

Dr Fidélina Bonnet-Serrano^{1,2}, Dr Gaëlle Lethielleux³, Pr Sébastien Gajoux⁴, Dr Marie-Odile North⁵, Pr Benoît Terris⁶, Pr Jean Guibourdenche², Pr Jérôme Bertherat^{1,3}

¹Institut Cochin, ²INSERM U1016, ³CNRS UMR 8104, ⁴Paris Descartes University, Paris France, ⁵Hormonal biology laboratory, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France, ⁶Département of endocrinology, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Cochin Hospital, Paris, France, ⁷Department of genetics, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Cochin Hospital, Paris, France, ⁸Department of anatomopathology, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Cochin Hospital, Paris, France

Introduction

L'insulinome est la plus fréquente des tumeurs endocrines pancréatiques fonctionnelles mais reste une pathologie rare avec une incidence de moins de 5 millions de cas par an. La principale manifestation clinique est l'hypoglycémie, survenant volontiers le matin, à jeun. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de niveaux d'insuline et de peptide C élevés, inadaptés en regard de l'hypoglycémie.

L'insulinome est le plus souvent sporadique mais peut, dans 5% des cas, s'intégrer dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM1), avec une prévalence importante des formes multiples dans ce contexte. Un seul cas d'insulinome multiple hors contexte de NEM1 a été rapporté (Babic an al., *JCEM*, 2016). La patiente, âgée de 66 ans, avait présenté pendant un an des épisodes répétés de malaises confusionnels, améliorés par le resucrage. L'épreuve de jeûne et l'imagerie fonctionnelle ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT étaient en faveur du diagnostic d'insulinome. La patiente bénéficia d'une pancréatectomie distale élargie, dont l'examen histologique révéla 4 tumeurs neuroendocrines bien différenciées sécrétant de l'insuline.

Nous rapportons ici deux cas d'insulinome multiple survenant hors contexte de NEM1 et caractérisés par une présentation clinico-biologique atypique.

Clinique

Cas n° 1 : le 1^{er} cas était un homme, âgé de 51 ans, présentant régulièrement des malaises 40 à 50 minutes après le petit-déjeuner, associés à des symptômes neuroglucopéniques (vision floue, sensation de faiblesse généralisée). Les malaises pouvaient récidiver plus tard dans la matinée ou dans l'après-midi, volontiers favorisés par l'ingestion de glucides ou l'activité physique.

Cas n° 2 : Le 2^{ème} cas était une femme, âgée de 69 ans, qui décrivait des malaises récurrents depuis 2 mois, régressant après une période de repos sans resucrage. Un des malaises s'était manifesté sous la forme d'une crise d'agitation aiguë, concomitante d'une hypoglycémie sévère à 1,56 mmol/L.

Biologie

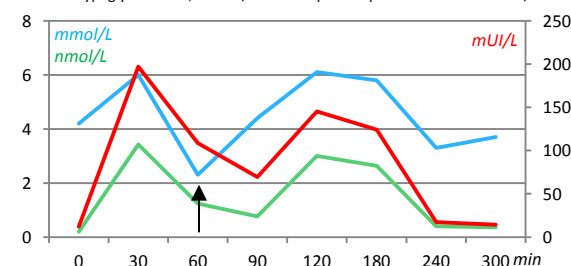
Légende : Glycémie veineuse (mmol/L) — C-peptide (nmol/L) — Insuline (mUI/L)

↑ Hypoglycémie symptomatique

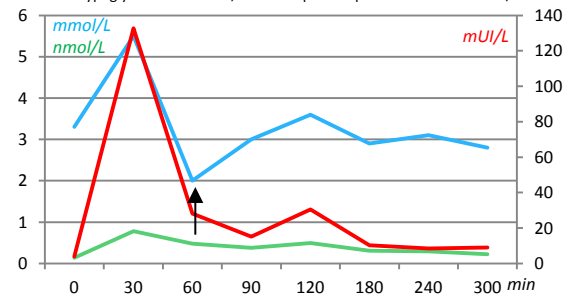
Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

Les deux patients présentèrent une réponse paradoxale à l'HGPO avec survenue d'une hypoglycémie.

Cas n° 1 : hypoglycémie à 2,3 mmol/L au T60 après un pic d'insuline à 197 mUI/L au T30.

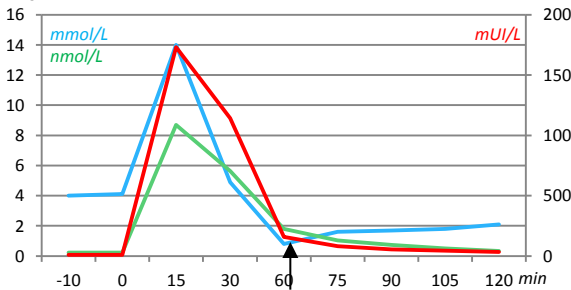


Cas n° 2 : hypoglycémie à 2 mmol/L au T60 après un pic d'insuline à 133 mUI/L au T30.



