

Prise en charge de l'insulinome malin : approche multimodale et nouvelles thérapeutiques

P. BALTZINGER, E. FASCIGLIONE, C. CANEL, M-C. DALMAS, M-C. TAQUET, F. LUCA, B. GOICHOT

Service de médecine interne, endocrinologie, Hôpital de Hautepierre, CHU de Strasbourg

Introduction : l'insulinome malin (IM) est une tumeur neuro endocrine (TNE) pancréatique rare dont l'incidence est de 1 à 4 cas par million d'habitants. Sa prise en charge reste palliative avec pour objectifs le contrôle du syndrome sécrétoire et du syndrome tumoral. Les dernières années ont vu le développement de nouvelles thérapeutiques conduisant à privilégier des approches multimodales. Nous analysons les stratégies suivies chez 9 patients du CHU de STRASBOURG.

Résultats : 9 patients (5 femmes / 4 hommes) ont été suivis entre mai 2004 et août 2017 pour IM. Sauf mention contraire les résultats sont exprimés en médiane (min-max).

4 patients ont présenté une TNE initialement non fonctionnelle (TNE-NF) avec évolution secondaire vers un phénotype sécrétant. Le délai médian entre le diagnostic de TNE et l'apparition avérée d'une sécrétion inappropriée d'insuline était de 6,44 années (3,16 - 9,34). Chez ces patients l'âge médian au diagnostic de TNE non sécrétante était de 59,4 années (42,2 - 70,8) et l'âge médian à l'apparition de la sécrétion était de 65,4 années (51,5 - 74,8). Ces patients ont bénéficié de 4,5 lignes de traitement (4 - 7). 3 patients sur 4 sont décédés avec une survie médiane de 5,9 années (5,5 - 9,3).

5 patients ont présenté un IM d'emblée (TNE-IM). L'âge médian au diagnostic était de 65,1 années (52,8 - 79,4). Ces patients ont bénéficié de 4 lignes de traitements (1 - 5). 3 patients sur 5 sont décédés avec une survie médiane de 2,15 années (0,07 - 3,50).

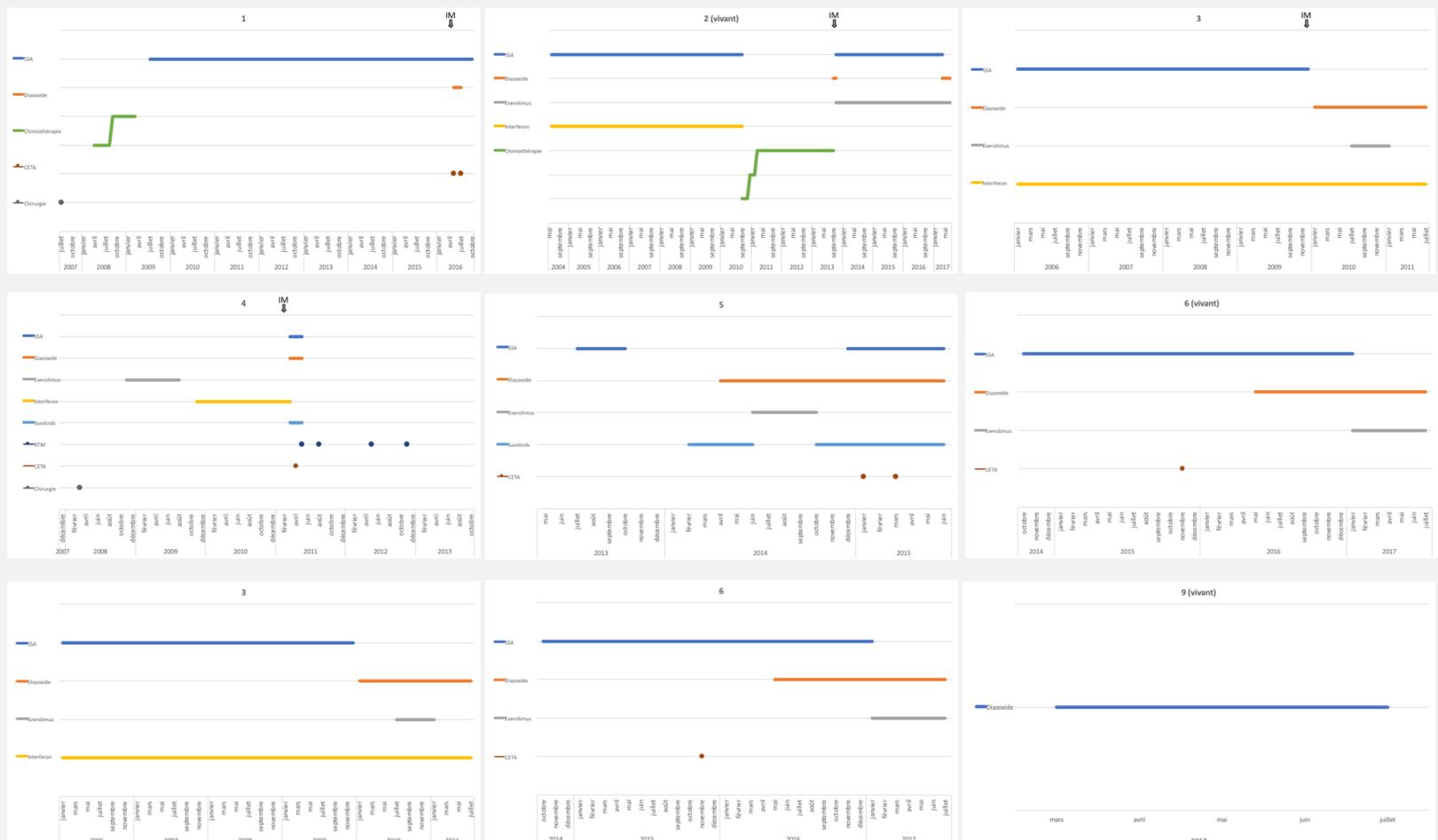
Concernant les valeurs biologiques au moment du diagnostic, dans le groupe TNE-NF la glycémie médiane était de 0,5 g/L (0,38 - 0,55) avec une insulinémie en regard de 23,6 mUI/L (7,73 - 79,7). La concentration médiane de peptide C était de 4,5 µg/L (2,2 - 11) et celle de pro-insuline était de 100 (75,4 - 107). Le taux médian de chromogranine A était de 771,5 µg/L (496 - 48100).

