

Bilan diagnostique essentiel

Insulinome: rare, mais inconfondable

Lukas Storz^{a*}, médecin diplômé; Dr méd. Rubén Fuentes Artilles^{a*}; PD Dr méd. Silke Potthast^b; KD Dr méd. Sonia Frick^a

Spital Limmattal, Schlieren: ^a Medizinische Klinik; ^b Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie

* Co-premiers auteurs

Contexte

Bien que l'insulinome soit rare, il s'agit de l'une des tumeurs neuroendocrines pancréatiques sécrétantes les plus fréquentes [1]. Il représente la principale cause d'hypoglycémie hyperinsulinémique endogène chez les patientes et patients non diabétiques et son incidence est de 1–4 cas par million de personnes par an, avec un pic entre 40 et 50 ans [2]. Le lien entre une hyperinsulinémie et une tumeur fonctionnelle des cellules des îlots pancréatiques a déjà été établi en 1927 par William J. Mayo, célèbre chirurgien américain et fondateur de la Mayo Clinic, aujourd'hui mondialement connue [3]. Jusqu'à 10% des cas sont associés à une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), en particulier chez les patientes et patients jeunes.

Le diagnostic de l'insulinome repose classiquement sur la triade de Whipple. Celle-ci associe une glycémie <3 mmol/l documentée, des symptômes de neuroglycopenie et une régression immédiate des manifestations cliniques après l'administration de glucose [4]. Cependant, le tableau clinique, en particulier celui de la neuroglycopenie, peut être variable. Il peut aller de la confusion, des troubles de la concentration et des paresthésies jusqu'aux troubles du comportement et aux convulsions [5]. Pour cette raison, la confirmation du diagnostic d'insulinome nécessite, outre la triade de Whipple, la réalisation d'un test de tolé-

rance au glucose oral (TTGO) et d'une épreuve de jeûne de 72 heures [6].

Nous présentons ci-après le cas d'un jeune patient, afin de souligner la nécessité et l'utilité d'un bilan diagnostique minutieux.

Description du cas

Anamnèse

Un patient de 28 ans s'est présenté en urgence en raison d'une absence passagère, de sueurs froides, de tremblements et d'une sensation de faiblesse générale depuis le matin même. Il a fait état d'épisodes récurrents de ce type depuis une dizaine d'années, plus fréquents en périodes de jeûne. Le jour de sa présentation, il avait aussi mangé pour la première fois très tard.

Le patient a souffert de tachycardies paroxystiques à l'âge de 17 ans. Dans le cadre d'un examen électrophysiologique, celles-ci avaient été attribuées à une tachycardie par réentrée intranodale (TRIN) et n'étaient plus survenues après l'ablation. Lors des examens pré-interventionnels, aucune anomalie neurologique n'avait été constatée à l'époque, mais les analyses de laboratoire avaient révélé une glycémie basse. Celle-ci n'avait toutefois pas fait l'objet d'investigations plus poussées. Les épisodes symptomatiques actuels et antérieurs se distinguaient nettement de ceux de la TRIN. Auparavant, le patient avait mesuré – avec le

lecteur de glycémie de sa grand-mère – des valeurs allant jusqu'à 2,6 mmol/l au minimum. La consommation de nourriture ou de boissons sucrées entraînait à chaque fois un soulagement rapide. En outre, il a pris 5 kg au cours des trois dernières années.

L'anamnèse systémique était vierge, le patient ayant notamment indiqué qu'il n'avait pas de symptômes grippaux, de symptômes B ou de maladie endocrinologique.

Examen clinique

Le patient était orienté dans tous les modes, hémodynamiquement stable, afébrile et dans un état nutritionnel normal. Il n'y avait pas d'anomalies à l'examen clinique.

Résultats

Le seul résultat pathologique dans les analyses de laboratoire était une glycémie basse de 3,8 mmol/l. L'hémoglobine, les paramètres inflammatoires, la créatinine, les électrolytes, la thyroïdostimuline (TSH) et l'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) étaient normaux. L'électrocardiogramme (ECG) a montré un rythme sinusal normocarde avec des durées normales, sans signe de trouble de la dépolarisation ou de la repolarisation.

