

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



Année 1995



106 023309 5

Thèse n° 165/1

**LES TUMEURS NON FONCTIONNELLES
DU PANCREAS ENDOCRINE
(A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS)**

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
de
DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement
le 17 Octobre 1995

par

ALAIN BOURZAT
né le 12 Mai 1965 à Brive (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur **DESCOTTES**
Monsieur le Professeur **LABROUSSE**
Monsieur le Professeur **SAUTEREAU**
Monsieur le Professeur **VALLEIX**

Président
Juge
Juge
Juge

Monsieur le Docteur **VENOT**
Monsieur le Docteur **VILLATE**

Membre invité
Membre invité

Ex 1
SibiP

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



Année 1995

Thèse n° 165

**LES TUMEURS NON FONCTIONNELLES
DU PANCREAS ENDOCRINE
(A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS)**

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
de
DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement
le 17 Octobre 1995

par

ALAIN BOURZAT
né le 12 Mai 1965 à Brive (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur **DESCOTTES**
Monsieur le Professeur **LABROUSSE**
Monsieur le Professeur **SAUTEREAU**
Monsieur le Professeur **VALLEIX**

Président
Juge
Juge
Juge

Monsieur le Docteur **VENOT**
Monsieur le Docteur **VILLATE**

Membre invité
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A mon fils Nicolas

A mon père

A ma mère

A Nathalie et Pierre

A tous les miens

A tous mes amis

En témoignage de ma profonde affection .

A notre président de thèse ,

Monsieur le Professeur DESCOTTES
Anatomie
Chirurgien des Hôpitaux
Chef de service

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Vos connaissances multiples , vos qualités humaines et votre passion pour la chirurgie ont suscité notre admiration .

Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect .

A nos juges ,

Monsieur le Professeur LABROUSSE
Anatomie pathologique
Praticien hospitalier

*Votre aide et vos conseils judicieux nous ont été précieux
dans la réalisation de ce travail .*

*Vous nous avez toujours réservé un accueil attentif et
chaleureux .*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre très
respectueuse reconnaissance .*

Monsieur le Professeur SAUTEREAU
Hépatogastro-entérologie
Praticien hospitalier

Vous nous avez fait l'honneur de vous intéresser à ce travail .

Permettez-nous à cette occasion de vous témoigner notre admiration et notre gratitude .

Monsieur le Professeur VALLEIX
Anatomie
Chirurgien des Hôpitaux

Nous avons pu apprécier la clarté et la rigueur de votre enseignement , votre disponibilité et votre gentillesse .

Nous espérons que ce travail sera digne de la respectueuse et haute estime que nous vous portons .

Monsieur le Docteur VENOT
Hépatogastro-entérologie
Chef de service

*Tes qualités professionnelles et humaines , ta foi en la
Médecine sont pour nous un exemple .*

*Que ce travail puisse l'apparaître comme le modeste
témoignage de notre respect .*

Monsieur le Docteur VILLATE
Anesthésie - Réanimation - Urgences
Chef de service

*Tu as guidé nos premiers pas dans ton service avec
beaucoup de patience , de compétence et de dynamisme .*

*Tu nous a fait découvrir et apprécier la Médecine
d'urgence.*

*Nous espérons que ce travail répondra à la confiance que
tu nous témoignes .*

Remerciements

A Monsieur le Professeur TREVES
Thérapeutique
Mèdecin des Hôpitaux
Chef de service

Vous nous avez fait l'honneur de nous compter au nombre de vos élèves et nous avons pu apprécier vos qualités d'enseignant et de Mèdecin .
Soyez-en remercié .

A Monsieur le Professeur BERTIN
Rhumatologie
Praticien hospitalier

Pour tes qualités de Mèdecin et ton esprit critique .
Avec toute ma gratitude .

A Monsieur le Docteur LEBLOYS
Chef de service

Pour votre accueil très cordial en chirurgie .
Avec toute notre reconnaissance .

A Monsieur le Docteur SILVERA
Praticien hospitalier

Pour ta contribution et ton soutien efficace .
Avec toute mon amitié .

A Monsieur le Docteur BERDAH
Praticien hospitalier

Pour ta compétence et ton concours éclairé .
Avec ma sincère amitié .

A Madame le Docteur TAILLEFER
Chef de service

Pour tes conseils et tes critiques .
Avec tous mes remerciements .

A Madame le Docteur NEGRIER
Chef de clinique assistant

Pour ta gentillesse et ta disponibilité .
Avec toute mon estime .

A Monsieur le Docteur MOULIN
Professeur associé

Pour vos conseils en Médecine générale .

A Monsieur Capdeville et à toute l'équipe des urgences du CH Saint-Junien

Pour leur professionnalisme et leur gentillesse .

A l'ensemble des médecins et du personnel du CH Saint-Junien

Pour leurs compétences .

A Monsieur ICHE , Directeur du CH Saint-Junien

Pour son accueil chaleureux .

PLAN

I. INTRODUCTION

II. RAPPEL ANATOMIQUE

1. Situation et moyens de fixité
2. Direction
3. Forme , couleur , consistance
4. Dimensions et poids
5. Configuration et rapports
 5. 1. La tête du pancréas
 5. 1. 1. Face antérieure
 5. 1. 2. Face postérieure
 5. 1. 3. Circonférence
 5. 2. Le col du pancréas
 5. 3. Le corps du pancréas
 5. 3. 1. Face antérieure
 5. 3. 2. Face postérieure
 5. 3. 3. Face inférieure
 5. 3. 4. Les bords
 5. 4. La queue du pancréas
6. Conduits excréteurs du pancréas
 6. 1. Le canal de Wirsung
 6. 2. Le canal de Santorini
 6. 3. Les canaux secondaires
 6. 4. Structure des canaux excréteurs
7. Vaisseaux et nerfs du pancréas
 7. 1. Les artères
 7. 2. Les veines
 7. 3. Les lymphatiques
 7. 4. Les nerfs
8. Notions d'anatomie fonctionnelle du pancréas endocrine
 8. 1. L'insuline

8. 2. Le glucagon
8. 3. La somatostatine
8. 4. Le polypeptide pancréatique

III. HISTORIQUE

IV. DEFINITIONS

1. Existence d'une sécrétion
 1. 1. Tumeurs sécrétantes ou fonctionnellement actives
 1. 2. Tumeurs silencieuses
 1. 3. Tumeurs non fonctionnelles

2. Nature de la sécrétion de la tumeur
 2. 1. Tumeurs orthocrines
 2. 2. Tumeurs paracrines
 2. 3. Tumeurs multicrines

V. RAPPELS HISTO-EMBRYOLOGIQUES - NOTION DE SYSTEME APUD

1. Embryologie du pancréas endocrine
2. Histologie du pancréas endocrine normal
 2. 1. Caractéristiques morphologiques générales des cellules endocrines
 2. 2. Les données de la microscopie photonique
 2. 2. 1. Les cellules B ou bêta
 2. 2. 2. Les cellules A à glucagon
 2. 2. 3. Les cellules D à somatostatine
 2. 2. 4. Les cellules PP

 2. 3. Les données de la microscopie électronique
 2. 3. 1. Ultrastructure des cellules B
 2. 3. 2. Ultrastructure des cellules A
 2. 3. 3. Ultrastructure des cellules D
 2. 3. 4. Ultrastructure des cellules PP

 2. 4. Caractéristiques histochimiques et immuno-histochimiques des cellules endocrines
 2. 4. 1. Les colorations argentiques
 2. 4. 2. Les réactions immuno-histochimiques

3. Notions de système A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)

3. 1. Des cellules claires de Feyrter aux APUD cells de Pearse
3. 2. Concept embryologique du système APUD
3. 3. Physiologie du système A.P.U.D.
3. 4. La pathologie tumorale du système APUD : les apudomes

V. DENOMINATION ACTUELLE DES TUMEURS ENDOCRINES DU PANCREAS

1. Rappel de la classification générale des tumeurs pancréatiques selon l'OMS
2. Terminologie actuellement admise

VII. OBSERVATIONS PERSONNELLES

1. Observation n°1
2. Observation n°2
3. Observation n°3
4. Observation n°4

VIII. LES TUMEURS NON FONCTIONNELLES DU PANCREAS ENDOCRINE ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES , ANATOMO-PATHOLOGIQUES , DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

1. Epidémiologie
2. Anatomie pathologique
 2. 1. Conduite de l'examen histologique
 2. 2. Caractères macroscopiques d'ensemble
 2. 3. Microscopie optique
 2. 4. Microscopie électronique
 2. 5. Apport de l'immuno-histochimie
 2. 6. Critères histologiques de malignité des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine
3. Clinique
 3. 1. Altération de l'état général
 3. 2. Les douleurs abdominales
 3. 3. L'ictère
 3. 4. La palpation d'une masse abdominale
 3. 5. Manifestations plus rares
 3. 6. Découverte fortuite

4. Biologie

- 4. 1. Les examens biologiques courants
 - 4. 1. 1. L'hémogramme
 - 4. 1. 2. Les tests hépatiques
 - 4. 1. 3. Stéatorrhée , créatorrhée
 - 4. 1. 4. La glycorégulation
- 4. 2. Les dosages hormonaux
 - 4. 2. 1. Les dosages sanguins
 - 4. 2. 2. Les dosages tissulaires
- 4. 3. Les marqueurs tumoraux
 - 4. 3. 1. L'énolase neurone-spécifique
 - 4. 3. 2. La chromogranine A
 - 4. 3. 3. La synaptophysine
 - 4. 3. 4. Autres marqueurs

5. Imagerie

- 5. 1. Le cliché d'abdomen sans préparation
- 5. 2. L'échographie pré-opératoire
- 5. 3. L'échographie per-opératoire
- 5. 4. L'écho-endoscopie
- 5. 5. La tomodensitométrie
- 5. 6. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire
- 5. 7. L'artériographie coelio-mésentérique
- 5. 8. La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
- 5. 9. La scintigraphie à la somatostatine marquée
 - 5. 9. 1. Technique
 - 5. 9. 2. Acquisition des données
 - 5. 9. 3. Interprétation
 - 5. 9. 4. Résultats
- 5. 10. Autres investigations radiologiques

6. Traitement des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine

- 6. 1. Le traitement chirurgical
 - 6. 1. 1. Critères de résecabilité
 - 6. 1. 2. Chirurgie curative
 - 6. 1. 3. Chirurgie palliative

6. 2. Le traitement médical

6. 2. 1. La chimiothérapie conventionnelle

6. 2. 2. Les analogues de la somatostatine

6. 2. 3. L'interféron leucocytaire humain

6. 3. Place de la radiothérapie

7. Evolution , pronostic

8. Problèmes diagnostiques

8. 1. Les neuropathies endocriniennes multiples de type 1 (NEM 1)

8. 2. Les autres tumeurs pancréatiques

8. 3. Autres problèmes diagnostiques

IX. CONCLUSION

X. BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES SCHEMAS , FIGURES ET TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION

Nésidioblastome non sécrétant , tumeur non fonctionnelle ou silencieuse , autant de termes utilisés pour désigner ces tumeurs rares du pancréas .

Les tumeurs endocrines du pancréas s'intègrent dans le cadre des tumeurs du système A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) et se caractérisent habituellement par la perturbation d'une ou plusieurs sécrétions hormonales . Cette perturbation est responsable d'une expression clinique et d'un profil biochimique assez caractéristiques , permettant une identification précise .

Cependant , il peut arriver que ces tumeurs ne soient responsables d'aucune manifestation de nature endocrinienne décelable malgré les progrès des techniques d'immunohistochimie notamment .

Il s'agit alors d'une tumeur non fonctionnelle du pancréas endocrine .

C'est un concept paradoxal puisque la nature endocrine elle-même suggère à priori un certain degré de fonctionnalité . Il faut néanmoins l'admettre provisoirement .

Du fait de leur caractère non fonctionnel , ces tumeurs ne se manifestent le plus souvent qu'après une évolution longue , par l'expression d'un syndrome tumoral abdominal (soit directement lié au volume tumoral , soit à son extension métastatique) . Ceci est à priori en contradiction avec un pronostic relativement bon surtout si elles peuvent bénéficier d'une exérèse radicale .

Quatre observations sont présentées dans ce travail . Leur étude , complétée d'une revue de la littérature , tente de faire le point sur les caractéristiques anatomo-pathologiques , les modalités diagnostiques , thérapeutiques et le pronostic de ces tumeurs .

II. RAPPEL ANATOMIQUE

Le pancréas est une glande à sécrétion interne et externe, relié au duodénum par ses canaux excréteurs . (35)

1. Situation et moyens de fixité

Il est couché transversalement en avant des gros vaisseaux pré-vertébraux et du rein gauche , depuis la deuxième portion du duodénum jusqu'à la rate .
Le pancréas est solidement maintenu dans cette situation par le duodénum auquel il est uni , par les gros vaisseaux qu'il reçoit ou qu'il émet , enfin et surtout par le péritoine qui l'applique sur la paroi abdominale postérieure à la suite de l'accrolement de son revêtement séreux postérieur au péritoine pariétal .

2. Direction

Elle est légèrement oblique de bas en haut et de droite à gauche . Il décrit en même temps , de droite à gauche , une première courbe dont la concavité postérieure embrasse la saillie formée par la colonne vertébrale et les vaisseaux pré-vertébraux , et une deuxième courbe dont la concavité antérieure s'adapte à la voussure de la paroi postérieure de l'estomac .

3. Forme , couleur , consistance

Le pancréas est un organe allongé de droite à gauche , aplati d'avant en arrière , d'une coloration blanc-rosé à l'état frais et d'une consistance assez ferme . Sa forme très irrégulière a pu cependant être comparée à celle d'un crochet ou d'un marteau . On distingue en effet au pancréas , une extrémité droite , volumineuse , renflée , appelée TÊTE ; A la tête fait suite une partie plus étroite et allongée , le CORPS ; Le corps est uni à la tête par un segment rétréci appelé COL , et se termine à gauche par une extrémité mince , la QUEUE .

4. Dimensions et poids

Le pancréas mesure environ 15 cms de long . Il atteint au niveau de la tête sa plus grande hauteur qui est de 6 à 7 cms et sa plus grande épaisseur qui varie de 2 à 3 cms . Le pancréas pèse 70 à 80 g .

5. Configuration et rapports (voir figure n°3)

5. 1. La tête du pancréas

Elle occupe une partie de l'espace compris entre les 4 portions du duodénum . Elle est aplatie d'avant en arrière , irrégulièrement quadrilatère , allongée de haut en bas , et mesure 6 à 7 cms de hauteur , 4 cms de largeur , et 2 à 3 cms d'épaisseur .

De son angle inférieur et gauche se détache un prolongement qui se porte transversalement de droite à gauche . Ce prolongement est appelé , depuis Winslow , petit pancréas . On lui donne aussi le nom de crochet parcequ'il est incurvé .

L'angle supérieur et droit de la tête du pancréas fait souvent saillie en avant de la première portion du duodénum ou du coude qui unit la première portion à la deuxième .

On distingue à la tête du pancréas une face antérieure , une face postérieure et une circonférence .

5. 1. 1. La face antérieure

Elle est plane ou légèrement convexe . La ligne d'attache du mésocolon transverse croise transversalement la face antérieure de la tête du pancréas et divise cette face en 2 parties , l'une sus-mésocolique , l'autre sous-mésocolique (voir figure n° 2) .

La partie sus-mésocolique , cachée derrière le foie , a un revêtement péritonéal formé par le grand épiploon , soudé au feuillet antérieur du méso-duodénum qui tapissait primitivement cette partie du pancréas .

Au-dessous du péritoine que double le fascia d'accolement pré-pancréatique , produit par la soudure du grand épiploon au méso-duodénum , la tête du pancréas est croisée en haut par l'extrémité terminale de l'artère gastro-duodénale et par la partie initiale de ses deux branches terminales : la pancréatico-duodénale inférieure et la gastro-épiploïque .

La partie sous-mésocolique se cache en arrière du méso-colon et du colon transverse qui passe en avant d'elle . Elle est réduite à une étroite bande qui longe la troisième portion du duodénum et se prolonge à gauche par le crochet du pancréas .

Celui-ci est croisé obliquement par la racine du mésentère , qui reçoit entre ses feuillets les vaisseaux mésentériques supérieurs .

5. 1. 2. La face postérieure

Elle est à peu près plane . elle est croisée en arrière , premièrement par le segment rétro-pancréatique du cholédoque , deuxièmement par les arcades artérielles que forment les artères pancréatico-duodénales droites en s'anastomosant avec les branches de la pancréatico-duodénale gauche , troisièmement par les arcades veineuses correspondantes .

En arrière de la tête du pancréas , du canal cholédoque , des vaisseaux pancréatico-duodénaux et des ganglions lymphatiques qui sont disposés le long du cholédoque , s'étend une toile cellulo-fibreuse , le fascia de Treitz , provenant de la soudure du feuillet postérieur du méso-duodénum au péritoine pariétal . Par l'intermédiaire du fascia , la tête du pancréas est en rapport avec : la veine cave inférieure et le pédicule rénal .

5. 1. 3. La circonférence

Elle répond à la concavité de l'anse duodénale et se creuse d'une gouttière dans laquelle , suivant la comparaison de Grégoire , le duodénum est reçu comme un pneu dans une jante . Cette gouttière n'existe pas sur tout le pourtour de la tête pancréatique . La tête du pancréas adhère à la paroi intestinale partout où la gouttière de la circonférence existe .

5. 2. Le col du pancréas

Le col est étroit et mince . Il mesure 2 à 3 cms de hauteur , 2cms de largeur et 1 cm d'épaisseur .

son existence tient à ce que le pancréas passe à ce niveau dans un étranglement compris entre la première portion du duodénum en haut , les vaisseaux mésentériques supérieurs et plus particulièrement la grande veine mésentérique en bas (voir figure n°2) . Ces organes creusent sur les bords du pancréas deux échancrures , l'une supérieure , l'autre inférieure , qui sont la raison d'être du col .

L'échancrure supérieure , ou duodénale , représente la partie initiale de la gouttière que la circonférence du pancréas oppose au duodénum . Les deux lèvres qui bordent cette échancrure sont ici toujours très accusées . Elles se prolongent souvent l'une en avant , l'autre en arrière du duodénum , sous la forme d'éminences triangulaires dont le sommet est en haut . La première constitue le tubercule pancréatique antérieur ou pré-duodéal , la deuxième forme le tubercule pancréatique postérieur ou rétro-duodéal .

L'échancrure inférieure est occupée par la grande veine mésentérique qui s'imprime plus profondément que l'artère sur le bord inférieur du pancréas , au moment où elle passe sur la face postérieure de la glande .

La face antérieure du col est recouverte par le méso-colon et le colon transverse ; Elle est longée en avant et à gauche par le pylore et la partie attenante et droite de l'estomac .

La face postérieure est occupée par une gouttière en rapport avec la terminaison de la veine mésentérique supérieure et la partie rétro-pancréatique de la veine porte .

5. 3. Le corps du pancréas

Il est allongé de droite à gauche et de bas en haut . Sa longueur est de 8 à 10 cms , sa hauteur ne dépasse généralement pas 4 cms et son épaisseur est de 2 cms en moyenne .

On lui reconnaît trois faces , antérieure , postérieure , inférieure et trois bords

5. 3. 1. La face antérieure

Elle présente une légère courbure transversale dont la concavité regarde en avant . Le feuillet postérieur ou pariétal de l'arrière cavité des épiploons la recouvre . En avant de cette cavité se trouve l'estomac .

5. 3. 2. La face postérieure

La face postérieure répond à droite , sur la ligne médiane à l' origine de l'artère mésentérique supérieure , à la veine splénique qui croise la face antérieure de cette artère , à la partie terminale de la veine coronaire stomachique qui se jette dans la veine porte , en arrière du pancréas , près de l'origine de celle-ci enfin à la veine rénale gauche qui traverse l'angle aigu ouvert en bas , compris entre l'aorte et la partie initiale de l'artère mésentérique .

Elle est parcourue en haut , de droite à gauche , par l'artère splénique dont les sinuosités apparaissent au-dessus du bord supérieur . Au-dessous d'elle , la veine splénique chemine transversalement sur la face postérieure du pancréas . Des ganglions lymphatiques de la chaîne splénique sont échelonnés le long de l'artère .

En arrière du corps du pancréas et des vaisseaux spléniques , s'étend un fascia d'accolement résultant de la soudure du méso-gastre postérieur au péritoine pariétal . C'est par l'intermédiaire de ce fascia que le pancréas répond de droite à gauche , en dehors de l'aorte , au pilier gauche du diaphragme et au pédicule rénal , à la partie inférieure de la capsule surrénale et au rein gauche .

5. 3. 3. La face inférieure

Elle est irrégulière , faite d'empreintes d'étendue et de forme variables , que font sur la glande les organes sous-jacents (empreintes duodéno-jéjunales , intestinales grêle et colique) .

5. 3. 4. Les bords

Les faces du corps du pancréas sont séparées par trois bords : supérieur , antéro-inférieur et postéro-inférieur .

Le bord supérieur est en rapport à son extrémité droite avec le tronc coeliaque et le plexus solaire qui se prolonge en arrière de la glande . Il est échancré à son extrémité gauche par les vaisseaux spléniques .

Les bords antéro et postéro-inférieurs limitent en avant et en arrière la face inférieure de la glande .

5. 4. La queue du pancréas

La queue du pancréas est séparée du corps par l'échancrure que les vaisseaux spléniques creusent sur le bord supérieur de la glande . sa forme est très variable , large ou effilée , longue ou courte , épaisse ou mince (le plus souvent mince) .

Quoi qu'il en soit , elle se différencie du corps parcequ'elle est recouverte aussi bien en arrière qu'en avant par le péritoine . Les deux feuillets péritonéaux s'étendent en dehors de la queue du pancréas jusqu'à la rate et forment l'épiploon pancréato-splénique .

Les vaisseaux spléniques passent en avant de la queue du pancréas puis dans l'épiploon pancréato-splénique pour gagner le hile de la rate .

On reconnaît à la queue du pancréas trois faces qui font suite à celles du corps et une extrémité libre .

La face antérieure et son revêtement péritonéal font partie de l'arrière cavité des épiploons .

La face postérieure est en rapport avec le rein .

La face inférieure repose sur le colon transverse .

6. Conduits excréteurs du pancréas

Le pancréas a deux conduits excréteurs : l'un principal est le canal de Wirsung , l'autre , accessoire , est le canal de Santorini .

6. 1. Le canal de Wirsung

Ce conduit parcourt la glande d'une extrémité à l'autre . Il commence à l'extrémité gauche (queue) et parcourt le corps du pancréas , à peu près en suivant son grand axe , en décrivant de légères sinuosités .

Arrivé au col , il s'infléchit en bas , à droite et en arrière , traverse la tête du pancréas , ensuite la paroi duodénale où il est accolé au canal cholédoque qui est au-dessus de lui , et s'ouvre dans le duodénum au niveau de la grande caroncule .

En général , le canal de Wirsung est sensiblement plus rapproché sur tout

son trajet de la face postérieure de la glande que de sa face antérieure .

Le canal augmente de calibre de son origine vers la tête du pancréas où il atteint 3 à 4 mms de diamètre . Il se rétrécit fortement à son abouchement dans le duodénum .

6. 2. Le canal de Santorini

Il traverse la partie supérieure de la tête du pancréas et s'étend du coude formé par le canal de Wirsung dans le col de la glande , au sommet de la petite caroncule dans la deuxième portion du duodénum , suivant un trajet courbe , concave en bas .

Son calibre augment progressivement de droite à gauche , c'est à dire de l'orifice duodéal à son abouchement dans le canal de Wirsung .

6. 3. Les canaux secondaires

Ils forment deux systèmes , un antérieur ou santorinien , un postérieur ou wirsungien .

6. 4. Structure des conduits excréteurs

Il existe dans la paroi des canaux des fibres musculaires lisses disséminées dans du tissu fibro-élastique . Ces fibres s'épaississent autour de l'extrémité terminale du canal de Wirsung , où elles constituent un sphincter comparable à celui du cholédoque .

7. Vaisseaux et nerfs du pancréas

7. 1. Les artères (voir figure n°4)

Les artères du pancréas sont :

Les artères pancréatico-duodénale droites supérieure et inférieure , branches de l'artère gastro-duodénale , et l'artère pancréatico-duodénale gauche , branche de l'artère mésentérique supérieure ; la pancréatico-duodénale gauche se divise en deux rameaux qui s'anastomosent sur la face postérieure de la tête du pancréas avec les

pancréatico-duodénales droites , et forment avec elles deux arcades artérielles rétro-pancréatiques .

Les rameaux pancréatiques de l'artère splénique .

L'artère pancréatique inférieure , branche de la mésentérique supérieure .

7. 2. Les veines

Les veines suivent en général le trajet des rameaux artériels . Tout le sang veineux du pancréas est déversé dans la veine porte , par les veines splénique , mésentérique supérieure et pancréatico-duodénale supérieure . Cette dernière répond au territoire de l'artère pancréatico-duodénale supérieure droite et s'abouche dans le tronc porte tandis que la veine pancréatico-duodénale inférieure droite se jette dans la gastro-épiploïque droite et par son intermédiaire dans la grande veine mésentérique .

7. 3. Les lymphatiques

Les vaisseaux lymphatiques du pancréas aboutissent : aux ganglions de la chaîne splénique ; aux ganglions rétro-pyloriques , sous-pyloriques , duodéno-pancréatiques antérieurs et postérieurs de la chaîne hépatique ; aux ganglions supérieurs de la chaîne mésentérique supérieure ; enfin aux ganglions juxta-aortiques et parfois même aux ganglions du méso-colon transverse .

7. 4. Les nerfs

Les nerfs viennent du plexus solaire par l'intermédiaire des plexus secondaires qui suivent les artères du pancréas .

8. Notions d'anatomie fonctionnelle du pancréas endocrine (125)

Les principales fonctions des cellules endocrines des îlots de Langerhans sont:

- la sécrétion d'insuline (cellules B ou bêta)
- la sécrétion de glucagon (cellules A)
- la sécrétion de somatostatine (cellules D)

- la sécrétion de polypeptide pancréatique (cellules PP)

8. 1. L'insuline

Elle facilite l'entrée du glucose ainsi que du potassium dans les cellules ; elle augmente la glycogénèse , diminue la glycémie et agit aussi sur le muscle en augmentant l'incorporation des acides aminés et la synthèse des protéines .

L'insuline agit encore sur les cellules adipeuses en augmentant l'entrée et l'oxydation du glucose , favorisant ainsi la lipogénèse .

Elle n'affecte pas l'entrée du glucose dans les cellules du foie , mais augmente la formation de glycogène , diminue l'activité glycolytique et induit l'activité de la glucose-6-phosphodéshydrogénase .

La formation d'insuline est stimulée par l'augmentation de la glycémie et par l'activité parasympathique ; elle est inhibée par l'activité sympathique et par l'adrénaline .

8. 2. Le glucagon

Il augmente la glycogénolyse dans le foie , mais stimule l'incorporation du glucose dans le muscle . Il stimule la lipolyse mais diminue les acides gras sériques , probablement en augmentant leur incorporation dans le foie et le muscle .

Il inhibe l'incorporation d'acides aminés dans le muscle ; il diminue en outre le calcium sérique et augmente la contractilité myocardique .

La sécrétion de glucagon est stimulée par l'hypoglycémie et par l'activité nerveuse sympathique ; elle est inhibée par l'activité parasympathique .

8. 3. La somatostatine

La somatostatine , dont on retrouve principalement deux formes moléculaires au niveau de l'appareil digestif (la somatostatine 14 et la somatostatine 28) , inhibe un grand nombre de fonctions déclenchées par l'ingestion d'un repas :

- inhibition de la sécrétion acido-peptique gastrique basale .
- inhibition des sécrétions hydro-carbonatées et enzymatiques pancréatiques exocrines .
- augmentation de l'absorption intestinale du glucose et des acides aminés .

- augmentation de l'absorption (et inhibition de la sécrétion) hydro-électrolytique intestinale .
- inhibition de la libération de nombreux peptides digestifs : gastrine , sécrétine , cholécystokinine , G.I.P. (Gastric Inhibitory Peptide) , motiline , entéroglucagon , V.I.P. (Vaso-active Intestinal Peptide) , glucagon , hormone de croissance , insuline .
- ralentissement de la vidange gastrique et du temps de transit intestinal
- diminution de la contraction vésiculaire .
- inhibition de l'effet trophique de la gastrine sur la muqueuse gastrique .
- réduction du flux sanguin total .

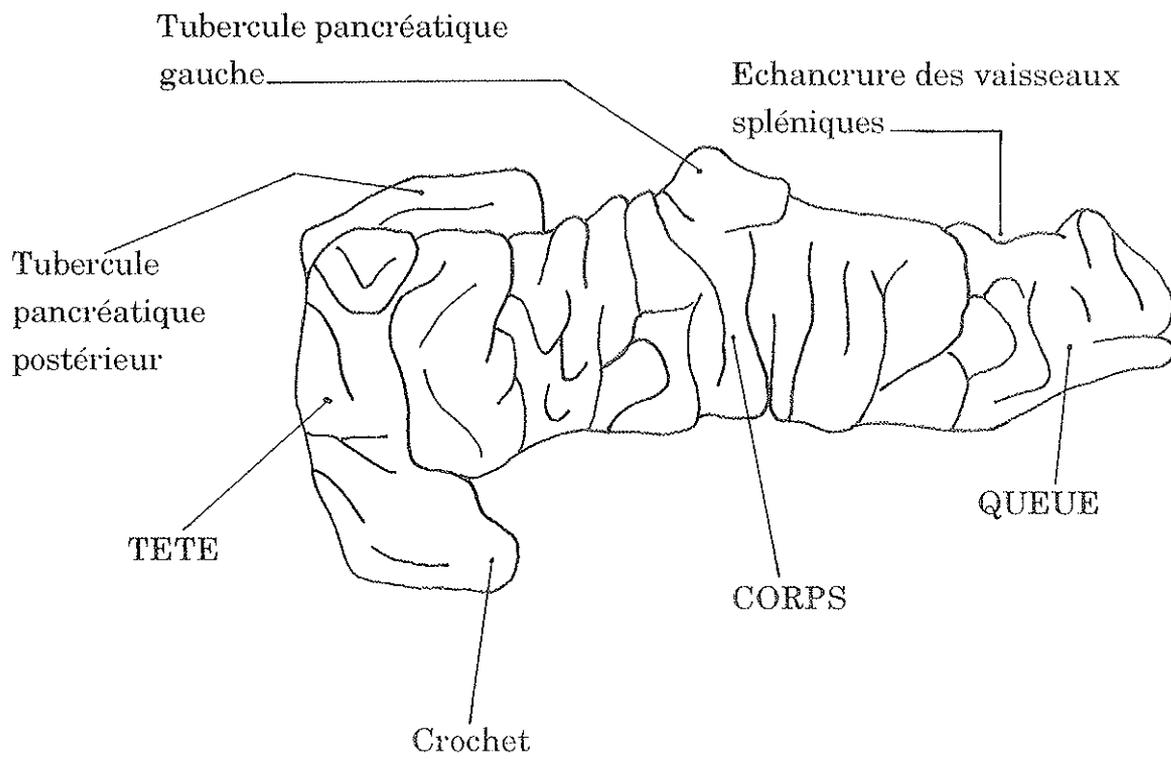
La libération de somatostatine est déclenchée par la stimulation vagale (parasymphatique) , par les autres hormones libérées au sein des îlots de Langerhans , mais aussi par l'acidification intra-gastrique , et la présence de nutriments (graisses surtout , acides aminés , glucose) au sein de la lumière intestinale .

8. 4. Le polypeptide pancréatique

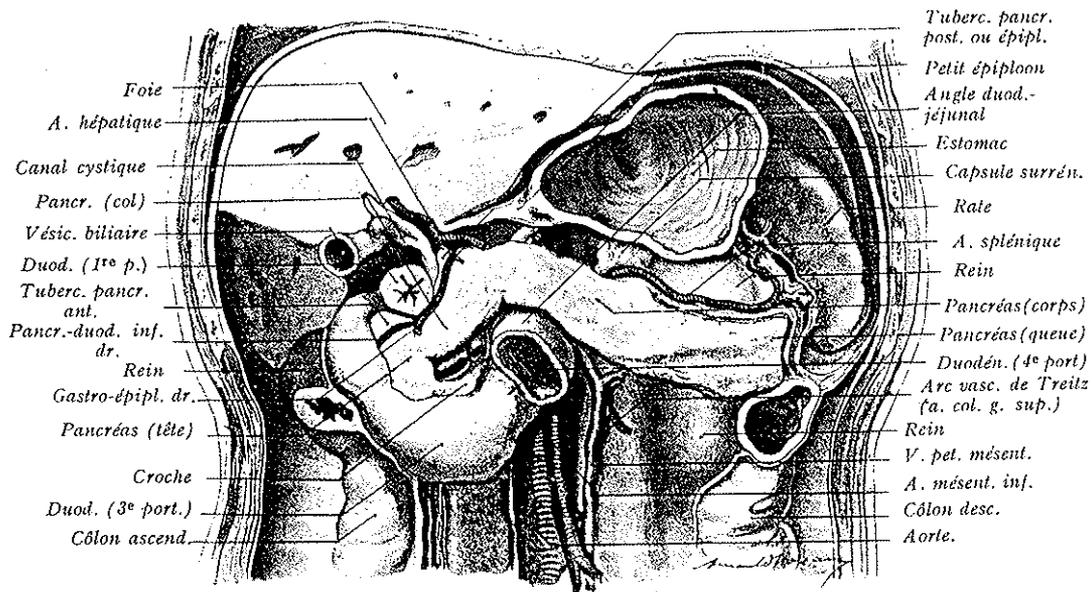
Il inhibe la sécrétion enzymatique basale du pancréas exocrine , stimule faiblement la sécrétion acide basale de l'estomac et inhibe le débit biliaire stimulé par la cholécystokinine et la contraction vésiculaire (effet indirect par inhibition de la libération de cholécystokinine) .