Dans le groupe TNE-IM la glycémie médiane était de 0,27 g/L (0,19 - 0,34) avec une insulinémie médiane au même moment de 39,7 mUI/L (27,5 - 74). La concentration de peptide C en regard était de 9,5 µg/L (2,08 - 17) et celle de pro-insuline était de 113 mUI/L (95,1 - 174). L'HbA1c n'était disponible que chez 2 patients (4,8 et 5,6 %). Le taux médian de chromogranine A était de 858 µg/L (43 - 18300).

TNE-NF	Sexe	Age au diagnostic (ans)	Année de diagnostic	Métastase	Ki67 (%)	Grade OMS	Age au décès (ans)
1	H	60	mai-16	foie + os	15	G2	69
2	F	42	septembre-13	foie	1	G1	NA
3	F	71	décembre-09	foie + os	3	G2	76
4	F	59	février-11	foie + os	10	G2	65
TNE-IM							
5	H	65	mai-13	foie	15	G2	67
6	H	78	octobre-14	foie	7	G2	NA
7	H	60	novembre-09	foie + os + péritoine	30	G3	64
8	F	79	août-05	foie	NC	NC	79
9	F	53	mars-17	foie	5	G2	NA

TNE-NF	Glycémie (g/L)	Insuline (mUI/L)	Pro insuline (mUI/L)	Peptide C (µg/L)	HbA1c (%)	Chromogranine A (µg/L)
1	0,55	79,7	100	11	ND	590
2	0,46	7,73	ND	2,2	ND	953
3	0,38	20,5	75,4	3,7	ND	496
4	0,45	26,6	107	5,3	ND	48100
Médiane	0,5	23,6	100,0	4,5	ND	771,5
TNE-IM						
5	0,27	27,5	95,1	4	4,8	858
6	0,19	36,3	113	17	ND	181
7	0,22	60,4	ND	9,5	ND	18300
8	0,34	74	174	9,78	5,6	4040
9	0,33	39,7	ND	2,08	ND	43
Médiane	0,27	39,7	113	9,5	5,2	858

Description des stratégies thérapeutiques utilisées chez 9 patients atteints d'insulinome malin



- SSA
- Diazoxide
- Everolimus
- Interferon
- Sunitinib
- Chimiothérapie
- RTM
- CETA
- Chirurgie

RTM : Radiothérapie Métabolique
CETA : Chimio-Embolisation Trans-Artérielle

Discussion : l'analyse de notre série de patients montre l'importante hétérogénéité inter-individuelle tant dans l'évolution que dans la prise en charge thérapeutique en accord avec la littérature. Les analogues de la somatostatine sont largement utilisés, à visée anti-sécrétoire surtout. La chimiothérapie a été utilisée chez deux patients mais avant le diagnostic d'insulinome malin. Les thérapies ciblées comme l'évérolimus sont aussi fréquemment prescrite, en raison de l'efficacité sur le syndrome tumoral et l'important effet hyperglycémiant. La chimio-embolisation hépatique permet une approche complémentaire, loco-régionale, avec un impact sur le volume tumoral et l'hypersécrétion hormonale qui est intimement liée à celui-ci. De plus, sa morbi-mortalité est réduite et son accès aisé en CHU. Enfin, la place de la radiothérapie métabolique est encore à déterminer mais les résultats en sont prometteurs comme chez le patient 4 chez qui elle a permis l'arrêt de toute autre thérapeutique sans récurrence d'hypoglycémie et en maintenant une rémission morphologique. Mais son accès reste limité et une sélection préalable des patients est nécessaire.

Une approche multi-modale à la fois systémique et loco-régionale est donc nécessaire afin d'atteindre le contrôle tumoral et sécrétoire. La définition de stratégie prenant en compte l'hétérogénéité de ces patients devrait permettre d'améliorer la survie de nos patients mais est rendue difficile par la rareté de cette pathologie.