Diagnostic

Après hydratation intraveineuse et consommation de jus d'orange et de pain aux urgences,

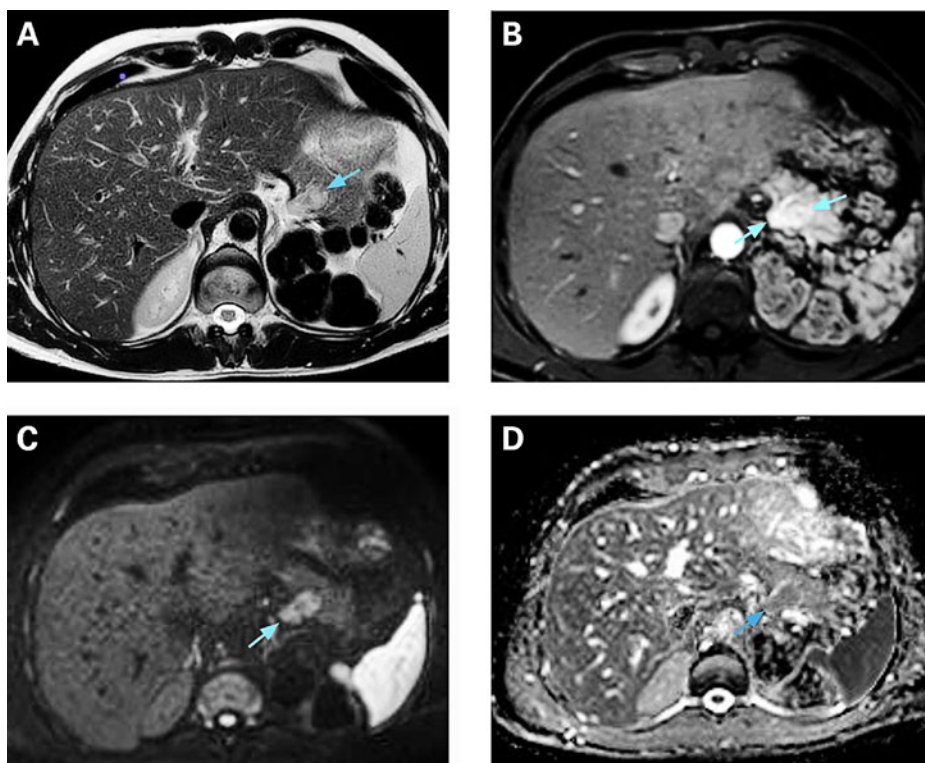


Figure 1: Imagerie par résonance magnétique du pancréas, coupes transversales: **A)** Séquence SPIR-MVXD pondérée en T2: masse hypervascularisée (2,6 × 1,8 cm) au niveau dorsal dans la queue du pancréas (flèche), bien compatible avec une néoplasie neuroendocrine. Aucun ganglion lymphatique hypertrophié décelable. **B)** Séquence Dixon en phase artérielle: de façon correspondante, masse hypervascularisée prenant fortement le contraste en phase artérielle dans la queue du pancréas (flèches). **C, D)** Séquence pondérée en diffusion (**C:** B800 et **D:** CDA): mise en évidence d'une diffusion restreinte au niveau de la masse dans la queue du pancréas (flèche). CDA: coefficient de diffusion apparent; MVXD: MultiVane XD; SPIR: Spectral Presaturation with Inversion Recovery.