La libération du polypeptide pancréatique est stimulée par les repas riches en protéines , la stimulation vagale et la distension gastrique .

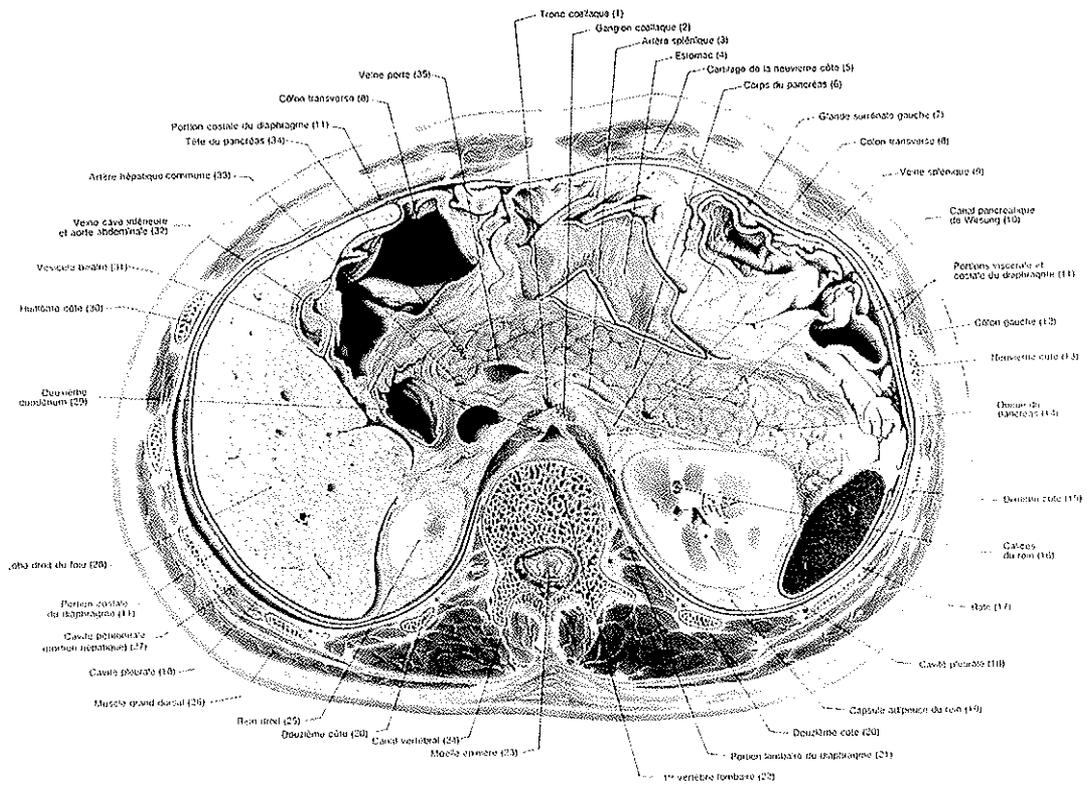
N°1 : SCHEMA DU PANCREAS , VUE ANTERIEURE (35)



N° 2 : COUPE FRONTALE . PANCREAS ET DUODENUM
LEURS RAPPORTS (35)



N°3 : Coupe axiale de l'abdomen passant par la première vertèbre lombaire Configuration et rapports du pancréas (53)



- | | | | | | |
|------|--|----|----------------------------|-----------|----------------------------|
| 1 | Tronc costal | 12 | Colon descendant | 27 | Cavité péritonéale (Pars |
| 2 | Ganglion costal | 13 | Costa IX | hepalia) | |
| 2.1 | V. cava inferior | 14 | Cauda pancreatis | 28 | Leius hepatis dexter |
| 2.2 | Aorta abdominalis | 15 | Costa X | 29 | Duodenum (Pars descendens) |
| 3 | A. renalis | 16 | Caput renale | 30 | Costa VIII |
| 4 | Ventriculus | 17 | Lien | 31 | Vesica fellea |
| 5 | Cartilago costalis IX | 18 | Cavitas pleuralis | 32 | A. cava inferior et Aorta |
| 6 | Caput pancreaticum | 19 | Capsula adiposa renalis | abdominis | |
| 7 | Glandula suprarenalis sinistra | 20 | Costa XII | 33 | A. hepatica communis |
| 8 | Colon transversum | 21 | Diaphragma (Pars lumbalis) | 34 | Caput pancreatis |
| 9 | V. lienalis | 22 | Vertebra lumbalis I | 35 | V. portae |
| 10 | Ductus pancreaticus | 23 | Medulla spinalis | | |
| 10.1 | Jejunum | 24 | Canalis vertebralis | | |
| 11 | Diaphragma (Pars costalis et vicarialis) | 25 | Ren dexter | | |
| | | 26 | M. latissimus dorsi | | |

III. RAPPEL HISTORIQUE

C'est à Paul Langerhans que l'on doit en **1869** (2, 17, 71) la première description des cellules endocrines du système gastro-intestinal sous la forme de cellules pancréatiques particulières groupées en îlots qui portent aujourd'hui son nom

- **1870** : Heidenhaim (34) décrit des cellules argentaffines (c'est à dire pouvant spontanément réduire une solution alcaline de sels d'argent) au niveau de la muqueuse intestinale de l'homme .
Les particularités de ces cellules seront décrites en **1887** par Kultschitzki .
(34)
- **1902** : Le premier cas d'adénome langerhansien , de découverte autopsique , est décrit par Nicholls (7) suivi en **1903** de la découverte par Fabozzi (71) du premier carcinome langerhansien .
- **1914** : Masson (15 , 17) effectue un travail sur les tumeurs carcinoïdes appendiculaires dont il montre l'argentaffinité des éléments et parle de "glande endocrine de l'intestin" chez l'homme .
- **1922** : Le rôle du pancréas comme organe endocrine est prouvé par Banting et Best (2 , 71) avec la découverte de l'insuline .
- **1927** : Wilder et Coll. (7 , 71) rapportent l'observation d'un carcinome langerhansien responsable d'accidents hypoglycémiques , et mettent en évidence l'insuline dans les métastases hépatiques . A cette époque , le nésioblastome est synonyme "d'insulinome" , issu des cellules bêta des îlots de Langerhans et responsable d'hyperinsulinisme .
- **1929** : La notion de tumeurs endocrines du pancréas évoluant silencieusement jusqu'au moment où leur taille les rend responsable d'un syndrome tumoral non spécifique est évoquée par Zanetti (62) qui relate la découverte autopsique d'une tumeur non fonctionnelle maligne .
Cette même année , Lloyd (128) décrit un cas de neuropathie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) associant :
 - un adénome pituitaire
 - un adénome langerhansien
 - une hyperplasie parathyroïdienne avec hyperparathyroïdisme primaire .

- **1938** : Laidlaw (7) publie la première description histologique d'un nésidioblastome .
Cette même année , Whipple (7 , 17 , 57 , 71) identifie 29 cas d'adénomes pancréatiques accompagnés d'accidents hypoglycémiques et caractérisés par la triade caractéristique qui porte son nom :
 - signes cliniques d'hypoglycémie
 - glycémie basse
 - réversibilité immédiate des troubles par l'administration de glucose .

- **1944** : Frantz (64) est le premier à découvrir au cours d'une laparotomie exploratrice , et à décrire , une tumeur maligne du pancréas endocrine d'expression purement mécanique , sans signe endocrinien .

- **1954** : Feyrter (17 , 34) reprend les recherches sur l'argentaffinité cellulaire et décrit un système complexe de cellules claires en microscopie optique et douées d'argentaffinité et/ou d'argyrophilie (affinité pour l'argent en solution alcaline ou neutre) : le système endocrinien diffus (S.E.D.) auquel il attribue une origine neuro-ectodermale .
C'est le précurseur de toute une nouvelle école d'anatomopathologie .
C'est également en 1954 que sera prouvé le caractère héréditaire familial des NEM de type 1 . (128)

- **1955** : Zollinger et Ellison (7 , 71 , 86) décrivent le syndrome qui porte leur nom .

- **1958** : Gregory et Tracy (71 ,86) décrivent la gastrine comme étant l'hormone sécrétée par les tumeurs responsables du syndrome de Zollinger-Ellison .
Werner et Morisson (17) rapportent l'existence d'une tumeur langerhansienne à cellules non B du pancréas , responsable d'une diarrhée hydrique profuse avec hypokaliémie .
Cette même année , Yalow et Berson (17) réalisent les premiers dosages radio-immunologiques de l'insuline .
Howard (64) , dans sa monographie , collige douze cas mondiaux de tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine .

- **1966** : La première observation de glucagonome est publiée par Mac Gavran et coll. (17 , 71 , 86) qui identifient formellement un syndrome associant des lésions cutanées particulières et une tumeur du pancréas endocrine contenant un taux élevé de glucagon .

- **1968** : Pearse (17 , 64 , 82) , se référant non plus à des caractères morphologiques mais histochimiques , définit un nouveau système endocrinien : le système A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) .
Il accepte l'idée d'une origine embryologique commune à toutes les cellules du système A.P.U.D. : la crête neurale .
A cette même date , Fontaine (64 , 137) identifie 51 cas de tumeurs endocrines du pancréas sans expression endocrine clinique sur 152 tumeurs malignes du pancréas endocrine retrouvées dans la littérature depuis 1960 .
- **1969** : Champsaur (64 , 137) , dans sa thèse , rapporte 75 observations mondiales de tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine , dont 18 chez l'enfant .
- **1970** : Le Douarin et Lelièvre (34) publient un travail précisant l'évolution des crêtes neurales . Remise en cause du concept embryologique du système A.P.U.D.
- **1972** : Isolement de la somatostatine par Guillemin et Brazean . (20)
- **1973** : Constatation par Bloom (71) de l'élévation du V.I.P. (Vaso-active Intestinal Peptide) dans certaines tumeurs .
- **1977** : Pages (82) regroupe les cellules nerveuses et endocrines présentant des similitudes morphologiques , biochimiques , physiologiques et fonctionnelles sous le terme de système endocrinien diffus .
La même année , Pearse (82) propose le concept de système neuro-endocrinien diffus .
Découverte des somatostatinoles par Ganda et coll. (109 , 136)
- **1979** : Joly (137) , dans sa thèse , collige 112 observations mondiales de tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine .
- **1981** : Le pourcentage des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine est évalué à 15% des lésions endocrines par Kent . (9 , 21 , 112)

En résumé , depuis 1869 et les travaux de Langerhans , les différentes études ont conduit à la découverte d'un véritable système hormonal du tube digestif échappant au concept traditionnel de l'endocrinologie : en effet , il semble qu'une

substance dite hormonale puisse se comporter indifféremment comme un messenger humoral , un neurotransmetteur ou un modulateur local du signal physiologique (Voir tableau n°1) .

Parallèlement , divers syndromes cliniques liés au tumeurs endocrines du pancréas ont été décrit et ces dernières progressivement démembrées grâce aux progrès constants de la biochimie , de la radio-immunologie , des techniques immuno-histochimiques et ultrastructurales . (9)

Les investigations para-cliniques permettant de déceler des productions hormonales se sont donc multipliées et , de concert , le pourcentage de tumeurs insulaires pouvant être considérées comme non sécrétantes s'est abaissé .

Cependant , il , existe encore de nos jours des cas de tumeurs du pancréas endocrine qui ne sont pas associées à des signes objectifs ou à des symptômes dus à des excès de production hormonale (25) :

- absence complète de sécrétion hormonale ?
- sécrétion d'une hormone inconnue ?
- sécrétion d'un hormone en quantité non détectable ?
- sécrétion d'une pro-hormone inactive ?

**N°5 : PRINCIPALES HORMONES DU SYSTEME
ENDOCRINIEN DIGESTIF (125)**

Hormones et peptides	Localisation	
	Tube digestif	Système nerveux
insuline	pancréas	
glucagon	pancréas estomac (?)	
somatostatine	tractus	S. N. central S. N. autonome
human pancreatic polypeptide	pancréas tractus (?)	S. N. central
gastrine	antre duodénum jéjunum	S. N. central hypophyse
vaso-active inhibitory polypeptide	jéjunum iléon	S. N. autonome
cholécystokinine	duodénum jéjunum	hypothalamus hypophyse cortex plexus sous-muqueux
neurotensine	iléon distal	S. N. central
gastric inhibitory polypeptide	duodénum jéjunum	

IV. DEFINITIONS

Les tumeurs endocrines du pancréas (synonymes : tumeurs des îlots de Langerhans , nésioblastomes , adénomes et carcinomes langerhansiens , apudomes pancréatiques) font partie du groupe des néoformations développées à partir du système endocrinien diffus (S.E.D.) ou système A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) , réparties essentiellement le long de l'ensemble du tractus digestif

Les travaux de Pearse (64) en 1968 sur le système A.P.U.D. ont éclairé d'un jour nouveau le comportement du système endocrine disséminé le long du tube digestif et constituant des glandes compactes du type pancréas endocrine . En effet , les tumeurs du pancréas endocrine sont caractérisées par une structure histologique de type endocrinoïde qui leur est commune , mais elles possèdent une activité sécrétoire qui varie considérablement , en quantité et en qualité , d'une tumeur à l'autre . Il est désormais possible , compte tenu de cette conception et grâce aux progrès des investigations biologiques et histologiques de caractériser les tumeurs endocrines du pancréas selon ces activités .

1. Existence d'une sécrétion (88)

1. 1. Les tumeurs sécrétantes ou fonctionnelles ou actives

Elles libèrent des hormones actives en quantité suffisante pour donner un tableau clinique et biologique caractéristique d'un type endocrinien .

1. 2. Les tumeurs silencieuses

Sans aucun signe clinique évocateur , alors que les dosages radio-immunologiques dans le sang et les études immuno-histochimiques démontrent qu'elles sont sécrétantes : produit de sécrétion sans effet spectaculaire ? Produit élaboré en trop faible quantité pour une tumeur de volume trop réduit ? Produit à faible activité de synthèse ou à forte capacité de stockage cellulaire ?

1. 3. Les tumeurs non fonctionnelles

Dans ce groupe se situent les tumeurs comportant des granules en microscopie électronique , en nombre souvent réduit , sans qu'il soit possible d'en préciser la nature : pas de syndrome endocrinien associé , explorations immuno-cytochimiques négatives .

Il s'agit là d'un groupe en attente de démembrement et il est préférable d'user du terme de tumeur endocrine **apparemment** non fonctionnelle .

2. Nature de la sécrétion de la tumeur (88)

2. 1. Les tumeurs orthocrines

Sécrètent des hormones élaborées par le pancréas normal (insuline , glucagon , somatostatine , polypeptide pancréatique et sérotonine) .

2. 2. Les tumeurs paracrines

Sécrètent des hormones ectopiques , non élaborées par le pancréas normal .

2. 3. Les tumeurs multicrines

Elaborent plusieurs hormones au sein d'une même tumeur ou dans des tumeurs intra-pancréatiques multiples .

V. RAPPEL HISTO-EMBRYOLOGIQUE
NOTION DE SYSTEME APUD

1. E bryologie du pancréas endocrine normal (103)

L'origine des cellules endocrines du pancréas est l'objet de controverses . Deux hypothèses principales se dégagent :

- L'une , prédominante , admet le concept d'une différenciation des cellules endocrines à partir de cellules souches pluripotentes issues de l'endoderme .

- L'autre , actuellement moins privilégiée , remet en cause ce concept et suggère une origine neuro-ectodermale . Les cellules endocrines du pancréas seraient donc irrévocablement et très précocément "programmées" comme neuro-endocrines à l'état embryonnaire , alors que la première théorie suggère une origine beaucoup plus tardive .

Chez l'homme , les premiers bourgeons dont seront issus les îlots de Langerhans apparaissent dans les couches externes des tubules primitifs à partir de la 9ème semaine de gestation .

A partir de la 10ème ou 11ème semaine , les futures cellules endocrines forment de petits amas au sein de formations tubulaires , et sont individualisables en cellules endocrines primitives à la 12ème semaine de gestation .

Aux alentours de la 15ème semaine , les îlots sont entourés par les acini exocrines et maintiennent souvent avec eux d'étroites relations .

En microscopie électronique , les premières cellules identifiables sont les cellules A . Elles apparaissent à la 8ème semaine et sont suivies par les cellules D et B (ou bêta) à la 10ème semaine . Les cellules PP sont les dernières à apparaître .

Alors que les cellules A , D et PP révèlent un noyau de taille quasi constante , les cellules B peuvent occasionnellement montrer un noyau de taille tout à fait variable , voir polylobé (hyperfonctionnement de ce type cellulaire ?) .

Ce phénomène est fréquemment observé chez les nouveau-nés de mère diabétique .

2. istologie du pancréas endocrine normal (103)

Le rôle du pancréas comme glande exocrine et endocrine fut découvert il y a une centaine d'années , vingt ans après la découverte en 1968 des îlots pancréatiques Paul Langerhans décrivait ces îlots comme des amas de cellules claires au sein de la

glande pancréatique .

L'évolution des techniques histologiques aidant , on a très rapidement constaté une très grande hétérogénéité des cellules endocrines au sein de ces conglomérats . Ainsi , grâce à l'utilisation de techniques telle que la fushine-paraldéhyde , les cellules endocrines des îlots furent initialement classées en type bêta et non-bêta .

Actuellement , grâce aux progrès de l'immuno-histochimie , et à l'utilisation d'anticorps spécifiques , au mois quatre types de cellules endocrines , avec une distribution spécifique , sont reconnues au sein des îlots pancréatiques .

Des types cellulaires supplémentaires ont été décrit sur la base de la morphologie de leurs granules de sécrétion , mais aucune hormone ne leur a été encore attribuée . Les principales caractéristiques des cellules endocrines des îlots de Langerhans sont résumées dans le tableau n° 6 .

Les îlots de Langerhans contiennent la plupart des cellules endocrines du pancréas . Chez l'adulte , seules quelques cellules sont éparpillées en dehors des îlots . Ces îlots sont uniformément répartis dans la glande , à l'exception de la portion postérieure de la tête du pancréas où ils sont plus nombreux .

Deux types d'îlots peuvent être isolés dans le pancréas , en fonction de leur localisation et de leur composition en cellules endocrines : les îlots riches en cellules bêta et les îlots riches en cellules PP .

Les îlots riches en cellules bêta ont une forme grossièrement ovale et des contours nets , par opposition aux îlots riches en cellules PP de taille et de contours beaucoup plus irréguliers , avec une architecture trabéculaire visible .

D'un point de vue répartition , les îlots riches en cellules PP sont regroupés à la partie postérieure de la tête du pancréas alors que les îlots riches en cellules bêta sont disséminés dans toute la glande .

Le lobe postérieur de la glande pancréatique semble séparé du lobe antérieur par une bande de tissu conjonctif permettant ainsi , à l'occasion , une dissection chirurgicale d'un des lobes .

Les îlots sont ancrés dans un réseau de fibres collagènes et réticulaires sans qu'il soit possible d'individualiser de capsule permettant une délimitation anatomique très précise . Ils ont une ou deux artérioles afférentes qui se résolvent en un fin réseau capillaire , d'allure pseudo-glomérulaire .

Bien qu'ils reçoivent des influx sympathiques , parasymphatiques et sensoriels les terminaisons nerveuses adjacentes des îlots (complexes neuro-insulaires) sont difficilement individualisables .

N°6 : CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES COURANTES
DES CELLULES ENDOCRINES DU PANCREAS (103)

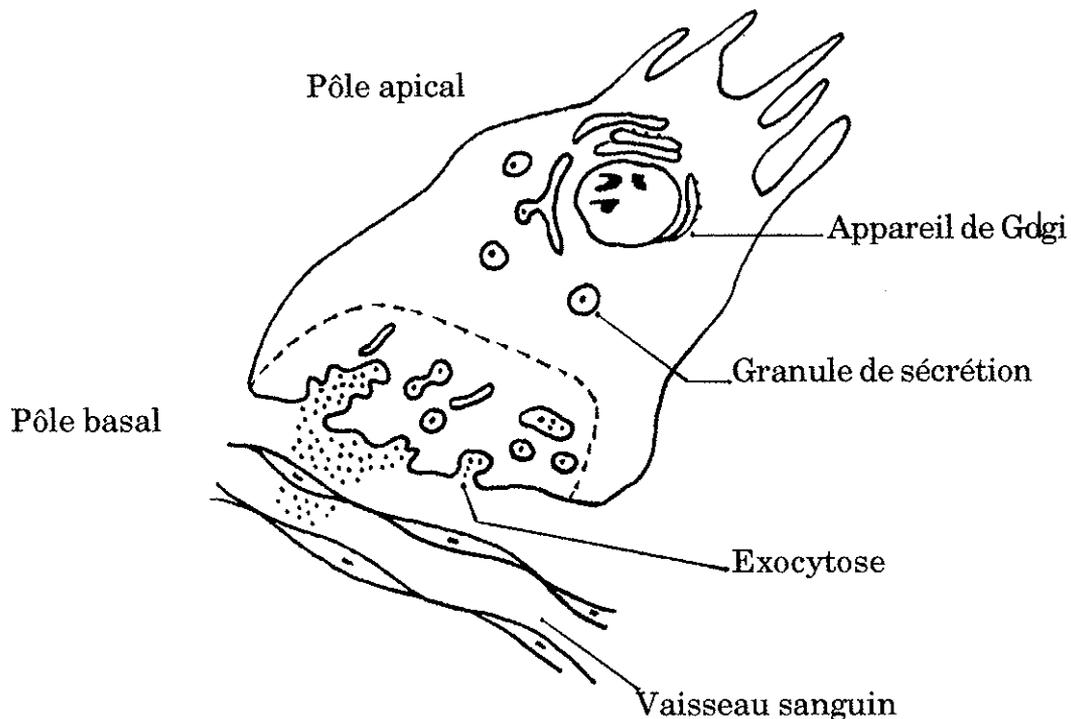
<u>Type cellulaire</u>	A (A2 ou alpha)	B (ou bêta)	D (A1 ou delta)	PP (F)
<u>Hormones</u>	glucagon	insuline pro-insuline peptide C	somatostatine R.S.C.P.	polypeptide pancréatique
<u>Actions</u>	métabolisme des acides aminés	métabolisme du glucose	suppression des sécrétions exo- et endocrines	suppression des sécrétions enzymatiques et des contractions du T.D.
<u>Localisation</u>	périphérie des îlots	centre des îlots	paracentral en association avec les cellules A	périphéries des îlots , extra- insulaire (queue du pancréas)
<u>Structure des granules</u>	core dense excentré, halot gris, membrane fine	polymorphe, core dense avec large halot clair	core rond , volumineux, floconneux, membrane fine	petit, arrondi, core dense et fin halot clair
<u>Tailles des granules</u>	200 à 300 nm	250 à 400 nm	150 à 400 nm	100 à 200 nm

2. 1. Caractéristiques morphologiques générales des cellules endocrines

(125)

L'étude en microscopie électronique des cellules endocrines révèle la présence de granules de sécrétion concentrés au pôle basal infra-nucléaire du cytoplasme situé près de la lamina propria , alors que l'appareil de Golgi est supra-nucléaire (voir figure n°7) . L'aspect de ces grains dépend , en partie , de la nature du peptide contenu .

N° 7 : Schéma d'une cellule endocrine (125)



Au niveau du pancréas , les cellules (A , B , D et PP) sont regroupées en îlots , dont l'architecture est différente selon qu'elles se situent dans la tête ou la queue du pancréas (Cf supra) .

2. 2. Les données de la microscopie photonique (2 , 125)

2. 2. 1. Les cellules B ou bêta

Elles présentent des affinités tinctoriales qui rendent leur individualisation

possible en microscopie photonique .

Le plus souvent , on utilise la coloration par la fushine-paraldéhyde , laquelle après oxydation préalable de la coupe , colore les cellules B en violet . Cette technique n'est cependant pas spécifique .

S'il existait encore un doute concernant le rôle de la cellule B , la preuve directe de la sécrétion d'insuline est apportée par les techniques d'immuno-fluorescence . La fixation d'anti-corps anti-insuline ne s'effectue en effet qu'au niveau des cellules B .

Cependant , contrairement aux autres éléments cellulaires de cette classe , toutes les techniques d'argentation tendant à démasquer soit une argyrophilie (méthodes de Davenport , de Hellmann-Hellerström) , soit une argentaffinité (méthode de Grimelius) , se révèlent incapable de marquer les cellules B .

En règle générale , les cellules B sont des cellules de petite taille , sensiblement plus petites que les cellules exocrines . Polyédriques , elles possèdent un noyau rond ou ovoïde , à chromatine généralement fine . Les cytoplasmes apparaissent finement granuleux .

2. 2. 2. Les cellules A à glucagon

Cet ensemble ne représente pas un groupe homogène . A l'inverse des cellules B , les cellules A ne présentent pas , en histologie classique , de caractères tinctoriaux particuliers , et si leur cytoplasme se colore intensément en rouge par l'azan , ce caractère est loin de leur être spécifique .

Ainsi , en microscopie photonique , elles sont le plus souvent identifiées comme les cellules ne se colorant pas par les colorants des cellules B .

Cependant , les techniques d'argentation selon la méthode de Grimelius imprègnent les cellules A (argentaffinité) .

Enfin , les techniques d'immuno-fluorescence basées sur l'emploi d'anti-corps anti-glucagon montrent que ces cellules fixent électivement ces anti-corps et qu'elles sont donc responsables du stockage du glucagon .

Chez l'homme , bien que de répartition aléatoire , elles prédominent à la périphérie des îlots .

2. 2. 3. Les cellules D à somatostatine

Elles s'imprègnent spécifiquement par l'argent à l'aide de la technique de Hellmann . Elles se colorent aussi métachromiquement par le bleu de toluidine .

En microscopie photonique , ces cellules sont de petite taille , plus petites que les cellules B et ont souvent une forme triangulaire . Elles sont situées préférentiellement en périphérie des îlots .

2. 2. 4. Les cellules PP

Ces cellules , qui ne se colorent ni par la fushine-paraldéhyde , ni par les diverses techniques d'argentation connues , sont rares dans les îlots et se rencontrent fréquemment entre les cellules exocrines .

2. 3. Les données de la microscopie électronique (2)

2.3.1. Ultrastructure des cellules B

Elle est très souvent caractéristique : noyau rond ou ovalaire contenant un ou des nucléoles plus ou moins nettement visibles . La chromatine est de type dispersé . La densité du cytoplasme est variable , traduisant des différences d'activité

observe de nombreux ribosomes libres dans la cellule . L'importance de l'appareil de Golgi est directement liée à l'activité sécrétoire de la cellule .

Les mitochondries sont de taille moyenne . Il existe également tout un système microtubulaire et microfilamentaire intra-cytoplasmique particulièrement bien développé .

Les granules de sécrétion caractérisent les cellules B et en permettent une identification facile : le plus souvent , les granulations B sont formées par une zone centrale dense entourée par une couronne assez large , transparente aux électrons .

La zone centrale est souvent rectangulaire ou polygonale , présentant un aspect pseudo-cristallin .

Les membranes plasmiques des cellules B ont diverses jonctions les réunissant soit à d'autres cellules B , soit à d'autre cellules de type différent . Quelques desmosomes ainsi que des tight-junctions assurent la cohésion des différentes cellules les unes avec les autres .

2. 3. 2. Ultrastructure des cellules A

Elles peuvent être reconnues grâce à l'aspect homogène de leurs granules de sécrétion . Ce sont des grains qui ont un coeur central dense , sphérique , entouré par une membrane cernant de près la structure centrale , parfois excentrée par rapport à la membrane .

Les autres caractères sont très voisins de ceux de la cellules B .

2. 3. 3. Ultrastructure des cellules D

Ces cellules sont caractérisées par leurs granules de sécrétion plus grands que ceux des cellules B et A . Ils sont formés par une zone centrale peu dense aux électrons , finement granuleuse , cernée de très près par une enveloppe péri-granulaire .

Les autres caractères ultrastructuraux sont comparables à ceux des autres types .

2. 3. 4. Ultrastructure des cellules PP

Ces cellules , qui ont tous les caractères morphologiques des cellules endocrines , sont rencontrées aussi bien dans les îlots qu'entre les acini pancréatiques

Sur le plan ultrastructural , elles se différencient des autres types cellulaires par leurs granulations sécrétoires qui possèdent un coeur central dense , étroitement cerné par une membrane .

2. 4. Caractéristiques histochimiques et immuno-histochimiques des cellules endocrines (103 , 125)

Différentes techniques permettent en histologie la mise en évidence de la nature endocrine des cellules et l'identification de leur sécrétion .

2. 4. 1. Les colorations argentiques

Les colorations argentaphiles ou argyrophiles (Grimelius , Bodian , Sevier-Munger) sont non spécifiques et ne permettent pas de mettre en évidence un type particulier de cellule endocrine . Les cellules argyrophiles fixent les sels d'argent mais nécessitent l'adjonction d'une substance réductrice pour leur précipitation . La grande

majorité des types cellulaires endocrines du pancréas sont argyrophiles . Il existe néanmoins quelques différences en fonction de la technique utilisée . La réaction d'Hellmann-Hellerström serait spécifique des cellules à somatostatine alors qu'elles sont négatives au Grimelius .

Les colorations argentaffines (Masson-Fontana) mettent en évidence les cellules entérochromaffines et entérochromaffines-like . Comme les cellules argyrophyles , les cellules argentaffines fixent les sels d'argent mais les réduisent spontanément .

2. 4. 2. Les réactions immuno-histochimiques

L'immuno-histochimie permet la détection des cellules endocrines à l'aide d'anti-corps dirigés contre des protéines , des peptides ou des amines qu'elles contiennent .

La liaison spécifique entre l'anti-corps et le peptide (ou l'amine) est mise en évidence soit à l'aide du complexe peroxydase anti-péroxydase (P.A.P.) , soit par fluorescence .

La Neuron Specific Enolase (N.S.E.) , protéine commune aux cellules nerveuses et endocrines est présente dans presque tous les types cellulaires endocrines . C'est donc un excellent marqueur des populations cellulaires endocrines .

La chromogranine A , présente dans les granules sécrétoires , est également un excellent marqueur de ces populations cellulaires .

D'autres protéines sont utilisées : la synaptophysine , la sécrétogranine I et II .

3. Notion de système A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) ou S.E.D. (Système Endocrinien Diffus)

(15 , 34 , 81)

La notion de système endocrinien diffus , établie sur des bases d'abord morphologiques , semble pouvoir être actuellement individualisée sur des bases physiopathologiques . Il s'agit là d'un élément essentiel dans l'interprétation et le démembrement de certaines tumeurs .

3. 1. Des cellules claires de Feyrter aux A.P.U.D. cells de Pearse

Dès 1924 , le travail de Masson (17) avait attiré l'attention sur le développement des carcinoïdes appendiculaires à partir des cellules argento-réductrices des cryptes .

Mais c'est à Feyrter , dans un ensemble de publication de 1921 à 1960 , que l'on doit d'avoir intégré des faits analogues en un travail de synthèse .

Feyrter rencontre , au sein et au voisinage des canaux pancréatiques , des cellules "claires" auxquelles il attribue une vocation endocrine . Il en rapproche d'autres éléments observés au sein ou au contact d'un épithélium , non seulement sur le tractus digestif , mais aussi au niveau des bronches , de l'appareil urinaire , de la glande mammaire ou encore des glandes endocrines du corps thyroïde .

En 1963 , Pearse postule que certaines de ces cellules possèdent des mécanismes communs de synthèse , de stockage et de sécrétion d'hormones polypeptidiques de faible poids moléculaire . Il propose des critères histochimiques dont les initiales sont réunies en un sigle : A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) .

Dès lors , de nombreux travaux , touchant à des domaines très divers , viendront étoffer et confirmer ce concept .

Avec le développement de techniques radio-immunologiques et immuno-enzymatiques de plus en plus sensibles pour la détection des hormones peptidiques et des bioamines , on a pu regrouper bon nombre de propriétés communes à ces cellules , bien qu'elles soient anatomiquement dissociées .

Les principales caractéristiques des cellules A.P.U.D. sont réunies dans le tableau n°8 .

3. 2. Concept embryologique du système A.P.U.D.

La constatation , dans les tissus neuro-endocrines , de caractéristiques communes aux divers types cellulaires , a permis le développement d'un concept attractif : ces tissus auraient une origine embryologique commune : la crête neurale .

Ce concept fut repris et soutenu par Johnston et plus encore par Le Douarin et Lelièvre (81) qui ont montré , en suivant l'évolution des éléments de la crête neurale , que les cellules médulaires de la thyroïde en sont des dérivés .

A partir de ces expériences , Pearse et ses associés , considérés à ce titre comme les premiers partisans du concept A.P.U.D. , ont conclu que l'ensemble des cellules A.P.U.D. étaient dérivées de la crête neurale .

