (Peptide Histidine Methionine), même s'ils ont une affinité moindre pour les récepteurs, sembleraient jouer un rôle non négligeable dans la diarrhée du choléra pancréatique.

2.3. Action du VIP sur le pancréas

2.3.1. Sur la fonction exocrine

Le VIP stimule la sécrétion pancréatique exocrine (GRENIER J.F. 1978). Il augmente le débit sécrétoire d'eau et de bicarbonates et majore ainsi le volume de suc pancréatique sécrété. Globalement, la concentration en bicarbonates augmente (RAMBAUD J.C. 1979, FAHRENKRUG J. 1980). Son effet est ainsi en partie superposable à celui de la sécrétine. (DOMSCHKE S. 1977)

2.3.2. Sur la fonction endocrine

Le VIP stimule la libération du glucagon (VISSER P.A. 1979). Il a le même pouvoir d'induire la glycogénolyse et la lipolyse d'où son action hyperglycémisante.

2.4. Action sur la vésicule biliaire

Le VIP a des effets myorelaxants sur les fibres musculaires lisses de la vésicule biliaire (BLOOM S.R. 1978). NYBERG B. en 1989 démontre que la perfusion expérimentale de VIP par voie intra-veineuse induit la production d'une bile riche en bicarbonates. De la même façon, JAFFE B. en 1986 note une augmentation du volume biliaire de 65% et une augmentation de la production de bicarbonates de près de 250%.

Pour B. NYBERG (1989) la production de lipides biliaires n'étant pas modifiée, leur concentration diminue de près de 40% . Au contraire, l'excrétion des électrolytes se majore de 50 à 70%. La concentration biliaire de Na⁺ et de K⁺ demeure inchangée.

2.5. Actions du VIP sur le muscle lisse

2.5.1. Au niveau du territoire vasculaire

Le VIP est responsable d'une vasodilatation dose-dépendante quel que soit le territoire vasculaire intéressé (SAID S.I. 1979).

Le VIP a été localisé par UDDMAN R. en 1978 au niveau des fibres nerveuses qui innervent les vaisseaux sanguins. Par un effet myorelaxant sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux, le VIP est un vaso-dilatateur puissant responsable de flushes. Ces flushes mis en évidence par des perfusions expérimentales de VIP disparaissent lorsque la perfusion se prolonge.

En clinique , les bouffées vaso-motrices accompagnent 20% des vipomes décrits (FAHRENKRUG J. 1980). Pour O'DORISIO T. M. (1985) , ils traduiraient des pics sécrétoires de VIP de la tumeur.

A forte concentration , la chute des résistances périphériques peut être telle qu'elle devient responsable d'une baisse de la pression artérielle et d'une élévation de la fréquence cardiaque. (OTTESEN B . 1985). Ce pouvoir hypotenseur peut être considérable. Ainsi, des états de choc ont été décrits après l'exérèse des tumeurs sécrétant conjointement du VIP et de la noradrénaline. La clearance de la noradrénaline étant supérieure à celle du VIP, le taux résiduel circulant de VIP reste élevé de manière isolée après l'ablation tumorale. Il en résulte une hypotension suffisamment sévère pour nécessiter des mesures de réanimation immédiate. (TAYLOR A.R. 1977, MODLIN I.M. 1978)

Pour JANSEN-GOEMANS A.(1977) la survenue de crises hypo- ou hypertensives lors de la mise en observation de patients porteurs de tumeurs à sécrétion mixte, se développe en fonction de l'hormone prédominante excrétée.L'auteur déclare que l'action hypotensive du VIP peut être considérée comme antagoniste aux effets des catécholamines, non seulement sur la vascularisation intestinale mais également sur le flux sanguin systémique.

SAID S.I. en 1970 révèle la majoration du débit cardiaque et du flux sanguin artériel . MITCHELL C.H., 1976, décrit un effet inotrope positif du VIP stimulant la contractilité du myocarde .

2.5.2. Autres actions sur le muscle lisse

Le VIP favorise une relaxation du sphincter oesophagien inférieur (DOMSCHKE W. 1978, UDDMAN R. 1978) et nous l'avons vu, de la vésicule biliaire (JANSSON R . 1978) . Il est à l'origine d'une inhibition de la motricité gastrique et d'un effet contracturant sur la couche musculaire longitudinale de l'intestin.

2.6. Actions sur l'appareil respiratoire

SAID S.I. et MUTT V., 1970 , sont les seuls à notre connaissance à avoir étudié les effets du VIP sur l'appareil respiratoire de l'animal. Il accroît à la fois la fréquence et le volume courant, créant ainsi une hyperpnée . L'accroissement du volume respiratoire est estimé à 30%.

2.7. Autres effets du VIP

L'hypervipémie et l'hypovolémie provoquent une hypersécrétion de rénine à l'origine d'un hyperaldostérionisme secondaire induisant une majoration des pertes potassiques (O ' DORISIO T.M. 1989).

Le VIP stimule la glycogénolyse et la lipolyse hépatique (O'DORISIO T.M 1989). Le VIP a un effet hypercalcémiant (RAMBAUD J.C. 1979) imputable à une activité ostéolytique (O'DORISIO T.M. 1989) . Cette hypercalcémie reste transitoire (MAKLOUF G.M. 1974).

IV. DISCUSSION QUANT A LA RESPONSABILITE DU VIP DANS LE SYNDROME DE VERNER-MORRISON

De la description par VERNER J.V. et MORRISON A.B. (1958) du syndrome de diarrhée aqueuse à la découverte du VIP, diverses substances circulantes se sont vues attribuer un rôle dans la genèse d'un tel syndrome . La mise en évidence du VIP n'a pas entraîné l'unanimité scientifique quant à sa responsabilité . Récemment encore, des auteurs ont mis en doute le choix du VIP, ou ont proposé de lui associer d'autres médiateurs.

1. LE GLUCAGON

Cette hormone a été suspectée relativement tôt. Des manifestations communes avec le choléra pancréatique ont été observées chez des patients présentant des tumeurs pancréatiques à cellule alpha sécrétant du glucagon, telles que l'intolérance au glucose , ou les éruptions cutanées.

BARBEZAT G.O., 1971, reproduit d'importantes diarrhées sécrétoires chez l'homme en lui injectant simultanément de la gastrine et du glucagon.

Un rôle d'inhibition de la sécrétion gastrique acide est venu conforter cette hypothèse.

2. LA SECRETINE

WORMSLEY en 1968 observe une diarrhée profuse après injection intraveineuse de sécrétine . Elle induit par ailleurs une dilatation vésiculaire avec augmentation de la sécrétion biliaire. La bile est alors riche en bicarbonates et en chlore , pauvre en sels biliaires. La sécrétine inhibe la sécrétion gastrique acide, elle est à l'origine d'une importante stimulation de sécrétion pancréatique exocrine.

Cependant , les taux plasmatiques de sécrétine restent normaux chez la plupart des patients atteints du syndrome de Verner-Morrison (JAFFE B.M. 1976).

3. LES PROSTAGLANDINES

Leur mise en cause tient là aussi au fait que la symptomatologie du WDHA a été reproduite après leur administration en perfusion (JAFFE B.M. 1986). Elles sont connues pour inhiber la sécrétion acide gastrique chez le chien et pour entraîner des diarrhées sécrétoires profuses, des flushes, des vaso-dilatations .

Les prostaglandines E1 et E2 activent les processus sécrétoires intestinaux par stimulation de l'adénylcyclase chez le rat. Elles bloquent de l'eau et des électrolytes dans l'intestin du hamster. (MATUCHANSKY C. 1973) (RAMBAUD J.C. MODIGLIANI R. 1975) (JAFFE B.M. , CONDON S. 1976)

Dans son étude, JAFFE B.M. relève une augmentation pathologique des taux sériques de prostaglandine E chez huit patients sur vingt-et-un atteints d'un choléra endocrine. Peu de choses sont connues quant à la signification exacte de cette hyperprostaglandinémie.

4. LES CATECHOLAMINES

Des taux élevés de catécholamines ont été dosés dans les urines de plusieurs patients présentant un syndrome WDHA (MASON G.A. 1957) (VOORHESS M. L. 1962) (KOQUT M.D. 1962) (GREENBERG A.E. 1959)

5. LE POLYPEPTIDE PANCREATIQUE (PP)

Sécrété normalement par les cellules des îlots de Langherans , le polypeptide pancréatique est composé de 36 acides aminés . POLAK J.M. a montré qu'environ 50% des patients atteints d'une tumeur endocrine du pancréas avaient un taux plasmatique de P.P. élevé (supérieur à 300 picomol./ litre). Parmi ces tumeurs endocrines pancréatiques, c'est dans les vipomes qu'est le plus souvent rencontrée une élévation de P.P. , tant au niveau plasmatique que dans les extraits tumoraux . ADRIAN T.E. l'estime à 74% des cas. (ADRIAN T.E. 1978) (ADRIAN T.E. 1986) (LUNDQUIST G. 1978) (POLAK J.M. 1976)

6. PEPTIDE HISTIDINE METHIONINE (PHM) ET PEPTIDE HISTIDINE VALINE (PHV)

De récentes études ont mis en cause le VIP en tant que médiateur majeur de la diarrhée du WDHA . Pour FAHRENKRUG J. (1986) et YIANGOU Y. (1987) les taux sériques de PHM et PHV sont supérieurs au taux sérique de VIP chez des patients présentant un syndrome de Verner - Morrison.

Les concentrations médianes de VIP, PHM et PHV sont établies respectivement dans leur étude à 200, 500 et 1500 picomol., reflétant en fait leur taux différents de clearance métabolique qui sont de 0,8 , 6,5 et 45 minutes.

En outre , pour SPOKES R.A., 1989, l'administration de PHV à des rats a des effets majorés sur le transport d'eau et d'électrolytes par rapport au VIP.

CALAM J. , 1990, s'est livré plus récemment à une étude sur six patients, trois hommes et trois femmes , présentant une diarrhée sévère et une libération tumorale des trois peptides VIP, Peptide Histidine Methionine (PHM) et Peptide Histidine Valine (PHV).

Lorsque ces trois peptides sont administrés chez l'homme à des taux similaires, le VIP seul entretient une majoration marquée des exonérations iléales.Ce phénomène est observé alors que les taux de VIP tendraient à baisser. Les taux de Peptide Histidine Methionine (PHM) et Peptide Histidine Valine (PHV) ne sont généralement pas des médiateurs importants de la diarrhée des WDHA. Ils pourraient jouer un rôle patent pour certaines tumeurs qui en sécrètent des concentrations élevées. Par ailleurs , les réponses intestinales différent chez le rat et chez l'humain. Ainsi, chez l'homme, le VIP a l'action la plus puissante , le Peptide Histidine Valine (PHV) est le moins puissant des trois.

Pour J. CALAM, le PHM et le PHV seraient des agonistes faibles des récepteurs au VIP des entérocytes.

PHM, PHV, et VIP seraient trois peptides dérivés du même précurseur, le préprovasoactive intestinal peptide. (BLOOM S.R. 1983, FAHRENKRUG J. 1987, LINDER S. 1987)

Le VIP jouerait le rôle primordial dans la diarrhée sécrétoire du WDHA Syndrome. Le PHLlike (Peptide Histidine Isoleucine) ou PHM de même distribution que le VIP et d'action très voisine serait constamment associé à la sécrétion de VIP en cas de vipome.

7. AUTRES SUBSTANCES

De nombreuses autres substances ont été mises en cause dont la calcitonine (RAMBAUD J.C. , 1978), le Gastric Inhibitory Polypeptide (BJORK J.T.1974) et la gastrine (GRAHAM O.M , 1975).

En fait plusieurs de ces substances peuvent être sécrétées simultanément avec le VIP. SCHMITT M.G. en 1975 publie le cas d'une sextuple sécrétion incluant le VIP, la sécrétine, le glucagon, l'entéroglucagon, la calcitonine et la sérotonine. Pour BOISSEL P. 1985, le syndrome clinique relève fréquemment des effets synergiques de ces hormones.

V. AUTRES TUMEURS SECRETRICES DE VIP

1. TUMEURS SECRETANT DU VIP DANS L'ENFANCE (DAVIES R.P. 1990)

Les tumeurs de la crête neurale sécrétant du VIP sont peu communes . Elles demeurent néanmoins une étiologie à envisager lors des diarrhées incoercibles de l'enfance.

DAVIES R.P. présente dans sa publication une série de 28 cas de jeunes patients ayant des tumeurs de la crête neurale, dont 19 ganglio-neuroblastomes et 9 ganglioneuromes. 68% des tumeurs avaient une localisation abdominale para-vertébrale justifiant pour l'auteur l'initiation des recherches tumorales dans cette zone de l'organisme. La présence de calcifications para-vertébrales à l'abdomen sans préparation, d'une dilatation marquée de l'intestin chez un enfant souffrant d'une diarrhée incoercible doit faire suggérer le diagnostic d'une tumeur de la crête neurale sécrétrice de VIP.

Une localisation thoracique peut-être mise en évidence à l'occasion d'un cliché thoracique.

DUPONT C. (1984) souligne que la présence de VIP en quantité abondante dans les ganglioneuromes, les neuroblastomes (d'origine nerveuse sympathique) est logique puisque le VIP est un neuro-transmetteur peptidergique présent au sein de la majorité des cellules nerveuses et notamment celles du système nerveux autonome.

En 1952, HAWFIELD H.H. et DAISLEY G.W. décrivent l'association d'une diarrhée incoercible avec une tumeur de la crête neurale de l'enfant.

En 1963 , ROSENSTEIN B.J. et ENGELMAN K. présentent une revue de littérature consacrée à 18 enfants .

Même si dans un premier temps, les tumeurs de la crête neurale furent considérées comme non fonctionnelles , il apparut à la fin des années 1950 que la majorité des neuroblastomes sécrétaient des catécholamines. Leurs métabolites pouvaient être recherchés dans les urines. Chez la plupart des patients porteurs d'une tumeur de la crête neurale et présentant une diarrhée chronique, des taux élevés de catécholamines furent ainsi mesurés. Ces hormones furent considérées comme étant quasiment responsables de la diarrhée. Cette hypothèse fut mise en doute en 1962 par STICKVER G.B. et HALLENBERG G.A. qui retrouvèrent des taux élevés de catécholamines chez des patients indemnes de syndrome diarrhéique. En 1973, BLOOM S.R. suggère que le VIP est en cause.

La diarrhée chronique est une complication des tumeurs de la crête neurale rapportée dans moins de 10% des cas (pour ROSENSTEIN B.J. , en 1963 : 9%) (pour WILLIAMS T.H. en 1972 : 7%)

2. REMARQUE : Quelques cas de carcinomes pulmonaires sécrétant du VIP ont été rapportés.

VI. EPIDEMIOLOGIE DU VIPOME

Le vipome est classé parmi les tumeurs endocrines pancréatiques les plus rares si l'on excepte les somatostatines (BOSQUET F. 1987). Ainsi moins de 200 cas analogues ont été rapportés depuis la description en 1958 du syndrome par Verner-Morrison.

Ils surviennent à tout âge y compris chez l'enfant et le vieillard mais le pic de fréquence se situe dans la quatrième décennie de la vie avec un âge moyen de survenue établi à 47 ans .(CHARLEUX. H. 1982, RAMBAUD J.C. 1979).

L'incidence est estimée à 1 cas pour 10 millions d'habitants et par an . BOISSEL P. et PROYE Ch. ont colligé 14 cas en France dans le rapport présenté au 87ème congrès Français de chirurgie en 1985.

La maladie est le plus souvent retrouvée chez les femmes . Une prédominance féminine a été notée avec trois femmes pour un homme.(LONG en 1981 rééquilibrerait ces chiffres en faisant part de seulement 54% de femmes touchées par la maladie, en fait la plupart des auteurs rehaussent ce taux à 65%).

Des antécédents familiaux sont très rarement retrouvés en tous les cas beaucoup plus exceptionnels que pour les gastrinomes. Les vipomes pancréatiques entrent rarement dans le cadre d'une polyendocrinopathie type NEM I (moins de 10% des cas).

Les antécédents familiaux de tumeurs endocriniennes se rencontrent dans environ 10% des cas (BOISSEL P. PROYE Ch. 1985) (adénome parathyroïdien, gastrinome chez un ascendant ou un membre de la fratrie).

Leur existence doit faire évoquer une adénomatosose polyendocrinienne (CHARLEUX H. 1982)

VII. SYMPTOMATOLOGIE

1. CLINIQUE DU VIPOME

1.1. La diarrhée

Caractéristique et constante, elle représente le maître symptôme de la clinique du vipome.

On ne la décrit jamais glairo-sanglante ni grasseuse mais bien aqueuse, d'un aspect comparable à celui de l'urine. Les émissions de selles diarrhéiques ne sont pas rythmées par les apports alimentaires. Un horaire particulier n'est pas relevé dans les observations.

L'évolution se fait par poussées entrecoupées de rémissions partielles ou complètes. Une diarrhée continue et constante semble signer l'évolution de la tumeur vers la malignité.

Une étude de PESSAYRE D. en 1973 portant sur 48 cas nous apprend qu'à l'époque la diarrhée évoluait depuis 32 mois en moyenne avant le diagnostic de vipome avec des chiffres extrêmes allant de trois semaines à quatorze ans.

Une durée record de 34 ans est rapportée par SUDRE Y. en 1980.

Le diagnostic est généralement établi à l'occasion d'une poussée, le volume des selles par 24 heures est alors de trois litres ou plus et il n'est pas rare de relever un volume quotidien de selles avoisinant les dix litres. RAMBAUD J.C. et MODIGLIANI R. rapportent même en 1975 le cas d'un patient présentant une diarrhée équivalente à 16 litres de selles par jour.

La fréquence des exonérations est habituellement supérieure à dix pouvant atteindre 20 à 25 selles par jour. (Etude de RAMBAUD J.C. et HAUTE-FEUILLE M. en 1986 réalisée sur 52 cas)

Le principal diagnostic différentiel évoqué devant une telle diarrhée est une maladie des laxatifs. Les biopsies réalisées à l'occasion de diarrhées chez les vipomes ne montrent pas d'atteinte anatomique du grêle ou du côlon.

1.2. Les autres signes digestifs

Des douleurs abdominales et des vomissements peuvent accompagner la diarrhée. La fosse iliaque droite est parfois gargouillante. Il n'est pas rare de palper une hépatomégalie métastatique.

1.3. Les signes généraux

Un amaigrissement souvent conséquent est corrélé à des signes de déshydratation sans signe de malabsorption.

1.4. Les signes cutanés

Des phénomènes de flushes sont fréquemment observés en rapport avec l'action vaso-dilatatrice du VIP. Les oedèmes ne sont pas rares.

1.5. Les signes neuro-psychiques

Variés, ils surviennent plus particulièrement au décours de poussées diarrhéiques et semblent corrélés aux désordres hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hypercalcémie et déshydratation). Ils regroupent des parésies, des tétanies des crampes enfin des troubles psychiques à type de somnolence ou encore d'état confusionnel.

D'autres signes cliniques sont parfois relevés. On les retrouve dans l'étude suivante de PESSAYRE D.(1973) regroupant la séméiologie du vipome.

Signes digestifs

- diarrhée chronique dans	100% des cas.
- vomissements	50%
- douleurs abdominales	35,4%
- hémorragie aiguë	0,4%
- masse épigastrique	0,4%
- hépatomégalie	12,5%
- splénomégalie	0,2%

Signes généraux

- amaigrissement	89,6%
- déshydratation	83%
- polyurie	20,8%
- fièvre	14,6%

Signes neuropsychiques

- parésies	25%
- tétanies	12,5%
- crampes	6,2%
- troubles psychiques	18,7%

Signes cutanés

- flushes	23%
- pigmentation	12,5%
- oedèmes	8,3%

2. ANOMALIES BIOLOGIQUES

2.1. Perturbations hydroélectrolytiques

Le profil biologique habituellement rencontré se résume en une déshydratation extra-cellulaire accompagnée d'une acidose métabolique et d'une hypokaliémie.

2.1.1. L'hypokaliémie

Les pertes de potassium dans les selles peuvent atteindre 350 meq par 24 heures.

SUDRE Y. en 1980 les quantifie à 300 mmol par litre de selles en moyenne avec des extrêmes allant de 30 à 800 mmol par litre.

En conséquence, les chiffres kaliémiques s'abaissent gravement. PESSAYRE D. (1973) mesure la kaliémie à 1,87 mmol / litre en moyenne chez sa cohorte de patients. SUDRE Y. (1980) l'estime à 2,2 mmol / litre.

De telles carences en potassium induisent des troubles graves de la conduction et du rythme cardiaque à l'origine de nombreux décès.

2.1.2. Métabolisme phospho-calcique

Les mesures biologiques relèvent une hypercalcémie chez un tiers des patients. Fréquemment associée à une hypophosphatémie, elle est à rapporter à l'action directement hypercalcémiant du VIP.

En remarque, les observations montrent qu'une hypercalcémie persistant après l'ablation tumorale doit faire rechercher un dysfonctionnement des glandes parathyroïdes dans le cadre d'une néoplasie endocrine multiple.

2.1.3. Acidose métabolique et hyperchlorémie

L'acidose est fréquente malgré l'hypokaliémie qui s'accompagne plus souvent d'alcalose.

2.2. Perturbations de la glyco-régulation

Si un diabète patent est parfois constaté, on observe plus souvent une simple diminution de la tolérance glucidique avec notamment une perturbation de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale. Une insulinothérapie transitoire est parfois nécessaire.

VIII. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1. ORIGINE EMBRYOLOGIQUE DES CELLULES

Dans les années soixante , on a pu observer que les cellules endocrines du tube digestif avaient des caractéristiques cytochimiques communes avec des cellules de glandes bien définies et avec les cellules neuro-ganglionnaires (FRIESEN S.R. 1963).

A partir de là, il a été suggéré qu'une partie du système nerveux autonome et du système endocrine pouvaient être cytologiquement parlant regroupées dans un système neuro-endocrine diffus.

C'est PEARSE A.G.E. en 1974 qui définit les caractéristiques histochimiques communes à toutes ces cellules introduisant du même coup la notion de concept APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylase)

Il relève ainsi sept caractéristiques histochimiques , à savoir :

- 1 - un contenu élevé en amines fluorogènes
- 2 - une captation des précurseurs d'amines
- 3 - la présence d' amino-acides décarboxylases utilisés pour la conversion des pré-curseurs d'amine en amines.
- 4 - une immuno-fluorescence spécifique

Une teneur élevée en :

- 5 - groupe carboxyl au niveau de la chaîne latérale
- 6 - estérases et ou cholinestérases non spécifiques
- 7 - alphaglycéro-phosphate déshydrogénase

L'existence de ces caractéristiques communes plaide en faveur d'une même origine embryologique, en particulier le neuro-ectoderme . (PEARSE A.G.E. 1976).

Divers polypeptides sécrétés par les cellules APUD ont été retrouvés à la fois au niveau du cerveau et du tractus digestif.

TAPIA J.F. en 1981 et SCHMECHEL D. en 1978 soulignent qu'un grand nombre de ces tumeurs dérivées de cellules APUD tant à l'étage du tube digestif que du tube neural contiennent un taux élevé d'un enzyme cellulaire , l'énolase spécifique neuronale ou ENS.

Les cellules endocrines du pancréas qui appartiennent donc au système APUD sont caractérisées par leur capacité à capter et décarboxyler les précurseurs des amines biogènes (dopa- 5 - hydroxy-tryptophane) . Ainsi , les vipomes développés au dépens des cellules endocrines pancréatiques s'intègrent dans le cadre plus large du système APUD.

C'est en s'appuyant sur un tel concept que BOSQUET F. établit en 1987 la pathogénicité de ces tumeurs à sécrétion hormonale.

Par le fait, les précurseurs des cellules APUD sont en mesure de synthétiser n'importe quelle hormone peptidique. En acquérant leur maturité, ces cellules élaborent des enzymes, les peptidases, qui clivent des pro-hormones de haut poids moléculaire en peptides appropriés à la fonction sécrétoire normale de la cellule, tout en réprimant les autres possibilités sécrétoires.

Pour LIPS C.J.M. (1978), les néoplasies s'accompagnent d'une différenciation cellulaire à l'état de précurseur avec perte de l'activité peptidasique. Les cellules retrouveraient par là même un potentiel pluri-sécrétoire.

BAYLIN S.B. en 1980 émet plus largement l'hypothèse que la plupart des cellules de l'organisme, qu'elles appartiennent ou non au système APUD se différencient en cas de processus néoplasique non seulement sur le plan structural mais aussi sur le plan fonctionnel leur permettant ainsi de produire des hormones peptidiques.

Les vipomes appartiennent donc à la pathologie du système APUD. Ils peuvent s'associer à l'atteinte d'autres systèmes tissulaires dérivés de la crête neurale rentrant alors dans le cadre des APUDomatoses. Ils peuvent également être associés, mais rarement, à d'autres tumeurs endocrines réalisant alors une polyadénomatoase de type I.

Cela rend donc essentiel une enquête familiale, et un dosage systématique des autres polypeptides du système APUD, même devant un tableau clinique parfois monomorphe.

2. ASPECT MACROSCOPIQUE DES VIPOMES

Les lésions pancréatiques en cause peuvent se constituer sous la forme d'un adénome bénin, d'un carcinome ou d'une micro-adénomatoase (VIGOUROUX N. 1978). Nous envisagerons ultérieurement les localisations primitives extra-pancréatiques qui recouvrent environ 16% des vipomes selon SAID S.I. et FALOONA G.R. (1975).

Pour J.C. RAMBAUD (1970, 1979) la localisation pancréatique est le plus souvent unique (79,5 % des cas). Elle est rarement multiple (7,25 % des cas). Il a été observé une polyadénomatoase dans 13,25 % des cas. La localisation caudale pancréatique est franchement prédominante.

MARTIN E. en 1975 relève une tumeur de plus de 3 cm de diamètre dans 78 % des cas. Ces tumeurs très souvent hypervascularisées sont de couleur blanc grisâtre à rouge sombre. Elles peuvent être bien limitées et d'exérèse facile avec une pseudo-capsule ou au contraire infiltrantes sans limitation nette, rendant la chirurgie malaisée.

En 1980, MARCHAL X. décrit une énorme tumeur atteignant 15 cm. Ces volumineuses tumeurs sont souvent le siège de zones de nécrose ischémique.

La consistance est à son tour variable , tantôt homogène et molle, tantôt ferme et hétérogène.

La malignité reste l'éventualité la plus fréquente tous types histologiques confondus (62,5 % des cas selon une étude de MARTIN E. en 1975).

Les critères de malignité ne sont en aucune façon cytologiques . En fait, seule l'existence de métastases ganglionnaires ou hépatiques permet de l'affirmer (THOMPSON WG. 1984) . La fréquence de malignité du vipome se situe après celle du glucagonome et du somatostatinoïde mais avant celle du gastrinome, du P-pome et de l'insulinome. L'extension extra-pancréatique résulte le plus souvent d'un envahissement des chaînes ganglionnaires lymphatiques drainant le pancréas ou d'un envahissement métastatique le plus généralement hépatique. De rares métastases osseuses ont été décrites dans la littérature .

L'embolie des cellules tumorales se fait donc vers les vaisseaux sanguins ou lymphatiques péri-tumoraux.

Des lésions associées sont parfois relevées comme une dilatation de l'intestin grêle ou du côlon , une distension de la vésicule biliaire.

3. MICROSCOPIE OPTIQUE

Les vipomes sont des tumeurs à cellule non bêta. Leur structure histologique propre est sans particularité si on la compare à celles des autres tumeurs endocrines du pancréas ou du tube digestif en général.

MARTIN E. et DUBOIS F. en 1974 décrivent un réarrangement trabéculaire de cordons massifs à cellules régulières évoquant des structures histologiques de type carcinoïde.

A son tour , WILLIAMS E.D. en 1980 observe des cellules disposées en travées anastomotiques, intriquées à un réseau capillaire sanguin et à un stroma fibroblasto-collagénique partiellement hyalin.

Le stroma est de type vasculaire sinusoidal ; des lacunes hémorragiques sont fréquemment relevées. Il est à noter que cette hypervascularisation tumorale facilite la mise en évidence artériographique.

Les tumeurs volumineuses contiennent parfois des zones de sclérose développées sur des phénomènes de nécrose ischémique préexistante.

4. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

La présence intracytoplasmique de granules de sécrétion confirme qu'il s'agit de tumeurs de cellules endocrines. Ces grains de sécrétion ont une abondance , une forme et une taille variées. Leur aspect changeant en fonction du ou des peptides stockés peut se montrer caractéristique dans les stades matures.

Ainsi, LONG R.G. recense en 1981 deux populations.

- La première renferme des grains arrondis et denses, ils sont homogènes et cernés par un halo clair .
- La seconde est constituée de grains plus volumineux et allongés, de densité variable, sans halo périphérique.

Cet auteur isole deux familles de grains parmi la première population.

- Ceux d'un diamètre de $169,26 \pm 42,57$ nm à sécrétion de VIP.
- Ceux d'un diamètre supérieur estimé à $189,54 \pm 42,55$ nm à sécrétion de polypeptide pancréatique ou P.P.

En fait , en marge de ces études , il est utile de souligner que la plupart des granules endosécrétoires rencontrées au sein des cellules tumorales demeurent anonymes par un défaut de maturation.

5. L'IMMUNO-CYTOCHIMIE

L'immuno-cytochimie avec l'utilisation d'anticorps anti-peptide est un outil essentiel pour définir et localiser les tissus tumoraux . Elle relègue au second plan les techniques histochimiques.

IX. METHODES DIAGNOSTIQUES DU VIPOME

1. DOSAGE PLASMATIQUE DU V.I.P.

Le plus souvent , des valeurs plasmatiques élevées de VIP suffisent à établir le diagnostic de vipome. (DUPONT C. 1984; MITCHELL S.J. et BROOM S.R. 1978)

En pratique , le sang (5ml) est recueilli par ponction veineuse le plus souvent sur héparine avec ou sans inhibiteur des enzymes protéolytiques. Ce sang est centrifugé à froid . Le plasma séparé, congelé dans les quinze minutes qui suivent est conservé à la température de - 20° C jusqu'au dosage.

Le VIP s'avérant résistant aux diverses manipulations , il n'apparaît pas nécessaire de pratiquer plusieurs prélèvements. Pour certains auteurs, en fait le catabolisme du VIP lui confère une demi-vie très courte . Il est rapidement dégradé par les enzymes protéolytiques comme la trypsine ce qui implique des difficultés de dosages.

En France , la méthode de dosage a été mise au point par le Dr BESSON (unité INSERM 55 du Dr ROSSELIN). Il s'agit d'un dosage radio-immunologique utilisant du V.I.P. marqué à l'iode 125 et un anti-corps de lapin spécifique permettant la détection de taux supérieurs à 50 pg / litre c'est à dire largement au dessous des taux rencontrés au cours des vipomes.

BLOOM S.R. et POLAK J.M. en 1982 ont publié une étude dans laquelle ils ont comparé les taux plasmatiques et les taux tumoraux de VIP par rapport à des témoins .

Sur 62 malades atteints de W.D.H.A., le taux plasmatique de VIP est de 203+/-17 p mol / litre contre 3,4 +/-0,5 pmol / litre chez 41 témoins.

Cette augmentation plasmatique est parfaitement corrélée avec les taux de VIP mesurés dans les extraits tumoraux : 619 +/- 95 pmol / g de tumeur pancréatique contre 33 +/- 8 p mol / g de pancréas sain.

Le caractère volontiers pluri-sécrétoire de ces tumeurs incite également à doser d'autres peptides sécrétés par le pancréas.

L'élévation de la vipémie demeure spécifique du syndrome de Verner-Morrison (BLOOM S.R., POLAK J.M. 1976).

Aucune élévation de VIP n'a été jusque là constatée dans la maladie de Crohn (DUPONT C. 1984), la colite ulcéreuse (FAIRCLOUGH P.D. 1976) , l'insuffisance pancréatique, la malabsorption (SAID S.I. 1979), les syndromes diarrhéiques des neuropathies diabétiques , la sprue tropicale , le cancer médullaire de la thyroïde , le syndrome de Zollinger-Ellison , la maladie des laxatifs, le colopathie fonctionnelle.(SAID S.I. 1979)

SAID S.I. et FALOONA G.R. ont décrit en 1974 , une élévation de VIP dans la cirrhose non confirmée depuis. Une augmentation de la VIPémie a été rapportée dans les ischémies intestinales (MODLIN I.M. 1978) et dans des chocs hémorragiques (SAKIO Y. 1979) . Les taux ne sont pas modifiés en post- prandial (MITCHELL S.J. 1978) .

2. MARQUEURS TUMORAUX

Trois marqueurs tumoraux peuvent être recherchés pour la diagnostic précoce , l'*Enolase Neurone Spécific* (ENS) l' Hormone Gonadotrophique Chorionique (HCG) et ses sous unités alpha et bêta , le polypeptide pancréatique (PP). Pour PRINZ R.A. en 1983, la recherche simultanée de ces trois substances dans les cancers du pancréas endocrine est positive dans 62 % des cas pour au moins un des trois.

- l'E.N.S. enzyme isomère de l'énolase glycolytique est présente dans toutes les cellules neuro-endocriniennes . Une valeur élevée de l'ENS est commune dans 50 à 60 % des cancers du pancréas endocrine.

- l'H.C.G. et ses sous-unités alpha et bêta : 60 à 80 % des cancers du pancréas endocrine ont une augmentation des taux d'HCG et de ses sous-unités. L'élévation préférentielle de la sous-unité alpha ou bêta est controversée.

- Le P.P. : globalement , son taux basal paraît moins souvent élevé dans les tumeurs endocrines du pancréas en comparaison des deux autres marqueurs, mais sa fréquence de positivité serait plus élevée pour les vipomes et les glucagonomes. Pour FRIESEN S.R. (1983), il s'agit surtout d'un marqueur sensible des patients à risque de néoplasie endocrinienne multiple de type I. Un taux basal élevé (multiplié par 3) est constamment retrouvé chez les patients ayant une néoplasie endocrinienne multiple avec tumeur insulaire.

3. METHODES DE LOCALISATION TUMORALE

Contrairement à d'autres tumeurs insulaires pancréatiques de petite taille et parfois multiples, donc de mise en évidence délicate, les vipomes de par leur volume souvent considérable (supérieur à 3 cm de diamètre dans 4 cas sur 5) et de par leur unité sont assez aisés à détecter. Dans la plupart des cas , le recours à des examens non invasifs suffit au diagnostic.

Rq : La taille tumorale est peut être surestimée par le retard du diagnostic.

3.1. L'échographie abdominale

C'est un examen non invasif de première intention mais non contributif dans 20 % des cas du fait d'interpositions gazeuses ou de l'obésité du patient . Positive dans 75 % des cas , elle permet certainement de localiser les tumeurs d'un diamètre supérieur à 3 cm. On trouve alors une tumeur arrondie ou ovalaire, bien délimitée et hypoéchogène par comparaison au tissus pancréatique voisin. La tumeur semble la plus difficile à mettre en évidence dans sa localisation caudale. (GUNTHER R.W. 1983)

L'échographie recherche également les métastases hépatiques ou ganglionnaires. Elle est utilisée en per-opératoire.

3.2. La tomодensitométrie abdominale avec injection de produit de contraste

Elle est positive dans au moins 75 % des vipomes . Cet examen objective un "blush" vasculaire tumoral.

3.3. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (STARK D.D. 1983)

Elle permet notamment de distinguer les tumeurs endocrines des structures rétropéritonéales.

3.4. L'artériographie coelio-mésentérique

Les tumeurs du pancréas endocrine sont hypervascularisées. L'utilisation de techniques d'hypersélectivité et de soustraction (artériographie hypersélective avec soustraction d'image) augmente la valeur localisatrice de l'examen qui est positif dans plus de 75 % des cas.

3.5. Echo-endoscopie digestive

Parfois, le bilan ne permet pas la mise en évidence d'une tumeur pancréatique. Il convient alors d'évoquer une tumeur extra-pancréatique pouvant être responsable du syndrome de choléra endocrine avant d'envisager une laparotomie exploratrice. La diffusion métastatique est parfois de révélation tardive. Toute tumeur doit être considérée comme potentiellement maligne et demande une surveillance au long cours.

PRESENTATION DU CAS

PRESENTATION DU CAS

Monsieur X..., âgé de 71 ans, est adressé pour la première fois en février 1989 à un service de gastro-entérologie par son médecin traitant parce qu'il présente depuis bientôt sept mois une diarrhée permanente, ni glaireuse, ni sanglante associée à un amaigrissement de 5 Kg.

Parmi ses antécédents médico-chirurgicaux, il est seulement relevé un diabète non insulino-dépendant connu depuis 1973 traité initialement par sulfamides hypoglycémiant avec adjonction secondaire de biguanides . Il n'est pas signalé d'antécédent personnel ou familial de tumeur endocrine . Une intoxication tabagique est quantifiée à 12 années -paquets.

A l'examen d'entrée, le patient présente une maigreur marquée. La palpation abdominale est normale. Une échographie abdominale relève des nodules hépatiques qualifiés de suspects. Cette observation est complétée par un examen tomодensitométrique. Il objective des multiformations tumorales intra-hépatiques évoquant des lésions secondaires. La recherche d'une néoplasie primitive fait pratiquer une fibroscopie gastrique ainsi qu'une coloscopie sans avancée diagnostique.

La sortie de Monsieur X est décidée en accord avec son médecin traitant devant l'évolution dépressive de son humeur. Un traitement par insulinothérapie a été introduit. Un rendez-vous de consultation est programmé ultérieurement.

Deux mois plus tard, le patient est hospitalisé en urgence pour une altération profonde de son état général. Cliniquement, sa diarrhée chronique hydrique est aggravée par des vomissements; il présente une anorexie et un état cachectique. Ses examens biologiques font état d'une hypokaliémie sévère établie à 1,8 meq. par litre. Le fécalogramme réalisé sur trois jours retrouve un poids moyen des selles estimé à 500 g. dont 96% d'hydratation. La perte sodée est de 112 m.eq. par 24 heures , la perte potassique de 35 m.eq. par 24 heures . Le dosage de VIP est à 1,38 ng par ml pour une normale du laboratoire inférieure à 0,25 ng par ml. Les valeurs des hormones thyroïdiennes, la gastrine, la sérotonine, les catécholamines urinaires sont normales .

Les échographies abdominales successives confirment la présence de métastases hépatiques ; la tête et le corps du pancréas apparaissent sains . La queue du pancréas n'est pas visualisée . Deux examens tomодensitométriques réalisés à un mois d'intervalle sont contradictoires puisque le premier est en faveur d'une tumeur de la queue du pancréas, le second d'une tumeur de la tête .

L'intervention chirurgicale est décidée . Elle est précédée par une préparation médicale associant une réanimation hydro-électrolytique, réalimentation par voie parentérale, puis entérale corrélée à des injections sous-cutanées de SANDOSTATINE* . Une diminution du volume et de la fréquence des selles est observée . Le poids du patient se majore de 7 kg pour s'établir à 49 kg .

L'intervention chirurgicale est réalisée le _____ par voie double sous-costale . Elle confirme l'existence d'une tumeur de la queue du pancréas mesurant 5cm sur 3 cm . Elle envahit la veine splénique, des adénopathies satellites sont prélevées. La tête du pancréas est macroscopiquement normale et lors de l'échographie peropératoire . L'estomac est oedématié, atone, de taille supérieure à la normale . Des lésions métastatiques disséminées et de petite taille sont observées au niveau hépatique .
Le geste opératoire consiste en une spléno-pancréatectomie caudale et une pyloroplastie . La section du pancréas est réalisée au confluent spléno-mésaraïque. Les suites opératoires sont simples .

A l'examen anatomo-pathologique, la pièce opératoire est un fragment de 5 x 3 x 2 cm. qui présente deux nodules blanchâtres indurés à la section et reliés à leur tour par un tissu blanchâtre induré .
A la périphérie, un nodule bien limité, d'aspect ganglionnaire très ferme et blanc mesure 1,2 cm de diamètre . A l'examen microscopique, il s'agit d'une prolifération de cellules claires comportant un cytoplasme très clair à noyau central assez régulier et ovoïde . Ces cellules sont le plus souvent groupées en cordon, rarement en massif . Le stroma est fibreux, dense; il n'est pas observé d'élément inflammatoire à ce niveau . La périphérie tumorale est infiltrée par de multiples filets nerveux . La paroi des vaisseaux sanguins est infiltrée par des cellules tumorales . La coloration de Grimélius est discrètement positive au niveau de ces cellules tumorales . De fins granules colorés en brun sont observés dans le cytoplasme .
A la périphérie de la tumeur, trois adénopathies sont envahies. Ces métastases présentent une architecture sensiblement différente de celle de la tumeur avec notamment de nombreuses images glandulaires et un stroma peu abondant, sans sclérose .
Les ganglions de la chaîne splénique , (1,5 x 1 x 1 cm), ont un aspect hyperplasique avec follicules réactionnels . Leur centre est germinatif, volumineux, sans infiltration tumorale . La rate est indemne .

A partir de ces premiers résultats, l'anatomo-pathologiste propose le diagnostic de carcinome endocrine du pancréas avec présence de métastases ganglionnaires compatibles avec un vipome malin .

L'étude histo-chimique met en évidence de façon nette le VIP au niveau des cellules tumorales .La gastrine, la sérotonine, l'insuline, la somatostatine sont retrouvées également . Les réactions avec le glucagon et la calcitonine sont négatives .

Dans les suites de l'exercice tumorale, une franche amélioration clinique est relevée . Le traitement par SANDOSTATINE* est interrompu . Le sujet mène alors une existence normale pendant 14 mois environ . Il séjourne notamment au Maroc. En fait, Mr X...n'est pas totalement asymptomatique pendant cette période puisque quelques épisodes de selles diarrhéiques sont signalés .

Le 5 Novembre 1990, Mr X... est hospitalisé en urgence dans un service de gastro-enterologie parce qu'il présente une sévère altération de l'état général . Ses diarrhées se sont à nouveau franchement installées et se majorent régulièrement depuis deux mois .

A l'admission dans le service, le patient est très asthénique. Son état de conscience est normal . Il présente une diarrhée hydrique avec des selles toutes les deux heures environ compliquée par des vomissements .

Le bilan ionique réalisé en urgence signale un effondrement de la kaliémie à 2,5 mmol par litre . Par ailleurs, la natrémie est à 135 mmol par litre, glycémie à 22,4 mmol par litre, urémie à 11,2 mmol par litre et la créatinémie à 126 micro.moles par litre . La perte de selles est estimée à 4 litres par 24 heures . Un bilan évolutif de la maladie est réalisé :Le foie est hétérogène à l'échographie , le pancréas mal visualisé.

L'examen tomодensitométrique fait état de nombreuses hypodensités prédominant dans le lobe droit hépatique .

Un traitement par SANDOSTATINE* est introduit à la posologie initiale de 200 micro.grammes par jour en 2 administrations corrélé à une réanimation hydro-électrolytique .Une baisse du volume des selles est notée de manière significative. Cependant, la conservation de cette amélioration des symptômes implique une majoration régulière des posologies de SANDOSTATINE* pour atteindre 1000 micro.grammes trois fois par jour .

Avec de telles posologies, la diarrhée reste imparfaitement contrôlée . Aussi, un mois après l'admission du patient, une chimiothérapie est instituée .Elle associe 500 mg par mètre carré et par jour de Streptozocine soit 800 mg par jour et 500 mg par mètre carré et par jour de 5 fluoro-uracile administrés pendant cinq jour par la voie d'un système implantable de type port-a-cath .

Au total, 6 cures du même type sont administrées jusqu'au mois de Juillet 1991. La tolérance au traitement est bonne du point de vue clinique et biologique .Un abaissement progressif des besoins en insuline est constaté . L'efficacité clinique de l'association est remarquable et l'amendement des exonérations hydriques est total . Ainsi, 15 jours après l'administration de la première cure, le patient est en bon état général, son poids est stable à 59-60 kg . Il ne présente pas de selles diarrhéiques.

A l'échéance de ces six cures, l'état clinique du patient est considérablement amélioré . Les diarrhées sont totalement amendées . Le bénéfice se traduit par une prise de poids . Le dosage de la vipémie et l'examen tomодensitométrique des métastases hépatiques sont en accord avec la régression des manifestations cliniques de la maladie .

Un scanner cranien réalisé au mois de juillet 1991 fait état d'un aspect séquellaire atrophique de la région sylvienne droite et de la région pariéto-temporale droite pouvant traduire un antécédent d'accident vasculaire cérébral .

En septembre 1991, Mr. X... va bien . Il signale une fatigabilité des membres inférieurs; son diabète est équilibré avec 18 unités d'insuline par jour .Il exonère 2 selles moulées par jour .

En janvier 1992, six mois après la dernière cure de chimiothérapie, le patient ne présente aucun trouble digestif . Ses besoins en insuline restent stables . Ses proches signalent une irritabilité dans son comportement .

En mars 1992, une amyotrophie quadricipitale est mise en évidence à l'occasion d'une consultation .Il est décidé une hospitalisation en mai pour l'explorer et réaliser un bilan évolutif .

A cette occasion, une asthénie modérée surtout d'ordre musculaire est relevée . L'examen neurologique montre une aréflexie des membres inférieurs et des lésions talonnières douloureuses sont imputées à des soins de pédicurie .Le ionogramme sérique est normal .L'hémoglobine glycosylée à 10,5% traduit un mauvais équilibre de son diabète .

La prolactine, la thyrocalcitonine, le PTH sériques sont dans les valeurs de la normale de même que les dérivés méthoxylés prélevés trois jours de suite, la cortisolémie prélevée à 8 heures, le taux de cortisol libre urinaire, le dosage de T4L et TSH, la testostéronémie, FSH et LH enfin .

L'électromyogramme est en faveur d'une polyneuropathie bilatérale à topographie dispersée pouvant correspondre à une multinévrite .

En juin 1992, le diabète est équilibré .

En septembre 1992, le patient est de nouveau hospitalisé devant une réapparition de la diarrhée résistante à des traitements par IMODIUM* .

Il n'y a ni amaigrissement, ni anorexie .La palpation abdominale est normale .Le patient ne présente pas de flush ni de céphalées .La kaliémie est à 3,8 m.mol par litre .Le dosage du VIP est à 33 pg par ml .

La radiographie pulmonaire est normale .

La tomодensitométrie hépatique montre avant et après injection des images nodulaires intra-hépatiques avec prise de contraste hétérogène .Il n'y a pas d'ascite, pas d'adénopathie associée . Le diabète est déséquilibré .

La reprise des symptômes, la confirmation au scanner d'images plus nombreuses et plus volumineuses par rapport aux examens précédents fait envisager une évolution hépatique .

Il est alors décidé d'initier un traitement par STZ et épirubicine (FARMORUBICINE*) selon le protocole suivant :

-la STZ est administrée de J1 à J5 à la posologie de 500 mg par mètre carré soit 880 mg par jour,

-la FARMORUBICINE* est administrée à J1 et J21 à la posologie de 50 mg par mètre carré soit 88 mg par jour .

Ce protocole est destiné à être répété toutes les six semaines .Un traitement anti-émétique par SOLUMEDROL* et par ZOPHREN* est associé .

La première cure est administrée le 16 novembre 1992 .Six cures sont prévues .

A J5 de la première cure, la diarrhée cesse . Cependant , l'intercure est marquée par des troubles du transit allant jusqu'à 5 à 6 selles par jour .

La seconde cure est initiée le 28 décembre 1992 .

A J21 de la seconde cure, une diarrhée persistante est transitoirement améliorée par la prise d'IMODIUM* .Un amaigrissement de 1 kg est relevé .

Le 15 février 1993, la diarrhée chronique s'aggrave avec 6 à 8 selles quotidiennes hydriques .Le patient est très asthénique .L'amaigrissement est quantifié à 4 kg .

Après ces deux cures et compte tenu de la persistance des symptômes , le protocole est jugé inefficace chez Mr X...

La SANDOSTATINE* (Acétate d'octréotide) est de nouveau introduite à la posologie de 50 à 100 micro g. sous-cutanée toutes les huit heures .Il persiste des épisodes dysentériques nocturnes, aussi elle est augmentée à 200 micro.g trois fois par jour .

En février 1993, une nouvelle association de chimiothérapie est prescrite incluant du 5 fluoro uracile (FLURO-URACILE*) à la posologie de 500 mg par mètre carré soit 850 mg par jour de J1 à J5 et 850 mg de J1 à J5 de ZANOSAR* (STZ) .Malgré une ampoule de ZOPHREN* associée, le traitement est mal toléré du point de vue digestif .

Pendant la première intercure, début mars 1993, le patient est hospitalisée pour une hypokaliémie engendrée par des diarrhées. A sa sortie, la fréquence des exonérations est ramenée à deux selles quotidiennes.

La seconde cure est administrée du 15 mars au 19 mars. Le patient reçoit alors 600 micro.g par jour de SANDOSTATINE* administrés en 3 fois. Son diabète est contrôlé par seulement 10 unités d'INSULATARD* .

La troisième cure enfin est délivrée début mai 1993. Le patient est en bon état général ; son poids est stable notamment . La fréquence de ses selles est passée de 8 à 2 par jour .Un nouvel antidiarrhéique, le TIORFAN* est prescrit à la posologie de 3 gélules par jour .

TRAITEMENT

I. TRAITEMENT CHIRURGICAL DES VIPOMES

1. INTRODUCTION

La chirurgie occupe une place essentielle dans le traitement du vipome. L'acte opératoire, lorsqu'il permet l'exérèse tumorale, est à l'origine d'une disparition souvent complète du syndrome diarrhéique.

JAFFE B.M. précise en 1987 les bases chirurgicales du traitement des tumeurs produisant des hormones digestives :

- 1 - la confirmation du diagnostic histologique .
- 2 - le traitement des symptômes et des manifestations cliniques .
- 3 - la prévention des complications induites par l'hormone et/ou la tumeur .
- 4 - selon les possibilités ,la résection de la tumeur elle-même .

Il insiste sur la nécessité d'une préparation préopératoire poussée pour assurer la survie du patient. Compenser le déficit hydro-électrolytique, rétablir l'équilibre acido-basique, faire céder si possible la diarrhée par des traitements à base d'indométacine, corticoïdes, somatostatine retard, sont donc impératifs avant l'acte chirurgical .Un traitement par anti-H₂ péri-opératoire doit prévenir la survenue de rebonds d'hypersécrétion et occasionnellement d'une ulcération aiguë digestive haute dans les suites de la résection tumorale .

2. TECHNIQUE

2.1. Voie d'abord chirurgical

Il apparaît capital de disposer d'une voie d'abord large permettant une exploration complète de la cavité abdominale. BOISSEL P. (1985) préconise l'incision bilatérale sous-costale joignant l'extrémité des 11èmes côtes, convexe vers le haut .

2.2. Bilan tumoral

L'exploration manuelle de principe de l'étage sous-méso-colique est indispensable afin de ne pas méconnaître un pancréas aberrant situé sur le grêle, une tumeur ectopique mésentérique, ovarienne ou de Meckel. La loge rétro-péritonéale est explorée à la recherche d'un ganglio-neurome, en particulier chez l'enfant :

Toutes les chaînes ganglionnaires juxta-pancréatiques sont explorées et la nature des ganglions est précisée par l'examen histologique pratiqué en extemporané. Une palpation soigneuse de la surface hépatique se fait en quête de nodules. La mise en évidence du vipome est réalisée après une bonne exposition de la glande pancréatique. L'exploration sera, si possible, complétée par une échographie per-opératoire à la recherche de lésions multifocales. (BOISSEL P. ,1985)

2.3. L'exérèse tumorale

Les formes d'exérèse pancréatiques sont fonction du volume de la tumeur, de sa localisation et de son extension loco-régionale.

La pancréatectomie segmentaire gauche est indiquée en cas de vipome bien localisé de la queue. Certains auteurs réalisent une spléno-pancréatectomie de gauche à droite.

Une tumeur céphalique, plus rare, ou une tumeur très étendue implique une duodéno-pancréatectomie. (BOISSEL P.1985)

Lorsque la tumeur n'a pu être mise en évidence et notamment lorsque les marqueurs tumoraux (VIP) sont positifs, l'hypothèse de macro-poly-adénomatose justifie une pancréatectomie élargie de gauche à droite. (RAMBAUD J.C.,1979)

Chez les patients ayant une tumeur non résécable mais aussi présentant des métastases hépatiques, la simple réduction du volume tumoral a souvent entraîné une amélioration symptomatique (NAGORNEY D.M.,1983).

2.4. Chirurgie extra-pancréatique

Les métastases hépatiques peuvent faire l'objet d'une exérèse localisée (NAGORNEY D.M. 1983) ou d'une hépatectomie réglée (RAUTUREAU J.1984). Un cathéter artériel en vue d'une chimiothérapie est parfois mis en place.

Il faut noter que 10% des tumeurs diarrhéogéniques sont ectopiques. Ces tumeurs ont été rapportées à l'étage des glandes surrénales, des chaînes sympathiques, du rétropéritoine et du poumon.

En opposition aux lésions pancréatiques, les lésions ectopiques se révèlent moins agressives. Ainsi, moins de 10% ont des métastases à la laparotomie (LONG R.G.,1981).

3. CONCLUSION

Au total, la chirurgie est le traitement le plus efficace, de l'avis de tous les auteurs, elle permet souvent un amendement complet du syndrome diarrhéique. Seulement, elle n'est pas toujours réalisable en raison de l'extension locale de la lésion ou de sa malignité.

Dans ces circonstances, une exérèse palliative par pancréatectomie totale ou sub-totale reste justifiée dans un souci de réduction tumorale. Elle s'accompagne le plus souvent d'une disparition ou d'une amélioration de la symptomatologie et rend alors le traitement médical complémentaire plus efficace.

Cette stratégie de réduction tumorale est d'autant plus valable si l'on se réfère à la lente évolutivité des VIPomes. Il apparaît ainsi également légitime de procéder à l'exérèse des métastases hépatiques lorsqu'elles sont résécables.

II. TRAITEMENT PAR LA SOMATOSTATINE ET SES DERIVES

1. INTRODUCTION

Cinq ans après la mise en évidence d'un facteur hypothalamique susceptible d'inhiber la sécrétion d'hormone de croissance, Paul BRAZEAU du groupe de recherche R. GUILLEMIN isole en 1973 à partir de cellules hypophysaires en culture, un tétradécapeptide cyclique : la somatostatine.

En quelques années, la somatostatine ou S.R.I.F. (Somatotrope Release Inhibiting Factor) se voit attribuer un rôle essentiel dans la régulation des sécrétions digestives exocrines et endocrines avec en arrière plan des perspectives thérapeutiques intéressantes .

2. LOCALISATION DE LA SOMATOSTATINE

Isolée initialement dans la région hypothalamique, la somatostatine a été par la suite isolée au niveau de nombreux organes.

2.1. Au niveau du système nerveux

2.1.1. Le système nerveux central

Des études de distribution régionale dans le cerveau du rat nous apprennent que l'hypothalamus renferme 28% de la somatostatine présente à l'étage cérébral, le cortex cérébral 22%, le septum et l'aire pré-optique 18% , le thalamus 12%, le tronc cérébral 11% et la moelle épinière enfin le plus faible pourcentage.

2.1.2. Le système nerveux périphérique

La somatostatine est connue pour être présente au niveau du plexus myentérique d'Auerbach. Elle serait impliquée dans la perception de la douleur et de la température au niveau du nerf trijumeau. On la rencontre parmi d'autres structures nerveuses ganglionnaires, la rétine, les nerfs périphériques en général .

2.2. Localisation en dehors du névraxe

2.2.1. Le pancréas

A ce niveau, la somatostatine est présente d'une part au niveau des cellules D-insulaires, d'autre part au niveau des terminaisons nerveuses pancréatiques. Chez l'homme, les cellules D sont connues pour être éparpillées dans les îlots et pour être en contact étroit avec d'autres types de cellules insulaires. Elles se situent plus exactement en couronne intermédiaire entre les zones centro-insulaires à cellules B insulino-sécrétante et la margelle périphérique à cellules A glucagono-sécrétantes.

2.2.2. L'estomac et l'intestin

Les cellules D sont présentes dans la muqueuse au sein de la partie moyenne des glandes . L'antrum gastrique abrite au sein du tractus digestif la plus grande densité de cellules D suivi par ordre décroissant par le duodénum, le jéjunum, l'iléon et le côlon .

Par le jeu des prolongements cytoplasmiques, les cellules D ont des contacts étroits avec les cellules de voisinage et plus particulièrement les cellules à gastrine, entéroglucagon, sécrétine et cholécystokinines. Elles sont toutes inhibées par la somatostatine.

L'immuno-réactivité à la somatostatine n'est cependant pas uniquement localisée dans ces types de cellules endocrines. Elle se retrouve également dans les fibres vagales et les terminaisons nerveuses de la sous-muqueuse et des plexi nerveux myentériques.

Nous avons déjà rencontré avec le VIP cette dualité à la fois neuraxique et digestive.

2.2.3. Autres localisations viscérales

La somatostatine a été mise en évidence au niveau des cellules para-folliculaires de la thyroïde et sous forme d'éléments isolés au niveau de la rate, du thymus, des ganglions lymphatiques, des glandes salivaires, des ovaires et des reins. En sont complètement dépourvus le coeur, les poumons, la vessie, les glandes surrénales, les testicules et l'utérus .

3. PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DE LA SOMATOSTATINE

La somatostatine appartient au groupe des peptides messagers chimiques trans-cellulaires qui proviennent du système APUD. L'ensemble des cellules APUD présentes dans le tractus gastro-intestinal constitue le système endocrine gastro-entéro-pancréatique. La plupart des peptides sécrétés par ce système sont à la fois impliqués dans des processus de neuro-transmission et dans de nombreux mécanismes régulateurs.

La distribution ubiquitaire de la somatostatine et des récepteurs somatostatinerigues délimite son large champ d'action. Il s'exerce sur des appareils et des fonctions physiologiques variées : l'axe hypothalamo-hypophysaire, le système nerveux, le système endocrinien et le tractus gastro-intestinal .

Les propriétés physiologiques de la somatostatine sont globalement inhibitrices.

3.1. Action sur l'hypophyse

3.1.1. Hormone de croissance

Sa sécrétion est fortement inhibée par la somatostatine. Si le taux basal d'hormone de croissance n'est pas modifié dans la matinée, une perfusion de somatostatine supprime les variations circadiennes en particulier le pic de sécrétion survenant pendant le sommeil. La sécrétion stimulée est également inhibée. La somatostatine abaisse significativement les taux sériques d'hormone de croissance chez l'acromégale.

3.1.2. Hormone thyroïdienne (TSH=Thyroid Stimulating Hormone)

Une perfusion de somatostatine abolit l'élévation nocturne de TSH et la sécrétion de TSH induite par la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) chez le sujet normal, l'acromégale et l'hypothyroïdien.

3.1.3. La prolactine

La somatostatine n'a pas d'effet sur les taux de base ou stimulés chez le sujet normal. Elle diminue les taux plasmatiques de certains acromégales.

3.1.4. A.C.T.H. (Adreno Corticotropic Hormone)

Chez le sujet normal, sous l'influence de somatostatine, il n'y a pas de modification du taux basal ou de la réponse d'ACTH au stress. Par contre une nette diminution est relevée en cas de maladie de Cushing ou de syndrome de Nelson.

3.1.5. Les gonadostimulines

La somatostatine n'a aucune action sur la LH (Luteinising Hormone) ou la FSH (Follicule Stimulating Hormone).