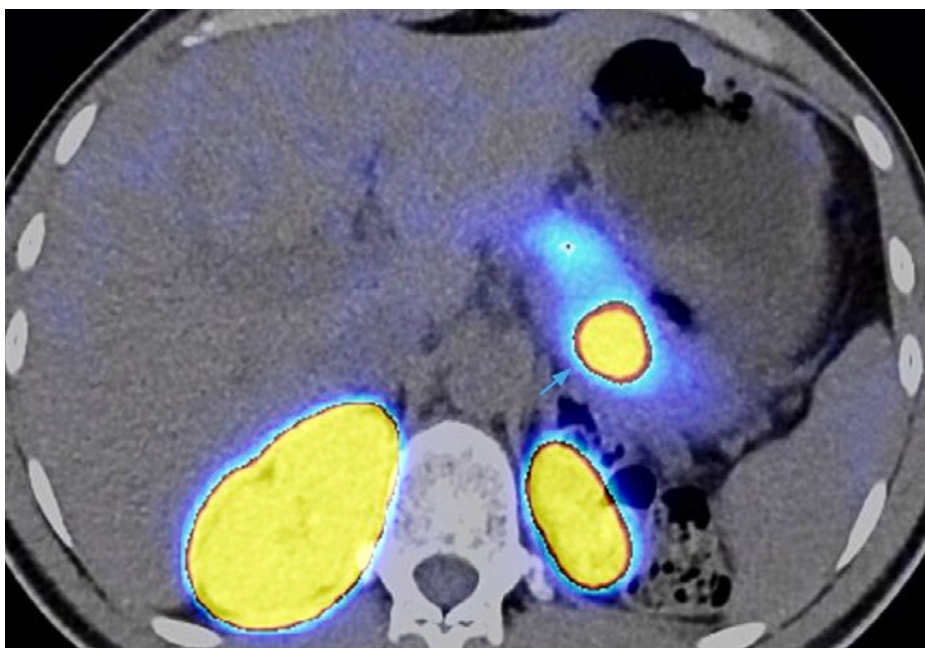


Figure 2: TEP-TDM à l'exendine-4 (analogue du GLP-1) de l'abdomen, coupe transversale: masse captant fortement l'exendine-4 marquée au ^{68}Ga dans la queue du pancréas, avec croissance en partie exophytique. En raison de l'excrétion rénale et de la réabsorption tubulaire importante de l'exendine-4 marquée au ^{68}Ga , on observe également une forte accumulation dans les reins. GLP-1: glucagon-like peptide 1; TEP-TDM: tomographie par émission de positons-tomodensitométrie.

les symptômes cliniques ont complètement régressé. La glycémie est montée à 6,8 mmol/l. Le patient a ensuite fait l'objet d'une hospitalisation élective pour un TTGO suivi d'une épreuve de jeûne de 72 heures. Cette dernière était pathologique et a été interrompue après 18 heures en raison de symptômes adrénergiques et d'une neuroglycopenie (baisse de 29 à 23 points au Mini Mental Status et de 7 à 4 points au test de la montre).

À ce moment-là, le patient présentait une hypoglycémie de 1,8 mmol/l, un taux d'insuline de 52 pmol/l et un taux de peptide C de 0,4 nmol/l. L'insuline était donc trop élevée par rapport à la glycémie. Le peptide C, également élevé, qui aurait été abaissé en cas d'apport exogène d'insuline, indiquait une composante endogène de l'hyperinsulinémie. Le β -hydroxybutyrate, en tant que marqueur de substitution de la cétogenèse, s'élevait à 729 $\mu\text{mol/l}$ après 18 heures, ce qui était trop bas; il aurait dû augmenter plus fortement en cas d'épreuve de jeûne normale, du fait d'une sécrétion d'insuline inhibée en conséquence ainsi que d'une lipolyse et d'une cétogenèse contre-régulatrices [7].

Après administration intraveineuse de glucose, les manifestations cliniques ont à nouveau complètement régressé. Une hypoglycémie auto-induite a été exclue à trois reprises (aux urgences, au moment de l'hospitalisation et après l'interruption de l'épreuve de jeûne) par un test sérologique du peptide C et des sulfonylurées. De même, le cortisol basal était normal le lendemain de l'épreuve de jeûne, ce qui a permis d'exclure un déficit en cortisol comme cause de l'hypoglycémie.

En raison d'une triade de Whipple observée à deux reprises et d'une épreuve de jeûne pathologique avec hypoglycémie hyperinsulinémique endogène, un insulinome a été fortement suspecté.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'abdomen a été réalisée comme examen complémentaire. Elle a révélé une masse hyperintense en pondération T2, prenant fortement le contraste en phase artérielle, d'une taille de 2,6 × 1,8 cm, dans la queue du pancréas. De plus, la masse présentait une diffusion restreinte (fig. 1).

Les insulinomes expriment principalement les récepteurs du «glucagon-like peptide 1» (GLP-1) et peuvent donc être localisés au moyen de la tomographie par émission de positons-tomodensitométrie (TEP-TDM) à l'exendine-4 (analogue du GLP-1), avec une sensibilité de >97% [8]. À l'échelle mondiale, les premiers clichés de ce type ont été réalisés à l'Hôpital universitaire de Bâle, y compris les clichés préopératoires du patient (fig. 2). Le patient présentait une zone de prise de

Le cas particulier

contraste de GLP-1 unique de 2,8 cm dans la queue du pancréas, sans signe d'infiltration ou de métastase.

Traitement

Le patient a été transféré dans un hôpital central pour une pancréatectomie gauche laparoscopique avec conservation de la rate, avec échographie pancréatique intra-opératoire et résection d'une rate accessoire. L'intervention a été un succès et l'évolution postopératoire s'est déroulée sans complications.