Cette hypothèse , tenue pour une vérité établie , paraissait tout à fait plausible dans la mesure où il a été établi que les cellules des ganglions spinaux , de la médullo-surrénale , du système nerveux autonome , les mélanocytes et les cellules médulaires de la thyroïde (chacune d'entre elles répondant aux caractéristiques A.P.U.D.) , dérivait de la crête neurale .

A présent , cependant , de nouvelles expériences sont venues bousculer cette théorie , établissant de façon significative que les cellules A.P.U.D. du poumon , du tube digestif et du pancréas , ne sont pas issues de la crête neurale .

Face à ces nouvelles théories , prônant des origines diverses aux cellules A.P.U.D. , Pearse répondit en modifiant sa théorie initiale .

N°8 : CARACTERISTIQUES DES CELLULES
DU SYSTEME A.P.U.D. (81)

Caractéristiques fonctionnelles

- Assimilation de précurseurs d'amines
- Activité enzymatique
 - acide aminé décarboxylase
 - glycérophosphate déshydrogénase
 - estérase(s) et/ou cholinestérase(s) non spécifique(s)
- Production de bioamines(s) et/ou d'hormone(s) peptidique(s)
- Excitabilité électrique

Caractéristiques histochimiques

- Teneur en amines fluorogéniques
- Immuno-cytochimie spécifique correspondant à leur teneur en bioamine(s) et/ou hormones peptidiques
- Métachromie masquée par des groupements de chaînes carboxyliques

Caractéristiques ultrastructurales

- Granules de sécrétion , contenant un coeur dense entouré d'un halo
- nombreux ribosomes libres intra-cytoplasmiques
- réticulum endoplasmique abondant
- mitochondries plus ou moins denses
- centrosomes et micro-tubules abondants

Il soutient alors que les cellules A.P.U.D. ne dérivant pas de la crête neurale seraient en fait issues d'un véritable ectoblaste embryonnaire "pré-programmé" aux fonctions neuro-endocrines (cellules neuro-endocrines programmées, d'origine ectodermale).

Ainsi, la crête neurale comme origine embryologique commune à toutes les cellules A.P.U.D., n'apparaît pas dorénavant comme une théorie acceptable, bien que les similarités fonctionnelles, physiologiques et les interactions neuro-hormonales continuent de supporter l'intégralité du concept A.P.U.D.

Un nouveau concept embryologique du système A.P.U.D. s'est développé. Il est actuellement concevable qu'un précurseur commun épiblastique, implanté dans les couches cellulaires embryonnaires dérivants de la gastrulation, existe pour toutes les cellules endocrines (et ce bien qu'aucune détermination du sort des cellules ("programmées") n'ai été démontrée pendant qu'elles restent dans l'épiblaste).

On recense actuellement 50 types cellulaires différents dans le système neuro-endocrine, subdivisés en 4 groupes :

- hypothalamo-pituitaire
- adrénno-thyroïdien et autonome
- gastro-intestinal, pancréatique et respiratoire
- génito-urinaire

Le groupe gastro-intestinal, pancréatique et respiratoire, listé dans le tableau n°9 est de loin le plus important.

Diverses conclusions expérimentales permettent maintenant d'affirmer que ces cellules ont une origine endodermale.

Pearse, cependant, a récemment postulé une nouvelle hypothèse selon laquelle le progéniteur des cellules neuro-endocrines du pancréas et du tube digestif serait issu de cellules dites primaires, seulement après doublement cellulaire d'un certain nombre de cellules souches, pouvant être alors considéré comme entéro-placodal, au sens strict du terme selon le concept original du neuro-endoderme de Masson. (81)

Actuellement, la majorité des données scientifiques disponibles confirment l'origine endodermale des cellules du groupe gastro-intestinal, pancréatique et respiratoire.

**N° 9 : LES CELLULES DU GROUPE GASTRO-INTESTINAL ,
PANCREATIQUE ET RESPIRATOIRE (34)**

REGION	TYPE(S) CELLULAIRE(S)	PEPTIDE(S) PRODUIT(S)
Pancréas	B A D PP	insuline glucagon CGRP GIP , PP , PYY , SST
Estomac	G D A ECL	gastrine SST glucagon -
Intestin grêle	G CCK D I EC1 EC2 EC3 N P X K	gastrine CCK SST GIP substance P motiline - NT PYY bêta-END , gamma-MSH sécrétine
Colon , Rectum	EC1 GL1	substance P glucagon
Tractus respiratoire	D CT K (BN) X	SST calcitonine (CGRP) GRF bêta-END , met-ENK , ACTH

Abréviations : voir page suivante

N° 9 : abréviations

CGRP : Calcitonine gene related peptide

GIP : gastric inhibitory peptide

PP : pancreatic polypeptide

PYY : peptide tyrosine tyrosine

SST : somatostatine

CCK : cholécystokinine

NT : neurotensine

bêta-END : endorphine bêta

gamma-MSH : gamma-melanocyte stimulating hormone

GRF : gastrin releasing factor

met-ENK : metenkephaline

3. 3. Physiologie du système A.P.U.D. (36 ,81 ,104)

La physiologie du système A.P.U.D. apparaît plus complexe que ne le laissent paraître les fonctions de chacun de ses constituants .

Encore récemment , la production d'amine ou de peptides était considérée comme une action :

- locale , c'est à dire à proximité des tissus concernés ,
- visant à contrôler à distance des processus métaboliques par leur libération dans le flux sanguin (gastrine , sécrétine , insuline) .

Bien loin de fonctionner indépendamment , les cellules A.P.U.D travaillent de concert pour maintenir l'homéostasie comme le montrent les interactions de l'insuline , du glucagon , de l'hormone de croissance , de l'épinéphrine et du GIP (Gastric Inhibitory Peptide) sur le métabolisme du glucose .

Récemment , s'est développé un concept nouveau particulièrement intéressant , qui tend à révéler des fonctions hormonales et/ou neuro-transmétrices , indiquant par là même des interactions complexes entre le contrôle neurologique et hormonal de la physiologie du tractus gastro-intestinal .

Un aperçu de leur importance nous est donné par les différentes fonctions d'une hormone en particulier : la somatostatine .

Cette hormone , retrouvée dans plusieurs sites du cerveau , dans les cellules D du pancréas , de l'estomac et du duodénum , inhibe la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et la GH (Growth Hormone) , aussi bien que la gastrine , l'insuline , le glucagon , la cholécystokinine et la pancréasozyme .

L'orchestration du fonctionnement des cellules A.P.U.D. par le système nerveux central est également étayée par leurs propriétés électriques , similaires ux potentiels d'action des neurones .

Une autre des caractéristiques de l'activité physiologique du système A.P.U.D. concerne les propriétés vaso-actives de certaines hormones et amines : catécholamines , substance P , VIP (Vaso-active Intestinal Peptide) , sérotonine . On connaît depuis longtemps l'importance des effets vasculaires des cathécolamines . cependant , d'autres hormones peuvent , de façon hémodynamiquement identique , exercer un contrôle sur la perfusion d'organes variés tels le cerveau , l'intestin , le poumon , le pancréas .

Ces aperçus des interactions possibles du système A.P.U.D. avec le système nerveux central et le système cardio-vasculaire soulignent la complexité de ce qui était initialement considéré comme des phénomènes physiologiques compartimentés et la pathologie des cellules du système A.P.U.D. représente un excellent support de

l'appréciation clinique des conséquences de ces actions hormonales .

3. 4. La pathologie tumorale des cellules du système A.P.U.D. (81)

Les tumeurs du système A.P.U.D. ou apudomes peuvent être bénignes ou malignes et l'existence d'une symptomatologie clinique similaire fait inclure les hyperplasies dans la catégorie des apudomes .

D'un point de vue fonctionnel , les apudomes peuvent être caractérisés par :

- une production orthocrine d'hormones en quantité anormale ,
- une production paracrine de substances hormonales caractéristiques d'autres cellules A.P.U.D.

un autre caractère des apudomes est leur potentiel variable à produire :

- seulement un peptide ou bioamine ,
- plusieurs peptides , hormones ou amines pour une même tumeur .

Par conséquent , les apudomes sont responsables d'une large variété de syndromes cliniques , sans que la morphologie cellulaire soit un marqueur fiable pour prédire le type de produit sécrété et ses conséquences .

Etant donné qu'il existe un potentiel de sécrétion de plusieurs hormones par une même tumeur , et que plusieurs tumeurs peuvent apparaître chez un même patient , on devrait pouvoir , idéalement , chez de tels patients , doser dans le sang l'ensemble des hormones identifiées et les produits de résections tumorales devraient être analysés à la recherche de ces substances .

Cependant , de nombreux problèmes subsistent quant à la spécificité et la standardisation de telles techniques de recherche . (85)

*VI. DENOMINATION ACTUELLE DES
TUMEURS ENDOCRINES
DU PANCREAS*

**1. Rappel de la classification générale des tumeurs pancréatiques
selon l'OMS**

***Tumeurs épithéliales* (54)**

- bénignes
 - adénome
 - cystadénome
- malignes
 - adénocarcinome
 - carcinome épidermoïde
 - cystadénocarcinome
 - carcinome à cellules acineuses
 - carcinome indifférencié

***Tumeurs des îlots de Langerhans* (133)**

- insulinome
- tumeurs du système endocrinien diffus
 - carcinoïde
 - mucocarcinoïde
 - forme mixte (carcinoïde/adénocarcinome)
 - lésions pseudo-tumorales
- carcinome endocrinien peu différencié
- lésions pseudo-tumorales

***Tumeurs diverses* (54)**

***Tumeurs des tissus lymphoïdes et hématopoïétiques* (54)**

***Tumeurs métastatiques* (54)**

***Anomalies épithéliales* (54)**

- hyperplasie
- métaplasie
- dysplasie

***Lésions pseudo-tumorales* (54)**

- lésions kystiques
- hypertrophie pseudo-lipomateuse

2. Terminologie actuellement admise des tumeurs endocrines du pancréas (82 , 88)

Plusieurs terminologies ont été successivement utilisées pour désigner le système endocrinien et les tumeurs qui en dérivent .

Il persiste encore aujourd'hui une certaine confusion , notamment en ce qui concerne le terme de tumeur carcinoïde , utilisé par certains pour désigner exclusivement les tumeurs produisant de la sérotonine et responsables d'un syndrome carcinoïdien avec flush , par d'autres (notamment en pathologie bronchique) pour désigner une tumeur endocrine très bien différenciée , quel que soit son type de sécrétion , par d'autres enfin pour désigner toutes les tumeurs endocrines .

A l'opposé , certains désignent la tumeur endocrine exclusivement en fonction de son type de sécrétion , notamment au niveau du pancréas où les termes d'insulinome , de glucagonome sont admis .

Si la malignité peut être affirmée devant des signes d'invasivité de la tumeur , la présence d'embols néoplasiques et/ou de métastases , la bénignité ne peut jamais être affirmée formellement . Le terme d'adénome est de ce fait très souvent utilisé abusivement , même si la prolifération tumorale est très bien différenciée .

rappelons que le terme de carcinome neuro-endocrine est classiquement réservé aux tumeurs neuro-endocrines mal différenciées , de type carcinome à petites ou à grandes cellules , le type cellulaire important peu , avec un pronostic généralement lié au caractère mal différencié de la tumeur , en général peu sécrétante .

En fait , le terme de tumeur neuro-endocrine , ou plus simplement de tumeur endocrine devrait être utilisé , à condition de préciser le degré de différenciation de la tumeur et éventuellement le type cellulaire prédominant en cause , notamment dans le cadre des tumeurs pancréatiques , en raison de l'incidence pronostique que cela comporte et du suivi évolutif des tumeurs à la recherche de métastases par dosages hormonaux sériques éventuels .

VII. OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N°1

Un syndrome paranéoplasique révélateur

Mr V. , 75 ans , est admis une première fois en hospitalisation en février 1991 pour diagnostic et traitement d'un reflux gastro-oesophagien nocturne , avec nausées , vomissements , associés à une dermatose du visage , dans un contexte de psychose délirante aiguë .

- Examen clinique initial

L'interrogatoire , compte tenu du contexte psychiatrique , est impossible et l'examen physique sans particularité . En particulier , l'abdomen est parfaitement souple et dépressible , sans aucune masse palpable ni hépato-splénomégalie . Les aires ganglionnaires sont libres .

- Examens complémentaires

Le patient a , au cours de cette hospitalisation :

- des examens biologiques de routine
- une radiographie pulmonaire et un cliché d'abdomen sans préparation
- une fibroscopie oeso-gastro-duodénale
- une échographie hépato-bilio-pancréatique

L'ensemble de ces investigations est normal .

Nota bënë : le problème de la dermatose est rapidement résolu lorsqu'on apprend par un proche que le patient se passe régulièrement de l'huile de vidange sur le visage !

Le patient , psychotique , s'enfuit trois jours après son admission . Il est perdu de vue pendant trois ans et à nouveau admis en avril 1994 pour malaise sans perte de connaissance avec sensation de faiblesse des membres inférieurs .

Au cours de l'examen clinique , nous découvrons un **érythème noueux** localisé aux membres inférieurs , douloureux , très inflammatoire , sans aucune adénopathie satellite . Le reste de l'examen physique est strictement normal .

Devant cet érythème nouveau , divers examens complémentaires sont pratiqués :

- Biologie :

test de Coombs direct négatif

recherche d'anticorps anti-nucléaire négative

dosage de l'amylase sérique normal

taux sérique de la lipase franchement augmenté à 4450 Unités Internationales (UI)

alpha-foeto-protéine : 2,2 UI (normale entre 0 et 5)

CA 19-9 : 12,9 UI (normal entre 0 et 33 UI)

syndrome inflammatoire biologique franc avec une vitesse de sédimentation accélérée à 105 à la première heure et une C-réactive protéin (CRP) à 91 .

- Echographie abdominale :

Elle révèle un nodule hyperéchogène du segment II du foie avec un **syndrome de masse inter-spléno-rénal** d'environ 6 centimètres de diamètre correspondant soit à la queue du pancréas , soit à une surrenale (voir figure n° 10) .

- Tomodensitométrie abdominale sans et avec injection de produit de contraste :

Volumineux processus expansif de l'hypochondre gauche dont il est difficile de préciser l'origine , pancréatique ou angle colique gauche . existence de deux images sur les segment II et VII du foie , évocatrices de lésions secondaires . (voir figure n° 11)

Les reins sont multikystiques .

- Lavement baryté :

Il révèle une **sténose serrée , filiforme , sur 6 cms , en regard de l'angle colique gauche** , pouvant correspondre , soit à une sténose colique d'origine néoplasique , soit à un envahissement de l'angle colique gauche par une tumeur de la queue du pancréas . (voir figue n° 12)

Nous nous trouvons donc face à un syndrome tumoral , probablement d'origine pancréatique , avec localisations secondaires hépatiques .

- Intervention , en mai 1994 (Dr Grousseau)
 - spléno-pancréatectomie gauche
 - colectomie segmentaire de l'angle colique gauche
 - résection en gouttière de la grosse tubérosité gastrique
 - métastasectomie lobaire hépatique gauche

- Compte rendu anatomo-pathologique de la pièce de résection : (voir figure n° 13)

Nésidioblastome malin du pancréas

- Evolution :

Les suites opératoires sont marquées par l'apparition d'un abcès sous-phrénique qui sera drainé et d'un épanchement pleural et péricardique , rapidement régressif sous traitement adapté .
Le patient quitte le service en août 1994 , après cinq mois d'hospitalisation .

Après quelques mois d'acalmie , le patient est à nouveau hospitalisé en décembre 1994 pour altération de l'état général , arthralgies importantes et érythème noueux des membres supérieurs et inférieurs .

- Examen clinique :

Il est parlant . Arthralgies majeures , métacarpo-phalangiennes , métatarso-phalangiennes et inter-phalangiennes , avec fluxion , aspect inflammatoire dans un contexte d'hyperthermie à 38°5 .
Il existe effectivement un érythème noueux des membres inférieurs et supérieurs , mais également une hépatomégalie nodulaire palpable .

- Examens complémentaires :

Syndrome inflammatoire majeur avec Accélération de la VS à 111 à la première heure , hyperleucocytose à 14 200 globules blancs , polynucléose , hypergammaglobulinémie .

Les gamma-glutamyl transférases et les phosphatases alcalines sont supérieures à trois fois la normale .

La lipasémie est très augmentée à 7680 UI avec une amylasémie normale .

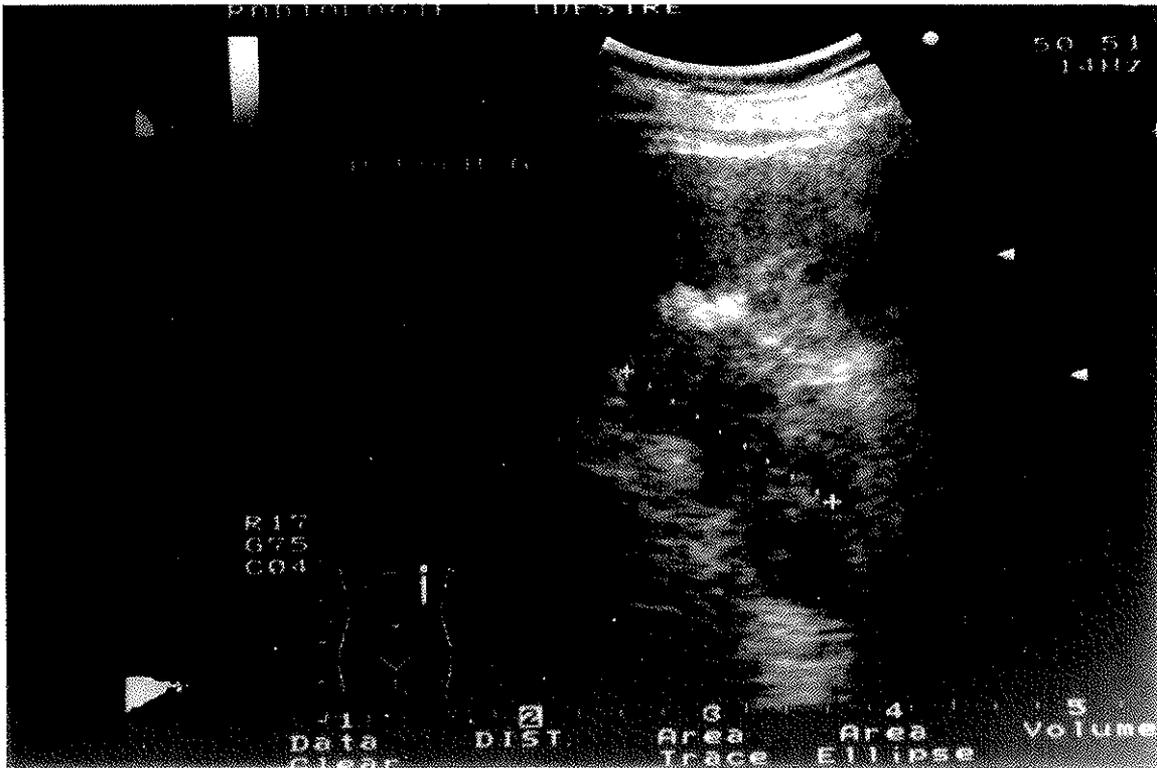
Une nouvelle échographie abdominale révèle un foie polymétastatique avec ascite signant une extension du processus tumoral .

Les radiographies standards des mains droite et gauche révèlent des lésions ostéolytiques des premières et deuxième phalanges des deuxième , troisième et quatrième rayons de la main gauche et des deuxième et troisième phalanges des deuxième , troisième et quatrième rayons de la main droite . (voir figure n° 14)

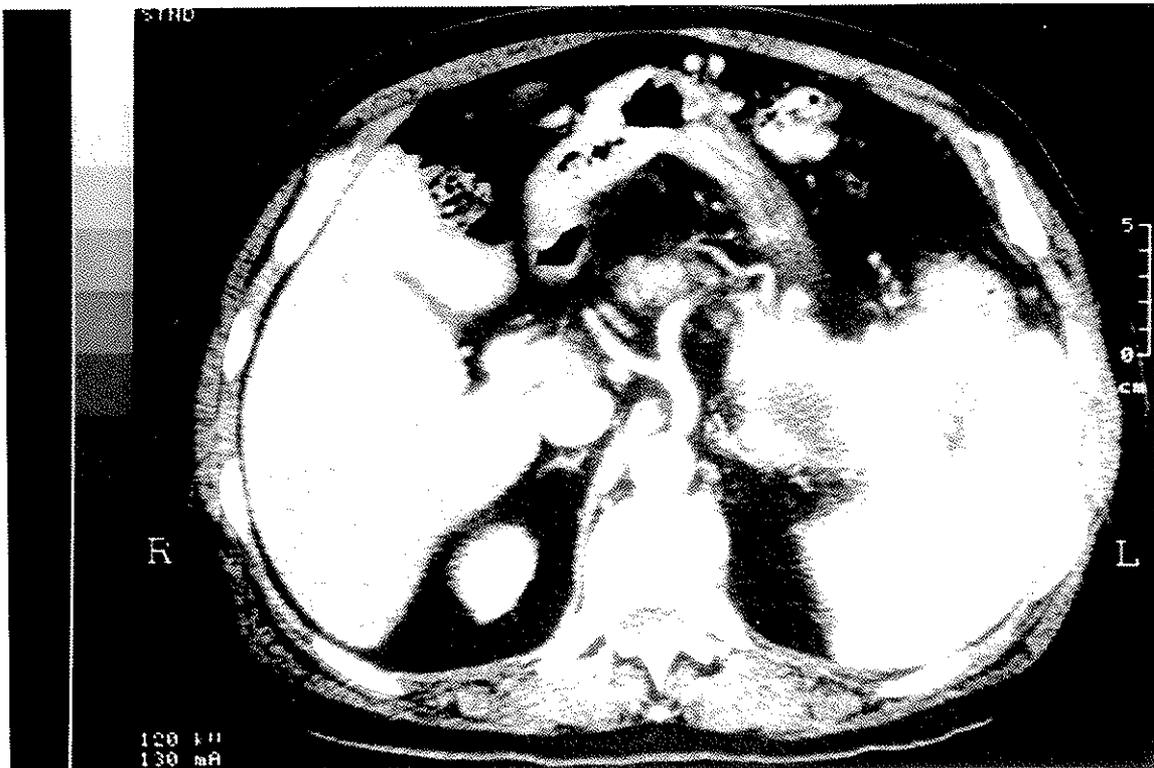
devant ce tableau clinique particulier , faisant hésiter entre un érythème noueux para-néoplasique et des métastases cutanées , nous faisons réaliser le prélèvement d'une noueure cutanée pour examen anatomo-pathologique . Celui-ci permet de retenir le diagnostic de panniculite (voir figure n° 15) , tel qu'on en observe dans les néoplasies pancréatiques .

Ainsi , l'ensemble des éléments cliniques (nodules sous-cutanés diffus et polyarthralgies fébriles) , radiographiques (lésions osseuses lytiques) , biologiques (lipasémie très augmentée avec amylasémie normale) et anatomo-pathologiques (panniculite) ont permis de retenir le diagnostic de **syndrome de Weber-Christian** dans le cadre d'un nésidioblastome malin non fonctionnel du pancréas .

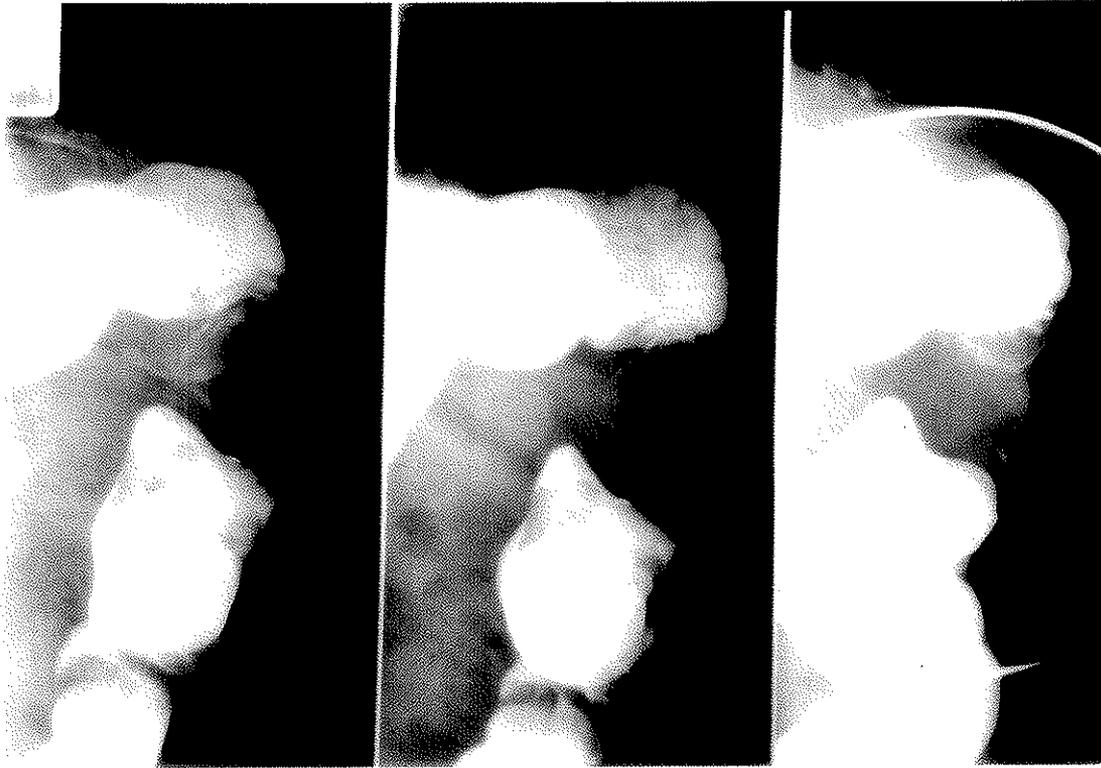
L'évolution a été marquée par une altération progressive de l'état général , jusqu'au décès du patient , en quelques semaines .



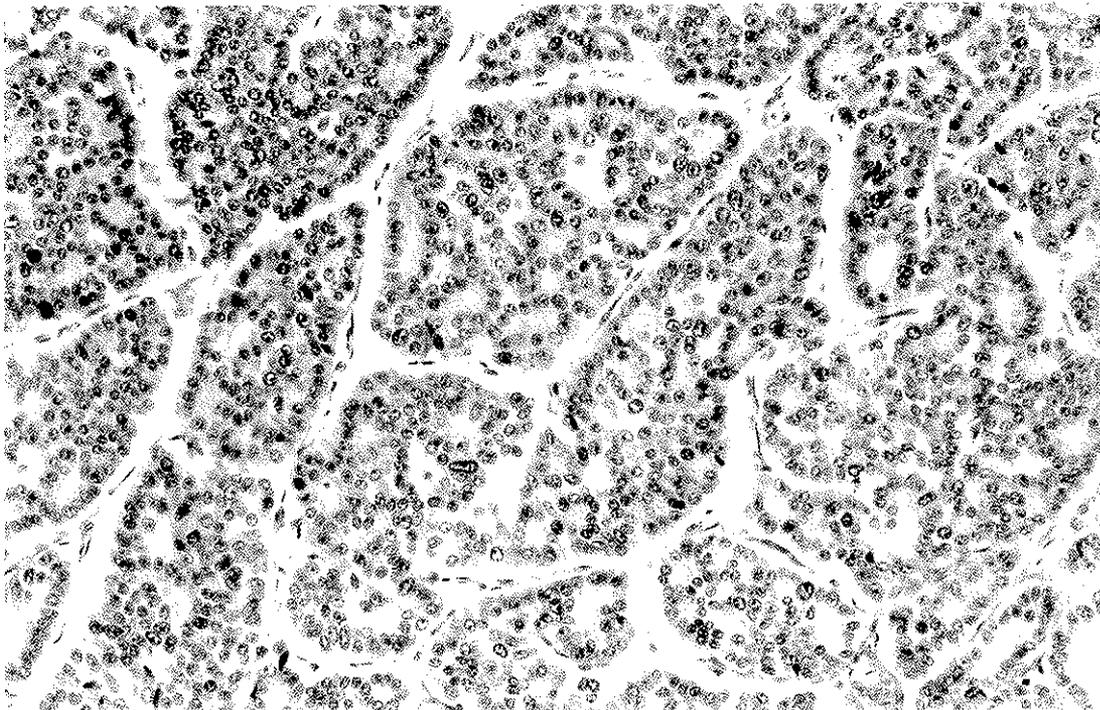
N° 10 : Observation n°1 : Echographie abdominale syndrome de masse inter-spléno-rénal



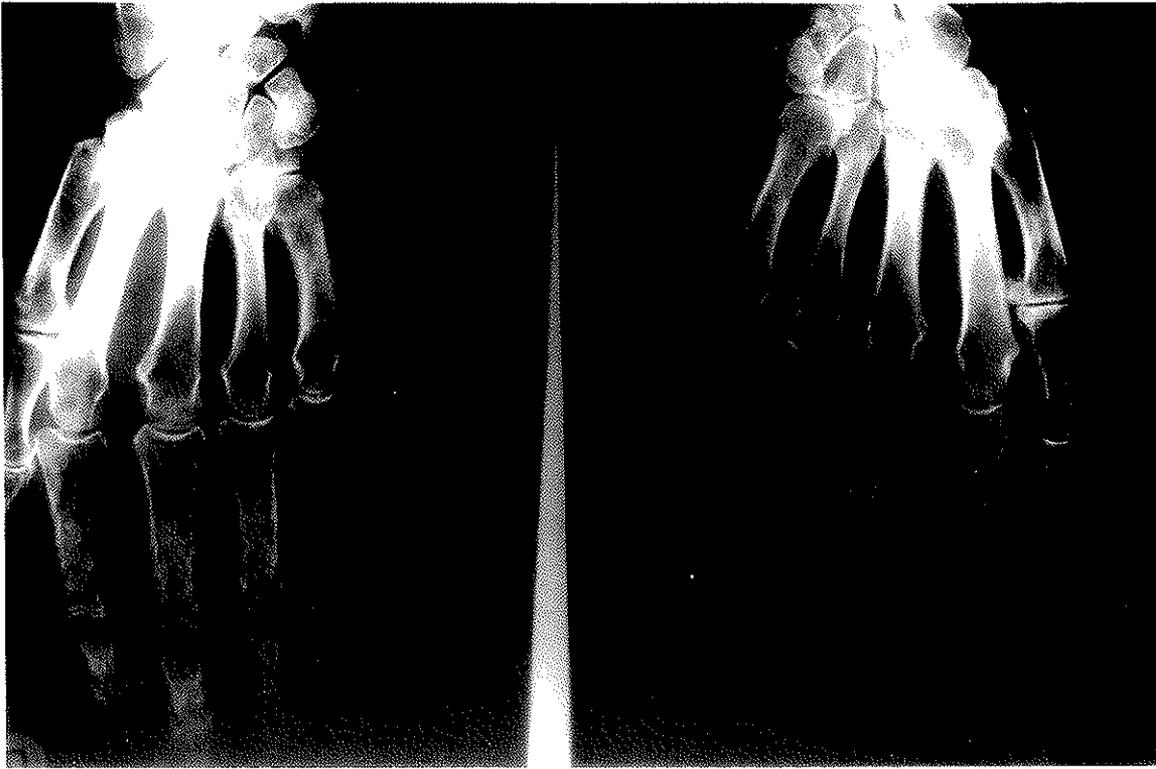
N° 11 : Observation n°1 . Scanner abdominal avec injection volumineux processus expansif de l'hypochondre gauche



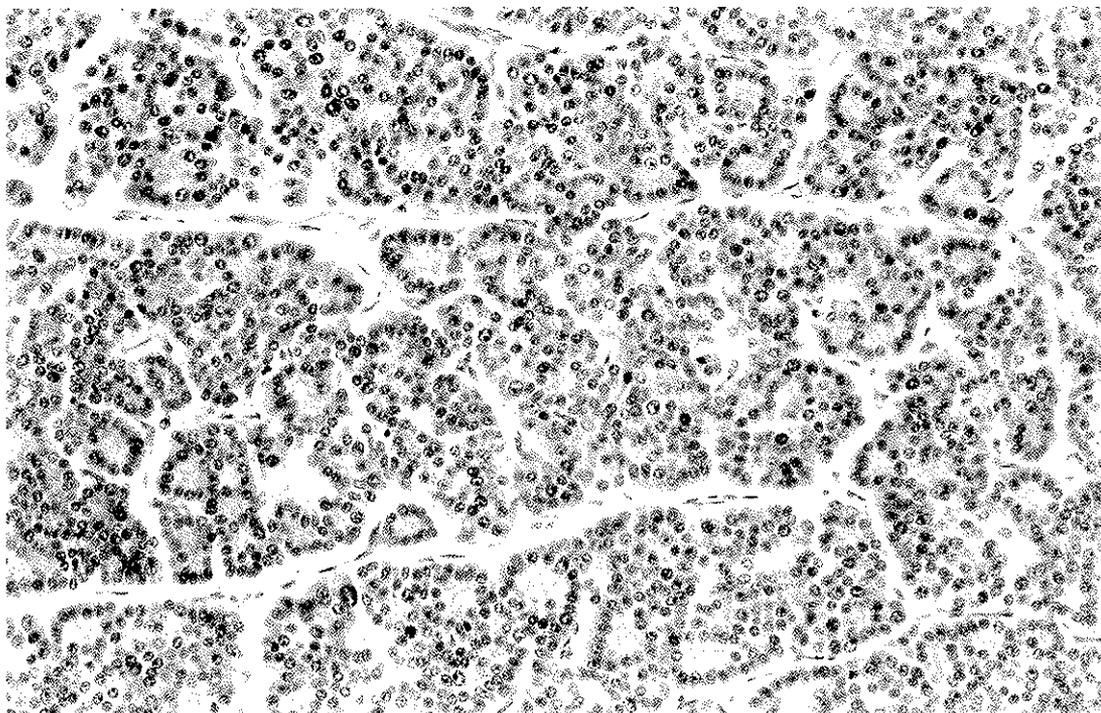
N°12 : Observation n°1 . Lavement baryté
sténose serrée en regard de l'angle colique gauche



N° 13 : Observation n°1 . Nésidioblastome malin du pancréas
(coloration hématine-éosine-safran ou HES , grossissement x 200)



N° 14 : Observation n°1 . Radiographie des deux mains de face
lésions ostéolytiques des phalanges



N° 15 : Observation n° 1 . Prélèvement d'une nouure cutanée
aspect de panniculite (coloration HES , grossiement x200)

OBSERVATION N°2

Un mode révélation très brutal ; une symptomatologie initiale trompeuse

Mr G. , est un patient qui a des antécédents de coliques néphrétiques évoluant depuis environ 10 ans , au rythme de une à deux crises par an .