3.2. Action sur le système nerveux central

La somatostatine a des effets inhibiteurs ou activateurs sur l'activité électrique neuronale mais, parce qu'elle ne passe pas la barrière hémato-méningée, cette action n'apparaît que lors de l'injection intra-ventriculaire.

3.3. Action sur le pancréas endocrine

La somatostatine sécrétée par les cellules delta des îlots de Langerhans exerce une action inhibitrice sur les cellules alpha et bêta de ces mêmes îlots qui sécrètent respectivement le glucagon et l'insuline.

3.3.1. Insuline

Les sécrétions basale et stimulée sont inhibées. Un effet rebond suit l'arrêt de perfusion de la somatostatine.

3.3.2. Glucagon

Les sécrétions basales et stimulées sont inhibées. La chute des taux sériques de glucagon est franche pour les glucagonomes. La somatostatine agit directement sur les cellules alpha. Le glucagon stimule la sécrétion de somatostatine.

3.3.3. Influence globale sur la glycémie

Parallèlement à l'action sur l'insuline et le glucagon, un abaissement de la glycémie est relevé chez le sujet normal comme chez le diabétique. L'hyperglycémie post-prandiale n'apparaît pas. Le test de tolérance au glucose est amélioré.

La somatostatine influence la glycémie non pas en perturbant la néoglycogénèse hépatique mais surtout en inhibant la sécrétion endogène de glucagon.

3.3.4. Autres actions

La gastrine, le pancréozymine, le VIP, l'entéroglucagon, le GIP, le polypeptide pancréatique et la sécrétine sont inhibés.

3.4. Action de la somatostatine sur le tractus gastro-intestinal

Administrée par voie intra-veineuse chez l'homme, la somatostatine inhibe la plupart des sécrétions exocrines et endocrines du tractus digestif.

3.4.1. Estomac

La somatostatine inhibe la réponse sécrétoire acide aux différents stimulants tels qu'un repas, la pentagastrine, la stimulation vagale (RENE E., 1980).

Elle inhibe la gastrinémie basale et post-prandiale. Des études pharmacologiques montrent l'éventualité d'un effet rebond en fin de perfusion de somatostatine sur la sécrétion acide gastrique et la gastrinémie. Cet effet n'a pas été observé après administration par voie sous-cutanée. Un phénomène d'échappement de l'action de la somatostatine sur la sécrétion acide a été observé lors d'une perfusion prolongée (EKELUND M. 1984).

La somatostatine inhibe la prolifération cellulaire muqueuse y compris celle induite par la gastrine.

3.4.2. Duodénum et pancréas exocrine

La somatostatine administrée par voie veineuse sous la forme d'une dose de charge suivie d'une perfusion lente détermine une inhibition totale de la sécrétion enzymatique pancréatique stimulée par la CCK-PZ (CholéCystoKinine-PancréoZymine) (RENE E.,1980).

L'inhibition de la sécrétion bicarbonatée stimulée par la sécrétine qui n'est pas constamment observée pourrait être due à une diminution de la sécrétion biliaire. Le peptide inhibe également la libération de CCK et de sécrétine en réponse aux stimulants respectifs de ces hormones ainsi que la sécrétion insulinique induite par la sécrétine.

3.4.3. Intestin grêle et côlon

La somatostatine réduit de 75 à 100% l'hyperglycémie provoquée par la prise orale de glucose chez le diabétique sans modifier l'allure de la courbe d'hyperglycémie intra-veineuse .

La xylosémie provoquée est réduite de 40 à 90%. Ceci suggère une inhibition de l'absorption intestinale du sucre par l'hormone. Elle réduit en même temps l'absorption intestinale de tous les nutriments dont l'eau, le calcium, et minore le débit sanguin intestinal.

La somatostatine inhibe les sécrétions coliques.

3.4.4. Le flux sanguin portal

Le flux sanguin portal et mésentérique est diminué sans modification du flux et des pressions systémiques artérielles et veineuses.

3.4.5. La motricité digestive

L'influence de la somatostatine sur la motricité digestive se traduit par un retard à l'évacuation gastrique, une inhibition de la contraction vésiculaire (FISCHER R.1987), une diminution de l'activité myoélectrique du grêle en période post-prandiale (PETERSEN J.M.1984). Par contre la somatostatine ne modifie pas le tonus de base du sphincter inférieur de l'oesophage.

4. SECRETION ET DUREE DE VIE DE LA SOMATOSTATINE

Beaucoup d'inconnues demeurent quant à la sécrétion de la somatostatine et à sa régulation.

La somatostatine endogène est libérée dans la circulation périphérique de l'homme :

- après ingestion orale d'aliments (en particulier les protéines et les graisses),
- après infusion intra-duodénale de nutriments (surtout les graisses),
- après infusion intra-veineuse d'arginine (LUCEY S.1986) .

L'hypoglycémie induite par l'insuline est suivie par une élévation de la somatostatine circulante chez l'homme.

La libération de la somatostatine circulante est sous contrôle neurologique, notamment du nerf vague. Les opiacés endogènes sont des médiateurs de la libération post-prandiale de somatostatine. Cette dernière est également sécrétée directement dans la lumière gastrique à l'instar d'autres hormones comme la gastrine et selon un mode paracrine mal défini. La demi-vie de la somatostatine est brève, de l'ordre de deux à quatre minutes pour la plupart des espèces et pour l'homme. (LUCEY S.1986)

5. MECANISME D'ACTION CELLULAIRE DE LA SOMATOSTATINE

L'action de la somatostatine passe par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques à haute affinité localisés sur les membranes plasmiques des cellules cibles. Des récepteurs trans-membranaires sont couplés à un ou plusieurs seconds messagers. Ils ont été récemment mis en évidence au niveau du vipome (REUBI J.C.,1987). La somatostatine inhibe l'activité adénylate-cyclase. Elle ouvre les canaux potassiques de type M entraînant une fermeture des canaux calciques voltage-dépendants. Cette action inhibe les mécanismes sécrétoires calcium-dépendants et l'activité électrique de la cellule.

Des travaux menés par les laboratoires Sandoz viseraient à conférer un pouvoir de la somatostatine sur les processus de croissance tumorale. Elle exercerait un effet anti-prolifératif qui pourrait être lié à un blocage de la séparation du centrosome pendant la mitose.

Ainsi la somatostatine administrée à dose pharmacologique détient un triple effet sur le tractus digestif :

- inhibition de la libération des hormones gastro-intestinales
- antagonisme de l'action des activateurs hormonaux et non hormonaux sur les sécrétions exocrines
- inhibition de la motricité .

Les tentatives thérapeutiques issues de ces propriétés ont été rapportées et sont encourageantes notamment dans le traitement des hémorragies par hypertension portale, par ulcère gastro-duodéal et dans le traitement de la pancréatite aiguë .

(AH-FA U.1987)

Elle a également été utilisée comme inhibiteur de la motricité digestive.(EFFENDIC S. 1978)

6. INTERETS ET LIMITES DE LA SOMATOSTATINE

On comprend bien aux vues de ces propriétés, l'intérêt et les applications de la somatostatine dans le traitement du vipome. Non seulement elle diminue la libération du VIP, inhibe les sécrétions intestinales, stimule l'absorption des fluides mais elle agirait également sur la synthèse peptidique du VIP (WOOD S.M.1985), en suscitant la fabrication de VIP à larges molécules moins actives .

Cependant, l'utilisation de la somatostatine dans le domaine thérapeutique a été freinée par deux facteurs :

- sa durée de vie trop courte. Sa demi-vie d'élimination est de trois minutes. Elle est dégradée rapidement par les peptidases.
- sa diversité d'action non sélective.

Les recherches se sont donc attachées à développer une structure polypeptidique détenant une forte affinité pour les récepteurs à la somatostatine, d'une spécificité accrue pour certains effets, avec une stabilité métabolique renforcée pour obtenir une durée d'action prolongée . Elles ont débouché sur la mise au point d'un octapeptide synthétique de structure cyclique : l'octréotide.

7. L'OCTREOTIDE (SANDOSTATINE*)

7.1. Définition et structure

- Dénomination du principe actif : acétate d'octréotide .
- Dénomination commune : octréotide .
- Formule brute : $C_{49} H_{66} N_{10} O_{10} S_2 nCH_3 COOH$.
- Masse moléculaire : 1019,3 .
- Nom de code utilisé pour l'expérimentation : SMS 201-995 .

7.2. Spécificité d'action de la SANDOSTATINE* sur la somatostatine naturelle . (D'après le dossier d'information technique des laboratoires Sandoz)

L'administration s'effectue par voie sous-cutanée.

L'effet inhibiteur expérimental sur les sécrétions d'hormone de croissance, d'insuline, de glucagon est respectivement 70 - 3 - 23 fois plus puissant que pour la somatostatine naturelle .

L'effet inhibiteur sur la sécrétion gastrique est 80 fois plus puissant .

Les effets sont équivalents en ce qui concerne les sécrétions pancréatiques exocrines .

Sa stabilité est supérieure vis à vis de la dégradation enzymatique .

Une freination de la croissance tumorale a été observée expérimentalement sur le chondrosarcome et l'ostéosarcome chez le rat . La croissance de ces tumeurs serait liée à l'hormone de croissance et aux facteurs de croissance libérés .

Au total, le profil d'activité pharmaco-dynamique de la sandostatine chez l'homme est assez semblable à celui de la somatostatine, mais la sandostatine exerce une action beaucoup plus puissante et surtout beaucoup plus prolongée que l'hormone naturelle. Ainsi, il est fait état pour la somatostatine retard d'une demi-vie de 59 minutes après injection intra-veineuse, 113 minutes en sous-cutanée qui rend caduque les perfusions continues.

Qualitativement, son action inhibitrice apparaît plus marquée sur la sécrétion d'hormone de croissance et de glucagon que sur la sécrétion d'insuline.

7.3. Indications officielles de la SANDOSTATINE* et présentation

-Traitement de l'acromégalie si la sécrétion de GH reste anormale après la chirurgie et/ou la radiothérapie, ou en cas d'exceptionnels macroadénomes expansifs ou invasifs non opérables

-Traitement des symptômes cliniques liés à certaines tumeurs endocrines digestives: tumeurs carcinoïdes, vipomes, glucagonomes

La sandostatine est conditionnée en ampoules de 1 ml renfermant 50 ou 100 ou 500 microg de produit.

7.4. Applications thérapeutiques de la somatostatine et de ses dérivés dans le traitement du vipome

CARTER R.F.(1978) démontre que la somatostatine bloque complètement l'inhibition VIP-induite de l'absorption hydrique au niveau du côlon de rat in vitro . Pour GERICH J.E. en 1978 , la somatostatine inhibe la libération et/ou bloque les effets de diverses hormones intestinales qui agissent sur le transport hydro-électrolytique au niveau de l'intestin (VIP, sécrétine, CCK, GIP) .

Deux publications de DARMSATHAPHORN S. (1980) précisent d'une part que la somatostatine peut bloquer les mouvements hydro-électrolytiques chez le rat au niveau jéjunal en bloquant l'AMP-cyclique, d'autre part que la somatostatine stimule l'absorption de sodium et de chlore sur l'iléon de lapin .

KREJS G.J. (1980) induit chez l'homme une réduction de l'absorption de glucose et d'acides aminés par effet direct sur la muqueuse intestinale, et une réduction des flux uni-directionnels d'eau en réalisant une perfusion de somatostatine à la posologie de 8 gamma par kilo et par heure .

*** Etudes cliniques**

DHARMSATHAPHORN K. (1980) obtient une bonne réponse chez un patient porteur d'une tumeur carcinoïde métastasée et ayant une diarrhée aqueuse .

RUSKONE A. et RENE E. (1982) traitent avec efficacité la diarrhée d'un vipome métastasé. Un effet rebond est cependant relevé à l'arrêt de la somatostatine; il n'a pas été influencé par une réduction progressive de la posologie.

Une publication de KRESSMANN J., 1991, rapporte les résultats d'une étude au sujet de 78 cas de tumeurs endocrines digestives traitées par la somatostatine dans 54 centres français .Quatre vipomes sont inclus dans le groupe de patients .Pour ces derniers, le syndrome diarrhéique est bien contrôlé avec correction des désordres hydro-électrolytiques. Dans tous les cas la sécrétion de VIP est normalisée . L'échappement clinique et biologique est lié à une augmentation de la masse tumorale nécessitant une majoration des posologies .

7.5. Effets secondaires - Surveillance du traitement par la somatostatine retard

La somatostatine retard est en général bien tolérée. Certains de ses effets secondaires sont prévisibles à partir de ses propriétés physiologiques.

7.5.1. Localement

Il est conseillé de varier les points d'injection pour ne pas susciter d'irritation locale.

7.5.2. Effets secondaires digestifs

Des crampes abdominales et des nausées ont été décrites au moment de l'injection notamment chez des patients présentant une gastro-parésie diabétique. La vidange gastrique, retardée reste en fait le plus souvent asymptomatique .

Une malabsorption est théoriquement possible mais en pratique, seule une stéatorrhée a été observée tant en traitement court qu'en traitement prolongé (DHARMSATHAPHORN K.,1980). Elle est liée à l'inhibition de la sécrétion exocrine pancréatique . Il est intéressant de noter que cette stéatorrhée peut persister malgré la supplémentation en enzymes pancréatiques (PLEWE G.,1986). En fait le plus souvent, cette stéatorrhée a été décrite chez des patients dans les suites d'une intervention pour carcinoïde du grêle. Des dosages avant traitement par SANDOSTATINE* faisant défaut, il est possible d'imputer la genèse de la diarrhée à la seule résection digestive. Cette malabsorption des graisses n'est en tous cas pas constante.

Aucune autre malabsorption n'a été observée.

Le risque de survenue d'une lithiase vésiculaire est classiquement décrit en cas d'administration prolongée. Dans une série de 81 patients, elle a été observée une seule fois par MOERTEL C.G. (1986).

7.5.3. Influence du traitement sur l'équilibre glycémique

PLEWE G. (1984) signale, dans le cadre d'un traitement par somatostatine, une glycémie à la limite supérieure de la normale deux heures après un repas riche en hydrates de carbone. En 1986, il signale une augmentation de l'hémoglobine glycosylée chez un diabétique de 8,9% à 10,3%. Il signale également une majoration, mais restant dans le cadre de la normale, chez un sujet non diabétique. Dans les deux cas, la somatomédine est abaissée.

HOELDTKE R.D. (1986) diagnostique un diabète chez quatre patients traités par somatostatine-retard. Ce diabète ne lui paraît pas être une contre-indication au traitement.

7.5.4. Effets cardio-vasculaires

Une hypotension orthostatique chez un malade présentant une neuropathie diabétique a été aggravée par le traitement .Elle a été jugulée par une diminution des doses (WOOD S.M., 1985) .

Au contraire, HOELDTKE R.D. et O'DORISIO T.M. (1986) utilisent la somatostatine-retard pour traiter les hypotensions orthostatiques par neuropathie autonome .

Dans l'ensemble, aucune anomalie cardio-vasculaire clinique et électrique n'est retrouvée .

7.5.5. L'effet rebond

Il n'est pas classiquement décrit avec la SANDOSTATINE* contrairement à la somatostatine naturelle .

WOOD S.M. (1983) note une petite exarcebation des symptômes 36 à 48 heures après l'arrêt du traitement .

KOELZ A.M. (1987) décrit un phénomène d'échappement survenant 11 et 4 jours après l'arrêt du traitement de deux vipomes .

La somatostatine ne présente pas de toxicité neurologique. Elle n'entraîne pas d'anomalie du bilan standard, ni des fonctions rénales et hépatiques, ni de la coagulation .

Cette bonne tolérance apparente est comparable à celle observée avec les somatostatinoles. Cependant, une attention particulière doit être donnée quant à la possibilité de survenue d'une insuffisance pancréatique externe ou de la formation d'une lithiase biliaire surtout si le traitement se prolonge .

A long terme, il est conseillé de vérifier les fonctions exocrines et endocrines, de rechercher des lithiases vésiculaires et une stéatorrhée . Des biopsies jéjunales ont été envisagées, compte tenu du risque de malabsorption spécifique .

7.6. Posologies de la SANDOSTATINE*

Elles varient en pratique entre 50 micro-grammes en une injection sous-cutanée par jour à 400 micro-grammes par jour en deux voire trois injections sous-cutanées. Ces doses sont à moduler en fonction de la sensibilité individuelle du patient.

Un phénomène d'échappement rebelle à une majoration des posologies est souvent relevé; on l'attribue à une désensibilisation des récepteurs (KRESSMANN J., 1991) ou à une majoration du volume tumoral .

III. TRAITEMENT CHIMIOTHERAPIQUE

A- MONOCHIMIOTHERAPIES

1- LA STEPTOZOCINE (ZANOSAR*) ET LES AUTRES NITROSO-UREES

La streptozocine est habituellement considérée comme le traitement de choix des vipomes malins pancréatiques.

1.1. Introduction

La streptozocine (STZ), ZANOSAR*, est un antibiotique naturel mis en évidence en 1956 par les chercheurs du laboratoire Upjohn dans le cadre de leur quête d'un nouvel agent anti-infectieux. Ce produit, apparenté par sa structure chimique à la classe des nitroso-urées, est issu de la fermentation d'organismes présents dans le sol, les *streptomyces* achromogènes, variété 128 (VAVRA J.Z., 1959). Une activité anti-bactérienne à l'égard des germes gram+ comme des gram- lui est rapidement conférée.

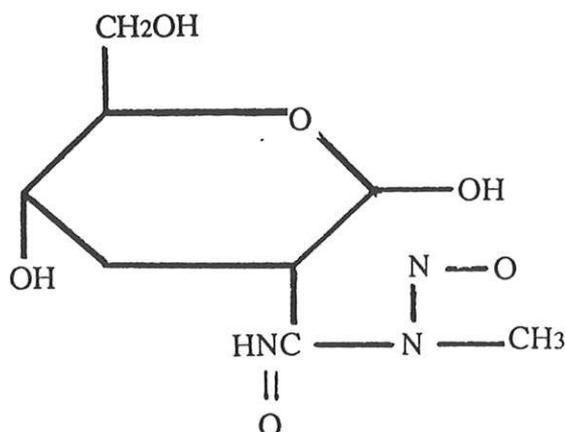
En 1960, le "National Cancer Institute" lui attribue une action anti-tumorale dirigée contre certaines leucémies chez l'animal. Une élévation moyenne du temps de survie quantifiée à 60% est retrouvée chez les animaux traités par la STZ par rapport aux animaux non traités.

La découverte de son effet diabétogène en laboratoire par destruction des cellules langheransiennes a fait naître l'espoir d'une chimiothérapie spécifique et efficace vis à vis des tumeurs endocrines du pancréas.

MURRAY-LYON I.M. et son équipe rapportent ainsi en 1986 le premier succès thérapeutique de la STZ pour un cancer du pancréas endocrine à sécrétion pluri-hormonale. Outre un bon contrôle symptomatique, il obtient alors une réduction tumorale objective.

Une inhibition de la synthèse de l'ADN cellulaire bactérien et des mammifères est exposée par REUSSER F. en 1971 de même qu'une intéraction spécifique de la STZ avec l'une des fractions de la cytosine conduisant à la dégradation de l'ADN de la cellule bactérienne.

1.2. Structure



La STZ est un agent alkylant de structure chimiquement apparenté aux nitroso-urées utilisées en chimiothérapie anti-cancéreuse. Les nitroso-urées sont des corps instables qui devraient leurs actions biologiques et carcinologiques à l'alkylation des composants cellulaires par les réactifs intermédiaires fournis par leur propre dégradation .

1.3. Distribution et excrétion

Des mesures réalisées chez des patients présentant des néoplasies avancées ont permis de détecter la STZ dans le plasma pendant les trois heures qui ont suivi son administration. Ses métabolites marqués étaient présents pendant plus de 24 heures.

La demi-vie plasmatique moyenne est estimée à 15 minutes sous sa forme inchangée. 15% de cette dose totale est retrouvée sous cette même forme inchangée dans les urines dans les 24 heures qui suivent son administration. Les 85% restants sont recueillis à ce niveau sous forme de métabolites. Moins de 1% de la STZ administrée par voie parentérale est mesurée dans les selles .

1.4. Posologies

Intégralement synthétisée, la STZ se présente aujourd'hui sous la forme d'une poudre lyophilisée, soluble dans l'eau et les solutés salés, à injection intraveineuse, stable à pH 4,5 .

Plusieurs protocoles d'administration sont admis à ce jour. Le protocole de référence est de 500 mg par mètre carré de surface corporelle par jour, 5 jours de suite renouvelés toutes les 6 semaines .

D'une manière plus générale, une posologie allant de 500 mg à 1000 mg par mètre carré et par jour par voie parentérale renouvelable toutes les 4 à 6 semaines est proposée, de même que 1 à 1,5 g par mètre carré toutes les semaines (SCHEIN P.,1974). Plus rarement, 2 g.tous les 2 jours pendant 8 jours à répéter toutes les 6 semaines. Il semble établi de ne pas dépasser 3 à 6 g par cure en raison de la toxicité du produit .

Les doses totales administrées sont très variables (de 6 à 80 g dans la littérature), en raison d'une discordance quant aux critères d'arrêt de la chimiothérapie. Pour certains, elle doit être arrêtée dès la disparition des symptômes du fait de la néphro-toxicité, d'autres poursuivent au delà en se reportant à la taille tumorale ou à l'abaissement de la vipémie.

Tous les auteurs s'accordent pour assurer une surveillance biologique du phosphore sanguin et urinaire et de la protéinurie en cas de poursuite du traitement notamment .

1.5. Propriétés et action anti-cancéreuse

Deux actions pharmacologiques sont à distinguer, l'une diabétogène et l'autre anti-tumorale.

1.5.1. Action diabétogène

Les études toxicologiques pré-cliniques ont montré que l'administration intraveineuse à dose suffisante induisait une hyperglycémie chez le rat et le chien en quelques heures. La prolongation du traitement peut conduire à un diabète permanent avec toutes ses complications y compris l'acido-cétose .

Une étude histologique du tissu pancréatique de ces animaux menée par RAKIETEN N. et son équipe en 1963 montrait en premier lieu une rapide dégranulation des cellules bêta des îlots du pancréas sans nécrose. La spécificité marquée pour les cellules bêta des îlots pancréatiques et l'action diabétogène de la STZ est corrélée à une réduction de pyridine nucléotide dans les îlots du pancréas .

Une baisse de nicotinamide adénine dinucléotide des cellules bêta conduirait à une altération histo-pathologique des îlots pancréatiques bêta.

1.5.2. Action anti-tumorale

Elle est liée à l'inhibition de la synthèse de l'ADN et toucherait tous les stades du cycle cellulaire. En fait, même si la STZ inhibe le développement des cellules en cours de mitose, aucune phase du cycle cellulaire n'est spécifiquement sensible à son action .

La prolifération cellulaire est inhibée par la STZ à une dose considérablement inférieure à celle requise pour empêcher l'incorporation des précurseurs dans l'ADN ou pour bloquer plusieurs des enzymes impliqués dans la synthèse de l'ADN. Le mécanisme biochimique à l'origine de la mort cellulaire des mammifères demeure non définitivement établi .

1.6. Utilisation de la streptozocine

1.6.1. Les insulinomes

L'action de la STZ sur les cellules bêta l'a faite utiliser précocément à visée thérapeutique dans le cadre des tumeurs endocrines du pancréas et des insulinomes en particulier. Dans la littérature, une réponse objective est fréquemment relevée .A défaut d'une telle réponse, une nette amélioration des symptômes liés à l'hyper-sécrétion hormonale est constatée; le bénéfice engendré par la STZ à l'égard du confort du malade justifie alors le traitement . (MOERTEL C.G.,1980)

1.6.2. Les gastrinomes

Même si les résultats sont variables, la STZ serait une drogue intéressante en complément de la chirurgie ou seule si la chirurgie est contre-indiquée .
Pour le syndrome de Zollinger-Ellison, le taux de réponse favorable est estimé à 70% environ. La démonstration de l'efficacité en terme d'allongement de la survie est plus délicate compte tenu de la croissance tumorale lente .

1.6.3. Les tumeurs carcinoïdes

Les effets bénéfiques sont interprétés différemment selon les auteurs .

1.6.4. Les glucagonomes

SCULLY R.E. (1975) décrit une amélioration symptomatique biochimique et tumorale après administration de STZ intra-artérielle via le tronc coeliaque chez un homme de 40 ans avec métastases hépatiques. D'autres études rapportent des réponses variables .

1.6.5. Les P-pomes

La drogue est couramment utilisée .

1.7. Appréciation des résultats de la streptozocine dans le vipome

Les effets de la STZ se jugent à trois niveaux : - les symptômes,
- la vipémie,
- la masse tumorale .

1.7.1. Action sur les symptômes

La régression est rapide, d'une durée moyenne de 18 mois. Un échec dans l'efficacité du traitement doit faire rechercher un caractère poly-hormonal de la sécrétion tumorale à l'origine de la diarrhée ; parfois, elle peut être causée par une hypersécrétion gastrique et duodénale indépendante de la sécrétion de VIP .

En général, la sédation de la diarrhée intervient avant l'initiation de la troisième cure. Pour un traitement hebdomadaire, le délai moyen de réponse est estimé à 17 jours . Aucun rapport n'est établi entre la séquence d'administration et la durée des rémissions ou le temps de survenue d'une éventuelle amélioration des symptômes . La dose totale de STZ ne semble pas entrer en compte dans la durée totale de rémission symptomatique .

1.7.2. Action de la streptozocine sur la vipémie

Une corrélation notable entre le taux de VIP avant le traitement et le pourcentage de baisse de celui-ci n'a pas été mise en évidence. Les séquences d'administration et les doses de STZ employées ne font pas apparaître de différence significative dans un sens ou dans l'autre sur le pourcentage de baisse du taux de vipémie .

LACROUTE J.M. (1983) relève une dissociation entre un effet complet de la STZ sur les symptômes et une action incomplète sur les taux de VIP . Il retrouve chez son patient, une remontée des taux de VIP parallèlement à la récurrence tumorale sans réapparition des symptômes .

En tous les cas, le VIP est sensible à la STZ, et son taux plasmatique constitue un bon reflet de l'activité anti-tumorale. Son dosage pendant les phases de rémission permettrait la prévision d'une nouvelle croissance de la masse tumorale avant tout premier signe de réapparition de la maladie diarrhéique. Une administration prophylactique de STZ serait ainsi possible .

1.7.3. Action sur la masse tumorale

Elle est inconstante et particulièrement difficile à étudier notamment parce que les équipes de recherche se dotent trop souvent d'outils d'évaluation variables : l'artériographie, la scintigraphie, ou la tomo-densitométrie par exemple. Parfois même chez un même sujet, la masse tumorale est appréhendée différemment avant et après une cure de chimiothérapie .

Sont diversement décrites une absence de réduction de la masse tumorale, une disparition totale des métastases selon des études menées 5 à 20 mois après l'initiation du traitement; parfois les métastases sont réduites en nombre et en taille mais ne disparaissent pas totalement .

Cependant, une baisse de la vipémie accompagne systématiquement une réduction de la masse tumorale .

1.7.4. Cas cliniques

NG PAK LEUNG P. a colligé en 1987 quinze cas de vipome dans la littérature traités par STZ issus des travaux de BLOOM S.R.,1983; GAGEL R.F.,1976; GRAHAM D.H.,1975; KAHN C.R.,1975; LACROUTE J.M.,1983; Mc GILL Y. 1980; NAGORNEY D.M.,1983; OBERG K.,1979; RAUTUREAU J.,1982; SIEGEL M., 1979 et SCHMITT M.G. en 1975 .

Les doses totales de STZ ont été variables puisqu'elles s'échelonnent de 6 à 80 grammes avec une dose totale moyenne de 20 grammes. La voie d'administration était soit intra-artérielle, soit intra-veineuse. En outre six patients avaient un traitement associé : 5 Fluoro-Uracile et/ou Prednisone .

De cette étude, NG PAK LEUG P. dégage les résultats suivants :

- une normalisation du transit a presque toujours été obtenue .
- la vipémie a été notablement réduite (environ 60% de réduction des taux initiaux) .
- l'appréciation de la masse tumorale primitive ou secondaire à partir de onze cas donne les résultats suivants :
 - rémission complète : 3, =27% .
 - rémission partielle : 4, =36% .
 - stabilisation : 3, =27% .
 - aggravation : 1, =9% .

La rémission symptomatique a été en moyenne de 14 mois. La rémission la plus longue était celle d'une femme de 70 ans qui a bénéficié d'une dose totale de 80 grammes de STZ. Sa survie a été de 54 mois dont une rémission de 40 mois .

En fait, cette étude reste limitée par le petit nombre de cas introduits et la grande variabilité des modèles thérapeutiques .

Deux cas de chimiothérapie de vipome malin pancréatique avec emploi de la STZ rapportés par KAHN C.R. en 1975 .

*** PREMIER CAS**

Il s'agit d'une femme de 52 ans chez qui une diarrhée débute en février 1972. Pendant les dix mois qui suivent, sa diarrhée s'aggrave pour devenir aqueuse et profuse. Une perte de 16 Kg est notée. En Octobre 1972, elle présente une majoration de l'asthénie, des flushes faciaux, des palpitations .

La kaliémie oscille entre 1,7 et 2,9 m.eq. par litre .

Les traitements anti-diarrhéiques symptomatiques sont sans effet.

En Juin 1973, la patiente subit une hystérectomie pour un prolapsus utérin. La laparotomie met en évidence une tumeur pancréatique de 6 cm de diamètre, des métastases hépatiques de 1 à 2 cm de diamètre.

En Juillet 1973, une pancréatectomie distale est réalisée avec ablation tumorale partielle. Un cathéter est mis en place dans l'artère hépatique .

L'hypokaliémie persiste après l'intervention .