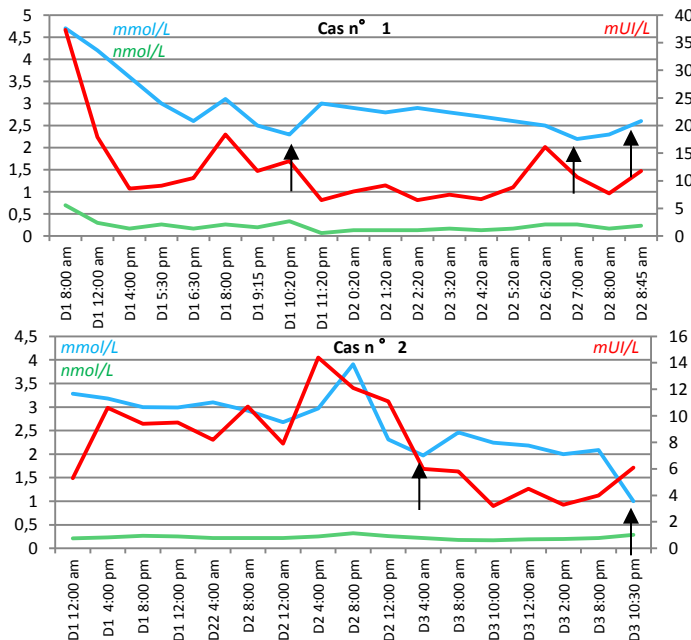
Hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HGIV)

Seul le cas n° 1 bénéficia d'une HGIV, la réponse fut encore plus marquée que par voie orale avec une hypoglycémie sévère à 0,8 mmol/L, après un pic très élevé d'insuline à 1730 mUI/L au T15.



Epreuve de jeûne

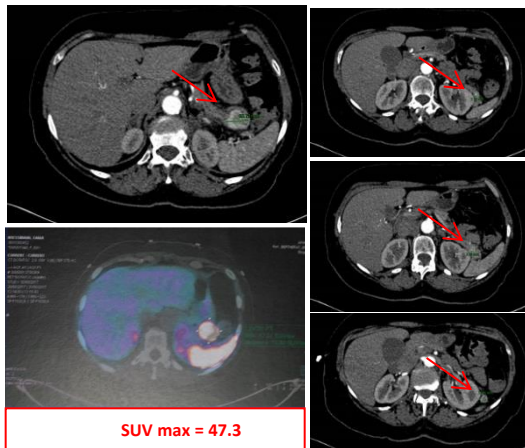
Les deux patients présentèrent également des épisodes d'hypoglycémie typiques au cours de l'épreuve de jeûne, en regard de niveaux d'insuline et de peptide C élevés inadaptés, confirmant ainsi l'hyperinsulinisme endogène.



Imagerie

Cas n° 1 : L'IRM pancréatique identifia 4 lésions caudales mesurant de 3,5 à 12mm de grand axe. Deux d'entre elles furent confirmées par l'octroscanner.

Cas n° 2 : L'IRM pancréatique identifia également 4 lésions caudales, mesurant de 8 à 30 mm de grand axe. Chacune des 4 lésions fut confirmée au TEP-DOTATOC (octroscanner négatif).



Cas n° 2
TDM pancréatique & TEP-DOTATOC

Histologie

L'histologie confirma la présence de 4 tumeurs neuroendocrines bénignes dans les deux cas.

Cas n° 1 : Les 4 tumeurs étaient positives pour l'immunomarquage insuline, confirmant le diagnostic d'insulinome multiple.

Cas n° 2 : Trois des 4 tumeurs (toutes sauf le nodule principal de 30mm) étaient positives pour l'immunomarquage insuline, confirmant également le diagnostic d'insulinome multiple.

Génétique

Cas n° 1 : Aucune mutation identifiée dans le gène *MEN1* ou dans les autres gènes impliqués dans l'hyperinsulinisme (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *HNF4A* and *HNF1A*).

Cas n° 2 : Aucune mutation identifiée dans le gène *MEN1*.

Conclusion

Ces deux cas semblent appartenir à une nouvelle entité diagnostique d'insulinome multiple non-syndromique. Les premiers symptômes apparaissent après l'âge de 50 ans, sous la forme de malaises hypoglycémiques atypiques, volontiers post-prandiaux. Le substrat organique de ces manifestations repose sur des lésions caudales pancréatiques positives en imagerie fonctionnelle basée sur l'expression des récepteurs à la somatostatine. La recherche d'une altération moléculaire permettra peut-être d'avancer dans la caractérisation de cette nouvelle entité.