Il est adressé en mai 1993 , pour suspicion de crise de colique néphrétique gauche , résistante à un traitement par anti-spasmodiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens .

- Examen clinique initial

Le patient souffre en effet d'une symptomatologie à type de colique néphrétique gauche avec douleur intense de la fosse lombaire gauche (sans contact lombaire) , irradiant aux creux inguinal , dans un contexte d'agitation intense .

Le patient est apyrétique , n'a pas de brûlure mictionnelle .

L'hémodynamique est stable . Il n'y a pas de signe de choc .

A noter , en outre , une bradycardie sinusale à 45 pulsations par minute

La symptomatologie s'amende sous traitement symptomatique associant morphine sous-cutané , SPASFON* et PROFENID* .

- Une échographie abdominale est demandée : (voir fig. n° 16)

Elle révèle un aspect de **collection sous-capsulaire du pôle supérieur de la rate** de 20 mm d'épaisseur , associé à un **syndrome tumoral du hile splénique** mal précisé à compléter par tomodynamométrie .

Après cette première échographie , très rapidement , s'installe un état de choc majeur , avec hypotension artérielle sévère , hypersudation et contracture abdominale .

- Une nouvelle échographie est demandée en urgence : (voir fig n° 17)

Elle montre un **hémopéritoine** probable d'environ 1,5 litres , un **hématome sous-capsulaire splénique** nettement majoré par rapport à l'échographie initiale , et la persistance d'un **syndrome de masse tissulaire du hile splénique** d'environ 5 cms de diamètre .

- Une laparotomie en urgence est décidée (Dr Grousseau) :

Il s'agit d'une rupture secondaire de la rate par envahissement du hile splénique par une tumeur de la queue du pancréas pour laquelle une spléno-pancréatectomie gauche est réalisée .

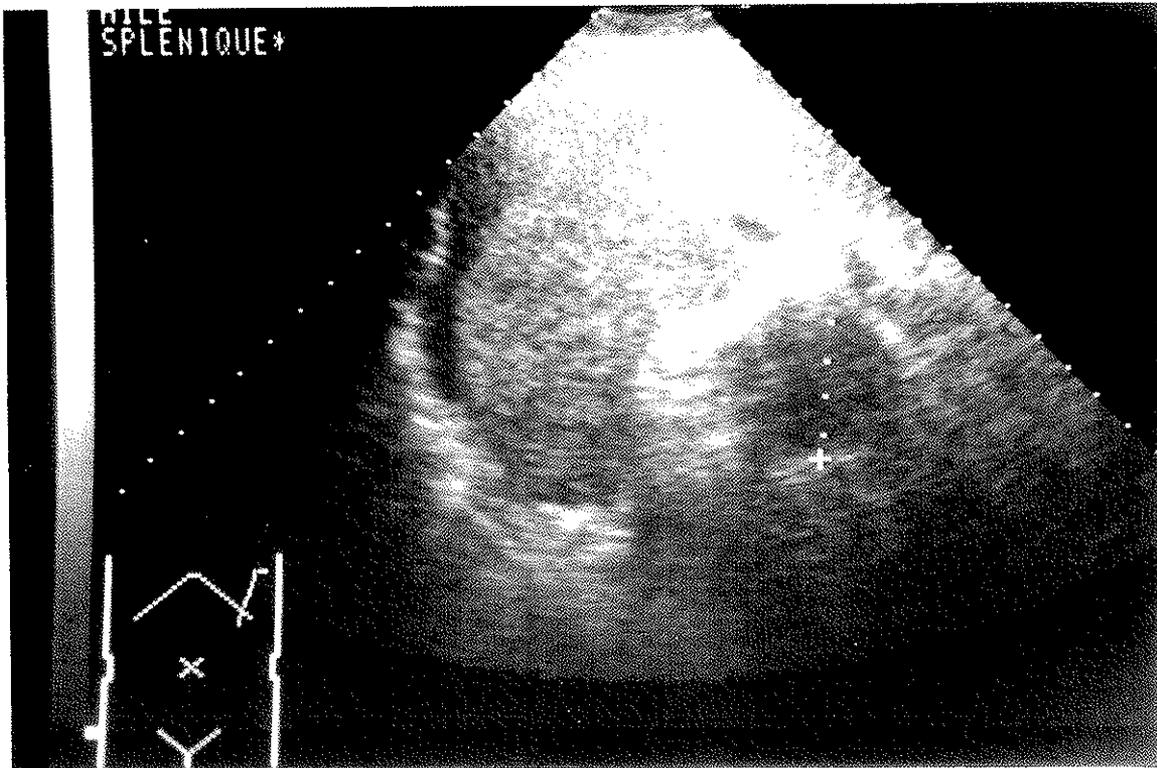
- Compte rendu anatomo-pathologique de la pièce de résection : (voir fig.n°18)

Nésidioblastome malin du pancréas

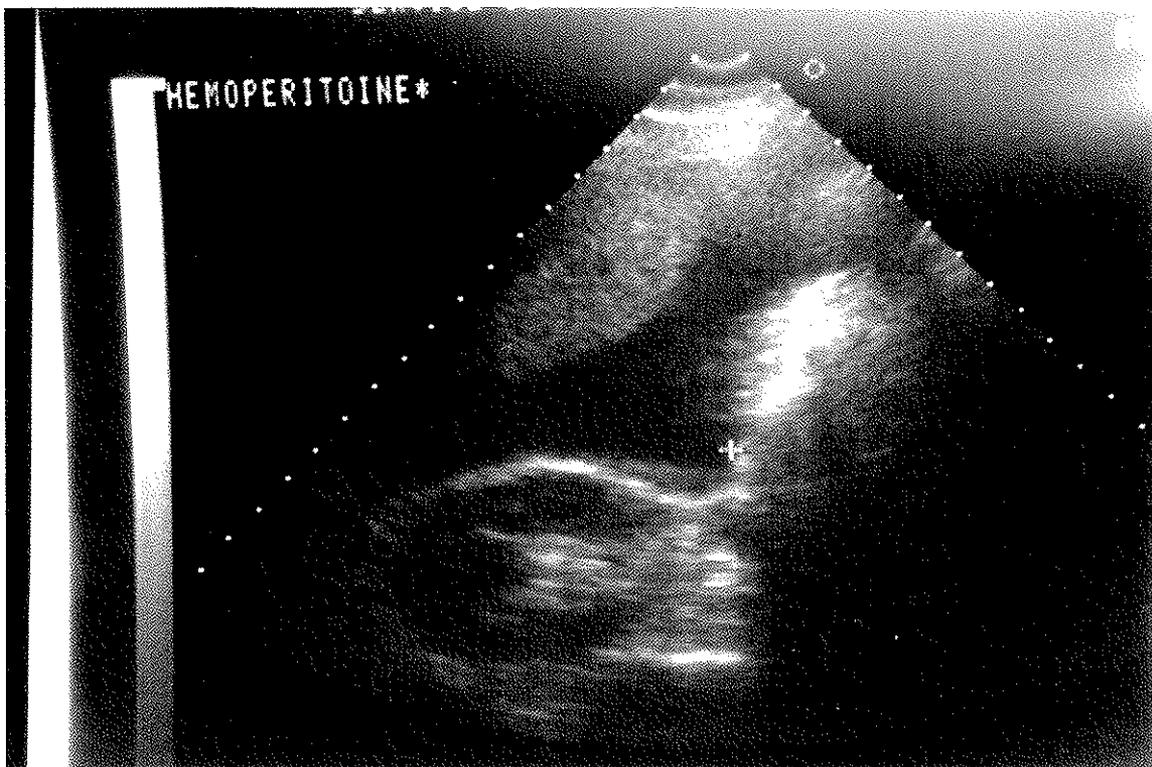
- Evolution :

Les suites opératoires sont simples et , devant la suspicion de neuropathie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) , nous décidons de poursuivre les investigations par la réalisation d'une échographie thyroïdienne , d'une imagerie par résonance magnétique nucléaire de l'hypophyse et un dosage plasmatique de l'insuline qui n'apportent pas d'arguments patents en faveur d'une NEM 1 .

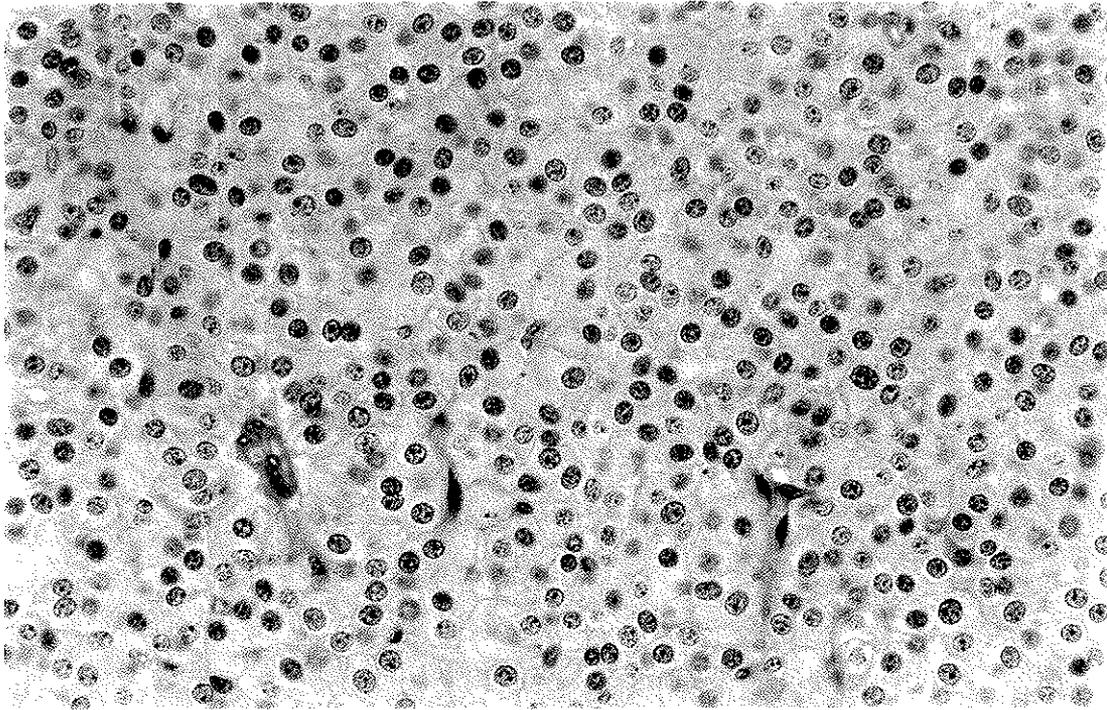
Le patient quitte le service en juin 1993 après un mois et demi d'hospitalisation .



N°16 : Observation n°2 . Echographie abdominale
Syndrome tumoral du hile splénique et hématome sous-capsulaire de la rate



N°17 : Observation n°2 . Echographie abdominale
Hémopéritoine



N°18 : Observation n°2 . Examen anatomo-pathologique
Nésidioblastome malin du pancréas (coloration HES , grossissement x 400)

OBSERVATION N° 3

Un syndrome de masse révélateur

Mr B. , 80 ans , est adressé pour découverte d'un syndrome de masse d'apparition récente , intéressant l'hémi-abdomen gauche .

Dans ses antécédents , on relève une hypertension artérielle bien équilibrée , une broncho-pneumopathie chronique obstructive et une fibrillation auriculaire ancienne .

- Examen clinique :

Au cours de l'interrogatoire , le patient signale une **augmentation récente du volume de son abdomen** et une prise de poids d'environ 2 kgs .

A l'inspection , il existe une franche voussure de l'hémi-abdomen gauche avec déplissement de l'ombilic , sans ictère ni circulation collatérale abdominale .

La palpation , indolore , retrouve une **masse ovoïde** , de consistance ferme , non battante , à grand axe oblique en haut et à gauche , de l'ombilic à l'angle colique gauche .

Le reste de l'examen clinique est sans particularité hormis des oedèmes des membres inférieurs .

- Examens complémentaires :

- Examens biologiques courants normaux

- Clichés standards du thorax et de l'abdomen : existence de lésions condensantes sur le bassin pouvant évoquer des localisations secondaires .

- Echographie abdominale : (voir fig n° 19)

Elle révèle une **masse très volumineuse** , occupant toute la région épigastrique , tout l'étage sus-ombilical de l'hypochondre gauche et toute la profondeur de l'abdomen , puisqu'au contact des gros vaisseaux en arrière .

La rate et le rein gauche semblent exempts de connection avec cette masse , siège de nombreuses plages de nécrose .

- Laparotomie exploratrice (Dr Grousseau) :

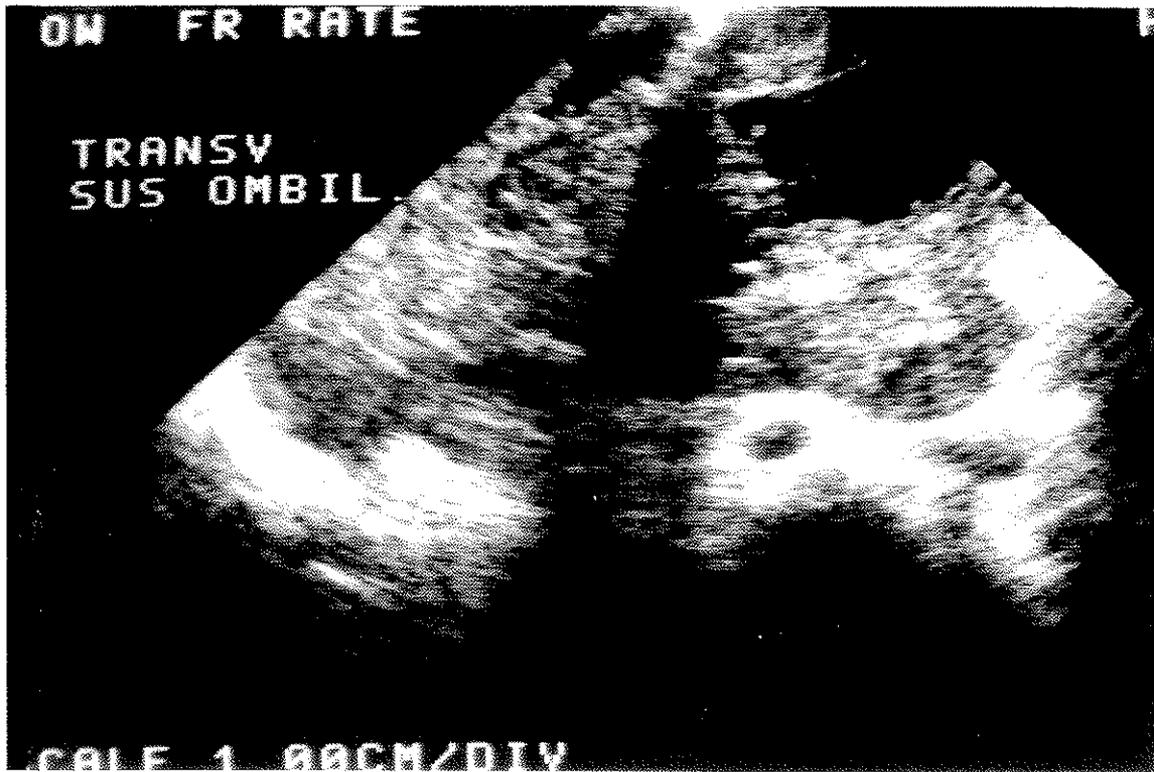
Elle permet l'exérèse d'une tumeur extrêmement volumineuse pesant 1,800 kg et mesurant 20x15x10 cms (voir fig. n°20) , développée aux dépens de l'arrière cavité des épiploons .

- Compte rendu anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse :

Nésidioblastome malin pancréatique

- Evolution :

Décès en post-opératoire immédiat par arrêt cardio-respiratoire sur trouble du rythme ventriculaire .



N°19 : Observation n°3 : Echographie abdominale
Syndrome de masse de l'hémi-abdomen gauche



N°20 : Observation n°3 . Pièce opératoire
Volumineuse masse tumorale pesant 1,800 kg et mesurant 20x15x10 cms

OBSERVATION N°4

Une découverte "fortuite"

Mr B. , 67 ans , est tout d'abord hospitalisé dans le service de rhumatologie en novembre 1991 pour avis diagnostique et thérapeutique concernant des polyarthralgies évoluant depuis plusieurs mois .

- Examen clinique :

En dehors d'une raideur du rachis cervical en latéro-flexion , il est normal . Le patient signale toutefois **un amaigrissement récent** d'environ 5 kgs qui incite à poursuivre les investigations à la recherche d'une néoplasie .

- Examens complémentaires :

- Examens biologiques :

Numération formule sanguine , glycémie , fonction rénale , ionogramme sanguin , tests hépatiques , amylasémie , lipasémie normaux .

CRP inférieure à 5 .

ACE , antigène spécifique de prostate normaux .

CA 19-9 augmenté à 82 UI (normale entre 0 et 33 UI)

Groupage HLA B27 positif .

- Radiographies standards :

Normales en dehors d'une cervicarthrose et d'une discrète sacro-illéite .

- Tomodensitométrie abdominale sans et avec injection de produit de contraste : (voir fig. n°21)

Forte suspicion de **syndrome tumoral hypervasculaire du corps du pancréas** nécessitant une confrontation à une artériographie coelio-mésentérique .

Hypodensité nodulaire hépatique droite semblant de nature kystique .

- Artériographie coelio-mésentérique : (voir fig. n°22)

Elle montre un **aspect normal** des artères vascularisant le pancréas , sans syndrome tumoral ou zone hypervascularisée évidents .

Aspect normal du retour veineux sur les clichés après opacification de l'artère mésentérique supérieure .

Devant ce syndrome tumoral pancréatique , le patient est transféré dans le service de chirurgie B .

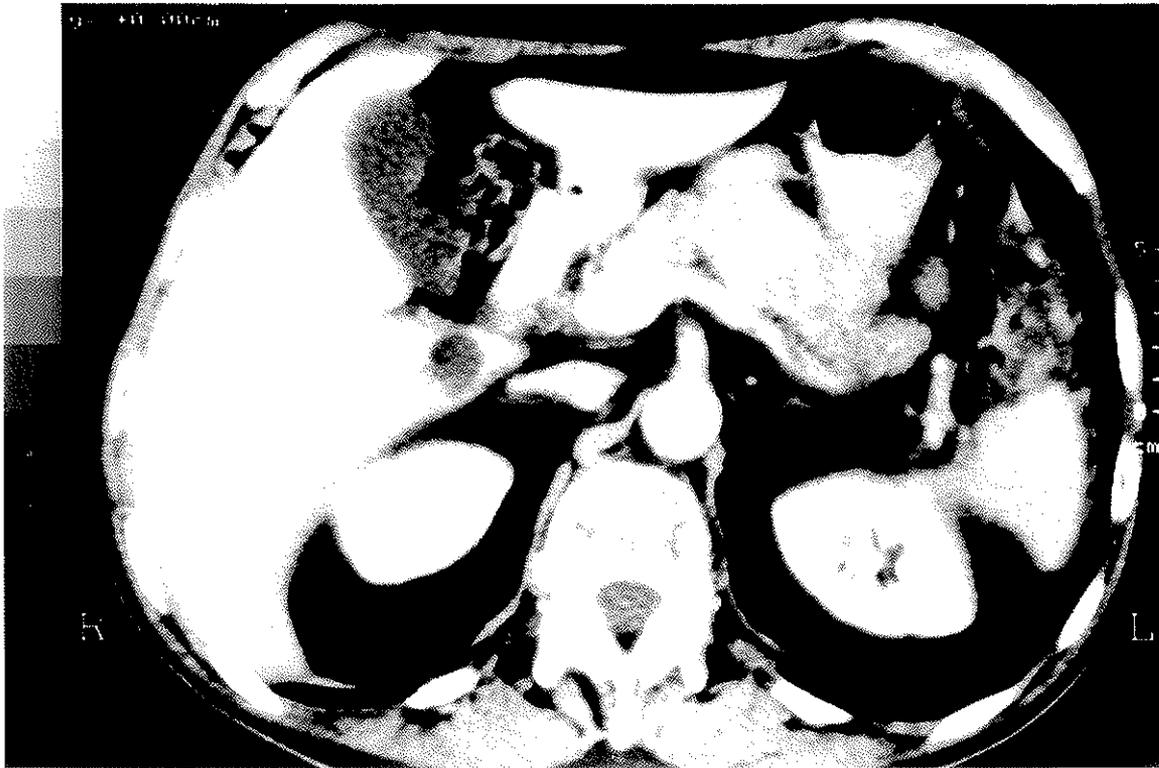
- Intervention le 3 décembre 1991 (Dr Philippi) :

Spléno-pancréatectomie corporéo-caudale avec curage ganglionnaire coeliaque pour une masse d'environ 4 cms de diamètre développée aux dépens du corps du pancréas .

- Compte rendu anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse (voir fig. n°23 , 24 et 25) et des adénopathies :

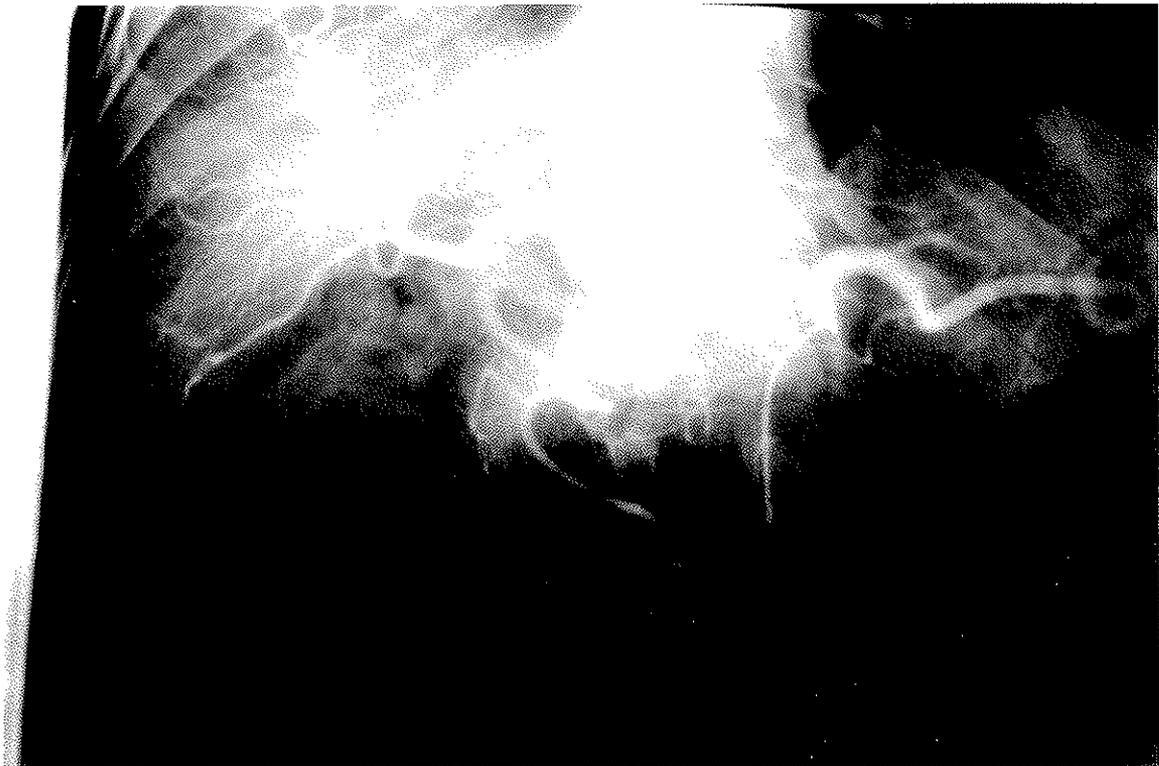
Nésidioblastome malin du pancréas
pas d'envahissement ganglionnaire

- Evolution : Les suites opératoires sont simples . Il va bien actuellement .

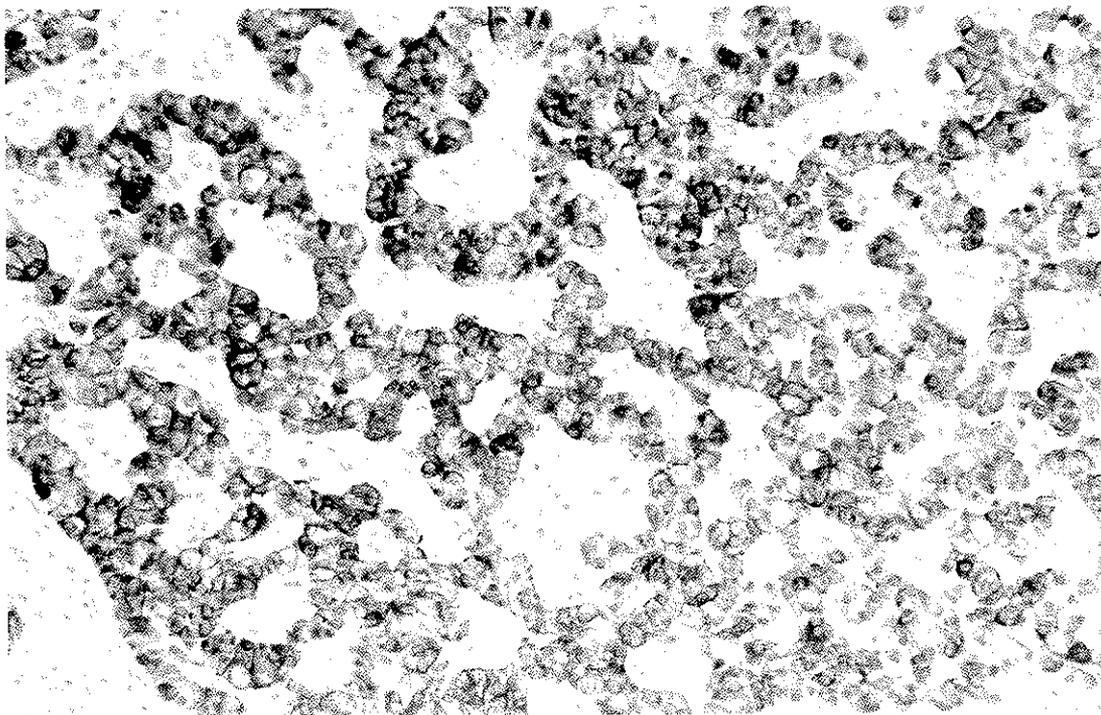


N°21 : Observation N°4 . Scanner abdominal avec injection
de produit de contraste

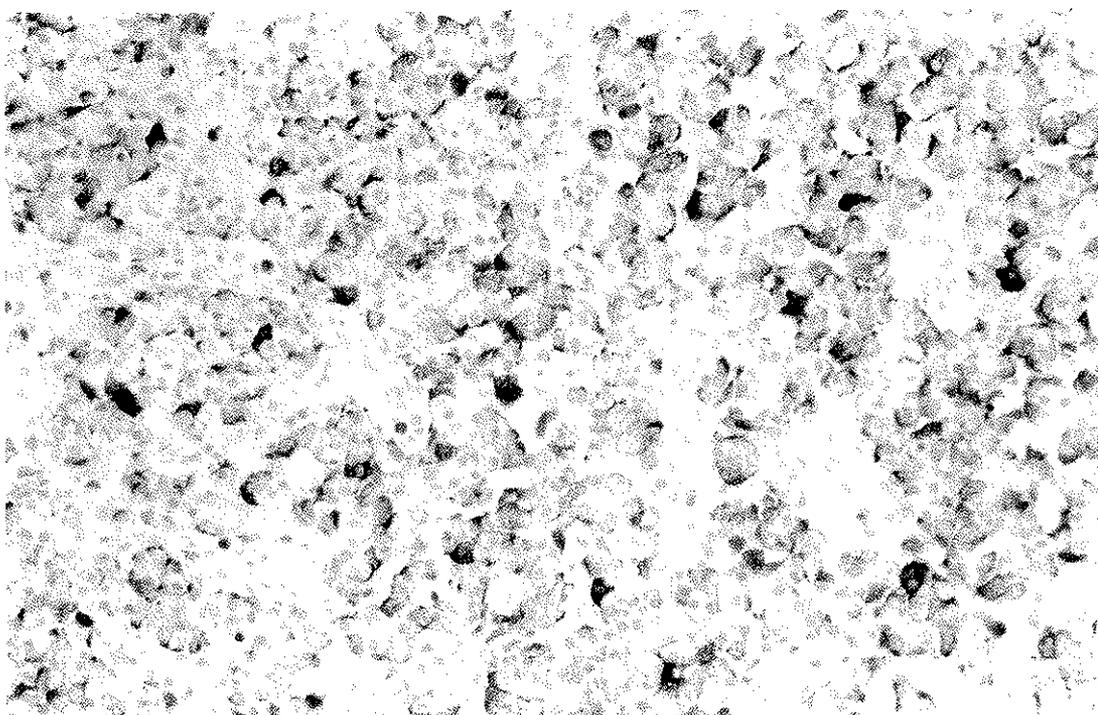
Syndrome tumoral du corps du pancréas . Hypodensité nodulaire hépatique droite



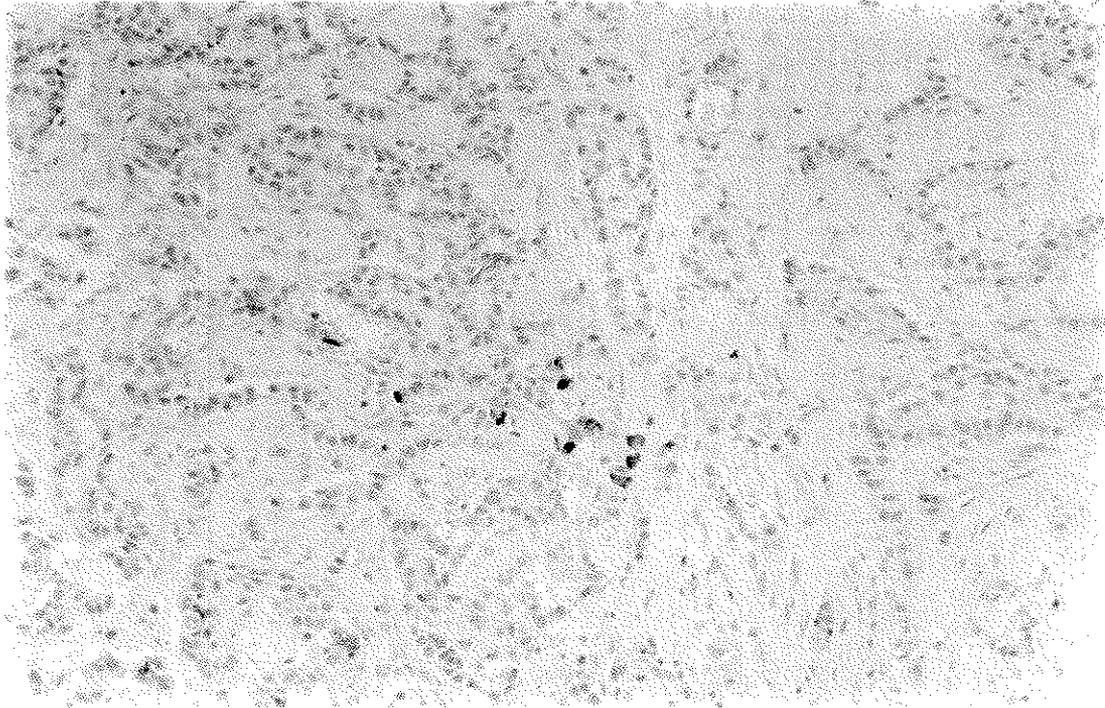
N°22 : Observation n°4 . Artériographie coeliaque
Aspect normal des vaisseaux pancréatiques



N°23 : Observation n°4 .Examen anatomo-pathologique
Aspect de nésioblastome malin (coloration KL1 ; grossissement x200)



N°24 : Observation n°4 . Etude immuno-histochimique
Immuno-marquage à la chromogranine A fortement positif (grossissement x200)



N°25 : Observation n°4 . Etude immuno-histochimique
Immuno-marquage anti-corps anti-glucagon faiblement positif (grossissement x200)

*VIII. LES TUMEURS NON FONCTIONNELLES
DU PANCREAS ENDOCRINE :
ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ,
ANATOMO-PATHOLOGIQUES ,
DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES*

1. Epidémiologie

1. 1. Fréquence

Les tumeurs endocrines du pancréas sont rares . Leur taux de prévalence ne dépasse pas 1/100 000 habitants (30 , 37 , 40 , 71 , 73) et leur incidence annuelle varie de 0,1 à 1% dans la population générale .

Elles représentent 2 à 4% de l'ensemble des tumeurs pancréatiques . (14)

Les tumeurs endocrines dites non fonctionnelles représentent quant à elles 15 à 25% des tumeurs endocrines pancréatiques . (9 , 71 , 73 , 84)

La proportion de ces tumeurs non sécrétantes s'est abaissée parallèlement à la multiplication des techniques permettant de déceler la sécrétion d'hormones et il est probable qu'avec le temps , leur nombre diminuera encore jusqu'à une proportion minoritaire de tumeurs authentiquement non sécrétantes .

1. 2. Age de survenue

Ce type de tumeur semble s'observer à tout âge , avec un maximum de fréquence au cours de la cinquième décennie (9 , 84) et des extrêmes allant de 2 à 80 ans. (84)

1.3. Sexe

Les tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine surviennent avec une fréquence égale dans les deux sexes . (9)

Pour certains auteurs , ces tumeurs semblent apparaître préférentiellement chez la femme . (64)

1. 4. Malignité

Dans le cadre des tumeurs endocrines , il est souvent difficile d'affirmer ou d'infirmier la malignité en dehors du seul critère formel qu'est l'extension tumorale aux organes de voisinage ou l'essaimage métastatique .

le pourcentage de malignité des tumeurs non fonctionnelles du pancréas

endocrine varie de 50 à 92% . (71 , 83)

Il n'en reste pas moins qu'elles sont plus fréquemment malignes que les tumeurs endocrines fonctionnelles (10 à 50% de malignité) . (83)

2. Anatomie pathologique

2. 1. Conduite de l'examen histologique (voir figure n°26)

Il doit porter sur un grand nombre de prélèvements (20 , 125) , intéressant toute ou partie de la tumeur , plusieurs niveaux du pancréas péri-tumoral et tous les ganglions lymphatiques décelables .

Sur ces documents , outre les colorations conventionnelles (la plus utilisée étant l'hématine éosine safran ou HES qui permet une analyse d'ensemble de la structure de la tumeur et le plus souvent de reconnaître sa nature endocrine) , il faut pratiquer les réactions histochimiques plus ou moins spécifiques des divers types de cellule endocrine pancréatique :

- fushine paralaldéhyde (cellules B)
- coloration de Hellmann (cellules D et G)
- réaction métachromique au bleu de toluidine (cellules A)
- la coloration de Grimelius (cellules non B) est la plus utilisée (82) . Elle permet dans 80% des cas d'affirmer le caractère neuro-endocrine de la tumeur . En effet , 80% sont argyrophiles . Leurs cellules sont capables de capter et de réduire les sels d'argent si l'on adjoint à la préparation un réducteur photographique ; et ceci grâce à la présence dans le cytoplasme d'une amino-acide décarboxylase . Les granules sont alors colorés en noir ou brun foncé suivant l'intensité de la réaction . Intensité qui peut varier en fonction du nombre de granules présents dans une cellule et en fonction du type cellulaire en cause .

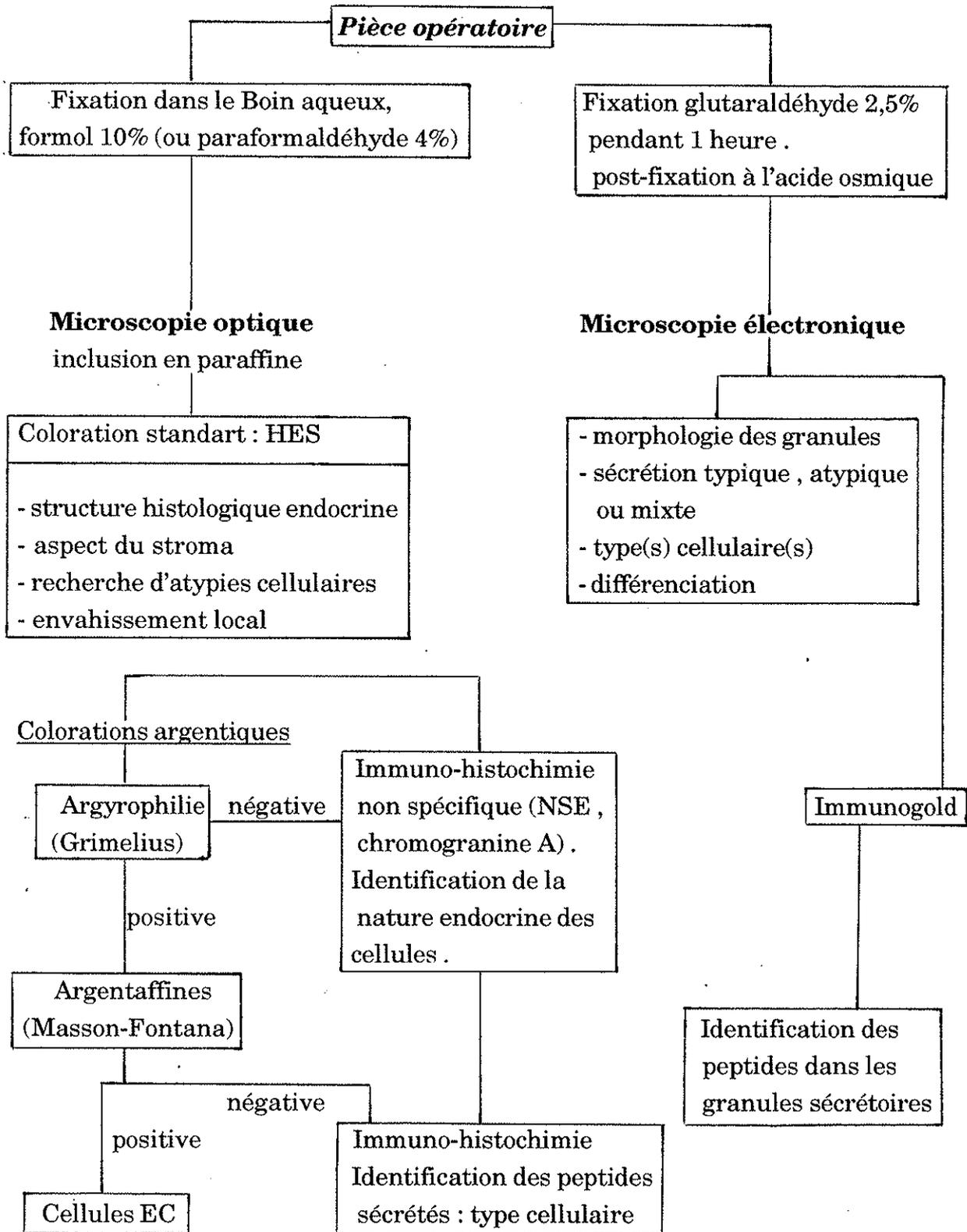
2. 2. Caractères macroscopiques d'ensemble (88)

Ils conditionnent la plus ou moins grande facilité de leur mise en évidence pré et per-opératoire .

Les grosses tumeurs , dépassant 2 cms de diamètre sont facilement détectées . Elles sont plus ou moins bien limitées , non encapsulées et en continuité avec le parenchyme . Les plus volumineuses adhèrent fréquemment aux organes de voisinage .

N°26 : Tumeurs endocrines du pancréas .

Conduite de l'examen anatomo-pathologique d'une pièce opératoire . (125)



Les nodules , inférieurs à 2 cms , sont difficiles à détecter lorsqu'ils ont une taille inférieure à 5 mm . Ils sont soit superficiels , bien limités , presque encapsulés et énucléables , soit intrapancréatiques , difficilement palpables et obligeant à des pancréatectomies segmentaires .

Il n'y a pas de corrélation directe entre la taille et l'importance des symptômes . Les petites tumeurs sont souvent très sécrétantes , alors que les tumeurs non fonctionnelles sont le plus souvent volumineuses avec des extrêmes variant de 3,5 à 20 cms .

Les tumeurs non fonctionnelles sont le plus souvent uniques .

A la coupe , la tumeur apparaît de couleur gris/blanc , parfois jaune/brun en fonction du degré de vascularisation et de sclérose éventuelle . Il peut parfois exister des zones kystiques de taille variable .

2. 3. Microscopie optique

Les cellules tumorales sont similaires en forme et en taille à celles des tumeurs fonctionnelles : polygonales , rondes ou ovales , de petite taille , avec un noyau rond ou ovalaire . (88)

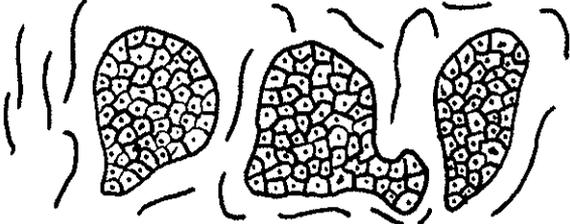
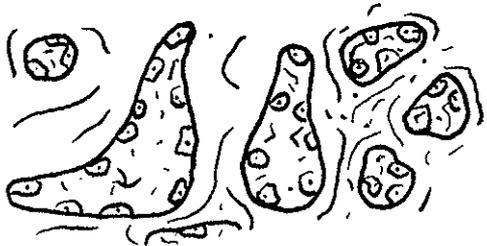
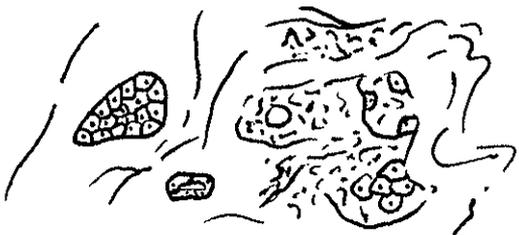
La nature endocrine est suspectée sur leur ressemblance aux structures insulaires des îlots de Langerhans et sur la base de trois faits : (20)

- tumeur à cellules régulières
- agencées en cordons , en massifs ou en travées
- entourées par un important réseau vasculaire

Les structures histologiques sont variées . Soga et Tawasa (88 , 125) en ont décrit quatre variétés principales : les types A , B , C et D , décrits et schématisés dans le tableau n° 27 .

Les polymorphismes nucléaires sont fréquents dans ces tumeurs mais peu visibles . Les mitoses sont rares ou absentes .

N° 27 : Structures histologiques des tumeurs endocrines
Classification de Soga et Tawasa (125)

<u>TYPES</u>	<u>STRUCTURES DOMINANTES</u>	<u>REPRESENTATION SCHEMATIQUE</u>
A	Gros cordons et massifs épais qui bourgeonnent en cordons grêles	
B	rubans ou travées minces plus ou moins anastomosés	
C	Aspect alvéolaire et structure en rosette ou pseudo-acineuse	
D	Aspect trabéculaire (travées) indifférencié ou à structure médullaire	
Mixte	Tumeur à structure combinant plusieurs des aspects ci-dessus	

2.4. Microscopie électronique (15 , 48 , 84)

Son apport est généralement modeste . Elle prend cependant une importance toute particulière dans les tumeurs non fonctionnelles par la mise en évidence de granules neuro-sécrétoires qui permettent de caractériser la tumeur .

Sur le plan ultrastructural , les tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine possèdent nombre de caractéristiques communes à l'ensemble des tumeurs endocrines :

- leur noyau est rond ou ovale , contenant un ou plusieurs nucléoles plus ou moins nettement visibles . Il existe parfois quelques atypies nucléaires mais sans anomalie des mitoses . La chromatine est de type dispersé .
- Le cytoplasme est de densité variable , en rapport avec des différences d'activité métabolique .
- Le réticulum endoplasmique est bien développé , granuleux , montrant une structure lamellaire ou vésiculaire , formant souvent des empilements de citernes parallèles .
- On observe de nombreux ribosomes libres , un appareil de Golgi bien développé (directement lié à l'activité sécrétoire de la cellule) . Les mitochondries sont nombreuses et fragiles .

On observe donc surtout des granules neuro-sécrétoires , qui caractérisent la cellule et en permettent une identification facile . Leur nombre est variable et leur quantité non corrélée à l'activité sécrétoire .

Ils ont un diamètre variable , avec des extrêmes allant de 50 à 400 nm .

Ils possèdent un coeur central dense aux électrons , entouré par un halot clair le plus souvent étroit .

2. 5. Apport de l'immuno-histochimie

Il a été considérable . Cependant , malgré la variété et la spécificité des antisérums utilisés , la caractérisation des cellules tumorales n'est pas toujours possible et les résultats sont parfois incertains . (16)

Celles-ci ellaborent en effet parfois des prohormones biologiquement actives mais qui ne réagissent pas toujours avec les anti-corps spécifiques .

Un grand nombre d'immuno-réactivités révélées sur les coupes histologiques sont cliniquement muettes ou silencieuses .

Le matériel histologique utilisé pour ces études immuno-histochimiques peut provenir , outre les nécropsies , de prélèvements chirurgicaux intéressant la tumeur ou une métastase (ganglionnaire ou hépatique) . Il peut également s'agir du résultat d'une cyto-aspiration à l'aiguille fine . (14 , 117)

Les prélèvements sont ensuite fixés au Boin , inclus en paraffine puis traités selon divers protocoles . (125)

- Immuno-fluorescence indirecte
- Technique immuno-enzymatique
- Application prolongée de l'immun-sérum primaire (24 heures)
- Méthode P.A.P.

La nature et la provenance des immun-sérums primaires est également variable :

- sérum anti-insuline bovine (provenant du cobaye)
- sérum de lapin anti-gastrine I-2-17 humaine de synthèse
- sérum anti-glucagon pancréatique
- sérum anti-somatostatine (cyclique)
- sérum anti-BPP (Bovine Pancreatic Polypeptide)
- sérum anti-C peptide humain

Les diverses études réalisées tendent à montrer que l'immense majorité des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine possèdent des cellules productrices de peptides ou hormones . (70 , 134)

A ce jour , la série la plus importante de tumeurs cliniquement non fonctionnelles du pancréas endocrine ayant bénéficiée d'une étude immuno-histochimique a été rapportée par Heitz et ses collaborateurs (84) .

Ils ont étudié 30 tumeurs apparemment non fonctionnelles avec divers anti-sérums peptidiques ou hormonaux .

Des cellules contenant des peptides immuno-réactifs ont été retrouvéé dans

26 cas dont 15 tumeurs positives pour l'insuline , 13 pour le polypeptide pancréatique 10 pour le glucagon et 4 pour la somatostatine . 50% de ces tumeurs ont révélé une production multi-hormonale .

Dans les très rares cas de tumeurs ne révélant aucune immuno-réactivité vis à vis de tous les anti-sérums testés , il existait des granules neuro-sécrétoires visibles en microscopie électronique .

Le mécanisme exact du caractère non fonctionnel reste à éclaircir . Les tumeurs cliniquement non fonctionnelles peuvent produire une hormone connue mais en quantité insuffisante pour induire des symptômes, une hormone sans symptôme clinique associé évident ou une prohormone fonctionnellement inerte . Enfin , les cellules tumorales peuvent avoir un "défaut" de libération des hormones .

Ces méthodes immuno-histochimiques ne constituent pas un test idéal de par la complexité des produits de sécrétion stockés dans ces tumeurs , les imperfections des immun-sérums et les conditions techniques de réalisation des marquages .

Elles fournissent cependant une information pratique sur la composition cellulaire , qu'il est possible de confronter avec d'autres méthodes (dosages radio-immunologiques , microscopie électronique , ..) .

Elles constituent de ce fait un examen de base pour la caractérisation et la classification des tumeurs apparemment non fonctionnelles du pancréas endocrine .

2. 6. Critères histologiques de malignité des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine

La différenciation , sur le plan histologique , entre tumeur bénigne et maligne peut être très difficile . (14 , 16)

La présence de mitoses nombreuses , même anormales , et l'absence de capsule tumorale ne préjugent en rien de la nature histologique de la tumeur .

L'invasion vasculaire et nerveuse évoque la malignité sans être spécifique .

En fait , la plupart des auteurs admettent la présence de métastases viscérales ou ganglionnaires comme seul critère formel de malignité . (9)

3. Clinique

Les tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine partagent avec les adénocarcinomes du pancréas les mêmes circonstances de découverte , conséquences directes de leur taille , de leur localisation (céphalique dans 50% des cas) (65) et de leur caractère invasif éventuel . (voir figure n° 28)

Il s'écoule en moyenne 2,7 ans (111) entre le premier signe et le diagnostic de tumeur non fonctionnelle du pancréas endocrine . Ce retard au diagnostic est expliqué par le fait que ces tumeurs peuvent ne se révéler que par une symptomatologie d'emprunt . (voir figure n° 29)

3. 1. Altération de l'état général

Asthénie , anorexie , amaigrissement sont des manifestations fréquemment retrouvées . Elles peuvent être isolées ou associées à d'autres signes d'appel . (13 , 119)

3. 2. Les douleurs abdominales

Solaires , pseudo-biliaires ou pseudo-ulcéreuses , elles sont fréquemment retrouvées . (23 , 126)

Leur topographie est le plus souvent épigastrique mais elles peuvent débiter à l'hypochondre droit ou gauche et diffuser ensuite à tout l'abdomen .

La douleur peut avoir un caractère brutal et intense ou se limiter à une simple gêne , sourde et permanente .

3. 3. L'ictère

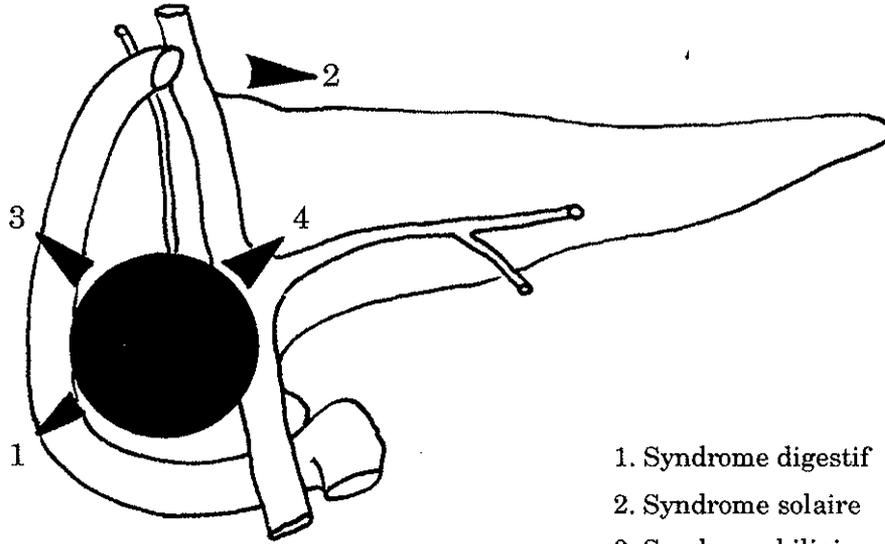
Il est également fréquent . Il est de type rétentionnel , par compression ou obstruction des voies biliaires . (39)

Cet ictère est donc le témoin d'une localisation ou extension céphalique de la tumeur .

3. 4. Palpation d'une masse abdominale

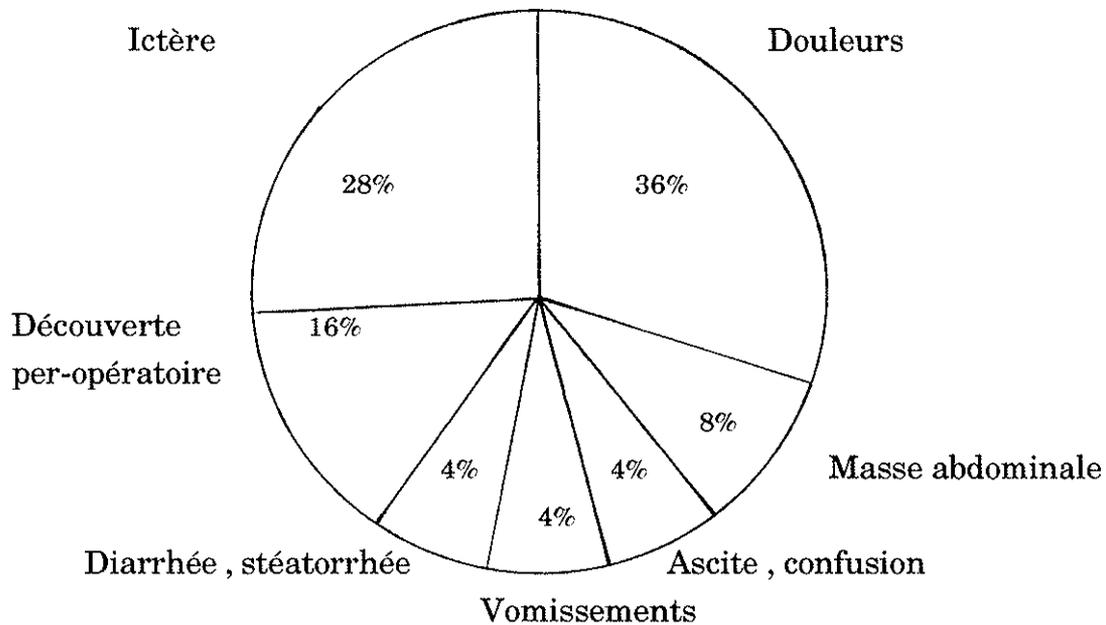
Il s'agit d'une masse siégeant dans l'épigastre ou l'un des deux hypochondres , facilement perceptible puisque de découverte tardive . (23)

N° 28 : Topographie et retentissement clinique des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine (66)



- 1. Syndrome digestif
- 2. Syndrome solaire
- 3. Syndrome biliaire
- 4. Syndrome d'hypertension portale

N° 29 : Mode de présentation des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine (106)



La palpation d'une hépatomégalie nodulaire traduit une extension métastatique . (55)

Une splénomégalie peut être découverte de façon isolée . (44)

Classiquement , il convient de rechercher l'existence d'une grosse vésicule lisse , tendue et indolore . Cette donnée clinique , de grande valeur lorsqu'elle existe , reste exceptionnelle . (45)

3. 5. Manifestations plus rares

Ce sont essentiellement :

- Hémorragie digestive (58) , hématomèse ou maeléna , qui traduit un envahissement duodénal ou une hypertension portale par compression ou thrombose .
- Vomissements par compression duodénale ou gastrique . (87)
- Stéatorrhée avec diarrhée par compression ou envahissement du canal pancréatique . (91)
- Ascite et confusion mentale traduisent une extension métastatique . (87)

3. 6. Découverte fortuite

Un nombre non négligeable de tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine sont de découverte fortuite , qu'il s'agisse d'une découverte autopsique , per-opératoire ou au cours d'un examen d'imagerie médicale . (129)

4. Biologie

4. 1. Les examens biologiques courants

Ils sont peu contributifs au diagnostic et les perturbations retrouvées sont totalement aspécifiques .

4. 1. 1. L'hémogramme

Il est le plus souvent normal mais peut parfois montrer une anémie , microcytaire et ferriprive , d'origine hémorragique . (73)

4. 1. 2. Les tests hépatiques

Ils peuvent mettre en évidence une cholestase sans cytolyse avec augmentation du taux de bilirubine conjuguée , de cholestérol , de phosphatases alcalines , de la 5' nucléotidase et diminution du taux de prothrombine , avec présence de sels et pigments biliaires dans les urines .

Ces perturbations sont le témoin , lorsqu'elles existent , d'un ictère de type rétionnel . (94)

4. 1. 3. Stéatorrhée et créatorrhée

Elles traduisent une insuffisance pancréatique externe par envahissement ou compression des canaux pancréatiques . (89)

4. 1. 4. La glycorégulation

Elle n'est généralement pas perturbée . Exceptionnellement , il peut exister un diabète insulino-prive . (87)

4. 2. Les dosages hormonaux

Le dosage , sanguin ou tissulaire , des peptides neuro-hormonaux fait essentiellement appel à des techniques radio-immunologiques et immuno-cytochimiques , aujourd'hui bien codifiées , qui permettent de définir le comportement sécrétoire et mono ou poly-hormonal de ces tumeurs apparemment non fonctionnelles .

4. 2. 1. Les dosages sanguins

On peut distinguer :

- Les dosages biologiques : on mesure ici une activité biologique . Elle ne prend pas en compte les formes inactives biologiquement mais par contre expose au risque de prendre en compte le dosage d'autres peptides ayant une activité biologique comparable .

- Les dosages radio-immunologiques : c'est en 1959 que Berson et Yallow (102) mettent au point une technique radio-immunologique (radio-immunoassay en

Anglais) pour le marquage de l'insuline .

En 1967 , Mc Guigan (102) marquait spécifiquement la gastrine .

Les méthodes radio-immunologiques consistent à mettre en présence un anti-corps monoclonal et l'hormone recherchée . Les anti-corps libres , non liés à l'antigène , sont éliminés , et un ligand , préalablement marqué par isotope radio-actif est ajouté . Celui-ci se fixe à la fraction Fc de l'anti-corps et le surplus de ligand est éliminé .

La mesure de la radio-activité correspond quantitativement au nombre de complexes anti-corps/hormones formés .

Cette technique possède une sensibilité et une spécificité élevées . Elle est donc très utile au diagnostic , voire au contrôle de l'efficacité thérapeutique .

Cependant, un certain nombre de facteurs peuvent altérer les peptides ou gêner leur dosage ; il est impératif de suivre les conditions de prélèvement et de conservation :

- Technique de prélèvement :

. Quantité de sang prélevé : 10 mL

. Milieux de prélèvement : Pour obtenir du plasma , les prélèvements doivent être effectués sous anti-coagulant . Pour éviter la protéolyse des peptides par les enzymes plasmatiques , il faut , outre la congélation rapide des prélèvements , ajouter au dit prélèvement des inhibiteurs enzymatiques .

Enfin , pour éviter la contamination bactérienne , source d'enzymes protéolytiques , on peut ajouter un agent anti-bactérien .

- Conservation :

Après avoir été prélevés , les échantillons doivent être centrifugés . Le plasma décanté est recueilli et congelé dans des délais aussi brefs que possible .

La durée maximale de conservation est variable suivant les peptides . Elle ne devrait pas dépasser quelques mois pour les peptides les plus fragiles .

- Transport des prélèvements :

Celui-ci doit être assuré dans des containers de polystyrène remplis de carbo-glace pour assurer le maintien d'une température inférieure à - 20°C .

- Résultats et unités de mesure :

Les normes de résultats dépendent en particulier de la spécificité de l'anti-corps utilisé pour le dosage immunologique . Les normes varient donc d'un laboratoire à l'autre et nous ne donnerons dans le tableau n°30 qu'un ordre de grandeur .

N° 30 : Concentrations plasmatiques des principales hormones

(d'après Bloom et coll.) (125)

INSULINE-----	3 à 21 micro-unités/mL
GLUCAGON-----	< 180 pg/mL
GASTRINE-----	< 150 pg/mL
V.I.P.-----	< 50 pg/mL
SOMATOSTATINE-----	< 100 pg/mL
G.I.P.-----	125 à 500 pg/mL
P.P.-----	< 500 pg/mL
SUBSTANCE P-----	< 20 pg/mL

En conclusion , selon les séries , 87% (43) des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine seraient immunologiquement réactives vis à vis d'une ou plusieurs hormones peptidiques .

Le développement de ces techniques radio-immunologiques a donc permis de diminuer de façon importante la prévalence et l'incidence des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine .

4. 2. 2. Les dosages tissulaires

L'identification et la localisation des peptides au niveau tissulaire fait appel à des techniques immuno-cytochimiques qui se heurtent à trois types de problèmes qui concernent :

- la solubilisation de l'hormone .
- la dégradation de l'hormone .
- les interférences de dosages avec les substances présentes dans le tissu .

4. 3. Les marqueurs tumoraux (82)

Les tumeurs endocrines présentent à la surface et à l'intérieur de chaque cellule des récepteurs protéiniques , spécifiques ou non spécifiques , identifiables grâce à l'immuno-histochimie .

4. 3. 1. L'énolase neurone-spécifique

L'énolase neurone-spécifique (en Anglais Neuron -Specific Enolase ou NSE) et plus particulièrement sa sous-unité gamma fut le premier marqueur utilisé dans l'identification des cellules endocrines .

Cet enzyme intra-cytoplasmique , aux propriétés glycolytiques , consiste en trois sous-unités (alpha , bêta , gamma) , arrangées en cinq iso-enzymes dimériques , le dimère gamma-gamma étant retrouvé dans les neurones et les tissus endocriniens.

Elle a d'abord été identifiée dans les neurones de mammifère puis dans les cellules insulaires du pancréas , ainsi que dans les cellules endocrines isolées du système gastro-intestinal .

Toutefois , la spécificité du marquage des tumeurs endocrines par la NSE est faible puisque cet antigène est aussi exprimé dans d'autres types de cellules néoplasiques non endocrines ou même normales .

Sa sensibilité est par contre élevée puisque dans certaines séries , le marquage par la NSE est positif dans 100% des cas . (40)

Il semblerait que la spécificité soit améliorée par le marquage des tumeurs endocrines par la NSE couplée à la sous-unités bêta de l'hormone chorionique gonadotrophine (Bêta-HCG) et le polypeptide pancréatique (P.P.) .

En conclusion , les tumeurs neuro-endocrines sont marquées par la NSE , mais la présence de NSE au sein d'une tumeur n'est pas une condition suffisante pour affirmer formellement le diagnostic de tumeur neuro-endocrine .

4. 3. 2. La chromogranine A

Les chromogranines , actuellement considérées comme des précurseurs hormonaux , sont localisées dans les granules sécrétoires . Elles représentent une famille de cinq protéines acides qui ont d'abord été mises en évidence dans les granules sécrétoires de la médullo-surrénale , puis plus récemment , dans un très

large éventail de cellules et de tumeurs endocrines produisant des amines ou des peptides hormonaux , alors qu'elles sont absentes dans les cellules exocrines .

Le marquage obtenu est plus intense , mais beaucoup plus irrégulier , moins uniforme qu'avec la NSE , ce qui se comprend en raison de la localisation des chromogranines au niveau des granules sécrétoires , dont le nombre varie d'une tumeur à une autre et d'une cellule à une autre pour une tumeur donnée .

Il existe trois principaux types de chromogranine qui diffèrent par leur poids moléculaire avec des degrés divers de glycosylation :

- la chromogranine A : PM = 68 000 Daltons
- la chromogranine B (ou sécrétogranine I) : PM = 105 000 Daltons
- la sécrétogranine II : PM = 86 000 Daltons

La chromogranine A est la plus utile en pratique anatomo-pathologique courante car elle est présente dans la plupart des tumeurs neuro-endocrines , ce qui n'est pas le cas des deux autres types de chromogranine .

Il existe un parallélisme évident entre l'argyrophilie des cellules neuro-endocrines Grimelius positives et la présence de chromogranine A . Les tumeurs très argyrophiles sont très riches en chromogranine A .

Enfin , les tumeurs neuro-endocrines très pauvres en granules sécrétoires ne sont pas marquées par la chromogranine A .

Au total , la présence de chromogranine A au sein des cellules tumorales permet d'affirmer le diagnostic de tumeur neuro-endocrine , mais leur absence ne permet en rien de réfuter un tel diagnostic .

4. 3. 3. La synaptophysine

La synaptophysine est une glyco-protéine membranaire de poids moléculaire égal à 38 000 Daltons , isolée à partir des vésicules présynaptiques des neurones bovins contenant des neuro-transmetteurs et que l'on retrouve dans la plupart des cellules neuro-endocrines , associées à de petites vésicules claires intracytoplasmiques dont le rôle reste encore méconnu .

C'est actuellement un des meilleurs marqueur des tumeurs neuro-endocrines .

4. 3. 4. Autres marqueurs (125)

. L'antigène carcino-embryonnaire (ACE)

Son augmentation est fréquente au cours de nombreuses affections , en particulier les cancers du pancréas , et de ce fait très peu spécifique .

. Le CA 19-9

Il s'agit d'un marqueur fréquemment élevé au cours de nombreuses affections pancréatiques et donc , également très peu spécifique des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine .

. La sous-unité Bêta de l'hormone chorionique gonadotrophine (Bêta-HCG)

Elle semble représenter un marqueur essentiellement pronostique (82) , indicateur de malignité . Elle est exprimée par un grand nombre de tumeurs neuro-endocrines malignes d'évolution rapide , alors qu'elle est pratiquement absente dans les tumeurs neuro-endocrines d'évolution lente .

. Les filaments intermédiaires (82)

Les protéines neuro-filamentaires (en Anglais Neuro-filaments Protéins ou NF) et les cytokératines sont des filaments intermédiaires .

L'expression des NF est généralement considérée comme pathognomonique des cellules neurales , alors que les cytokératines marquent les cellules épithéliales .

Par des méthodes immuno-histochimiques , il a été démontré que la plupart des tumeurs endocrines co-expriment ces deux types de filaments intermédiaires .

En conclusion , en pratique courante , pour affirmer le diagnostic de tumeur neuro-endocrine , le Grimelius garde son importance , associé aux marquages immuno-histochimiques par la chromogranine A en priorité , par la synaptophysine et la NSE , en gardant toujours en mémoire le fait que la NSE n'est pas spécifique , même si elle marque toutes les tumeurs neuro-endocrines , alors que la chromogranine A , très spécifique , ne marque pas toutes les tumeurs neuro-endocrine . (82)

5. Imagerie

De nombreuses méthodes d'investigation , pour la plupart radiologiques , sont actuellement disponibles dans la recherche des tumeurs endocrines intra-pancréatiques .

Elles comprennent des techniques non ou peu invasives comme l'échographie ou la tomodensitométrie et des procédés plus agressifs , incluant la laparotomie exploratrice . (17)

En fait , cette dernière reste , lorsqu'elle ne s'impose pas d'urgence , l'élément diagnostique essentiel . (64)

5. 1. Le cliché d'abdomen sans préparation

Lorsque la tumeur est très volumineuse , on peut rarement voir un refoulement des clartés digestives (68) . De même , les calcifications qui traduisent des remaniements hémorragiques anciens , ne sont présentes que dans des tumeurs suffisamment volumineuses . (109)

Ces calcifications prennent un aspect grossier , nodulaire et localisé qui doit les différencier d'une pancréatite .

5. 2. L'échographie pré-opératoire

L'ultrasonographie , de par sa simplicité , son caractère non invasif et son faible coût , est un examen princeps .

Outre son intérêt diagnostique , il permet d'apprécier une éventuelle extension loco-régionale , de rechercher des métastases et de suivre l'évolution .

L'échotomographie objective l'origine pancréatique de la tumeur mais l'examen est souvent limité par la superposition de gazs digestifs et l'épaisseur du panicule adipeux .

C'est aussi une technique très dépendante de l'opérateur comme l'atteste la grande variabilité des résultats . La sensibilité de l'échographie pour la localisation des tumeurs endocrines du pancréas varie selon les auteurs de 59% à 84% . (46 , 131)

Les tumeurs les plus petites se présentent généralement sous la forme de nodules bien limités , hypoéchogènes , de structure homogène . Sauf exception , l'échographie ne détecte que les lésions de dimensions supérieures ou égales à 10 mm.

Exceptionnellement , l'aspect peut être trompeur : des formes kystiques ont été en particulier rapporté . (120 , 132)

Dans les formes plus volumineuses , la structure est volontiers hétérogène .

L'examen échographique doit également s'attacher à rechercher des adénopathies duodéno-pancréatiques , coelio-mésentériques et du pédicule hépatique , ainsi que des métastases hépatiques . (109)

L'aspect des métastases , lorsqu'elles sont petites , est volontier hyperéchogène , pouvant simuler un hémangiome . Très volumineuses , elles présentent souvent une nécrose centrale importante , parfois avec un niveau liquide .

Les métastases ganglionnaires ont un aspect identique à celui des petits adénomes , la différenciation ne pouvant être faite que sur des arguments topographiques , ce qui n'est pas toujours facile , certaines adénopathies étant en effet au contact de la glande et certaines tumeurs se développant de façon presque pédiculée .

L'étude des gros troncs veineux doit être systématique , à la recherche d'un envahissement qui signerait la malignité , de même qu'un bourgeon tumoral endoveineux . (130)

Dans certains cas , l'échographie permet d'apprécier la dilatation des voies biliaires et des canaux pancréatiques et l'existence d'éventuelles complications (hémorragie splénique par exmple) . (51)

5. 3. L'échographie per-opératoire

Récemment , l'échographie per-opératoire a été présenté comme une aide majeure au diagnostic au cours de la laparotomie exploratrice . (46)

Elle est particulièrement intéressante pour la localisation des petites tumeurs , profondément ancrées au sein de la tête du pancréas .

Les tumeurs endocrines se distinguent facilement du reste du parenchyme pancréatique . De plus , il est souvent possible par cette technique d'établir les rapports précis de la tumeur avec les gros vaisseaux et les canaux pancréatiques .

L'échographie per-opératoire peut aussi détecter certaines caractéristiques tumorales comme une bordure irrégulère ou peu distincte , qui peuvent avoir une certaine valeur prédictive quant au degré d'envahissement de la tumeur et aider ainsi à éviter au chirurgien de réaliser des tranches de section en zone pathologique au cours de la résection .

Couplée à la palpation chirurgicale , l'échographie per-opératoire a une sensibilité qui atteint 90% (46) dans la détection des tumeurs endocrines

pancréatiques .

Elle apparaît donc comme un outil valable , qui devrait faire partie des examens de base dans l'exploration des tumeurs endocrines du pancréas .

5. 4. L'écho-endoscopie

L'écho-endoscopie résulte de l'association d'une sonde ultra-sonore et d'un endoscope . Deux technologies sont actuellement disponibles : (19 , 97)

- Une technologie mécanique radiale rotative qui fournit des coupes sur 360° , perpendiculairement à l'axe de l'endoscope . Les principaux avantages de cette technique sont :

. Une qualité d'image exceptionnelle

. La possibilité de repérer en permanence les principaux repères vasculaires présents autour du transducteur , grâce à la vision sur 360° .

L'inconvénient principal réside dans l'impossibilité de réaliser des cytoponctions écho-endoscopiquement guidées .

- Une technologie électronique sectorielle sagittale , qui fournit des coupes de 120° , parallèles à l'axe de l'endoscope , dans un plan sagittal . Le principal avantage de cette technique réside dans la possibilité de réaliser des cytoponctions écho-endoscopiquement guidées .

L'inconvénient majeur réside dans la difficulté rencontrée pour visualiser la totalité de la voie biliaire principale , ainsi que la totalité de la tête du pancréas , notamment les régions inférieures , postérieures et le crochet .

L'écho-endoscopie bilio-pancréatique débute par le positionnement du transducteur au niveau de la partie basse du second duodénum , afin de visualiser la partie basse de la tête du pancréas et le crochet ; au retrait , dans la partie moyenne du second duodénum sont étudiées la région ampullaire , la partie moyenne de la tête pancréatique et la confluence bilio-pancréatique ; au retrait , au genu superius , sont étudiés le confluent mésentérico-porte , la voie biliaire principale , l'artère hépatique , la convergence cystico-cholédocienne puis , à travers le bulbe , la vésicule biliaire , le segment IV du foie , la partie haute de la tête , et enfin , au retour dans l'estomac , l'isthme , le corps et la queue du pancréas , le foie gauche et la rate .

Il s'agit d'un examen relativement long (20 à 45 mn) , réalisé au mieux sous

neuroleptanalgésie .

L'écho-endoscopie est l'examen le plus performant pour le diagnostic de localisation des tumeurs endocrines du pancréas . Sa précision diagnostique avoisine 90% et elle atteint 80% en cas de tumeur trop petite pour être détectée par l'échographie ou le scanner . (97 , 134)

L'aspect typique d'une tumeur endocrine pancréatique en écho-endoscopie est celui d'une masse hypoéchogène ou d'échogénicité mixte (21 , 137) . Un aspect hyperéchogène peut se rencontrer mais beaucoup plus rarement . (98)

Leur forme est le plus souvent arrondie , nodulaire , leur bord bien délimité par rapport au reste du parenchyme pancréatique , et beaucoup plus rarement irrégulier .

Une transformation kystique peut apparaître au contact de cette masse et être responsable d'une dilatation des canaux pancréatiques et de la voie biliaire principale . (56)

Les ganglions lymphatiques colonisés par la prolifération tumorale sont d'aspect arrondi , d'échostructure discrètement hétérogène . (21 , 110)

Ainsi , l'écho-endoscopie peut être considérée comme l'examen de première intention pour la localisation des tumeurs endocrines potentiellement d'origine pancréatique . (97)

5. 5. La tomодensitométrie

La tomодensitométrie , actuellement largement disponible et peu invasive , est devenue une technique de choix dans l'investigation des tumeurs endocrines du pancréas (72 , 122) .

Classiquement , après opacification orale préalable de l'estomac et du duodénum , l'examen débute sans injection de produit de contraste , par la réalisation de coupes espacées de 8 à 10 mm à travers le foie et le pancréas . (12)

Il se poursuit par la réalisation de clichés "dynamiques" , avec injection de produit de contraste . Il est recommandé d'utiliser un agent non ionique , du fait de la meilleure tolérance , dans le but de minimiser les mouvements du patient et les variations respiratoires susceptibles d'altérer la qualité de l'examen .

50 mL de produit sont d'abord injectés , à raison de 2 mL par seconde , puis 50 à 100 mL à raison de 1 mL par seconde durant la deuxième phase de l'examen .

S'il existe une tumeur "évidente" sur les clichés sans injection , des coupes tous les 10 mm peuvent suffire , mais autrement , il est nécessaire de réduire les plans de coupe à 5 mm .

De multiples techniques d'administration intra-veineuse de produit de contraste ont été recommandées , sans qu'aucune procure un bénéfice supérieur aux autres .

Il est également possible d'administrer le produit de contraste par voie intra-artérielle , grâce à la mise en place sous contrôle angiographique d'un cathéter dans le tronc coeliaque ou l'artère mésentérique supérieure . Cette technique permet une administration sélective mieux contrôlée et plus faible de produit de contraste . Elle devient particulièrement intéressante dans les cas relativement rares de tumeurs hypervascularisées .

Cependant , de nombreux artéfacts peuvent masquer les lésions , du fait même de la proximité du cathéter .

La majorité des tumeurs endocrines du pancréas sont isodenses sur les clichés sans injection et donc difficilement visibles , a moins qu'elles ne soient suffisamment volumineuses pour déformer la glande pancréatique .

Beaucoup plus rarement , les petites tumeurs peuvent apparaître sous la forme de masses hypodenses . Des calcifications sont visibles dans approximativement 10% (72) des cas et sont plus fréquentes en cas de tumeurs malignes.

Les lésions volumineuses peuvent également laisser apparaître des plages de nécrose et sont également volontiers calcifiées .

Après injection , les tumeurs endocrines pancréatiques apparaissent comme des masses arrondies , prenant fortement le produit de contraste (bien que des lésions hypodenses puissent apparaître) .

Les faux positifs sont rares , mais il est intéressant d'examiner toutes les images sur la console en utilisant des fenêtres étroites qui permettent d'accentuer la différence de contraste entre la tumeur et le réhaussement du parenchyme pancréatique normal .

Les métastases hépatiques sont généralement fortement vascularisées et apparaissent volontiers comme des lésions hyperdenses qui , au fur et à mesure de l'administration du produit de contraste , peuvent devenir isodenses et donc particulièrement difficiles à voir .

De récents travaux (72) ont tenté d'évaluer la précision diagnostique de la tomодensitométrie dans le cadre des tumeurs endocrines du pancréas .

La sensibilité du scanner pour la détection des tumeurs endocrines du pancréas avoisine 80% .

Cette sensibilité est cependant dépendante de la taille de la tumeur et même si il est possible de détecter au cours d'examens très performants des lésions de 7 mm de diamètre , seules 43% à 64% des tumeurs de moins de 2 cms de diamètre sont mises en évidence .

Il n'en reste pas moins vrai que dans le cadre précis des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine , le plus souvent volumineuses , la sensibilité de la tomодensitométrie est proche de 100% , ce qui en fait un examen de choix pour le diagnostic de ces tumeurs .

5. 6. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

Il existe plusieurs travaux concernant la place de l'IRM dans le diagnostic de localisation des tumeurs endocrines du pancréas . (3)

Généralement , elles apparaissent sous la forme d'un hyposignal en T₁ et d'un hypersignal en T₂ . (26)

Le contraste "intrinsèque" entre la tumeur et le pancréas normal est élevé et indépendant de la taille de la tumeur . Il devrait donc permettre , théoriquement , de détecter de petites lésions .

Cependant , la sensibilité est limitée par une faible résolution spatiale et les artéfacts liés aux mouvements respiratoires et du tractus digestif .

Au cours d'une étude récente (26) , la sensibilité de l'IRM n'a pas dépassé 20% pour les tumeurs de moins de 1 cm de diamètre , et 50% pour les tumeurs de plus de 3 cms de diamètre .

La sensibilité pour les métastases hépatiques est également faible (43%) .
(100)

L'IRM ne paraît pas actuellement contributive au diagnostic de localisation

de ces tumeurs et aucune indication ne semble justifiée en dehors de protocoles d'évaluation .

5.7. L'artériographie coelio-mésentérique

Les tumeurs endocrines du pancréas sont généralement considérées comme un des grands succès de l'artériographie diagnostique , certaines courtes séries allant jusqu'à faire état de 100% de positivité . (8)

S'il est vrai que les signes peuvent être particulièrement caractéristiques , la réalité sur toutes les séries de plus de cinquante cas est toute autre , ne dépassant certainement pas 50% de positivité . (77)

Lorsque la tumeur est volumineuse , elle est le plus souvent globalement hypervasculaire , avec des zones hypodenses centrales ; ce n'est sans doute pas dans ces cas que l'artériographie est le plus contributive , mais elle a au moins le mérite de différencier assez clairement une tumeur endocrine non fonctionnelle d'un adénocarcinome pancréatique . (107)

Quand la tumeur est de petite taille , les signes les plus caractéristiques en sont :

- L'opacification précoce à partir d'une vascularisation périphérique qui réalise un petit syndrome de masse très localisé ; ce "corbeillage" peut être identifié assez facilement s'il concerne des vaisseaux intra-pancréatiques . En effet , seules les branches artérielles qui contournent un bord du pancréas sont susceptibles à l'état normal de réaliser des boucles . Le corbeillage est un signe essentiel car il est présent que la lésion soit iso ou hypodense .
- Au temps capillaire , l'opacification de la lésion est homogène , parfaitement bien limitée et plus ou moins hypervasculaire , en fonction de sa nature propre et du degré de sélectivité de l'injection artérielle .
- Sur les temps tardifs , l'hypervascularisation s'efface souvent assez rapidement .

Les faux positifs principaux sont :

- Une rate accessoire : son mode de vascularisation est de type hilair , ce qui l'oppose fondamentalement à la tumeur .

- Une adénopathie métastatique que rien ne permet de différencier de la tumeur .
- Une lésion ulcéreuse du duodénum , volontiers hypervasculaire mais sans syndrome de masse .
- La simple visualisation en enfilade d'une queue de pancréas à direction antéro-postérieure .

Les faux négatifs , outre les lésions trop petites et trop peu vascularisées pour être visualisées , sont le plus souvent le fait d'erreur d'interprétation anatomique qui conduisent sans le savoir à n'opacifier le pancréas que partiellement .

Il faut , à ce sujet , insister sur l'importance d'opacifier systématiquement au moins le tronc coeliaque et l'artère mésentérique supérieure , car certaines tumeurs (comme certaines têtes de pancréas) , peuvent n'être vascularisées que par la mésentérique supérieure .

Enfin , il faut également insister sur le fait que des prodiges de sélectivité de cathétérisme sont loins d'être garant d'un meilleur diagnostic s'ils précèdent les injections plus globales : générateurs de spasmes , ils peuvent à l'occasion , au contraire , conduire à masquer la lésion ...

L'artériographie reste toutefois un examen intéressant dans le bilan pré-opératoire , apportant au chirurgien une cartographie vasculaire locale et loco-régionale précise .

5. 8. La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (C.P.R.E.)

La C.P.R.E. est actuellement une technique de choix dans le diagnostic des maladies pancréatiques . En particulier , elle obtient une large approbation en tant que technique de détection précoce des cancers du pancréas . (52)

Cependant , la valeur localisatrice de la C.P.R.E. dans le cadre précis des tumeurs endocrines du pancréas est considérée comme limitée .

Les images obtenues par cette technique peuvent révéler une obstruction plus ou moins complète des canaux pancréatiques par envahissement ou compression , et fournir une image assez précise des limites tumorales .

La C.P.R.E. atteste ainsi non seulement de l'origine pancréatique de la tumeur mais aussi de son degré d'extension .

Dans le cadre des tumeurs non fonctionnelles , la sensibilité de la C.P.R.E. est particulièrement bonne pour les tumeurs situées dans la tête du pancréas où les canaux pancréatiques et leurs branches peuvent être opacifiés de façon beaucoup plus précise que dans le corps et la queue du pancréas . 96)

En conclusion , la C.P.R.E. apparaît comme un examen utile à la vérification de l'origine pancréatique de la tumeur , à l'établissement de son degré d'extension et peut aussi suggérer la nature maligne de la tumeur en montrant une extravasation du produit de contraste au niveau de l'obstruction des canaux pancréatiques . Elle est donc susceptible de jouer un rôle important dans le bilan pré-opératoire des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine .

5. 9. La scintigraphie à la somatostatine marquée

La présence de récepteurs à la somatostatine sur les membranes cellulaires de la plupart des tumeurs endocrines pancréatiques a été démontré in vitro grâce à des études biochimiques et in vivo grâce à une technique de visualisation scintigraphique après administration intra-veineuse d'un analogue marqué de la somatostatine : le ^{123}I -Tyr 3-octréotide ou plus récemment le ^{111}In octréotide . (108)

La détection de ces récepteurs in vivo est un facteur prédictif d'un effet suppressif sur l'hypersécrétion hormonale éventuelle des tumeurs . (76)

5. 9. 1. Technique de la scintigraphie au ^{123}I -Tyr 3-octréotide

Le composé radio-actif (Iodine 123 ou ^{123}I) est fourni sous la forme d'un élément sodé à très forte concentration de radio-activité (370 MBq dans 40 micro-litre).

Le marquage du Tyr 3-octréotide ou TOCT par l'Iodine 123 est exécuté immédiatement avant la scintigraphie selon la méthode décrite par Bakker (méthode à la chloramine-T) .

La solution injectée est composée de 8 micro-gramme de ^{123}I -TOCT marqué avec 250 MBq de ^{123}I , dans 2 mL de solution tampon à pH 4 , préalablement stérilisée par filtration .

La préparation du patient comprend l'administration orale d'une goutte par kilo de poids d'une solution au lugol et de 1 gr de chlorure de potassium , une heure

avant l'injection du traceur radio-actif .

L'élimination de ce traceur par voie biliaire et intestinale est accélérée par la prise d'un repas riche en graisse et de 1 à 3 litres d'une solution laxative le soir qui précède son injection .

5. 9. 2. Acquisition des données

Elle utilise des gamma caméras possédant des collimateurs à basse énergie et à haut pouvoir de résolution . Le spectromètre est ajusté sur le pic d'émission de l'Iodine 123 (145 à 173 KeV) .

Les patients sont installés en décubitus dorsal et la caméra centrée sur l'aire abdominale antérieure .

L'acquisition des données est dynamique : d'abord 60 images à la seconde , puis 60 images toutes les 3 secondes et enfin 60 images toutes les 30 secondes .

A 1 heure , 24 heures et occasionnellement 48 heures , des images corps entier sont obtenues , avec vues antérieures et postérieures .

A 3 heures , des clichés centrés sont obtenus par acquisition statique .

L'ensemble des données est reconstruit grâce à un système informatique puissant , et secondairement interprété .

5. 9. 3. Interprétation

Chez le sujet normal , l'activité cardiaque et des gros vaisseaux apparaît rapidement , suivie par une diffusion homogène au foie puis à la rate , habituellement moins intense .

Après 3 minutes , apparaît une activité rénale , puis vésicale de faible intensité .

Après 5 minutes , l'activité biliaire est d'abord concentrée dans les voies biliaires intra-hépatiques , puis extra-hépatiques afin d'être déchargée dans le tube digestif où sa progression peut être clairement suivie jusqu'à 4 heures et persister parfois jusqu'à la 24ème heure , en dépit de l'administration de laxatifs .

A 24 heures , l'activité hépatique a très nettement diminué d'intensité et à 48 heures , l'activité est trop faible pour être détectée .

Les images pathologiques sont définies par leur localisation , leur précocité d'apparition (avant la 3ème minute) , leur persistance après la 24ème heure et l'intensité du marquage , et ce par comparaison avec l'activité hépatique

physiologique telle qu'elle est décrite ci-dessus .

5. 9. 4. Résultats

L'examen est cliniquement bien toléré , sans effet secondaire notable .

Selon les séries , 65 à 90% des tumeurs endocrines du pancréas peuvent être détectées par cette technique . (127)

Il s'agit d'un moyen d'investigation facile mais de coût élevé et d'interprétation délicate qui ne semble pas toujours justifié dans le diagnostic de localisation des tumeurs endocrines primitives du pancréas . (79)

Il devient par contre particulièrement intéressant chez des patients porteurs d'une pathologie "disséminée" telle qu'une neuropathie endocrinienne multiple .

5. 10. Les autres investigations radiologiques

Le transit oeso-gastro-duodéal peut mettre en évidence un refoulement d'une des courbures gastriques , une irrégularité du bord interne du duodénum .

L'urographie intra-veineuse pourrait révéler un abaissement du rein gauche .

Le lavement baryté permet quant à lui de montrer une éventuelle compression ou un envahissement de l'angle colique gauche .

La localisation par prélèvements veineux pancréatiques est une technique qui ne doit être proposée qu'à titre purement localisateur (non par le volume mais par la sécrétion hormonale de la tumeur) chez des patients dont le diagnostic est par ailleurs cliniquement formellement établi . (38)

Elle n'est donc qu'exceptionnellement indiquée dans le cadre des tumeurs non fonctionnelles , qui , rappelons le , peuvent être hormonalement actives et cliniquement muettes .

En conclusion , nous disposons d'un éventail assez large de méthodes d'investigation pour le diagnostic de localisation des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine .

celui-ci est d'autant plus justifié qu'il s'agit de tumeurs , certes malignes dans l'immense majorité des cas , mais dont la faible évolutivité rend le pronostic bien meilleur en cas d'exérèse chirurgicale radicale ; et celle-ci ne peut se faire qu'au prix d'un diagnostic de localisation très précis

6. Traitement des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine

Les tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine sont des tumeurs uniques dans la majorité des cas . Elles peuvent , suivant leur localisation , devenir très volumineuses avant leur découverte , mais leur développement est lent et les critères de malignité , en dehors de critères histologiques ou de la présence de métastases , sont difficiles à établir de façon formelle .

De plus , certaines séries rapportent après résection chirurgicale "aggressive" un taux de survie à 3 ans de près de 60% . (18)

Le traitement est donc avant tout chirurgical , avec un taux de résécabilité souvent élevé malgré l'importance du volume tumoral .

Ce traitement chirurgical peut être complété par une thérapeutique médicamenteuse envisagée en fonction du degré de résécabilité de la tumeur .

Il existe plusieurs catégories de thérapeutiques médicamenteuses :

- les agents cytostatiques (chimiothérapie conventionnelle)
- les agents inhibiteurs de la sécrétion hormonale (analogues de la somatostatine)
- les interférons

Enfin , la chimio-embolisation artérielle hépatique est souvent intéressante dans le traitement des tumeurs endocrines avec métastases hépatiques .

6. 1. Le traitement chirurgical

L'exérèse chirurgicale s'avère être le seul traitement curatif des tumeurs du pancréas endocrine (9 , 33 , 49 , 124) .

6. 1. 1. Critères de résécabilité

Plutôt que de réels critères de résécabilité , il est nécessaire avant toute décision

opératoire de tenir compte d'un certain nombre de facteurs déterminants (61) :

- S'agit-il d'une tumeur bénigne ou maligne ? C'est très souvent difficile à affirmer sans analyse histologique , mais certaines séries relèvent un taux de malignité de 90% dans les tumeurs non fonctionnelles (10) .

- Quelle est l'histoire naturelle de la tumeur ? Elle dépend du type tumoral et de son potentiel évolutif .

- Quelle est la probabilité d'une cure chirurgicale satisfaisante par rapport aux taux de morbidité et de mortalité de la procédure chirurgicale elle-même ? Elle est essentiellement liée à la présence ou l'absence de métastases . L'existence de métastases rend délicat la réalisation d'une cure radicale et grève considérablement le pronostic .

- La tumeur est-elle facilement identifiable par les techniques de localisation pré et per-opératoire ? Dans le cadre des tumeurs non fonctionnelles , souvent volumineuses , la localisation est le plus souvent aisée grâce à des techniques simples (échographie , tomодensitométrie , écho-endoscopie) , mais les limites tumorales parfois délicates à définir avec précision .

- S'agit-il d'une pathologie pancréatique sporadique ou s'intégrant dans le cadre d'une neuropathie endocrinienne multiple de type I (NEM I) ? En effet , chez des patients porteurs d'une NEM I , la pathologie pancréatique est virtuellement multicentrique et même s'ils bénéficient d'une résection large telle qu'une pancréatectomie totale , la persistance de la maladie et son aggravation ne sont pas exclues .

- Si une cure radicale est jugée non réalisable d'emblée , une intervention agressive - et si oui , jusqu'à quel point ? - palliative est-elle justifiée ? Etant donné le potentiel évolutif relativement lent de ces tumeurs , il semble que de telles interventions soient justifiées (et ce d'autant plus que des résections pancréatiques élargies associées à des résections hépatiques partielles sont actuellement réalisées avec un taux de mortalité relativement faible , variant de 15 à 35 % selon le type d'intervention) (64) .

Cependant , cela ne dispense pas , en cas de tumeur évoluée avec métastases hépatiques en particulier , de peser le pour et le contre entre une

chirurgie palliative et les autres méthodes thérapeutiques telles que la chimio-embolisation artérielle hépatique , la chimiothérapie ou les analogues de la somatostatine .

Les quelques principes fondamentaux énoncés ci-dessus doivent être présents à l'esprit , non seulement au moment de la décision opératoire , mais à toutes les étapes de la prise en charge d'une telle pathologie : diagnostic , localisation , indication opératoire , conduite de l'intervention et suivi évolutif , afin d'obtenir le meilleur "rendement thérapeutique" et ainsi améliorer le pronostic et la survie des patients . (61)

6. 1. 2. La chirurgie curative

La cure radicale des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine fait essentiellement appel à trois types d'intervention , chacune d'entre elle pouvant être élargie ou faire l'objet de variantes .

Il s'agit :

- de l'énucléation tumorale , réservée aux petites tumeurs
- de la duodéno-pancréatectomie céphalique , en cas de tumeur de la tête du pancréas .
- de la spléno-pancréatectomie gauche en cas de tumeur du corps ou de la queue du pancréas .

6. 1. 2. 1. L'énucléation

C'est la procédure de choix pour les tumeurs de petit volume (moins de 2 cms de diamètre) et uniques, situées à distance du système canalaire pancréatique . (101 , 136)

Il s'agit d'une technique simple mais dont la morbidité post-opératoire n'est pas négligeable : fistule pancréatique externe (17%) , pancréatite aiguë (8%) , faux kyste (7%) . (57)

6. 1. 2. 2. La duodéno-pancréatectomie céphalique

Avant de décider de ce type d'intervention , le chirurgien doit relever le colon transverse . C'est souvent là que l'on découvre les limites d'une intervention estimée à priori possible et raisonnable : envahissement de la racine du méso-colon

transverse , de l'angle duodéno-jéjunal , mais surtout infiltration lymphatique rétrograde de la partie haute du mésentère .

Si , par contre , rien d'anormal n'est noté dans l'étage sous-mésocolique , l'opérateur peut réaliser la duodéno-pancréatectomie céphalique .

Une fois décidée , elle se résume à :

Résection gastrique ; ligature de l'artère gastro-duodénale ; section de l'isthme pancréatique ; libération du confluent spléno-mésentérico-portal et section du cholédoque avec deux possibilités :

- libération et exérèse de l'angle duodéno-jéjunal avec décroisement .
- section du duodénum à l'union D2D3 , conservation du petit pancréas et de l'angle duodéno-jéjunal .

Dans l'un comme dans l'autre choix , l'exérèse pancréatique peut être plus ou moins poussée à gauche .

Quel que soit son mode de réalisation , la duodéno-pancréatectomie céphalique sera suivie du rétablissement des continuités biliaire , pancréatique (pancréatico ou wirsungo-jéjunostomie , cholédoco-jéjunostomie) et gastrique (gastro-jéjunostomie) , que celles-ci soient réalisées sur une anse en Y ou sur une anse en oméga .

Les examens anatomo-pathologiques extemporanés contrôlent que la section pancréatique a porté en tissu sain . Dans le cas contraire , une recoupe à distance est nécessaire .

Le curage ganglionnaire représente un temps complémentaire essentiel . Les ganglions spléniques , mésentériques supérieurs , portaux , pré-aortiques et coeliaques doivent être explorés par la vue et le palper . Il faut prélever les ganglions proches de la localisation tumorale . Certains plaident pour un évidement ganglionnaire large .

La cholécystectomie s'impose pour contrôler les adénopathies du pédicule vésiculaire .

L'examen anatomo-pathologique , extemporané puis définitif , de ces adénopathies constitue un facteur pronostic intéressant .

6. 1. 2. 3. La spléno-pancréatectomie gauche

Elle est indiquée pour des tumeurs siégeant dans le corps ou la queue du pancréas et la spléno-pancréatectomie peut être caudale ou corporéo-caudale .

De la même façon que pour la duodéno-pancréatectomie céphalique , il faut réaliser une exploration soigneuse de l'étage sous-mésocolique .

Il faut ensuite isoler et ligaturer l'artère splénique au niveau du point choisi pour la résection pancréatique .

Il est possible de conserver la rate mais cela implique une dissection "pas à pas" de l'artère avec ligature de ses branches pancréatiques .

Cette pancréatectomie gauche se termine par une suture de la tranche ou une anastomose pancréatico-jéjunale sur anse en Y .

La spléno-pancréatectomie gauche est également complétée par un curage ganglionnaire presque identique à celui pratiqué dans la duodéno-pancréatectomie céphalique , la seule différence étant que les ganglions du pédicule splénique sont enlevés en monobloc avec la spléno-pancréatectomie .

les pièces opératoires font l'objet d'un examen anatomo-pathologique approfondi .

Bien entendu , suivant la taille et la localisation de la tumeur , le chirurgien peut être amené à réaliser une pancréatectomie totale , où s'ajoutent les techniques des pancréatectomies droite et gauche , avec rétablissement de seulement deux continuités (biliaire et gastrique) .

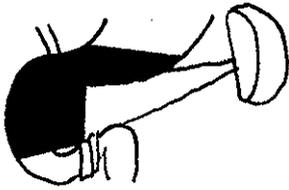
La figure n° 31 résume grossièrement les différents types de pancréatectomies .

6. 1. 3. La chirurgie palliative

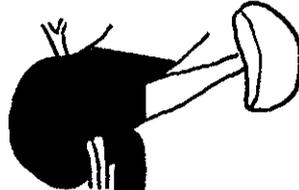
Les tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine sont dans l'immense majorité des cas de découverte tardive et la chirurgie palliative reste donc une option fréquente , grevée d'une mortalité post-opératoire importante variant de 15% à 30% (25 , 28) .

Outre la chirurgie de réduction du volume tumorale et la métastasectomie (la présence de métastases ne constitue plus une contre-indication à la chirurgie) , la chimio-embolisation artérielle hépatique en cas de tumeur avec métastases hépatique paraît être une option intéressante .

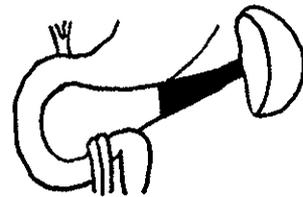
N°31 : Schématisation des différents types de pancréatectomies (63)



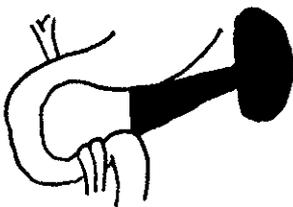
1



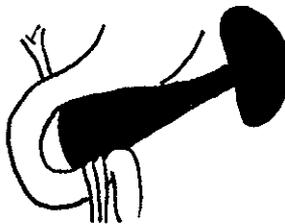
2



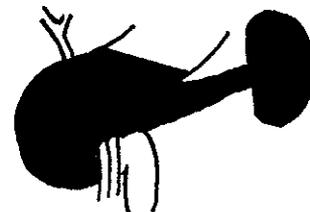
3



4



5



6

1. Pancréatectomie droite respectant le petit pancréas et l'angle duodéno-jéjunal
2. Pancréatectomie droite emportant la tête du pancréas et l'angle duodéno-jéjunal
3. Pancréatectomie caudale laissant la rate en place
4. Spléno-pancréatectomie corporéo-caudale
5. Pancréatectomie sub-totale
6. Pancréatectomie totale

6. 1. 3. 1. La chirurgie de réduction du volume tumoral

Appliquée seule , elle ne donnera qu'exceptionnellement un résultat intéressant mais doit cependant être , lorsqu'elle est décidée , la plus complète possible , pour permettre à une chimiothérapie complémentaire d'atteindre son maximum d'efficacité .

Elle peut être complétée par une chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques à l'unique condition que celles-ci soient uniques ou très peu nombreuses , et parfaitement bien localisées dans le foie .

Enfin , il paraît important d'insister sur trois points particuliers :

- La lutte contre la rétention biliaire et l'hyperbilirubinémie , dont la prolongation et surtout l'aggravation sont , associées à l'amaigrissement , un facteur de gravité .

Cette lutte fait appel aux techniques de dérivation biliaire dont il existe plusieurs types :

- . Anastomose cholédoco-duodénale termino-latérale
- . Anastomose cholédoco-jéjunale sur anse en oméga
- . Anastomose cholédoco-jéjunale termino-latérale sur anse en Y
- . Anastomose cholécysto-duodénale
- . Anastomose cholécysto-jéjunale sur anse en Y
- . Anastomose cholécysto-jéjunale sur anse en oméga

Le type de dérivation dépend essentiellement des préférences de l'opérateur .