Évolution

L'examen histologique de la pièce de résection a révélé une tumeur solide unifocale sur le bord caudo-dorsal du pancréas, dans la région de la queue du pancréas, avec des distances délimitées par rapport aux marges de résection du pancréas.

Le patient s'est très bien rétabli après l'intervention et a indiqué par la suite qu'il avait beaucoup plus d'énergie qu'avant; il se plaignait uniquement d'une tolérance réduite à l'alcool. Lors du contrôle final, il lui a été conseillé de se soumettre à un test génétique pour la NEM1, en particulier s'il souhaitait avoir des enfants.

Discussion

L'insulinome, décrit pour la première fois il y a près d'un siècle, reste une maladie rare, qui peut néanmoins être diagnostiquée rapidement grâce à une anamnèse approfondie et des examens appropriés. Les résultats de la pathologie peuvent se résumer par les associations de 90% suivantes: 90% sont des adénomes solitaires, 90% d'entre eux sont bénins, 90% d'entre eux ont un diamètre <2 cm et 90% sont localisés dans le pancréas [9]. Dans le cas de notre patient, une association rapide lors de la première présentation aux urgences, des investigations diagnostiques complémentaires réalisées sans délai en milieu hospitalier et le transfert immédiat vers un hôpital central après confirmation du diagnostic ont permis de garantir une prise en charge optimale. Il convient de souligner que les symptômes de la neuroglycopenie selon la triade de Whipple sont absolument essentiels. En outre, face à toute hypoglycémie inexpliquée aux urgences, il faut déterminer directement l'insuline et le peptide C ainsi que la glycémie veineuse. Si la régulation inadéquate peut déjà être démontrée aux urgences, il est possible de renoncer à l'épreuve de jeûne de 72 heures dans le cadre d'une hospitalisation, permettant ainsi d'économiser du temps et des ressources.

Le vieux adage médical «ce qui est fréquent est fréquent, ce qui est rare est rare» a toute sa

L'essentiel pour la pratique

- La triade de Whipple indique un insulinome: symptômes de neuroglycopenie, glycémie <3 mmol/l et régression immédiate des manifestations cliniques après administration de glucose.
- Devant toute hypoglycémie inexpliquée aux urgences, l'insuline, le peptide C et la glycémie veineuse doivent être déterminés.
- Le diagnostic est confirmé par un test de tolérance au glucose oral (TTGO) et une épreuve de jeûne de 72 heures.
- Les hypoglycémies auto-induites par sulfonurées doivent être exclues.
- En particulier chez les personnes de <30 ans, il convient de vérifier la présence d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1).

raison d'être et permet d'affiner l'approche clinique. Toutefois, la rareté ne doit pas être négligée – nos patientes et patients nous en seront reconnaissants.

Correspondance

Lukas Storz
Institut für Anästhesiologie
Stadspital Zürich
Birmensdorferstrasse 497
CH-8055 Zürich
lukas.storz[at]stadspital.ch

Remerciements

Nous tenons à remercier le PD Dr méd. Freitag de la clinique de médecine nucléaire de l'Hôpital universitaire de Zurich pour les clichés de TEP-TDM et leur interprétation.

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Sada A, Habermann EB, Szabo Yamashita T, Thompson GB, Lyden ML, Foster TR, et al. Comparison Between Sporadic and Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Associated Insulinoma. *J Am Coll Surg*. 2022;235(5):756–63.
- 2 De Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):183–8.
- 3 Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*. 2010;6(2):229–37.
- 4 Valente LG, Antwi K, Nicolas GP, Wild D, Christ E. Clinical presentation of 54 patients with endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia: a neurological chameleon (observational study). *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14682.
- 5 Fayyaz F, Reardon MF, Byrne L. Insulinoma as a cause of seizure-like activity and spontaneous hypoglycaemia. *BMJ Case Rep*. 2023;16(1):e250799.

- 6 Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1144–52.
- 7 Vella A. Insulinoma [Internet]. 01.12.2022 [consulté le 21.02.2023]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/insulinoma>
- 8 Antwi K, Fani M, Heye T, Nicolas G, Rottenburger C, Kaul F, et al. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2318–27.
- 9 Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829–37.



Lukas Storz, médecin diplômé
Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren



Dr méd. Rubén Fuentes Ariles
Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren