



HAL
open science

Intérêt de l'imagerie dans le diagnostic et la prise en charge des tumeurs pancréatiques en médecine vétérinaire : état des lieux et comparaison avec la médecine humaine

Ludovic Davy

► **To cite this version:**

Ludovic Davy. Intérêt de l'imagerie dans le diagnostic et la prise en charge des tumeurs pancréatiques en médecine vétérinaire : état des lieux et comparaison avec la médecine humaine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04795108

HAL Id: dumas-04795108

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04795108v1>

Submitted on 21 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2024 - Thèse n° 31

**INTÉRÊT DE L'IMAGERIE DANS LE DIAGNOSTIC ET LA
PRISE EN CHARGE DES TUMEURS PANCREATIQUES EN
MEDECINE VETERINAIRE : ETAT DES LIEUX ET
COMPARAISON AVEC LA MEDECINE HUMAINE**

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue

publiquement devant

l'UFR de Médecine

de l'Université de

Nantes le

09.07.2024

par

Ludovic DAVY

Sous la direction de

Nora BOUHSINA

Président du jury : Monsieur Eric FRAMPAS, Professeur des universités – Praticien Hospitalier

Membres du jury : Madame Nora BOUHSINA, maître de conférence en imagerie à ONIRIS,

Rapporteuse

Madame Catherine IBISH, maître de conférence en oncologie à

ONIRIS,

Assesseure

Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'AlimentResponsable : **Emmanuel JAFFRES** – Adjointe : **Frédérique NGUYEN**

Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (Pr émérite) Marc GOGNY (Pr émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAUVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC) Emmanuel JAFFRES (MC)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)

Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé PubliqueResponsable : **Raphaël GUATTEO** – Adjoint : **Jean-Michel CAPPELIER**

Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségoène CALVEZ 5(Pr) Aurélien MADOUASSE (MC) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr émérite) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC)

Département DSC Sciences cliniques		
Responsable : Catherine IBISCH – Adjoint : Marion FUSELLIER		
Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (MC Stagiaire)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMSTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (AERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) Francis FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)

Département GPA Génie des procédés alimentaires		
Responsable : Sébastien CURET-PLOQUIN – Adjointe : Vanessa JURY		
Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	

Département MSC Management, statistiques et communication		
Responsable : Samira ROUSSELIERE – Adjointe : Véronique CARIOU		
Mathématiques, statistiques, informatique	El Mostafa QANNARI (Pr émérite) Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC stagiaire)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,
PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,
HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens.
Cont. : Enseignant Contractuel

Remerciements :

À Monsieur Eric Frampas,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse,
Sincères remerciements.

À Madame Nora Bouhsina,
Maitre de conférences en imagerie à ONIRIS
Pour m'avoir proposé ce sujet, pour avoir été disponible tout au long de ce travail, et
pour avoir été d'une grande aide dans la compréhension de certaines notions
d'imagerie.
Sincères remerciements.

À Catherine Ibish,
Maître de conférences en oncologie à ONIRIS
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour tous vos enseignements aux
cours de ces dernières années.
Sincères remerciements.

Table des matières

LISTE DES ANNEXES	9
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	18
1. GENERALITES SUR LES TUMEURS PANCREATIQUES	19
1.1 LE PANCREAS, UN ORGANE COMPLEXE COMPOSE DE DEUX PARTIES	19
1.1.1 <i>L'anatomie du pancréas canin</i>	19
1.1.2 <i>L'anatomie du pancréas humain</i>	20
1.1.3 <i>La partie endocrine du pancréas</i>	21
1.1.4 <i>La partie exocrine du pancréas</i>	23
1.2 GENERALITES SUR LES TUMEURS PANCREATIQUES	24
1.2.1 <i>Les étapes d'apparitions des tumeurs</i>	24
1.2.2 <i>Aspect génétique des cancers pancréatiques</i>	26
1.2.3 <i>Épidémiologie des tumeurs pancréatiques</i>	27
1.2.4 <i>Aspect morphologique et cytologique</i>	30
1.2.5 <i>Environnement cellulaire</i>	31
1.3 L'INSULINOME	32
1.3.1 <i>Épidémiologie</i>	32
1.3.2 <i>Comportement tumoral et aspect cytologique</i>	32
1.3.3 <i>Physiopathologie</i>	34
1.3.4 <i>Signes cliniques</i>	34
1.3.5 <i>Méthode de diagnostic hors imagerie</i>	35
1.3.6 <i>Traitement</i>	37
1.3.7 <i>Pronostics</i>	39
1.4 LE GLUCAGONOME	41
1.4.1 <i>Épidémiologie</i>	41
1.4.2 <i>Comportement tumoral et aspect cytologique</i>	41
1.4.3 <i>Physiopathologie</i>	42
1.4.4 <i>Signes cliniques</i>	43
1.4.5 <i>Méthode de diagnostic hors imagerie</i>	45
1.4.6 <i>Traitement</i>	45
1.4.7 <i>Pronostic</i>	46
1.5 LE GASTRINOME	47
1.5.1 <i>Épidémiologie</i>	47
1.5.2 <i>Comportement tumoral et aspect cytologique</i>	47
1.5.3 <i>Physiopathologie</i>	49
1.5.4 <i>Signes cliniques</i>	50
1.5.5 <i>Méthode de diagnostic hors imagerie</i>	50
1.5.6 <i>Traitement</i>	51
1.5.7 <i>Pronostic</i>	53
1.6 L'ADENOCARCINOME PANCREATIQUE	54
1.6.1 <i>Épidémiologie</i>	54
1.6.2 <i>Comportement tumoral et aspect cytologique</i>	55
1.6.3 <i>Physiopathologie</i>	56
1.6.4 <i>Signes cliniques</i>	57
1.6.5 <i>Méthode de diagnostic hors imagerie</i>	57
1.6.6 <i>Traitement</i>	58
1.6.7 <i>Pronostics</i>	60
2. ÉTAT DES LIEUX DE L'APPORT DES TECHNIQUES D'IMAGERIE DANS L'ETUDE DES TUMEURS PANCREATIQUES EN MEDECINE VETERINAIRE CHEZ LES CHIENS	61

2.1	EXPLORATION DU PANCREAS CANIN SAIN PAR LES DIFFERENTES MODALITES D'IMAGERIE	61
2.1.1	<i>La radiographie du pancréas chez le chien</i>	61
2.1.2	<i>L'échographie du pancréas chez le chien</i>	61
2.1.3	<i>L'examen tomодensitométrique du pancréas chez le chien</i>	65
2.1.4	<i>L'examen par résonance magnétique du pancréas chez le chien</i>	68
2.2	EXPLORATION PAR LES DIFFERENTES MODALITES D'IMAGERIE DES TUMEURS PRIMAIRES PANCREATIQUES EN MEDECINE VETERINAIRE	69
2.2.1	<i>Exploration par les différentes modalités d'imagerie de l'insulinome en médecine vétérinaire</i> ...	69
2.2.1.1	Utilisation de la radiographie pour la détection des insulinomes canins	69
2.2.1.2	Utilisation de l'échographie pour la détection des insulinomes canins	70
2.2.1.3	Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des insulinomes canins	71
2.2.1.4	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des insulinomes canins 77	
2.2.1.5	Utilisation de la scintigraphie pour la détection des insulinomes canins	79
2.2.2	<i>Exploration des glucagonomes par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire</i> 79	
2.2.2.1	Utilisation de la radiographie pour la détection des glucagonomes canins	79
2.2.2.2	Utilisation de l'échographie pour la détection des glucagonomes canins	79
2.2.2.3	Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des glucagonomes canins ...	79
2.2.2.4	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des glucagonomes canins 80	
2.2.2.5	Utilisation de la scintigraphie pour la détection des glucagonomes canins	80
2.2.3	<i>Exploration des gastrinomes pancréatiques par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire</i>	81
2.2.3.1	Utilisation de la radiographie pour la détection des gastrinomes canins	81
2.2.3.2	Utilisation de l'échographie pour la détection des gastrinomes canins	81
2.2.3.3	Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des gastrinomes canins	81
2.2.3.4	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des gastrinomes canins 81	
2.2.3.5	Utilisation de la scintigraphie pour la détection des gastrinomes canins	81
2.2.4	<i>Exploration des adénocarcinomes pancréatiques canaux par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire</i>	82
2.2.4.1	Utilisation de la radiographie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux canins	82
2.2.4.2	Utilisation de l'échographie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux canaux canins	82
2.2.4.3	Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux canins	83
2.2.4.4	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux canins	84
2.2.4.5	Utilisation de la scintigraphie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux canins	84
2.3	EXPLORATION PAR IMAGERIE DE L'INFILTRATION METASTATIQUE DES ORGANES CIBLES PAR UNE TUMEUR PANCREATIQUE EN MEDECINE VETERINAIRE	84
2.3.1	<i>Exploration de l'infiltration métastatiques des insulinomes par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire</i>	84
2.3.1.1	Utilisation de la radiographie pour la détection des métastases d'insulinomes	84
2.3.1.2	Utilisation de l'échographie pour la détection des métastases d'insulinomes	85
2.3.1.3	Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des métastases d'insulinomes 85	
2.3.1.4	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des métastases d'insulinomes	88
2.3.2	<i>Exploration de l'infiltration métastatiques des glucagonomes et gastrinomes par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire</i>	88
2.3.3	<i>Exploration de l'infiltration métastatique des adénocarcinomes canaux pancréatiques par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire</i>	89
2.3.3.1	Utilisation de la radiographie, de l'échographie et de l'imagerie par résonance magnétique pour la détection des métastases d'adénocarcinomes canaux pancréatiques	89
2.3.3.2	Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des métastases d'adénocarcinomes canaux pancréatiques	89
2.4	SUIVI PAR IMAGERIE DES TUMEURS PANCREATIQUES EN MEDECINE VETERINAIRE	90

3. COMPARAISON DE L'UTILISATION DES TECHNIQUES D'IMAGERIE DANS L'ETUDE DES TUMEURS PANCREATIQUES EN MEDECINE HUMAINE AVEC CELLES EN MEDECINE CANINE ET PERSPECTIVES ASSOCIEES..... 91

3.1	EXPLORATION DU PANCREAS HUMAIN SAIN PAR LES DIFFERENTES MODALITES D'IMAGERIE	91
3.1.1	<i>La radiographie du pancréas sain chez l'Homme</i>	91
3.1.2	<i>L'échographie du pancréas sain chez l'Homme et généralité d'utilisation dans le cadre de tumeurs pancréatiques</i>	91
3.1.2.1	L'échographie du pancréas sain chez l'Homme	92
3.1.2.2	Généralité de l'utilisation de l'échographie chez l'Homme sur les tumeurs pancréatiques, toutes tumeurs confondues	94
3.1.3	<i>L'examen tomодensitométrique du pancréas sain et généralités d'utilisation dans le cadre de tumeurs pancréatiques chez l'Homme.....</i>	95
3.1.3.1	L'examen tomодensitométrique du pancréas sain chez l'Homme	95
3.1.3.2	Généralité d'utilisation de l'examen tomодensitométrique chez l'Homme sur les tumeurs pancréatiques, toutes tumeurs confondues	96
3.1.4	<i>L'examen par résonance magnétique du pancréas sain et généralités d'utilisation dans le cadre de tumeurs pancréatiques chez l'Homme.....</i>	99
3.1.4.1	L'examen par résonance magnétique du pancréas sain chez l'Homme	99
3.1.4.2	Généralités de l'utilisation d'examen par résonance magnétique chez l'Homme sur les tumeurs pancréatiques, toutes tumeurs confondues.....	99
3.1.5	<i>Généralité de l'utilisation de la scintigraphie chez l'Homme sur les tumeurs pancréatiques, toutes tumeurs confondues</i>	100
3.2	EXPLORATION PAR LES DIFFERENTES MODALITES D'IMAGERIE DES TUMEURS PRIMAIRES PANCREATIQUES EN MEDECINE HUMAINE	101
3.2.1	<i>Exploration de l'insulinome par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine.....</i>	101
3.2.1.1	Utilisation de l'échographie pour la détection des insulinomes humains.....	101
3.2.1.2	Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des insulinomes humains ..	103
3.2.1.3	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des insulinomes humains	106
3.2.1.4	Utilisation de la scintigraphie pour la détection des insulinomes humains.....	107
3.2.1.5	Résumé de l'apport de l'imagerie dans le cadre du diagnostic par imagerie de l'insulinome chez l'Homme.....	107
3.2.2	<i>Exploration des glucagonomes par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine</i>	108
3.2.2.1	Utilisation de l'échographie pour la détection des glucagonomes humains.....	108
3.2.2.2	Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des glucagonomes humains	109
3.2.2.3	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des glucagonomes humains	110
3.2.2.4	Utilisation de la scintigraphie pour la détection des glucagonomes humains.....	110
3.2.2.5	Résumé de l'apport de l'imagerie dans le cadre du diagnostic par imagerie du glucagonome chez l'Homme.....	111
3.2.3	<i>Exploration des gastrinomes pancréatiques par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine</i>	111
3.2.3.3	Utilisation de l'échographie pour la détection des gastrinomes humains.....	111
3.2.3.4	Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des gastrinomes humains ..	113
3.2.3.5	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des gastrinomes humains	114
3.2.3.6	Utilisation de la scintigraphie pour la détection des gastrinomes humains.....	115
3.2.3.7	Résumé de l'apport de l'imagerie dans le cadre du diagnostic par imagerie du gastrinome chez l'Homme.....	115
3.2.4	EXPLORATION DES ADENOCARCINOMES PANCREATIQUES CANALAIRES PAR LES DIFFERENTES MODALITES D'IMAGERIE EN MEDECINE HUMAINE.....	116
3.2.4.3	Utilisation de l'échographie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canalaires humains	116
3.2.4.4	Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canalaires humains	119
3.2.4.5	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canalaires humains	121
3.2.4.6	Utilisation de la scintigraphie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canalaires humains	123

3.2.4.7	Résumé de l'apport de l'imagerie dans le cadre du diagnostic par imagerie des adénocarcinomes pancréatiques canaux chez l'Homme	123
3.3	EXPLORATION PAR IMAGERIE DE L'INFILTRATION METASTATIQUE DES ORGANES CIBLES PAR UNE TUMEUR PANCREATIQUE EN MEDECINE HUMAINE	123
3.3.1	<i>Exploration de l'infiltration métastatiques des insulinomes, gastrinomes et glucagonomes par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine.....</i>	123
3.3.1.1	Utilisation de l'échographie, de la tomодensitométrie et de la scintigraphie pour la détection des métastases d'insulinomes, gastrinomes et glucagonomes en médecine humaine	124
3.3.1.2	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des métastases d'insulinomes en médecine humaine.....	124
3.3.1.3	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des métastases de glucagonomes en médecine humaine	124
3.3.1.4	Utilisation l'examen par résonance magnétique pour la détection de métastases de gastrinomes en médecine humaine	124
3.3.2	<i>Exploration de l'infiltration métastatique des adénocarcinomes canaux pancréatiques par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine.....</i>	125
3.3.2.1	Utilisation de l'échographie pour la détection des métastases d'adénocarcinomes canaux pancréatiques en médecine humaine	125
3.3.2.2	Utilisation de la tomодensitométrie pour la détection des métastases d'adénocarcinomes canaux pancréatiques en médecine humaine	125
3.3.2.3	Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des métastases d'adénocarcinomes canaux pancréatiques en médecine humaine	125
3.4	SUIVI PAR IMAGERIE DES TUMEURS PANCREATIQUES EN MEDECINE HUMAINE.....	126
3.4.1	<i>Méthodes de suivi des gastrinomes par l'examen tomодensitométrique chez l'Homme.....</i>	127
3.4.2	<i>Méthodes de suivi des adénocarcinomes canaux pancréatiques par l'examen tomодensitométrique chez l'Homme.....</i>	127
3.5	PERSPECTIVES D'AMELIORATION DES PROTOCOLES VETERINAIRES	127
3.5.1	<i>Perspectives d'amélioration des protocoles de diagnostic de la tumeur primaire dans le cas d'insulinome chez le chien</i>	128
3.5.2	<i>Perspectives d'amélioration des protocoles de diagnostic de la tumeur primaire dans le cas de glucagonome chez le chien</i>	129
3.5.3	<i>Perspectives d'amélioration des protocoles de diagnostic de la tumeur primaire dans le cas de gastrinome chez le chien.....</i>	130
3.5.4	<i>Perspectives d'amélioration des protocoles de bilan d'extension des tumeurs neuroendocrines pancréatiques en médecine vétérinaire.....</i>	131
3.5.5	<i>Perspectives d'amélioration des protocoles de diagnostic de la tumeur primaire dans le cas d'adénocarcinome canalaire pancréatique chez le chien</i>	131
3.5.6	<i>Perspectives d'amélioration des protocoles de bilan d'extension des adénocarcinomes canaux pancréatiques en médecine vétérinaire.....</i>	132
	CONCLUSION :	133
	BIBLIOGRAPHIE	134
	ANNEXES	145

Liste des annexes

<i>Annexe 1 : Rôles des gènes et pourcentages d'apparition de mutations dans le cadre de la prédisposition aux tumeurs neuroendocrines multiples et sporadiques.....</i>	<i>145</i>
<i>Annexe 2 : Détails du microenvironnement cellulaire et moléculaire présent lors de néoplasies pancréatiques.....</i>	<i>146</i>
<i>Annexe 3 : Diagnostics différentiels de l'hypoglycémie chronique (autre l'insulinome) chez le chien et chez l'Homme, de l'hyperglucagonémie chez l'Homme, de l'érythème nécrolytique migrant chez le chien et de l'hypergastrinémie chez l'Homme ainsi que chez le chien.....</i>	<i>147</i>
<i>Annexe 4 : Résumé des méthodes de diagnostics biochimique du gastrinome et explication des protocoles de dosages.....</i>	<i>148</i>
<i>Annexe 5 : Annexe 5 : Détails de l'utilisation des inhibiteurs de la pompes à protons chez le chiens et chez l'Homme ainsi que des antihistaminique H2 chez le chien dans le traitement médical des gastrinomes.....</i>	<i>149</i>
<i>Annexe 6 : Mutation somatiques et germinales expliquant les étapes d'apparition d'un adénocarcinome pancréatique chez l'Homme.....</i>	<i>150</i>

Liste des figures

Figure 1 : Schéma du pancréas et de ses relations anatomiques avec les différents organes de la partie crâniale de la cavité abdominale chez le chien ⁶	20
Figure 2 : Schéma de l'anatomie du pancréas chez l'Homme sain (image extraite du site internet de Adnot Paquet).....	21
Figure 3 : Schéma représentant l'architecture fonctionnelle de la partie exocrine du pancréas, de l'aspect cellulaire à l'aspect macroscopique (Image extraite du site internet IHMC Cmap).....	24
Figure 4 : Diagramme en boîte différenciant les différents types de tumeurs neuroendocrines pancréatiques en fonction de leur différenciation et de leur taille cellulaire.....	28
Figure 5 : Coupes histologiques de tumeurs neuroendocrines pancréatiques au motif solide (A) et trabéculaire (B) ¹⁴	31
Figure 6 : Image histologique d'un pancréas de chien, colorée à l'éosine et à l'hématoxyline montrant des cellules néoplasiques d'insulinome arrangées en nid et séparées par du tissu nerveux légèrement fibrosé associé à de l'amyloïdose ⁷ . Grossissement x10, barre =20µm	33
Figure 7 : Traitement de la crise d'hypoglycémie induite par un insulinome chez le chien ^{11,27,50}	39
Figure 8 : Marquage immunohistochimique positif au glucagon chez un patient souffrant de glucagonome ⁶⁰ . Grossissement x400.....	42
Figure 9 : Lésions cutanées d'un chien atteint de glucagonome et d'érythème nécrolytique migrant ; hyperkératose croûteuse sur un membre pelvien d'un Labrador mâle castré de 6 ans	44
Figure 10 : Lésions cutanées d'un chien atteint de glucagonome et d'érythème nécrolytique migrant ; lésions érosives profondes, croûteuses et ulcérées associées à un érythème marqué du coude droit d'un Golden Retriever mâle castré de 11 ans ⁶⁴	44
Figure 11 : Cytologie d'un gastrinome pancréatique humain à la coloration à l'éosine ⁷⁷ . Barre = 40µm	48
Figure 12 : Histopathologie et immunohistochimie d'un nodule pancréatique chez un chien atteint de glucagonome pancréatique ⁷⁸ . Barre = 40 um.	49
Figure 13 : Démarche diagnostique lors de suspicion de gastrinome humain ^{71,81}	51
Figure 14 : Facteurs de risque d'apparition d'un adénocarcinome pancréatique canalaire chez l'Homme ²	55
Figure 15 : Schéma décisionnel de traitement des adénocarcinomes pancréatiques canaux humains.	59
Figure 16 : Schéma montrant les relations anatomiques entre le pancréas (en violet) et les autres organes de la cavité abdominale. Les positions de sondes présentes sur le schéma sont les recommandations pour évaluer le pancréas en échographie ¹⁰¹	62
Figure 17 : Images échographiques en mode B d'un pancréas canin sain ⁹⁴	63
Figure 18 : Images échographiques en mode B avec produit de contraste de coupes transversales du pancréas sain d'un Border Collie de 7 ans ⁶	64
Figure 19 : Images scanner multiphasique en coupes transversales de l'abdomen crânial au niveau de la 13eme vertèbre thoracique chez un Beagle sain ²⁸	66
Figure 20 : Images scanner multiphasique en coupes transversales de l'abdomen crânial d'une chienne entière American Bully de 2 ans (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris).....	67

Figure 21 : Coupes transversales de l'abdomen crânial d'un chien obtenues par résonance magnétique ¹⁰⁴	69
Figure 22 : Images échographiques en mode B montrant des nodules pancréatiques chez des chiens.....	70
Figure 23 : Image échographique en mode B avec injection de produit de contraste en phase artérielle chez un chien souffrant d'insulinome ²⁹	71
Figure 24 : Coupes transversales d'un scanner triple phase de l'abdomen crânial d'un chien atteint d'insulinome ⁷⁶	72
Figure 25 : Coupes transversales d'un scanner triple phase de l'abdomen crânial d'un chien atteint d'insulinome ⁷⁶	73
Figure 26 : Coupes transversales d'un scanner triple phase de l'abdomen crânial d'un chien	74
Figure 27 : Coupe transversale de l'abdomen crânial d'une chienne Bichon Maltais entière de 7 ans et 10 mois en phase artérielle (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris).....	75
Figure 28 : : Image transversale d'un scanner de l'abdomen crânial d'un chien croisé de 7 ans et 9 mois (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris).	75
Figure 29 : Coupe dorsale au scanner de l'abdomen d'un chien Bouvier Bernois entier de 8 ans (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris).	76
Figure 30 : Coupe transversale par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un chien en pondération T2 avec suppression de la graisse	77
Figure 31 : Images obtenues par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un chien présentant un insulinome pancréatique ⁶⁴	78
Figure 32 : Images par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un chien présentant un insulinome ⁶⁴	78
Figure 33 : Image scanner de l'abdomen crânial d'un chien en coupe transversale après l'injection de produit de contraste d'après Langer et al.	80
Figure 34 : Image échographique transverse du lobe droit du pancréas chez un chien ¹⁰¹	82
Figure 35 : Coupes transversales de l'abdomen crânial à l'examen tomodensitométrie d'une chienne croisée de 10 ans diagnostiquée d'un adénocarcinome pancréatique ⁸⁴	84
Figure 36 : Image échographique transabdominale d'un nœud lymphatique mésentérique chez un chien souffrant d'insulinome ¹⁰²	85
Figure 37 : Coupes transversales de l'abdomen crânial avec un scanner triple phase d'un chien croisé stérilisé de 8 ans souffrant d'insulinome métastaté ¹⁰⁵	86
Figure 38 : Coupe transversale de l'abdomen crânial d'une chienne bichon maltais entière de 7 ans et 10 mois en phase tardive (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris).....	87
Figure 39 : Coupe transversale centrée sur le foie d'un scanner de l'abdomen d'une chienne bichon maltais entière de 7 ans et 10 mois en phase artérielle (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris).....	87
Figure 40 : Coupes transversales de l'abdomen crânial en IRM d'un chien atteint d'insulinome métastaté ⁶⁴	88
Figure 41 : Coupes transversales de l'abdomen crânial en IRM d'un chien atteint d'insulinome métastaté ⁶⁴	88
Figure 42 : Coupe transversale au scanner de l'abdomen crânial d'une chienne croisée de 9 ans souffrant d'adénocarcinome pancréatique après l'injection de produit de contraste ⁸⁴	89
Figure 43 : Échographie transabdominale d'un pancréas sain d'un Homme ¹¹¹	92

Figure 44 : : Image échographique par endoscopie du pancréas chez un homme sain ¹¹³	94
Figure 45 : Échographie avec injection de produit de contraste chez un Homme mettant en évidence un nodule pancréatique ¹¹⁰	95
Figure 46 : Image tomодensitométrique transversale sans produit de contraste de l'abdomen crânial d'un humain.	96
Figure 47 : Image tomодensitométrique de l'abdomen, en coupe transversale, avant (A) et après (B et C) injection de produit de contraste, d'un pancréas sain chez un Homme.	96
Figure 48 : Images de l'abdomen crânial d'un humain obtenues grâce à de l'imagerie par résonance magnétique.	99
Figure 49 : Coupes longitudinales échographiques d'un pancréas d'un homme atteint de la maladie de Von Hippel-Lindau souffrant d'insulinome ¹²⁰	102
Figure 50 : Image échographique par endoscopie d'une masse pancréatique chez un Homme atteint d'insulinome ³⁸ . La masse apparaît hypoéchogène, légèrement hétérogène, bien délimitée (flèches blanches).	103
Figure 51 : Images tomодensitométriques en coupe transversale de l'abdomen crânial d'un homme atteint d'insulinome bénin ¹¹⁷	104
Figure 52 : Image tomодensitométrique transversale de l'abdomen crânial d'un humain atteint d'insulinome ⁴⁶	105
Figure 53 : Images tomодensitométriques multiphases transversales de l'abdomen crânial chez un patient atteint d'insulinome ¹²⁰	105
Figure 54 : Coupe transversale de l'abdomen crânial à l'examen par résonance magnétique d'un Homme atteint d'insulinome ³⁸	107
Figure 55 : Images tomодensitométriques de coupes transversales de l'abdomen crânial d'un patient souffrant de glucagonome ⁶⁰	109
Figure 56 : Coupes transversales de l'abdomen crânial à l'examen par résonance magnétique d'un patient atteint de glucagonome ⁶⁰	110
Figure 57 : Image endoscopique échographique du pancréas d'un Homme atteint d'un gastrinome pancréatique	112
Figure 58 : Image échographique par endoscopie du pancréas d'un patient atteint d'un gastrinome pancréatique et duodénal ¹¹⁴	113
Figure 59 : Images tomодensitométriques en coupe transversale d'un abdomen crânial d'une patiente de 38 ans atteinte du syndrome de Zollinger-Ellison dans un contexte de gène MEN1 muté ²⁵	114
Figure 60 : Images transversale par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un Homme atteint d'un gastrinome ¹⁰⁹	115
Figure 61 : Image échographique transabdominale du pancréas en coupe sagittale d'un Homme atteint d'adénocarcinome pancréatique canalaire ¹¹⁰	117
Figure 62 : Images échographiques transabdominale avec injection de produit de contraste du pancréas d'un Homme atteint d'adénocarcinome canalaire pancréatique ¹¹⁰	118
Figure 63 : Images échographiques par voie endoscopique de deux pancréas humains atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique ⁹⁵	119
Figure 64 : Coupes transversales tomодensitométriques de l'abdomen crânial d'un humain atteint d'un adénocarcinome pancréatique non résécable chirurgicalement ¹²⁶	120
Figure 65 : Coupes transversales tomодensitométriques de l'abdomen crânial d'un humain atteint d'un adénocarcinome pancréatique ¹²⁶ ..	121

Figure 66 : : Images obtenues avec de l'imagerie par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un humain atteint d'un adénocarcinome pancréatique canalaire ¹²⁶	122
Figure 67 : Images d'imagerie par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un humain atteint d'un adénocarcinome pancréatique canalaire ¹²⁶	122
Figure 68 : Coupes transversales tomодensitométriques avec injection de produit de contraste de l'abdomen crânial d'un homme atteint d'adénocarcinome pancréatique métastaté ¹²⁶	125
Figure 69 : Coupes transversales par résonance magnétique de l'abdomen crânial centrées sur le foie d'un homme de 65 ans atteint d'adénocarcinome pancréatique ⁹⁶	126