La diarrhée, initialement abaissée à deux litres par 24 heures, s'élève rapidement à 5 litres .

Des doses de 60 mg. de Prednisone par jour pendant cinq jours, sont délivrées sans résultat symptomatique .

*** DEUXIEME CAS**

Une patiente de race noire de 54 ans est vue en consultation en Janvier 1973 pour diarrhée aqueuse et douleur bilatérale des deux quadrants supérieurs de l'abdomen . Pendant les dix mois qui suivent, elle accuse une perte de poids de 13 Kg. La fréquence quotidienne des selles se majore de 4 à 7 par jour .

Elle est hospitalisée en Avril 1975 pour hypotension orthostatique. Le ionogramme sanguin, les tests de malabsorption, les tests biochimiques, de fonction hépatique et pancréatique sont dans les limites de la normale .

Un traitement par antibiotiques, prednisone, antidiarrhéiques et enzymes pancréatiques fait recéder la diarrhée .En Septembre 1973, enfin, une laparotomie exploratrice met en évidence une tumeur des îlots pancréatiques .

Une large partie de la tumeur et du pancréas sont réséqués . Dans les suites de l'intervention, la fréquence des selles passe de 18 à 4 par jour mais l'hypokaliémie demeure .

* TRAITEMENT CHIMIOETHERAPIQUE

Les deux patientes ont reçu 1,5 grammes par mètre carré de STZ à intervalle régulier tous les cinq à sept jours par voie intra-artérielle. Les doses ont été administrées à des temps et à des posologies identiques. Des mesures de taux sanguins et urinaires de STZ ont été réalisées de même qu'une évaluation de l'activité adénylate-cyclase après biopsies jéjunales.

A l'issue du traitement, le volume des selles de la première patiente est passé de 8000 à 600 ml; pour la seconde, de 2000 à moins de 200 ml. Les selles étaient de consistance normale chez cette dernière .

Les deux patientes ne nécessitent plus d'administration de potassium pour compenser les pertes fécales. Elles présentent toutes deux une régression de la masse tumorale après traitement. Il n'y a pas de variation dans l'activité adénylate-cyclase jéjunale. La vipémie n'est pas abaissée chez la première patiente .

* EVOLUTION

Pour le premier cas, cinq mois après le traitement, un gain de poids de 13 Kg, une majoration du volume quotidien des selles à 1500 ml, sont relevés. La kaliémie est à 3,9 meq par litre sans supplémentation. L'angiographie hépatique est normale. Pendant les sept mois qui suivent, des traitements additionnels de STZ sont réalisés à la dose de 1,5 g. par mètre carré par voie intra-artérielle en cinq fois sur une période de vingt jours.

13 mois après la première cure, le décès survient de manière inexplicable alors que le volume des selles était ramené à 300 ml. par 24 Heures. L'autopsie révèle de multiples métastases hépatiques de petite taille, il n'y a pas d'autres formations tumorales .

Pour le second cas, six mois après la première cure, le gain de poids est estimé à 10 Kg. La patiente exonère une selle bien moulée par jour. La chimie hépatique, le scanner hépatique sont normaux. La patiente n'a présenté aucun symptôme en rapport avec sa maladie pendant les douze mois qui ont suivi .

La réponse obtenue avec ces deux patientes reflète la sensibilité tumorale à la STZ .

1.8. Effets secondaires de la streptozocine et toxicité

1.8.1. Gastro-intestinaux

Ce sont les plus fréquents. Ils sont à classer avec les effets indésirables plutôt que parmi les effets toxiques.

Des nausées et des vomissements surviennent dans 87 à 100% des cas, en général deux à quatre heures après l'injection du produit. Ils peuvent conduire à un abandon du traitement. Néanmoins, il faut tempérer ces chiffres par la mise à disposition de nouveaux produits à visée anti-émétique .
Une diarrhée, des crampes abdominales peuvent accompagner la prise de STZ .

1.8.2. Rénaux

La toxicité rénale est l'effet secondaire dominant de la STZ, rencontré dans 65% des cas selon BRODER L.E. (1973) à partir de l'étude de 52 patients .
Cette grande fréquence notamment liée à la capacité de la corticale rénale à accumuler la STZ, impose souvent une minoration de la quantité administrée par cure ou encore un espacement des cures .
Il s'agit donc d'un facteur limitant l'utilisation du médicament .

La toxicité de la STZ s'exerce avant tout à l'égard des glomérules. Dans la majorité des cas, l'atteinte est modérée, asymptomatique et réversible en deux à quatre semaines. Elle est dose dépendante .

- * la protéinurie survient 2 à 3 semaines après le début du traitement (dans 28 à 51% des cas)
- * on observe une baisse de la clearance de la créatinine

A dose majorée ou si le traitement est poursuivi, peut apparaître un syndrome de Fanconi associant : - amino-acidurie
- glycosurie tubulaire
- hypophosphorémie tubulaire.

Cette toxicité peut être à l'origine de lésions irréversibles voire être fatale si le traitement n'est pas arrêté à temps .

Classiquement, aucune relation n'existe entre l'âge, le sexe, la durée du traitement et le degré de toxicité. Celle-ci est surtout glomérulaire et se manifeste dès la première cure .

L'hypophosphorémie est souvent le premier signe détecté .La clearance de l'inuline décèle la toxicité rénale de la STZ avant la protéinurie et l'augmentation de la créatininémie .

Pour certains auteurs, cette toxicité rénale pourrait illustrer l'intérêt de l'administration intra-artérielle puisqu'à une plus grande efficacité thérapeutique vis à vis des métastases vient s'ajouter une majoration de l'extraction hépatique du produit : elle abaisserait d'environ 30% l'élimination rénale .

1.8.3. Hépatiques

Dans 15 à 67% des cas, selon les publications et les valeurs retenues, une élévation transitoire des transaminases est relevée deux à trois semaines après le début du traitement. Une augmentation des phosphatases alcalines et de la bilirubine est reconnue dans 4 à 16% des cas .

Aucune insuffisance hépato-cellulaire irréversible n'est rapportée par BRODER L.E. (1973), toutefois MOERTEL C.G. (1975) observe un décès avec coma hépatique dans les suites d'un traitement par STZ seule .

1.8.4. Hématologiques

La toxicité médullaire le plus souvent faible et modérée impose tout de même une surveillance hématologique .En général, une leucopénie, une thrombopénie voire une anémie légère sont diversement rencontrées. Un décès par leucopénie sévère à l'origine d'une septicémie est reconnu .

Par ailleurs, sont décrits des cas d'éosinophilie asymptomatique apparemment en relation avec la STZ et disparaissant après son arrêt .

CHANG P. (1976) rapporte que l'association STZ-DOXORUBICINE est à l'origine d'une leucopénie et d'une thrombopénie plus sévère que pour la DOXORUBICINE* employée seule .

1.8.5. Action diabétogène

Un diabète est induit chez certains animaux, pas chez d'autres. Chez l'homme, une intolérance au glucose variable est connue .

1.8.6. Autres effets secondaires

Une toxicité neurologique avec somnolence et ataxie est décrite. Des frissons ont été rapportés .

- Etude de BRODER L.E. (1973) portant sur 52 patients

TOXICITE	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE
-aucune	1 / 51	2 %
-gastro-intestinale	45 / 48	94 %
anorexie	2 / 48	4 %
nausées et vomissements	45 / 48	94 %
diarrhée	5 / 48	10 %
crampes abdominales	4 / 48	8 %
toxicité gastro-intestinale fatale	0 / 48	0 %
-rénale	30 / 46	65 %
protéinurie	18 / 35	51 %
baisse de la clearance de la créatinine	6 / 23	26 %
augmentation de la créatininémie	5 / 27	19 %
acidose tubulaire rénale	8 / 46	17 %
syndrome de Fanconi	6 / 46	13 %
toxicité rénale fatale	5 / 46	11 %
-hépatique	33 / 49	67 %
élévation des TGO	13 / 49	27 %
élévation des TGP	8 / 49	16 %
" phosphatases alcalines	6 / 49	12 %
" de la bilirubine	2 / 49	4 %
toxicité hépatique fatale	0 / 49	0 %
-hématologique	10 / 50	20 %
baisse de l'hématocrite	7 / 49	14 %
thrombopénie	2 / 49	4 %
leucopénie	3 / 49	6 %
toxicité hématologique fatale	1 / 50	2 %
-autres		
choc insulinique avec hypoglycémie	11 / 52	22 %
intolérance glucidique transitoire	3 / 52	6 %
arythmie cardiaque	2 / 52	4 %
fièvre	2 / 52	4 %
douleurs dans les bras	2 / 52	2 %
flush	1 / 52	2 %
hypotension	1 / 52	2 %
rash	1 / 52	2 %
prurit plus syncope	1 / 52	2 %
	1 / 52	

- Toxicité de la streptozocine d'après SCHEIN P. (1974)

TOXICITE POURCENTAGE	NOMBRE D'ANOMALIES PAR NOMBRE DE PATIENTS	
1. nausées, vomissements	73 / 84	87 %
2. augmentation des TGO et/ou TGP	13 / 88	15 %
3. hématologique GB < 3500/mm ³	10 / 106	9 %
4. hyperglycémie durable > 1,2 g.	1 / 95	1 %
5. rénale		
a) protéinurie > 200mg/24 h.	28 / 99	28 %
b) baisse de la clearance de la créatinine (< 100 ml/mn)	7 / 26	27 %
c) hypophosphorémie	7 / 54	13 %
d) baisse des bicarbonates < 20mEq/l.	7 / 56	12 %
e) azotémie; créatinine > 15 mg/L	15 / 106	7 %

1.9. Chlorozotocine

Nitroso-urée proche de la STZ qui serait mieux toléré (O'DORISIO T.M., 1989) notamment du fait de sa moindre toxicité rénale.

2. LE 5 FLUORO-URACILE (FLUORO-URACILE*)

2.1. Introduction

En 1954, RUTMAN découvre que l'uracile, base pyrimidique indispensable à la synthèse des acides nucléiques, est synthétisée et stockée de façon beaucoup plus importante dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux.

Des recherches vont être entreprises pour découvrir un analogue structural de l'uracile à même de prendre sa place et de bloquer par inhibition compétitive la synthèse nucléique; cet effet cytostatique s'exerçant de façon préférentielle sur les cellules tumorales.

Seul le 5 FLUORO-URACILE (5 FU), s'est avéré utilisable en cancérologie humaine parmi les analogues synthétisés.

2.2. Effets thérapeutiques du 5FU et mode d'utilisation

- Il provoque un défaut d'ADN qui bloque la prolifération cellulaire .
- Il est à l'origine d'erreurs de lecture du code génétique avec synthèse de protéines inutilisables, d'enzymes et de co-enzymes inefficaces, de ribosomes immatures .
- Il inhibe l'uridine-phosphorilase par un mécanisme de compétition .

Parmi ses indications, on relève les tumeurs colo-rectales, les cancers hépatiques primitifs, certaines métastases, les néoplasies du sein, les tumeurs gastriques et ovariennes .

2.3. Effets secondaires du 5FU

2.3.1. Digestifs

Les troubles digestifs sont précoces et fréquents. Ils débutent souvent par une anorexie avec ramollissement des selles, suivis de vomissements et de diarrhée. Le traitement prophylactique et curatif repose sur les anti-émétiques et les anti-diarrhéiques. Les stomatites sont communes.

2.3.2. Autres effets variables

- Leucopénie et thrombopénie réversibles .
- Photo-sensibilisation avec érythème et pigmentation cutanée .
- Dermites séborrhéiques, érisipéloïdes .
- Alopécie peu fréquente, réversible, le plus souvent partielle .
- Mélanose unguéale avec stries transversales .
- Ataxie cérébelleuse rare .
- Pigmentation le long du trajet veineux des perfusions .
- Douleurs précordiales et modifications transitoires à l'ECG .

2.4. Résultats dans le traitement du vipome en monothérapie

CERDA J.J. (1970) obtient une réponse symptomatique de deux ans en utilisant la voie intra-artérielle .

MOERTEL C.G. (1975) observe une réponse occasionnelle avec le 5FU utilisé seul dans le cadre de trois tumeurs pancréatiques. Il obtient une seule réponse objective à deux mois; elle a duré huit mois .

LONG R.G. (1981) obtient une rémission de 4 ans en utilisant une association de 5FU-carmustine .

En fait, ces expériences de 5FU utilisé seul dans le traitement du vipome restent très limitées. Des déductions ne sont pas envisageables .

3. L'EPIRUBICINE (FARMORUBICINE*)

Il s'agit d'une anthracycline appartenant au groupe des agents intercalants. Cet agent est moins cardiotoxique que la doxorubicine.

Parmi ses indications, on relève les cancers du sein, les lymphomes malins non hodgkiniens, les cancers de l'ovaire, du poumon à petites cellules, les sarcomes des tissus mous, les cancers de l'oesophage, de l'estomac, du pancréas, hépatobiliaires, épidermoïdes de la sphère ORL et la maladie de Hodgkin.

Les effets indésirables sont surtout en rapport avec la toxicité cardiaque du médicament (cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque aux doses cumulatives supérieures à 900 mg/m²).

4. LA DOXORUBICINE ou CHLORHYDRATE D'ADRIAMYCINE (ADRIBLASTINE*, DOXORUBICINE*)

C'est aussi un cytostatique intercalant de la famille des anthracyclines. Sa toxicité cardiaque est majorée par rapport à l'épirubicine. Le risque d'insuffisance cardiaque apparaît aux doses totales cumulatives supérieures à 550 mg/m².

5. LE DETICENE* (DTIC)

5.1. Structure et mode d'action

Le DÉTICÈNE* ou Dacarbazine ou (diméthyl - 3,3' triazeno - 1) -5 imidazole -4 carboxamide est un antinéoplasique cytostatique analogue structural des imidazolés.

Il tire son intérêt thérapeutique des propriétés suivantes :

- inhibition de la synthèse d'ADN par inhibition stéréochimique de la synthèse des purines.
- action alkylante par libération de diazométhane au cours de son métabolisme
- interaction avec les groupements -SH qui ne peuvent plus intervenir dans la synthèse protéique cellulaire.

Pour ces propriétés, le déticène est utilisé notamment dans le traitement des mélanomes malins (HOELZER K.L. 1986), des sarcomes osseux et musculaires (CHOI T.R. 1979), des lymphomes hodgkiniens ou non en mono ou polychimiothérapie selon les cas.

5.2. DTIC et tumeurs endocrines du pancréas

Son efficacité vis à vis du glucagonome a été suggérée la première fois par KESSINGER A. en 1977. A son tour, STRAUSS G.M. (1979) rapporte un cas avec métastases hépatiques traité efficacement par DTIC à la posologie de 250 mg/m²/jour pendant 5 jours tous les mois.

D'autres auteurs ont confirmé son efficacité par la suite : AWRICH A. (1981), KESSINGER A. (1983) et MARYNNICK S.P. (1980).

KESSINGER et son équipe en 1983 traitent 11 patients par DTIC (dont 5 carcinoïdes, 1 cancer médullaire, 4 glucagonomes et 1 tumeur non définie du pancréas).

Neuf ont pu tirer un bénéfice de ce traitement. La durée moyenne de réponse tumorale a été de 38 mois. Le délai d'efficacité est en général de 5 à 7 mois. En raison de cette efficacité, KUROSE T. (1984) suggère que le DTIC soit la première chimiothérapie des adénomes métastasés.

MATON P.N. (1985) a utilisé le DTIC dans le traitement d'un vipome. La molécule s'est révélée inefficace mais le nombre des cures n'est pas précisé. En ce qui concerne les tumeurs carcinoïdes, les résultats apparaissent plus qu'incertains . (KESSINGER A.,1977; VAN HAZEL G.A., 1983) .

5.3. Posologies

Les doses classiques par voie intra-veineuse sont de 150 à 250 mg par mètre carré et par jour pendant 4 à 5 jours tous les mois à l'abri de la lumière . L'injection doit être surveillée pour prévenir une extravasation .

5.4. Effets secondaires

5.4.1. Hématologiques

Le DTIC est peu myélotoxique.

Le plus souvent apparaissent entre la troisième et la quatrième semaine une leucopénie avec thrombopénie (STACPOOLE P.W. 1981). Une anémie d'intensité variable selon la dose utilisée reste en règle générale modérée : elle est réversible.

5.4.2. Digestifs

Les nausées et vomissements sont pratiquement constants. Une diarrhée peut exister dès les faibles doses. Une altération discrète du bilan hépatique est décrite évoluant vers une insuffisance hépato-cellulaire grave avec thrombose des veines sus-hépatiques.

5.4.3. Généraux

Un syndrome pseudo-grippal peut survenir une semaine après l'initiation du traitement. Une hypotension orthostatique à forte dose peut être constatée. (BUESA J.M. 1984)

5.4.4. Locaux

On note des douleurs parfois intenses au point d'injection et le long du trajet veineux.

5.4.5. Autres

Alopécie très rare
Céphalées
Paralysie faciale
Bouffées congestives
Eosinophilie

6. INTERFERON

Les interférons appartiennent à une nouvelle famille thérapeutique. Leur activité anti-virale les a fait connaître avant leur activité anti-proliférative. L'interféron est à l'origine de résultats intéressants sur divers types de tumeurs dont la leucémie à tricholeucocytes, le sarcome de Kaposi, le mélanome malin métastasé...

6.1. Résultats et modes d'administration dans le vipome.

OBERG K. (1985) rapporte les deux premières expérimentations de l'interféron chez deux patients présentant un syndrome de Verner-Morrison.

* Le premier patient présentait un vipome métastasé avec diarrhée abondante résistant aux traitements habituels. Après trois jours d'administration d'interféron à la posologie de 3.10^6 UI / jour par voie intramusculaire, la diarrhée était réduite de 50% pour disparaître au septième jour. La posologie est ensuite augmentée à 6.10^6 UI / jour. Le patient est resté asymptomatique avec vipémie normale. Des mesures effectuées au troisième et quinzième mois ont montré une réduction de la masse tumorale et une chute du taux de VIP circulant.

* Le second patient, frère du précédent, présentait initialement un vipome de la tête du pancréas sans métastase et asymptomatique. Un traitement par SZT et par embolisation n'a pas freiné la croissance tumorale. Des métastases pulmonaires ont été découvertes 17 mois plus tard, il souffrait alors d'une diarrhée sévère. Le traitement par interféron a eu la même efficacité symptomatique que chez son frère mais le volume tumoral est resté inchangé.

ERICKSON B. (1986) confirme l'efficacité de l'interféron dans les tumeurs endocrines pancréatiques avancées avec une série de 22 malades dont 7 vipomes. Tous avaient eu des traitements antérieurs divers et tous avaient une maladie évolutive à l'introduction de l'interféron.

Il obtient 17 réponses objectives (77%) avec une durée de réponses moyennes de 8,5 mois (2 à 36 mois).

Parmi ces 17 réponses, 15 ont eu une diminution des marqueurs, 2 une rémission tumorale complète, 6 une réduction tumorale de plus de 5%.

16 patients étaient toujours en vie après une durée moyenne d'observation de 15 mois.

SYNDROME	NOMBRE DE PATIENTS	METASTASES HEPATIQUES	REPONSE TUMORALE	REPONSE HORMONALE	TOTAL
WDHA	7	6	S5 P0 R2	S1 R6	R7
ZOLLINGER-ELLISON	4	4	S2 R2	S2 R2	S1 R3
INSULINOME	1	1	P1	P1	P1
SOMATO-STATINOME	1	1	S1	R1	R1
TUMEUR NON FONCTIONNELLE	9	8	S6 R2 P1	R6 P3	R6 P3

R : plus de 50% de réduction tumorale (produit des deux diamètres) et/ou des marqueurs tumoraux .

S : stable = absence de nouvelle métastase malgré une réduction tumorale et/ou des marqueurs < 50% .

P : maladie évolutive = augmentation tumorale et/ou des marqueurs de plus de 25% ou apparition de nouvelles métastases .

ANDERSON J.V. (1987) traite deux patients présentant un vipome métastaté par de l'alpha-2 interféron .

Les posologies sont de 3.10⁶ UI par jour , 3 fois par semaine pendant 3 semaines .

Puis, 6.10⁶ U.I. par jour, 2 fois par semaine pendant 3 semaines .

Il n'a obtenu aucune réponse notamment quant au volume des selles par 24 heures, à la vipémie ou à la taille des métastases appréciée par examen tomodensitométrique. Le traitement a été arrêté après un mois chez un des deux patients en raison d'une majoration de sa protéinurie .

Le second patient a bénéficié d'une cure établie sur cent jours .

6.2. Effets indésirables du traitement par l'interféron (ERICKSSON B., 1986)

On peut distinguer : -les manifestations aiguës
-les manifestations sub-aiguës ou chroniques .

6.2.1. Les manifestations aiguës

Elles sont représentées par le syndrome pseudo-grippal, (fièvre, frissons, sueurs, arthralgies, myalgies, asthénie) . Il est quasi-constant .

Selon une étude menée sur 22 patients :

EFFETS INDESIRABLES	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE
syndrome grippal	17 / 22	77 %
amaigrissement-anorexie	13 / 22	59 %
baisse de hémoglobine < 11g.	8 / 21	38 %
leucopénie < 4000	14 / 21	66 %
thrombopénie < 150 000	8 / 21	38 %
élévation des TGO	8 / 21	38 %
" " TGP	6 / 21	28 %
" " phosphatases alcalines	5 / 21	23 %
" " triglycérides	7 / 21	33 %
" du cholestérol	1 / 21	4 %
stéatose hépatique	3 / 22	13 %
anti-corps anti-thyroïdiens	1 / 21	4 %
anti-corps anti-nucléaires	2 / 22	9 %
infarctus du myocarde	1 / 21	4 %

6.2.2. Les manifestations sub-aiguës et chroniques .

Elles sont en rapport avec la posologie dont elles impliquent une limitation .
Elles sont réversibles .

1.Générales : asthénie-amaigrissement

2.Digestives : anorexie-nausées-vomissements-rares diarrhées-stomatites-cytolyse hépatique

3.Neurologiques : somnolence-léthargie-confusion-hyposmie-troubles mentaux et moteurs-éventuellement coma et convulsions

4.Métaboliques : hypocalcémie-hyperkaliémie

5.Vasculaires : troubles tensionnels et/ou du rythme-oedème des membres inférieurs-palpitations

6.Rénales : protéinurie modérée-élévation transitoire de la créatinémie

7.Hématologiques : leucopénie et/ou thrombopénie-anémie

8.Cutanées: rares (rash-prurit-érythème-sécheresse cutanéomuqueuse-alopécie)

Discussion

Même si pour ANDERSON J.V. (1987), l'interféron ne serait justifié qu'après l'échec des protocoles conventionnels, ses propriétés thérapeutiques méritent d'être soulignées . Son utilisation doit cependant tenir compte de ses effets indésirables .

B. POLY-CHIMIOETHERAPIES

1. STREPTOZOCINE SEULE COMPAREE A STREPTOZOCINE ASSOCIEE A 5FU

1.1. Présentation des études

En 1975, le *Mayo Clinic Group* (MOERTEL C.G., 1975), entreprend une étude comparative non randomisée chez des patients présentant un carcinome endocrine du pancréas .

8 patients sont traités par l'association STZ-5FU,
6 patients par STZ seule .

Ils observent que de pleines doses de STZ peuvent être combinées à 80% des doses totales de 5FU; la toxicité de cette combinaison restant cliniquement tolérable. Six réponses thérapeutiques sont obtenues sur les huit patients traités par l'association contre trois sur six parmi les patients traités par STZ seule.

En 1980, MOERTEL C.G. publie les résultats d'une étude menée à l'initiative de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* pour définir et caractériser l'activité de la STZ seule dans le traitement du carcinome endocrine du pancréas et pour comparer son activité thérapeutique et sa toxicité par rapport à celle de l'association SZT et 5FU.

Cette étude réalisée par 28 groupes de recherche de Décembre 1972 à Décembre 1978 porte sur 84 patients sélectionnés présentant un carcinome des cellules des îlots du pancréas.

Leur âge moyen est de 53 ans (de 15 à 81 ans).
13 % des sujets ont moins de 35 ans.

Les résultats thérapeutiques sont estimés toutes les six semaines avant le début de chaque cure. La réponse est définie comme objectivement favorable si la tumeur est réduite de plus de 50 % ou si les taux d'hormones sécrétées sont abaissés de plus de 50 %. Une réponse complète signifie une disparition de toute évidence clinique ou biologique de maladie maligne.

Les patients retenus sont scindés en deux groupes égaux et de mêmes caractéristiques.

Sur les 42 patients du groupe
traités par SZT seule

- 15 ont une réponse objective favorable=36%
- 5 ont une réponse complète = 12%

Sur les 42 patients traités par
l'association

- 25 ont une réponse objective favorable=63%
- 13 ont une réponse complète = 33%

L'avantage de l'association est significatif comparativement à la SZT seule. Des différences ne sont pas retrouvées dans la durée de réponse. Les durées moyennes de réponse sont de 17 mois pour les réponses favorables et 24 mois pour les réponses complètes.

Taux de réponses selon la valeur fonctionnelle ou non de la tumeur

	SZT seule	SZT + 5FU	Tous les patients
tumeur fonctionnelle	8/22 (36%)	12/15 (80%)	20/37 (54%)
tumeur non fonctionnelle	7/19 (37%)	13/21 (62%)	20/40 (50%)

(Dans cette analyse, 5 décès précoces ont été éliminés)

La valeur fonctionnelle ne semble pas influencer le taux de réponse totale.

L'étude du taux de réponse selon l'activité spécifique endocrine est peu enrichissante pour le vipome puisqu'un seul cas de vipome appartenait à la cohorte de patients étudiés. En fait, l'étude générale portant sur des sous-groupes restreints n'indique pas qu'un sous-type fonctionnel ait une résistance ou une sensibilité préférentielle au traitement. La variété la plus commune dans l'étude, à savoir les tumeurs sécrétant de l'insuline a sensiblement les mêmes taux de réponses que les autres groupes traités.

Il ressort de l'étude que les effets thérapeutiques les plus spectaculaires ont été observés chez les patients ayant les plus sérieuses altérations ou bien encore proches de la phase ultime de la maladie.

Le taux de réponses croît avec l'âge :

âge en années	nombre de patients	réponses objectives	
		nombre	%
< 35	11	4	36
35 à 49	19	9	47
50 à 64	31	16	52
> 65	17	11	65

Une concordance est observée pour les réponses mesurées par changement de la masse tumorale et les variations de valeurs de laboratoire de l'activité endocrine. Ainsi, parmi les 20 patients qui ont bénéficié des deux mesures, une complète concordance est retrouvée chez 17 d'entre eux.

Estimation de la durée de survie. Il apparaît que l'association STZ-5FU a un avantage sur la STZ seule (médian 26 mois *versus* 16 mois et demi). Pour MOERTEL C.G. (1980), cette variation n'est pas statistiquement significative. On peut spéculer sur le fait que cette variation pourrait devenir significative avec le temps puisque treize des patients traités par l'association sont encore en vie plus d'une année après le début du traitement associé contre sept pour le traitement seul.

Les patients ayant une tumeur fonctionnelle ont dans l'étude, un temps de survie comparable aux patients ayant une tumeur non fonctionnelle. Leur nombre est trop mince pour faire des comparaisons selon les variantes spécifiques fonctionnelles.

3.2. Discussion

Le groupe étudié confirme l'activité de la STZ sur les carcinomes des îlots pancréatiques avancés même si elle se fait au prix d'une intolérance gastro-intestinale rendant pénible le traitement. Le protocole intensif retenu pour cette étude suscite une période aiguë de nausées et de vomissements sévères chez de nombreux patients. Mais cet effet indésirable se doit d'être contrebalancé par la longue période pendant laquelle ils sont libres de tout inconfort lié au traitement. Pour MOERTEL C.G. (1980), ce protocole est à préférer aux administrations hebdomadaires, à l'origine d'un état nauséux perdurant d'administrations en administrations.

La toxicité rénale semble être contrôlée par le dosage employé. Même si un cas d'hépatomégalie mortelle a été observé, cette complication est d'une manière générale rare.

Au total, la combinaison des deux médicaments dirigée vers les carcinomes des cellules des îlots pancréatiques est à l'origine d'une élévation statistiquement significative du taux de réponses, aussi bien que d'un allongement de la durée de survie même si celle-ci n'est pas significative.

Bien que l'association STZ - 5FU semble être un pas important dans le traitement des carcinomes cellulaires des îlots du pancréas, ce ne peut être qu'une étape. Les nausées et les vomissements doivent stimuler la recherche pour des agents autres que la STZ qui devraient avoir des effets thérapeutiques au moins comparables avec une intolérance clinique moindre.

2. COMPARAISON DE L'ASSOCIATION STREPTOZOCINE-DOXORUBICINE, STREPTOZOCINE-FLUOROURACILE, OU CHLOROZOTOCINE DANS LE TRAITEMENT DES CARCINOMES ENDOCRINES DU PANCREAS

MOERTEL C.G. a publié en 1992 une étude menée par l'*Eastern Cooperative Oncology Group* visant à comparer l'efficacité respective des traitements de référence des carcinomes endocrines pancréatiques .

Tous les patients enrôlés dans l'étude présentaient un carcinome endocrine du pancréas métastasé, non résecable, dont la nature était histologiquement définie .

De Novembre 1978 à Juin 1985, 125 patients furent retenus. Ils se devaient de présenter un indicateur mesurable physique de réponse au traitement. Pour sept d'entre eux, seule la production hormonale pouvait être interprétée comme indicateur de réponse compte tenu de l'impossibilité de mesurer la tumeur elle-même.