- La lutte contre la sténose duodénale et ses répercussions fonctionnelles (nausées et vomissements) qui fait appel aux techniques de dérivation digestive (gastro-entérostomie) .

- Enfin la lutte contre la douleur qui représente , ne l'oublions pas , le mode de révélation le plus fréquent des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine .

Elle fait essentiellement appel à la splanchnicectomie chirurgicale , souvent difficile , du fait de l'extension de la tumeur , ou alors à la splanchnicectomie chimique (infiltration alcoolique des nerfs splanchniques) .

6. 1. 3. 2. La chimio-embolisation artérielle hépatique

Il s'agit d'une technique visant à réaliser , d'une part , une déartérialisation des métastases par occlusion de leurs artères afférentes , d'autre part un traitement "in situ" de ces métastases par un agent cytotoxique (surtout la doxorubicine) , dans le but d'obtenir une nécrose tumorale , tout en maintenant un flux sanguin suffisant au parenchyme hépatique sain . (118)

La chimio-embolisation artérielle hépatique a prouvé son efficacité dans le traitement symptomatique des tumeurs endocrines pancréatiques avec métastases hépatiques . Elle peut même devenir le traitement de choix des métastases hépatiques non résécables et résistantes au traitement médical conventionnel . (3, 17)

Ces métastases sont essentiellement alimentées , à partir d'un certain volume tumoral , par l'artère hépatique , contrairement au parenchyme hépatique normal , qui est vascularisé à 70% par la veine porte . (92)

Il est donc essentiel de démontrer , avant l'embolisation , la présence d'une perfusion suffisante du foie par le système porte , par exemple par injection de macro-agrégats d'albumine marqués au technétium 99 .

En l'absence d'une perfusion portale suffisante , la chimio-embolisation est formellement contre-indiquée en raison du risque de nécrose du parenchyme hépatique . Il en est de même de toute élévation de la pression veineuse hépatique qui peut aboutir à une ischémie aiguë du foie si la circulation artérielle est interrompue .

Cette chimio-embolisation a donné des résultats prometteurs avec des rémissions transitoires pouvant aller de 1 à 18 mois (17 , 118) .

L'intérêt majeur de cette technique est de pouvoir la renouveler , si d'autres métastases hépatiques apparaissent en cours d'évolution .

Les principaux effets secondaires observés sont les douleurs abdominales souvent importantes et une élévation transitoire des enzymes hépatiques (118) .

En conclusion , la chirurgie d'exérèse reste le traitement de référence en matière de tumeur non fonctionnelle du pancréas endocrine , avec des résultats satisfaisants lorsqu'elle est curative .

Elle bénéficie néanmoins de l'apport de thérapeutiques médicales dont certaines , d'utilisation récente , ont fourni des résultats prometteurs .

6. 2. Le traitement médical

Il fait appel :

- A la chimiothérapie dite "conventionnelle"
- aux analogues de la somatostatine
- aux interférons leucocytaires humains

6. 2. 1. La chimiothérapie conventionnelle

Les différentes tendances thérapeutiques des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine sont , chez bon nombre de patients , limitées par plusieurs facteurs , notamment la mauvaise connaissance du devenir spontané de la tumeur avant chimiothérapie , mais aussi l'absence de définition claire de la réponse thérapeutique (diminution des taux sériques et/ou urinaires des marqueurs tumoraux, extension ou réduction du volume tumoral) .

Actuellement , le principe de base de la chimiothérapie de telles tumeurs repose sur l'association de la streptozotocine et du 5 fluorouracile , avec ou sans cyclophosphamide ou doxorubicine . (90 , 113)

Toutes séries confondues , utilisées seules ou en association , les taux de réponse globaux varient entre 20 et 63% . (4)

6. 2. 1. 1. La streptozotocine

C'est le produit qui est incontestablement le plus utilisé dans cette indication (24 , 41) . Cet antibiotique , isolé des streptomyces achromagènes , inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) , et est un agent potentiellement diabétogène de par son effet direct sur les cellules bêta des îlots de Langerhans .

L'utilisation de la streptozotocine pour traiter un patient porteur d'une tumeur endocrine du pancréas a été rapporté pour la première fois en 1968 par Murray-Lyon . (40)

Broder et Carter (National Cancer Institute) (40) ont ensuite étudié l'effet de la streptozotocine utilisée seule chez 52 patients porteurs de tumeurs endocrines du pancréas (fonctionnelles et non fonctionnelles) .

50% de ces patients ont été répondeurs à la thérapeutique avec une médiane de survie qui a varié du simple au double par rapport aux non répondeurs . cependant, ces bénéfices ont été acquis au prix d'une toxicité rénale et , à un degré moindre , hépatique , importante .

Il s'agit d'un médicament qui doit être utilisé avec prudence , dont l'administration habituelle se fait par voie intra-artérielle ou intra-veineuse à la posologie de 500 mg à 1 g/m² de surface corporelle , tous les jours pendant 5 jours . Ces cures sont répétées toutes les 6 semaines . (95)

Les principaux effets secondaires , la surveillance et les contre-indications à l'utilisation de la streptozotocine sont regroupés dans le tableau n°32.

N° 32 : Effets secondaires , surveillance et contre-indications de la streptozotocine

<i>Streptozotocine</i>		
Effets secondaires	Surveillance	Contre-indications
<ul style="list-style-type: none">- Insuffisance rénale- Toxicité hématologique :<ul style="list-style-type: none">. anémie. leucopénie. thrombopénie .- Toxicité hépatique- Nausées- Vomissements- Diarrhée- Stomatite- Hyperglycémie- Arythmie cardiaque (rare)	<ul style="list-style-type: none">Protéinurie +++CréatininémieUrée sanguineNFS , plaquettesTGO , TGP , CPKPhosphatases alcalinesGlycémie	<ul style="list-style-type: none">Insuffisance rénaleProtéinurie > 0,5 g

6. 2. 1. 2. Le 5 fluoro-uracile (5 FU)

Cet agent , classé parmi les anti-métabolites , a d'abord été utilisé seul avec un taux de réponse objective de 20% selon Moertel . (95)

Il est administré par voie intra-veineuse , à la dose de 400 mg/m² de surface corporelle par jour , pendant 5 jours , renouvelable toutes les 4 à 6 semaines .

Ses principaux effets secondaires , sa surveillance et ses contre-indications sont regroupés dans le tableau n° 33 .

**N° 33 : Effets secondaires , surveillance et contre-indications
du 5 fluoro-uracile**

<i>5 Fluoro-uracile</i>		
Effets secondaires	Surveillance	Contre-indications
<ul style="list-style-type: none">- Stomatites- Ulcérations digestives- Thrombopénie- Leucopénie- Anorexie- Nausées- Vomissements- Spasmes coronariens	<ul style="list-style-type: none">- NFS , plaquettes- Fonction rénale- Enzymes hépatiques- ECG	<ul style="list-style-type: none">- Leucopénie- Thrombopénie

6. 2. 1. 3. Association streptozotocine / 5 fluoro-uracile

C'est de loin la plus utilisée . L'administration se fait par voie intra-veineuse aux doses et rythmes indiqués précédemment .

L'utilisation conjointe de ces deux drogues n'aggrave pas les effets secondaires (sauf peut-être la toxicité hématologique) , mais par contre procure un bénéfice thérapeutique nettement supérieur à leur utilisation séparée .

Selon Moertel (40 , 95) , 63% des patients traités par l'association streptozotocine / 5FU sont répondeurs , versus 34% pour les patients traités par streptozotocine seul . Le taux de rémission complète est également plus élevé (33% versus 12%) avec une médiane de survie plus longue (25,5 mois versus 16,5 mois) .

6. 2. 1. 4. Autres agents cytotoxiques

D'autres drogues , utilisées seules ou en association , peuvent être indiquées dans le cadre des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine .

Il s'agit :

- La chlorozotocine , analogue de la streptozotocine et d'efficacité comparable
- La dacarbazine (Déticène*) (113) , souvent réservée aux cas résistants à la streptozotocine . Elle est myélotoxique .
- La doxorubicine (Adriamycine*) (113) . Elle peut entraîner seule une réponse objective dont le taux augmente significativement si elle est prescrite en association avec d'autres drogues . Ses principaux effets secondaires sont représentés par une toxicité cardiaque cumulative , digestive et hématopoïétique mais aussi un risque d'alopécie réversible dans plus de 80% des cas .

6. 2. 2. Les analogues de la somatostatine

La somatostatine naturelle est un inhibiteur de production hormonale bien connu (voir tableau n° 34) , qui a été utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations liées à des tumeurs endocrines pancréatiques .

Le principal inconvénient de cette thérapeutique est représenté par la demi-vie très courte de la somatostatine naturelle .

Récemment , des analogues synthétiques de la somatostatine naturelle ont été développés . Parmi ces analogues , c'est le composé SMS 201-995 (Sandostatine*) qui a fait l'objet du plus grand nombre d'investigations . (95)

**N° 34 : Actions de la somatostatine sur le système
gastro-entéro-pancréatique**

Sécrétions endocrines

Inhibition de gastrine , sécrétine , neurotensine , entéro-glucagon , cholécystokinines , gastric inhibitory peptide (G.I.P.) , motiline , substance P , vaso-active peptide (V.I.P.) , polypeptide pancréatique , insuline , glucagon .

Sécrétions exocrines

Agit sur la sécrétion acide gastrique , de la pepsine , des enzymes pancréatiques , des sécrétions hépato-biliaires , des bicarbonates , des électrolytes et de l'eau .

Fonctions d'absorption

Inhibe l'absorption du glucose , du D-xylose , des acides aminés , des triglycérides et du calcium .

Augmente l'absorption de l'eau et des électrolytes

Motricité

Inhibe l'activité motrice de l'estomac , de la vésicule et de l'intestin grêle

Débit sanguin

Diminue le débit coeliaque et mésentérique

Diminution

De l'index mitotique gastrique et intestinal

De la synthèse de l'ADN et de l'effet trophique de la gastrine

Il s'agit d'un dérivé octapeptidique de la somatostatine possédant une demi-vie plasmatique beaucoup plus longue que la somatostatine naturelle (environ 100 mn), avec des effets cliniques persistants 4 heures après injection sous-cutanée, renouvelable 2 ou 3 fois par jour.

Bien que le mécanisme d'action de la Sandostatine* soit encore méconnu, elle révèle une remarquable activité anti-proliférative, mise en évidence sur plusieurs lignées de tumeurs solides, endocrines ou exocrines.

Il semble que l'effet anti-prolifératif et le contrôle des symptômes hormono-dépendants par la Sandostatine* soit étroitement lié à la présence (ou à l'absence) de récepteurs membranaires à la somatostatine. (5, 6, 29)

Plusieurs travaux portant sur les effets du SMS 201-995 chez des patients porteurs de tumeurs pancréatiques neuro-endocrines ont été réalisés (5, 6, 31, 69, 74, 75, 78, 93, 99, 115, 123).

Les doses utilisées varient de 50 micro-gramme, 2 fois par jour à 150 micro-gramme, 3 fois par jour.

Ce traitement est généralement bien toléré avec des effets secondaires minimes (quelques rares cas de stéatorrhée et d'hyperglycémie).

Les résultats de ces études montrent une réduction significative du taux d'hormone circulante et une nette amélioration de la symptomatologie hormono-dépendante.

Par contre, le volume tumoral n'a subi que très peu de réduction significative après administration de SMS 201-995.

En conclusion, et concernant les patients porteurs de tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine, il semble que le SMS 201-995 ne soit pas indiqué en première intention.

Il a cependant été prouvé chez l'animal que l'administration de différents analogues de la somatostatine peut permettre d'influencer la croissance tumorale, sans que cela ait pu être significativement démontré chez l'homme.

Les analogues de la somatostatine restent donc une perspective d'avenir dans le cadre du traitement médical des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine.

6. 2. 3. L'interféron leucocytaire humain

Le potentiel d'inhibiteur de croissance des interférons (INFs), initialement définis comme des facteurs produits par les cellules en réponse à une infection virale et susceptibles de protéger les autres cellules contre une agression éventuelle d'un éventail assez large d'autres virus, est maintenant bien établi, en particulier pour les interférons alpha (INFs alpha) et bêta (INFs bêta), qui inhibent la croissance et la multiplication des cellules normales et malignes. (1)

Les INFs ont été ainsi désigné comme des régulateurs de la croissance cellulaire. (114)

Les mécanismes par lesquels les INFs régulent la croissance cellulaire sont résumés dans le tableau n° 35.

Parmi les différents INFs, l'INF alpha est celui qui a été le plus étudié. Son efficacité a été prouvé dans les leucémies aiguës, les leucémies myéloïdes chroniques, les myélomes multiples et les lymphomes de bas grade, alors que son efficacité dans les tumeurs solides est discutable.

Par opposition aux analogues de la somatostatine, les traitements par INFs sont responsables de sérieux effets secondaires : syndrome pseudo-grippal constant, perte de poids, anémie, leucopénie, thrombopénie, stéatose hépatique, syndrome dépressif rare mais sévère.

Le premier essai d'utilisation de l'INF comme thérapeutique d'une tumeur solide a été publié en 1983 chez des patients porteurs de tumeurs carcinoïdes malignes.

Il en ressort une réduction de la production hormonale mais sans effet sur la croissance tumorale après 3 mois de traitement.

Plus tard, plusieurs études avec l'INF alpha et l'INF recombinant alpha-2b ont été publiés. Ces travaux ont montré une efficacité substantielle de ces composés sur la sécrétion hormonale et la croissance tumorale.

Même si les mécanismes par lesquels les INFs influencent la production hormonale et la croissance tumorale sont encore mal connus et partiellement expliqués par les différents mode d'action cités dans le tableau n° 35, les INFs alpha représentent une alternative prometteuse dans le traitement des tumeurs malignes endocrines du système gastro-entéro-pancréatique.

N° 35 : Mécanismes de régulation de la croissance cellulaire par l'INF alpha

(142)

1) Inhibition de la croissance des cellules normales et malignes par :

- Effet cytostatique réversible
- Blocage du cycle cellulaire en phase G1
- Inhibition du proto-oncogène C-myc

2) Modulation de la réponse immunitaire par :

- Altération des protéines de surface cellulaire
- Induction d'autres médiateurs immunitaires
- Inhibition ou induction des fonctions cellulaires effectrices

3) Activité anti-virale

4) Présence de récepteurs aux INFs à la surface cellulaire

5) Activation des antigènes de classe I

6. 3. Place de la radiothérapie

Elle semble n'être que très peu indiquée dans le cadre des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine , mais reste néanmoins une alternative intéressante dans la lutte contre la douleur .

7. Evolution , pronostic

L'affirmation de la malignité de ces tumeurs non fonctionnelles peut être difficile à établir en dehors de critères histologiques précis . Elle repose le plus souvent sur l'envahissement des organes de voisinage , des lymphatiques ou la présence de métastases .

En leur absence , c'est l'évolution qui permettra de se prononcer en gardant à l'esprit que 90% de ces tumeurs sont malignes , ce qui n'exclut pas des survies prolongées malgré des paramètres pronostiques initialement très défavorables .

La survie "globale" à 3 ans est de 44% ce qui donne déjà , en dehors de toute autre considération , à ces tumeurs , un pronostic nettement plus optimiste que celui des cancers du pancréas exocrine . (18)

En l'absence de traitement , la mort survient dans tous les cas , dans un délai de quelques mois à quelques années .

Le traitement chirurgical palliatif seul , qui s'accompagne d'un mortalité de presque 33% , permet une survie moyenne de 10 mois (64) .

Cependant , ces données ont été modifiées par la chimiothérapie puisque Broder et Carter (9 , 27) rapportent un taux de réponse de 50% sur 52 cas de tumeur endocrine traitées par la streptozotocine seule .

Dans l'étude prospective de Moertel (9 , 40 , 95) , l'association streptozotocine / 5 FU est significativement plus efficace , avec 63% de répondeurs , un taux de rémission complète plus élevé (33%) et une médiane de survie plus longue (25,5 mois) que l'utilisation de la streptozotocine seule .

Altinary (41) , dans sa série , aboutit à un taux de réponse de 50% et une survie de 3 à 10 ans après traitement par Déticène* .

Enfin , en traitant 11 cas de tumeurs non fonctionnelles chimio-résistantes par embolisation séquentielle de l'artère hépatique , Ajani et coll. (9) rapportent une médiane de survie de 33,7 mois avec une nette amélioration symptomatique .

Il n'en reste pas moins que seul un traitement radical peut apporter une survie prolongée significative et même un espoir de guérison définitive (64) .

. Il ne peut s'agir d'une résection limitée qui , au prix d'une mortalité post-opératoire élevée , ne donnera que rarement un résultat intéressant .

. Par contre , la pancréatectomie gauche donne des survies prolongées à 5ans mais au prix d'une mortalité post-opératoire de 33% .

. Enfin , la duodéno-pancréatectomie céphalique , avec une mortalité post-opératoire réduite à 14% procure des survies à long terme importantes (dans la série de Champsaur (64) , survie à 1 an : 7 patients ; 6 à 5 ans ; 5 au-delà de 5ans dont 3 à 10 ans) .

Ces tumeurs ont donc un pronostic nettement plus favorable que les cancers du pancréas exocrine . Ceci justifie la mise en oeuvre de tous les moyens diagnostiques pouvant aboutir à l'indication d'une thérapeutique chirurgicale , qui sera la plus "agressive" possible (en fonction de l'état général du patient et du degré d'extension de la tumeur) , complétée ou non par un traitement médical .

8. Problèmes diagnostiques

Les problèmes diagnostiques posés par les tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine - en dehors de leur propre difficulté diagnostique - sont essentiellement de deux ordres :

- Leur possible intégration à une neuropathie endocrinienne multiple de type I
- La distinction avec les autres cancers du pancréas

8. 1. Les neuropathies endocriniennes multiples de type I (NEM I)

Les NEM I sont des pathologies héréditaires , de transmission autosomique dominante , incluant : (11 ,50 , 59)

- Une tumeur endocrine pancréatique
- Un hyperparathyroïdisme primaire
- Un adénome pituitaire

Les tumeurs endocrines du pancréas font donc partie intégrante de ce syndrome . Elles ont en effet été retrouvé après autopsie chez 82% des patients atteints de NEM I (60) .

Les lésions pancréatiques sont en revanche difficiles à mettre en évidence sur le plan clinique et , par là-même , elles ont été longtemps considéré comme des manifestations tardives du syndrome de NEM I . Cependant , le développement récent de techniques biochimiques très sensibles a permis une reconnaissance plus précoce de la participation pancréatique .

Chez les patients porteurs d'une NEM I , le pancréas est habituellement le siège de lésions multicentriques , en particulier une micro-polyadénomatoze au sein de laquelle se développent des tumeurs de volume plus important (et donc plus facilement individualisables) , chacune d'entre elles montrant souvent un immunomarquage positif pour plusieurs hormones , les plus fréquemment mis en évidence étant le polypeptide pancréatique , l'insuline , le glucagon et plus occasionnellement la somatostatine . (60)

Selon certains auteurs (50) , le polypeptide pancréatique humain (ou hPP) est un marqueur très utile au diagnostic de ce syndrome (80) . Il peut être en effet utilisé pour détecter les malades asymptomatiques d'une famille suspecte .

Un taux exagéré d'hPP après un repas riche en protéines (supérieur à 5 fois la normale) est pathologique et corrélé au degré d'atteinte pancréatique .

Un taux plasmatique qui s'élève rapidement à plus de 3 fois la normale est le témoin de la présence d'une tumeur endocrine pancréatique , même chez un sujet asymptomatique .

A ce jour , la corrélation entre le taux plasmatique d'hPP et la présence d'une tumeur pancréatique est de 100% chez les patients porteurs d'une NEM I , alors qu'il n'est que de 50% chez les sujets porteurs d'une tumeur endocrine pancréatique isolée .
(50)

Cliniquement , la majorité des tumeurs pancréatiques en cas de NEM I sont fonctionnelles et donc responsables de manifestations en relation avec une hypersécrétion hormonale .

cependant , en cas de tumeur non fonctionnelle , les symptômes sont ceux précédemment décrits , totalement aspécifiques et de ce fait , les tumeurs non fonctionnelles s'intégrant dans le cadre d'une NEM I sont souvent beaucoup plus volumineuses que leurs homologues fonctionnelles .

Leur traitement reste controversé , plusieurs facteurs étant tenus pour responsables de cette controverse :

- Le caractère multifocal des lésions , pouvant être extra-pancréatiques et malignes .
- Le potentiel de malignité des tumeurs varie d'un membre de la famille à l'autre .
- Les résultats à long terme sont dépendants du type histologique de la tumeur .

En tenant compte de ces différents facteurs , la stratégie thérapeutique en cas de tumeur non fonctionnelle du pancréas endocrine s'inscrivant dans le cadre d'une NEM I peut se résumer ainsi :

Nécessité d'une exploration pancréatique approfondie préalable pour contrôler le syndrome hormonal (au besoin par prélèvements veineux portal étagés) .

Approche chirurgicale agressive , au minimum par résection simple de la tumeur la plus volumineuse , au mieux par pancréatectomie sub-totale . (60)

La prise en charge des patients atteints de NEM I et porteurs de tumeurs endocrines pancréatiques reste un challenge intéressant .

Le développement de marqueurs spécifiques du gène responsable des NEM I facilitera grandement l'approche diagnostique et par voie de conséquence , la stratégie thérapeutique chez de tels patients .

8. 2. Les autres tumeurs pancréatiques

C'est essentiellement avec l'adénocarcinome du pancréas exocrine que se pose le principal problème diagnostique . En effet , tant sur le plan clinique que radiologique , rien ne permet de trancher de façon formelle .

Les tumeurs endocrines non fonctionnelles partagent souvent avec les adénocarcinomes les mêmes circonstances de découverte , conséquences directes de leur taille , de leur localisation et de leur caractère invasif éventuel .

dans une analyse comparative des tomodensitométries de 26 tumeurs non fonctionnelles et 100 adénocarcinomes pancréatiques , Eckema et coll. (9) proposent en faveur du diagnostic de tumeur non fonctionnelle les arguments suivants :

- Une taille supérieure à 10 cms de diamètre (31% versus 0%)
- Des calcifications tumorales (22% versus 2%)
- Une prise massive du contraste (83% versus 0%)

Pour ces mêmes auteurs , une extension tumorale à la graisse péri-vasculaire et rétro-pancréatique serait spécifique de l'adénocarcinome (60% des adénocarcinomes versus 0% des tumeurs non fonctionnelles) .

L'artériographie coelio-mésentérique permet d'apporter deux arguments en faveur du diagnostic de tumeur non fonctionnelle : hypervascularisation tumorale et lit capillaire dont l'opacification persiste longtemps pendant le retour portal . (9)

En fait , seule l'analyse histologique permettra de trancher de façon formelle , affirmant la nature endocrine ou exocrine de la prolifération tumorale .

Le diagnostic différentiel avec les tumeurs fonctionnelles est aisé . En effet , si les tumeurs non fonctionnelles restent longtemps asymptomatiques et ne se manifestent qu'après avoir atteint un certain volume tumoral , les tumeurs fonctionnelles ont une symptomatologie riche et précoce , en relation avec la production d'une ou plusieurs hormones .

De plus les tumeurs fonctionnelles s'opposent aux tumeurs non fonctionnelles

par leur localisation :

Alors que les tumeurs à expression clinique endocrine siègent naturellement dans la queue du pancréas (33%) contre 16% de localisations céphaliques selon Floquet (64), les tumeurs malignes silencieuses ont plutôt une localisation céphalique (85%) contre 15% de localisations caudales selon Champsaur (64).

8. 3. Autres problèmes diagnostiques

Ils peuvent le cas échéant se poser avec les pancréatites chroniques (105), fréquemment calcifiées au même titre que les tumeurs du pancréas endocrine.

L'histoire clinique, les données des examens biologiques et radiographiques (surtout à la recherche de métastases) permettront de redresser le diagnostic dans la majorité des cas.

cependant, certaines tumeurs non fonctionnelles peuvent subir une dégénérescence kystique (heureusement rarissime), leur donnant un aspect extrêmement difficile à différencier d'un faux kyste pancréatique survenant au décours d'une pancréatite. (32, 67, 116)

IX. CONCLUSION

Les tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine sont des tumeurs rares , le plus souvent malignes .

Le traitement , du fait de leur lente évolution , est chirurgical , même palliatif, et alors associé à une chimiothérapie efficace , essentiellement basée sur l'association de la streptozotocine et du 5 fluoro-uracile , et plus récemment sur les analogues de la somatostatine et les interférons .

Ces possibilités thérapeutiques et le pronostic favorable de ces tumeurs justifient de les différencier de l'adénocarcinome du pancréas exocrine , sur un faisceau d'arguments , essentiellement iconographiques et anatomo-pathologiques .

La mise en évidence de marqueurs tumoraux comme la chromogranine A et la synaptophysine , la connaissance de leur dynamique , ainsi que les progrès des techniques d'immuno-histochimie , annoncent le démentellement nosologique de ces tumeurs dont il est vraisemblable qu'une minorité soit réellement et définitivement non fonctionnelles .

X. BIBLIOGRAPHIE

1. AHREN

Interferon alpha in the treatment of malignant neuroendocrine tumours :
effect on glucose tolerance and glucose stimulated insulin secretion .

Eur. J. Surg. 1993 Apr. ; 159(4) : 209-12

2. ALLIET

Données récentes sur la cytologie et les ultrastructures du pancréas endocrine .

Rev. Fr. de Gastro-entérol. 1981 ; 161 : 7-26

3. ANDERSSON

Diagnosis and therapy monitoring of liver metastases from neuro-endocrine
tumours .

Acta. Radiol. Suppl. 1991 ; 375 (Pt 2) : 91-107

4. ARNOLD

Therapeutic strategies in the management of endocrine gastro-entero-pancreatic
tumors .

Eur. J. Clin. Invest. 1990 Oct. ; 20 suppl. 1 : 582-90

5. ARNOLD , BENNING , NEHAUS , ROLWAGE , TRAUTMANN

Gastro-entero-pancreatic tumours : effect of sandostatin* on tumour growth .

The german sandostatin* study group .

Digestion 1993 ; 54 suppl. 1 : 72-5

6. ARNOLD , NEHAUS , BENNING , SCHWERK , TRAUTMANN , JOSEPH ,
BRUNS

Somatostatin analog sandostatin* and inhibition of tumor growth in patients with
metastatic endocrine gastro-entero-pancreatic tumours .

World J. Surg. 1993 Jul.-Aug. ; 17(4) : 511-9

7. ARON , JOBARD , MURAT

Réflexions sur les nésioblastomes .

Rev. Fr. de Gastro-entérol. 1973 ; 94 : 43-52

8. ASPESTRAND , KOLMANNSSKOG , JACOBSEN

CT , MR imaging and angiography in pancreatic apudomas .

Acta. Radiol. 1993 Sep ; 34(5) : 468-73

9. AZOULAY , SAUVANET , BONNICHON , LOUVEL , CHAPUIS
Nonfunctioning tumours of the endocrine pancreas : concept , diagnosis ,
treatment .
J. Chir. Paris 1990 Apr. ; 127(4) : 185-90
10. ASZODI , LEEMING , LASH , OLSEN , PONSKY
Giant nonfunctioning islet cell tumor requiring pancreaticoduodenectomy and
complete liver revascularisation .
J. Surg. Oncol. 1993 Aug. ; 53(4) : 273-6
11. BALE
Molecular mechanisms of neoplasia in multiple endocrine neoplasia type 1
related and sporadic tumors of the pancreatic islet cells .
Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1994 Mar ; 23(1) : 109-15
12. BALTHAZAR , CHAKO
Computed tomography of pancreatic masses .
Am. J. Gastroenterol. 1990 Apr. 85(4) : 343-9
13. BASSER , GREEN
Recent advances in carcinoïds and gastro-intestinal neuro-endocrine tumors .
Curr. Opin. Oncol. 1991 Feb. ; 3(1) : 109-20
14. BELL
Cytologic features of islet cell tumours .
Acta. Cytol. 1987 Jul.-Aug. ; 31(4) : 485-92
15. BERGER
La pathologie tumorale de cellules du système A.P.U.D. (apudomes et
apudomatoses) .
Lyon Médical 1973 ; 229(9) : 853-74
16. BERGER G. , BERGER F. , GUILLAUD , FRAPPART , PATRICOT ,
BEURLET
Immunocytochimie des apudomes pancréatiques et pancréatico-duodénaux .
Ann. d'anatomie pathologique , Paris 1979 ; 24(3) : 215-30

17. **BERNEY , CLAVIEN , RHONER**
Endocrine tumors of the pancreas : status of the question .
Schweiz. Med. Wochenschr. 1993 Nov. 13 ; 123(45) : 2123-37

18. **BIRTWISLE , CAGNONI , BOURGEON , RICHELME**
Les tumeurs apparemment non sécrétantes du pancréas endocrine . A propos de 2 observations révélées par une masse de l'hypochondre gauche .
Mèdecine et chirurgie digestives 1986 ; 15(8) : 537-39

19. **BOLONDI , LI-BASSI , GAINI , CAMPIONE , MARRANO , BARBARA**
Diagnosis of islet cell tumors by means of endoscopic ultrasonography
J. Clin. Gastro-enterol. 1990 Apr. ; 12(2) : 218-21

20. **BONFILS , MIGNON**
Tumeurs endocrines du pancréas .
Doin éditeurs , Paris , 1987

21. **BOYCE , SIVAK**
Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic tumors .
Gastro-intest. Endosc. 1990 Mar.-Apr. ; 36 (2 Suppl.) : 528-32

22. **BRADBEER , JOHNSON**
Pancreatico-gastrostomy after pancreatico-duodenectomy .
Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1990 Jul. ; 72(4) : 266-9

23. **BROUGHAN , LESLIE , SOTO , HERMANN**
Pancreatic islet cell tumors .
Surgery 1986 ; 99(6) : 671-78

24. **BURDICK**
Subcutaneous fat necrosis associated with pancreatic islet cell tumor
Am. J. Dermopathol. 1992 Apr. ; 14(2) : 181

25. **CALIGARIS , DUCASSOU , BRICOT**
Les apudomes malins pancréatiques sans expression endocrine .
Antenne médicale 1981 ; 15 : 205-11

26. CARLSON , JOHNSON , STEPHENS , WARD , KVOLS
MRI of pancreatic islet cell carcinoma .
J. Comput. Assist. Tomogr. 1993 Sep.-Oct. ; 17(5) : 735-40
27. CHAMSEEDINE , AUCLERC , KHAYAT , JACQUILLAT , HECHT , FERRIER
Sensibilité à la chimiothérapie des cancers du pancréas endocrine .
La nouvelle presse médicale 1982 ; 11(28) : 2153
28. CHAPUIS , PLACE
Traitement chirurgical palliatif des cancers du pancréas .
Encycl. Med. Chir. Paris , techniques chirurgicales , appareil digestif
40882 , 4 . 11 . 12 , 14p.
29. CHAUDREY , FUNA , OBERG
Expression of growth factor peptides and their receptors in neuro-endocrine
tumors of the digestive system .
Acta. Oncol. 1993 ; 32(2) : 107-14
30. CHESLYN-CURTIS , SITARAM , WILLIAMSON
Management of nonfunctioning neuroendocrine tumours of the pancreas .
Br. J. Surg. 1993 May ; 80(5) : 625-7
31. CHO , VINIK
Effect of somatostatin analogue (octreotide) on blood flow to endocrine tumors
metastatic to the liver : angiographic evaluation .
Radiology. 1990 Nov. ; 177(2) : 549-53
32. DAUTYAN , NIEBERG , REBER
Pancreatic cystic endocrine neoplasms .
Pancreas 1990 Mar. ; 5(2) : 230-3
33. DE JONG , PICKLEMAN , RAINSFORD
Non ductal tumors of the pancreas : the importance of laparotomy .
Arch. Surg. 1993 Jul. ; 128(7) : 730-4 ; discussion : 734-6

34. DELCORE , FRIESEN

Embryologic concepts of the A.P.U.D. system .
Semin. Surg. Oncol. 1993 Sep.-Oct. ; 9(5) : 349-61

35. DELMAS

Rouviere . Anatomie Humaine , descriptive , topographique et fonctionnelle .
Editions Masson , 1978 , Tome II (le tronc) : 459-68

36. DEMEURE

Physiology of the A.P.U.D. system .
Semin. Surg. Oncol. 1993 Sep.-Oct. ; 9(5) : 362-7

37. DIAL , BRAASCH , ROSSI , LEE , JIN

Management of nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas .
Surg. Clin. North Am. 1985 ; 65 : 291-99

38. DOPPMAN

Percutaneous aspiration for hormone levels in the diagnosis of functioning
endocrine tumors .
Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1991 Jan.-Feb. ; 14(1) : 73-7

39. DOPPMAN

Pancreatic endocrine tumors -- The search goes on .
N. Engl. J. Med. 1992 Jun. 25 ; 326(26) : 1770-2

40. ECKHAUSER , CHEUNG , VINIK , STRODER , LLOYD , THOMPSON

Nonfunctioning malignant neuro-endocrine tumors of the pancreas .
Surgery 1986 ; 100(6) : 978-88

41. ERIKSSON and Coll.

Medical treatment and long term survival in a prospective study of 84 patients
with endocrine pancreatic tumors .
Cancer 1990 ; 65 : 1883-90

42. ERIKSSON , ALM , LUNDQUIST , WILANDER , OBERG , WIDE
Treatment of malignant endocrine pancreatic tumours with human leucocyte interferon .
The lancet 1986 : 1307-9
43. ERIKSSON , ARNBERG , LINDGREN , LORELIUS , MAGNUSSON ,
LUNQUIST , SKOGSEID , WIDE , WILANDER , OBERG
Neuro-endocrine pancreatic tumors : clinical presentation , biochemical and histopathological findings in 84 patients .
J. Intern. Med. 1990 Aug. ; 228(2) : 103-13
44. ERIKSSON , OBERG , SKOGSEID
Neuro-endocrine pancreatic tumors : clinical findings in a prospective study of 84 patients .
Acta. Oncol. 1989 : 373-7
45. FANEGO ; VARELA , TORO , PEREZ-BECCERA
Non functioning islet cell tumors .
Pathology 1979 ; 165 : 84
46. FEDORAK , KO , GORDON , FLISAK , PRINZ
Localisation of islet cell tumors of the pancreas : a review of current techniques .
Surgery 1993 Mar. ; 113(3) : 242-9
47. FEIN , GERDES
Localization of islet cell tumors by endoscopic ultrasonography .
Gastroenterology 1992 Aug. ; 103(2) : 711-2
48. FITZPATRCK , ORDONNEZ , MACKAY
Islet cell tumor .
Ultrastruct. Pathol. 1991 Jul.-Oct. ; 15(4-5) : 579-84
49. FRAKER , NORTON
Controversies in surgical therapy for apudomas .
Semin. Surg. Oncol. 1993 Sep.-Oct. 9(5) : 437-42

50. FRIESEN

Clinical implications of the diffuse gastro-entero-pancreatic endocrine system .
Recent Results Cancer Res. 1990 ; 118 : 37-40

**51. FUGAZZOLA , PROCACCI , BERGAMO-ANDREIS , IACONO , PORTUESE
MANSUETO , RESIDORI , ZAMPIERI , JANNUCCI , SERIO**

The contribution of ultrasonography and computed tomography in the diagnosis
of non functioning islet cell tumors of the pancreas .
Gastro-intest. Radiol. 1990 Spring ; 15(2) : 139-44

52. GAZELLE , HUELLER , RAAFAT , HALPERN , CARDENOSA , WARSHAW

Cystic neoplasms of the pancreas : evaluation with endoscopic retrograde
pancreatography .
Radiology 1993 Sep. ; 188(3) : 633-6

53. GERHARDT , FROMMHOLD

Atlas de corrélations anatomiques en tomodensitométrie et imagerie par
résonance magnétique .
Editions Flammarion 1988 : p. 122

54. GIBSON

Types histologiques des tumeurs du foie , des voies biliaires et du pancréas .
Classification histologique internationale des tumeurs , OMS 1978 ; n°20 : 40-3

55. GILLET , CHORVAT , KIEFFER , ROSENBAUM , WEIL , CAMELOT

Les adénomes langerhansiens volumineux non sécrétants .
J. Chir. 1976 ; 112 : 347-56

56. GLOVER , SHORVON , LEES

Endoscopic ultrasound for localization of islet cell tumors .
Gut 1992 Jan. ; 33(1) : 108-10

57. GODLEWSKI , BAUMEL

Les tumeurs endocrines du pancréas .
Le concours médical 1983 ; 105(3) : 115-24

- 58. GOENKA , KOCHHAR , GUPTA , MEHTA**
Non fonctionning islet cell tumor presenting with gastro-intestinal hemorrhage .
Indian J. Gastro-enterol. 1991 Jul. ; 10(3) : 107-8
- 59. GOTO , NAKANO , SUMI , YAMAGUSHI , KIMURA , SAKO , NAWAGA ,
TANAKA , NAGAI**
Cystic insulinoma and non fonctionning islet cell tumor in multiple endocrine
neoplasia type 1 (letter) .
Pancreas 1994 May ; 9(3) : 393-5
- 60. GRAMA , SKOGSEID , WILANDER , ERIKSSON , MARTENSSON ,
CEDERMARK , AHREN , KRISTOFFERSON , OBERG , RASTAD**
Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 : clinical presentation
and surgical treatment .
Department of surgery . World J. Surg. 1992 Jul.-Aug. ; 16(4) : 611-8 ,
discussion : 618-9
- 61. GRANT**
Surgical management of malignant islet cell tumors .
World J. Surg. 1993 Jul.-Aug. ; 17(4) : 498-503
- 62. GROSDIDIER , VIDREQUIN , MAUGIN**
Tumeur langerhansienne non fonctionnelle et histologiquement bénigne de
l'enfant .
Lyon Chir. 1987 ; 83(1) : 38-41
- 63. GUILLEMEIN , BERARD , RAYMOND**
Les pancréatectomies .
Encycl. Med. Chir. Paris . Techniques chirurgicales .
Appareil digestif , 4 . 3 . 03 , 40880 , 19p
- 64. GUILLEMIN , JACQUEMARD , CHAPUIS , GUELPA , GUILLAUD ,
BERGER**
Réflexions à propos de 3 nésioblastomes malins "apparemment non
fonctionnels" ou "apudomes malins pancréatiques silencieux" .
Chirurgie 1980 ; 106 : 449-58

- 65. HAMMOND , JACKSON , BLOOM**
Localization of pancreatic endocrine tumours .
Clin. Endocrinol. Oxf. 1994 Jan. ; 40(1) : 3-14
- 66. HOWARD , STABILE , ZINNER , CHANG , BHAGAVAN , PASSARO**
Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors .
Am. J. Surg. 1990 Feb. ; 159(2) : 258-64
- 67. IACONO , SERIO , FUGAZZOLA , ZAMBONI , BERGAMO-ANDREIS ,
JANNUCCI , ZICARI , DAGRADI**
Cystic islet cell tumours of the pancreas . A clinico-pathological report of two non
functioning cases and review of the literature .
Int. J. Pancreatol. 1992 Jun. ; 11(3) : 199-208
- 68. JACQUENOD , HOANG , CHAGNON , COCHARD-PRIOUET , BLERY**
Adénocarcinome de la tête du pancréas . Confrontation anatomo-radiologique .
Feuillets de radiologie 1986 26(4) : 251-58
- 69. JOSEPH , STAPP , REINECKE , SKAMEL , HOFFKEN , NEUHAUS , LENZE
TRAUTMANN , ARNOLD**
Receptor scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide for endocrine gastro-entero-
pancreatic tumors .
Horm. Metab. Res. Suppl. 1993 ; 27 : 28-35
- 70. KASHIWABARA , NAKASIMA , SHINKAI , FUKUDA , OONO ,
KURABAYASHI , KOJIMA , NAGAMACHI**
A case of malignant duct islet cell tumor of the pancreas : immuno-
histochemical and cytofluorometric study .
Acta. Pathol. JPN. 1991 Aug. ; 41(8) : 636-41
- 71. KENT , VAN HEERDEN , WEILAND**
Non functioning islet cell tumors .
Ann. Surg. 1981 ; 193 : 185-90
- 72. KING , REZNEK , DACIE , WASS**
Imaging islet cell tumors .
Clin. Radiol. 1994 May ; 49(5) : 295-303

73. KLOPPEL , HETZ

Pancreatic endocrine tumors .

Pathol. Res. Pract. 1988 Apr. : 155-68

74. KVOLS , BROWN , O'CONNOR , HUNG , HAYOSTEC , REUBI , LAMBERTS

Evaluation of a radiolabeled somatostatin analog (I^{123} octreotide) in the detection and localization of carcinoïd and islet cell tumors .

Radiology 1993 Apr ; 187(1) : 129-33

75. KVOLS , MOERTEL , O'CONNEL , SCHUTT , RUBIN , HANN

Treatment of the malignant carcinoïd syndrome . Evaluation of a long acting somatostatin analog .

N. Engl. J. Med. 1986 ; 315 : 663-66

76. LAMBERTS , BAKKER , REUBI , KRENNING

Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors (see comments) .

N. Engl. J. Med. 1991 Nov. 1 ; 323(18) : 1246-9

77. LAMBERTS , CHAYVIALLE , KRENNING

The visualization of gastro-entero-pancreatic tumors .

Digestion 1993 ; 54 Suppl. 1 : 92-7

78. LAMBERTS , HOF LAND , VAN KOETSUELD , REUBI , BRUINING

Parallel in vivo and in vitro detection of functionnal somatostatin receptors in human endocrine pancreatic tumors : consequences with regard to diagnosis , localization and therapy (see comments) .

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990 Sep. ; 715(3) : 566-74

79. LAMBERTS , REUBI , KRENNING

Validation of somatostatin receptor scintigraphy in the localization of neuro-endocrine tumors .

Acta. Oncol. 1993 ; 32(2) : 167-70

80. LANGSTEIN , NORTON , CHIANG , O'DORISIO , MATON , MARX , JENSEN
The utility of circulating levels of human pancreatic polypeptide as a marker for islet cell tumors .
Surgery , 1990 dec. ; 108(6) : 1109-15 Discussion : 1115-6
81. LAUNEY , TABUTEAU , HAIMART , GANEM , VILLETTE , DREUX ,
DEBOUS , GUILLEMIN , ROSETO , PERIES
The diffuse neuro-endocrine (A.P.U.D.) system .
Biomed. Pharmacother. 1983 ; 322-8
82. LE BODIC
Les tumeurs neuro-endocrines . Généralités - marqueurs
Bulletin de la divisions française de l'AIP 1994 ; 20 : 8-20
83. LIU Th. , LIU Hr. , GUO , YE
The role of flow cytometry and morphometry in discriminating benign from malignant non functioning pancreatic endocrine tumors .
Chin. Med. J. Engl. 1992 Apr. ; 105(4) : 271-6
84. LIU , ZHU , CUI , YE , ZHONG , JIA
Non functioning pancreatic endocrine tumors : an immuno-histochemical and electron microscopic analysis of 26 cases .
Pathol. res. Pract. 1992 Feb. ; 188(1-2) : 191-8
85. MADSEN , SERUP , KARLSEN , LUND , PETERSEN , BLUM , ANDERSEN
JENSEN , MICHELSEN
A tumor model for the study of islet cell differentiation .
Biochem. Soc. trans. 1993 Feb. ; 21 (1) : 142-6
86. MAISANI , TURBELLIER , BRASSIER , KRYS
Duodéno-pancréatectomie totale pour nésioblastome pancréatique non sécrétant .
J. Chir. Paris 1985 ; 122 : 383-6

87. MARCHAL , SEGUIN

Les tumeurs endocrines du pancréas : aspects actuels de leur diagnostic et de leur traitement (à propos de 28 observations) .

Lyon Chirurgical 1980 ; 76 : 217-26

88. MARTIN , BEDOSSA

Tumeurs et hyperplasies endocrines du pancréas . Caractères anatomopathologiques .

Encycl. Med. Chir. Paris (France) Foie , pancréas ; 7007 A¹⁰ , 4 p.

89. MODLIN , LEWIS , AHLMAN , BILCHIK , KUMAR

Management of unresectable malignant endocrine tumors of the pancreas .

Surg. Gynecol. Obstet. 1993 May ; 176(5) : 507-18

90. MOERTEL , KVOLS , O'CONNEL , RUBIN

Treatment of neuro-endocrine carcinomas with combined etoposide and cysplatin . Evidence of major therapeutic activity in anaplastic variants of these neoplasms .

Cancer 1991 Jul. 15 ; 68(2) : 227-32

91. MOZELL , STENZEL , WOLTERING , ROSH , O'DORISIO

Functional endocrine tumors of the pancreas : clinical presentation , diagnosis and treatment .

Curr. Probl. Surg. 1990 Jun. ; 27(6) : 301-86

92. NESOVIC , CIRIC , RADOSKOVIC , ZARKOVIC , DUROVIC

Improvement of metastatic endocrine tumors of the pancreas by hepatic chemoembolization .

J. Endocrinol. Invest. 1992 Jul.-Aug. ; 15(7) : 543-7

93. NOCAUDIE-CALZADA , HUGLO , DEVEAUX , CARNAILLE , PROYE , MARCHANDISE

Iodine-123-Tyr-3-octreotide uptake in pancreatic endocrine tumors and in carcinoïds in relation to hormonal inhibition by octreotide .

J. Nucl. Med. 1994 Jan. ; 35(1) : 57-62

94. NORTON

Neuro-endocrine tumors of the pancreas and duodenum .
Curr. Probl. Surg. 1994 Feb. ; 31(2) : 77-156

95. OBERG , ERIKSSON

Medical treatment of neuro-endocrine gut and pancreatic tumors .
Acta. Oncol. 1989 : 425-31

96. OGAWA , TANAKA , MATSUMOTO , YAMAUCHI , IKEDA , YOSHIMOTO

Islet cell tumors of the pancreas : the diagnostic value of endoscopic retrograde
pancreatography .
Int. J. Pancreatol. 1990 Jan. ; 6(1) : 49-60

97. PALAZZO , VITAUX , PAOLAGGI

Echoendoscopie du pancréas .
Encycl. Med. Chir. Paris , éditions techniques , radiodiagnostic , appareil digestif
33 . 650 . A¹⁵ ; 1994 : 4p.

98. PALAZZO , ROSEAU , SALMERON

Endoscopic ultrasonography in the pre-operative localization of pancreatic
endocrine tumors .
Endoscopy 1992 May ; 24 suppl. 1 : 350-3

99. PATEL

Somatostatin-receptor imaging for the detection of tumors (editorial comment) .
N. Engl. J. Med. 1990 Nov. 1 ; 323(18) : 1274-6

**100. PAVONE , MITCHELL , LEONETTI , DI-GIROLAMO , CARDONE ,
CATALANO , TAMBURRANO , PASSARIELLO**

Pancreatic beta-cell tumors : MRI .
J. Comput. Assist. Tomogr. 1993 May-Jun. ; 17(3) : 403-7

101. PEDRAZZOLI , PASQUALI , ALFANO-D'ANDREA

Surgical treatment of insulinoma .
Br. J. Surg. 1994 May ; 81(5) : 672-6

- 102. PELOSI , ZAMBONI , DOGLIONI , RODELLA , BRESAOLA , IACONO , SERIO , IANUCCI , SCARPA**
Immuno-detection of proliferating cell nuclear antigen assesses the growth fraction and predict malignancy in endocrine tumors of the pancreas .
Am. J. Surg. Pathol. 1992 Dec. ; 16(12) : 1215-25
- 103. POLACK , BLOOM**
The endocrine pancreas .
Oxford text book of pathology 1992 ; 2b : 1990-2009
- 104. POLACK , BLOOM**
Patho-physiology of the diffuse neuro-endocrine system .
Oxford text book of pathology 1992 ; 2b : 2009-15
- 105. PRESCOTT , MANSON , HABOUDI**
Malignant islet cell tumour arising in chronic pancreatitis :
Histopathology 1993 May ; 22(5) : 499-501
- 106. PRINZ , BADRINATH , CHESPEC , FREEARK , GREENLEE**
Non functioning islet cell carcinoma of the pancreas .
Ann. Surg. 1983 ; 49(7) : 345-49
- 107. RADIOGRAPHICS**
Image interpretation session : non functioning islet cell tumor of the tail of the pancreas .
Radiographics 1991 Jan. ; 11(1) : 141-3
- 108. REUBI , KVOLS , WASER , NAGORNEY , HEITZ , CHARBONEAU , READING , MOERTEL**
Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoïds and islet cell carcinomas .
Cancer Res. 1990 Sep. 15 ; 50(18) : 5969-77
- 109. ROCHE**
Tumeurs endocrines du pancréas .
Editions techniques , Encycl. Med. Chir. (Paris) , Radiodiagnostic IV
33 656 A¹⁰ ; 1991 : 14p.

110. ROSCH , LIGHTDALE , BOTET , BOYCE , SIVAK , YASUDA , HEYDER , PALAZZO , DANCYGIER , SCHUSDZIARRA

Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography (see comments) .

N. Engl. J. Med. 1992 Jun. 25 ; 326(26) : 1721-6

111. ROTHMUND

Localization of endocrine pancreatic tumours .

Br. J. Surg. 1994 Feb. ; 81(2) : 164-6

112. ROTHMUND , STINNER , ARNOLD

Endocrine pancreatic carcinoma .

Eur. J. Surg. Oncol. 1991 Apr. ; 17(2) : 191-9

113. ROUGIER , OLIVEIRA , DUCREUX , THEODORE , KAC , DROZ

Metastatic carcinoïd and islet cell tumours of the pancreas : a phase II trial of the efficacy of combination chemotherapy with 5-fluorouracil , doxorubicin and cysplatin .

Eur. J. Cancer 1991 ; 27(11) : 1380-2

114. SALTZ , KEMENY , SCHWARTZ , KELSEN

A phase II trial of alpha-interferon and 5-fluorouracil in patients with advanced carcinoïd and islet cell tumors .

Cancer 1994 Aug. 1 ; 73(3) : 958-61

115. SALTZ , TROCHANOWSKI , BUCKLEY , HEFFERMAN , NIEDZWIECKI , TAO , KELSEN

Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of fonctionnal and non fonctionnal neuro-endocrine tumors .

Cancer 1993 Jul. 1 ; 72(2) : 244-8

116. SCHWARTZ , MUNFAKH , ZWENG , STRODEL , LEE , THOMPSON

Non functioning cystic neuro-endocrine neoplasms of the pancreas .

Surgery 1994 May ; 115(5) : 645-9

- 117. SHAW , VANCE , GEISINGER , MARSHALL**
Islet cell neoplasms . A fine needle aspiration cytology study with immunohistochemical correlation .
Am. J. Clin. Pathol. 1990 Aug. ;94(2) : 142-9
- 118. STOKES , STUART , CLOUSE**
Hepatic arterial chemoembolization for metastatic endocrine tumors .
J. Vasc. Interv. Radiol. 1993 May-Jun. ;4(3) : 341-5
- 119. SYMPOSIUM**
Tumeurs malignes endocriniennes non sécrétantes du pancréas .
Lyon Chir. 1975 ; 71 : 278-88
- 120. TAKESHITA , FURUI , MAKITA , YAMAUCHI , IRIE , TSUCHIYA , KUSANO , OHTOMO**
Cystic islet cell tumors : radiologic findings in three cases .
Abdom. Imaging 1994 May-Jun. ; 19(3) : 225-8
- 121. TENNVALL , LJUNGBERG , AHREN , GUSTAVSSON , NILLSON**
Radiotherapy for unresectable endocrine carcinomas .
Eur. J. Surg. Oncol. 1992 Feb. ; 18(1) : 73-6
- 122. THOENI , BLANKENBERG**
Pancreatic imaging . Computed tomography and magnetic resonance imaging .
Radiol. Clin. North Am. 1993 Sep. ; 31(5) : 1085-113
- 123. TRAUTMANN , NEUHAUS , LENZE , BENNING R. , BENNING M. , DENLER , BRUNS , JOSEPH , ARNOLD**
The role of somatostatin analogs in the treatment of endocrine gastro-intestinal tumors .
Horm. Metab. Res. Suppl. 1993 ; 27 : 24-7
- 124. UDELSMAN , YEO , HRUBAN , PITT , NIEDERHUBER , COLEMAN , CAMERON**
Pancreatico-duodenectomy for selected pancreatic endocrine tumors .
Surg. Gynecol. Obstet. 1993 Sep. ; 177(3) : 269-78

- 125. VALLOT , BONFILS , MIGNON , LEWIN**
Endocrinologie digestive pratique . Bases pratiques et théoriques
Editions Fournier et Thylmer ; 1992
- 126. VAN-DAM , WOLFE**
Pancreatic endocrine tumors -- seek and ye shall find .
Gastroenterology 1992 Dec. ; 103(6) : 1982-4
- 127. VAN-EYCK , BRUINING , REUBI , BAKKER , OEI , KRENNING ,
LAMBERTS**
Use of isotope-labeled somatostatin analogs for visualisation of islet cell tumors
World J. Surg. 1993 Jul.-Aug. ; 17(4) : 444-7
- 128. VASSILOPOULOU-SELLIN , AJANI**
Islet cell tumors of the pancreas .
Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1994 Mar. ; 23(1) : 53-65
- 129. VENKATESH , ORDONEZ , AJANI , SCHULTZ , HICKLEY , JOHNSTON ,
SAMAAN**
Islet cell carcinoma of the pancreas : a study of 98 patients .
Cancer 1990 Jan. 15 ; 65(2) : 354-7
- 130. WATASE , SAKON , MONDEN , MIYOSHI , TONO , ICHIKAWA , KUBOTA ,
SHIOZAKI , OKUDA , OKAMURA**
A case of splenic vein occlusion caused by intraveinuous tumor thrombus of non
functionning islet cell carcinoma .
Surg. Today 1992 ; 22(1) : 62-5
- 131. WEIL**
Ultrasonographie en pathologie digestive .
Editions Vigot (3ème édition) ; 1985 : 439
- 132. WILLIAMS , SIEBENMAN , SOBIN**
Types histologiques des tumeurs endocriniennes .
Classification internationale des tumeurs . OMS , 23 ; 57-62

133. YAMAGUCHI , ENJOJI

Endocrine neoplasms of the pancreas : a clinico-pathologic study of 24 cases
and immunohistochemical remarks .

Surg. Today 1992 ; 22(4) : 305-12

134. YAMATA , KOMOTO , NAITO , TSUKAMOTO , MITAKE

Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of islet cell tumors .

J. Ultrasound Med. 1991 May ; 10(5) : 271-6

135. YEO , WANG , ANTHONY , CAMERON

Surgical experience with pancreatic islet cell tumors .

Arch. Surg. 1993 Oct. ; 128(10) : 1143-8

136. ZAFISAONA , MESEURE , BUTORI C. , BUTORI P.

Les tumeurs endocrines pancréatiques silencieuses . A propos de 5 observations

Sem. Hôp. Paris 1988 ; 64 : 1159-65

137. ZEIGER , SHAWKER , NORTON

Use of intra-operative ultrasonography to localize islet cell tumors .

World. J. Surg. 1993 Jul.-Aug. ; 17(4) : 448-54

TABLE DES SCHEMAS , FIGURES ET TABLEAUX

N° 1	Schéma du pancréas , vue antérieure.....	p. 19
N° 2	Les rapports du pancréas . Coupe frontale.....	p. 20
N° 3	Les rapports du pancréas . Coupe horizontale passant par L1.....	p. 21
N° 4	Schéma de la vascularisation du pancréas.....	p. 22
N° 5	Les principales hormones du système endocrinien digestif.....	p. 28
N° 6	Caractéristiques morphologiques courantes des cellules endocrines du pancréas.....	p.35
N° 7	Schéma d'une cellule endocrine.....	p. 36
N° 8	Caractéristiques des cellules du système A.P.U.D.....	p. 42
N° 9	Les cellules du groupe gastro-intestinal , pancréatique et respiratoire....	p. 44
N° 10	Observation n°1 . Echographie abdominale.....	p. 56
N° 11	Observation n°1 . Scanner abdominal avec injection.....	p. 56
N° 12	Observation n°1 . Lavement baryté.....	p. 57
N° 13	Observation n°1 . Examen anatomo-pathologique (nésidioblastome).....	p. 57
N° 14	Observation n°1 . Radiographie des deux mains de face.....	p. 58
N° 15	Observation n°1 . Examen anatomo-pathologique d'une nouure.....	p. 58
N° 16	Observation n°2 . Echographie abdominale (syndrome tumoral).....	p. 61
N° 17	Observation n°2 . Echographie abdominale (hémopéritoine).....	p. 61

N° 18	Observation n°2 . Examen anatomo-pathologique.....	p. 62
N° 19	Observation n°3 . Echographie abdominale.....	p. 65
N° 20	Observation n°3 . Pièce opératoire.....	p. 65
N° 21	Observation n°4 . Scanner abdominal avec injection.....	p. 68
N° 22	Observation n°4 . Artériographie coeliaque.....	p. 68
N° 23	Observation n°4 . Examen anatomo-pathologique.....	p. 69
N° 24	Observation n°4 . Etude immuno-histochimique (chromogranine A).....	p. 69
N° 25	Observation n°4 . Etude immuno-histochimique (sérum anti-glucagon)..	p. 70
N° 26	Conduite de l'examen antomo-pathologique d'une pièce opératoire.....	p. 74
N° 27	Strcutures histologiques des tumeurs endocrines . Classification de SogaetTawasa.....	p.76
N° 28	Topographie et retentissement clinique des tumeurs non fonctionnelles dupancréasendocrine.....	p.81
N° 29	Mode de présentation des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine.....	p.81
N° 30	Concentration plasmatique des principales hormones.....	p. 85
N° 31	Schématisation des différents types de pancréatectomie.....	p. 105
N° 32	Effets secondaires , surveillance et contre-indications de la streptozotocine.....	p.109
N° 33	Effets secondaires , surveillance et contre-indications du 5-fluoro-uracile.....	p.110

- N° 34 Actions de la somatostatine sur le système gastro-entéro-pancréatique.....p.112
- N° 35. Mécanismes de régulation de la croissance cellulaire par l'interféron alpha.....p.115

TABLE DES MATIERES

	Pages
PLAN.....	1
I. INTRODUCTION.....	6
II. RAPPELANATOMIQUE.....	8
1. Situation et moyens de fixité.....	9
2. Direction.....	9
3. Forme, couleur, consistance.....	9
4. Dimensions et poids.....	9
5. Configuration et rapports.....	10
5. 1. La tête du pancréas.....	10
5. 1. 1. Face antérieure.....	10
5. 1. 2. Face postérieure.....	11
5. 1. 3. Circonférence.....	11
5. 2. Le col du pancréas.....	11
5. 3. Le corps du pancréas.....	12
5. 3. 1. Face antérieure.....	12
5. 3. 2. Face postérieure.....	13
5. 3. 3. Face inférieure.....	13
5. 3. 4. Les bords.....	13
5. 4. La queue du pancréas.....	14
6. Conduits excréteurs du pancréas.....	14
6. 1. Le canal de Wirsung.....	14
6. 2. Le canal de Santorini.....	15
6. 3. Les canaux secondaires.....	15
6. 4. Structure des canaux excréteurs.....	15
7. Vaisseaux et nerfs du pancréas.....	15
7. 1. Les artères.....	15
7. 2. Les veines.....	16

7. 3. Les lymphatiques.....	16
7. 4. Les nerfs.....	16
8. Notions d'anatomie fonctionnelle du pancréas endocrine.....	17
8. 1. L'insuline.....	17
8. 2. Le glucagon.....	17
8. 3. La somatostatine.....	17
8. 4. Le polypeptide pancréatique	18
III. HISTORIQUE.....	23
IV. DEFINITIONS.....	29
1. Existence d'une sécrétion.....	30
1. 1. Tumeurs sécrétantes ou fonctionnellement actives.....	30
1. 2. Tumeurs silencieuses.....	30
1. 3. Tumeurs non fonctionnelles.....	30
2. Nature de la sécrétion de la tumeur.....	31
2. 1. Tumeurs orthocrines.....	31
2. 2. Tumeurs paracrines.....	31
2. 3. Tumeurs multicrines.....	31
V. RAPPELS HISTO-EMBRYOLOGIQUES - NOTION DE SYSTEME	
APUD.....	32
1. Embryologie du pancréas endocrine.....	33
2. Histologie du pancréas endocrine normal.....	33
2. 1. Caractéristiques morphologiques générales des cellules endocrines.....	36
2. 2. Les données de la microscopie photonique.....	36
2. 2. 1. Les cellules B ou bêta.....	36
2. 2. 2. Les cellules A à glucagon.....	37
2. 2. 3. Les cellules D à somatostatine.....	37
2. 2. 4. Les cellules PP.....	38
2. 3. Les données de la microscopie électronique.....	38
2. 3. 1. Ultrastructure des cellules B.....	38
2. 3. 2. Ultrastructure des cellules A.....	39
2. 3. 3. Ultrastructure des cellules D.....	39
2. 3. 4. Ultrastructure des cellules PP.....	39

2. 4. Caractéristiques histochimiques et immuno-histochimiques	
des cellules endocrines.....	39
2. 4. 1. Les colorations argentiques.....	39
2. 4. 2. Les réactions immuno-histochimiques.....	40
3. Notions de système A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).....	40
3. 1. Des cellules claires de Feyrter aux APUD cells de Pearse.....	41
3. 2. Concept embryologique du système APUD.....	41
3. 3. Physiologie du système A.P.U.D.....	46
3. 4. La pathologie tumorale du système APUD : les apudomes.....	47
V. DENOMINATION ACTUELLE DES TUMEURS ENDOCRINES DU PANCREAS.....	48
1. Rappel de la classification générale des tumeurs pancréatiques selon l'OMS.....	49
2. Terminologie actuellement admise.....	50
VII. OBSERVATIONS PERSONNELLES.....	51
1. Observation n°1.....	52
2. Observation n°2.....	59
3. Observation n°3.....	63
4. Observation n°4.....	66
VIII. LES TUMEURS NON FONCTIONNELLES DU PANCREAS ENDOCRINE ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES , ANATOMO-PATHOLOGIQUES , DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES.....	71
1. Epidémiologie.....	72
2. Anatomie pathologique.....	73
2. 1. Conduite de l'examen histologique.....	73
2. 2. Caractères macroscopiques d'ensemble.....	73
2. 3. Microscopie optique.....	75
2. 4. Microscopie électronique.....	77
2. 5. Apport de l'immuno-histochimie.....	77
2. 6. Critères histologiques de malignité des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine.....	79

3. Clinique.....	80
3. 1. Altération de l'état général.....	80
3. 2. Les douleurs abdominales.....	80
3. 3. L'ictère.....	80
3. 4. La palpation d'une masse abdominale.....	80
3. 5. Manifestations plus rares.....	82
3. 6. Découverte fortuite.....	82
4. Biologie.....	82
4. 1. Les examens biologiques courants.....	82
4. 1. 1. L'hémogramme.....	82
4. 1. 2. Les tests hépatiques.....	83
4. 1. 3. Stéatorrhée , créatorrhée.....	83
4. 1. 4. La glycorégulation.....	83
4. 2. Les dosages hormonaux.....	83
4. 2. 1. Les dosages sanguins.....	83
4. 2. 2. Les dosages tissulaires.....	85
4. 3. Les marqueurs tumoraux.....	86
4. 3. 1. L'énolase neurone-spécifique.....	86
4. 3. 2. La chromogranine A.....	86
4. 3. 3. La synaptophysine.....	87
4. 3. 4. Autres marqueurs.....	88
5. Imagerie.....	89
5. 1. Le cliché d'abdomen sans préparation.....	89
5. 2. L'échographie pré-opératoire.....	89
5. 3. L'échographie per-opératoire.....	90
5. 4. L'écho-endoscopie.....	91
5. 5. La tomodensitométrie.....	92
5. 6. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire.....	94
5. 7. L'artériographie coelio-mésentérique.....	95
5. 8. La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique.....	96
5. 9. La scintigraphie à la somatostatine marquée.....	97
5. 9. 1. Technique.....	97
5. 9. 2. Acquisition des données.....	98
5. 9. 3. Interprétation.....	98

5. 9. 4. Résultats.....	99
5. 10. Autres investigations radiologiques.....	99
6. Traitement des tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine.....	100
6. 1. Le traitement chirurgical.....	100
6. 1. 1. Critères de résecabilité.....	100
6. 1. 2. Chirurgie curative.....	102
6. 1. 3. Chirurgie palliative.....	104
6. 2. Le traitement médical.....	108
6. 2. 1. La chimiothérapie conventionnelle.....	108
6. 2. 2. Les analogues de la somatostatine.....	111
6. 2. 3. L'interféron leucocytaire humain.....	114
6. 3. Place de la radiothérapie.....	115
7. Evolution, pronostic.....	115
8. Problèmes diagnostiques.....	117
8. 1. Les neuropathies endocriniennes multiples de type 1 (NEM 1).....	117
8. 2. Les autres tumeurs pancréatiques.....	119
8. 3. Autres problèmes diagnostiques.....	120
IX. CONCLUSION.....	121
X. BIBLIOGRAPHIE.....	123
TABLE DES SCHEMAS , FIGURES ET TABLEAUX.....	142
TABLE DES MATIERES.....	145

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.

COPIE LASER COULEUR
SOTIPLAN - 2 bis, avenue Garibaldi - 87000 LIMOGES
Tél. 55 79 53 00

BON A IMPRIMER N° 65

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME D'AUTEUR

Quatre observations de tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine sont rapportées .

Ces observations et la revue de la littérature sont l'occasion , après un rappel anatomique et historique , de discuter le concept de tumeur non fonctionnelle du pancréas endocrine et de système endocrinien diffus .

La dénomination actuelle étant précisée , les aspects épidémiologiques , anatomo-pathologiques , diagnostiques et thérapeutiques sont envisagés .

L'apport de l'immuno-histochimie et des techniques modernes d'imagerie permet une caractérisation plus précise et un diagnostic plus précoce de ces tumeurs dont le pronostic , meilleur que celui des adénocarcinomes du pancréas exocrine , justifie un traitement plus agressif , résolument chirurgical .

MOTS CLES :

- Tumeur non fonctionnelle
- pancréas endocrine
- système A.P.U.D.