Les critères d'exclusion furent les suivants :

- dénutrition sévère
- chirurgie récente (moins de trois semaines)
- traitement antérieur avec un des agents retenus pour l'étude
- une éventuelle chimiothérapie ou radiothérapie le mois précédent
- une infection en cours
- des leucocytes $< 4.10^9$ /litre
- des plaquettes $< 150.10^9$ /litre
- une maladie cardiaque évolutive
- une créatininémie $> 132,6$ m.moles/litre
- une urémie $> 10,7$ m.moles/litre
- une élévation de la bilirubinémie
- une autre néoplasie récente

Les trois protocoles retenus furent les suivants :

*Pour le premier groupe, une injection intraveineuse de chlorozotocine seule à la posologie de 150 mg par mètre carré de surface corporelle répétée toutes les sept semaines.

*Pour le second groupe une association :
- STZ à la posologie classique de 500 mg par mètre carré par jour pendant 5 jours consécutifs répétée toutes les six semaines
- 5FU à la posologie de 400 mg par mètre carré et par jour pendant 5 jours consécutifs.

*Enfin pour le troisième groupe,
-STZ selon la même séquence d'administration associée à
-Doxorubicine administrée à la posologie de 50 mg par mètre carré de surface corporelle au jour 1 et 22 de chaque cycle de 6 semaines. La dose maximale totale ne pouvant excéder 500 mg par mètre carré.

L'évaluation des réponses était réalisée toutes les six semaines pour les protocoles d'association, toutes les sept semaines pour la chlorozotocine.

Une régression de la masse tumorale impliquait une réduction d'au moins 50% du produit des diamètres perpendiculaires ; quant aux quantifications hormonales, une diminution de 50% par rapport aux taux antérieurs au traitement était requise.

Résultats

Parmi les 125 patients enrôlés, les résultats furent considérés ininterprétables pour 18 d'entre eux, 2 sortirent de l'étude. L'information est donc restée valable pour 105 patients dont 4 présentant un vipome . (Cf: tableau 1)

Il apparaît que les taux de régression tumorale sont significativement plus élevés pour le groupe doxorubicine-streptozotocine .

La durée moyenne de régression mesurée entre le début du traitement et la dernière observation de régression est de :

17 mois pour la chlorozotocine
14 mois pour FU + STZ
18 mois pour doxorubicine + STZ

Par un autre mode de calcul, entre la première observation de régression et la rechute, respectivement :

21, 13 et 22 mois .

Dans le groupe doxorubicine-STZ, un grand nombre de patients ont eu de très longues régressions, (deux années ou plus) ; à savoir, 11 patients contre 4 dans le groupe chlorozotocine et 2 dans le groupe STZ-5FU .

Six patients traités par doxorubicine + SZT (17%) ont des régressions persistant plus de 4 ans, la plus importante étant de 7 ans et 9 mois.

Le tableau 2 fait état des taux de régression tumorale selon les caractéristiques des patients.

Il n'y a pas de différence marquée selon le type de pathologie.

La figure 1 fait état de la durée sans progression tumorale à partir de l'instauration du traitement. L'association Doxorubicine-STZ a un net avantage sur les autres protocoles. (presque 6 ans de recul)

La figure 2 montre qu'il en est de même pour le temps de survie. Les patients de la tranche 40-60 ans ont des temps de survie plus long que les plus jeunes ou les plus âgés.

Le tableau 3 présente les réactions toxiques en pourcentage.

En ce qui concerne les vomissements, le traitement par chlorozotocine apparaît comme le mieux toléré. Les stomatites et les diarrhées sont absentes pour le traitement par chlorozotocine seule. La toxicité neurologique est comparable pour les trois groupes. La thrombocytopenie est plus fréquente avec la chlorozotocine et la leucopénie plus sévère avec SZT + FU.

L'insuffisance cardiaque développée par trois patients peut être rapportée à la doxorubicine.

L'insuffisance rénale est le plus souvent limitée à une légère élévation de la créatininémie. Toutefois 9 patients eurent une insuffisance rénale sévère, 7 nécessitèrent une dialyse et deux présentèrent un syndrome de Fanconi grave .

Les cancers endocrines du pancréas se sont montrés sensibles à plusieurs drogues cytotoxiques .

La SZT semble avoir une spécificité pour cette néoplasie et une majoration de son efficacité a été relevée lorsqu'on ajoute du 5FU ou de la doxorubicine.

Même si l'association doxorubicine/SZT est la plus efficace, la SZT est souvent à l'origine de nausées et de vomissements qui compromettent la qualité de vie du patient et l'observance thérapeutique.

Compte tenu de ses moindres effets indésirables la chlorozotocine semble intéressante comme agent de remplacement dans les protocoles habituels.

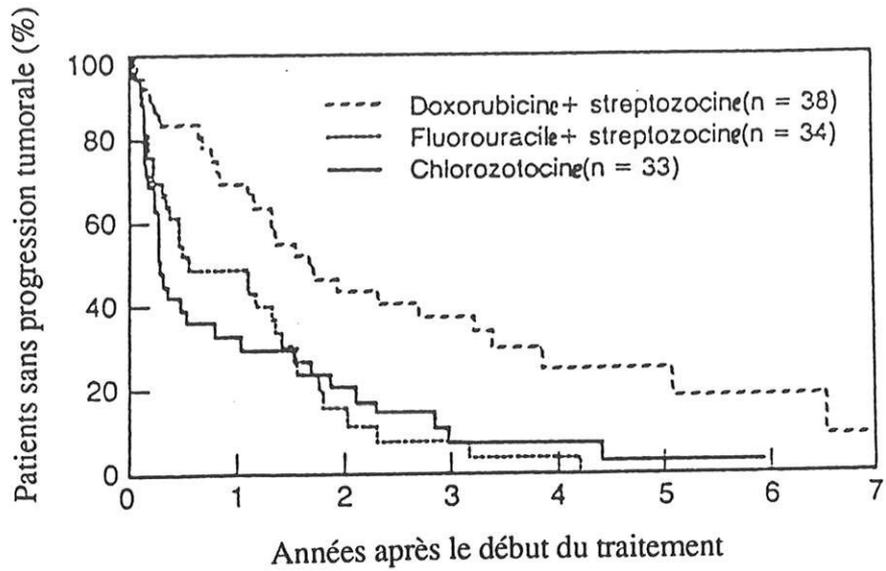


Figure 1 : Evolution de la progression tumorale selon le traitement

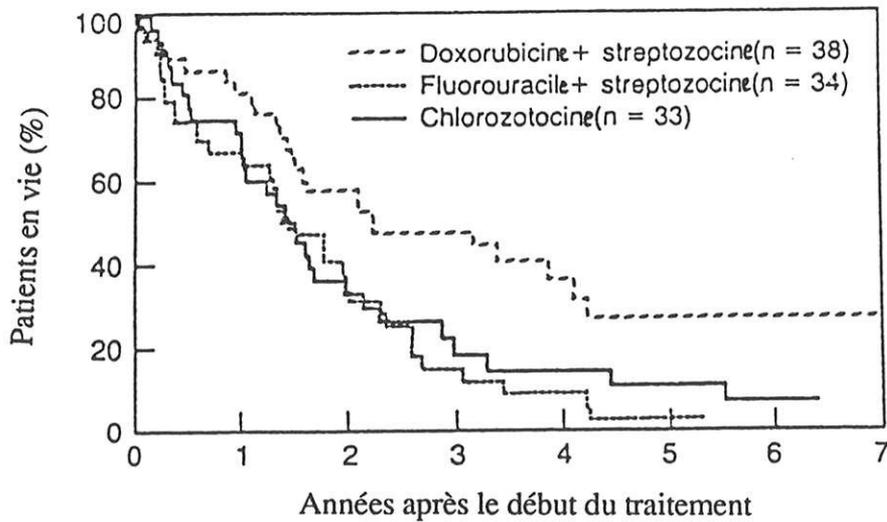


Figure 2 : Appréciation de la survie selon le traitement

Tableau 1 : Caractéristiques des patients étudiés

CARACTERISTIQUES	CHLOROZOTOCINE	STZ + 5 FU	DOXORUBICINE + STZ
Sexe (M/F)	13 / 20	20 / 14	18 / 20
Age moyen- écart d'années	57 (25-80)	51 (18 - 78)	53 (16 - 75)
Temps depuis le diagnostic			
< 3 mois	24	22	19
3-12 mois	3	6	14
> 12 mois	6	6	5
Score de performances ECOG			
0 - 1	23	24	27
2 - 3	10	10	11
Anomalies endocrines			
gastrine	4	11	11
5 HIAA	5	2	1
hypercalcémie	2	2	3
insuline	3	1	2
VIP	2	1	1
glucagon	1	1	2
non enregistré	16	19	20
Indicateurs de réponses			
taille de la tumeur	18	19	20
dosage hormonal	2	3	2
les deux	13	12	16

Le score ECOG est une échelle allant de 0 (activité normale) à 4 (débilité totale)

Tableau 2 : Réponses au traitement selon les caractéristiques des patients

CARACTERISTIQUES	NOMBRE DE PATIENTS	NOMBRE DE PATIENTS AVEC UNE REGRESSION TUMORALE OBJECTIVE
Sexe		
Mâle	50	26 (52)
Femelle	52	24 (46)
Age		
< 40	19	7 (37)
> 40 - 60	49	29 (59)
> 60	34	14 (41)
Durée depuis le diagnostic		
< 3 mois	63	30 (48)
3<-<12 mois	23	14 (61)
> 12 mois	16	6 (38)
score ECOG		
0-1	72	38 (53)
2-3	30	12 (40)
anomalies endocrines		
oui	47	23 (49)
non	55	27 (49)
anomalies spécifiques		
gastrine	25	13 (52)
5-HIAA	8	2 (25)
hypercalcémie	6	5 (83)
insuline	6	4 (67)
VIP	4	2 (50)
glucagon	2	1 (50)

Tableau 3 : Réactions toxiques selon le traitement

REACTIONS TOXIQUES	CHLOROZOTOCINE	STZ + 5 FU	DOXORUBICINE + STZ
Vomissements			
aucun	43	81	80
sévère	2	41	20
Stomatites			
aucune	0	19	5
sévère	0	5	0
Diarrhée			
aucune	6	33	5
sévère	0	2	0
Leucopénie			
< 4.109 cellules/litre	53	56	57
< 2.109 cellules /litre	14	25	5
Thrombocytopénie			
< 100.109 cellules/litre	22	8	0
< 50. 109 cellules/litre	6	6	0
Elévation de la créatinine			
> 0,03 mg/dl	32	29	44
> 1,0 mg/dl	15	7	2
Insuffisance rénale chronique	7	7	4

IV. TRAITEMENTS ADJUVANTS SYMPTOMATIQUES

1. LES CORTICOIDES

Les corticoïdes ont été largement utilisés comme traitement symptomatique de la diarrhée du choléra pancréatique .

PRIEST W.M. en 1957 rapportait pour la première fois, une rémission de la diarrhée associée à une tumeur maligne pancréatique par la corticothérapie. Depuis, elle a été très souvent administrée comme traitement symptomatique en pré-opératoire à des posologies variables .

Un patient ayant une tumeur pancréatique bénigne eu une amélioration prolongée de son syndrome diarrhéique (CHEARS W.C. , 1960) . La corticothérapie a été utilisée seule ou en association aux anti-tumoraux . Utilisée seule les résultats sont variables; des cas de rémission temporaire sont décrits. Les doses prescrites sont elles aussi très variables . Sont citées par exemple 25 mg de cortisone par jour, (KNAPPE G. ,1966), ou 300 mg de prednisolone par jour, (KINGHAM J.G.C.,1978). LENNON J.R. en 1975 décrit un cas de vipome pancréatique où la corticothérapie provoqua un arrêt de la diarrhée associé à une diminution des taux de VIP pendant trois mois.

L'effet bénéfique de la corticothérapie sur la diarrhée du choléra pancréatique est due à une stimulation de l'absorption de l'eau et du sodium intestinaux .Les patients sont exposés aux complications notamment digestives induites par les cortico-stéroïdes .

La corticothérapie semble donc indiquée en pré-opératoire ou lorsque les autres modèles thérapeutiques ont échoué . Elle a également été utilisée comme traitement symptomatique immédiat de la diarrhée en attendant l'effet bénéfique d'une chimiothérapie récemment introduite .

2. L'INDOMETACINE

2.1. Cas clinique : utilisation de l'indométacine pour traiter un vipome .

En 1977, JAFFE B.M. et son équipe font état d'une patiente hospitalisée pour un syndrome de diarrhée aqueuse évoquant un vipome. Cette femme de 67 ans présente depuis 9 ans une maladie diarrhéique de majoration constante, jusqu'à une exonération toutes les une à trois heures. Elle ne présente pas d'autre symptôme digestif. Elle accuse une perte de poids de 7 Kg dans les trois mois qui précèdent l'hospitalisation. Sa kaliémie est effondrée à 2,5 meq par litre -pH artériel = 7,27 - bicarbonates = 13 meq par litre .

Après supplémentation hydro-électrolytique, un protocole d'indométacine est introduit (25 mg toutes les 8 heures pendant une semaine) .

Une baisse marquée de la fréquence et du volume des selles est aussitôt relevée conduisant à l'arrêt de la supplémentation parentérale .

Dans le mois qui suit, une laparotomie fait apparaître une tumeur circonscrite de la queue du pancréas (6x5x3 cm) . Elle est réséquée, des métastases ne sont pas mises en évidence .

Pour les auteurs de cet article, le transit régularisé en post-opératoire ne justifie plus l'emploi d'indométacine . La patiente était toujours asymptomatique trois mois après l'intervention chirurgicale .

2.2. Discussion

Les travaux de JAFFE B.M. s'articulent autour de la constatation d'une élévation des prostaglandines E dans une série de 8 patients sur 21 présentant un syndrome de Verner-Morrison. Il émet par ailleurs l'hypothèse que le VIP et le polypeptide pancréatique (PP), ne peuvent être fermement impliqués comme les hormones à l'origine de la diarrhée .

Les dosages hormonaux réalisés chez leur patiente retrouve des valeurs normales pour la sérotonine, prostaglandine F et le VIP avant l'intervention .

La valeur du PP sanguin est élevée avant et après l'intervention .

Les taux sériques de prostaglandine E, considérablement majorés avant l'intervention chirurgicale, justifient pour les auteurs l'emploi d'indométacine en tant que puissant inhibiteur de la biosynthèse des prostaglandines .

24 heures après l'instauration de ce traitement, le taux sanguin de prostaglandine E s'effondre des deux tiers . Les concentrations tumorales hormonales sont normales pour le VIP, la prostaglandine F et la gastrine . Une légère élévation de PP est constatée .

Les concentrations tumorales de prostaglandine E sont 15 fois supérieures à celles du parenchyme adjacent .

Cet essai est basé sur l'hypothèse que la prostaglandine E est un agent responsable du syndrome diarrhéique; il avait en effet démontré que son administration pouvait engendrer tous les symptômes de ce syndrome incluant l'hypercalcémie, la diarrhée, l'hypochlorhydrie et les flushes faciaux .

Des taux élevés de prostaglandine E avaient par ailleurs déjà été mesurés au cours du syndrome de Verner-Morrison. (JAFFE B.M.,1976) L'indométacine, inhibiteur de synthèse des prostaglandines fut naturellement utilisée dans ce cas, avec succès puisqu'une abolition de la diarrhée a été constatée .

En fait, dans cette observation, les taux de PP restent étrangement élevés avant et après l'intervention chirurgicale sans que l'auteur ne fournisse d'explication .

Le recul est seulement de 3 mois. Les taux de VIP sanguins et tumoraux sont normaux .

3. LE LITHIUM

Ses propriétés inhibitrices de l'activité de l'adényl-cyclase et de la formation d'AMP-cyclique ont fait suggérer un effet bénéfique dans le traitement du vipome .

En 1980, PANDOL S.J. expose le cas d'un patient présentant un vipome pancréatique avec métastases hépatiques déjà traité avec succès par de la STZ cinq ans auparavant (KAHN C.R., 1975) . Le patient qui présente de nouveau un syndrome de diarrhée aqueuse ne peut bénéficier une fois de plus d'un traitement par STZ en raison d'une altération de sa fonction rénale .

Le lithium est employé à raison de 300 mg toutes les 12 heures per os. Pendant le temps de traitement, PANDOL S.J. assiste à un net abaissement du volume quotidien des selles qui passe de 2000 ml à 960 ml par 24 heures. Cependant, les taux sanguins de VIP sont inchangés .

Un essai thérapeutique est décrit en 1987 par NG PAK LEUNG P. Une première cure est entreprise pendant 17 jours pour enrayer la diarrhée d'un syndrome de Verner-Morrison. Les posologies sont de 500 mg par jour en deux prises majorées jusqu'à l'obtention d'une lithiémie efficace , (750 à 1000 mg de lithium par jour) .

L'évolution est marquée par une nette réduction du volume des selles mais parallèlement s'installe une polyurie invalidante (4500 ml par 24 heures en moyenne) .

Après l'arrêt de la cure, le volume et la fréquence des selles remontent . La deuxième cure est suivie par un coma vigile; la nécrose d'une métastase hépatique est découverte . La troisième cure est inefficace .

OBERG K. en 1985 rapporte un échec thérapeutique avec le lithium proposé dans les mêmes indications .

Au total, l'intérêt du lithium dans le traitement du vipome, compte tenu du petit nombre de cas publiés, est peu convainquant. Ses effets transitoires sur la diarrhée sont largement contrebalancés par ses effets indésirables (polyurie, polydypsie, sécheresse buccale, tremblements des extrémités, nausées) .
Ce traitement est probablement à abandonner dans cette indication .

4. TRIFLUOROPERAZINE (TERFLUZINE*)

DONOWITZ M. (1980) nous rapporte le cas d'une patiente de 53 ans hospitalisée en 1973 pour un syndrome de Verner-Morrison. Une exploration chirurgicale met en évidence une néoplasie des îlots de la tête pancréatique compliquée de métastases hépatiques . Il n'est pas réséqué. Le taux sanguin de VIP est de 534 pmol par litre .

De 1973 à 1976, la diarrhée est contrôlée par de multiples cures de prednisone et STZ . Le taux de VIP est ramené entre 70 et 100 pmol. par litre. Ce traitement sera interrompu en raison de l'apparition d'un syndrome de Fanconi traduisant la néphrotoxicité de la STZ . La diarrhée ne sera que partiellement contrôlée pendant les 18 mois qui suivent par des cures de 5FU intraveineuses .

En Février 1979, la diarrhée est majorée de 6 à 9 litres par 24 heures, la vipémie est quantifiée à 900 pmol.par litre . La patiente est hospitalisée en état de choc hypovolémique avec acidose (pH = 7,14) et hypokaliémie à 1,4 meq. par litre .

Un traitement par chlorozotocine est institué, abandonné à la quatrième cure en raison d'une protéinurie massive . Le patient bénéficie alors d'un traitement par chlorpromazine (50 mg par 24 heures) pendant 7 jours .Le volume des selles ne baisse pas. Les posologies sont adaptées pour ne pas aggraver l'hypotension de la malade .

Enfin un traitement par trifluoropérazine est introduit avec des doses de 2 à 38 mg par 24 heures pendant 60 jours. Une défervescence rapide du volume des selles est constatée à trois occasions . Elle apparaît chaque fois moins de 24 heures après l'initiation du traitement .

Il est à souligner que le taux de VIP est demeuré constant, entre 150 et 260 pmol. par litre pendant le traitement par trifluoropérazine .

DONOWITZ M. décrit pour la première fois l'utilisation d'un neuroleptique de la famille des phénothiazines, la trifluoropérazine dans le traitement de la diarrhée sécrétoire . Sa décision thérapeutique tient au fait que la diarrhée sécrétoire, induite par la production hormonale de certaines tumeurs, est associée à la conversion de l'intestin grêle et du côlon d'un organe absorbant en un organe sécrétant . Leur approche est donc de ne plus diriger le traitement contre la tumeur mais de stimuler l'absorption intestinale ou d'inhiber les processus sécrétoires intestinaux par une thérapeutique agissant directement sur les processus de transport d'électrolytes intestinaux .

La chlorpromazine (LARGACTIL*) est déjà connue pour corriger les sécrétions intestinales induites par la toxine cholérique, l'entérotoxine de l'*Escherichia Coli*, la prostaglandine E et pour avoir abaissé le volume d'exonération chez 7 patients présentant un choléra pancréatique (RABBANI G.H.,1979). La chlorpromazine, comme le VIP est vasodilatatrice. Cet effet indésirable peut limiter ses indications .

La trifluoropérazine, non vasodilatatrice, ne peut induire d'hypotension-orthostatique . La trifluoropérazine est une phénothiazine dont l'action empêche la sécrétion hydroélectrolytique iléale induite par l'augmentation intra-cellulaire d'AMP-cyclique et le calcium . Cette molécule n'est pas dénuée d'intérêt.

5.ACIDE NICOTINIQUE

L'acide nicotinique a la propriété d'inhiber l'accumulation d'AMP cyclique dans les cellules graisseuses, (WHITE F.R.,1963), (BUTCHER R.W.,1968).

Son administration à des lapins empêche la toxine cholérique d'induire une sécrétion jéjunale et d'augmenter l'activité de l'adényl-cyclase jéjunale .

En 1979, KIDD G.S. publie un article relatant le traitement par acide nicotinique d'un patient présentant une hyperplasie tissulaire pancréatique avec hypersécrétion isolée de *gastric inhibitory peptid* et syndrome de Verner-Morrison .

Ce patient fut opéré d'une pancréatectomie à 75% avec un succès modeste sur la diarrhée . Il eu par la suite de nombreuses tentatives de traitement médical dont l'indométacine, la méthyl-prednisolone .

Un traitement par l'acide nicotinique par voie orale fut alors institué trois mois après l'intervention à raison de 3 à 4,5 grammes par 24 heures . La diarrhée cessa pour des posologies de 4,5 g. Après trois mois de traitement, il n'y avait pas de reprise de la diarrhée .

KIDD G.S. précise qu'il ignore si l'efficacité de l'acide nicotinique est due chez son patient à une inhibition d'activité de l'adényl-cyclase ou à d'autres facteurs . Il rappelle le risque d'une hépatotoxicité éventuelle de l'acide nicotinique déjà décrite par EINSTEIN N.,1975 .

6.UTILISATION D'UN NEUROLEPTIQUE : LE METOCLOPRAMIDE (PRIMPERAN*)

LONG R.G. rapporte en 1981 le cas d'une patiente traitée par métoclopramide.Elle présentait une tumeur pancréatique sans métastase, sécrétant du VIP, de l'insuline, du polypeptide pancréatique engendrant un syndrome de Verner-Morrison .

Sous l'influence d'un traitement de 10 mg de metoclopramide 3 fois par jour, la fréquence des selles passa de 20 à 2 selles par 24 heures . Cette patiente prit 12 kg en trois mois .

La diarrhée réapparaissait chaque fois que le métoclopramide était arrêté . Les taux de VIP ne peuvent être interprétés dans cette étude .

V. TRAITEMENT PAR EMBOLISATION

1. DEFINITION DE L'EMBOLISATION

L'embolisation peut se définir comme une occlusion vasculaire délibérée, par l'introduction d'embols via un cathéter artériel dans le but d'arrêter le flux sanguin nourrissant des métastases .

Les métastases des tumeurs carcinoïdes, insulinomes, glucagonomes, vipomes et autres tumeurs endocrines du pancréas sont habituellement vasculaires, de croissance relativement lente et le plus souvent hépatiques . Le foie reste un organe particulièrement approprié pour la réalisation d'embolisations . En effet, les métastases sont alimentées principalement par l'artère hépatique. L'oblitération du lit artériel hépatique entraînera une anoxie des cellules tumorales hépatiques alors que le foie normal restera intègre de par l'apport sanguin du système porte. Cette hypothèse implique bien sûr l'assurance de l'intégrité du système porte.

La substance idéale utilisée pour l'embolisation doit être non toxique, thrombogénique, facile à injecter, à effet permanent, radio-opaque et stérilisable.

L'embolisation artérielle apparaît plus avantageuse que la ligature chirurgicale simple de l'artère hépatique. Le développement d'une circulation collatérale efficace est limité par l'embolisation qui provoque une obturation de tout le lit vasculaire par la projection d'embols de très petite taille qui vont se loger dans le système vasculaire distal avant d'obturer l'artère principale. Quelques branches peuvent être reperméabilisées mais cette technique est reproductible. Habituellement indolore, elle est réalisée sous anesthésie locale.

2. EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS EVENTUELLES DE L'EMBOLISATION

L'effet secondaire le plus commun est une gêne au site même de l'embolisation accompagnée parfois d'une légère fièvre qui disparaît en 48 à 72 heures.

Autres complications beaucoup plus rares :

- embolisation de structures non pathogènes
- passages d'embols à travers des shunts artério-veineux
- réactions allergiques au matériel d'embolisation
- infection, abcédation
- propagation rétrograde du thrombus
- libération de substances tumorales des tissus endocriniens infarcis
- élévation transitoire des transaminases

3. DISCUSSION

L'embolisation fournit donc une méthode produisant une nécrose tumorale tout en diminuant les sécrétions hormonales des métastases hépatiques. En induisant l'amendement des symptômes créés par l'hypersécrétion hormonale des métastases, elle améliore la qualité de vie des patients. L'embolisation artérielle des métastases hépatiques par cathétérisme artériel sélectif semble être une alternance intéressante à la chimiothérapie pour les tumeurs n'y répondant pas ou comme traitement adjuvant de la chimiothérapie.

En ce qui concerne les vipomes en particulier, la carence de publication à ce sujet fait que l'efficacité de ce type de traitement reste à définir.

VI. TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE HEPATIQUE (d'après TOCHNER Z.A. 1985)

Il n'existe actuellement que peu de publications concernant l'irradiation des métastases hépatiques de tumeurs endocrines.

En 1981, KEANE T.J. rapporte une expérimentation du *Princess Margaret Hospital* de Toronto sur l'irradiation abdominale totale pour métastases de tumeurs carcinoïdes. Une dose moyenne de 2000 à 2500 rad fut délivrée en 20 à 25 fois sur 4 à 5 semaines chez 21 patients présentant un syndrome carcinoïde, tous avec métastases hépatiques sauf un.

Après le traitement, approximativement la moitié des patients fut soulagée d'une gêne abdominale, quelques-uns eurent moins de flushing et cinq eurent une diminution légère de la taille des métastases. Aucune rémission importante du syndrome carcinoïde, aucune baisse du taux de 5-HIAA ne fut notée.

L'irradiation hépatique et abdominale supérieure s'est montrée efficace chez quelques patients ayant des tumeurs endocrines métastatiques.

BANKS S. (1965) rapporte le cas d'un patient porteur d'un gastrinome avec métastases hépatiques qui reçut 2244 rad sur la partie supérieure de l'abdomen et qui fut en rémission complète pendant 21 mois. (son traitement antérieur n'est pas connu)

MOORE F.T. (1968) fait état d'une diarrhée aqueuse sans ulcère gastrique associée à une tumeur des îlots pancréatiques traitée par une irradiation à une dose non précisée. La masse tumorale diminua après le traitement et la diarrhée s'amenda pendant quatre ans.

Plus récemment, TOCHNER Z.A. en 1985, a transmis le cas d'un patient atteint de vipome pancréatique avec métastases évoluant depuis 1973, initialement opéré et traité par streptozocine (KAHN R., LEVY A.G. 1975). Il fut asymptomatique pendant 4 ans.

A la réapparition de la diarrhée, un traitement par lithium fut substitué à un nouveau traitement par STZ en raison d'une altération de la fonction rénale (PANDOL S.J. 1980). Après 8 mois de ce traitement, la diarrhée s'installa à nouveau.

Il fut alors traité par radiothérapie hépatique à raison de 3000 rad en 12 fractions sur 17 jours. Ce traitement bien toléré ne causa aucune altération des fonctions hépatiques. Le poids des selles diminua significativement au bout de la deuxième semaine.

L'échographie objectiva une minoration de la taille des métastases alors que les taux de VIP ne se modifièrent pas et restèrent à quatre fois la normale. Au 10ème mois, certaines des métastases hépatiques disparurent tandis que d'autres diminuèrent de plus de 50%. La diarrhée réapparut 16 mois après le traitement, et une thérapeutique par métopropramide fut entreprise.

Les données restent actuellement limitées en ce qui concerne les réponses des tumeurs endocrines à la radiothérapie. Toutefois, les quelques résultats publiés nous amènent à penser que la radiothérapie des métastases hépatiques de tumeurs hormono-sécrétantes, dont les vipomes, est une option thérapeutique à considérer chez les patients inopérables ou non susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie.

VII. ASSOCIATION CHIMIOThERAPIE-CHIRURGIE

L'exérèse chirurgicale maximum doit être effectuée. Elle produit dans la majorité des cas une amélioration des symptômes avec diminution des taux de VIP. Elle ne se discute pas et inclut l'éventuelle chirurgie des métastases.

Certains auteurs préfèrent attendre la réapparition des symptômes pour démarrer une chimiothérapie, d'autres ont utilisé la chimiothérapie comme traitement complémentaire de la chirurgie.

Il n'y a pas d'étude précise pour démontrer l'intérêt de l'association initiale chirurgie-chimiothérapie sur celui de la chimiothérapie seule dans les suites de l'exérèse d'une tumeur bénigne. Mais l'association de ces deux moyens semblerait malgré tout intéressante si l'on considère que la malignité n'a parfois été observée que tardivement après l'exérèse d'une tumeur qui semblait primitivement bénigne.

VIII. ASSOCIATION SMS-RETARD ET CHIMIOThERAPIE (SZT)

NG PAK LEUNG P. (1987) souligne l'intérêt des résultats préliminaires de cette association chez un patient présentant un vipome métastasé. Ainsi, une chimiothérapie jugée inefficace après 5 ans d'utilisation redevient efficace sur le volume tumoral associé à la SMS-Retard.

IX. ASSOCIATION OCCLUSION ARTERIELLE HEPATIQUE- CHIMIOETHERAPIE

MOERTEL C.G. nous fait part en 1987 des bons résultats obtenus en pratiquant une chimiothérapie dans les suites d' une occlusion artérielle hépatique.

Son protocole est le suivant :

occlusion artérielle hépatique

⋮

: 3 à 4 semaines plus tard

⋮

Adriamycine 60 mg par m²

DTIC 250 mg par m² par jour x 5

⋮

: 4 semaines plus tard

⋮

Streptozocine 500 mg par m² par jour x 5

Fluoro-uracile 400 mg par m² par jour x 5

Chaque drogue cytotoxique est utilisée à ses posologies usuelles maximales. La combinaison de chimiothérapie en alternance est poursuivie jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale. Puis, les sujets sont suivis sans traitement.

Résultats : le taux de réponse globale est semblable à celui obtenu après une simple occlusion de l'artère hépatique, mais ces réponses sont jugées plus complètes.

Plus spectaculaire est la majoration de la durée des réponses. Pour les tumeurs carcinoïdes, leur estimation moyenne est de 24 mois. Le nombre de patients présentant une tumeur endocrine pancréatique est insuffisant dans cette étude pour interpréter les résultats encourageants.

X. LES CHIMIOEMBOLISATIONS INTRA-ARTERIELLES : C.E.I.A.

(ROUGIER Ph. 1987)

On cherche à exploiter les effets bénéfiques de l'ischémie en association avec la chimiothérapie. Ces essais s'apparentent à ceux faits avec les modificateurs de répartition du flux artériel (vasopressine) pour augmenter la concentration d'anti-mitotiques au niveau de la tumeur.

Les CEIA peuvent recourir à une embolisation définitive (ivalon) ou transitoire (sphère d'amidon; cathéter pour occlusion intermittente équipé d'un ballonnet)

Selon l'auteur, les études de la *Mayo Clinic* (MOERTEL C.G. 1985) concluent à l'efficacité encourageante de cette technique (60% de réponses objectives) qui se montre en tous cas supérieure à l'embolisation ou à la ligature artérielle chirurgicale. Cette dernière semble d'ailleurs à déconseiller pour ne pas empêcher le recours à la CEIA plus efficace et moins lourde.

XI. LES CHIMIOTHERAPIES LOCALES (ROUGIER Ph., 1987)

Elles semblent justifiées par :

- l'absence de chimiothérapie systémique très efficace
 - le caractère souvent strictement localisé au foie des métastases
 - la vascularisation de ces métastases est à plus de 95% d'origine artérielle
 - la possibilité d'utiliser localement de fortes doses d'anti-mitotiques
- lorsqu'ils ont une clearance corporelle totale élevée et/ou une épuration hépatique importante
- la protection relative du foie sain qui reçoit surtout une vascularisation portale (70% du flux sanguin hépatique) et donc peu d'anti-mitotique

Les essais de chimiothérapie intra-artérielle restent parcellaires et non homogènes.

DISCUSSION

DISCUSSION

Un peu plus de quatre années se sont écoulées depuis le diagnostic clinique de la maladie de Mr. X... Cette durée d'évolution n'est pas négligeable si l'on se réfère aux publications déjà connues relatives au syndrome de Verner-Morrison . Pendant cette période, la mise à jour des connaissances mais aussi les aléas de la maladie ont amené diverses orientations thérapeutiques . Nous nous proposons d'étudier les conséquences de ces choix même si l'unicité du cas limite les modalités de la réflexion .

Nous nous intéresserons, dans un premier temps, aux traitements successifs proposés au patient, en nous attardant notamment sur la réponse tumorale mais aussi sur leur tolérance.

I. CONSIDERATIONS PAR RAPPORT A LA CHIRURGIE

Nous l'avons vu, le recours à la chirurgie est envisagé dans la littérature comme l'acte curatif du vipome par excellence même si comme le signale MOERTEL C.G., 1987, elle ne peut engendrer aucun espoir de traitement définitif.

Lorsque la décision d'opérer a été prise chez Mr. X..., le diagnostic de la maladie était déjà établi . Le risque opératoire a été justement minoré par une bonne préparation hydro-électrolytique et une réalimentation progressive vivement recommandée par tous les auteurs .

Les suites opératoires ont confirmé la valeur thérapeutique de l'acte chirurgical. Ainsi, le patient, après exérèse d'une tumeur de volume relativement modeste est resté pratiquement asymptotique, sans aucun traitement associé, pendant une période de 14 mois environ . Le patient déclare avoir alors mené "une existence normale" .

Il pourrait être licite de se demander si le temps d'amendement des symptômes diarrhéiques n'aurait pu se trouver prolongé par une tentative précoce de réduction du volume tumoral hépatique, contemporaine de la pancréatectomie caudale . Aux vues des examens complémentaires de 1989, et notamment des examens tomodensitométriques, la localisation des métastases est mal définie dans leur exacte topographie hépatique . En fait, même si leur connaissance avait pu être affinée, en complétant par exemple, les scanners par des angiographies, il apparaît évident que l'urgence thérapeutique dictée par l'état alarmant du patient était alors peu compatible avec les conditions d'une intervention élargie à la glande hépatique . En outre, l'échographie réalisée pendant le temps opératoire fait seulement état de lésions métastatiques disséminées et de petite taille .

En tous les cas, l'abstention chirurgicale envers les métastases hépatiques, corrélée à la longue période quasi asymptotique qui fait suite à l'intervention, confirme bien l'intérêt de la chirurgie de réduction tumorale .

II. CONSIDERATIONS PAR RAPPORT AU TRAITEMENT PAR LA SANDOSTATINE*

Le traitement par la SANDOSTATINE* a accompagné l'évolution de la maladie de Mr. X... Elle a été prescrite dans plusieurs circonstances avec un bénéfice variable .

1°) Elle a tout d'abord été administrée dans les semaines qui ont précédé l'intervention chirurgicale, au printemps 1989, après confirmation biologique du diagnostic de vipome .

Son utilisation à cette occasion, pendant une durée limitée à quelques semaines, a suscité une franche amélioration des symptômes diarrhéiques, illustrée par une prise de poids de 7 kg.

Les bénéfices de l'intervention chirurgicale ont fait abandonner le traitement.

2°) C'est en novembre 1990, à l'occasion de la réactivation marquée des troubles diarrhéiques, que la somatostatine retard a été de nouveau introduite à la posologie initiale usuelle de 200 microg. par jour par voie sous-cutanée.

En l'espace d'à peine un mois, cette posologie a été majorée régulièrement jusqu'à atteindre 1000 microg. trois fois par jour sans pour cela avoir une efficacité thérapeutique durable. Dans les suites de cet échappement, la chimiothérapie a été initiée.

3°) En février 1993, deux années et quatre mois plus tard, après échec du traitement STZ-EPIRUBICINE, la SANDOSTATINE* à la posologie de 50 à 100 microgrammes sous-cutanée toutes les 8 heures est de nouveau proposée.

Les doses sont portées à 200 microg. trois fois par jour devant la persistance d'épisodes dysentériques nocturnes.

Cette nouvelle introduction de SANDOSTATINE* précède une séquence thérapeutique de ZANOSAR* associé à du 5FU.

Les emplois répétés de la SANDOSTATINE* dans le traitement du vipome de Mr. X... nous ont permis d'appréhender son intérêt et ses limites.

Il n'est pas inutile de revenir sur la souplesse d'utilisation de la forme retard de la somatostatine. La voie d'administration sous-cutanée, l'espacement toutes les 12 et plus fréquemment toutes les 8 heures, sont probablement à l'origine de la bonne acceptation du traitement par le patient.

Nous avons pu juger de son efficacité sur la diarrhée dans la phase pré-opératoire. Utilisée seule, elle a entraîné, sur une période d'utilisation limitée dans le temps, une sédation des symptômes.

En revanche, la seconde prise de SANDOSTATINE* est nettement moins favorable puisqu'en l'espace d'un mois environ les posologies ont été multipliées par quinze sans effet durable sur les symptômes.

Un échappement à la SANDOSTATINE* a donc été observé sur une courte période de 4 semaines.

Cet échappement, fréquemment décrit dans la littérature, survient le plus souvent après un temps de traitement plus long. Classiquement, la durée moyenne de réponse est d'un peu plus d'une année, dans le tiers des cas de deux années.

Pour expliquer un tel phénomène, les auteurs font le plus souvent référence soit à une absence de récepteurs tumoraux à la somatostatine, soit à une désensibilisation des récepteurs de ces cellules tumorales. Cette seconde proposition pourrait être évoquée chez Mr. X...si nous considérons que la réussite du traitement pré-opératoire par somatostatine fait la preuve de l'existence de tels récepteurs. Le mécanisme de cette désensibilisation est encore inconnu. En tous les cas, il ne semble pas y avoir de corrélation entre un tel échappement et la majoration de la masse tumorale.

Une troisième hypothèse pourrait introduire la notion de souches différentes de cellules tumorales rencontrées au cours de l'évolution de la maladie. Nous pourrions ainsi être confrontés à des cellules variant sensiblement de par leurs origines et de par leurs sensibilités inconstantes à la somatostatine.

La troisième phase d'introduction de la SANDOSTATINE* lui confère à nouveau une certaine efficacité (une nouvelle sensibilité des récepteurs ?). Ce moment thérapeutique reste peu interprétable puisqu'est rapidement associé à la somatostatine un traitement chimiothérapeutique.

Nous avons étudié que des cas de régression du volume néoplasique ont été décrits lors de l'emploi de la SANDOSTATINE* seule; à partir de là, certains auteurs lui ont attribué une action anti-tumorale propre. Il n'a pas été retrouvé de particularité chez ces patients par rapport aux autres. Pour KRAENZLIN M.E., 1985, l'approfondissement des connaissances en ce domaine pourrait ouvrir d'encourageantes perspectives thérapeutiques. En tous les cas, il reste exclu pour le moment de proposer la SANDOSTATINE* dans le traitement du vipome à des fins de réduction de la masse tumorale.

A la vue de notre observation, il apparaît que la somatostatine retard, d'utilisation aisée, assez coûteuse, est particulièrement indiquée lorsque les effets indésirables majeurs de la maladie mettent en jeu le pronostic vital. Son utilisation expose à la survenue d'un échappement plus ou moins précoce et incontrôlable. La connaissance des actions de la somatostatine est encore incomplète notamment en ce qui concerne son éventuel effet anti-tumoral mais aussi pour expliquer la sensibilité variable dans le temps des cellules cancéreuses. Nous n'avons pas observé d'effet indésirable à type de stéatorrhée chez notre patient ; le traitement a été probablement trop court pour entraîner la formation d'une lithiase vésiculaire.

En cas de traitement prolongé, la meilleure approche semblerait être la quête d'une dose idéale produisant les meilleurs effets symptomatiques sans induire de stéatorrhée.

III. CONSIDERATIONS PAR RAPPORT A LA CHIMIOThÉRAPIE

ROUGIER Ph., 1987, préconise de ne pas entreprendre de chimiothérapie pour les tumeurs endocrines digestives lorsqu'il n'existe pas de symptôme gênant et que l'évolution n'est pas menaçante.
La chimiothérapie, par voie systémique ou loco-régionale, s'adresse aux vipomes malins et évolutifs.

Nous avons précédemment fait état, en ce qui concerne le traitement par la chimiothérapie, de séries de patients souvent courtes et hétérogènes. Aussi, nous nous permettons de prendre en référence les plus grandes cohortes de patients étudiées par MOERTEL C.G., 1980, afin d'évaluer les effets du traitement chez Mr. X...

Notre patient répondait précisément aux critères d'inclusion de ROUGIER Ph. lorsque la première indication de chimiothérapie a été posée. Il se situait à une phase critique de l'évolution de sa tumeur maligne, puisque nous assistions à un échappement du traitement par la SANDOSTATINE* un an et demi après l'intervention chirurgicale.

En rappel, le premier protocole de polychimiothérapie retenu associait de manière classique 500 mg par mètre carré de surface corporelle et par jour de streptozocine et du 5 fluoro-uracile à la même posologie, administrés conjointement cinq jours de suite renouvelables toutes les six semaines.
Compte tenu de la surface corporelle du patient, il a donc été administré 800 mg par jour de chacun des deux produits.
Six cures ont été administrées du mois de novembre 1990 au mois de juillet 1991 aux mêmes posologies.

Les effets du traitement, nous l'avons vu, ont été spectaculaires puisque les diarrhées se sont complètement amendées dans les deux semaines qui ont suivi l'administration de la première cure. Ce bénéfice s'est traduit par une prise de poids régulière.

Les consultations mensuelles du patient ont confirmé la cessation des diarrhées jusqu'au mois de septembre 1992. On peut donc estimer la réponse clinique au traitement à 22 mois environ.

MOERTEL C.G. observe avec un tel protocole, chez 30 patients présentant un cancer endocrine du pancréas, une réponse objective pour 63% d'entre eux et une durée de réponse moyenne de 19 mois.

Le second traitement chimiothérapique est entrepris 16 mois après la dernière cure de STZ-5FU. Il s'agit d'un protocole associant de l'EPIRUBICINE à la posologie de 50 mg par mètre carré administré à J.1 et J.21 associé à 500 mg par mètre carré de STZ par jour de J.1 à J.5 renouvelable toutes les six semaines. De bons résultats sont attribués à cette séquence thérapeutique dans les références bibliographiques récentes consacrées au traitement du vipome.

Sont délivrées conjointement 120 mg de SOLUMEDROL* et deux ampoules de ZOPHREN* par jour de traitement.

La diarrhée cesse au cinquième jour de la première cure. On peut se demander s'il faut attribuer cette amélioration symptomatique à l'action des agents anti-cancéreux ou simplement aux effets anti-diarrhéiques des corticoïdes d'autant plus que de nouveaux troubles du transit apparaissent dès la première inter-cure.

L'absence de réponse après la seconde cure conduit à l'abandon de ce protocole.

Enfin, en février 1993, de nouveau le 5FU est proposé à Mr X... à la posologie usuelle de 500 mg par mètre carré et par jour associé à du ZANOSAR*, (STZ), à la même posologie. Trois cures du même type ont pour le moment été délivrées, le protocole est en cours d'évaluation.

1. EVALUATION DES DIFFERENTS TRAITEMENTS CHIMIOOTHERAPIQUES DELIVRES DU MOIS DE NOVEMBRE 1990 AU MOIS DE MAI 1993 A NOTRE PATIENT :

Mr. X a bénéficié successivement pendant ces trois années des drogues réputées les plus efficaces dans le traitement des vipomes selon les protocoles en usage par voie systémique.

Il importe en premier lieu pour évaluer ces traitements de définir les objectifs thérapeutiques recherchés mais aussi les moyens d'évaluation.

- Objectifs thérapeutiques :

Compte tenu de l'évolution réputée particulièrement lente du vipome, le traitement vise à exercer un contrôle sur l'hyper-sécrétion hormonale. La survie du patient n'est pas ici directement menacée par l'augmentation de la masse tumorale mais par l'hypersécrétion de VIP. Dans le cadre du traitement chimiothérapique, ce contrôle passe par la destruction des cellules endocrines néoplasiques tout en limitant de la manière la plus fine les effets indésirables connus des traitements employés.

-Moyens d'évaluation de l'activité anti-tumorale :

Pour ROUGIER PH., 1987, l'effet de la chimiothérapie doit être jugé sur la régression du volume tumoral selon les critères de l'O.M.S., sur l'état général, mais également pour les tumeurs endocrines, sur les symptômes fonctionnels et sur le dosage des marqueurs tumoraux adaptés au type de tumeur. Les évolutions du volume tumoral et des taux des marqueurs ne sont cependant pas exactement parallèles et la concordance n'existe que dans 65% des cas. Il n'y a cependant pas de discordance importante : par exemple une diminution du volume tumoral n'est pas associée à une élévation durable du taux des marqueurs.

Nous nous intéresserons donc successivement à la surveillance du volume tumoral, aux symptômes cliniques et aux dosages biologiques pour apprécier l'efficacité de nos traitements.

*La surveillance du volume tumoral est la démarche de référence en cancérologie. Elle fait appel à des examens aisément reproductibles. Dans le cas de Mr. X..., le volume tumoral se définit par les lésions secondaires hépatiques. Le patient a bénéficié de plusieurs examens tomographiques à des temps variables de l'évolution de sa maladie. Il apparaît en fait parfois malaisé de comparer les mesures et la quantification des métastases qui peuvent être contradictoires d'un examen à l'autre.

**L'appréciation de l'état clinique et notamment la surveillance de la fréquence et du volume quotidien des selles est bien le pivot de l'évaluation du traitement. Elle a en effet dicté le plus souvent les orientations thérapeutiques. Il s'agit tout de même d'une méthode subjective qui fait intervenir le ou les médecins en charge de la surveillance mais aussi le patient lui-même.

***Enfin, nous nous sommes intéressés aux variations des taux des marqueurs carcinologiques et notamment aux différents dosages de la vipéromie.

1.1. Evaluation du premier protocole STZ-5 FU

Du point de vue clinique, l'amendement total des diarrhées dès la première des six cures a illustré la réponse favorable au traitement. Il en découle une prise de poids.

Le radiologue signale également une régression du nombre des métastases hépatiques au scanner en date du 08 IV 91 par rapport à l'examen du 19 XI 90 en accord avec la disparition des symptômes du choléra endocrine.

Les dosages de vipémie s'accordent avec ces constatations puisqu'une valeur est mesurée à 69 pg par ml avant l'induction de la chimiothérapie, elle passe à 55pg dans les suites immédiates de la première cure et s'effondre à 16 pg puis 10 pg respectivement deux et huit mois plus tard.

Nous retrouvons une parfaite symbiose de tous les modes de surveillance pour signer la bonne réponse tumorale au premier protocole.

Au mois de septembre 1991, alors que le patient ne signale pas de réinstallation de la diarrhée mais une asthénie, la vipémie est anormalement élevée à 50 pg par ml.

En septembre 1992, la vipémie à 33 pg par ml est contemporaine de la reprise de la diarrhée.

1.2. Evaluation du protocole STZ-EPIRUBICINE:

La délivrance du traitement, du fait de son abandon précoce, couvre une période trop courte pour apprécier la réponse comme précédemment. Toujours est-il que le dosage de VIP, au dessus des valeurs normales avant et après les deux cures, ne contredit pas la persistance des diarrhées.

1.3. Evaluation du second protocole STZ-5 FU

En mai 1993, la troisième cure vient d'être administrée. L'évolution clinique est incertaine puisqu'un épisode diarrhéique motivant une hospitalisation a été observé lors de la première intercure. Les dosages de vipémie sont en attente. Ils permettront d'apprécier si la régression des symptômes est imputable aux drogues anti-cancéreuses ou à la SANDOSTATINE* administrée conjointement.

2. EVOLUTION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES EN FONCTION DU TRAITEMENT

DATES	TRAITEMENTS DIVERS	VIPEMIE valeurs normales: <50 pg/ml	CA 19-9 0 à 33 UI/ml	ACE 0à5 ng/ml
mars 1989	avant cure chirurgicale	1,38 ng/ml	-	-
novembre 1990	avant 1ère cure STS-5FU	69pg/ml	64	-
décembre 1990	après 1ère cure STZ-5FU	55pg/ml	-	-
janvier 1991	début 2ème cure STZ-5FU	16pg/ml	50	12
février 1991	début 3ème cure STZ-5FU	-	43	10
avril 1991	début 4ème cure STZ-5FU	-	89	10
mai 1991	avant 5ème cure STZ-5FU	-	37	11
juillet 1991	début 6ème cure STZ-5FU	10pg/ml	46	12
septembre 1991	-	50pg/ml	35	8,5
janvier 1992	6 mois après dernière cure 5FU-STZ	-	49	33
septembre 1992	-	33pg/ml	-	-
novembre 1992	avant 1ère cure STZ-Farmorubicine	94pmol / l	45	-
janvier 1993	après la 2nde cure STZ-Farmorubicine		38	17
mars 1993	après 1ère cure 5FU-ZANOZAR		35	17
avril 1993	avant 3ème cure 5FU-ZANOZAR		42	20

Nous nous sommes attachés à recueillir les valeurs de deux autres marqueurs carcinologiques, ACE et CA 19 9.

En ce qui concerne les taux de CA 19 9, ils restent toujours eu dessus du seuil normal. Ces valeurs oscillent entre 35 UI par ml et 89 UI par ml. Il semble difficile d'établir un parallèle entre l'évolution de ces taux et la marche de la maladie.

Pour l'ACE, nous assistons à un retour à la normalité au mois de juin 1991, pendant la phase de sédation des symptômes liée à l'administration du premier protocole de chimiothérapie. De la même façon, les taux mesurés début 1993 sont en accord avec l'aggravation clinique.

3. APPRECIATION DE LA TOLERANCE AU TRAITEMENT :

Pour apprécier la tolérance aux traitements, il convient, dans un premier temps, de quantifier les doses d'agents anti-cancéreux administrés.

* pour la streptozocine (ZANOSAR*) :

800 mg x 5 x 6 = 24 grammes de novembre 1990 à juillet 1991
880 mg x 5 x 2 = 8,8 grammes de novembre 1992 à janvier 1993
850 mg x 5 x 3 = 12,75 grammes de février 1993 à mai 1993

Jusqu'à ce jour, la dose totale cumulée est donc estimée à 45,55 grammes de streptozocine.

* pour le Fluoro-5 uracile (FLUORO-URACILE*) :

800 mg x 5 x 6 = 24 grammes de novembre 1990 à juillet 1991
850 mg x 5 x 3 = 12,75 grammes de février 1993 à mai 1993

La dose totale cumulée est donc estimée à 36,75 grammes

pour l' épirubicine (FARMORUBICINE) :

$(88\text{mg} \times 2) + (90\text{mg} \times 2) = 356 \text{ mg}$

Nous apprécierons la tolérance aux divers traitements du point de vue clinique et biologique.

3.1. Tolérance clinique

Tous les protocoles ont été administrés par la voie d'un système implantable de type port-a cath. L'inconfort lié à la conservation d'une voie périphérique, les risques d'extravasation, la coloration en brun des trajets veineux ont donc été évités au patient. Ceci a certainement participé à l'acceptation du traitement.

Des symptômes liés à l'intolérance digestive des produits n'ont pas été relevés. Nous soulignerons l'association aux traitements d'anti-émétiques puissants tels que le ZOPHREN*, l'administration de SOLUMEDROL* pendant les cures.

EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE DANS LE TEMPS

DATES	CREATININEMIE normales : 60à100	UREMIE 3 à 8,5	PHOSPHOREMIE 0,60 à 1,30
29.11.90.	117 micro.mol/l	6m.mol/l	0,88m.mol/l
05.12.90.	94	1,5	-
08.01.91.	-	5,5	1,07
19.02.91.	-	8,3	-
02.04.91.	-	7,5	1,20
13.05.91.	-	8,8	0,94
01.07.91	114	6,7	1,30
12.08.91	135	8,7	1,20
11.09.91.	123	8,6	1,01
26.10.92.	106	6,4	-
16.11.92.	97	7,2	-
07.12.92	109	5,4	0,66
28.12.92.	109	3,9	0,87
25.01.93	106	3,8	0,76
02.02.93	103	6,5	1,19
16.03.93	108	4,4	1,27
23.04.93.	97	-	-

3.2. Tolérance biologique

Le patient n'a pas présenté d'anomalie de la numération formule sanguine ou de thrombopénie pendant et à distance du traitement. La fonction hépatique a été respectée.

Nous nous sommes intéressés particulièrement à l'étude de la fonction rénale compte tenu de la toxicité rénale dose dépendante et cumulative de la streptozocine.

Les valeurs recueillies de 1990 à 1993, transposées dans le tableau de la page qui précède ne font pas état d'aggravation de la fonction rénale sous traitement.

Conclusion :

Aux doses employées, il n'a pas été observé d'effet indésirable susceptible de remettre en cause la poursuite du traitement.

IV. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Dans cette dernière partie du travail, nous nous proposons d'envisager les perspectives thérapeutiques à venir dans la prise en charge du vipome de Mr X...

Les résultats obtenus avec la réintroduction du protocole STZ-5 FU ne permettent pas encore de juger de son efficacité ou de son inefficacité. Les symptômes diarrhéiques observés pendant la première inter-cure se sont amendés mais le patient bénéficie parallèlement d'un nouveau traitement antidiarrhéique et d'injections sous-cutanées de SANDOSTATINE*.

La bonne tolérance, notamment rénale, des produits administrés ne remet pas en cause la poursuite de la prescription et des doses totales cumulées bien supérieures ont déjà été délivrées à des patients présentant un vipome.

En règle générale, il semble exclu de poursuivre indéfiniment la chimiothérapie. Des cas d'insuffisance rénale sévère pouvant conduire à une dialyse sont connus avec un tel protocole. Il est préconisé de conduire ce traitement jusqu'au moment de stabilisation maximale de la maladie associé à une régression tumorale maximale.

En tous les cas, l'anamnèse de Mr X. nous fait part d'un échappement précoce à la sandostatine* mais aussi d'une réponse forcément limitée dans le temps à la chimiothérapie. Il semble donc nécessaire d'entrevoir les nouvelles solutions thérapeutiques que nous pourrions proposer au patient en cas de récurrence symptomatique.

La masse tumorale hépatique sécrétrice de VIP se définit ainsi au scanner :
du 28 01 1993 :

avant injection : des hypodensités spontanées sont observées avec deux petites localisations au niveau du segment VIII haut situées sous la coupole diaphragmatique et une troisième localisation à l'étage du segment V,

après injection : le parenchyme hépatique est relativement hétérogène, des formations hypodenses de 3 à 4 mm de diamètre évoquent des formations secondaires.

Ces différentes formations étaient déjà présentes à l'examen du 30 mai 1992, elles sont toutes de petite taille en particulier la formation du segment V, il n'y a pas d'accentuation nette de taille.

Nous nous pencherons successivement sur l'intérêt de proposer une chimiothérapie locale, une ligature artérielle hépatique, une tentative de réduction tumorale métastatique chirurgicale, une greffe hépatique et sur les possibilités offertes par l'embolisation et la chimio-embolisation intra-artérielle.

1. LA CHIMIOThERAPIE LOCALE

La chimiothérapie locale est un geste de haute technicité qui est bien souvent mise en avant pour le traitement des lésions secondaires hépatiques des tumeurs endocrines pancréatiques. Elle est justifiée par : (ROUGIER Ph. 1987)

- L'absence de chimiothérapie systémique très efficace,
- Le caractère souvent strictement localisé au foie des métastases,
 - La vascularisation de ces métastases qui est à plus de 95% d'origine artérielle
- La possibilité d'utiliser localement de fortes doses d'antimitotiques,
- La protection relative du foie sain qui reçoit surtout une vascularisation portale et donc peu d'antimitotique.

Les essais de comparaison entre une chimiothérapie administrée par voie systémique ou par voie locale sont pour le moment parcellaires et inhomogènes.

LORELIUS L.E., 1983, publie des résultats décevants pour 10 patients traités avec 2 grammes de streptozocine au débit local de 0,1 gramme par minute.

Ainsi, chez 7 patients qui avaient déjà été pré-traités par la STZ, aucune réponse n'est observée. Il rapporte une seule réponse objective complète, (durée 1 année), chez un de ses patients qui n'avait pas été pré-traité par de la STZ.

MOERTEL C.G., 1987, admet que si l'infusion artérielle hépatique bénéficie d'une grande popularité de nos jours, les bases de sa popularité doivent être

remises en question. Il reste à prouver que cette technique plus lourde détient un réel avantage.

Compte tenu de ces résultats, de la bonne tolérance des produits administrés par voie systémique chez notre patient, de l'intérêt non établi à prescrire une molécule déjà proposée antérieurement, il ne semble pas licite de proposer une chimiothérapie locale.

2. LA LIGATURE ARTERIELLE HEPATIQUE

MOERTEL C.G., 1987, souligne que l'occlusion artérielle hépatique est une approche rationnelle. En privant la tumeur de 90% de son oxygénation, elle entraîne la mort des cellules néoplasiques alors que le foie sain conserve un apport de sang portal suffisant pour le maintenir en état de fonctionnement. Le taux de réponse est élevé, supérieur à la chimiothérapie, mais le désappointement est lié à la durée de la réponse qui n'excéderait pas 5 mois.

MOERTEL C.G. signale par ailleurs un décès inhérent à l'emploi de cette technique.

Cette technique est à proscrire dans la mesure où elle interdit une intervention ultérieure telle qu'une chimio-embolisation.

3. LA CHIRURGIE DE REDUCTION TUMORALE

La bonne tolérance des clampages vasculaires et en particulier de l'exclusion vasculaire du foie est bien connue. Ces clampages permettent de réaliser des résections hépatiques majeures de tumeurs volumineuses ayant des contacts étroits ou envahissant les veines hépatiques ou la veine cave inférieure. Grâce à cette technique, les pertes sanguines peuvent être minimales.

Les progrès de l'échographie per-opératoire et la connaissance de l'anatomie hépatique permettent de réaliser des résections anatomiques limitées avec notamment une économie maximale de parenchyme hépatique prévenant l'insuffisance hépato-cellulaire post-opératoire.

Pour des métastases hépatiques ou pour des tumeurs hépatiques bénignes s'est développée une chirurgie non conventionnelle du foie.

FORTNER J.G., 1974, a décrit la chirurgie in situ avec exclusion vasculaire du foie et refroidissement permettant des durées d'ischémie d'une heure trente environ.

Plus récemment, PILCHMAYR R., 1990, a proposé comme alternative à la transplantation hépatique la chirurgie ex vivo du foie. HANNOUN L., 1992, a décrit la chirurgie ex situ-in vivo du foie, technique plus simple que la chirurgie

extra-corporelle, permettant les mêmes reconstructions vasculaires et les mêmes exérèses sans section du pédicule hépatique.

Les très larges séries coopératives publiées très récemment au Japon sur 2478 résections hépatiques majeures montrent des survies actuarielles de 45% à 5 ans, pour des patients ayant subi une résection curative(1306 patients).

La chirurgie d'exérèse partielle a évolué, profitant ces dernières années des progrès de la transplantation hépatique. Ses bénéfices à moyen terme ne sont pas négligeables. C'est une alternative thérapeutique à discuter chez notre patient.

4. LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

La recherche d'une solution thérapeutique pour Mr X. pose le problème des transplantations hépatiques avec cancer.

Très tôt, les résultats de transplantation hépatique pour cancer ont déçu, avec des récurrences rapides peut-être favorisées par l'immuno-suppression.(HANNOUN L.,1992).

En décembre 1990, le registre européen, qui rassemble 4744 transplantations, estime les survies actuarielles à 3 ans à : 70,5% pour les cirrhoses,
58% pour les patients opérés en urgence,
36% pour les patients transplantés pour un cancer.

Les résultats à 5 ans, encore plus mauvais pour les néoplasies, ont été à l'origine d'un abaissement des indications de transplantation pour cancer.

Elles représentaient ainsi en Europe : 41% des indications avant 1984,
30% en 1986,
15% en 1989.

Sur 458 cancers transplantés en Europe jusqu'en juin 1988,nous relevons :

- 306 carcinomes hépato-cellulaires,
- 60 métastases hépatiques,
- 37 cancers des voies biliaires,
- 30 tumeurs primitives diverses,
- 25 cholangio-carcinomes.

HANNOUN L. propose globalement de renoncer à la transplantation du foie pour les métastases hépatiques en dehors des tumeurs endocrines.

Les résultats de la transplantation sont encore à évaluer pour ces dernières.

On peut encore envisager, chez les sujets jeunes, une transplantation dans le cas où ils présentent des métastases d'apudomes dont l'exérèse de la lésion primitive a été réalisée et si la gêne fonctionnelle devient intense du fait de la masse tumorale ou d'une difficulté de contrôle des sécrétions hormonales.

Ce geste thérapeutique est peu négociable chez Mr. X...La pénurie de greffons, les résultats décevants, les risques opératoires ne poussent pas à inscrire notre patient âgé sur les longues listes d'attente.

5. L'EMBOLISATION

Nous avons précédemment décrit les intérêts et les limites de l'embolisation. Elle pourrait se justifier, pour notre patient, à l'égard des métastases fixes dans leur emplacement et leur taille, qui ont été visualisées sur au moins deux examens tomodensitométriques.

Pour limiter les complications, la voie d'administration par cathétérisme artériel sélectif s'impose.

Comme dans la ligature artérielle, les effets thérapeutiques attendus s'apparentent à l'anoxie et à la mort cellulaire tumorale.

Cependant, l'embolisation est à privilégier de par son action vasculaire distale, les moindres reperméabilisations vasculaires et sa toujours possible reproductibilité.

6. LA CHIMIOEMBOLISATION INTRA-ARTERIELLE

Comme le signalait déjà ROUGIER Ph. en 1987, des essais randomisés prospectifs et comparatifs sont nécessaires pour évaluer les bienfaits d'un tel traitement lors de la prise en charge des tumeurs endocrines pancréatiques métastasées.

Toujours est-il que le taux de réponse objective est supérieur à celui de l'embolisation ou de la ligature artérielle chirurgicale.

Des chimio-embolisations établies à partir d'injections intra-artérielles d'adriamycine (50 mg/m²) mélangée au lipiodol intra-fluide et éventuellement au spongel ont été pratiquées. L'évaluation se faisant par une échographie avant et après l'embolisation et par un examen tomodensitométrique un mois après le traitement pour évaluer la masse tumorale et la prise du lipiodol.

Notre patient semble épargné des contre-indications relatives à un tel traitement à savoir les insuffisances cardiaques et rénales, les thromboses portales.

Cependant il reste exposé aux complications inhérentes à cette technique. Une surveillance hémodynamique, métabolique rénale et infectieuse est implicite pendant au minimum quatre jours après l'embolisation.

En conclusion,

il reste difficile d'établir un schéma directeur précis pour évoquer la prise en charge de Monsieur X... en cas de non contrôle de ses diarrhées; l'éventail thérapeutique reste large et les références en terme de taux de réponse, de durée des réponses de ces techniques font défaut lorsqu'elles sont appliquées au vipome et plus généralement aux métastases des tumeurs endocrines du pancréas.

Volontairement, nous ne nous impliquerons pas plus avant dans le choix d'une orientation thérapeutique qui se doit de rester collégiale.

CONCLUSION

CONCLUSION

Au delà de l'interrogation légitime relative à l'avenir de notre patient et aux choix thérapeutiques que nous lui réservons, il nous apparaît essentiel pour conclure de revenir sur le consensus général de prise en charge des vipomes et sur les perspectives thérapeutiques à venir.

Les tumeurs endocrines du système gastro-entéro-pancréatique ne diffèrent pas seulement par leur production hormonale et leur syndrome clinique. Leur comportement biologique peut varier d'une tumeur à l'autre et la croissance spontanée de la tumeur elle-même est imprédictible. Des incertitudes demeurent quant aux variations sécrétoires de certaines souches cancéreuses dans le temps ou à l'interprétation des phénomènes d'échappement thérapeutiques.

Les difficultés à appréhender le traitement ne viennent pas du nombre de cas de vipomes publiés, il est maintenant assez conséquent, mais parfois des méthodes d'étude de définition et d'évolutivité tumorale adoptées par les différentes équipes.

La première marche de notre escalier thérapeutique est, de l'avis général, toujours chirurgicale. Cependant, la révélation souvent tardive du vipome, illustrée par le cas de Mr.X..., fait que l'exérèse complète est souvent impossible.

La confirmation des métastases doit faire discuter une chimiothérapie. Pour certains, il faut savoir remettre en question son indication notamment lorsqu'il n'existe pas de symptôme gênant ou que l'évolutivité n'est pas menaçante. (ROUGIER Ph. 1987)

Et, MOERTEL C.G.1987, rapporte même : " Pour beaucoup de patients, la plupart à un stade précoce, l'absence de traitement est le meilleur des traitements. Prenez les en charge aussi longtemps que vous pourrez. Leur qualité de vie sera meilleure, s'accommodant de la gêne minime d'un flush occasionnel plutôt que des éventuelles complications majeures d'un traitement chimiothérapique."

Néanmoins, la progression de la maladie, la gravité des signes cliniques font que souvent les traitements symptomatiques doivent laisser la place aux drogues cytotoxiques. Les auteurs choisissent de délivrer des protocoles de référence par des voies d'administration variables aux qualités encore discutées.

Les résultats sont certainement encourageants mais ils restent, nous l'avons vu, transitoires.

RUSZNIEWSKI Ph. (1987) relève deux axes prometteurs :

- Les efforts destinés à introduire de nouvelles molécules de maniement plus facile comme la chlorozotocine.

- L'apport de nouvelles techniques comme la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique.

Parallèlement, des travaux nous apparaissent indispensables pour déterminer le rôle d'agents comme la SANDOSTATINE* dans la prise en charge totale de la maladie. Les cas sporadiques de régression néoplasique observés sous un tel traitement, lui confèrent une intéressante vertu anti-tumorale non expliquée.

Des recherches audacieuses s'orientent vers l'utilisation en thérapeutique animale de molécules de somatostatine sur lesquelles viennent se greffer des drogues cytotoxiques tel que le METHOTREXATE*. Le manque de discrimination d'une telle association ne laisse pas pour le moment entrevoir sa mise à disposition chez l'homme.

Les traitements ont peu varié ces dernières années même si de nouveaux axes thérapeutiques se dessinent. Est-il raisonnable d'envisager comme MOERTEL C.G., que les tumeurs neuro-endocrines gastro-intestinales seront les prochains cancers curables médicalement ?

BIBLIOGRAPHIE

ADRIAN T.E., BLOOM S.R., BERTERMAN H.S.
Pancreatic polypeptide in adenocarcinomas and apudomas including the carcinoid syndrome.
Scand. J. Gastroenterol., 1978, 73 supp 49, 2

ADRIAN T.E., UTTENTHAL L.O., WILLIAMS J.J., BLOOM S.R.
Secretion of pancreatic polypeptide in patients with pancreatic endocrine tumors.
N. Engl. J. Med., 1986, 315, 287-291

AH-FA U.
La place de la somatostatine dans les grandes hémorragies digestives hautes.
Thèse Med. Marseille, 1987

ANDERSON J.V., BLOOM S.R.
Treatment of malignant endocrine pancreatic tumours with human leucocyte interferon.
Lancet, 1987, Janv. 1, 85-97

AWRICH A., PEETZ M.
Dimethyltriazenoimidazole carboxamide therapy of islet cell carcinoma of the pancreas.
J. Surg. Oncol., 1981, 17, 321-326

BANK S., MARK I.N., SEALY R., LOUW J.H., SILBER W.
Malignant Zollinger-Ellison syndrom in a Bantu woman with prolonged remission after gastric radiotherapy.
Gut, 1965, 6, 279-285

BAYLIN S.B., MENDELSON G.
Ectopic (inappropriate) hormone production by tumors: mechanisms involved and the biological and clinical complications.
Endocr. Rev., 1980, 1, 45-77

BARBEZAT G.O., GROSSMAN M.I.
Glucagon stimulates intestinal secretion.
Lancet, 1971, 1, 918

BARBEZAT G.O., GROSSMAN M.I.
Cholera-like diarrhea induced by glucagon plus gastrin.
Lancet, 1971, 1, 1025

BARBEZAT G.O., GROSSMAN M.I.
Intestinal secretion : stimulation by peptides.
Ann. Gastroenterol. Hepatol. (Paris), 1977, 6, 607-613

BERNIER J.J.
Physiopathologie des diarrhées hydro-électrolytiques.
Gastroentérologie, Paris, Ed. Flammarion médecine sciences, 1984, 1, 575-582

BINDER H.J.
Absorption, and secretion of water and electrolytes by small and large intestine.
Gastrointestinal diseases, Ed. M.H. SLESENGER, J.S. FORDMAN,
Philadelphia: W.B. Saunders, 1983, 811-829

BJORK J.T., JOHNSON K.A., WOOD C.M., DONOWITZ M., SOERGEL K.H.

Relation between enteric hormones and intestinal function in WDHA syndrome.
Gastroenterology, 1974, 74, 1009

BLOOM S.R., POLAK J.M., PEARSE A.G.E.

Vasoactive intestinal peptide and watery diarrhea syndrome
Lancet, 1973, 2, 14-16

BLOOM S.R., POLAK J.M.

VIP measurement in distinguishing Verner-Morrison and pseudo-Verner-Morrison.
Clin. Endocrinol., 1976, suppl.5, 223-228

BLOOM S.R.

Vasoactive intestinal peptide : the major mediator of the WDHA (pancreatic cholera) syndrome; value of measurement in diagnosis and treatment.
Dig. Dis. Sci., 1978, 373-374

BLOOM S.R., POLAK J.M.

Vipomas in Vasoactive intestinal peptide
Ed. Said S.I., New-York, Raven Press, 1982, 1, 457-458

BLOOM S.R., LEE Y.C., LACROUTE J.M., ABBASS A., SONDAG D., BAUMANN R., WEILL J.P.

Two patients with pancreatic apudomas secreting neurotensin and VIP.
Gut, 1983, 24, 448-452

BLOOM S.R., CHRISTOFIDES N.D., DELAMARTER J., BUELL G., KAWASHIMA E., POLAK J.M.

Diarrhea in vipoma patients associated with concretion of a second active peptide (peptide histidine isoleucine) explained by single coding gene.
Lancet, 1983, 2, 1163-1165

BOISSEL P., PROYE Ch.

Les tumeurs endocrines du pancréas.
Rapport présenté au 87ème congrès AFC, Paris, Ed. Masson, 1985, 107

BOSQUET F., GRIMALDI A.

Les cancers endocrines du pancréas.
Ann. Med. Interne, 1987, 79, 101-103

BRODER L.E., CARTER S.K.

Pancreatic islet cell carcinoma, clinical features of 52 patients
Ann. Intern. Med., 1973, 79, 101-107

BUTCHER R.W., BARID L.E., SUTHERLAND E.W.

Effects of lipolytic and antilipolytic substances on adenosine 3', 5' monophosphatase levels in isolated fat cells.
J. Biol. Chem., 1968, 243, 1705

CALAM J., YIANGOU Y., NIKOU G.C., CHRYSANTOU B.J., BEACHAM J.L., BLOOM S.R.

Effects of preprovasoactive intestinal polypeptide-derived on ileal output.
Gastroenterology, 1990, feb., **98**, 2, 505-508

CARTER R.F., BITAR K.N., ZFASS A.M.

Inhibition of VIP stimulated intestinal secretion and cyclic AMP production by somatostatin in the rat
Gastroenterology, 1978, **74**, 726-730

CERDA J.J., RAFFENS PERGER E.C., RAWLSLEY H.M.

Cholera like syndrome and pancreatic islet cell tumors.
Med. Clin. North. Am., 1970, **54**, 567-575

CHALMIN T.

Chimiothérapie et traitement symptomatologique des vipomes pancréatiques avec métastases hépatiques à propos d'un cas.
Thèse, Paris, 1986

CHANG P., RIGGS L.E., SCHEERER M.T.

Combination chemotherapy with adriamycin and streptozotocin; chimio-pharmacology correlation of augmented adriamycin toxicity caused by streptozotocin.
Clin. Pharmacol. Ther., 1976, **20**, 611-616

CHARLEUX H.

Syndrome de Verner-Morrison : Cholera endocrine ou vipome.
Nouvelle presse médicale, 1982, **11**, 859-869

CHEARS W.C., THOMPSON J.E., HUTCHESON J.B., PATTERSON C.O.

Pancreatic islet cell tumor with severe diarrhea.
Am. J. Med., 1960, **29**, 529

CHEVALIER T., RENE E., BONFILS S.

Somatostatine et sécrétion acide gastrique.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1986, **10**, 34-40

COOPER B.T.

Diarrhoea as a symptom.
Clin. Gastroenterol., 1985, **14**, 599-613

DARMSATHAPHORN K., DOBBINS J.W.

Somatostatin inhibits fluid secretion in the rat jejunum.
Gastroenterology, 1980, **78**, 1554-1558

DARMSATHAPHORN K., BINDER H.J., DOBBINS J.W.

Somatostatin stimulates sodium and chloride absorption in the rabbit ileum.
Gastroenterology, 1980, **78**, 1559-1565

DARMSATHAPHORN K., SHERWIN R.S., CATALAND S.

Somatostatin inhibits diarrhea in the carcinoid syndrome.
Ann. Intern. Med., 1980, **92**, 68-69

DAVIES R.P., SLAVOTINEK J.P., DORNEY S.F.A.
VIP secreting tumours in infancy. A review of radiological appearances
Pediatric radiology, 1990, **20**, 504-508

DOMSCHKE S., ROSCH W.
VIP : a secretin-like partial agonist for pancreatic secretion in man.
Gastroenterology, 1977, **73**, 478-480

DOMSCHKE W., LUX G., DOMSCHKE S.
Effects of VIP on resting and pentagastrin stimulated lower oesophageal sphincter pressure.
Gastroenterology, 1978, **75**, 9-12

DUPONT C.
Intérêt du dosage du VIP tissulaire dans les obstructions intestinales chroniques.
Journées parisiennes de pédiatrie, Ed. Flammarion, 1980, 221

DUPONT C., NAVARRO J., CHENUT B., ROSSELIN G.
Modification of VIP intestinal content associated with abnormal nervous myenteric plexus : a biologic feature of chronic intestinal obstruction.
J. Pediatr., 1980, **96** (6) 1037-1039

DUPONT C., LABURTHE M., BROYART J.P.
Cyclic AMP production in isolated colony epithelial crypts : a highly sensitive model for the evaluation of vasoactive intestinal peptide action in human jejunum.
Eur. J. Clin. Invest., 1980, **10**, 67-76

DUPONT C.
Les vipomés.
Ann. Med. Interne (Paris), 1984, **135**, 400-402

EINSTEIN N., BAKER A., GALPER J.
Jaundice due to nicotinic acid therapy.
Am. J. Dig. Dis., 1975, **20**, 282

EKELUND M., EKMAN R.
Continuous infusion of somatostatin evokes escape of gastric acid inhibition in the rat.
Gastroenterology, 1984, **86**, 861-865

ERIKSSON B., OBERG K., ALM G.
Treatment of malignant endocrine pancreatic tumours with human leucocyte interferon.
Lancet, 1986, Dec.6, 1307-1308

FAHRENKRUG J.
Vasoactive intestinal polypeptide
Clinics in gastroenterology, Ed.Saunders (Londres), 1980, **9** (3), 633-641

FAHRENKRUG J., PEDERSEN J.H.
Cosecretion of peptide histidine methionine (PHM) and vasoactive intestinal peptide (VIP) in patients with VIP producing tumours.
Peptides, 1986, **7**, 717-721

FAHRENKRUG J.

Coexistence and cosecretion of the structurally related peptides VIP and PHI.
Scand. J. Clin. (Lab. Invest.), 1987, Suppl. **186**, 43-50

FAIRCLOUGH P.D., BLOOM S.R.

Plasma VIP in ulcerative colitis.

Lancet, 1986, **1**, 964

FENNELY J.J., CANTWELL B., FIELDING J.F., FITZGERALD O.,
COLLINS P.G.

Metastatic pancreatic vipoma : a case report of clinical response following treatment
with corticosteroids and actinomycin D.

Clin. Oncol., 1982, Janv. **812**, 167-170

FISCHER J.

Effects of somatostatin on gallbladder emptying.

Gastroenterology, 1987, **92**, 885-890

FORDTRAN J.S., RECTOR F.C., LOCKLEAR T.W., EWWTON M.F.

Water and solute movement in the small intestine of patients with sprue.

J. Clin. Invest., 1967, **46**, 287-298

FORTNER J.G., SHIUM H., KINNE D.W.

Major hepatic resections using vascular isolation and hypothermic perfusion.

Ann. Surg., 1974, **180**, 644

FRIESEN S.R., PEARSE A.G.E.

Pathogenesis of congenital pyloric stenosis : histochemical analysis of pyloric
ganglion cells.

Surgery 1963, **53**, 604-608

FRIESEN S.R.

Tumors of the endocrine pancreas.

N. Engl. J. Med., 1982, **11**, 580-590

FRIESEN S.R.

Pancreatic polypeptide up-date : its role in datation of multiple endocrine
adenopathy syndrome type I and P.P. secreting tumor.

Surgery, 1983, **94**, 1028-1037

GAGEL R.F., COSTANZA M.E., DECELLIS R.A.

Strptozotocin treated Verner -Morrison syndrome plasma vasoactive intestinal
peptide and tumor responses.

Arch. Intern. Med., 1976, **136**, 1429-1435

GAGINELLA T.S., MEKHJIAN H.S.

VIP : quantification by radio-immuno-assay in isolated cells, mucosa and muscle of
the hamster intestine.

Gastroenterology, 1978, **74**, 718-721

GERICH J.E., PATTON G.S.

Somatostatin : physiology and clinical applications.

Med. Clin. North. Am., 1978, **63**, 375-392

GRAHAM D. H., JOHNSON C.D., BENTLIF P.S., KELSEY J.R.
Islet cell carcinoma, pancreatic cholera and vasoactive intestinal peptide.
Ann. Intern. Med., 1975, 83, 782-785

GREENBERG A.E., GARDNER L.I.
New diagnostic test for neural tumors of infancy : increased urinary excretion of 3-methoxy 4-hydroxy mandelic acid and norepinephrine in ganglioneuroma with chronic diarrhea.
Pediatrics, 1959, 24, 683

GRENIER J.F., MARESCAUX J., MICHEL F., SAUA G.,
KACHELHOFFER J.
Le VIP au cours du syndrome de Verner-Morrison.
Nouvelle presse médicale, 1978, 8 (18), 1505-1508

GUNTHER R.W., KLOSE K.J., RUCKERT K., KUHN F.P., BEYER J.,
KLOTTER H.J., CORDES U.
Islet cell tumors : detection of small lesions with computed tomography and ultra sound.
Radiology, 1983, 148, 485-488

HANNOUN L., PANIS Y., BALLADUR P., DELVA E., HONIGER J., LEVY E.,
PARC R.
"Ex situ-in vivo" liver surgery.
Lancet, 1991, 337, 1616

HANNOUN L.
Transplantation hépatique pour cancer : reste-t-il encore des indications?
La transplantation hépatique. Les aspects médicaux. de DELMONT J.P. et
BOURGEON A., Ed. Masson, Paris, 1992

HARVEY R.F., SALEY S.Y., READ A.E.
Organic and functional disorders in 2000 gastroenterologists of out-patients.
Lancet, 1983, 1, 632-634

HAWFIELD H.H., DAISLEY G.W.
Report of a case of a functional adrenal ganglioneuroma.
Clin. Proc. Child. Hosp., 1952, 8, 98

HOELDTKE R.D., O'DORISIO T.M.
Treatment of autonomic neuropathy with a somatostatin analogue : SMS 201-995.
Lancet, 1986, Sept.13, 602-605

HUC M.C., MAUSSET J., ROULET B., RUIZ C., MOREAU P., FERRAND B.,
ARCHAMBEAUD F. MOUVEROUX, TESSIER M.P.
Vipome : échec du traitement par analogue retard de la somatostatine.
Communication orale
Journées régionales de Bordeaux, 24 avril 1991

JAFFE B.M., CONDON S.
Prostaglandins E and F in endocrine diarrheogenic syndrome.
Ann. Surg., 1976, 184, 516-524

JAFFE B.M.
To be or not to VIP.
Gastroenterology, 1979, 76, 417

JAFFE B.M., KOPEN D.F., DESCHRYVER-KECSKEMETI K., GINGERICH R.L. GREIDER M.

Indomethacin- responsive pancreatic cholera.
N Engl J Med, 1977, **297**, 817

JAFFE B.M.

The diarrheogenic syndrome : Verner Morrison or vipome syndrome
Surg. Endocrinol. , 2, 1986, 293-310

JAFFE B.M.

Surgery for gut hormone producing tumors.
Am. J. Med., 1987, **82**, 68-76

JAMBART S., TURPIN G., DE GENNES J.L.

Les neuro-cristopathies-Embryologie, physiologie et pathologie des dérivés de la crête neurale.

Sem. Hop. Paris, 1979, **55**, 1679-1688

JANSEN-GOEMANS A., ENGELHARDT J.

Intractable diarrhea in a boy with vaso-active intestinal peptide- producing ganglioneuroblastoma.

Pediatrics, 1977, **59**, 1710-1716

JANSSON R., STEEN G.

Effects of intravenous VIP on gallbladder function in the rat.
Gastroenterology, 1978, **75**, 47-50

JOB J.C., PIERSON M.

Endocrinologie pédiatrique et croissance.
Flammarion Med. science Ed., 1981, 547

KAHN C.R., LEVY A.G., GARDNER J.D.

Pancreatic cholera : Beneficial effect of treatment with streptozotocine
N. Engl. J. Med., 1975, **292**, 941-945

KEANE T.J., RIDER W., HARWOOD A.R., THOMAS G.M.

Whole abdominal radiation in the management of metastatic gastrointestinal carcinoid tumor.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1981, **7**, 1519-1521

KESSINGER A., LEMON H.M., FOLEY J.F.

The glucagonoma syndrome and its management.
J. Surg. Oncol., 1977, **9**, 419-424

KESSINGER A.

Therapy of malignant apud cell tumor : effectiveness of DTIC.
Cancer, 1983, **51**, 790-794

KIDD G.S., DONOWITZ M., O'DORISIO T., CATALAND S., NEWMAN F.

Mild chronic watery diarrhea hypokaliemic syndrome associated with pancreatic islet cell hyperplasia. Elevated plasma and tissue levels of gastric inhibitory polypeptide and successful management with nicotinic acid.

Am. J. Med., 1979, **66**, 883-888

KINGHAM J.G.C., DICK R., BLOOM S.R., FRANKEL R.J.
Vipoma : localisation by percutaneous transhepatic portal venous sampling.
Br. Med. J., 1978, 1682-1683

KNAPPE G., FLEMMING F., STOBBE H., WOULD T.
Pankreas einzelzell adenom mit der tuas diarrhöe hypokaliämie und hyperglycämie.
Dtsch. Med. Wochenschr., 1966, 91, 1224-1228

KOELZ A.M., KRAENZLIN M., GYR M.
Escape of the response to a long acting somatostatin analog (SMS 201-995) in patient with vipoma.
Gastroenterology, 1987, 92, 527-531

KOQUT M.D., KAPLAN S.A.
Systematis manifestation of neurogenic tumors.
J. Pediatr., 1962, 60, 694

KRAENZLIN M.E., CH'NG J.L.C., WOOD S.M.
Long term treatment of a vipoma with somatostatinanalog resulting in remission of symptoms and possible shrinkage of metastases.
Gastroenterology, 1985, 88, 185-187

KREJS G.J., WALSH J.M., MORAWSKI B., FORDTRAN J.S.
Intractable diarrhoea, intestinal perfusion studies and plasma VIP concentration in patients with pancreatic cholera syndrom and ingestion of diuretics and laxatives.
Ann. J. Dig. Dis., 1977, 22, 280-292

KREJS G.J., BROWNE R., RASKIN P.
Effect of intravenous somatostatin on jejunal absorption of glucose, amino acids, water and electrolyte.
Gastroenterology, 1980, 78, 26-31

KREJS G.J.
Comparison of the effect of VIP and PHI on water and ion movement in the canine jejunum in vivo.
Gastroenterol. clin. Biol., 1984, 8, 868

KRESSMANN J.
Le traitement des tumeurs endocrines digestives par la sandostatine.
Journal de médecine de Lyon, 1991, 1463, 3-8

KUROSE T., SEINO Y., ISHIDA H.
Successfull treatment of metastatic glucagonoma with dacarbazine.
Lancet, 1984, 17, 621-622

LABURTHE M., COUVINEAU A., ROUYER-FESSARD C., MORODER L.
Interaction of PHM-PHI and 24 glutamine PHI with human VIP receptors from colonic epithelium : comparison with rat intestinal receptors.
Life Sci., 1984, 36, 991-995

LABURTHE M., COUVINEAU A., ROUYER-FESSARD C., CALVO J., GUIJARRO C., CAMBIER D.

VIP receptors in gut : expression, function, structure and biosociology.
Prog. endocrinol., 1988, 1227-1231

LACROUTE J.M., SONDAG D., BAUMANN R.
Deux cas de vipome et traitement par la streptozocine.
Gastro-enterol. Clin. Biol., 1983, 22, 7-14

LAURITSEN K., HELTBERG J., HORNUM I.
Lithium inhibits basal and food stimulated secretion.
Gastroenterology, 1978, 75, 59-60

LENNON J.R., SIRCUS W., BLOOM S.R., MITCHELL S.J., POLAK J.M., BESSER G.M.
Investigation and treatment of a recurrent vipoma.
Gut, 1975, 16, 821-845

LINDER S., BARKHEM T., NORBERG A., PERSSON H., SCHALLING M., HOKFELT T., MAGNUSSON G.
Structure and expression of the gene encoding the VIP precursor.
Proc. Natl. Acad. Sci., 1987, 84, 605-609

LIPS C.J.M., VAN DER SLUY S., VEER J.
Common precursor molecule as origin for the ectopic hormone producing tumor syndrome.
Lancet, 1978, 1, 16-18

LONG R.G., BRYANT M.G., MITCHELLS.J., ADRIAN T.E., POLAK J.M., BLOOM S.R.
Clinicopathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (vipoma).
Br. Med. Journal, 1981, 282, 1767-1771

LOPEZ V.M., REIS D.D., CUNHA A.B.
Islet cell adenoma of the pancreas with reversible watery diarrhea and hypokaliemia.
Am. J. Gastroenterol., 1970, 53, 17-35

LORELIUS L.E., JONSDOTTIR B., LUNQUIST G., OBERG K.
Malignant endocrine tumors of the pancreas, response ro intra-arteriel treatment with streptozotocin.
Upsala J. Med.Sci., 1983, Suppl.39, 191-196

LUNQUIST G., KRAUSE U., LARSSON L.I., GRIMELIUS L., SHAFFALITSKY H., DE MUCKDELL O.B., FAHRENKRUG J., JOHNSON M., CHANCE R.E.
A pancreatic polypeptide producing tumor associated with WDHA syndrome.
Scand. J. Gastroenterol., 1978, 13, 715-718

LUCEY S.
Endogenous sandostatin and the gut.
Gut., 1986, 27, 457-467

- MAKLOUF G.M., SAID S.I., YAU W.M.
Interplay of vasoactive intestinal peptide and synthetic VIP fragments with secretin and octapeptide of cholecystokinin (Octa CCK) on pancreatic and biliary secretion.
Gastroenterology, 1974, **66**, 737
- MARCHAL X.
Les tumeurs endocrines du pancréas. Aspects actuels de leur diagnostic et de leur traitement à propos de 28 observations.
Lyon Chir., 1980, **76** (4), 217-226
- MARKS I.N., BANK S., LOUW J.M.
Islet cell tumour of pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria.
Gastroenterology, 1967, **52**, 695-708
- MARTIN E.
Le syndrome de Verner-Morrison.
Ann. Med. Interne (Paris), 1975, **6**, 615-627
- MARTIN E., DUBOIS F., LACOURBE R.
Données cliniques, histologiques et ultrastructurales dans un cas de syndrome de Verner-Morrison.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1974, **63**, 229-240
- MARYNICKS.P., FAGADAU W. R., DUNCAN L.A.
Malignant Glucagonoma syndrome, response to chemotherapy.
Ann. Intern. Med., 1980, **3**, 453-454
- MASON G.A., HART MERCER J., MILLER J.
Adrenaline secreting neuroblastoma in an infant.
Lancet, 1957, **2**, 322
- MATON P.N., O'DORISIO T.M., HOWE B.A.
Effect of a long acting somatostatin analogue (SMS 201.995) in a patient with pancreatic cholera.
N. Engl. J. Med., 1985, **312**, 17-21
- MATSUMOKOK.K., PETER J.B., SCHULTZE R.G.
Watery diarrhea and hypokaliemia associated with pancreatic islet cell adenoma.
Gastroenterology, 1966, **50**, 231-242
- MARUCHANSKY C., BERNER J.J.
Prostaglandines et appareil digestif.
Biol. Gastroenterol., 1973, **6**, 251-268
- MATUCHANSKY C.
La diarrhée du syndrome de Verner-Morrison.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1975, **64**, 281-285
- Mc GILL Y.
Hormonal diarrhea due to pancreatic tumor.
Gastroenterology, 1980, **79**, 571-582

MITCHELL C.H., SINATRA F.R., CRAST F.W., GRIFFIN R., SUNSHINE P.

Intractable watery diarrhea, ganglioneuroma, and vasoactive intestinal peptide.
J. Pediatr., 1976, **89** (4), 593-595

MITCHELL S.J., BROOM S.R.

Measurement of fasting and post-prandial plasma VIP in man.
Gut., 1978, **19**, 1043-1048

MODLIN I.M., BLOOM S.R.

Vipoma and the watery diarrhea syndrome.
S. Afr. J. Med., 1978, **54**, 53-56

MODLIN I.M.

Plasma VIP levels and intestinal ischemia.
Experimentia, 1978, **34**, 535-536

MODLIN I.M., BLOOM S.R., MITCHELL S.J.

VIP release in intestinal ischemia.
Gut., 1977, **18**, 963 (A)

MOERTEL C.G.

Clinical management of advanced gastro-intestinal cancer.
Cancer, 1975, **36**, 675-682

MOERTEL C.G., HANLEY J.A., JOHNSON L.A.

Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet cell carcinoma.
N. Engl. J. Med., 1980 Nov., **303**, 21

MOERTEL C.G.

An odyssey in the land of small tumors.
J. Clin. Oncol., 1987, **5** (10), 1503-1522

MOERTEL C.G., LEFKOPOULO M., LIPSITZ S., HAHN R., KLAASSEN D.

Streptozocin-Doxorubicin, streptozocin-Fluorouracil or Chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma.
N. Engl. J. Med., 1992, **326**, 519-523

MOORE F.T., NADLER S.H., RADEFELD D.A., ZOLLINGER R.M.

Prolonged remission of diarrhea due to non beta islet cell tumor of the pancreas by radiotherapy.
Am. J. Surg., 1968 Jun., 854-855

MURRAY J.S., PATON R.R., POPE C.E.

Pancreatic tumor associated with flushing and diarrhea. Report of a case.
N. Engl. J. Med., 1961, **264**, 436-439

MURRAY LYON I.M., WILLIAMS R., EDDLESTON A.L.W.F.

Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet cell tumor with streptozotocin.
Lancet, 1986 Oct., **26**, 895-898

- NAGORNEY D.M., BLOOM S.R., POLAK J.M.
Resolution of recurrent Verner-Morrison syndrome by secretion of metastatic vipoma.
Surgery, 1983, 93 (2), 348-353
- NG PAK LEUNG P.
Evaluation de l'efficacité thérapeutique d'une chimiothérapie et de la somatostatine-retard dans le vipome.
Thèse Med. Marseille, 1987
- NYBERG B., EINARSSON K., SONNENFELD T.
Evidence that vasoactive intestinal peptide induces secretion of bile in humans.
Gastroenterology, 1989, 96, 920-924
- OBERG K., BOSTROM H., FAHRENKRUK J., DYMLING J.F.
Streptozotocin treatment of a pancreatic tumor producing VIP and gastrin, associated with Verner-Morrison syndrome.
Acta. Med. Scand., 1979, 206, 223-227
- OBERG K., ALM, LINDSTROM, LUNDQUIST
Successful treatment of therapy resistant pancreatic cholera with human leucocyte interferon.
Lancet, 1985, March 30, 725-727
- O'DORISIO T.M., MEKHJIAN H.S.
Vipoma syndrome.
An hormone producing tumors of the gastrointestinal tract. Ed. Sidney Cohen S. et Roger D. Soloway.
Ed. New-York Churchill Livingstone, 1985, 101-116
- O'DORISIO T.M., MEKHJIAN H.S., GAGINELLA T.S.
Medical therapy of vipoma.
Endocrinology and metabolism clinics of north America.
Ed. Sanders compagny, 1989, 18, 545-552
- OTTENSEN B., SCHROEDER T., BJARNESENJ., KROGH CHRISTOFFERSEN J.
Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and peripheral vasodilatation.
Acta. Pharmacol. et Toxicol., 1985, 56, 191-192
- PANDOL S.J., KORMAN L.Y., Mc CARTHY D.M., GARDNER J.D.
Beneficial effect of lithium carbonate in the treatment of pancreatic cholera syndrome.
N. Engl. J. Med., 1980, 302, 1403-1404
- PEARSE A.G.E.
Apud cell concept and its implication in pathology.
Pathol. Annu., 1974, 9, 27-38
- PEARSE A.G.E., TAKOR T.T.
Neuroendocrine embryology and the apud concept.
Clin. Endocrinol., 1976, 5 (Suppl.), 229-244
- PESSAYRE D.
Syndrome de Verner-Morrison. Etude anatomoclinique et physiopathologique avec référence particulière au mécanisme de la diarrhée et à la nature de la sécrétion tumorale.
Thèse Med. Paris, Pitié Salpêtrière, 1973, 157

- PETERSEN J.M., SALTZMAN M.
Somatostatin inhibits gastric emptying of solids and liquids in man.
Dig. Dis. Sci., 1984, 29,665
- PILCHMAYR R., GROSSE H., HAUSS J., GUBERNATIS G., LAMES Ch. P., BRETSCHNEIDER H.J.
Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (beuch procedure) and of surgery on the in situ perfused liver.
Br. J. Surg., 1990, 77, 21-26
- POLAK J.M., BLOOM S.R., ADRIAN T.E., HEITZ P.H., BRYANT M.G., PEARSE A.G.E.
Pancreatic polypeptide in insulinomas, gastrinomas, vipomas and glucagonomas.
Lancet, 1976, 1, 328-330
- POLAK J.M., BLOOM S.R.
Neural and cellular origin of gastro-intestinal hormonal peptides health and disease. Gastro-intestinal hormones, Ed.Raven Press, New-York, 1980, 19
- PLEWE G., BEYER J., KRANSE U.
Long acting and selective suppression of growth hormone secretion by somatostatin analogue SMS 201.995 in acromegaly.
Lancet, 1984 Oct., 6, 782-784
- PLEWE G., NOLKEN S., SCHREZENMEIR W.
Long term treatment of acromegaly with the sandostatin analogue SMS 201.995.
N. Engl. J. Med., 1986, 314, 1390-1391
- PRIEST W.M., ALEXANDER M.K.
Islet cell tumor of the pancreas with peptic ulceration, diarrhea, hypokaliemia.
Lancet, 1957, 2, 1145
- PRINZ R.A., BERNES E.W., KIMMEL J.R.
Serum markers for pancreatic islet cell and intestinal carcinoid tumors : Acomparision of neuro specific enolase, beta human chorionic gonadotropic and pancreatic polypeptide.
Surgery, 1983, 94 n°6, 1019-1023
- RABBANI G.H., GREENOUGH W.B., HOLMGREN J., LONNROTH I.
Chlorpromazine reduces fluid-loss in cholera.
Lancet, 1979, 1, 410-412
- RAKIETEN N., RAKIETEN M.L., NADKARNI M.V.,
Studies on the diabetogenic action of streptozotocin.
Cancer Chemother., 1963, 29, 91-98
- RAMBAUD J.C.
Le syndrome de Verner-Morrison à forme non tumorale à propos d'une observation.
Rev. Med. Chir. Mal., 1970, 45, 261-269

RAMBAUD J.C., MODIGLIANI R., MATUCHANSKI C., BLOOM S.R., SAID S.I., PESSAYRE D., BENIER J.J.
Pancreatic cholera : studies on tumoral secretion and pathophysiology of diarrhoea.
Gastroenterology, 1975, **69**, 110-122

RAMBAUD J.C., NISARD A., MODIGLIANI R., CALMETTE C., MOUTHITA R.S., HILL P.A., BESTERMAN H.
Hypercalcetonia in vipomas.
Lancet, 1978, **1**, 220-221

RAMBAUD J.C.
Syndrome de Verner-Morrison ou cholera endocrine.
Med. Hyg., 1979, **37**, 238-242

RAMBAUD J.C., HAUTEFEUILLE M., RUSKONE A., JACQUENOD P.
Diarrhoea due to circulating agents.
Clin. Gastroenterol., 1986, **15**, 603-629

RAMBAUD J.C., JIAN R.
Cholera pancreatic (Syndrome de Verner-Morrison)
Tumeurs endocrines du pancréas (Bonfils S., Mignon M.)
Ed. Doin Paris, 1987, 101-114

RAUTUREAU J., GRANGE J.D., HIVET M.
Vipome pancréatique suivi depuis six ans, traitement des métastases par hépatectomie large.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1984, **8** n°1, 89-90

RENE E., REYL F., BONFILS S.
Intérêt thérapeutique de la SMS en gastroentérologie.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1980, **4**, 700-708

REUBI J.C., HEITZ P.U.
VIP producing tumor contains high density of somatostatin receptor.
Lancet, 1987, **28**, 741-742

REUSSER F.
Mode of action of streptozotocin.
Journal of bacteriology, 1971, **105**, 580-588

ROCHE A., CAPEAU J., HALIMI P.
Méthodes radiologiques de localisation des tumeurs endocrines du pancréas.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1983, **7**, 49-58

ROSENSTEIN B.J., ENGELMAN K.
Diarrhea in a child with a catecholamine secreting ganglioneuroma.
J. Pediatr., 1963, **217**, 1963

ROUGIER Ph.
Place de la chimiothérapie dans les tumeurs endocrines digestives (Apudome).
1987

RUSKONE A., HOSTEIN J., EMONTS P., MODIGLIANI R., RAMBAUD J.C.
Origine de la diarrhée dans la choléra pancréatique.
Gastroenterology, 1981, 5 n°1 bis, 17-18

RUSKONE A., RENE E.
Effects of somatostatin on diarrhea and on small intestinal water and electrolyte transport in a patient with pancreatic cholera.
Dig. Dis. Sci., 1982, 27, 459-466

SAID S.I., MUTT V.
Polypeptide with broad biological activity : isolation from small intestine.
Science, 1970, 169, 1217-1218

SAID S.I., MUTT V.
Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from gut.
Nature, 1970, 225, 863-864

SAID S.I., FALOONA G.R.
VIP : elevated levels in patients with hepatic cirrhoses.
Clin. Res., 1974, 22, 376

SAID S.I., FALOONA G.R.
Elevated plasma tissue levels of VIP in watery diarrhea syndrome due to pancreatic and other tumors.
N. Engl. J. Med., 1975, 293, 155-160

SAID S.I.
VIP as a mediator of watery diarrhea syndrome.
World. J. Surg., 1979, 3, 559-563

SAID S.I.
Vasoactive intestinal peptide
J. Endocrinol. Invest., 1986, 9, 191-194

SCHEIN P., O'CONNEL M.J., BLOOM J.
Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin.
Cancer, 1974, 34, 993-1000

SCHMECHEL D., MARANOOS P.J., GRIGHTMAN V.
Neurone specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells.
Nature, 1978, 276, 834-836

SCHWARTZ C.J., KIMBERG D.V.
Vasoactive intestinal peptide stimulation adenylate cyclase and active electrolyte secretion in intestinal mucosae.
J. Clin. Invest., 1974, 54, 536-544

SIEGEL M.
Treatment of pancreatic cholera.
N. Engl. J. Med., 1979, 293, 198 C

SIMON B., KATHER M.

Activation of human adenylate-cyclase in the upper gastro-intestinal tract by vasoactive intestinal peptide.

Gastroenterology, 1978, **74**, 722-725

SCHMITT M.G., SOERGEL K.L.H., HENSKLEY G.T., CHEY W. Y.

Watery diarrhoea associated with pancreatic islet cell carcinoma.

Gastroenterology, 1975, **69**, 206-216

SCULLY R.E., Mc NEELY B.U.

Case report 20.

N. Engl. J. Med., 1975, **295**, 1117-1123

SORBA Y.

Le vasoactive intestinal peptide : propriétés biologiques. Vipome chez l'enfant , relation:avec le système APUD.

Thèse Paris Nord, 1985

SPOKES R.A., YIANGOU Y., CHRYSANTHOU B. J., SVENSSON-BOWLES M.P., BLOOM S.R.

Effects of pre-pro vasoactive intestinal polypeptide on net fluid flux in small intestine of anesthetized rats.

Gastroenterology, 1989, **96**, 327-330

STARK D.D., MOSS A.A., GOLDBERG H.I.

Computed tomography and nuclear magnetic resonance imagery of pancreatic islet cell tumors.

Surgery, 1983, **94** (6), 1024-1027

STACPOOLE P.W., JASPAN J.

familial glucagonoma syndrome genetic and clinical and biochemical features.

Am. J. Med. ,1981, **70**, 1017-1026

STICKLER G.B., HALLENBERG G.A.

Catecholamine and diarrhea in ganglioneuroblastoma.

Am. J. Dis. Child.,1962, 104-148

STRAUSS G.M., WEITZMAN S.A.

Dimethyltriazenoimidazole carboxamide therapy of malignant glucagonoma.

Am. Intern. Med., 1979, **90**, 57-58

SUDRE Y., MATUCHANSKY C., BARBIER J.

Le syndrome de Verner-Morrison à propos d'un cas.

Rev. Fr. Endocrinal Clin.,1980, **21**, 127-142

TAPIA J.F., POLAK J.M., BARBOSA A.J.A.

Neurone specific enolase is produced by neuroendocrine tumors.

Lancet, 1981, **1**, 808-811

TAYLOR A.R., CHALAJATA D., JONES D.H., WHITWAM J.G.
Adrenal tumor secreting VIP and noradrenaline .
Anesthesia, 1977, 32 (10), 1012-1016

THOMPSON W.G.
Malignant islet cell tumor of pancreas.
Workd J. Surg., 1984, 8, 940-951

THOMPSON W.G., HEATON K.W.
Functional bowel disorders in apparently healthy people.
Gastroenterology, 1980, 79, 283-288

UDALL J.N., SINGER D.B., HUANG C.T.L., BUFORD P.D., NICHOLS L.,
FERRY G.D.
Watery diarrhea and hypokaliemia associated with increased plasma vasoactive
intestinal peptide in a child.
J. Pediatr., 1976, 88 (5), 819-121

UDDMAN R., ALUMETS J., EDVINSSON L.
Peptidergic (VIP) innervation of oesophages
Gastroenterology, 1978, 75, 5-8

VAVRA J.Z.
Streptozotocin, a new antibacteriol antibiotic.
Antibiot. Annu., 1959, 7, 230-235

VIGOUROUX N., THOMAS M.
Les hormones du tube digestif.
Med. Chir. Dig., 1978, 7, 195-221

VILLARS H.V., FENDER H.R., RAYFORD P.L., BLOOM S.R., RAMUS
N.I., THOMPSON J.C.
Suppression of gastrin release on a gastric funtion by gastric inhibitory polypeptide
(GIP) and vasoactive intstinal polypeptide (VIP).
Am. Surg., 1976, 184, 97-102

VISSER P.A., FRIESEN S.R.
Uncommon tumors of the APUD systeme.
Surg. Clin. North Am., 1979, 59, 143-148

VERNERJ.V., MORRISON A.B.
Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea diarrhea and
hypokaliemia.
Am. J. Med., 1958, 25, 374-380

VOORHESS M.L., GARDNER L.I.
Studies of catecholamine excretion by children with neuronal tumors.
J. Clin. Endocrinol. Met., 1962, 22, 126

WHITE F.R.
Streptozotocin
Cancer Chimiother., 1963, 30, 49-53

WILLIAMS T.H., HOUSE R.F., BURGERT E.O., LYNN H.B., HOWARD A.V.

Unusual manifestation of neuroblastoma : chronic diarrhea , polyclonia, opsoclonus and erythrocyte abnormalities.

Cancer, 1972, 29, 475

WILLIAMS E.D., SIEBENMANN R.E., SOBIN L.H.

Type histologique des tumeurs endocriniennes, classification histologique internationale des tumeurs. n°23

Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1980

WOOD S.M., KRAENZLIN M.E., ADRIAN T.E.

Treatment of patients with pancreatic endocrine tumors using a new long acting somatostatine analogue. Symptomatic and peptide responses.

Gut., 1985, 26, 438-444

WRONG O.M., METCALFE E., GIBSON A., MORRISON R.B.I., HOWARD A.V.

In vivo dialysis of faeces as a method for stool analysis technic and results in normal subjects.

Clin., Sci., 1965, 28, 357-375

YIANGOU Y., DI MARZO V., SPOKES R.A., PANICO M., MORRIS H.R., BLOOM S.R.

Isolation, characterization and pharmacological actions of peptide histidine valine 42, a novel preprovasoactive intestinal peptide-derived peptide.

J. Biol. Chem., 1987, 262, 140103

ZOLLINGER R.M., ELLISON E.C.

Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with cell tumors of the pancreas.

Am. Surg., 1955, 142-709

TABLE DES MATIERES

PLAN	8
INTRODUCTION	18
<u>RAPPELS CONCERNANT LE SYNDROME DE VERNER-MORRISON</u>	20
I. HISTORIQUE	21
II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	23
1. LES MOUVEMENTS D'EAU DANS LES CONDITIONS NORMALES AU NIVEAU DU TUBE DIGESTIF	23
2. LES MOUVEMENTS D'ELECTROLYTES DANS LES CONDITIONS NORMALES AU NIVEAU DU TUBE DIGESTIF	23
3. LA DIARRHEE	24
3.1. Définition de la diarrhée	24
3.2. Prévalence de la diarrhée	24
3.3. Classification des diarrhées	24
3.3.1. Les diarrhées par réduction de l'absorption	24
* Les diarrhées osmotiques	24
* Les diarrhées motrices	25
* Les malabsorptions spécifiques	25
3.3.2. Les diarrhées par exsudation	25
3.3.3 Les diarrhées par accroissement de sécrétion	25
3.3.4. Aspects cliniques de la diarrhée endocrine	26
* La diarrhée endocrine motrice	26
* La diarrhée endocrine sécrétoire	26
III. LE VIP : VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE	27
1. STRUCTURE	27
2. MODE D'ACTION	27
2.1. Action du VIP sur le tube digestif	28
2.1.1. Action du VIP sur l'intestin grêle	28
* Action sur la motricité du grêle	28
* Action du VIP sur la sécrétion du grêle	29
* Etude des différents sites de sécrétion	31

2.1.2. Action du VIP sur l'estomac	3
* Action sur la motricité de l'estomac	32
* Action sur la sécrétion gastrique acide	32
2.1.3. Action du VIP sur le côlon	33
2.2. Action du VIP sur l'absorption	33
2.3. Action du VIP sur le pancréas	34
2.3.1. Sur la foction exocrine	34
2.3.2. Sur la fonction endocrine	34
2.4. Action sur la vésicule biliaire	34
2.5. Action du VIP sur le muscle lisse	34
2.5.1. Au niveau du territoire vasculaire	34
2.5.2. Autres actions sur le muscle lisse	35
2.6. Action sur l'appareil respiratoire	35
2.7. Autres effets du VIP	35
IV. DISCUSSION QUANT A LA RESPONSABILITE DU VIP DANS LE SYNDROME DE VERNER-MORRISON	36
1. LE GLUCAGON	36
2. LA SECRETINE	36
3. LES PROSTAGLANDINES	36
4. LES CATECHOLAMINES	37
5. LE POLYPEPTIDE PANCREATIQUE	37
6. PEPTIDE HISTIDINE METHIONINE ET PEPTIDE HISTIDINE VALINE	37
7. AUTRES SUBSTANCES	38
V. AUTRES TUMEURS SECRETRICES DE VIP	39
1. TUMEURS SECRETANT DU VIP DANS L'ENFANCE	39
2. QUELQUES CAS DE CARCINOMES PULMONAIRES SECRETANT DU VIP	39
VI. EPIDEMIOLOGIE DU VIPOME	40

VII. SYMPTOMATOLOGIE	41
1. CLINIQUE DU VIPOME.....	41
1.1. La diarrhée	41
1.2. Les autres signes digestifs	41
1.3. Les signes généraux.....	41
1.4. Les signes cutanés	42
1.5. Les signes neuro-psychiques	42
2. ANOMALIES BIOLOGIQUES	43
2.1. Perturbations hydroélectrolytiques	43
2.1.1. L'hypokaliémie	43
2.1.2. Métabolisme phospho-calcique	43
2.1.3. Acidose métabolique et hyperchlorémie	43
2.2. Perturbations de la glyco-régulation	43
VIII. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	44
1. ORIGINE DES CELLULES	44
2. ASPECT MACROSCOPIQUE DES VIPOMES	45
3. MICROSCOPIE OPTIQUE	46
4. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE	46
IX. METHODES DIAGNOSTIQUES DU VIPOME	48
1. DOSAGE PLASMATIQUE DU VIP	48
2. MARQUEURS TUMORAUX	49
3. METHODES DE LOCALISATION TUMORALE	49
3.1. L'échographie abdominale	49
3.2. La tomodensitométrie abdominale avec injection de produit de contraste	50
3.3. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire	50
3.4. L'artériographie coelio-mésentérique	50
3.5. Echo-endoscopie digestive	50

<u>PRESENTATION DU CAS</u>	51
<u>TRAITEMENT</u>	57
I. TRAITEMENT CHIRURGICAL DES VIPOMES	58
1. INTRODUCTION	58
2. TECHNIQUE	58
2.1. Voie d'abord chirurgical	58
2.2. Bilan tumoral	58
2.3. L'exérèse tumorale	59
2.4. Chirurgie extra-pancréatique	59
3. CONCLUSION	59
II. TRAITEMENT PAR LA SOMATOSTATINE ET SES DERIVES 60	
1. INTRODUCTION	60
2. LOCALISATION DE LA SOMATOSTATINE	60
2.1. Au niveau du système nerveux	60
2.1.1. Le système nerveux central	60
2.1.2. Le système nerveux périphérique	60
2.2. Localisation en dehors du névraxe	60
2.2.1. Le pancréas	60
2.2.2. L'estomac et l'intestin	61
2.2.3. Autres localisations viscérales	61
3. PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DE LA SOMATOSTATINE	61
3.1. Action sur l'hypophyse	62
3.1.1. Hormone de croissance	62
3.1.2. TSH	62
3.1.3. Prolactine	62
3.1.4. ACTH	62
3.1.5. Les gonadostimulines	62
3.2. Action sur le système nerveux central	62

3.3. Action sur le pancréas endocrine	62
3.3.1. Insuline	63
3.3.2. Glucagon	63
3.3.3. Influence globale sur la glycémie	63
3.3.4. Autres actions	63
3.4. Action de la somatostatine sur le tractus gastro-intestinal	63
3.4.1. Estomac	63
3.4.2. Duodénum et pancréas exocrine	64
3.4.3. Intestin grêle et côlon	64
3.4.4. Le flux sanguin portal	64
3.4.5. La motricité digestive	64
4. SECRETION ET DUREE DE VIE DE LA SOMATOSTATINE	64
5. MECANISME D'ACTION CELLULAIRE DE LA SOMATOSTATINE	65
6. INTERET ET LIMITE DE LA SOMATOSTATINE	65
7. L'OCTREOTIDE (SANDOSTATINE*)	66
7.1. Définition et structure	66
7.2. Spécificité d'action de la SANDOSTATINE* sur la somatostatine naturelle	66
7.3. Indications officielles de la SANDOSTATINE*	67
7.4. Applications thérapeutiques de la somatostatine et de ses dérivés dans le traitement du vipome	67
7.5. Effets secondaires - Surveillance du traitement par la somatostatine retard	68
7.5.1. Localement	68
7.5.2. Effets secondaires digestifs	68
7.5.3. Influence du traitement sur l'équilibre glycémique	68
7.5.4. Effet cardiovasculaire	68
7.5.5. Effet rebond	69
7.6. Posologies de la SANDOSTATINE*	69

III. TRAITEMENT CHIMIOOTHERAPIQUE	70
<u>A. LES MONOCHIMIOOTHERAPIES</u>	70
1. LA STREPTOZOCINE (ZANOSAR*) ET LES AUTRES NITROSO- UREES	70
1.1. Introduction	70
1.2. Structure	70
1.3. Distribution et excrétion	71
1.4. Posologie	71
1.5. Propriétés et action anti-cancéreuse.....	72
1.5.1. Action diabétogène	72
1.5.2. Action anti-tumorale	72
1.6. Utilisation de la STZ	72
1.6.1. Les insulinomes	72
1.6.2. Les gastrinomes	73
1.6.3. Les tumeurs carcinoïdes	73
1.6.4. Les glucagonomes.....	73
1.6.5. Les P-pomes	73
1.7. Appréciation des résultats de la STZ dans le vipome	73
1.7.1. Action sur les symptômes	73
1.7.2. Action sur la vipémie	74
1.7.3. Action sur la masse tumorale	74
1.7.4. Cas cliniques	74
1.8. Effets secondaires de le STZ et toxicité	77
1.8.1. Gastro-intestinaux	77
1.8.2. Rénaux	77
1.8.3. Hépatiques	78
1.8.4. Hématologiques	78
1.8.5. Action diabétogène.....	78
1.8.6. Autres effets secondaires	79
1.9. Chlorozotocine	80
2. LE 5 FLUORO-URACILE	80
2.1. Introduction	80
2.2. Effets thérapeutiques et mode d'utilisation	81

2.3. Effets secondaires	81
2.3.1. Digestifs	81
2.3.2. Autres effets variables	81
2.4. Résultats dans le traitement du vipome en monothérapie	81
3. L'EPIDUBICINE (FARMORUBICINE*)	82
4. LA DOXORUBICINE (DOXORUBICINE*)	82
5. LE DTIC (DTIC)	82
5.1. Structure et mode d'action	82
5.2. DTIC et tumeurs endocrines du pancréas	82
5.3. Posologie	83
5.4. Effets secondaires	83
5.4.1. Hématologiques	83
5.4.2. Digestifs	83
5.4.3. Généraux	83
5.4.4. Locaux	84
5.4.5. Autres	84
6. L'INTERFERON	84
6.1. Résultats et modes d'administration dans le vipome	84
6.2. Effets indésirables du traitement par l'interféron	86
6.2.1. Les manifestations aiguës	86
6.2.2. Les manifestations sub-aiguës et chroniques	87
<u>B. POLY- CHIMIOThERAPIES</u>	88
1. STZ SEULE COMPAREE A STZ ASSOCIEE A 5-FU	88
1.1. Présentation des études	88
1.2. Discussion	90
2. COMPARAISON DE L'ASSOCIATION STZ-DOXORUBICINE, STZ-5-FU OU CHLOROZOTOCINE	90

IV. TRAITEMENTS ADJUVANTS SYMPTOMATIQUES	97
1. LES CORTICOIDES	97
2. L'INDOMETACINE	97
2.1. Cas clinique	97
2.2. Discussion	98
3. LE LITHIUM	99
4. TRIFLUOROPERAZINE	100
5. ACIDE NICOTINIQUE	101
6. UTILISATION D'UN NEUROLEPTIQUE : LE METOCLOPRAMIDE ..	101
V. TRAITEMENT PAR EMBOLISATION	102
1. DEFINITION DE L'EMBOISATION	102
2. EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS DE L'EMBOISATION	102
3. DISCUSSION	103
VI. TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE HEPATIQUE	103
VII. ASSOCIATION CHIMIOOTHERAPIE-CHIRURGIE	104
VIII. ASSOCIATION SMS-RETARD et CHIMIOOTHERAPIE	104
IX. ASSOCIATION OCCLUSION ARTERIELLE HEPATIQUE-CHIMIOOTHERAPIE	105
X. LES CHIMIOEMBOISATIONS INTRA-ARTERIELLES	105
XI. LES CHIMIOOTHERAPIES LOCALES	106
<u>DISCUSSION</u>	107
I. CONSIDERATIONS PAR RAPPORT A LA CHIRURGIE	108
II. CONSIDERATIONS PAR RAPPORT AU TRAITEMENT PAR SANDOSTATINE*	109

III. CONSIDERATIONS PAR RAPPORT A LA CHIMIOThERAPIE	111
1. EVALUATION DES DIFFERENTS TRAITEMENTS CHIMIO- THERAPIQUES DELIVRES A NOTRE PATIENT	112
1.1. Evaluation du premier protocole STZ-5FU	114
1.2. Evaluation du protocole STZ-FARMORUBICINE	114
1.3. Evaluation du second protocole STZ-5FU	114
2. EVOLUTION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES EN FONCTION DU TRAITEMENT	115
3. APPRECIATION DE LA TOLERANCE AU TRAITEMENT	116
3.1. Tolérance clinique	116
3.2. Tolérance biologique	118
IV. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	118
1. LA CHIMIOThERAPIE LOCALE	119
2. LA LIGATURE ARTERIELLE HEPATIQUE	120
3. LA CHIRURGIE DE REDUCTION TUMORALE	120
4. LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE	121
5. L'EMBOLISATION	122
6. LA CHIMIOEMBOLISATION INTRA-ARTERIELLE	122
<u>CONCLUSION</u>	123

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 30

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le vipome pancréatique est une affection rare. Moins de deux cents cas ont été recensés depuis sa description en 1958 par VERNER J.V. et MORRISON A.B.

Le recueil d'une observation au Centre Hospitalier de Limoges nous a fait nous intéresser à la physiopathologie d'une telle affection et surtout discuter le large éventail thérapeutique à notre disposition.

MOTS CLES

Vipome pancréatique
Choléra endocrine
Traitement