Liste des tableaux

Tableau 1 : Conditions d'établissement du grade des tumeurs pancréatiques endocrines d'après l'OMS.....	28
Tableau 2 : Classification de la 8eme édition de l'AJCC applicable aux tumeurs neuroendocrines pancréatiques et par extension aux carcinomes exocrines pancréatiques ²¹	29
Tableau 3 : Classification ENET pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques ^{19,22}	29
Tableau 4 : Les différents signes cliniques d'insulinome et leur pourcentage d'apparition chez le chien et chez l'Homme ^{27,33,44}	35
Tableau 5 : Modifications biochimiques généralement retrouvées en cas d'insulinome canin associées à leur explication possible.....	36
Tableau 6 : Moyenne de survie et temps moyen en euglycémie en fonction de la classification de l'insulinome et du traitement effectué chez le chien ^{8,33}	41
Tableau 7 : Les signes cliniques les plus fréquents lors de glucagonome chez l'Homme associés à leur pourcentage d'apparition ⁵⁹	43
Tableau 8 : Modifications biochimiques et hématologiques généralement présentes lors de glucagonome canin ⁵⁸	45
Tableau 9 : Critères de détermination de la résécabilité des adénocarcinomes pancréatiques chez l'Homme.....	58
Tableau 10 : Épaisseurs des différentes parties du pancréas sain du chien ¹⁰¹	63
Tableau 11 : Présentation des différentes séquences d'IRM et leurs utilités ^{39,70,73,95}	68
Tableau 12 : Signes indirects extra pancréatiques présents lors d'examen scanner ainsi leur pourcentage d'apparition lors de carcinome de la partie exocrine du pancréas dans l'espèce canine ⁸⁴	83
Tableau 13 : Protocole d'imagerie du pancréas par le scanner multi détecteur ^{70,73,96}	97
Tableau 14 : Comparaison des sensibilités de détection d'insulinome par l'échographie transabdominale sans produit de contraste en médecine humaine. .	101
Tableau 15 : Comparaison des sensibilités de détection d'insulinome au scanner en médecine humaine en fonction du type de scanner utilisé, de la taille tumorale et de la cohorte.....	106
Tableau 16 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des insulinomes (masse de 16,7mm en moyenne et majoritairement bénigne) selon la méthode d'imagerie chez l'Homme.....	108
Tableau 17 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des glucagonomes (masse de 50 mm en moyenne et majoritairement maline) selon la méthode d'imagerie chez l'Homme. DND = Données non disponibles.....	111
Tableau 18 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des gastrinomes (masse de 10 à 30 mm en moyenne et majoritairement maligne) selon la méthode d'imagerie chez l'Homme. DND = Données non disponibles.....	116
Tableau 19 : Les différents signes indirects indicateurs de la présence d'un PDAC et leurs valeurs prédictives ^{22,70,85,88,126}	120
Tableau 20: Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des adénocarcinomes pancréatiques (masse majoritairement bénigne) selon la méthode d'imagerie chez l'Homme. DND = Données non disponibles.....	123
Tableau 21 : Avantages et inconvénients des différentes méthodes d'imagerie dans le cadre de la gestion des tumeurs pancréatiques ^{70,95}	128

Tableau 22 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des insulinomes (masse de 25 mm maximum et majoritairement maline) selon la méthode d'imagerie chez le chien. DND = Données non disponibles.....	129
Tableau 23 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des glucagonomes selon la méthode d'imagerie chez le chien. DND = Données non disponibles.....	130
Tableau 24 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des gastrinomes (petite masse majoritairement maligne) selon la méthode d'imagerie chez le chien. DND = Données non disponibles.....	130
Tableau 25 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des adénocarcinomes canauxaires pancréatiques selon la méthode d'imagerie chez le chien.	132

Liste des abréviations

GLP-1 = Glucagon-like peptide 1
GIP = Peptide inhibiteur gastrique
VEGF = Facteur de croissance vasculaire
EGF = Facteur de croissance épidermique
EGFR = Récepteur membranaire de l'EGF
PP = Polypeptide pancréatique
ADN = Acide désoxyribonucléique
NEM1 = Néoplasie endocrinienne multiple de type 1
VHL = Maladie de Von Hippel-Lindau
STC2 = Sclérose tubéreuse complexe
PanNET = Tumeur neuroendocrine pancréatique (Pancreatic Neuroendocrine Tumor)
PanNEC = Carcinome neuroendocrine pancréatique (Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma)
OMS = Organisation mondiale de la santé
ENETS = Société européenne des tumeurs neuroendocrines (European Neuroendocrine Tumor Society)
AJCC = Comité américains des cancers (American Joint Commission on Cancer)
UICC = Union international de contrôle des cancers (Union for International Cancer Control)
MEC = Matrice extracellulaire
CE = Cellules étoilées
MMP = Métalloprotéase de la matrice
uPA = Urokinase activateur du plasminogène
tPA = Activateur du plasminogène tissulaire
MCP = Protéine chimioattractante des monocytes
IL-1 ou 6 = Interleukine 1 ou 6
CRP = Protéine C réactive
VU = Valeur usuelle
PAL = Phosphatase alcaline
ASAT = Aspartate aminotransférase
ALAT = Alanine amino transférase
PO = Per os
SID = Une fois par jour
BID = Deux fois par jour
TID = Trois fois par jour
QID = Quatre fois par jour
DS = Durée de survie
TE = Temps en euglycémie
PDAC = Adénocarcinome pancréatique canalaire
VMS = Veine mésentérique supérieure
MET = Microenvironnement tumoral
PanIN = Néoplasie intra épithéliale pancréatique
IPMN = Néoplasie intra canalaire muqueuse pancréatique
AMS = Artère mésentérique supérieure
AH = Artère hépatique
AC = Artère coéliquale
VP = Veine porte
US = Échographie
EUS = Échographie endoscopique
CEUS = Échographie avec produit de contraste
SWI = Image pondérée en diffusion
ACD = Coefficient apparent de diffusion
MDCT = Scanner multidétecteur (Multidetector-row Computed Tomography)

NCCN = Réseau national sur la compréhension cancéreuse (National Comprehensive Cancer Network)
ESMO = Société européenne médicale oncologique (European Society for Medical Oncology)

Introduction

La médecine étant en constante évolution, la longévité moyenne des animaux de compagnies est également en augmentation drastique. Ceci peut-être en lien avec la médicalisation de plus en plus poussée des animaux de compagnie ainsi qu'avec l'augmentation de la qualité de diagnostic et de soins prodigués, en lien avec la demande et l'exigence croissante des propriétaires. Ceci entraîne donc une augmentation de la prévalence des différentes tumeurs, et donc a fortiori des tumeurs pancréatiques.

L'imagerie médicale est une qui est également en constante évolution avec l'apparition de nouvelles méthodes d'évaluation des organes ou la création de séquences innovantes afin de mettre en évidence des lésions difficilement identifiables avec les méthodes classiques.

Depuis toujours, la médecine vétérinaire s'est largement inspirée des prises en charge proposées en médecine humaine pour un très grand nombre d'affections, en particulier dans le domaine de la cancérologie. Ceci explique l'intérêt croissant des études comparatives et donc l'intérêt de cette étude ce jour.

Ce développement de la médecine comparée peut aussi être expliqué par le fait que le "Canine Genome Project" a décodé 99% du génome canin et a montré que les génomes canin et humain sont suffisamment similaires pour pouvoir transposer les découvertes scientifiques d'une espèce à l'autre. En effet, environ 19 000 gènes canins sont similaires ou orthologues aux gènes humains¹.

Le pancréas est un organe composé de différents types cellulaires qui a plusieurs fonctions dans l'organisme, en particulier il joue un rôle dans la digestion et la régulation de certaines hormones. Les affections pancréatiques, et notamment les tumeurs pancréatiques, ont donc une présentation clinique très variée. Les différents types de tumeurs (insulinome en priorité, adénocarcinome, glucagonome et gastrinome dans notre étude) sont donc diagnostiqués par de multiples examens biologiques, biochimiques, cliniques ou d'imagerie. Ces examens d'imagerie, en médecine vétérinaire, comprennent notamment la radiographie, l'échographie, l'examen par résonance magnétique et la tomодensitométrie. Dans le cas de tumeurs neuroendocrines, la scintigraphie pourrait aussi avoir un rôle en médecine vétérinaire, bien que peu disponible. En médecine humaine, ces méthodes de diagnostic sont aussi présentes avec, en plus, l'existence d'autres techniques d'imagerie (PET-scan, imagerie infrarouge...) que nous ne détaillerons pas ici du fait de la quasi absence d'utilisation de ces méthodes en médecine vétérinaire dans le cadre de la prise en charge des tumeurs pancréatiques.

L'objectif de cette étude bibliographique comparative est tout d'abord d'effectuer une synthèse des connaissances actuelles disponibles sur l'oncologie pancréatique humaine et canine en partant de la physiologie du pancréas et de la genèse des tumeurs pancréatiques jusqu'à l'épidémiologie, les signes cliniques et le diagnostic hors imagerie de ces tumeurs. Cette partie sera suivie d'un état des lieux de l'apport des différentes modalités d'imagerie en médecine canine dans le diagnostic et le suivi des tumeurs pancréatiques. Enfin, une dernière partie exposera les techniques d'imagerie utilisées en oncologie humaine auxquelles seront comparées ce qui est actuellement réalisé en oncologie vétérinaire afin d'évaluer les perspectives d'évolution des protocoles d'imagerie, ceci dans le but d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de ces tumeurs pancréatiques chez le chien.

1. Généralités sur les tumeurs pancréatiques

1.1 Le pancréas, un organe complexe composé de deux parties

Le pancréas est un organe composé de **deux types cellulaires**² : les cellules endocrines et les cellules exocrines qui sont les cellules majoritaires. Ces dernières sont responsables de la synthèse de certaines enzymes telles que des amylases, des protéases (trypsine, chymotrypsine, élastase...) et des lipases. À l'inverse, les cellules endocrines sont responsables de la synthèse des hormones (insuline, glucagon...).

1.1.1 L'anatomie du pancréas canin

Chez le chien, le pancréas est un organe en forme de V localisé dans la partie dorsale de l'abdomen, caudalement au foie, dans la **cavité péritonéale**. Il est séparé en **deux lobes** (droit et gauche) qui sont reliés par ce qui est appelé le **corps du pancréas** en formant l'angle pancréatique qui s'étend caudomédialement au pylore. Le lobe droit, en proximité avec le duodénum descendant, est aussi appelé la tête du pancréas chez l'Homme. Le lobe gauche est en contact avec le pylore et s'étend jusque dorsalement à la rate, il est aussi appelé queue du pancréas chez l'Homme. Le corps du pancréas est, quant à lui, à proximité de la partie crâniale du duodénum et au pylore³.

C'est un organe qui pèse environ 31 grammes selon une étude sur 76 chiens et mesure environ 25 cm⁴. Les relations entre les différents organes de la cavité abdominale sont représentées dans la Figure 1.

Le système canalaire du pancréas est composé de deux canaux excréteurs qui communiquent et sont entourés par du parenchyme pancréatique⁴. Chez l'adulte, le canal pancréatique principal draine le lobe droit du pancréas s'abouchant finalement dans la papille duodénale majeure, tandis que le canal pancréatique accessoire (le plus large des deux canaux) draine généralement le lobe gauche et s'abouche dans le duodénum au niveau de la papille duodénale mineure.

La vascularisation du lobe droit du pancréas est réalisée par la branche pancréatique des **artères pancréaticoduodénales crâniale et caudale** qui vont ensuite s'anastomoser dans le pancréas⁵. L'extrémité gauche du lobe gauche est, quant à elle, irriguée par la **branche pancréatique de l'artère splénique**. Le reste du lobe gauche est irrigué par quelques branches des **artères gastroduodénales et cœliaques**. L'**artère hépatique**, située le long du pancréas, participe à la vascularisation de cet organe⁵.

La **veine pancréaticoduodénale caudale** est la principale veine drainant le lobe droit, tandis que le lobe gauche est drainé par deux branches de la **veine splénique**. Enfin, la **veine pancréaticoduodénale crâniale** draine le reste du corps du pancréas⁴.

En termes d'innervation, la plupart des axones sympathiques proviennent du plexus cœliaque et atteignent l'organe en suivant les artères cœliaque et pancréaticoduodénale crâniale. Les axones vagues (et donc parasympathiques) atteignent le pancréas en courant le long de la branche splénique de l'artère cœliaque⁴.

Le liquide lymphatique du pancréas est drainé en majorité par le **nœud lymphatique pancréaticoduodénal**, mais une partie du drainage lymphatique est aussi assuré par les **nœuds lymphatiques hépatiques, spléniques et jéjunaux**⁴.

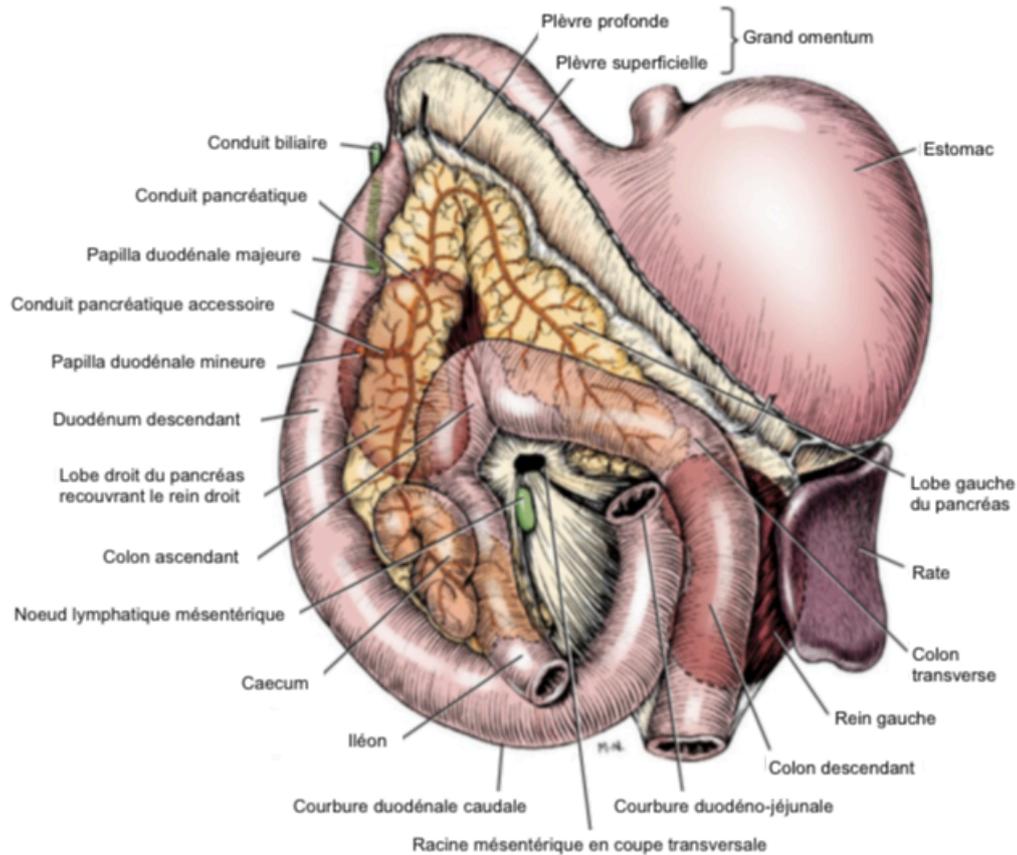


Figure 1 : Schéma du pancréas et de ses relations anatomiques avec les différents organes de la partie crâniale de la cavité abdominale chez le chien⁶

1.1.2 L'anatomie du pancréas humain

Dans l'espèce humaine, le pancréas est un organe situé dans la cavité **rétopéritonéale** qui pèse entre 100 et 500 grammes et mesure 15 à 25 cm de longueur. Il sécrète environ 1 kg de suc pancréatique par jour directement dans le duodénum via l'ampoule de Vater où le conduit pancréatique commun se confond avec le conduit biliaire commun.

Anatomiquement, le pancréas est en contact avec d'autres organes tels que la rate, l'estomac, le duodénum et le côlon. On le divise usuellement en trois parties, la **tête**, le **corps** et la **queue**. La région de la tête du pancréas est relativement plate et est située dans la première anse duodénale. La région de la queue, quant à elle, est en contact étroit avec le hile splénique et c'est la seule partie du pancréas qui contient des cellules produisant l'hormone pancréatique polypeptidique. La dernière région pancréatique (le corps) est de forme prismatique et est en relation directe avec les deux lobes pancréatiques.

L'approvisionnement en sang du pancréas est régi dans l'espèce humaine par les **artères inférieures et supérieures pancréaticoduodénales** ainsi que par l'**artère splénique**, tandis que le drainage veineux est réalisé par la **veine pancréaticoduodénale** ainsi que par la **veine pancréatique**. Enfin, les innervations sont réalisées par le plexus pancréatique, le ganglion coélique et le nerf vague^{2,7}. Les relations anatomiques et la vascularisation du pancréas sont explicitées dans la Figure 2.

Les nœuds lymphatiques drainant le corps et la queue du pancréas sont les **nœuds pancréaticospléniques**. Ceux drainant la tête sont les **nœuds lymphatiques pancréaticoduodénaux, mésentériques supérieurs et hépatiques**.

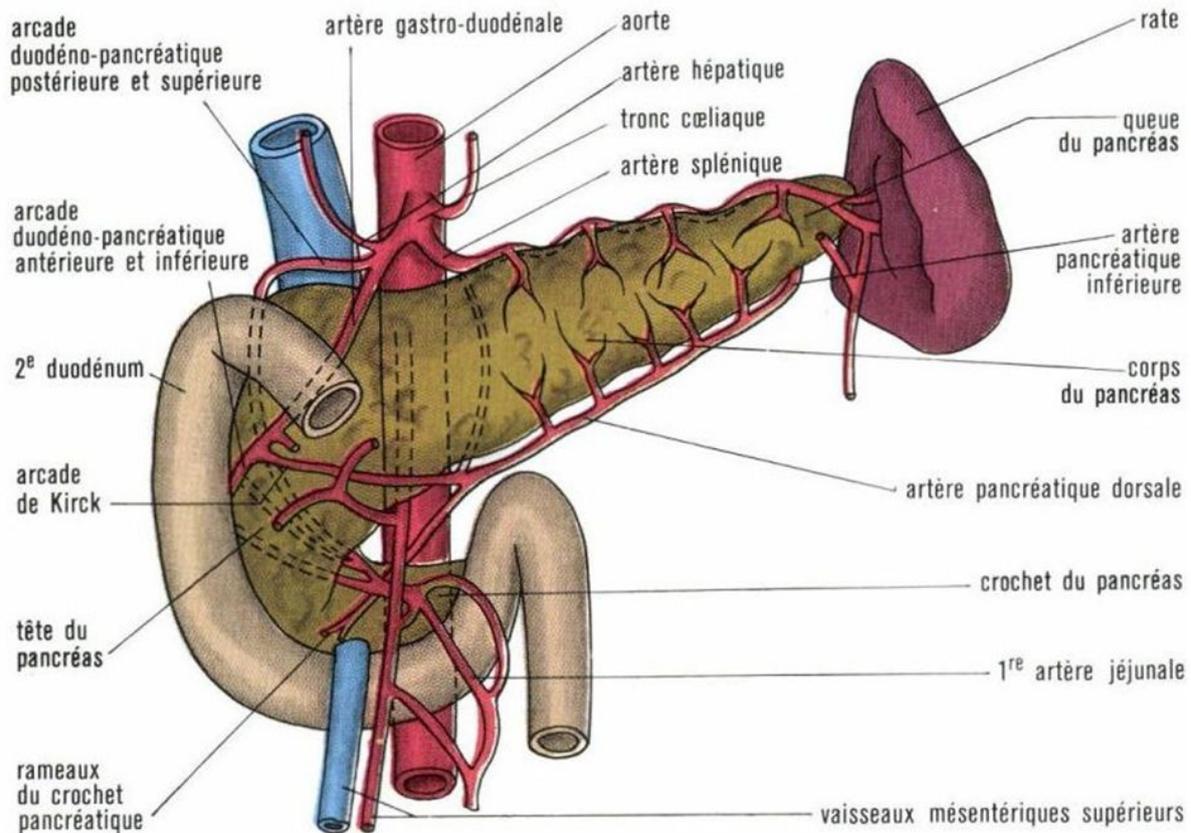


Figure 2 : Schéma de l'anatomie du pancréas chez l'Homme sain (image extraite du site internet de Adnot Paquet)

1.1.3 La partie endocrine du pancréas

La partie endocrine du pancréas est composée de cinq types de cellules différentes qui assurent la sécrétion de différentes hormones peptidiques. Ces cellules sont arrangées en îlots pancréatiques (ou **îlots de Langerhans**) de formes rondes qui comptent pour **1 à 2%**⁸ de la masse totale pancréatique tout en recevant 10 à 15% du débit sanguin artériel total du pancréas⁹.

Les 5 types cellulaires qui composent les îlots sont les cellules **alpha**, **beta**, **delta**, **epsilon** et **gamma**, elles sont respectivement responsables de la production de **glucagon**, **d'insuline**, **de somatostatine**, **de ghréline** et **de polypeptide pancréatique**. Ces cellules communiquent entre elles, régulant ainsi leur production hormonale, et sont sujettes à des signaux venant du pancréas ou d'autres organes du corps^{7,10,11}.

Ces 5 types cellulaires sont arrangés d'une manière bien particulière avec les cellules bêta localisées au centre et entourées par les cellules alpha et delta. Le débit sanguin arrivant au centre des îlots de Langerhans, cet arrangement cellulaire permet d'exposer les cellules alpha et delta à de hautes concentrations en insuline, ce qui contrôle finalement la sécrétion en glucagon et en somatostatine.

À l'intérieur même du pancréas, les cellules ne sont pas uniformément réparties. En effet, les cellules alpha sont localisées exclusivement dans la queue, le corps et la partie supérieure de la tête du pancréas, tandis que les cellules epsilon et PP se retrouvent au centre et dans la partie inférieure de la tête du pancréas.

Le pourcentage respectif de cellules chez l'Homme et chez le Chien n'est pas exactement identique. En effet, l'Homme semble posséder plus de cellules alpha et moins de cellules bêta.

- Les cellules alpha :

Les cellules **alpha** qui sécrètent du glucagon représentent à **20%** des cellules des îlots de Langerhans chez le chien (**30%** chez l'Homme)^{7,10,11}.

Ce sont les cellules productrices de glucagon, dont les effets sont inverse à ceux de l'insuline. En effet, l'effet principal du glucagon est **d'augmenter la glycémie** en stimulant la **néoglucogenèse hépatique**.

La sécrétion de glucagon est activée par les signaux d'hypoglycémies, une grande concentration plasmatique d'acide aminé, par l'adrénaline, par une stimulation vagale et est inhibée par la somatostatine^{7,10,11}.

- Les cellules bêta :

Les cellules **bêta** qui sécrètent de l'insuline représentent environ à **60–75%** des cellules des îlots de Langerhans chez le chien (**50%** chez l'homme)^{7,10,11}.

La fonction principale des cellules bêta est de synthétiser et de relarguer l'**insuline** qui va ensuite **diminuer la glycémie** en favorisant la recapture du glucose par les tissus périphériques et en **inhibant la néoglucogenèse hépatique**.

En termes de formation chimique, la préproinsuline est d'abord produite par les cellules bêta puis elle est clivée en proinsuline lors de son entrée dans le réticulum endoplasmique. La proinsuline correspond à de l'insuline en liaison covalente avec le peptide C. Cette liaison est ensuite clivée dans le réticulum endoplasmique par la prohormone convertase afin de donner de l'insuline et du peptide C en proportion équimolaire. Cela permet de libérer la fin de la chaîne polypeptidique de l'insuline qui est ensuite en interaction avec les récepteurs de cette dernière. Le peptide C libre et l'insuline mature sont ensuite englobés dans des granules de sécrétion dans l'appareil de Golgi des cellules bêta et sont ensuite relargués dans le compartiment sanguin par exocytose.

Les cellules bêta produisent et libèrent l'insuline en réponse à des modifications de glycémie, d'aminoacidémie ou d'acidémie. De plus, cette sécrétion est stimulée par des hormones comme le glucagon-like peptide 1 (GLP-1), le peptide inhibiteur gastrique (GIP), la sécrétine ou par des stimulations vagales et bêta-adrénergiques⁷.

D'un autre côté, les cellules bêta sont inhibées par le jeun, l'exercice physique, la somatostatine ou par une stimulation alpha-adrénergique.

- Les cellules delta :

Les cellules **delta** qui sécrètent de la **somatostatine** représentent **10%** des cellules des îlots de Langerhans chez l'Homme^{7,10,11}. Chez le chien, ce pourcentage est variable mais reste de l'ordre de quelques pourcents.

La somatostatine est une neurohormone qui existe sous 2 formes actives (SS-14 et SS-28) tout en étant synthétisées à partir du même précurseur : la préprosomatostatine⁷.

Cette sécrétion de somatostatine est stimulée par la présence de nutriment ou par le glucagon et est inhibée par la présence d'insuline.

Physiologiquement, la somatostatine **inhibe fortement la sécrétion d'insuline et de glucagon** tout en étant un inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique par les cellules pariétales de l'estomac. Résulte de cela que la somatostatine diminue l'assimilation des nutriments par le système gastro-intestinal et a un effet **hypoglycémiant**⁷.

- Les cellules epsilon :

Les cellules **epsilon** ne représentent, chez le chien et chez l'Homme, qu'une très faible majorité des cellules des îlots de Langerhans et comptent pour **moins de 1%** de la masse pancréatique^{7,10,11}.

La **ghréline**, hormone peptidique relarguée par les cellules epsilon, a pour rôle de stimuler l'appétit et la prise alimentaire tout en augmentant le dépôt de masse grasseuse et la prise de poids^{7,10,11}.

- *Les cellules gamma :*

Enfin, le **polypeptide pancréatique** (PP) est produit par une petite proportion de cellules nommée cellules **gamma** qui ne comptent que pour **1%** de la population cellulaire des îlots de Langerhans chez l'Homme et chez le chien.

Sa sécrétion est stimulée par l'ingestion de nourriture, principalement de protéines et de graisses, par une stimulation cholinergique, par une hypoglycémie et est inhibée par la présence de glucose⁷.

La fonction physiologique du PP reste obscure mais il semble avoir des effets inhibiteurs sur la sécrétion et la mobilité gastro-intestinale et des effets stimulateurs de la sécrétion d'acide gastrique et de la mobilité de la vésicule biliaire.

Plus récemment, il a été rapporté qu'une grande concentration de PP plasmatique est associée à une accumulation de gras intra abdominal et ainsi à une insulino-résistance.

1.1.4 La partie exocrine du pancréas

Structurellement parlant, le pancréas canin et humain est composé d'une autre partie bien distincte : la partie exocrine qui compte pour approximativement 80% de la masse totale. La glande exocrine est composée de **cellules canalaire**s ainsi que de cellules qui forment elles-mêmes des **acini**, eux-mêmes associés en un réseau de lobules. Ces deux types cellulaires produisent respectivement du **sodium** (principalement sous forme de bicarbonates) et des **enzymes digestives**⁷.

Ces cellules acineuses sont généralement des cellules composées d'un noyau basal, de nombreuses mitochondries, d'un réticulum granuleux abondant et contiennent un appareil de Golgi très développé. Cette architecture spécifique permet la production abondante de granules sécrétrices, appelées **grains de zymogènes** qui sont composés de multiples enzymes et précurseurs enzymatiques et sont polarisés au pôle apical des cellules. L'architecture fonctionnelle des acini est représentée à la Figure 3.

La fonction principale de la partie exocrine du pancréas est donc de sécréter ces enzymes digestives (amylases, lipases, protéases) afin d'assurer la fonction de **digestion** et ensuite d'absorption et d'assimilation de la nourriture⁷.

Tous les acini sont orientés en forme pyramidale qui sont donc drainés par des canaux intercellulaires (composés de cellules canalaire épithéliales) eux même convergents vers des canaux extralobulaires majeurs. Ces canaux vont finalement aboutir dans un canal collecteur qui rejoint le conduit biliaire commun avant le duodénum.

La sécrétion de bicarbonate de sodium par les cellules canalaire permet d'établir un pH optimal pour la digestion et permet de prévenir l'apparition de lésions de la muqueuse duodénale. Ainsi, une déficience des cellules canalaire pancréatique induit des ulcérations, de la maldigestion et de la malabsorption⁷.

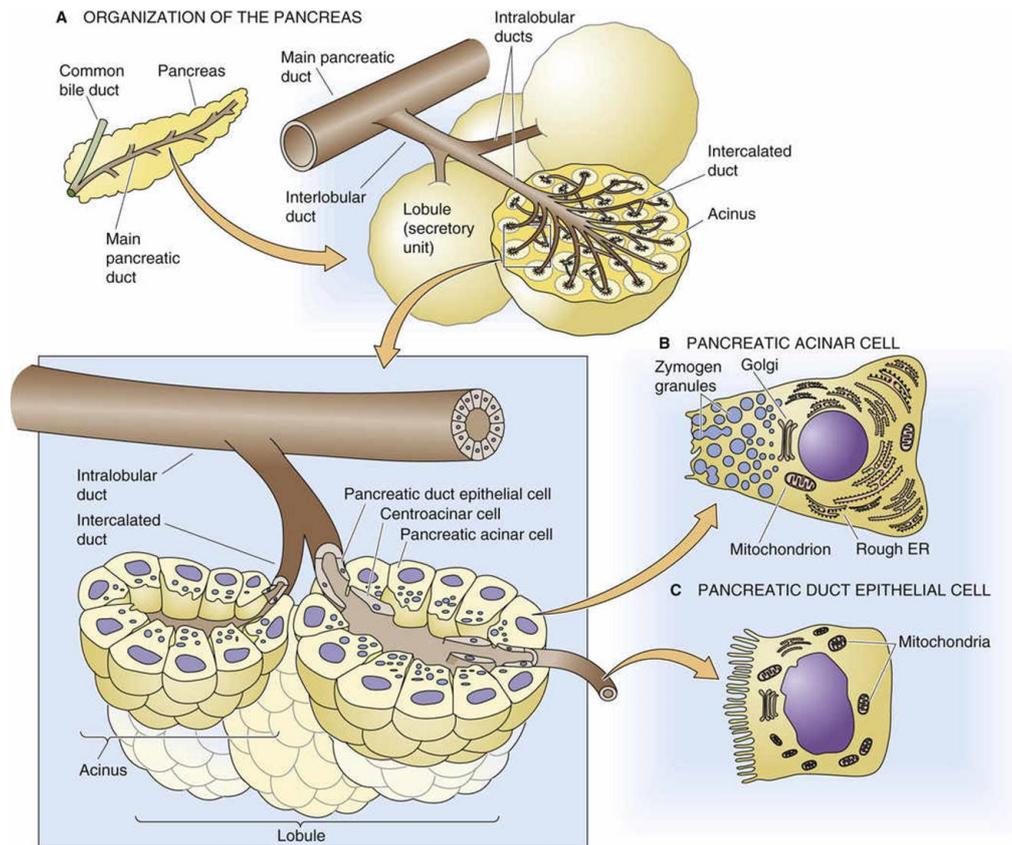


Figure 3 : Schéma représentant l'architecture fonctionnelle de la partie exocrine du pancréas, de l'aspect cellulaire à l'aspect macroscopique (Image extraite du site internet IHMC Cmap).

Il existe des mécanismes simples qui gouvernent la **régulation** de la capacité sécrétoire des cellules acineuses. Le premier stimulus est l'ingestion de nourriture même si le système hormonal est aussi en cause avec des signaux neurocrine, endocrine et paracrine. Les deux molécules stimulatrices majeures sont l'acétylcholine et la cholecystokinine même si la sécrétine, le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) et l'angiotensine II ont aussi des rôles dans la régulation de la sécrétion enzymatique en agissant sur des récepteurs bien spécifiques localisés au pôle baso-latéral de la membrane plasmique.

Au contraire des cellules acineuses, les mécanismes de sécrétion par les cellules canalaire sont relativement moins bien étudiés et compris. De plus, il semblerait que les cellules canalaire pancréatique soient une source possible de cellules souches. En effet, il a été trouvé que ces cellules possèdent de bonnes capacités de prolifération et ont un rôle dans la néogenèse de nouveaux canaux et cellules des îlots. Une augmentation de l'activité mitotique des cellules canalaire aurait été visualisée lorsque le pancréas est atteint par des lésions ou des molécules induisant la destruction des cellules pancréatique (la streptozotocine sur les cellules bêta par exemple)⁷.

1.2 Généralités sur les tumeurs pancréatiques.

1.2.1 Les étapes d'apparitions des tumeurs

Il y a trois étapes clés dans l'apparition d'un cancer : **initiation**, **promotion** et **progression**.

- **L'initiation** est entamée par l'apparition de lésions de l'ADN irréversibles, rapides et transmissibles induites par un facteur carcinogène (UV, radiation ionisante, métaux lourds, hydrocarbure, virus...).
- La **promotion** est l'exposition cellulaire prolongée, répétée ou continue à une substance qui entretient ou stabilise la lésion initiale (cytokines, facteurs de croissance, hormones...). Elle aboutit à l'expansion clonale de cellules pré-tumorales.

- La progression correspond à l'**acquisition de capacités de survie** et/ou de prolifération cellulaire, de résistance à l'apoptose, d'immortalisation, d'envahissement local ou de prolifération à distance de cellules pré tumorales⁸.

La progression tumorale est tributaire de certains objectifs cellulaires qui ont été particulièrement bien étudiés afin de comprendre les étapes clés d'apparition des tumeurs. Ces objectifs cellulaires sont au nombre de 10 et sont les suivants :

- **Permettre l'immortalité rélicative⁸ :**

Les cellules ont toutes un certain nombre de divisions cellulaires possibles dans leur vie et cela est dû à la présence de **télomères** à l'extrémité de leurs chromosomes. Les télomères sont des nucléoprotéines qui terminent les chromosomes de toutes les cellules et les protègent des fusions chromosomiques, des recombinaisons et des dégradations de l'ADN terminal. À chaque division cellulaire, les télomères rapetissent jusqu'à arriver à une taille critique ce qui induit la **sénescence cellulaire**.

Une enzyme, la **télomérase**, a un rôle de synthèse et de réparation des télomères. C'est donc sur cette enzyme que les cellules cancéreuses s'appuient pour remplacer leur télomère et donc éviter la sénescence cellulaire. En effet, il a été montré que les télomérases sont **surexprimées** dans plus de 90% des cancers canins mais absentes dans les tissus sains, à l'exception des cellulaires germinales.

- **Échapper aux supresseurs de croissance⁸ :**

La protéine p53 joue un rôle crucial dans le point de contrôle mitotique G1 en induisant la mort des cellules endommagées. Dans la majorité des cancers, la présence d'une protéine p53 mutée ou l'absence de protéine p53 permet aux cellules non viables de continuer leur cycle cellulaire et donc de promouvoir des lésions cellulaires.

- **Résister à la mort cellulaire programmée⁸ :**

L'absence de protéine p53 permet aussi d'inactiver le signal apoptotique et permet donc aux cellules **d'éviter l'apoptose**.

- **Maintenir des signaux de prolifération cellulaire⁸ :**

Deux protéines sont indispensables à la survie cellulaire ainsi qu'à leur prolifération : l'**EGFR** (le récepteur transmembranaire du facteur de croissance épidermique) ainsi que l'**EGF** (le facteur de croissance épidermique) :

- Dans de multiples tumeurs, l'EGFR est surexprimée et est souvent associée à de l'agressivité tumorale ainsi qu'à la résistance aux thérapies.
- L'EGF est une protéine qui régule les transductions de signaux et qui maintient la différenciation cellulaire. Elle est aussi régulièrement surexprimée dans le cas de cancers humains et vétérinaires.

- **Induire l'angiogenèse⁸ :**

Les tumeurs stimulent l'angiogenèse via l'expression de plusieurs facteurs dont la famille des facteurs de croissance endothélial (**VEGF**). Ces protéines mènent à une prolifération accrue des cellules endothéliales, à leur migration ainsi qu'à leur survie ce qui permet de stimuler l'angiogenèse et donc de permettre une vascularisation et une survie des masses tumorales.

- **Activer l'invasion locale et le développement de métastases⁸ :**

Les adaptations précédemment citées des cellules néoplasiques à leur environnement facilitent leur dissémination par la régulation de gènes (uPAR ou HGF par exemple) associés à la création de métastases. Le gène **uPAR** permet la **dégradation de la membrane basale** et de la matrice extracellulaire. Le gène **HGF**, quant à lui, permet la **mobilité cellulaire**, fonction en lien direct avec la dissémination métastatique. Ces mutations permettent

finalement aux cellules d'échapper à leur environnement primaire et donc de coloniser un site secondaire.

La perte d'expression d'E-cadherine est reliée par exemple à une certaine malignité tumorale : elle entraîne une perte de connectivité entre les cellules cancéreuses et les cellules voisines ce qui permet un échappement cellulaire plus facile.

- **Éviter la destruction par le système immunitaire⁸ :**

Dans de nombreuses néoplasies humaines, de grandes populations de **cellules T régulatrices** ont été mises en évidence et sont généralement en lien avec un plus mauvais pronostic. En médecine vétérinaire, ces cellules ont été retrouvées en grande quantité dans le sang périphérique ainsi que dans les nœuds lymphatiques. Cela peut montrer une corrélation entre ces cellules T régulatrices et l'échappement des cellules cancéreuses au système immunitaire. De plus, en médecine vétérinaire, la présence de ces cellules peut être reliée à un grade histologique plus élevé dans le cas des carcinomes mammaires canins par exemple.

- **Dérégler le métabolisme cellulaire⁸ :**

Les cellules présentes dans les tumeurs malignes utilisent de manière plus importante la voie de la **glycolyse** en comparaison avec les cellules des tumeurs bénignes et des tissus physiologiques. Cette découverte d'utilisation spécifiquement tumorale de glycolyse sans dépendance d'oxygène est nommée « effet Warburg » ; il entraîne une dégradation incomplète du glucose et crée donc un microenvironnement acide au travers de la surproduction d'acide lactique.

- **Créer des instabilités génétiques⁸ :**

La majorité des instabilités génétiques et des mutations en place dans les cellules néoplasiques ont pour but d'éviter les points de contrôle ainsi que les réparations efficaces de l'ADN. Cela permet enfin à la tumeur de garder un environnement génétique instable et donc par définition, agressif. Ainsi, une population cellulaire tumorale est par définition hétérogène avec une distribution variable des mutations et des manifestations phénotypiques de ces modifications génétiques. Cela explique ainsi la rapide évolution de certaines tumeurs ainsi que la résistance à certains traitements.

- **Promouvoir une inflammation loco-régionale⁸ :**

L'association entre néoplasie et inflammation chronique est établie depuis des années de par l'existence de **lésions pré-tumorales** purement inflammatoires qui évoluent ensuite en lésions cancéreuses. C'est le cas par exemple d'infestation de trématodes dans le conduit biliaire qui pourrait ensuite mener à un cholangiocarcinome.

1.2.2 Aspect génétique des cancers pancréatiques

L'aspect génétique des cancers pancréatiques est important à bien prendre en compte de par l'existence de certains **typages génétiques** de l'ADN présentes chez l'Homme. Ces typages de populations à risque (syndrome familial, épidémiologie...) permettent entre autres un diagnostic plus précoce des tumeurs qui sont donc plus faciles à prendre en charge.

En effet, dans **90%** des cas¹², les néoplasies pancréatiques neuroendocrines (PanNET) sont d'apparition **sporadique** mais des mutations génétiques sont fréquemment rencontrées induisant des modifications dans 4 grands mécanismes¹³ :

- **La réparation de l'ADN¹³**
- **Le remodelage de la chromatine¹³**
- **L'altération des télomères^{12,14}**
- **Les voies de signalisation PI2K/mTOR^{12,14}**

Ces 4 grands mécanismes sont détaillés dans l'Annexe 1 avec les différents gènes et mutations impliqués.

À ces modifications d'ordres intranucléaires s'ajoutent parfois des altérations d'ordres chromosomiques que nous ne détaillerons pas ici.

Parmi l'ensemble des PanNET, il en reste donc **10%**¹² qui ne sont pas sporadiques et pour lesquelles la présence de multiples tumeurs de tailles et de localisations diverses et variées est retrouvée dans un même organisme. Ces PanNETs sont liés à des prédispositions génétiques avec des mutations des gènes de suppression tumorale. Il en existe quatre grands types^{12,15} :

- **La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1)**
- **La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL)**
- **L'inhibition de la neurofibromatose de type 1**
- **La sclérose tubéreuse complexe (STC 2)**

Les gènes de prédisposition génétique à l'apparition de néoplasies endocriniennes multiples et de prédisposition à l'apparition de métastases sont eux aussi détaillés en Annexe 1.

Le plus fréquent^{12,16} étant le syndrome **NEM1** (prévalence de 1/30 000), nous allons nous attarder dessus en Annexe 1 afin d'expliquer le mécanisme génétique. Les patients ayant la mutation NEM1 présentent en général de multiples tumeurs endocrines (glande parathyroïde, pituitaire...¹⁶) dont la majorité sont non sécrétantes. Ainsi, l'absence de protéine ménine à cause d'une mutation génétique germinale promeut, à différents niveaux, l'apparition de tumeurs.

1.2.3 Épidémiologie des tumeurs pancréatiques

Les cancers pancréatiques font partie des cancers les plus **agressifs** chez l'Homme¹⁷. En effet, c'est la **première cause de mortalité cancéreuse**. L'incidence et le taux de mortalité semblent d'ailleurs plus élevés dans les pays développés, peut-être en lien avec une plus grande médicalisation et donc un diagnostic de tumeur pancréatique plus fréquent¹⁷. Une autre explication à cette incidence est la présence de facteurs de risque qui sont très présents dans les pays développés : **cigarette, obésité, inactivité, diabète et mauvaise hygiène de vie**.

A titre d'exemple, l'incidence combinée des cancers du sein et de la prostate est dix fois plus grande que celle des cancers pancréatiques alors que le taux de mortalité n'est que de deux fois supérieur à celui des cancers pancréatiques¹⁸. Cela amène donc une volonté forte, entre autres, de détecter ce type cancéreux le plus précocement possible.

Les tumeurs pancréatiques neuroendocrines sont divisées en trois grands groupes¹² : les **PanNETs bien différenciés** capables de sécrétions neuroendocrines, les tumeurs **peu différenciés PanNEC** (carcinome pancréatique neuroendocrine) et les **tumeurs mixtes**. Parmi les PanNETs, il y a une subdivision entre les tumeurs **neuro sécrétantes** (30-40%^{12,13}) et les **non neuro sécrétantes** ou qui ne sécrètent pas d'hormones en quantité suffisante pour induire des signes cliniques. Soixante-dix à soixante-quinze pourcent de ces dernières sont des tumeurs malignes, ce qui appauvrit encore le pronostic¹⁹. Les PanNETs représentent **12%**²⁰ de toutes les néoplasies neuroendocriniennes et **1 à 3%**¹⁰ des tumeurs pancréatiques.

Chez l'Homme, 85% des tumeurs pancréatiques sont non fonctionnelles et les manifestations cliniques sont dues en général à l'effet de masse sur les organes adjacents¹⁰. Ces signes cliniques sont donc plus frustrés (anorexie, changement de comportement, perte de poids, fatigue...) et moins révélateurs menant alors à un diagnostic plus tardif et à un pronostic plus sombre¹².

Dans les espèces animales domestiques, les cancers des cellules exocrines du pancréas sont rares et comptent pour 0,05% de tous les cancers⁸. Les chiens âgés de races Springer Spaniels et Airedales semblent être légèrement surreprésentés avec un âge moyen

de 10 ans au diagnostic. Les signes cliniques principaux sont l'anorexie, la perte de poids, la léthargie, la faiblesse, des vomissements, une distension abdominale ainsi qu'un ictère. De plus, chez les petits chiens ou chez les chats, la palpation d'une masse abdominale crâniale généralement douloureuse peut être possible et peut orienter le diagnostic différentiel.

Parmi les PanNETs, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi des critères de classement en **trois grades de pronostic décroissant** résumés dans le Tableau 1¹².

	G1	G2	G3
Index mitotique	< 2 mitoses / mm ²	2-20 mitoses / mm ²	> 20 mitoses / mm ²
Ki-67	< 3%	3-20%	> 20%

Tableau 1 : Conditions d'établissement du grade des tumeurs pancréatiques endocrines d'après l'OMS.

Comme expliqué précédemment, parmi les PanNET, une subdivision est entreprise en séparant les **tumeurs bien différenciées** et les **peu différenciées**. Or, la perte d'identité phénotypique des cellules entraîne une plus forte agressivité tumorale. Ainsi, cette distinction, fonction de la différenciation cellulaire, permet d'adapter plus précisément le traitement ainsi que les suivis¹³.

Finalement, une autre distinction est faite parmi ces tumeurs peu différenciées en fonction de la **taille des cellules** composant la masse tumorale¹³. Ce système de divisions des différentes PanNETs est résumé dans la Figure 4.

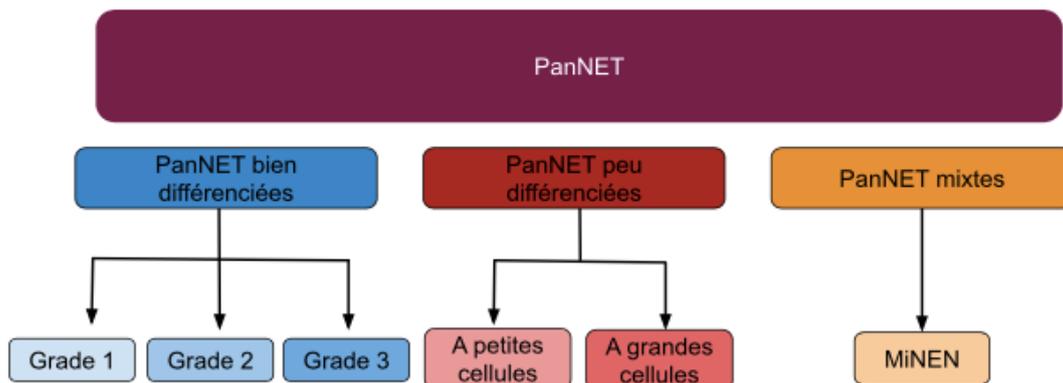


Figure 4 : Diagramme en boîte différenciant les différents types de tumeurs neuroendocrines pancréatiques en fonction de leur différenciation et de leur taille cellulaire.

MINEN = néoplasie neuroendocrine mixte

Deux autres systèmes de classement des tumeurs pancréatiques chez l'Homme sont les classifications issues :

- De l'union internationale des contrôles des cancers (**UICC**) associée au comité américain des cancers (**AJCC**) ; Tableau 2
- De la société européenne des tumeurs neuroendocrines (**ENETS**) ; Tableau 3

Ces classifications permettent d'adapter les prises en charge des tumeurs pancréatiques, entre autres, en fonction de la taille tumorale et de la potentielle présence de métastases locorégionales ou à distances¹⁹.

Cette classification est normalement agréée uniquement pour les PanNET mais une étude récente de J.Wen et al²¹ a montré que cette classification est aussi valable pour les PanNEC, qu'ils soient métastatiques ou non.

Classification	Tumeur (T)	Nœuds lymphatiques (N)	Métastases (M)
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1 à 3	N1	M0
III	T4	N'importe quel N	M0
IIIbis	N'importe quel T	N2	M0
IV	N'importe quel T	N'importe quel N	M1

Tableau 2 : Classification de la 8eme édition de l'AJCC applicable aux tumeurs neuroendocrines pancréatiques et par extension aux carcinomes exocrines pancréatiques²¹.

T1 = tumeur limitée au pancréas de moins de 2 cm

T2 = tumeur limitée au pancréas, mesurant entre 2 et 4 cm

T3 = tumeur limitée au pancréas de plus de 4 cm

T4 = tumeur envahissant la paroi des gros vaisseaux (artère cœliaque ou mésentérique supérieure)

N0 = absence d'envahissement des nœuds lymphatiques loco-régionaux

N1 = envahissement de 1 à 3 nœuds lymphatiques loco-régionaux

N2 = envahissement de plus de 4 nœuds lymphatiques loco-régionaux

M0 = Absence de métastase à distance

M1 = Présence de métastase(s) à distance

Classification	Tumeur (T)	Nœuds lymphatiques (N)	Métastases (M)
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	N'importe quel T	N1	M0
IV	N'importe quel T	N'importe quel N	M1

Tableau 3 : Classification ENET pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques^{19,22}.

T1 = tumeur limitée au pancréas < 2 cm

T2 = tumeur limitée au pancréas, entre 2 et 4 cm

T3 = tumeur limitée au pancréas > 4 cm ou envahissant le canal biliaire ou le duodénum

T4 = tumeur envahissant d'autres organes (rate, estomac, colon) ou la paroi des gros vaisseaux (artère cœliaque ou mésentérique supérieure)

N0 = absence d'envahissement des nœuds lymphatiques locaux régionaux

N1 = envahissement de 1 à 3 nœuds lymphatiques locaux régionaux

N2 = envahissement de plus de 4 nœuds lymphatiques locaux régionaux

M0 = Absence de métastase à distance

M1 = Présence de métastase(s) à distance

Le système de classification **ENET** semble être plus précis dans l'établissement du pronostic lorsqu'il est utilisé sur l'ensemble des PanNETs tandis que le système **AJCC** semble être plus pertinent sur les PanNET non sécrétant¹⁹.

Des études ont montré une absence de différence significative entre les trois groupes quant à la survie globale. Cependant, le temps de rémission après traitement serait plus élevé pour les tumeurs « Grade 1 » que pour les tumeurs « Grade 2 », elle-même plus élevée que pour les tumeurs « Grade 3 »²³.

Le **grade** est un indicateur **d'agressivité** c'est-à-dire à quelle vitesse la tumeur va augmenter de taille et se répandre dans l'organisme²⁴. Il est déterminé en fonction de l'**index mitotique** et de la quantification d'antigène **Ki-67**, protéine nucléaire présente dans les cellules en prolifération.

De multiples facteurs influencent le Ki-67 tels que le type d'anticorps utilisé, l'épaisseur de tissu utilisé, la présence de noyaux apoptotiques ou la présence de lymphocytes infiltrés²⁴. L'OMS recommande ainsi de compter 50 à 200 cellules néoplasiques ce qui est très chronophage d'où le fait qu'une grande partie des histologistes estiment le Ki-67 à l'œil, pouvant occasionner des erreurs de comptage²⁴.

1.2.4 Aspect morphologique et cytologique

Généralement, les **PanNET** ont un aspect macroscopique qui se démarque du reste du pancréas. Ce sont des tumeurs **bien délimitées, jaune à grisâtre, homogènes** avec quelques **plages hémorragiques**^{14,19}.

Ces tumeurs sont peu fréquemment des masses de très grandes tailles mais quand c'est le cas, elles infiltrant les nerfs, vaisseaux et organes adjacents ce qui complique l'**exérèse chirurgicale**¹⁴.

La **différenciation** cellulaire est le processus par lequel les cellules se **spécialisent** en un type cellulaire avec une morphologie et une composition données. Dans notre cas, la différenciation des cellules des PanNET est le fait que les cellules tumorales ressemblent morphologiquement, structurellement et fonctionnellement aux cellules normales pancréatiques des îlots de Langerhans²⁴. Il est ainsi possible de noter à la cytologie que les cellules sont bien différenciées, plus ou moins fibrosées et hyalinisées, cuboïdes contenant des grains de zymogène dans un cytoplasme éosinophile^{14,19}.

La nécrose cellulaire et le pléomorphisme peuvent être observés dans certains cas mais ce n'est pas le plus fréquent. Les noyaux sont généralement ronds, uniformes et composés de chromatine hyperchromatique, de nucléoles discrets et présentent un taux mitotique faible^{14,19,22}.

Le motif de croissance est **trabéculaire** dans 72% des PanNET, **solide** dans 26% et **acineux** dans 2%^{14,24} comme nous pouvons le voir sur la Figure 5.

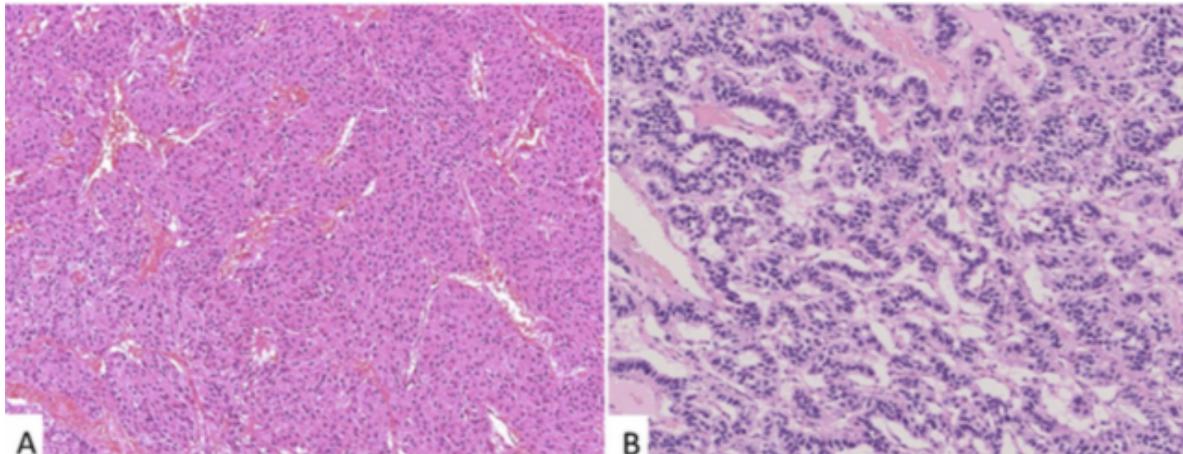


Figure 5 : Coupes histologiques de tumeurs neuroendocrines pancréatiques au motif solide (A) et trabéculaire (B)¹⁴.

L'immunohistochimie des PanNETs révèle la présence de **cytokératine**, de **synaptophysine** et de **chromogranine A**^{14,25}.

La présence de cytokératine permet de conclure à une origine épithéliale de la tumeur et donc de faire le diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs (paragangliome par exemple). L'expression de synaptophysine et de chromogranine A révèle la différenciation neuroendocrine de la masse tumorale.

De plus, plus de 70% des cellules des PanNETs fonctionnels expriment des **récepteurs à la somatostatine** sur leur paroi¹⁶. Cette particularité permet à la médecine de cibler de nouvelles méthodes de détection (scintigraphie) ou de traitement (analogue de la somatostatine) dont nous discuterons plus loin.

1.2.5 Environnement cellulaire

Dans les conditions physiologiques, les cellules mésenchymateuses pancréatiques stimulent les cellules pluripotentes adjacentes afin de former des acini. Ces interactions nécessitent des protéines spécifiques dans la matrice extracellulaire (MEC) dont la laminine ou d'autres glycoprotéines, collagène ou protéase par exemple qui permettent entre autres de créer un environnement propice à la migration cellulaire. Généralement, les communications intercellulaires permettant cela sont **paracrines** (via des messagers solubles), **de contacts** ou bien via les **protéines de la MEC**²⁶.

Le stroma tumoral est composé d'acteurs cellulaires et extracellulaires qui permettent de rendre possible la croissance et l'envahissement tumoral en jouant sur cette migration cellulaire. Cet environnement cellulaire permet donc l'envahissement tumoral locorégional via des modifications des signaux de communication et via la perte de certaines protéines de la MEC.

Pour maintenir la viabilité cellulaire et donc permettre la croissance tumorale, de nouveaux vaisseaux sanguins sont nécessaires. **L'angiogenèse** est induite par les cellules tumorales via la sécrétion de facteurs stimulant la croissance vasculaire. De plus, les cellules endothéliales peuvent relarguer des enzymes protéolytiques qui vont dégrader la MEC afin de permettre la **migration et la prolifération cellulaire**.

L'angiogenèse est positivement corrélée à la croissance tumorale et donc avec un pronostic défavorable. Les cellules inflammatoires ensuite recrutées dans le stroma sécrètent elles aussi des facteurs de croissance vasculaire (EGF) et la présence **d'EGF** ou **d'EGFR** est corrélée

avec l'**envahissement tumoral des nœuds lymphatiques** et donc avec la présence de **métastases**²⁶.

Enfin, l'angiogenèse tumorale permet aussi la dissémination à distance de métastases motivant les différents examens d'imagerie nécessaires pour établir le bilan d'extension.

Enfin, d'autres éléments (génétiques, protéiques ou cellulaires) du microenvironnement tumoral permettent d'expliquer les mécanismes de la migration cellulaire. Ces éléments sont ainsi présentés en Annexe 2.

Après s'être intéressé aux généralités d'apparitions des néoplasies pancréatiques ainsi qu'à leurs caractéristiques, nous allons maintenant nous pencher sur les quatre types tumoraux les plus fréquents : **l'insulinome, le glucagonome, le gastrinome et l'adénocarcinome pancréatique canalaire.**

1.3 L'insulinome

1.3.1 Épidémiologie

L'insulinome est la **première tumeur endocrine pancréatique** chez le chien ainsi que chez l'Homme^{13,27} (4 à 20%^{28,29} de toutes les PanNETs). Cette tumeur est fréquemment **maligne** chez le chien^{8,30}, alors qu'elle est **bénigne** dans 90²² à 94³¹% des cas chez l'Homme. L'âge moyen au diagnostic est entre **9 et 10 ans**^{32,33} sans prédisposition de sexe pour les chiens et de **50 ans**^{16,22,34} avec un ratio homme / femme de 1 / 1.5^{19,34} chez l'Homme.

Certaines études ont montré une plus grande incidence chez les **chiens de grandes tailles**^{30,8,32} (poids > 25 kg) ou chez certaines races^{9,33} : Boxers, Berger Allemand, Setters Irlandais, Caniches, Border Collie, Golden Retrievers, For Terriers, Labrador, West Highland White Terrier, Springer Spaniel... Il faut aussi prendre en compte le fait que ces races soient des races très représentées dans la population canine médicalisée et donc que la population initiale est plus importante. De plus, aucune prédisposition raciale n'a pour le moment été prouvée.

Chez l'Homme, 20% des patients qui sont finalement diagnostiqués comme souffrant d'un insulinome ont été précédemment diagnostiqués épileptiques ou souffrant d'hypotension maligne¹⁰. Il faut donc penser à l'insulinome lors de suspicion de ces deux maladies.

1.3.2 Comportement tumoral et aspect cytologique

Chez les chiens, les insulinomes sont en majorité des tumeurs **nodulaires uniques jaune à marron**^{20,35} de **moins de 2.5 cm** de diamètre localisées dans le **lobe gauche** (44%) et **droit** (35%) et plus rarement dans le corps du pancréas (14%)⁸. La répartition de ce type tumoral chez l'Homme est légèrement différente^{19,36} : 43,3% sont dans la tête du pancréas (soit le lobe droit chez le chien), 30,9% sont dans la queue (lobe gauche chez le chien) et 25,3% dans le corps pancréatique pour une moyenne de taille de **16,7 mm**³⁶ (de 1 à 120 mm dont 90% sont < 20 mm³⁷⁻³⁹).

Bien que les insulinomes soient les plus petites PanNET, il a été prouvé chez l'Homme que la taille des PanNET n'est pas en rapport avec la quantité d'hormone sécrétée et donc avec la sévérité des signes cliniques. Cependant, les tumeurs de plus de 2 cm sont généralement malignes ce qui peut expliquer une croissance plus rapide et donc un envahissement loco régional plus important.

Les insulinomes humains sont généralement des masses uniques unilobées localisées dans le pancréas. Il est cependant décrit des cas d'insulinomes ectopiques (comptant pour moins de 2% des cas) ; les patients présentent des signes cliniques d'hypoglycémie associés à des insulinomes de la paroi duodénale²⁰.

La prédisposition génétique due à la mutation **NEM1** représente **entre 3 et 10%**^{19,20,35,38} des cas humains selon les sources. Dans ces cas, les insulinomes ont tendance à être **multiples et associés à d'autres tumeurs endocrines**.

Dans l'espèce canine et humaine¹, des facteurs de transcription des cellules bêta tels que **PDX1, NKX6** et **PAX5** sont présents en quantité altérée. Ce sont des facteurs permettant l'expansion des cellules bêta et donc la meilleure régulation centrale de l'homéostasie insuline/glucose.

Le caractère malin des insulinomes canins se manifeste par la présence de **métastases locorégionales** présentes au moment du diagnostic dans **90%** des cas. Ces métastases ne sont visibles en chirurgie que dans 40 à 50% du fait de leur petite taille²⁷. Chez le chien, les métastases sont préférentiellement retrouvées dans les nœuds **lymphatiques locorégionaux** puis dans le **foie**, les **poumons**, et plus rarement dans les **os**, la **rate** ou le **cerveau**⁴⁰. Chez l'Homme, la répartition est la même à ceci près que des métastases dans le cerveau n'ont pas encore été décrites. De plus, chez l'Homme, seulement **4 à 15%**^{10,19,31} des insulinomes ont montré un **potentiel métastatique**. Cependant, **67%** des patients ayant eu des **métastases les avaient au moment du diagnostic**⁴¹.

Chez l'Homme, le nombre de **mutations génétiques** retrouvées en cas de **tumeur maligne** (14,1 en moyenne) est largement **supérieur** au nombre trouvé en cas d'insulinome **bénin** (4,2 en moyenne). De plus, des pertes génétiques chromosomiques peuvent être de **bons prédicteurs du potentiel métastatique** de l'insulinome³⁷. Les études génétiques sont donc un moyen de prévenir et de grader les insulinomes avant leur apparition³⁷.

À la cytologie, on reconnaît facilement ces cellules sécrétrices d'insuline par la présence de grains de zymogène à l'intérieur du cytoplasme¹¹. Une perte de l'architecture lobulaire pancréatique est aussi présente avec l'apparition d'une population de petites cellules identiques ayant perdu leur pléomorphisme nucléaire (Figure 6). Le schéma de croissance des insulinomes le plus fréquent est **trabéculaire** ou **solide** et la **néovascularisation** arrive dans **66%** des cas chez l'Homme^{12,42}.

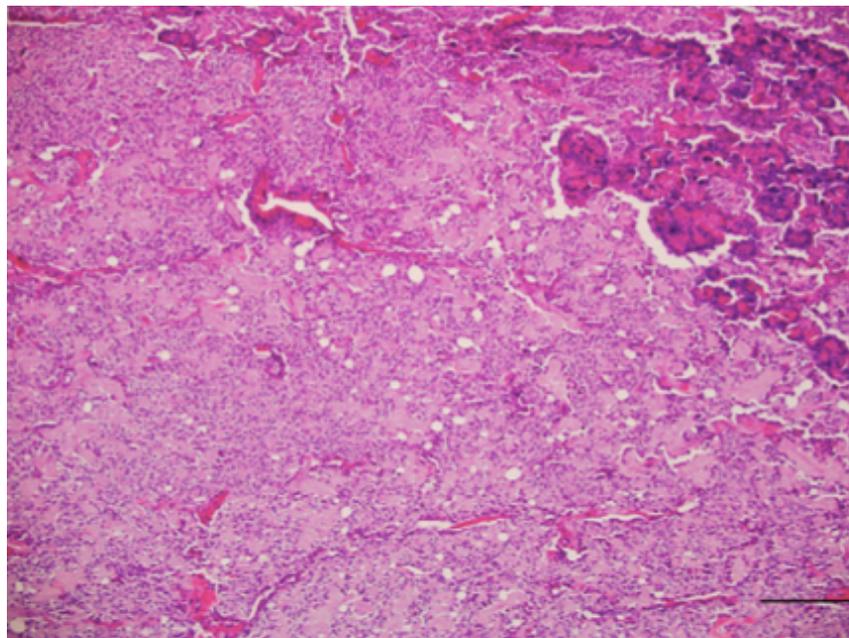


Figure 6 : Image histologique d'un pancréas de chien, colorée à l'éosine et à l'hématoxyline montrant des cellules néoplasiques d'insulinome arrangées en nid et séparées par du tissu nerveux légèrement fibrosé associé à de l'amyloïdose⁷. Grossissement x10, barre =20µm

De plus, nous pouvons relever la présence d'agrégats stromaux d'amyloïdes, d'amyline, de chromogranine, de synaptophysine, de cytokératine et d'insuline à l'immunohistochimie humaine et canine^{1,37}. Le stroma peut en effet être hyalinisé avec la présence de dépôt amyloïde révélé à la coloration rouge congo. Ce dépôt est fortement indicateur d'insulinome étant donné que **34%** des insulinomes présentent de **l'amyloïde** dans leur stroma^{19,20,31}.

1.3.3 Physiopathologie

En cas d'insulinome, les cellules bêta du pancréas synthétisent et sécrètent de l'insuline indépendamment du rétro contrôle négatif existant entre la glycémie et la sécrétion d'insuline. Une étude a prouvé que l'expression de glucokinase dans les cellules tumorales canines est un des mécanismes prédominants de la surexpression d'insuline par les cellules bêta tumorales⁴³.

Cela étant, **l'hyperinsulinémie** induit une **hypoglycémie** par **lipogenèse, glycogénèse, stimulation de la glycolyse et inhibition de la protéolyse**.

L'hypoglycémie occasionnée par la présence d'un insulinome amène à une **neuroglucopénie** et à l'augmentation de la concentration en **hormones antagonistes du système hypoglycémiant** (glucagon, glucocorticoïdes, catécholamines...). Chez l'Homme, les patients souffrant d'insulinome ont une forte expression cellulaire pancréatique de la protéine membranaire GLUT 1 (à faible affinité pour le glucose) ainsi qu'une faible expression de l'isoforme GLUT2 qui a une meilleure affinité pour le glucose⁴³. Cette différence d'affinité permet d'expliquer la faible rentrée de glucose dans les cellules et donc la sécrétion d'insuline.

La sécrétion inappropriée d'insuline par les cellules tumorales a donc deux effets³⁷ :

1. **Adrénurgiques** avec stimulation du système nerveux périphérique et donc sécrétion de catécholamines. Cette sécrétion explique par exemple l'apparition des signes cliniques suivants chez l'Homme : **diaphorèse, trémor, palpitation, anxiété, augmentation de l'appétit, nervosité**.
2. **Neuroglucopénique** avec l'inhibition du système nerveux central et donc par exemple l'apparition des signes cliniques suivants chez l'Homme : **trouble mental et cognitif, perturbation visuelle, désorientation, perte de mémoire, stupeur, crises convulsives, coma**. Ces signes cliniques sont dus aux faits que le système nerveux central n'est pas capable d'utiliser d'autres substrats que le glucose pour la production d'énergie et que les stocks de glycogènes sont limités.

1.3.4 Signes cliniques

La présence de signes cliniques n'est pas toujours évidente. En effet, le métabolisme peut s'adapter à vivre avec une concentration basse en glucose sanguin et dans ce cas, les signes cliniques n'apparaissent que suite à un **exercice**, à de **l'épuisement** ou à de **l'excitation**^{11,44}. Cela explique la difficulté rencontrée dans la démarche du diagnostic de l'insulinome ainsi que le délai entre le début des signes cliniques et la première visite médicale (moyenne d'**1,5 mois**³³ dans l'espèce canine et de **18 mois** dans l'espèce humaine). Chez le chien, cette durée moyenne semble cependant se raccourcir ce qui est en lien avec la médicalisation de plus en plus poussée des animaux de compagnie et avec une meilleure connaissance de la démarche diagnostique d'insulinome.

Les signes cliniques les plus fréquents dans les deux espèces en cas d'insulinome diagnostiqué sont regroupés dans le Tableau 4 avec en bleu les signes cliniques causés par la neuroglucopénie et en noir par la stimulation adrénurgique.

Signes cliniques	% d'apparition dans l'espèce canine	% d'apparition dans l'espèce humaine
Désorientation	NO	67%
Crise convulsive	52%	10%
Faiblesse	43%	28%
Parésie des postérieurs	33%	7%
Sudation	NO	30%
Fasciculations musculaires	19%	12%
Ataxie	18%	NO
Polyphagie	9%	3%
PUPD	6%	NO

Tableau 4 : Les différents signes cliniques d'insulinome et leur pourcentage d'apparition chez le chien et chez l'Homme^{27,33,44}.

En bleu les signes imputés à la neuroglucopénie.

NO = non observé

En cas d'épisode prolongé d'hypoglycémie, un coma voire la mort peut arriver par nécrose corticale mais cela reste peu répandu. De plus, des polyneuropathies périphériques ont parfois été relevées mais cela reste anecdotique comparé aux polyneuropathies subcliniques (légère baisse proprioceptive, paralysie de certains nerfs faciaux...) qui sont quelque peu plus fréquentes⁹.

1.3.5 Méthode de diagnostic hors imagerie

Avant l'utilisation des modalités d'imagerie qui peuvent être coûteuses et/ou à réaliser sous sédation, d'autres tests sont effectuables en première intention. Les méthodes d'imagerie seront détaillées dans une autre partie.

Le tableau clinique étant peu spécifique, le diagnostic différentiel reste très large et est résumé en Annexe 3. C'est pourquoi de nombreux tests sanguins sont réalisés en routine afin d'exclure d'autres causes avant d'avoir recours à l'imagerie médicale et à la cytologie pour obtenir le diagnostic de certitude.

Historiquement, que ce soit chez l'Homme ou chez le chien, le diagnostic d'insulinome était posé par la reconnaissance de 3 conditions à remplir qui forment la **triade de Whipple**²⁷ :

1. Présence d'une **glycémie anormalement basse** (VU : [0,7 – 1,1] g/L chez le chien et [0,7 – 1,4] g/L chez l'Homme).
2. Existence de **signes cliniques** pouvant être reliés à des états hypoglycémiques.
3. **Réversibilité des signes** cliniques en cas de normalisation de la glycémie.

Maintenant, la présence de la triade de Whipple est synonyme de forte suspicion d'insulinome¹¹ mais il est désormais possible de mesurer le taux d'insuline plasmatique ainsi que de faire des examens d'imagerie sensibles et spécifiques (détaillés en partie II et III) même

si l'analyse histopathologique reste le gold standard et permet un diagnostic de certitude. Elle permet par la même occasion de grader la tumeur et donc de définir des pronostics.

En médecine vétérinaire, en cas de suspicion d'insulinome et même si les résultats ne sont que peu spécifiques, un prélèvement sanguin avec **analyse biochimique** (Tableau 5) est généralement fait en premier lieu du fait de son accessibilité et de son coût relativement limité.

Lors de cette analyse biochimique, il peut être observé une augmentation :

- des **enzymes hépatiques**^{8,11,27} (phosphatase alcaline PAL et alanine amino transférase ALAT) possiblement due à la présence de métastases hépatiques ou à la stimulation adrénergique, en particulier chez le chien,
- de l'**albumine**²⁷,
- des **acides biliaires**²⁷, l'insulinémie diminuant la motricité biliaire,
- des **amylases**²⁷, des **lipases**²⁷,
- de l'**insuline**³³ (moyenne à 36 µUI/L)
- du **ratio insuline/glucose**¹¹.

A cela s'ajoute une diminution de la **glycémie**^{9,11,33} (moyenne à 1,9 mmol/L), du **potassium**^{8,9,11} (effet hypokaliémiant de l'insuline), des **fructosamines**^{11,33} (moyenne à 238,5 µmol/L), de l'**urée**²⁷, de la **créatinine**²⁷, des **globulines**²⁷ et du **phosphore**^{8,9}.

Paramètre sanguin	Effet de l'insulinome	Explication possible
Phosphatases alcalines	Augmentation	Cortico-induit, métastases hépatiques
ALAT	Augmentation	Métastases hépatiques
Albumine	Augmentation	
Acides biliaires	Augmentation	Diminution de la motricité biliaire
Amylases	Augmentation	
Lipases	Augmentation	
Insuline	Augmentation	Sécrétion tumorale
Ratio insuline glucose	Augmentation	
Glycémie	Diminution	Effet direct de l'insuline
Potassium	Diminution	Effet direct de l'insuline
Fructosamines	Diminution	Effet direct de l'insuline
Urée	Diminution	Métastases hépatiques
Créatinine	Diminution	
Globuline	Diminution	
Phosphore	Diminution	

Tableau 5 : Modifications biochimiques généralement retrouvées en cas d'insulinome canin associées à leur explication possible.

Chez le chien, lors de ces analyses, il faut cependant faire attention à la glycémie qui peut augmenter artificiellement à cause du stress. En effet, tout stress peut être à l'origine d'une libération de catécholamines hyperglycémiantes ce qui peut masquer une éventuelle

hypoglycémie¹¹. De plus, il est important de doser l'insuline en même temps que le glucose pour avoir une relation entre la clinique et la biochimie en cas de signes cliniques d'hypoglycémie. En effet, il est prouvé que l'insulinémie doit être mesurée à partir du moment où une glycémie inférieure à 60 mg / dL a été mesurée. Dans ce cas, la concentration en insuline devrait être faible à nulle dans des conditions physiologiques⁸.

Ces résultats sont à prendre avec précaution étant donnée la faible spécificité des analyses et ne sont donc qu'une orientation vers le diagnostic d'insulinome.

Chez l'Homme, en plus de la **triade de Whipple** et de la **suspicion biochimique** qui est identique à celle décrite chez le chien, il existe un consensus rapporté dans de nombreuses études, basé sur six critères, qui permet de fortement conforter une hypothèse d'insulinome³⁷ :

1. **Glycémie $\leq 2,75$ mmol/L**
2. **Insulinémie ≥ 36 pmol/L**
3. **C-peptide ≥ 200 pmol/L**
4. **Pro insuline ≥ 5 pmol/L**
5. **β -hydroxybutyrate ≤ 2.7 mmol/l**
6. **Absence de métabolites sulfonurées** dans le plasma ou les urines.

En effet, les cellules béta du pancréas synthétisent de la **pro-insuline** qui est ensuite clivée en son milieu en insuline et en **peptide C** en concentration équimolaire. La demi-vie de l'insuline est 2,5 fois plus grande que la demi-vie du peptide C. Le dosage du peptide C permet ainsi d'avoir une vue d'ensemble sur la synthèse d'insuline, d'autant plus si la pro insuline est dosée en même temps^{20,45}.

En cas de doute clinique, une **épreuve du jeûne** est souvent entreprise en médecine humaine³⁷. Il consiste en une mesure de la glycémie et de l'insulinémie pendant un jeûne de 72h jusqu'à ce que le patient devienne symptomatique. **80%** des patients le deviennent avec **24h de jeûne** et effectuer ce test pendant 48h détecte 90 à 95% des insulinomes³⁶.

Les sensibilités post épreuve du jeûne des dosages de **glycémie** (< 3 mmol/L), d'**insuline** (>6 μ U/mL) et de **C-peptide** (> 200 pmol/L) sont respectivement de **93%**, **100%** et de **97%**⁴¹.

Il faut cependant prendre certaines précautions avec ces dosages car les valeurs de glycémie, de peptide C sanguin et d'insulinémie peuvent être augmentées par une insulino-résistance en cas de patient obèse par exemple⁴⁶. Il faut donc relier la clinique aux tests sanguins et à l'imagerie.

Chez le chien, cette épreuve du jeûne est de plus en plus remise en question étant donné son coût, sa faisabilité et la dangerosité de provoquer des signes cliniques d'hypoglycémie^{8,9,32}. Il est maintenant préférable de faire au moins quatre prélèvements sanguins dans la journée afin de mesurer le taux d'insuline et de glucose sanguin. Différents tests de provocation existent aussi (calcium, glucagon, glucose, tolbutamide...) mais ces tests n'ont pas montré d'efficacité plus importante que les prélèvements avec dosage simultané de l'insuline et du glucose. De plus, ils sont généralement plus onéreux et peuvent aussi être dangereux pour le patient.

1.3.6 Traitement

Le traitement de choix dans les espèces humaine et canine est la chirurgie de retrait de l'insulinome. Cependant, certains cas ne sont pas adaptés à la chirurgie. Il faut par exemple que la tumeur ait été visualisée en imagerie (nous verrons plus tard les sensibilités des méthodes d'imagerie pour cela) et uniquement **85%** des patients ont une masse **chirurgicalement résécable**¹⁰.

Que ce soit en médecine humaine ou canine^{9,37}, avant l'opération, il est préconisé de ne pas mettre à jeun mais plutôt d'administrer un repas léger afin de ne pas empirer une hypoglycémie déjà possiblement présente qui pourrait être préjudiciable à l'anesthésie et commencer par perfuser avec du dextrose 5%.

Il faut aussi entamer un traitement à base de **diazoxide** (50 à 300 mg/j pour les humains et 50 mg/kg/j PO BID chez les chiens¹¹) à interrompre une semaine avant la chirurgie. Il s'agit d'un alpha-agoniste qui a pour effet de diminuer la sécrétion d'insuline par un rétrocontrôle négatif sur la production de cette hormone et de stimuler la **glycogénolyse** et la **néoglucogenèse**^{9,10}. L'utilisation de ce médicament permet de résoudre les signes cliniques dans 50 à 60% des cas³⁵. En cas de contre-indication au diazoxide, la **streptozocine**, le **vérapamil** ou le **phenytoïne** peuvent être utilisés³⁷.

Selon la taille et l'agressivité de la tumeur, la chirurgie consiste en une **énucléation** si la néoplasie est petite ou en une **pancréatectomie partielle** en cas de grosse masse possiblement métastatique³⁷. Cette chirurgie présente cependant une haute mortalité et morbidité peropératoire associée à des **chances de guérison totale** qui restent **faibles** dans l'espèce canine⁸.

Les complications³⁷ majeures chez l'Homme suite à cette chirurgie sont : **fistule pancréatique** (15%¹, surtout lors de chirurgie d'énucléation) – **abcès** (5%) – **pseudokyste** (3%) – **pancréatite** (3,1%).

Chez le chien, les complications sont très fréquentes avec 51% des chiens ayant subi des complications péri/post opératoires⁴⁷. En effet, ont été décrits des **pancréatites** confirmées à l'échographie (10⁴⁸ à 22%), des **diabètes sucrés**⁴⁸ (entre 5 - 78% ; 23% dans l'étude avec la plus grande cohorte), des **arythmies ventriculaires** (4%), des **œdèmes pulmonaires** (4%), des **pneumonies par fausse déglutition** (2%) et des **hypernatrémies** (6%).

Chez le chien, des hyperglycémies post opératoires ont été identifiées dans 33% des cas⁴⁸ dont 19% ont finalement développé un diabète sucré nécessitant l'administration fréquente d'insuline.

Outre le traitement chirurgical, qui reste le traitement de choix lorsque c'est possible, un autre traitement peut être envisagé chez l'Homme ou le chien :

Une thérapie à l'**octréotide** (analogue de la somatostatine) peut fonctionner dans 50% des cas mais les effets secondaires de suppression forte du glucagon et de la GH qui durent plus longtemps que la suppression d'insuline peuvent être fatals en aggravant l'hypoglycémie^{10,35,20}. Cette **efficacité de 50%** peut s'expliquer par le fait que 30 à 50% des insulinomes n'expriment pas le récepteur sst2 qui est celui responsable de l'apparition des signes cliniques^{1,49}.

Le point négatif de cette thérapie est la faible réponse à long terme ainsi que son coût non négligeable.

En cas de non possibilité de faire la chirurgie (surtout en médecine canine) ou en association avec la chirurgie, un traitement médical est généralement mis en place^{9,11}. Ce traitement se base tout d'abord sur des **mesures hygiéniques** avec une alimentation riche en graisses, protéines et glucides complexes (limiter l'administration de sucres simples est important) associée à une restriction des événements stressants et excitants¹.

Le traitement médical est décomposé en 2 cas bien distincts (les doses présentées ici sont celles utilisées pour le traitement des chiens) :

- Le **traitement de la crise d'hypoglycémie** qui se manifeste majoritairement par des convulsions est résumé dans la Figure 7.
- Le **traitement chronique** conservateur.

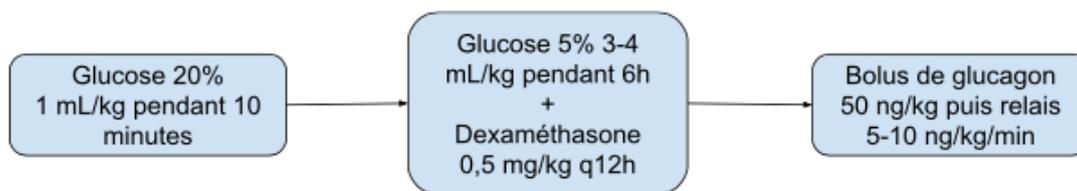


Figure 7 : Traitement de la crise d'hypoglycémie induite par un insulinome chez le chien^{11,27,50}.

Le traitement conservateur chronique de l'insulinome se base initialement sur l'administration de **repas fréquents** (toutes les 4 à 8h) avec les mêmes mesures hygiéniques expliquées précédemment ce qui permet de réduire les hyperglycémies post prandiales et donc les sécrétions d'insuline qui en résultent^{1,8,11}.

A cela s'ajoute l'utilisation de **diazoxide** (qui fonctionne sur 64 à 85% des chiens à la dose 5 mg/kg/j PO BID en pouvant aller jusqu'à 30 mg/kg PO BID⁸) ou alors de **dexaméthasone** à raison de 0,5 mg/kg/j en 2 ou 3 prises PO⁸. La **dexaméthasone** augmente la **néoglucogénèse** et la **glycogénolyse hépatique** tout en antagonisant les effets de l'insuline à l'échelle cellulaire tandis que le **diazoxide** diminue la sécrétion d'insuline tout en augmentant la sécrétion d'épinéphrine par les cellules adrénérgiques stimulant ainsi la **glycogénolyse** et la **néoglucogénèse**⁸. Le diazoxide a pour seul effet secondaire prouvé des atteintes légères de l'appareil digestif (diarrhée, vomissements...) contrairement à la multitude d'effets secondaires prouvées des corticoïdes⁸.

L'utilisation de **prednisolone** aux doses de 0,25 à 3 mg/kg PO en 2 prises a aussi été décrite et semble être efficace dans le traitement des hypoglycémies⁸.

Le dernier levier de traitement est la **chimiothérapie** qui a un effet directement toxique sur les cellules bêta du pancréas et donc sur les cellules tumorales⁹.

Les molécules les plus utilisées chez le chien sont la **streptozotocine** et l'**alloxan** cependant, leur toxicité rénale n'est pas négligeable et la rémission n'est présente que dans moins de **30%** des cas traités¹.

Le protocole de soin utilisant de la **streptozotocine** nécessite une injection toutes les 2-3 semaines à la dose de 500 mg/m² répétable jusqu'à 5 fois⁸. Cette thérapie doit être associée à une fluidothérapie intraveineuse et doit être interrompue en cas d'apparition de diabète sucré³².

Ce protocole de soin permet non pas de remplacer le traitement chirurgical mais il peut être mis en place en supplément de la chirurgie afin d'augmenter le temps en euglycémie et de réduire les métastases déjà présentes mais non résécables chirurgicalement⁸.

Les contre-indications de ce traitement sont les contre-indications de toute chimiothérapie : leucémie (présence de moins d'1g/L de polynucléaires neutrophiles), thrombopénie (présence de moins de 100 g/L de plaquettes), syndrome infectieux en cours ou 1er trimestre de grossesse/d'allaitement⁸.

1.3.7 Pronostics

Pour évaluer le pronostic des insulinomes (et des cancers pancréatiques plus généralement), deux paramètres sont calculés. La **durée de survie (DS)** et le **temps passé en euglycémie (TE)** c'est-à-dire la durée au cours de laquelle le patient, qu'il soit humain ou canin, ne présente pas de signes cliniques dus à son insulinome.

- Temps en euglycémie :

Les chiens ne pouvant pas rentrer dans les programmes de chirurgie ont généralement reçu un traitement **uniquement médical** (plus ou moins un traitement hygiénique). Dans ces cas, le pronostic est mauvais, ils présentent en effet un **TE de 74 jours**⁸.

Les animaux ayant subi une **opération chirurgicale** voient leur TE augmenter à **11,6 mois**²⁷. Une autre étude aurait trouvé un TE à 16 mois⁵¹ cependant cette étude était rétrospective et datait de 2007 ainsi le chiffre de 11,6 mois semble plus pertinent à retenir. Chez l'Homme, le taux de **rechute** post-opération chirurgicale est de **6%** après **10 ans** et de **8%** après **20 ans**³⁷.

- Durée de survie

Selon les études, les durées de survie des animaux recevant un traitement **uniquement médical** varient entre **60 et 240 jours**^{1,11,27,33}.

Les chiens subissant un traitement **chirurgical uniquement** ont une durée moyenne de survie de **12 à 20 mois**^{1,8,9,27,32,33}. Chez l'Homme, la durée **moyenne de survie** après une **résection** chirurgicale est de 5 ans⁴⁵ et le **taux de survie 5 ans** après résection est de **20%**⁵².

Dans l'espèce canine, le **taux de survie à 5 ans** lors de traitement **uniquement médical** est de **14%**¹ cependant l'utilisation de **thérapie multimodale agressive** à base de streptozotocine, de doxorubicine et de 5-fluorouracile permet d'augmenter ce pourcentage à **24%**¹.

La combinaison du **traitement médical et chirurgical** permet d'augmenter drastiquement la **durée de survie** moyenne des chiens en la faisant passer à **44 mois**⁸.

En cas d'insulinome **bénin** humain, le **taux de survie à 5 ans** est important³⁷ (entre **95-100%**) mais en cas d'insulinome **malin** chez l'Homme, les taux de survie ont beaucoup varié ces dernières années : *Gianni et al*³⁷ ont donné une **médiane de survie de 2 ans** dans les années 90-2000, *Clive S Grant*⁴⁵ a calculé un **taux de survie à 10 ans de 29%** tandis que *Bevere et al*¹² ont donné une **médiane de survie à 40 mois**, un **taux de survie à 5 ans de 62%** et de **49%** à **10 ans** dans une cohorte de 31 patients en 2005.

Chez le chien, **50%** des patients ayant des **métastases au foie** au moment du diagnostic sont décédés **6 mois après la chirurgie**⁹.

Il a aussi été démontré que d'autres facteurs influencent le pronostic des insulinomes. En effet, la présence d'un **diabète sucré post opératoire** est un **facteur pronostic négatif** qui abaisse la moyenne de survie canine à 224 jours⁴⁸ (contre 420 jours pour ceux manifestant uniquement une hyperglycémie transitoire de 3 à 9 jours).

De même, une hypoglycémie, un jeune âge ou un Ki67 > 2,5% sont des facteurs pronostic négatifs dans l'espèce canine tandis que la concentration en insuline préopératoire n'affecte aucunement le pronostic vital^{27,53}.

De plus, le système de classification **TNM en trois catégories** associe ces catégories à des **pronostics différents** dans l'espèce canine²⁷ et dans l'espèce humaine¹². Ces pronostics sont résumés dans le Tableau 6. En effet, sans aucune relation avec le traitement effectué, les chiens classés en stade II ou III ont 1,5 à 2 fois plus de risque de décéder³³.

	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Incidence	48,3%	35,3%	16,4%
DS en cas de traitement chirurgical seul	19 mois	9 mois	1 mois
TE en cas de traitement chirurgical seul	50%	20%	20%
Pourcentage d'animaux sans maladie 1 an post chirurgie	48,3%	35,3%	16,4%

Tableau 6 : Moyenne de survie et temps moyen en euglycémie en fonction de la classification de l'insulinome et du traitement effectué chez le chien^{8,33}.

Finalement, il se trouve qu'il y a des valeurs très différentes en fonction des études pour le DS et le TE mais on peut émettre l'hypothèse que ces différences sont dues à l'évolution des méthodes chirurgicales, des soins post-opératoires ainsi que des consensus de traitement.

Ce qui est cependant clair, que ce soit en humaine ou en canine, c'est l'association entre un pronostic moins bon et la présence d'un KI-67 haut, d'une concentration forte en insuline au moment du diagnostic, d'une classification TNM haute, d'une faible concentration en glucose post-opératoire ainsi que d'une grande taille tumorale¹.

1.4 Le glucagonome

1.4.1 Épidémiologie

Le glucagonome chez l'Homme représente 1 à 2%^{10,12,19} des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et **5%²⁰ des PanNETs** qui ont un retentissement clinique. Le pic d'apparition de glucagonome clinique se situe entre 40 et 70 ans^{20,54} (**moyenne d'âge de 57 ans** au moment du diagnostic³⁴) et il touche majoritairement les **femmes** (ratio H/F est de 4 : 1). Les glucagonomes humains sont **malins** au diagnostic dans **80% des cas^{34,55}** et sont majoritairement de grandes masses de 3 à 35 cm⁵⁶ (**diamètre moyen de 5cm⁵⁷**) situées dans la **queue du pancréas^{10,12,19,20,56}**, ce qui correspond à la répartition physiologique des cellules alpha dans le pancréas.

Parmi les glucagonomes chez l'Homme, un faible pourcentage d'entre eux est dû à la mutation MEN1 précédemment citée^{16,19}.

Chez le chien, seuls quelques cas reports ont été décrits mais le glucagonome semble être diagnostiqué chez des chiens âgés entre 5 et 13 ans⁸ avec une moyenne de **9 ans⁵⁸**. Aucune prédominance de race ou de sexe^{58,59} n'a d'ailleurs été établie mais le peu de cas décrits dans la littérature est une limite forte à cette affirmation. Le faible nombre de cas cliniques décrit fait qu'une détermination d'un pourcentage de malignité est délicat cependant le **taux de métastases** au moment du diagnostic est **élevé**, sans précision de pourcentage.

1.4.2 Comportement tumoral et aspect cytologique

Chez l'Homme⁹, les glucagonomes sont, dans **1 cas sur 4**, une tumeur **bénigne** sécrétant du glucagon. Dans **50 à 70%** des cas, les **glucagonomes** ont déjà métastasé au moment du diagnostic^{10,19,20,31,56}. Les sites privilégiés de métastases sont le **foie** (80% des cas)

puis les **nœuds lymphatiques loco-régionaux** (33,1%), le **mésentère** (3,4%) et plus rarement **les structures osseuses**^{19,34,57}. Parmi les glucagonomes humains, **2 à 4%** d'entre eux sont **multiples** c'est-à-dire se présentent sous la forme de plusieurs petites masses au lieu d'une grande masse unique⁵⁶.

Les glucagonomes chez le chien sont, d'après Langer et al., majoritairement **métastatiques au moment du diagnostic** avec **5 cas sur 7** ayant eu des métastases en priorité au **foie** (71% des cas) ou aux **nœuds lymphatiques locorégionaux** (29% des cas).

Chez l'Homme, ce type de tumeur présente une vitesse de croissance lente²⁰ et évolue en formation généralement **trabéculaire** dense¹², **en nid** ou en forme de **ceinture**^{60,61} avec une faible réaction stromale¹².

A l'immunohistochimie, la présence de granules de glucagon est fortement indicatrice de glucagonome comme il est visible sur la Figure 8. Les glucagonomes malins présentent cependant peu de granulations cytoplasmiques comparé aux glucagonomes bénin^{12,56}.

Les glucagonomes sont majoritairement composés de cellules pléomorphes rondes ou polygonales avec un cytoplasme pâle éosinophile et un noyau rond comportant d'importants nucléis⁶⁰.

Une **hypervascularisation** est présente dans **92%** des glucagonomes malins⁴².

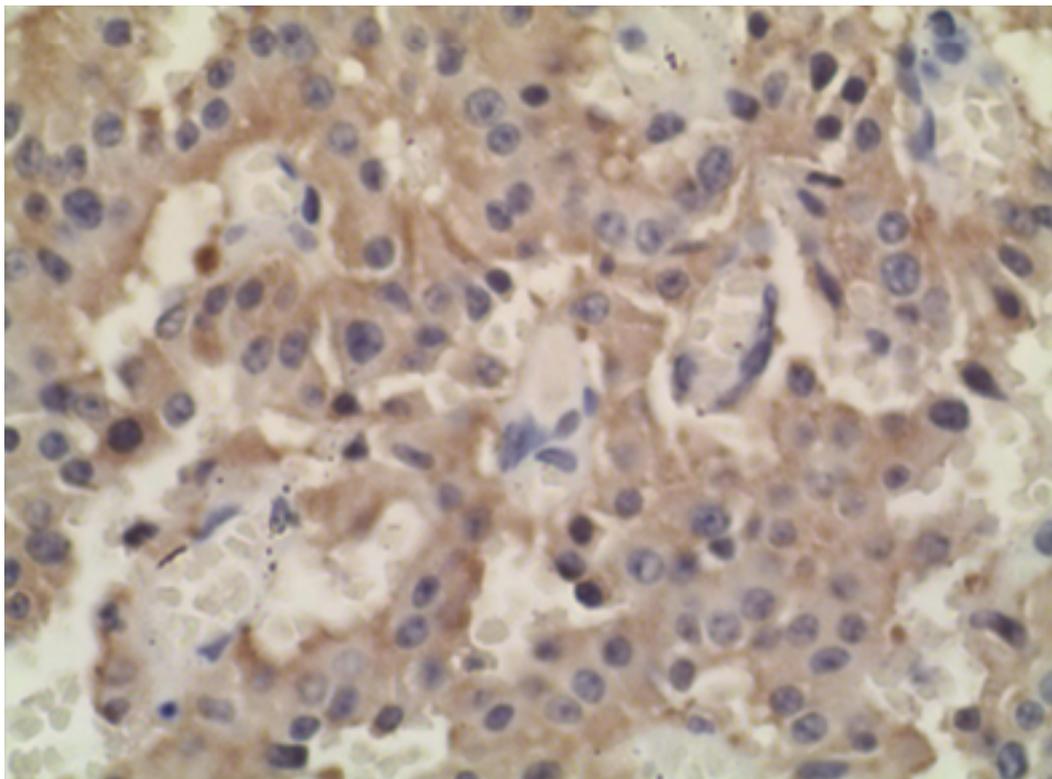


Figure 8 : Marquage immunohistochimique positif au glucagon chez un patient souffrant de glucagonome⁶⁰. Grossissement x400.

1.4.3 Physiopathologie

Le glucagonome est constitué de cellules alpha anormales. Il sécrète donc de façon incontrôlée du **glucagon** et du **préproglucagon**¹². Ce glucagon induit donc une **hyperglycémie** par **glycogénolyse** ainsi que par **lipolyse** ce qui provoque une baisse des réserves en graisse et en vitamine. Ceci peut expliquer la présence d'anémie lors de glucagonomes⁵⁶. La néoglucogénèse persistante provoque une **hypoaminoacidémie**⁵⁸

responsable de certains signes cliniques tel que l'**érythème nécrolytique migrant**^{10,56}. En effet, les cellules de la stratum granulosum ont une forte demande en histidine et en lysine sont donc très sensibles à une hypoaminoacidémie⁸. Cependant, cette hyperglycémie n'est visible cliniquement que chez les patients qui ont une dysfonction de la régulation de la glycémie et/ou de l'insulinémie.

1.4.4 Signes cliniques

Chez l'Homme, les principaux signes cliniques sont résumés dans le Tableau 7.

Signes cliniques	Pourcentage d'apparition
Érythème nécrolytique migrant	70 - 83% ^{12,62}
Diabète sucré non compliqué	50 ^{12,62} – 68,5 ⁵⁷ %
Perte de poids	60,2 ⁵⁷ - 65 ¹² %
Diarrhée	30 ^{20,56,62} %
Thromboses	10 – 15 ^{20,56} %
Stomatite, glossite, vulvovaginite, urétrite...	Moins de 15 ^{20,56} %

Tableau 7 : Les signes cliniques les plus fréquents lors de glucagonome chez l'Homme associés à leur pourcentage d'apparition⁵⁹

Chez l'Homme, le signe le plus spécifique de la présence de glucagonome est l'**érythème nécrolytique migrant** qui commence en taches érythémateuses s'étendant en anneau ou serpigneusement⁵⁶. La lésion disparaît ensuite en 3 semaines en laissant généralement une **hyperpigmentation de la peau**. C'est donc une **lésion récurrente, chronique et migratoire**. Cette lésion cutanée se retrouve en général autour de la **bouche**, dans la région **périnéale**, sur les **pieds**, les **doigts** et les **jambes** et se présente comme une lésion érythémateuse qui progresse vers une forme bulleuse et ulcérateuse menant à cette hyperpigmentation de la peau.

Dans de rares cas, le glucagonome est associé à une **cardiomyopathie dilatée** qui est réversible suite à la résolution de la maladie tumorale.

Dans le cas du glucagonome, les hommes et les femmes ne présentent pas la même répartition de symptômes. En effet, les femmes manifestent majoritairement de l'anémie, des troubles cutanés ainsi que du diabète⁵⁷.

Les signes cliniques du chien sont similaires à ceux décrits chez l'Homme^{9,63} : un **érythème nécrolytique migrant**, une **stomatite**, une **perte musculaire**, une **perte d'appétit**, du **diabète sucré** (avec les signes cliniques associés) ainsi que des **infections urinaires** fréquentes (dans 14% des cas)⁵⁸.

Les lésions cutanées ne sont pas pathognomoniques du glucagonome⁸ mais caractéristiques avec une hyperkératose et l'érythème dit « en empreinte de pas ». Il y a généralement présence d'érosion cutanée, de croûte sur le **museau**, les **appareils génitaux externes**, le **périnée**, les **oreilles** ainsi **qu'autour des yeux** ou sur les **membres** comme il est présenté aux Figures 9 et 10.

À l'histologie⁵⁸, que ce soit en canine ou en médecine humaine, les lésions cutanées correspondent à une **dermatite hydrotropique superficielle** avec hyperkératose marquée^{8,9,59}.



Figure 9 : Lésions cutanées d'un chien atteint de glucagonome et d'érythème nécrolytique migrant ; hyperkératose croûteuse sur un membre pelvien d'un Labrador mâle castré de 6 ans



Figure 10 : Lésions cutanées d'un chien atteint de glucagonome et d'érythème nécrolytique migrant ; lésions érosives profondes, croûteuses et ulcérées associées à un érythème marqué du coude droit d'un Golden Retriever mâle castré de 11 ans⁶⁴.

1.4.5 Méthode de diagnostic hors imagerie

Le tableau clinique étant frustré et le premier signe d'appel étant généralement les **lésions cutanées** non pathognomoniques du glucagonome, le **prélèvement sanguin** est généralement le premier examen complémentaire réalisé. Le diagnostic différentiel, que ce soit chez l'Homme ou chez le chien, est présenté en Annexe 3.

En effet, certaines variations de paramètres sanguins lors de glucagonome sont assez caractéristiques telle que l'**hypoaminoacidémie sévère** présente dans **100%** des cas chez l'Homme⁵⁶. De plus, cette diminution de concentration en acide aminé s'accompagne généralement d'une **hyperglucagonémie** (>500-1000 pg/mL⁶⁴ ; valeur usuelle de 50-150 pg/mL)⁵⁸ cependant au vu de la pulsativité de la sécrétion du glucagon, un prélèvement sanguin unique est à interpréter avec précaution car certains patients souffrant de glucagonome ne peuvent avoir qu'une légère augmentation de ce paramètre sanguin²⁰. La valeur prédictive positive de ce test étant bonne, une valeur de **glucagonémie** supérieure à **500 pg/mL** est considérée comme diagnostique⁶⁵.

Dans **85%** des cas, une **anémie normochrome et normocytaire** est présente car le glucagon inhibe l'érythropoïèse et elle est généralement associée à une **hypozincémie**²⁰.

Chez le chien, les paramètres sanguins qui varient lors de la présence d'un glucagonome sont résumés dans le Tableau 8 (étude incluant 7 chiens). Cependant une hyperglucagonémie en l'absence d'hypoglycémie pouvant expliquer une sécrétion anormale de glucagon permet de suspecter un glucagonome^{8,63}.

Modification sanguines	Pourcentage d'apparition
Hyperglycémie légère	57%
Anémie légère	43%
Hypoalbuminémie	29%
Augmentation des enzymes hépatiques (PAL – ALAT)	29%
Hyperadrénocorticisme	14%
Neutrophilie avec virage à gauche	14%
Hypourémie	14 %

Tableau 8 : Modifications biochimiques et hématologiques généralement présentes lors de glucagonome canin⁵⁸.

1.4.6 Traitement

Que ce soit chez le chien⁹ ou chez l'Homme, étant donnée la taille de ce type tumoral, le **traitement chirurgical est préconisé** dans la grande majorité des cas. Si la masse n'est pas résécable entièrement ou que des métastases sont déjà présentes, une chirurgie de réduction peut être entreprise.

Cette chirurgie peut être associée à de la **radiothérapie**³⁴ en cas de présence de métastases afin d'augmenter l'espérance de vie. L'opération chirurgicale permet, entre autres, d'augmenter le confort de vie en faisant **disparaître les signes cliniques** en quelques semaines. Elle consiste en l'exérèse chirurgicale de la masse pancréatique ainsi que de métastases accessibles.

Une correction de la malnutrition et de la glycémie et l'administration d'héparine à bas poids moléculaire sont des mesures qui doivent d'abord être prises afin d'aborder la chirurgie dans les meilleures conditions de réussite.

Dans le cas de tumeurs non résecables, le traitement vise une diminution des signes cliniques et la stabilisation de la taille tumorale. Cela s'appuie bien évidemment sur le contrôle de la glucagonémie. Les consensus préconisent l'utilisation en simultanée de **chimiothérapie** ainsi que **d'analogues de la somatostatine** cependant, un abatement chronique et des cas de thromboembolies ont été rapportés.

D'après *Langer et al*, les molécules de chimiothérapie ayant un effet sur le glucagonome sont la **streptozotocine** (500 mg/m² en IV chez le chien³²) et le **5-fluorouracil** (150 mg/m² par semaine chez le chien³²) qui ont donné des résultats satisfaisants chez la moitié des patients canins (n = 18)³⁵.

Chez l'Homme^{10,12} comme chez le chien^{58,59}, un **traitement à la somatostatine** permet de réduire la croissance tumorale mais ce traitement n'est malheureusement que **palliatif**. Il permet cependant de **traiter l'affection cutanée en quelques jours** ainsi que les autres signes cliniques chez certains patients humains. Walczak and all⁶⁴ ont aussi montré qu'un traitement à l'octréotide (100-500 ug TID par voie sous cutanée) permet de faire **baisser de 80% la glucagonémie** et résout ainsi les troubles cutanés dans 30% des cas.

Un traitement de **supplémentation en acides aminés**^{10,42}, **zinc**⁸ et **acides gras essentiels**⁸ permet la résolution des lésions cutanées mais n'a pas d'effets sur la croissance tumorale⁵⁸. Cela permet donc uniquement de garantir un **confort de vie** aux patients et devrait être entrepris dans 100% des cas. L'administration de **3 à 6 œufs par jour**^{8,32} ainsi que l'injection intraveineuse (dans l'idéal avec un cathéter central pour limiter les risques de phlébites⁵⁹) d'une **solution cristalline à 10% d'acides aminés** est notée comme étant un traitement efficace⁸. La posologie est de 25 mL/kg administrée pendant 6 à 8h. De plus, traiter avec un **antiagrégant plaquettaire** pourrait permettre la diminution de formation de caillots sanguins diminuant le risque de thrombose.

1.4.7 Pronostic

En médecine humaine, il a été prouvé dans plusieurs études en médecine humaine que le pronostic de cette tumeur n'est pas corrélé avec l'indice KI-67 ou avec le taux de glucagon sanguin¹². Le **taux de survie à 10 ans** est de **51,6%** lorsque des **métastases** ont été mises en évidence au moment du diagnostic et de **64,3% en l'absence de métastases**. Une autre étude a établi un **taux de survie à 5 ans** de l'ordre de **70%** sans dichotomiser entre la présence ou l'absence de métastases¹⁹. Enfin, un **taux de survie à 10 ans** de **100%** est noté en cas de glucagonome d'exérèse chirurgicale complète et en l'absence de métastases. La présence de ces dernières divise donc par deux ce pronostic à 10 ans.

Chez les chiens, une complication de la chirurgie étant l'apparition de **pancréatite aiguë**, de nombreux décès post-chirurgie ont été notés dans la littérature mais du fait du faible nombre de cas rapportés, des valeurs concernant le pronostic suite aux traitements entrepris n'ont pas encore été publiées⁹. Une médiane d'une semaine de survie post-diagnostic a été retrouvée dans une étude sans précision des traitements entrepris⁵⁸.

1.5 Le gastrinome

1.5.1 Épidémiologie

Le gastrinome est la **deuxième tumeur fonctionnelle pancréatique** après l'insulinome en termes de **fréquence** et la première en termes **d'agressivité**^{10,13}. Elle représente 4 à 8% des tumeurs pancréatiques neuroendocrines sécrétantes^{12,19} et touche majoritairement les hommes^{34,66} (sexe ratio hommes / femmes : 1,5 / 1) **entre 50 et 70 ans**⁶⁶ même si d'autres études ont donné une moyenne d'âge de 38²⁰ et de 48³⁴ ans. L'incidence mondiale est de 0,5 à 3 cas par million d'habitants et les trois quarts sont d'apparition sporadique⁶⁷.

Dans l'espèce canine, l'âge au moment du diagnostic varie entre de 5 à 13 ans^{8,63} avec un âge moyen de **8,2 ans** dans une étude⁶⁸, de **7,5 ans** dans une autre⁹ (3 - 12 ans) et de **10 ans** dans une dernière (3,5 - 12 ans)⁵⁸ sans prédisposition de race^{8,58}. Les études divergent quant à la surreprésentation des mâles⁶⁸ ou des femelles⁹.

1.5.2 Comportement tumoral et aspect cytologique

La présence de gastrinomes dans le pancréas est un fait intéressant étant donnée l'absence de cellules pancréatiques productrices de gastrine physiologiquement à l'état adulte⁶⁸. En effet, durant le développement fœtal et néonatal, les cellules productrices de gastrine sont situées dans le pancréas mais à l'état adulte, ces cellules sont uniquement duodénales et stomacales.

De multiples théories expliquant l'apparition de gastrinomes pancréatique existent :

- **Translocation fœtale** des cellules productrices de gastrine du duodénum au pancréas.
- **Différenciation** des cellules pluripotentes ou de nésideoblastose en cellules productrices de gastrine.
- **Dédifférenciation** de cellules des îlots de Langerhans en cellules G.

Chez l'Homme, les gastrinomes sont des masses de **1 à 3 cm de diamètre**^{39,69} qui peuvent se situer soit dans le **duodénum**⁷⁰ (dans 70% des cas, cela en fait la tumeur neuroendocrine la plus fréquente du duodénum) soit dans la **tête du pancréas**⁶⁹ (dans 25% des cas). Nous allons bien évidemment nous intéresser uniquement aux gastrinomes du pancréas bien que certains chiffres soient extrapolés des gastrinomes duodénaux.

Les gastrinomes se trouvent donc usuellement dans le **triangle de Passaro**^{39,71}. C'est une aire délimitée par 3 points : la confluence des voies biliaires, le tiers médian du duodénum ainsi que la jonction corps-tête du pancréas.

Dans l'espèce humaine, ce sont des tumeurs en général **multiples**²² à **croissance lente**⁵⁶ avec une structure **trabéculaire** ou **pseudoglandulaire**^{12,69,71,72} qui présente des **calcifications** du stroma¹⁹ et une **angio invasion intense**⁶⁹. L'activité de prolifération est supérieure à 10%⁷². Elles sont souvent **bien différenciées** (dans 50 à 80% des cas) et la majorité sont gradées **G1 ou G2**⁷¹.

Vingt à vingt-cinq pourcent des patients humains ayant un gastrinome sont positifs au gène **MEN1**^{16,19,20,35,70} et ont donc généralement de multiples tumeurs (hyperparathyroïdisme⁷¹...).

Histologiquement, les gastrinomes sont des tumeurs homogènes à cellules rondes présentant un noyau uniforme comme il est possible de la voir sur les Figures 11 et 12.

À l'immunohistochimie, 50% des gastrinomes humains montrent une **sécrétion multi hormonale** dont les cellules contiennent du glucagon, des polypeptides ou de l'insuline en plus de la gastrine⁶⁹. Cette sécrétion de glucagon détectée à l'immunohistochimie est visible sur la Figure 12.

Chez l'Homme, ce sont des tumeurs généralement **malignes**¹³ et **agressives**. En effet, **60 à 90%**^{31,73-75} des patients développent des **métastases** et **60 à 70%**¹⁰ des gastrinomes **métastasent à distance**. Au moment du diagnostic, une grande proportion des patients a déjà un bilan d'extension positif. Selon les études, cette proportion est de 25^{66,71%}, 35^{10%}, 60^{31,69%}, 50-60^{20,56%} et dépend très sûrement de si le gastrinome est pancréatique ou duodénal.

Chez le chien, les **métastases** sont présentes au moment du diagnostic dans **76^{8,9} à 85⁶⁸%** des cas ce qui en fait une tumeur majoritairement maligne mais de **petite taille**. Les sites privilégiés de métastases des gastrinomes humains sont le **foie**, les **nœuds lymphatiques locorégionaux** et la **rate**.

La croissance tumorale du gastrinome canin se fait en amas **solides** ou **alvéolaires** dont les cellules tumorales contiennent des noyaux majoritairement ronds à ovales ainsi qu'un cytoplasme éosinophile⁷⁶. Cette croissance tumorale **lente** se fait en envahissant les cellules normales endocrines des îlots de Langerhans, les tissus adipeux adjacents ainsi que les vaisseaux (sanguins et lymphatiques).

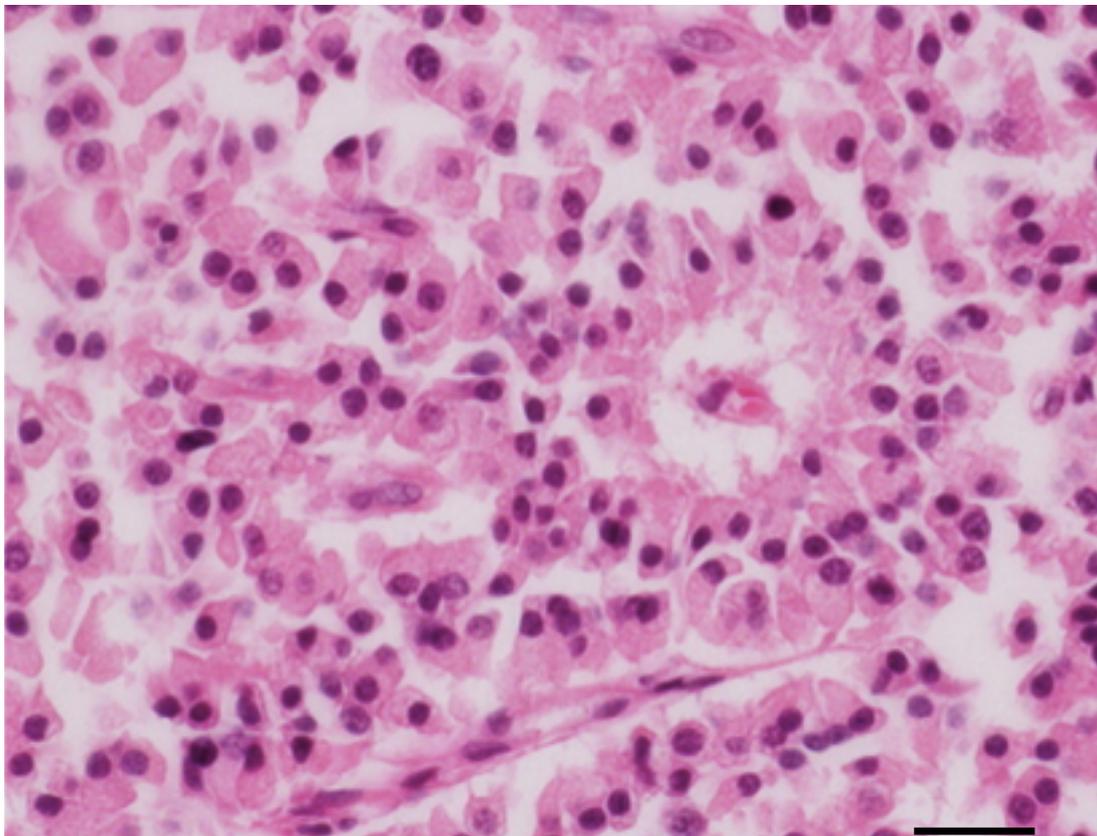


Figure 11 : Cytologie d'un gastrinome pancréatique humain à la coloration à l'éosine⁷⁷. Barre = 40µm

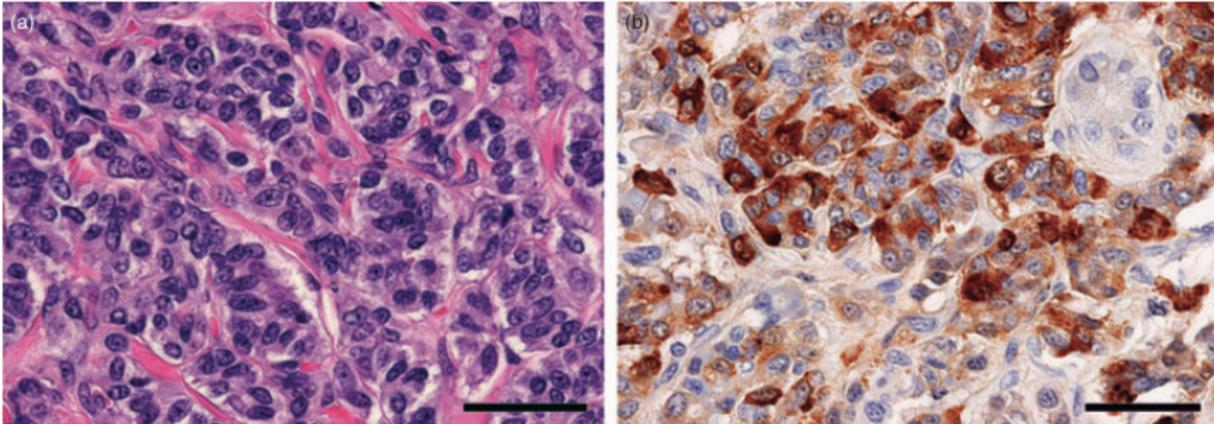


Figure 12 : Histopathologie et immunohistochimie d'un nodule pancréatique chez un chien atteint de glucagonome pancréatique⁷⁸. Barre = 40 µm.

(a) : Fixation à l'éosine et à l'hématoxyline révélant des cellules néoplasiques arrangées en nid et séparées par du tissu fibrotique

(b) : Immunohistochimie positive au glucagon à la coloration daminobenzidine.

1.5.3 Physiopathologie

Les signes cliniques associés aux gastrinomes sont induits par la production de gastrine par deux types cellulaires : les **cellules G** et les **cellules tumorales**^{71,79}.

Physiologiquement, les cellules G antrales produisent de la **gastrine** en quantité contrôlée ce qui est indispensable au bon fonctionnement de l'appareil digestif⁶⁸. Par exemple, la phase pré-prandiale ou la distension stomacale amène à la sécrétion sanguine physiologique de gastrine par les cellules G. Cette molécule va ensuite stimuler la production d'**acide gastrique** (= **acide hydrochloridrique**) par les **cellules pariétales digestives** d'où la **baisse de pH stomacale** induite.

De plus, la sécrétion par les cellules G antrales est contrôlée par la somatostatine sécrétée par les cellules D qui sont en contact étroit avec les cellules G. En effet, l'ingestion de nourriture (protéinée surtout) stimule la sécrétion de gastrine par l'activation directe des cellules G antrales et par l'inhibition de la sécrétion de somatostatine par les cellules D.

La surproduction de gastrine mène donc à la surproduction d'acide gastrique par les cellules duodénales pariétales^{56,80}.

Pour éviter une hyperacidité gastrique, les cellules G sont inhibées par la sécrétine et ont des récepteurs permettant l'évaluation du pH stomacal. Elles inhibent donc la sécrétion de gastrine si le pH descend en dessous de certaines valeurs (1-2). Cela induit donc l'arrêt de sécrétion d'acide gastrique et une normalisation du pH stomacal.

Cependant, dans le cas du gastrinome, la sécrétion est continue et excessive de par l'**absence de rétrocontrôle négatif**⁵⁶. Cette hyperacidité gastrique entraîne ainsi l'apparition d'**ulcères** qui sont généralement décrits comme étant de **grandes tailles, multiples** et **localisés** soit dans la partie distal du duodénum soit dans la partie proximale du jéjunum⁷⁰ contrairement aux ulcères observés lors de prise excessive d'AINS ou d'infection à *Helicobacter Pylori*.

En conclusion, trois mécanismes sont en jeu lors de gastrinome :

- Présence de **grande quantité d'acide gastrique** non absorbable qui a un fort pouvoir osmotique induisant un attrait d'eau dans le tube digestif.
- **Inactivation d'enzymes pancréatiques** du fait d'un pH faible induisant une maldigestion et une stéatorrhée.
- **Absorption moindre d'eau et de sodium** par les villosités intestinales du fait d'un pH inférieur à la normale.

Ces trois mécanismes induisent donc le signe clinique le plus précoce lors de gastrinome : la **diarrhée**^{58,70,71}

1.5.4 Signes cliniques

Les signes cliniques du gastrinome sont donc à relier à l'hyper sécrétion d'acide gastrique qui entraîne le principal signe clinique grave : les **ulcères**.

Chez l'Homme^{12,56}, les signes cliniques associés à cette tumeur sont donc les **ulcères duodénaux**, les **reflux gastro-œsophagiens**, de la **douleur abdominale** (dans 90-95% des cas), des **diarrhées** (28%), des **hémorragies** (30-50%) et une **perforation de l'ulcère** (10 à 15%).

Ces symptômes étant frustrés et non spécifiques, ils sont présents en moyenne **32 mois**⁵⁶ **avant le diagnostic** précis du gastrinome qui se fait en général par imagerie.

De plus, les décès sont généralement dus aux complications des ulcères (perforation par exemple) plutôt qu'à la masse pancréatique en elle-même.

Chez le chien, la pathogénie est similaire ce qui provoque les signes cliniques suivants^{8,9,68,76} : **vomissements** (dans 90% des cas), **perte de poids** (81%), **abattement**, **dysorexie** (62%), **diarrhée** (moins de 50%), **fièvre**, **polydipsie**, **tachycardie**, et **pâleur des muqueuses** (24%). À ces signes cliniques généraux s'ajoutent ceux plus spécifiques de l'apparition d'ulcères gastro-intestinaux tels que **l'hématémèse**, le **méléna**, **hématochézie**. En cas de perforation de l'ulcère, une **péritonite** peut être observée mais cette complication clinique apparaît très tardivement et **assombrit le pronostic vital**.

Une **stéatorrhée** et une **obstruction biliaire extra luminale** sont possibles, dues à une compression par la masse, mais beaucoup moins fréquentes ; ces signes cliniques sont donc très peu spécifiques d'un gastrinome.

1.5.5 Méthode de diagnostic hors imagerie

Le diagnostic différentiel du gastrinome et donc de l'hypergastrinémie dans l'espèce canine et humaine est résumé dans l'Annexe 3. Au vu de ces diagnostics différentiels larges, les premiers tests généralement réalisés en cas de suspicion sont des analyses sanguines.

Chez le chien, la concentration de gastrine sanguine peut aller jusqu'à 3 fois sa valeur usuelle cependant, **l'hypergastrinémie seule est insuffisante** pour diagnostiquer un gastrinome^{9,68,76}. La gastrinémie peut aussi être dans les normes, que ce soit chez l'Homme ou chez le chien et d'autres modifications biochimiques peuvent orienter le diagnostic, plus particulièrement en cas de présence d'ulcères gastro-intestinaux :

- Anémie
- Leucocytose
- Hyperurémie
- Hypoalbuminémie
- Hypoprotéinémie
- Hypochlorémie
- Hypokaliémie
- Hyperbilirubinémie
- Augmentation des enzymes hépatiques

En cas de forte suspicion de gastrinome chez le chien, des tests de provocations peuvent être entrepris avec **l'injection intraveineuse de calcium ou de sécrétine** mais peu de publications détaillent les protocoles et les complications induites⁹.

Les analyses sanguines en médecine humaine sont généralement plus codifiées vis-à-vis du gastrinome et les détails des différents tests hormonaux sont résumés en Annexe 4. Un

schéma résumant la conduite à tenir est illustré sur la Figure 13. Sur ce schéma, la place de l'imagerie arrive temporellement en dernière position. En effet, l'imagerie étant à relier aux données anamnestico-cliniques, une forte suspicion est nécessaire avant de les entamer. Suite à cette forte suspicion, l'imagerie médicale est indispensable afin de préciser notre diagnostic présumé de gastrinome. L'imagerie permet aussi la localisation de la tumeur ce qui sera détaillé dans les parties suivantes.

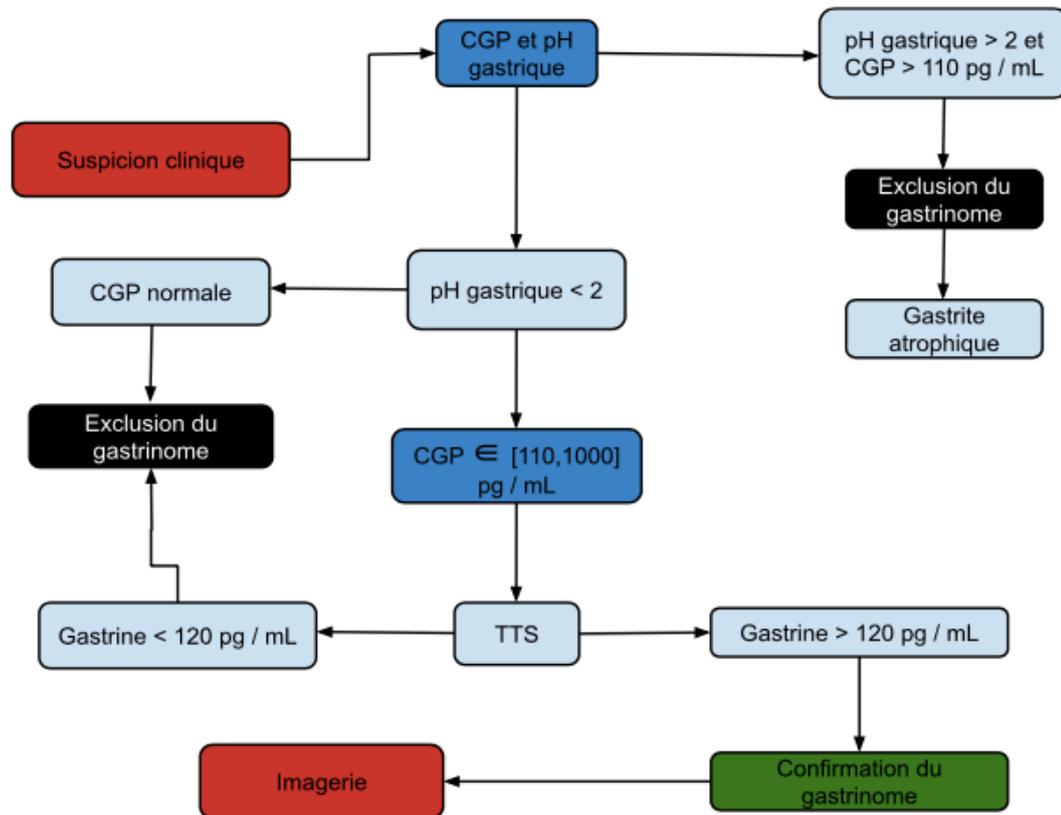


Figure 13 : Démarche diagnostique lors de suspicion de gastrinome humain^{71,81}

CPG = concentration en gastrine plasmatique

TTS = test de stimulation à la sécrétine.

Tous ces tests étant effectués après les tests sanguins de routine, cela peut expliquer le long délai de **5 ans entre le début des symptômes et la fin du diagnostic** dans l'espèce humaine⁶⁶. De plus, en cas de patients déjà sous traitements symptomatiques, ces tests doivent être entrepris après 1 semaine d'arrêt de cure d'antiacide et 48h d'arrêt de cure d'antihistaminiques⁷¹.

1.5.6 Traitement

Le traitement du gastrinome s'appuie sur deux leviers bien distincts :

- La **gestion de la sécrétion d'acide gastrique** responsable de la majorité des signes cliniques^{66,73}. Cette gestion médicamenteuse est basée sur des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) et sur des antihistaminiques H2. Ce traitement est détaillé dans l'Annexe 5 concernant l'espèce humaine et canine.
- L'**exérèse de la masse** en elle-même.

Le traitement de seconde intention en cas d'absence de réponse aux IPP est l'injection d'**octréotide** (analogue de la somatostatine) cependant l'utilisation d'une voie veineuse pour chaque administration en fait un médicament peu utilisé^{10,80}.

Le dernier palier thérapeutique en cas de non réponse est l'utilisation de **lopéramide**, d'**atropine** ou de **petites doses d'opiacé** pour les patients réfractaires aux autres traitements¹⁰.

Suite à ce traitement médical qui gère l'hyper sécrétion d'acide gastrique, le déterminant du pronostic est la tumeur en elle-même et surtout sa malignité⁹.

Pour la gestion de cette tumeur, une exérèse chirurgicale est préconisée dans plusieurs cas :

- Signes cliniques importants et non contrôlés
- Tumeur de plus de 2 cm de diamètre
- Augmentation de taille drastique en 6 à 12 mois⁷¹.

Dans ce cas, les nœuds lymphatiques locorégionaux doivent être retirés car des **métastases** y sont présentes dans **50%** des cas. Étant donnée l'efficacité élevée du traitement médical, la chirurgie n'est pas à réaliser dans l'urgence. Cependant, étant donné le caractère métastatique du gastrinome, le bilan d'extension est à réaliser au plus vite car il affecte bien évidemment le pronostic⁹. Ce bilan d'extension est réalisé par l'imagerie médicale, que nous détaillerons dans les parties suivantes.

En cas de tumeur de taille très importante ou d'emplacement gênant l'exérèse complète, la **chirurgie** de réduction tumorale reste **préconisée** lorsque **70 à 90%** de la tumeur peut être enlevée⁷¹. La chirurgie doit aussi être accompagnée d'une **résection des métastases hépatiques** si elles sont présentes⁷¹.

Enfin, les chances de pouvoir effectuer une chirurgie curative chez des patients MEN1 est de l'ordre de 0 à 10% contre 25 à 35% pour les patients non atteints de la mutation MEN1 du fait de la multitude de tumeurs présentes aussi que de leur petite taille.

Une **pancréatico-duodénectomie** a parfois été entreprise afin de réduire la charge tumorale cependant, du fait de la faible malignité des gastrinomes dans l'espèce humaine, l'utilisation d'une chirurgie si lourde pourrait être questionnée⁷¹.

Le traitement dans l'espèce canine s'appuie sur les mêmes principes qu'en médecine humaine et se base donc sur l'**exérèse chirurgicale** et sur le traitement de l'**hyper gastrinémie**⁶⁸.

En effet, chez les chiens, l'**oméprazole** seul ou accompagné d'autres médicaments (**antihistaminique, sucralfate, opiacés...**) semble être le traitement de choix des signes cliniques^{8,80}. Les doses et rythmes d'administration sont aussi détaillés en Annexe 5.

La **chirurgie de réduction** de la taille de la tumeur est une approche efficace pour réduire les signes cliniques mais les résultats sont toujours meilleurs en association avec un traitement médical^{9,80}. En effet, le caractère agressif des gastrinomes canins fait de la chirurgie un traitement bien souvent à visée uniquement **palliative**⁸.

Finalement, tout comme les insulinomes, les gastrinomes semblent exprimer des **récepteurs à la somatostatine** (**90%** des gastrinomes humains exprimeraient en effet ces récepteurs⁸²). Ainsi, une **thérapie à l'octréotide** peut être entreprise dans certains cas, comme en médecine humaine³⁰ mais peu d'études ont été réalisées à ce sujet^{8,80}.

En effet, un case report de 2010⁷⁸ a mis en évidence une réponse thérapeutique positive à une dose de 2 ug/kg par voie sous-cutanée BID. En 10 jours de traitement, les lésions cutanées étaient en voie d'amélioration et le chien ne présentait plus de signes généraux de faiblesse.

Les effets secondaires connus de la thérapie à l'octréotide étant la perte d'appétit, une mise en place de stimulateur de l'appétit (mirtazapine 0,5 mg/kg BID) et d'anti nauséeux est recommandée⁷⁸.

Enfin, la **chimiothérapie**, avec l'utilisation de **5-fluorouracil** ou de **doxorubicine** a permis une guérison dans **69%** des cas humains⁷¹.

En médecine vétérinaire, il n'y a que peu de recul concernant le protocole d'utilisation de la doxorubicine car il s'agit d'un protocole peu utilisé du fait du faible nombre de gastrinomes canins. De plus, le recul est incertain étant donné le faible nombre de cas de gastrinome³². Le protocole correspond à l'injection de 30 mg/m² en intraveineuse lente sur 10 à 30 min toutes les trois semaines pour les chiens de plus de 15 kg et de 1 mg/kg pour les chiens plus légers. Cette dose vient de l'expérience de spécialistes qui ont réalisé empiriquement que les petits chiens subissent régulièrement des surdoses en utilisant la prescription de base³².

1.5.7 Pronostic

D'après de nombreuses études, les taux de survie à 5, 10 et 15 ans chez l'Homme varient énormément en fonction de la prise en charge thérapeutique. En effet, le **taux de survie à 5 ans** post diagnostic est de **42⁵⁶ - 65%²⁰ sans traitement** et atteint **90-100%²⁰** après une **chirurgie de résection complète**. Les taux de rémission à **3, 5 et 10 ans⁷¹** post chirurgie sont respectivement de l'ordre de **51%**, de **30 à 50%⁸⁰** et de **34%**. De même, le taux de survie à **10 ans** est de **51%²⁰** alors qu'une **chirurgie** permet d'augmenter ce taux à **94%⁶⁶** cependant le taux de rémission à **10 ans post chirurgie** n'est que de **34%⁶⁶** ce qui est en lien avec le caractère parfois agressif et métastatique des gastrinomes. De plus, effectuer une lymphadénectomie permet d'augmenter le temps de rémission en ralentissant la propagation à distance des métastases⁶⁶. Enfin, le **taux de survie à 15 ans** avec une détection précoce et une prise en charge chirurgicale dans le cadre de gastrinome **sans métastases** est supérieur à **80%** ce qui fait des méthodes de diagnostic précoces un vrai défi de la médecine⁷¹.

Le pronostic est aussi diminué en cas de présence de métastases au moment du diagnostic. Le taux de survie humain à **5 ans** après une **chirurgie** avec la présence de **métastases hépatiques** est de **60-80%¹⁹** pour **90-100%²⁰ sans métastases**. De plus, les taux de survie à **10 ans post chirurgie** avec des **métastases aux nœuds lymphatiques ou au foie** sont respectivement de **46 et 40%²⁰** pour **94%⁶⁶ sans métastases**. Cependant, une lymphadénectomie permet d'augmenter le pronostic du fait que 50% des gastrinomes ont déjà métastasé aux nœuds lymphatiques locorégionaux lors du diagnostic. En effet, une exérèse de plus de 10 nœuds lymphatiques a été associée à une guérison clinique et biologique plus complète.

Enfin, le **taux de survie à 15 ans** est élevé pour les patients humains **sans métastases** ayant subi une **chirurgie de résection (80 - 98%)^{12,66}**.

Une limite majeure à ces pronostics plutôt satisfaisants dans l'espèce humaine est la présence de **récidive fréquentes**. En effet, **60%** des patients sont sujets à une **récidive biologique** et **40%** à une **récidive clinique** dans les **deux premières années⁶⁷**.

Dans l'espèce canine, l'espérance de survie des chiens dont la tumeur a métastasé et ayant subi des **traitements multiples** (association de traitement médical et chirurgical) est comprise **entre 1 semaine et 18 mois** avec une **moyenne à 4,8 mois^{8,9,68,76}**.

Une limite à ces chiffres est l'existence d'une dichotomie entre les patients positifs au gène MEN1 et les patients souffrant de gastrinome sporadique. En effet, pratiquement aucun patient MEN1 n'a eu de rémission sans une résection chirurgicale agressive dans l'espèce canine⁷⁵.

1.6 L'adénocarcinome pancréatique

1.6.1 Épidémiologie

Les adénocarcinomes pancréatiques (PDAC) sont des tumeurs de la partie **exocrine** du pancréas. Ils représentent la **3^{ème} cause de mortalité** humaine par cancer aux USA ou en Europe et la **7^{ème}** dans le monde^{22,83}.

L'adénocarcinome canalaire (le plus fréquent) représente **80 à 90%** des tumeurs pancréatiques^{2,52} et seul **2%** des tumeurs pancréatiques exocrines sont **bénignes**⁵².

L'adénocarcinome canalaire est aussi classé au niveau mondial comme étant la **4^{ème} tumeur la plus mortelle chez l'homme** (après les tumeurs pulmonaires, colorectales et prostatiques) et chez la femme (après les tumeurs mammaires, colorectales et pulmonaires)⁵².

C'est aussi un des cancers les plus fréquents sur Terre^{2,10} avec une incidence en augmentation ces dernières années : il y a en effet eu une augmentation de 19%⁵² de la prévalence des adénocarcinomes canauxaires entre 2009 et 2014 et un doublement de l'incidence depuis 2012. Cette augmentation est probablement due à l'augmentation de la prévalence de l'obésité ou à l'augmentation de l'espérance de vie.

Chez les chiens, la prévalence des carcinomes du pancréas exocrine semble être de **0,5%**⁸⁴.

Les autres types majoritaires de carcinome pancréatique sont des carcinomes **squameux** ou **adénosquameux** mais ces formes restent très largement minoritaires comparé aux PDAC.

Les Hommes de **groupe sanguin A** semblent être plus touchés par ce type tumoral et certaines habitudes de vie prédisposent à son apparition telles que **l'obésité**, la **cigarette** (incidence augmentée de 72%), la **consommation d'alcool** de manière excessive (420g / semaine), la **consommation de viande rouge**, de **beurre**, **d'acides gras saturés** et de **nourritures industrielles** (indépendamment de leur rôle dans l'obésité)^{2,52,85,86}. La Figure 14 regroupe les différents facteurs de risques connus dans l'apparition des PDAC.

À titre d'exemple, d'après une étude réalisée sur des souris, l'obésité accélérerait la tumorigénèse canalaire pancréatique en induisant une surproduction de cholécystokinine par les îlots de Langerhans⁸⁵. En effet, la tumorigénèse est accentuée par un excès de tissus adipeux et par un métabolisme du glucose anormal ce qui explique la prédisposition des patients obèses aux PDAC⁵².

Il a aussi été montré que le **microbiote** aurait aussi un rôle dans l'installation d'un cancer pancréatique⁸⁶. En effet, les patients souffrant de cancers pancréatiques auraient une déficience en *Neisseria elongata* et en *Streptococcus mitis* dans la cavité orale, une quantité importante de *Leptotrichia* genus et de *Prophyromonas* genus dans la salive ainsi qu'une concentration de *Enterococcus faecalis* plus grande que la normale dans le tissu pancréatique⁸⁶.

De plus, les patients souffrant d'un PDAC ont une concentration en microorganisme 1000 fois plus grande que les patients sains et la présence en nombre augmenté de certaines bactéries telles que Bifidobacteria, Proteus, H. pylori, ainsi que Clostridium serait associée à une résistance à la gamcitabine. Une dernière bactérie dispose d'un lien avec les PDAC en induisant, par sa présence un pronostic moins bon. En effet, la présence de Fusobactérium réduirait la médiane de survie des patients atteints de PDAC⁸⁶.

Il existe également des facteurs causaux endogènes tels que l'existence d'un diabète de type II ancien (> 2 ans). Au contraire, un diabète de type II récent ne serait pas un facteur causal mais un syndrome paranéoplasique révélateur d'un PDAC⁸⁶.

La présence d'une pancréatite chronique (alcoolique ou héréditaire) ainsi que d'un cystadénome mucineux (rare tumeur d'aspect kystique) sont autant de facteurs de risques prouvés dans le cadre de l'apparition de PDAC. En effet, la pancréatite par exemple, induit

une fibrose pancréatique et la perte de certaines cellules des îlots de Langerhans menant à une sécrétion anormale d'enzymes pancréatiques pouvant léser des cellules et induire finalement des mutations et des atteintes de l'information génétique⁸⁶.

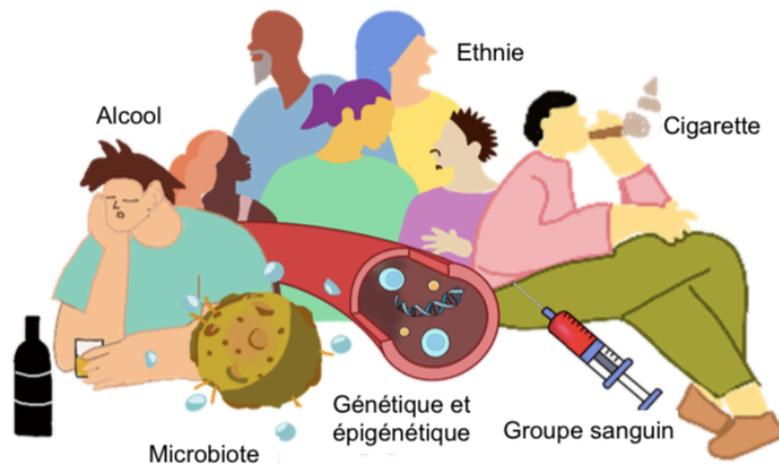


Figure 14 : Facteurs de risque d'apparition d'un adénocarcinome pancréatique canalaire chez l'Homme².

Il a aussi été montré par *Yang et al*⁶⁵ que l'incidence des PDAC augmente drastiquement après 45 ans avec un pic de diagnostic à **85 ans**. Cependant, deux autres études donnent une **moyenne d'âge** au diagnostic de **70-71 ans** avec une moyenne d'âge de décès à 72 ans^{2,22,83}. Une prédisposition pour les hommes a aussi été relevée avec un sexe ratio homme / femme de 1,37 / 1.

Dans l'espèce canine, les seules données à notre disposition sont que l'adénocarcinome pancréatique est la tumeur exocrine pancréatique **la plus fréquente**, généralement d'origine acineuse ou canalaire⁸⁷. Le manque de cas et d'étude clinique de ce type de tumeur ne nous permet pas d'extrapoler des conclusions épidémiologiques outre un article de *Dunn et al*⁸⁴ sur 18 cas montrant une **moyenne d'âge** au diagnostic de **10,6 ans** et une sur représentation des Airedale Terrier⁴⁰.

1.6.2 Comportement tumoral et aspect cytologique

Les adénocarcinomes pancréatiques humains se situent majoritairement dans la **tête du pancréas (60-80%)** et plus précisément à droite du bord gauche de la veine mésentérique supérieure (VMS)^{22,52,88}. Les autres localisations possibles sont dans le corps (20%), plus précisément entre le bord gauche de l'aorte et le bord gauche de la VMS, ou dans la queue (10%) entre le bord gauche de l'aorte et le hile de la rate²².

En médecine canine, **44%** des PDAC sont localisés dans le **lobe droit** du pancréas, 28% dans le lobe gauche et 17% dans le corps du pancréas⁸⁴. La taille moyenne était de **4,7 cm sur 4,9 cm** faisant du PDAC une des plus grosses tumeurs pancratiques⁸⁴.

Chez l'Homme, ce sont des tumeurs qui ont **métastasé** dans **40 à 55%** des cas au moment du diagnostic^{22,83,88} et les sites privilégiés de métastases sont le **foie** (90%), les **nœuds lymphatiques** (25%), les **poumons** (25%), le **péritoine** (20%) et les **os** (10-15%). Ces métastases ont une taille moyenne de **1.0 mm**⁸⁹.

Chez les chiens, des métastases sont retrouvées dans **64%** des cas, majoritairement **hépatiques** (40%), **mésentériques** (23%), **spléniques** (14%), **ommentales** (14%) ou possiblement dans le **cerveau**⁴⁰.

Pour être plus précis dans l'évaluation des adénocarcinomes pancréatiques, les PDAC sont subdivisés en 2 types distincts⁸³ :

- Le type **classique** avec des cellules à haut niveau de différenciation, de la fibrose et de l'inflammation.
- Le type **basal** avec des cellules peu différenciées présentant un moins bon pronostic.

Les cellules acineuses des PDAC sont histologiquement reconnaissables par leur faible positivité à la coloration PAS, la présence de noyaux ronds avec des grands nucléoles, un fort taux mitotique et un stroma peu fibrosé¹⁴. **Trente pourcent** de la population cellulaire tumorale correspond à des cellules des îlots de Langerhans qui se joignent aux cellules glandulaires des PDAC pour former un complexe canalaire neuroendocrinien¹⁴.

Le microenvironnement tumoral (MET) est constitué de cellules immunitaires, de cytokines, de métabolites, de fibroblastes et d'un stroma desmoplastique riche en hyaluronate. Cet environnement est aussi caractérisé par le peu de cellules T CD8+ présentes ainsi que par l'abondance de cellules myéloïdes immunosuppressives, de macrophages et de neutrophiles tumoraux⁸³. Cela donne un environnement immunosuppresseur permettant aux cellules des PDAC d'échapper à la surveillance immunitaire et donc de promouvoir la carcinogénèse.

L'environnement cellulaire et génétique des PDAC humains a été beaucoup étudié et on sait maintenant que l'apparition d'un adénocarcinome est tributaire de mutations principalement somatiques sur différentes voies^{83,90} qui sont explicitées en Annexe 6 :

- L'activation d'oncogène
- L'inactivation de gènes régulant les tumeurs
- L'inactivation de gènes de réparation de l'ADN

De plus, la présence de certaines lésions prédispose à l'apparition de PDAC. Ces lésions sont en effet des lésions dites "**précancéreuses**"^{52,54,83,91}. Elles sont principalement **intraépithéliales (PanIN = néoplasie intraépithéliale pancréatique qui est gradée en 3 stades⁹²)**, **intracanalaires muqueuses (IPMN : la plus fréquente)** ou **kystiques muqueuses**. Les PanIN sont par exemple des lésions **microscopiques (<5 mm) papillo-muqueuses**^{52,83} qui tendent à devenir un carcinome par des altérations génétiques répétées.

Enfin, l'épigénétique aurait un rôle dans l'apparition d'adénocarcinome (et par extension de cancers pancréatiques au sens large). Les enzymes modifiant les histones occasionnant des méthylations, des déméthylations etc...peuvent induire de la croissance cellulaire incontrôlée ce qui contribue donc à l'apparition de cancers pancréatiques².

Les PDAC des chiens présentent des modes de croissance **tubulaires, solides** ou **tubulo-cystiques** mais avec une alternance fréquente de zones cellulaires éparées organisées en acini, en **nid** ou en **trabécule**^{87,93}.

L'histologie des adénocarcinomes pancréatiques est très variable chez les animaux domestiques⁹³. Les cancers du pancréas exocrine sont quasi systématiquement des adénocarcinomes épithéliaux dérivant d'un épithélium canalaire ou acineux^{8,29}.

Les cellules peuvent être cuboïdes, polygonales ou colonnaires avec un cytoplasme en général apical éosinophile granuleux correspondant à des granules de zymogène. Les noyaux sont ronds, basaux et hyperchromatiques avec de larges nucléoles et présentent fréquemment des figures de mitoses.

1.6.3 Physiopathologie

Que ce soit chez les chiens ou l'Homme, les PDAC étant des tumeurs non sécrétantes, la majorité des signes cliniques induits sont dus à un effet de masse qui peut obstruer le conduit biliaire pancréatique et comprimer les organes adjacents ou à l'extension locorégionale par métastases^{88,94}.

1.6.4 Signes cliniques

Comme expliqué précédemment, les symptômes précoces sont à mettre en relation avec l'effet de masse pancréatique et les signes dépendent donc de l'emplacement de la masse⁵².

En effet, chez l'Homme, en cas de masse sur la tête du pancréas, les signes sont liés majoritairement à l'**obstruction biliaire** que celle-ci peut causer^{22,52,83}. On retrouve donc une **urine** de couleur **noire** (dans 49% des cas), un **ictère** (49-50%), une **perte d'appétit** (48%), de la **fatigue** (51%), une **perte de poids** (55%) et une **insuffisance pancréatique exocrine** (25%)^{22,52,83}. Une **augmentation de taille de la vésicule biliaire** ou du **prurit** sont aussi notés en cas de tumeur située sur la tête du pancréas.

Dans de le cas d'une tumeur sur le corps ou la queue du pancréas, les signes cliniques sont moins spécifiques et sont représentés majoritairement par de la **douleur abdominale**, une **douleur dorsale**, une **perte d'appétit**, une **perte de poids** et de la **fatigue**. La **douleur**, présente dans 70 à 75% des cas, est décrite comme **soiaire, transfixiante, insomniente** et favorisée par le décubitus (surtout lors d'atteinte du corps du pancréas) ce qui témoigne d'un envahissement des plexus nerveux cœliaques.

Chez le chien, les signes cliniques notés sont des vomissements (55% des cas), de l'**inappétence** (32%), de la **diarrhée** (23%), un **ictère** (14%), une **douleur abdominale** (18%), une **perte de poids** (9%), une **apathie** (14%). A ces signes cliniques sont associés de possibles **troubles neurologiques**, de l'**épanchement abdominal**, des **polyarthrites** et des **ostéomyélites**⁴⁰.

Un diabète sucré peut aussi être exacerbé par la présence d'une masse pancréatique et cela peut donc être un des signes d'appel.

1.6.5 Méthode de diagnostic hors imagerie

Lors de prise de sang pour exploration de l'état général des organes en médecine humaine, il est fréquent de retrouver une augmentation des **PAL**, **gamma GT** et de la **bilirubine** totale du fait de la cholestase fréquemment provoquée par l'effet masse²². Une **hyperglycémie** est aussi notée dans **15 à 50%** des cas ainsi qu'un **temps de thrombine diminué**²².

En médecine canine, la plupart des variations hématologiques et biochimiques ne sont pas spécifiques et incluent une **anémie modérée**, une **hyperglycémie**, une **neutrophilie** et une **hyperbilirubinémie** (due à une obstruction des voies biliaires)³². Une **augmentation** des enzymes **lipases** et **amylases** peut être retrouvée et dans des cas avancés et une **insuffisance pancréatique** peut être diagnostiquée³².

Enfin, chez l'Homme, des tests génétiques ont été développés pour la détection de PDAC tels que l'étude de la présence d'une mutation sur les gènes **KRAS** (retrouvé dans 75 à 95% des cas), **TP53**, **CDKN2**, **SMAD4** qui dispose d'une sensibilité et d'une spécificité meilleures que la cytologie (88% et 93% respectivement)^{85,95}. Les rôles de ces gènes et les fréquences de mutations sont par ailleurs exposés en Annexe 6.

Le diagnostic définitif est généralement réalisé par l'imagerie médicale, par l'histologie ou par une combinaison des deux. De plus, le bilan d'extension et la visualisation des métastases notamment à distance sont réalisés par l'IRM, le scanner, l'échographie ou la scintigraphie. Ces méthodes seront ainsi développées dans les parties suivantes.

1.6.6 Traitement

Étant donné la physiopathologie des PDAC et les signes cliniques que ceux-ci entraînent, la résection chirurgicale est le traitement de choix de ce type tumoral. Cependant au moment du diagnostic, **moins de 20%** des adénocarcinomes canauxiers semblent être **chirurgicalement résécables**^{22,52,96}.

Suite à la classification de la tumeur, il est important de la classer entre résécable, non résécable et complexe⁷⁰. Les caractéristiques permettant cette décision sont résumées dans le Tableau 9 et sont généralement mises en évidence par des techniques d'imagerie telles que le scanner ou l'IRM (abordés dans la partie II) :

Résécabilité	Artère	Veines
Oui	<p>Pas de contact entre la masse tumorale et :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les artères mésentériques supérieures (AMS), • Les artères hépatiques (AH) • Les artères coeliaques (AC). 	<p>Pas de contact tumoral entre la tumeur et :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La veine mésentérique supérieure (VMS) • La veine porte (VP) <p>OU</p> <p>Contact avec les veines mais sans engagement et sans irrégularité du contour de celle-ci</p>
Complexe	<p>Contact avec l'AH sans extension à l'AC ou à la bifurcation hépatique artérielle OU</p> <p>Contact avec les AMS sans engagement OU</p> <p>Contact avec l'AC sans engagement OU</p> <p>Contact avec l'aorte et l'artère gastroduodénale sans engagement mais contact avec l'AC avec engagement</p>	<p>Contact avec engagement de la VMS ou de la VP</p> <p>OU</p> <p>Contact avec les veines sans engagement mais présence d'une irrégularité des veines ou de thromboses veineuses proximale et distale</p> <p>OU</p> <p>Contact de la tumeur avec la veine cave caudale</p>
Non	<p>Contact avec l'AMS avec engagement</p> <p>OU</p> <p>Contact avec la première branche jéjunale de l'AMS</p> <p>OU</p> <p>Contact avec l'AMS et l'AC</p> <p>OU</p> <p>Contact avec l'AC et l'aorte avec engagement</p>	<p>Occlusion ou engagement de la VP ou de la VMS</p> <p>OU</p> <p>Contact avec la branche jéjunale proximale de la VMS</p>

Tableau 9 : Critères de détermination de la résécabilité des adénocarcinomes pancréatiques chez l'Homme.
Engagement = contact de la tumeur avec plus de 50% du périmètre d'un vaisseau

Afin de déterminer si le PDAC est résecable avant l'initiation de la chirurgie, un scanner est généralement entrepris. En effet, le scanner dispose d'une **sensibilité** de **52 à 91%** et d'une **spécificité** de **92 à 100%** pour établir la **résecabilité** de la tumeur pancréatique⁹⁵.

Le type de chirurgie dépend généralement de l'emplacement de la masse. En effet, pour une tumeur dans la **tête** du pancréas, la chirurgie indiquée est une **pancréaduodénectomie**, le retrait des **nœuds lymphatiques** supra et infra pyloriques, ainsi que ceux situés le long de l'artère hépatique commune, le long du conduit biliaire, autour du conduit vésical, dans la portion inférieure à la tête du pancréas et latéralement à droite de l'AMS.

Pour une tumeur dans le **corps** ou la **queue**, la chirurgie indiquée est une **pancréatectomie distale** associée à une **splénectomie** et un retrait des mêmes **nœuds lymphatiques** en ajoutant ceux situés au hile splénique, le long de l'artère splénique ainsi que ceux caudaux au pancréas. Cette chirurgie semble cependant être risquée étant données les mortalités et morbidités peropératoires élevées associées à des chances de guérison totale faibles⁸.

Au vu des résultats insuffisants de la chirurgie seule, une **chimiothérapie** au **5-FU acide folinique** est ajoutée au traitement des adénocarcinomes pancréatiques et permet le passage de 15 mois de survie à **20 mois**.

Dans 5% des cas, un traitement d'induction permet de diminuer la taille de la tumeur et ainsi d'effectuer une résection R0 c'est-à-dire une résection en marge saine²².

En cas de masse moyennement résecable, l'idéal est d'entamer une **chimiothérapie** ce qui va permettre de réduire le volume de la masse tumorale afin de pouvoir faire une exérèse totale plus facilement. Si la masse est localement très développée, le consensus récent suggère de faire 6 mois de chimiothérapie à la **gemcitabine** avant d'envisager la chirurgie de résection.

La figure 15 montre un schéma décisionnel de traitement des PDAC humains en fonction de la résecabilité et de la présence de métastases.

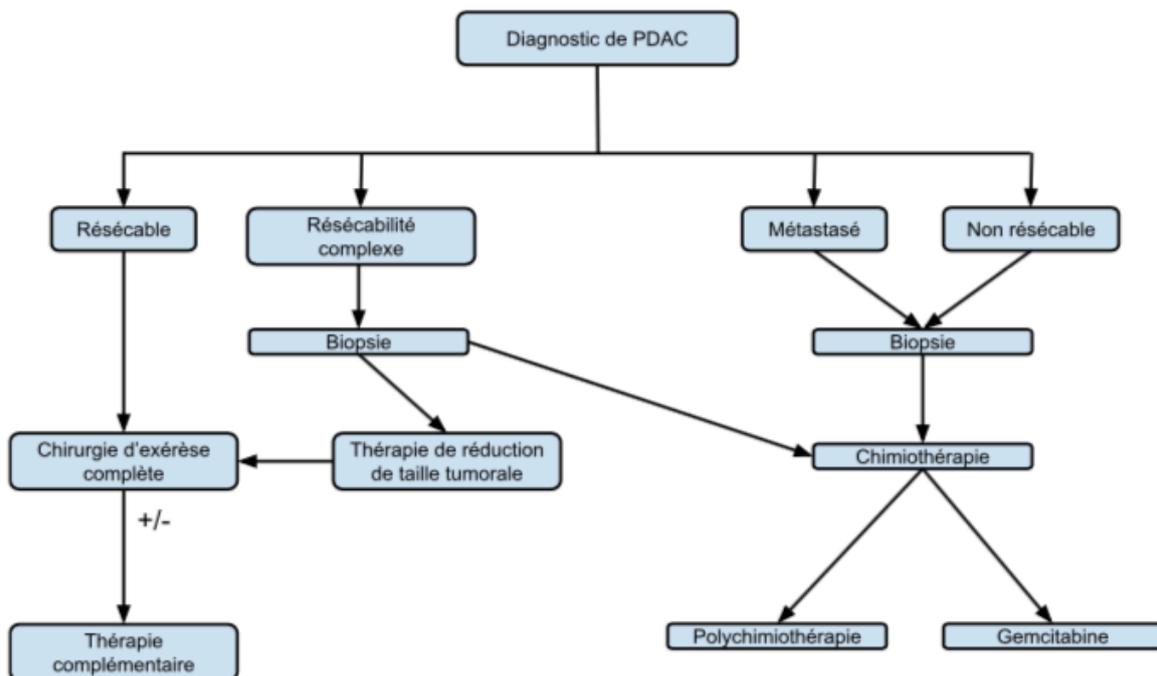


Figure 15 : Schéma décisionnel de traitement des adénocarcinomes pancréatiques canalaux humains.

Une limite à l'utilisation de molécules de chimiothérapie dans le cas des PDAC est que les adénocarcinomes canaux proviennent d'une réaction stromale intense qui est supposée avoir un effet barrière aux molécules de chimiothérapie⁵². Cela explique que le traitement de choix est d'abord chirurgical mais que la chimiothérapie peut être utilisée dans certains cas où la chirurgie est complexe voire déconseillée. En effet, la présence de **métastases nombreuses**, d'**ascite malin** ou d'**envahissement local sévère** sont des **contre-indications** à une chirurgie curative

1.6.7 Pronostics

Lorsqu'une chirurgie de résection du PDAC a été effectuée, le taux de survie à **5 ans**⁹⁶ est de l'ordre de **10⁹⁷ à 20¹⁷%** alors que le taux de survie à **5 ans** lorsque la chirurgie n'est pas **possible** est de **5%**¹⁷. Un état intermédiaire existe avec la présence d'un taux de survie à 5 ans de **8 à 11%** lorsqu'une **chirurgie R1 ou R2** est réalisée⁹⁶. Cela montre bien l'intérêt de la chirurgie dans le traitement des PDAC. Cependant, les chirurgies ne sont pas effectuées lorsque les tumeurs ont métastasé ou sont déjà trop développées. Ceci cause un biais dans le sens où la survie de ces patients est moins bonne étant donné le caractère agressif initial de la tumeur ou le fait qu'ils ont été pris en charge possiblement plus tardivement que les autres patients dont la tumeur est résécable.

Un autre article s'est focalisé sur les taux de survie de PDAC en dichotomisant en fonction des 3 grades. En effet, les durées de survies moyennes des PDAC de **grades I, II et III** sont respectivement de **24,3 mois, 13,9 mois et 10,3 mois**⁹⁸. De plus, la médiane de survie de patients atteints de PDAC traités uniquement **chirurgicalement** est de **20,1 mois** tandis que l'ajout d'un traitement adjuvant à la chirurgie permet d'augmenter cette médiane de survie à **28 mois**. Ce traitement est majoritairement de la **chimiothérapie** étant donné que la radiothérapie n'a pas prouvé son efficacité et pourrait même être délétère au patient selon certaines études.

Un autre article récent a établi une **médiane de survie** en cas de traitement **chirurgical et médical** combiné de **54,4 mois**, donnant une vision d'espoir pour le traitement futur des PDAC.

Enfin, en accord avec deux études d'essais thérapeutiques, les patients traités avec une chimiothérapie polymoléculaire avec du 5-FU, de l'oxaliplatine et de lirinotecan (**FOLFIRINOX**) ou avec une association **gemcitabine + capecitabine** ont une meilleure durée de survie que ceux traités uniquement avec une monothérapie à la gemcitabine⁹⁶.

Chez l'Homme, il a été prouvé dans une étude sur 177 patients qu'un dosage préopératoire de CA19-9 supérieur à 228 U / mL, la présence de métastases aux nœuds lymphatiques au moment du diagnostic et une taille tumorale supérieure à 3,1 cm sont des facteurs prédictifs d'une rechute tumorale post chirurgie avec une précision de 90%⁹⁹. Ces données nous amènent à une possible systématisation du suivi des PDAC, suivi qui serait donc spécifique de chaque patient souffrant de PDAC.

2. État des lieux de l'apport des techniques d'imagerie dans l'étude des tumeurs pancréatiques en médecine vétérinaire chez les chiens

Comme vu précédemment, le pancréas canin est composé de trois parties :

- Le lobe gauche est ventral à la grande courbure de l'estomac et crânial au côlon transverse. Il suit la veine splénique du hile splénique à la veine porte jusqu'au niveau du corps du pancréas.
- Le lobe droit est ventral au rein droit, dorsomédial au duodénum descendant et médial au côlon ascendant.
- Le corps qui sépare les deux lobes et qui est situé ventralement à la veine porte et médialement au duodénum descendant⁹⁴.

Dans cette partie sera abordée très rapidement la radiographie car c'est un examen facile d'accès et peu coûteux ; cependant, il ne donne que très peu d'informations sur le pancréas. L'échographie étant, en médecine vétérinaire, un des premiers examens complémentaires réalisés, elle sera abordée ici avec et sans l'utilisation de produit de contraste.

L'utilisation du scanner sera aussi traitée ici du fait de la quasi-systématisation de la réalisation d'un scanner dans un contexte tumoral en médecine vétérinaire.

De plus, nous traiterons aussi de l'IRM abdominale car c'est un examen d'imagerie médicale en plein essor en médecine vétérinaire.

Enfin, la scintigraphie est reconnue comme sensible et spécifique pour les tumeurs neuroendocrines en médecine humaine. Elle sera donc aussi traitée dans cette partie.

2.1 Exploration du pancréas canin sain par les différentes modalités d'imagerie

2.1.1 La radiographie du pancréas chez le chien

Le principe de la radiographie s'appuie sur la variation de l'**atténuation des rayons X** par les tissus de **densités** différentes traversés par ces rayons.

Étant donné sa **petite taille** et sa **densité tissulaire**, similaire aux autres organes l'entourant, le pancréas sain n'est que très rarement visualisé sur les radiographies abdominales¹⁰⁰.

La radiographie est donc une modalité d'imagerie **peu pertinente** pour explorer directement des anomalies pancréatiques. De plus, la visualisation d'une masse abdominale dans l'abdomen crânial permet rarement de déterminer l'origine (pancréatique ou non) et la nature (tumorale ou non) de cette masse. Cela explique donc la très faible sensibilité de la radiographie (**19%**) dans la détection de cancers pancréatiques, tout type tumoral confondu⁸.

2.1.2 L'échographie du pancréas chez le chien

- *L'échographie transabdominale sans produit de contraste*

L'échographie est un système d'imagerie qui se base sur la **propagation des ultrasons** dans des milieux de différentes compositions. Les bases physiques de cette modalité sont hors de propos ici, seuls les points d'intérêt seront exposés.

Différents modes existent en échographie mais pour la visualisation du pancréas, le **mode B** (Brillance ou « Brightness ») et le **mode Doppler** sont les plus pertinents.

Avec le mode B, l'intensité de la réflexion est transformée en **nuances de gris** et chaque onde émise donne un point relié à cette intensité. Cela nous forme une image en deux dimensions (2D) et en temps réel de l'organe échographié.

Le but de l'échographie Doppler est de visualiser principalement la **vascularisation** des organes et d'évaluer les **flux** au sein des structures vasculaires.

Différentes sondes sont utilisées en échographies, elles sont caractérisées entre autres par la fréquence d'émission d'ondes. Plus cette fréquence est grande, meilleure sera la résolution mais moins bonne sera la pénétration des ondes dans le corps. Des compromis doivent donc être faits afin d'avoir la meilleure visualisation de l'organe possible.

La position standard pour échographier le pancréas du chien est en **décubitus dorsal**. Le décubitus latéral peut être utilisé chez les chiens à thorax profond où l'abord de cet organe peut être délicat. Les positions de la sonde sur la paroi abdominale pour observer le pancréas à l'échographie sont décrites à la Figure 16.

Une sonde micro-convexe de moyenne fréquence (5 – 8 MHz par exemple) est habituellement utilisée chez les chiens de moyen à grand format tandis qu'une sonde linéaire à haute fréquence (ex : 8 – 15 MHz) peut être choisie pour les chiens de petit format.

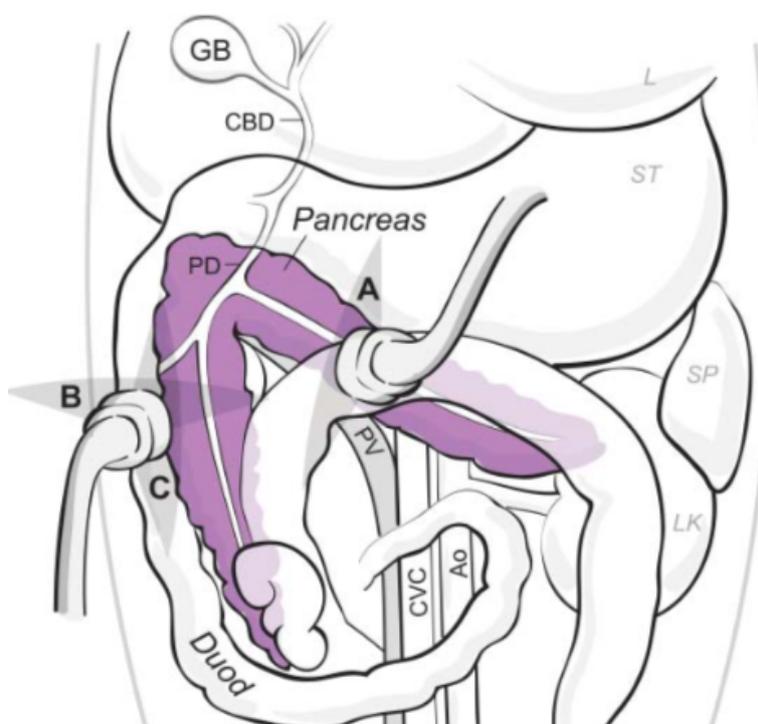


Figure 16 : Schéma montrant les relations anatomiques entre le pancréas (en violet) et les autres organes de la cavité abdominale. Les positions de sondes présentes sur le schéma sont les recommandations pour évaluer le pancréas en échographie¹⁰¹.

En conditions physiologiques, le pancréas est **isoéchogène** voire légèrement hypoéchogène à la graisse périphérique. Le parenchyme pancréatique est en général **homogène** mais la présence de petites zones hyperéchogènes peut être physiologique chez le chien⁹⁴. Des images échographiques du pancréas canin sont présentées à la Figure 17.

La **veine pancréaticoduodénale** traverse le pancréas en direction caudale parallèle au duodénum descendant. Cette veine est un excellent point de repère pour distinguer le **lobe droit** du pancréas comme nous pouvons le voir sur la Figure 17. Ce vaisseau est généralement repéré avec le mode Doppler de l'échographe.

L'épaisseur normale du pancréas chez les chiens dépend de la race et du format de l'animal mais la moyenne est décrite dans le Tableau 10. Le **conduit pancréatique** est une structure **tubulaire anéchogène** d'en moyenne 0,8 mm (0,1 - 1,2mm) qui n'est généralement que peu visible chez le chien⁹⁴.

	Épaisseur du lobe gauche du pancréas	Épaisseur du corps pancréatique	Épaisseur du lobe droit du pancréas
Chien	6,5 mm	6,3 mm	8,1 mm

Tableau 10 : Épaisseurs des différentes parties du pancréas sain du chien¹⁰¹.

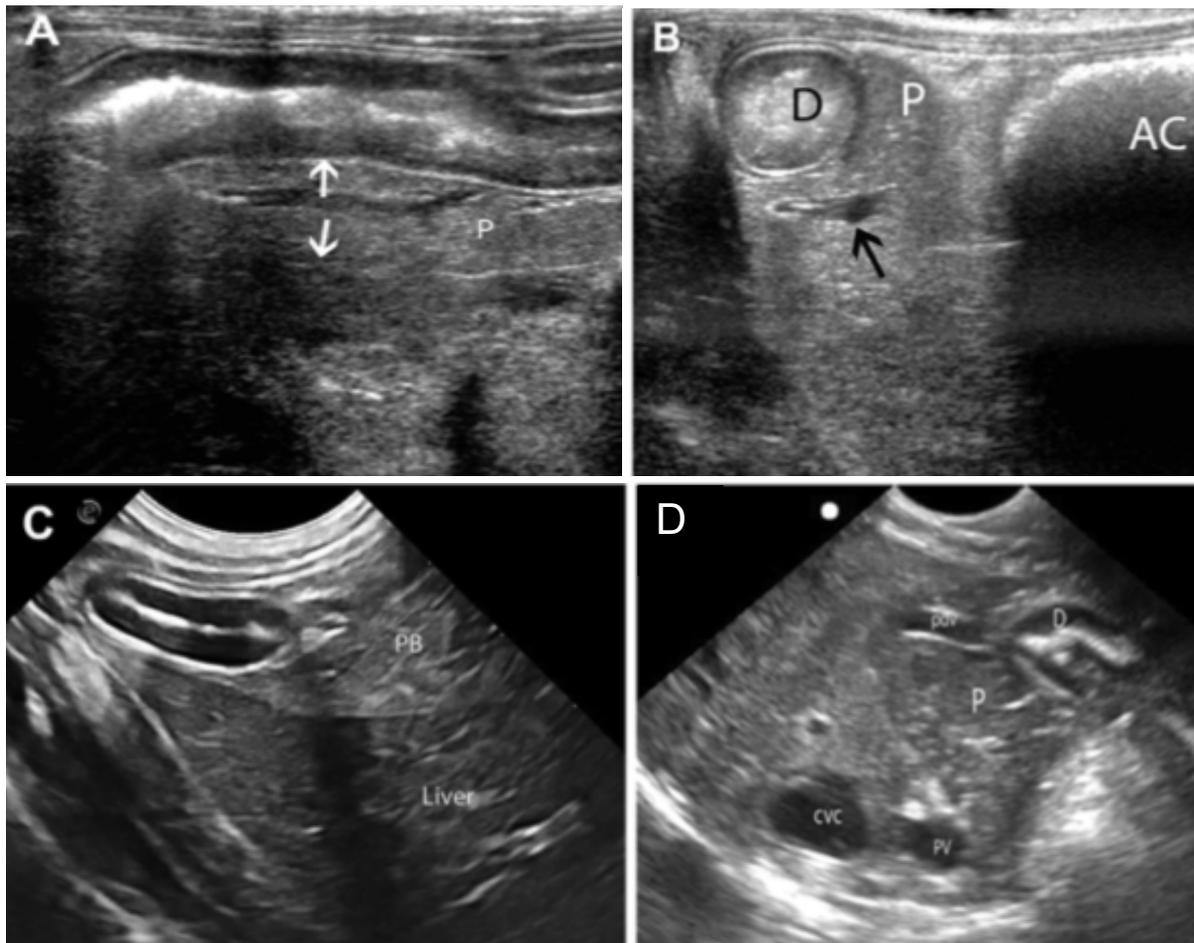


Figure 17 : Images échographiques en mode B d'un pancréas canin sain⁹⁴.

(A) Coupe longitudinale du duodénum descendant avec le lobe droit du pancréas dorsal, délimité par les flèches et visualisation de la veine pancréaticoduodénale au centre, localisée sur les extrémités proximales des flèches. Le pancréas apparaît isoéchogène aux structures environnantes.

(B) Coupe transversale du duodénum descendant (D) avec le lobe droit du pancréas (P) ainsi que le colon ascendant (AC) et la veine pancréaticoduodénale (flèche noire).

(C) Coupe longitudinale du duodénum descendant proximal à la sortie du pylore, latéralement au corps du pancréas (PB). Le parenchyme pancréatique apparaît hétérogène et hyperéchogène au foie.

(D) Visualisation du parenchyme pancréatique (P) ainsi que la veine cave caudale (CVC), la veine porte (PV) et la veine pancréaticoduodénale (PDV).

- L'échographie transabdominale avec produit de contraste

La technique **CEUS** (Contrast Enhanced UltraSonography) est une technique d'imagerie qui permet d'augmenter la détection de la **perfusion des organes**. Le principe

physique repose sur l'injection d'agents de contraste qui sont des **bulles de gaz** recouvertes d'une paroi de très petit diamètre. La prise de contraste étant tributaire de la perfusion de l'organe cible, elle est donc **uniforme** et permet de mettre en évidence des **néo vascularisations**. Entre autres, le « **wash out** » est un terme utilisé pour décrire une prise de contraste artérielle qui est ensuite « lavée » lors des phases plus tardives. Ce terme permet ainsi de décrire une structure **vascularisée** qui apparaît **hyperéchogène** dans les phases précoces et qui présente ensuite une **isoéchogénicité** dans les phases tardives. Des images de pancréas canins à l'échographie avec produit de contraste sont présentées en Figure 18.

La CEUS est une technique très peu utilisée en routine pour évaluer l'intégrité du pancréas mais particulièrement intéressante dans un contexte tumoral¹⁰².

Pour cette technique, il est nécessaire d'utiliser une sonde linéaire de 5 MHz en mode B avec l'injection de 0,3 mL de produit de contraste pour 10 kg de poids. Les effets secondaires de cette technique sont très rares et se cantonnent à des vomissements ou des syncopes.

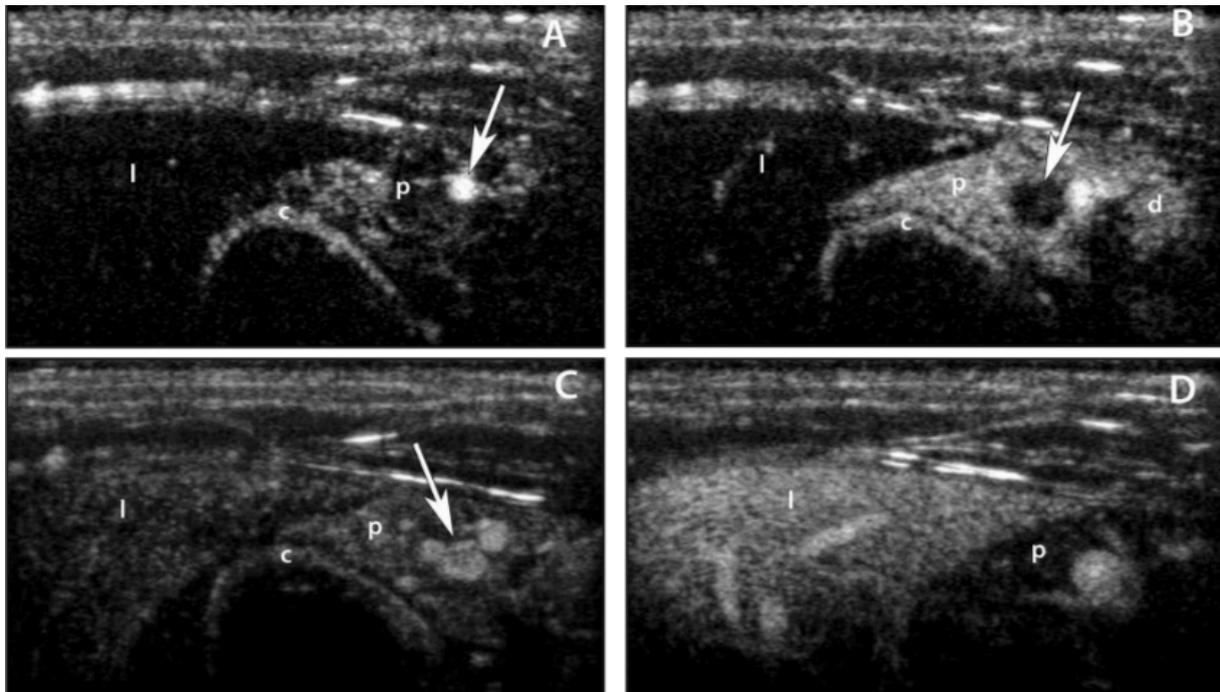


Figure 18 : Images échographiques en mode B avec produit de contraste de coupes transversales du pancréas sain d'un Border Collie de 7 ans⁶.

A : Visualisation de l'artère pancréaticoduodénale crâniale (flèche) 19 secondes après l'injection du produit de contraste. Le parenchyme pancréatique apparaît isoéchogène aux structures environnantes.

B : Visualisation du parenchyme pancréatique à son pic de prise de contraste 26 secondes après l'injection. La veine pancréaticoduodénale crâniale, adjacente à l'artère pancréaticoduodénale crâniale (flèche) présente une bonne prise de contraste. Le parenchyme pancréatique présente une prise de contraste homogène.

C : Début du « wash out » du produit de contraste 27 secondes après l'injection. L'artère pancréaticoduodénale crâniale est toujours repérée par la flèche blanche.

D : Prise de contraste hépatique après le « wash out » du pancréas via la veine porte 50 secondes post injection de produit de contraste.

Finalement, le principal inconvénient de l'utilisation de l'échographie pour visualiser le pancréas est la difficulté d'obtention d'une image interprétable dans certains cas. En effet, le pancréas est entouré de multiples organes et il peut être compliqué de le visualiser si le tractus digestif présente un contenu alimentaire et/ou aérique qui peut donc « cacher » notre organe cible. De plus, si le chien est à thorax profond ou s'il est gras, le pancréas peut ne pas être accessible dans son intégralité. Enfin, l'obtention d'images interprétables du pancréas chez le chien nécessite une certaine expérience et est donc dépendante des compétences de l'opérateur réalisant l'examen échographique.

Le scanner, quant à lui n'est pas un examen dépendant des qualités de l'opérateur et il est plus facile de visualiser l'intégralité du pancréas avec cette modalité d'imagerie. Ainsi, nous allons nous intéresser maintenant à l'exploration du pancréas par l'utilisation du scanner.

2.1.3 L'examen tomodensitométrie du pancréas chez le chien

Un **scanner** (ou tomodensitométrie) est un examen d'imagerie médicale de **désuperposition** utilisant les **rayons X** comme la radiographie mais permet une reconstruction d'une image en **trois dimensions** (3D).

La plupart du temps, la réalisation du scanner est couplée à l'injection d'un produit de contraste (souvent à base d'**iode**), en particulier pour mettre en évidence la vascularisation et la perfusion des différents tissus.

Les avantages du scanner sont sa disponibilité en France ainsi que son coût moins élevé que pour un examen par résonance magnétique. De plus, le scanner permet de visualiser les relations entre les organes et ainsi de permettre d'évaluer la résécabilité d'une néoplasie, ce qui sera détaillé dans les parties suivantes.

Les inconvénients majeurs à l'utilisation d'un scanner en médecine vétérinaire sont son coût qui reste relativement élevé, le caractère ionisant de cette modalité et le fait qu'il faille anesthésier l'animal pour limiter les mouvements et obtenir des images de qualité interprétable. De plus, une injection de produit de contraste iodé par voie intraveineuse peut être déconseillée dans certains cas, en particulier lors d'insuffisance rénale¹⁰².

En conditions physiologiques, le pancréas est d'**atténuation tissulaire** et il apparaît légèrement **hyperatténuant** en comparaison avec les organes adjacents (foie, rate...) après l'injection de produit de contraste^{3,28}. Des images du pancréas physiologique en fonction des différentes phases d'acquisition scanner sont présentées aux Figures 19 et 20.

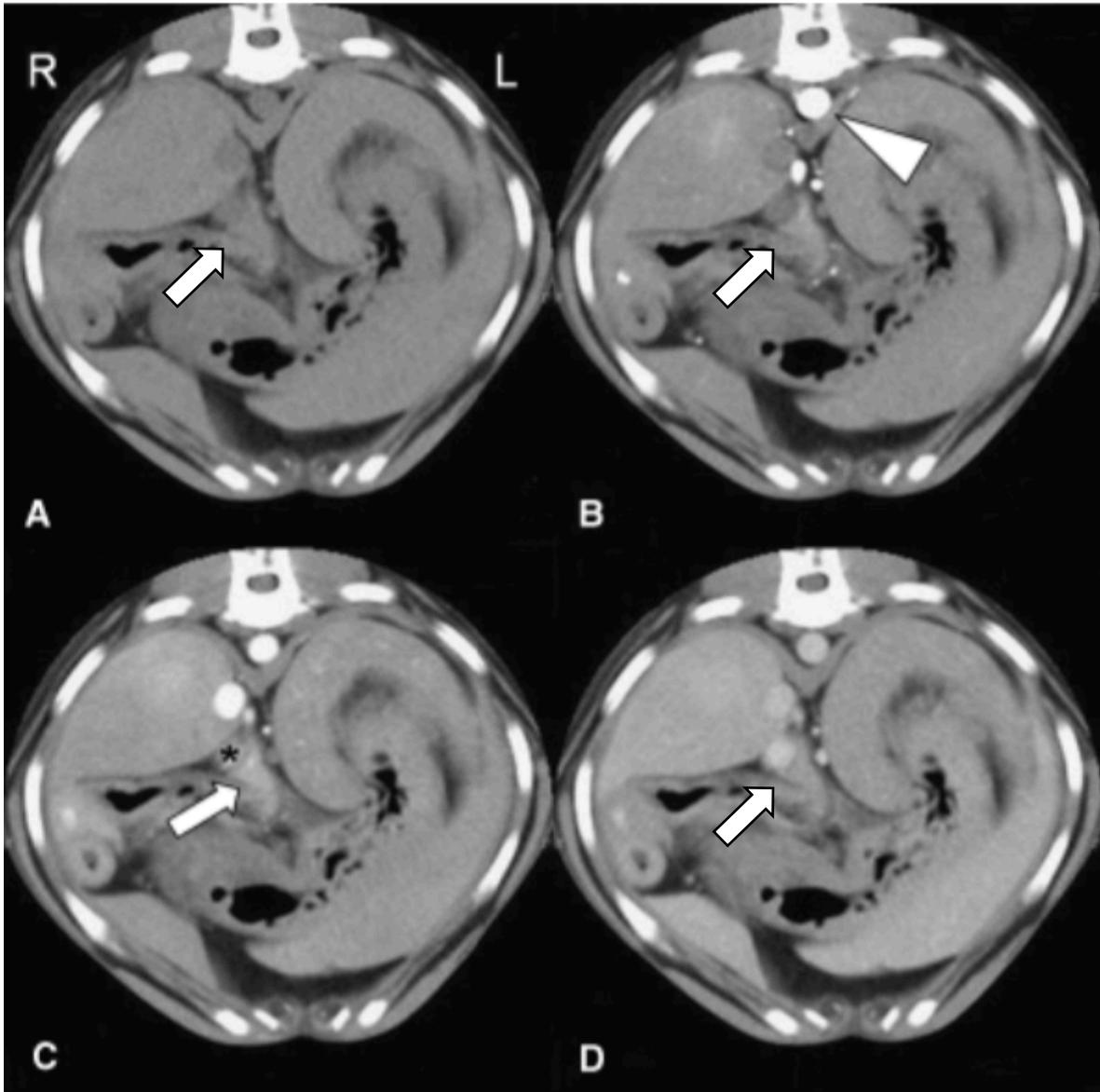


Figure 19 : Images scanner multiphasique en coupes transversales de l'abdomen crânial au niveau de la 13eme vertèbre thoracique chez un Beagle sain²⁸

Le parenchyme pancréatique (flèche blanche) est observé ventralement à la veine porte (astérisque noire). L'aorte est localisée en regard du triangle blanc.²⁸

(A) : Immédiatement après l'injection de produit de contraste, le pancréas apparaît isoatténuant par rapport à la rate.

(B) : Phase artérielle (T = 14 secondes). Le pancréas rehausse légèrement.

(C) : Phase pancréatique (T = 25 secondes). La prise de contraste du parenchyme pancréatique est maximale. Le pancréas est hyperatténuant par rapport aux organes parenchymateux environnants.

(D) : Phase d'équilibre (T = 70 secondes). La veine porte apparaît hyperatténuante et le pancréas commence à présenter un « wash out ».

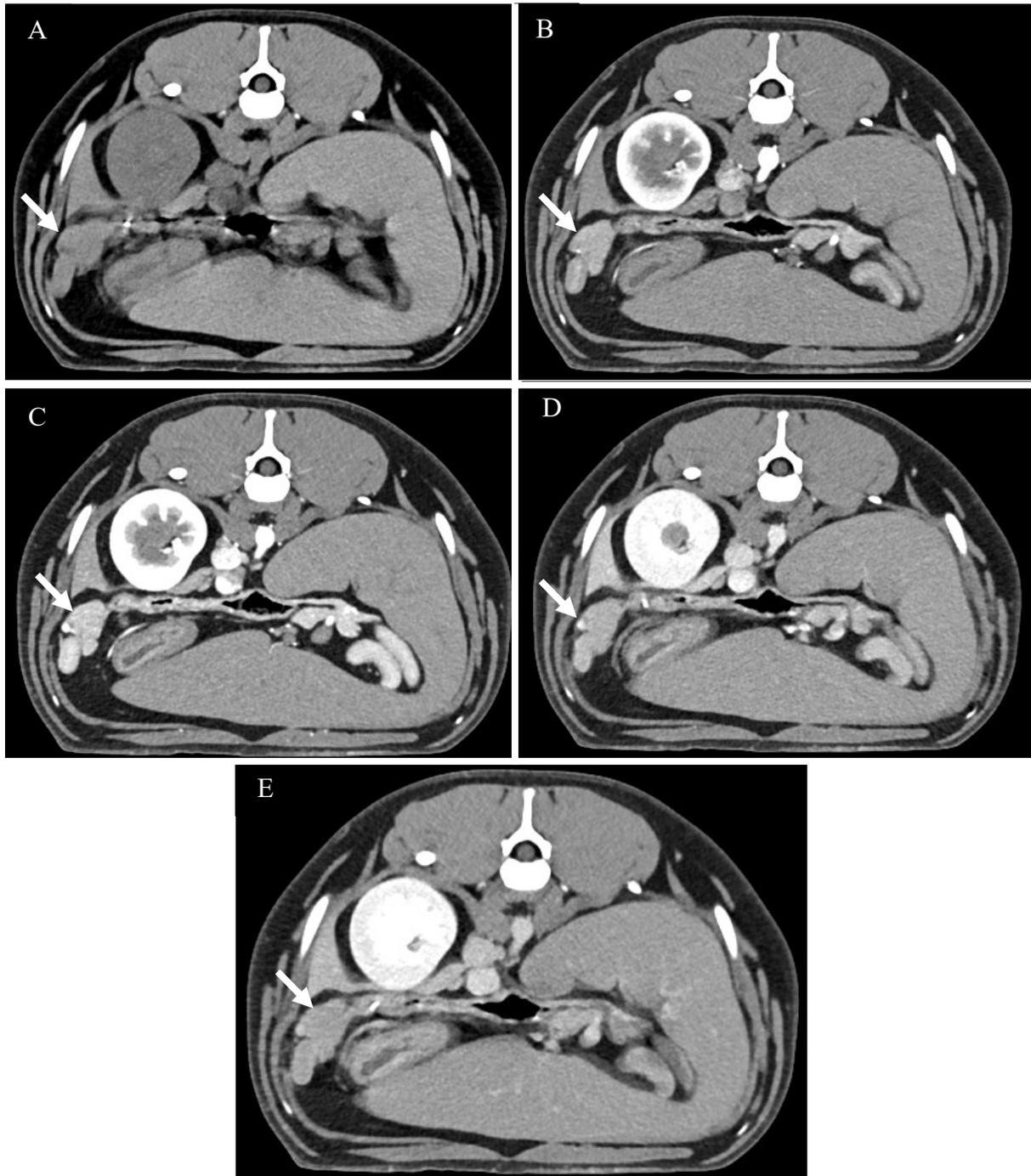


Figure 20 : Images scanner multiphasique en coupes transversales de l'abdomen crânial d'une chienne entière American Bully de 2 ans (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris).

Le lobe droit du pancréas sain est localisé par une flèche blanche.

A : Sans injection de produit de contraste ; le pancréas est d'atténuation tissulaire.

B : Phase artérielle (T = 18 secondes) ; le pancréas présente une prise de contraste légère.

C : Phase portale (T = 36 secondes) ; le parenchyme pancréatique présente une augmentation importante de son atténuation.

D : Phase veineuse (T = 56 secondes) ; début du « wash out » du produit de contraste où le pancréas apparaît légèrement hyperatténuant.

E : Phase tardive (T = 90 secondes) ; le pancréas présente une atténuation tissulaire.

Une autre modalité d'imagerie fréquemment utilisée en médecine canine en cas de suspicion de néoplasies cérébrales et cutanées est l'examen par **résonance magnétique** (IRM). Généralement, cet examen n'est pas utilisé en première intention pour observer des

organes abdominaux cependant, nous allons voir que l'IRM a sa place dans le diagnostic des tumeurs du pancréas.

2.1.4 L'examen par résonance magnétique du pancréas chez le chien

Le principe de l'imagerie par IRM est d'appliquer un **champ magnétique** afin d'exciter les atomes d'hydrogène et d'ensuite observer leur **relaxation** lors de l'arrêt de ce champ magnétique¹⁰³. Le détail des principes physiques de l'IRM (orientation des spins des atomes...) n'est pas le sujet ici mais le Tableau 11 présente les **différentes séquences** existantes mettant en valeur les différences de composition des tissus.

Le terme "**intensité**" est utilisé pour décrire les caractéristiques et l'apparence des tissus dans les différentes séquences. Par exemple, les tissus qui rendent **blanc** à la reconstruction sont dit **hyperintenses**. A titre d'exemple, les **fluides** sont généralement **hypointense** en pondération **T1** mais **hyperintense** en pondération **T2**¹⁰⁴.

Physiologiquement, le pancréas est typiquement **hyperintense** par rapport au foie en pondération **T1** et **iso** voire **hypointense** à cet organe en pondération **T2** (Figure 21)¹⁰⁴.

Certaines séquences spécifiques dont le but est de supprimer ou saturer le signal de la graisse (qui apparaît donc hypointense) peuvent être intéressantes pour visualiser le pancréas en IRM et mettre en évidence des anomalies compatibles avec de l'**inflammation** ou de l'**œdème**¹⁰⁴.

Séquence	Coupe	Épaisseur de la coupe	But de la séquence
T2	Transverse et dorsale	4 mm	Évaluer l'anatomie générale et la présence de fluide
T1 en phase et en opposition de phase	Transverse	4 mm	Évaluer le gras intracellulaire
T2 avec suppression graisseuse	Transverse	7-9 mm	Détection de lésions Évaluer la présence de fluide
T2 3D MRCP (cholangiopancréatographie par résonance magnétique)	Dorsale	1,1 mm 3D	Évaluer le conduit biliaire et la présence de lésions kystiques
T1 avec suppression graisseuse et injection de produit de contraste	Transverse	2,3 mm 3D	Détecter et caractériser les lésions ainsi qu'évaluer la vascularisation
DWI avec ACD	Transverse	6 mm	Détecter les lésions

Tableau 11 : Présentation des différentes séquences d'IRM et leurs utilisations^{39,70,73,95}.
DWI = Image de diffusion ; ACD = coefficient apparent de diffusion

La présence de séquence en pondération **T1** en phase et en opposition de phase permet de visualiser le **gras intracellulaire**. Les tissus **gras** vont en effet apparaître **hypointenses** en séquences en **opposition de phase**. La séquence en pondération **T1** avec **suppression de la graisse** permet de mettre en évidence de la **graisse extracellulaire** ou **macroscopique**. Celle-ci est indispensable dans le cadre de l'évaluation du pancréas car de

grandes aires graisseuses asymétriques peuvent être confondues avec des masses pancréatiques^{39,70,73,95}.

La **cholangiopancréatographie par résonance magnétique (MRCP)** est un type de séquence très spécifique avec acquisition rapide où seuls les **fluides** sont reconstruits en image. Cependant, cette technique n'est encore que peu décrite chez le chien dans la littérature.

La **séquence de diffusion (DWI)** est une technique qui permet de mettre en évidence les **mouvements d'eau**, fonction de la **cellularité**, de la **viscosité** des fluides et de la présence de **membranes cellulaires intactes**^{39,70,73,95}. En effet, une densité cellulaire forte avec des membranes cellulaires intactes est associée à un **mouvement d'eau restreint**, caractéristique, souvent retrouvée dans les **tissus néoplasiques** du fait de la présence de phénomènes de restriction. Cette technique est très utile dans le cadre de **tumeurs de petites tailles** de par le meilleur contraste rendu^{39,70,73,95}.

Cette séquence permet la création d'une **carte de coefficient apparent de diffusion (ACD)** pour une évaluation **quantitative** de cette diffusion. En effet, l'ACD semble être plus faible dans le cadre de masse solide que dans le reste du parenchyme pancréatique par exemple^{39,70,73,95}.

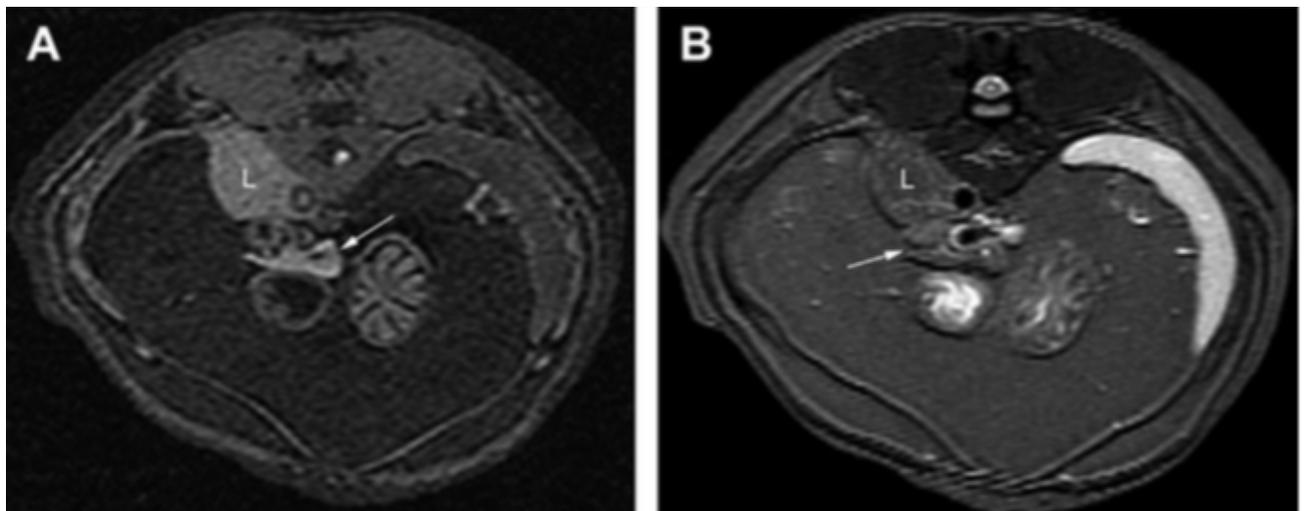


Figure 21 : Coupes transversales de l'abdomen crânial d'un chien obtenues par résonance magnétique¹⁰⁴.
(A) : Coupe transversale sans injection de produit de contraste en pondération T1. Le pancréas est pointé par la présence d'une flèche blanche et apparaît hyperintense.
(B) Coupe transversale d'un chien avec suppression de la graisse. Le pancréas est pointé par la présence d'une flèche blanche et apparaît isointense.

Après avoir étudié les principes physiques des différentes modalités d'imagerie ainsi qu'avoir décrit les images caractéristiques du pancréas sain, nous allons présenter l'exploration par l'imagerie médicale des tumeurs primaires du pancréas chez le chien.

2.2 Exploration par les différentes modalités d'imagerie des tumeurs primaires pancréatiques en médecine vétérinaire

2.2.1 Exploration par les différentes modalités d'imagerie de l'insulinome en médecine vétérinaire

2.2.1.1 Utilisation de la radiographie pour la détection des insulinomes canins

La visualisation d'insulinome via la radiographie est pratiquement **impossible** du fait de la faible taille des nodules^{11,64}. Une utilité de la radiographie est cependant d'**exclure**

d'autres possibles causes d'hypoglycémie et peut donc faire partie des examens complémentaires de base⁴⁹.

2.2.1.2 Utilisation de l'échographie pour la détection des insulinomes canins

Toutes tumeurs pancréatiques confondues, l'échographie est décrite comme une méthode **fiable** dans la détection de **masses**, dans la visualisation d'**adénomégalies** ainsi que dans la détection de **métastases (hépatiques ou autres)**. Elle permet également de noter la présence d'**épanchement** dans la cavité péritonéale ce qui représente un facteur pronostic négatif. La **sensibilité** s'élève ainsi à **72%** toute tumeur pancréatique confondue⁸ chez le chien.

- L'échographie transabdominale sans produit de contraste

L'insulinome à l'échographie se caractérise le plus souvent comme une **petite masse de diamètre inférieur à 2,5 cm⁹⁴ focale hypoéchogène** (dans 60 à 75% des cas^{87,102}) **sphérique** ou **lobulaire**¹¹. S'ils sont majoritairement **hypoéchogènes**, ils peuvent également être d'échogénicité mixte dans 39% des cas⁸⁷. Des images caractéristiques d'insulinomes canins sont présentées en Figure 22.

Cependant, ces anomalies ne sont pas pathognomoniques et le diagnostic différentiel d'une masse de petite taille présentant ces caractéristiques échographiques est large. Il comprend notamment les carcinomes, les pseudokystes, les abcès et les hyperplasies nodulaires¹⁰².

De plus, la sensibilité de l'imagerie pour la détection d'insulinome chez le chien varie de **25 à 75%** selon les études^{1,8,11,27,32,33}.

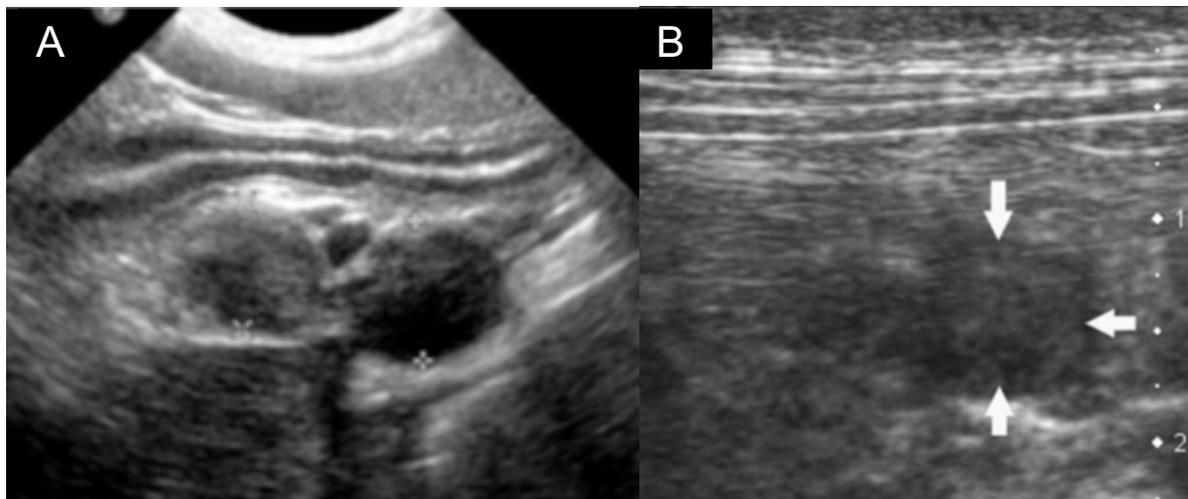


Figure 22 : Images échographiques en mode B montrant des nodules pancréatiques chez des chiens. (A) Coupe longitudinale du lobe droit du pancréas chez un chien symptomatique d'hypoglycémie. Deux nodules hétérogènes hypoéchogènes (entre les croix) sont notés, dorsalement au duodénum descendant⁹⁴. (B) Nodule mal défini hétérogène présentant des plages millimétriques hypoéchogènes dans le lobe gauche du pancréas chez un chien présentant un insulinome (flèches blanches)²⁹.

Finalement, pour un opérateur expérimenté, l'échographie pour la détection d'insulinome chez le chien est une technique facile à mettre en œuvre, de coût abordable et faisable sur un animal vigile. L'échographie permet aussi d'**éliminer d'autres causes d'hypoglycémie**⁹.

- L'échographie avec produit de contraste

Avec cette technique, les insulinomes sont décrits comme étant des masses **hypervascularisées** qui prennent bien le contraste en **phase artérielle** (Figure 22)¹⁰². Une masse **hyperéchogène** est observée dans 78% des cas^{29,87} durant les 5 premières secondes puis l'**échogénicité** diminue et la masse redevient **hypoéchogène** à **isoéchogène**. De plus, 68% des masses pancréatiques s'apparentant à des insulinomes ont une échogénicité **homogène** avec la technique de CEUS ce qui permet un diagnostic plus aisé⁸⁷.

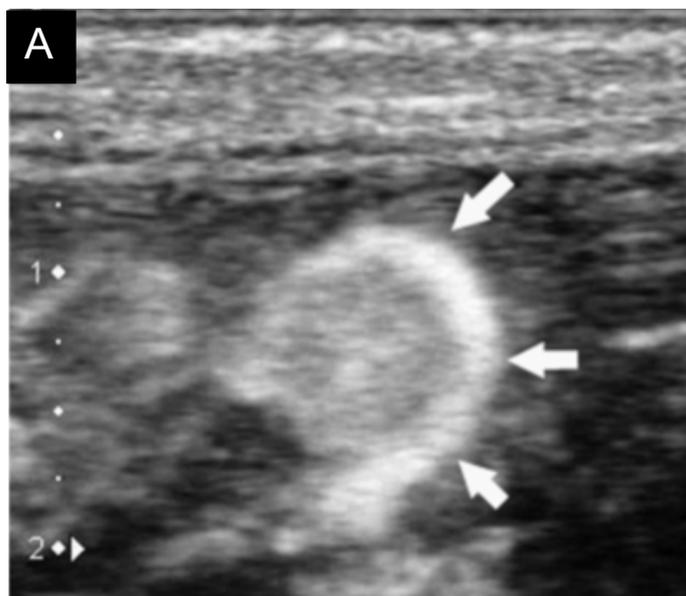


Figure 23 : Image échographique en mode B avec injection de produit de contraste en phase artérielle chez un chien souffrant d'insulinome²⁹

Cinq secondes après injection du produit de contraste, la masse pancréatique devient hyperéchogène de manière hétérogène avec un rehaussement plus marqué en périphérie (« en anneau » ; flèche blanche), spécifique de la présence d'un vaisseau circonférentiel en périphérie de l'insulinome.

2.2.1.3 Utilisation de l'examen tomodensitométrie pour la détection des insulinomes canins

Au scanner, les insulinomes sont des masses **iso** à **hypoatténuantes** au parenchyme sain en **précontaste** (Figure 29) qui **rehausse fortement** la plupart du temps durant la phase **artérielle**. Une iso atténuation, voire une hypo atténuation, est généralement visible durant la phase veineuse et tardive^{27,55,87,102}.

Les Figures 24 et 26 présentent des images caractéristiques d'insulinomes au scanner triple phase et la Figure 25 montre, entre autres, une **prise de contraste en anneau périphérique** généralement retrouvé lors d'insulinomes chez le chien. Enfin, les Figures 27 et 28 permettent la visualisation de masse pancréatique répondant à la définition de l'insulinome en phase artérielle en tomodensitométrie.

D'après une étude réalisée par Skarbek et al⁵⁵, la majorité des nodules pancréatiques sont visibles en **phase artérielle**. Ceci est dû à une bonne à excellente prise de contraste en comparaison avec la phase veineuse où aucun nodule pancréatique n'a eu une excellente prise de contraste.

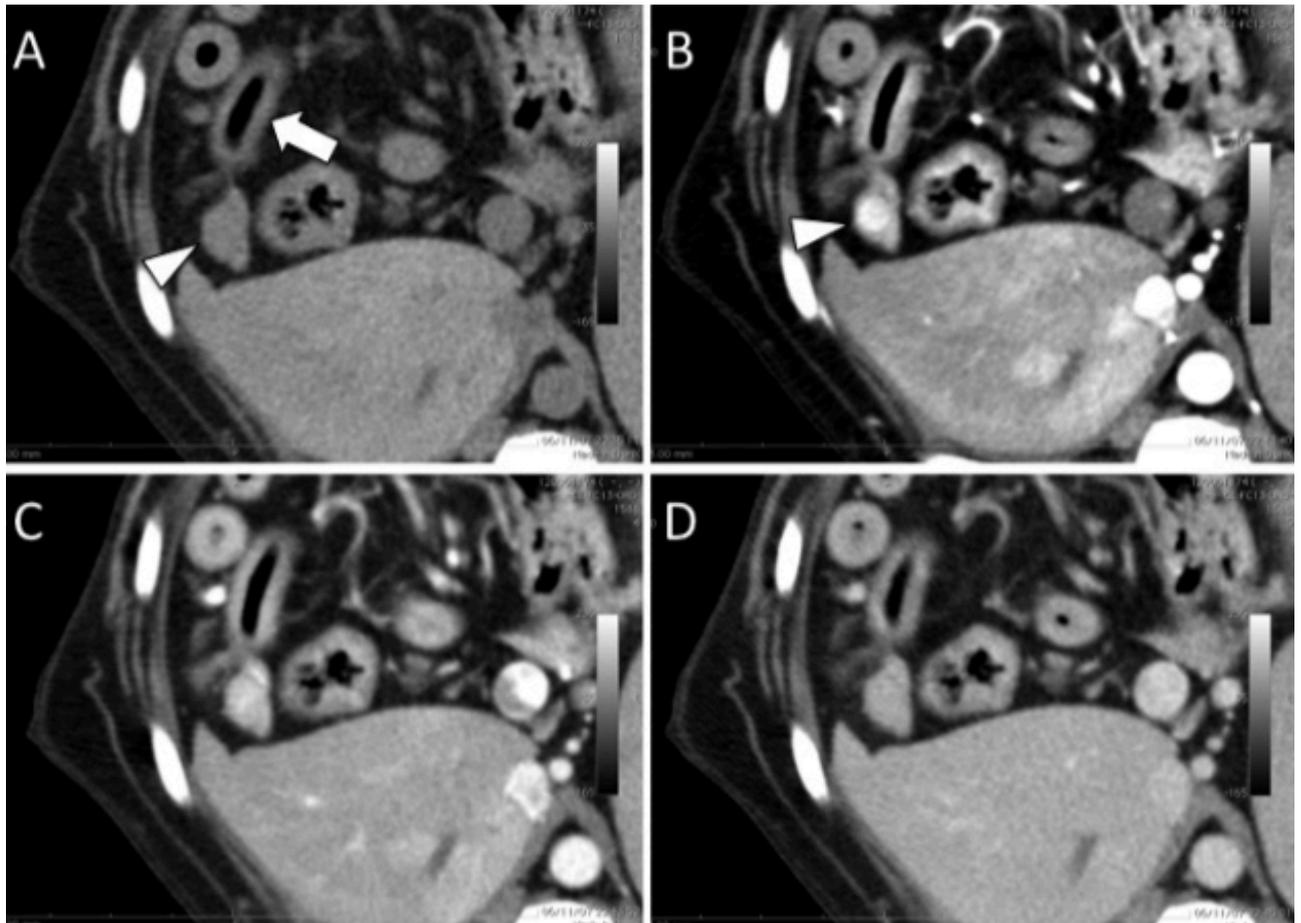


Figure 24 : Coupes transversales d'un scanner triple phase de l'abdomen crânial d'un chien atteint d'insulinome⁷⁶
 (A) : Pré-contraste : le lobe droit du pancréas (triangle blanc) est observé dorsalement au duodénum (flèche blanche) sans visualisation évidente de masse. Il apparait d'atténuation tissulaire.
 (B) : Phase artérielle : une masse hyperatténuée aux contours bien délimités est observée.
 (C et D) : Phase pancréatique et retardée : la masse est devenue de moins en moins visible du fait de la perte de l'hyperatténuation.

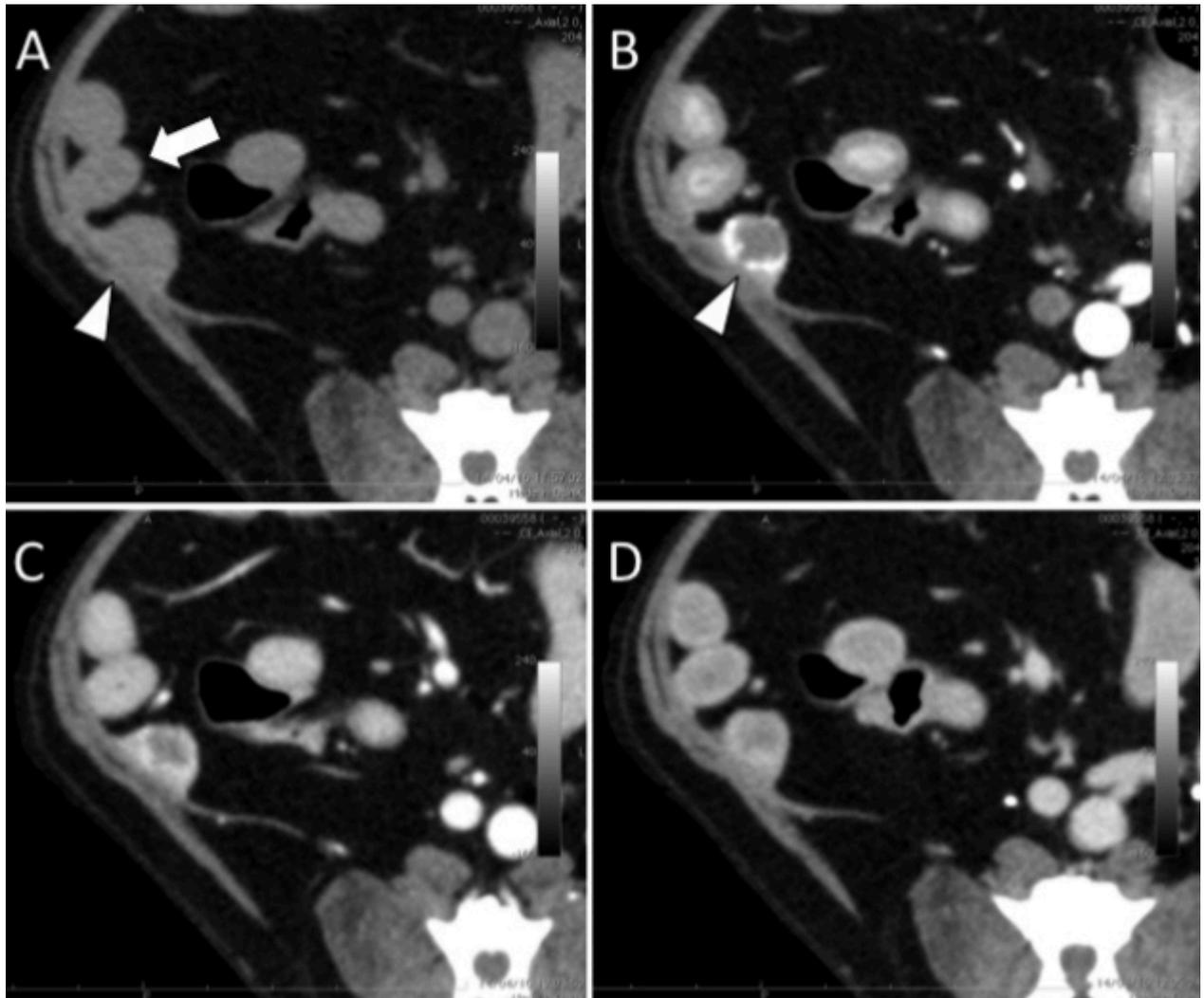


Figure 25 : Coupes transversales d'un scanner triple phase de l'abdomen crânial d'un chien atteint d'insulinome⁷⁶
 (A) : Pré-contraste : le lobe droit du pancréas (triangle blanc) est visible dorsalement au duodénum (flèche blanche), la mise en évidence d'une masse n'est pas évidente.
 (B) Phase artérielle : prise de contraste en anneau périphérique hyperatténuée d'une masse mal délimitée hypoatténuée.
 (C) Phase pancréatique : perte de la prise de contraste en anneau périphérique délimitant une masse hypoatténuée toujours visible mais plus discrète.
 (D) Phase retardée : perte de l'atténuation rendant la masse difficilement visualisable.

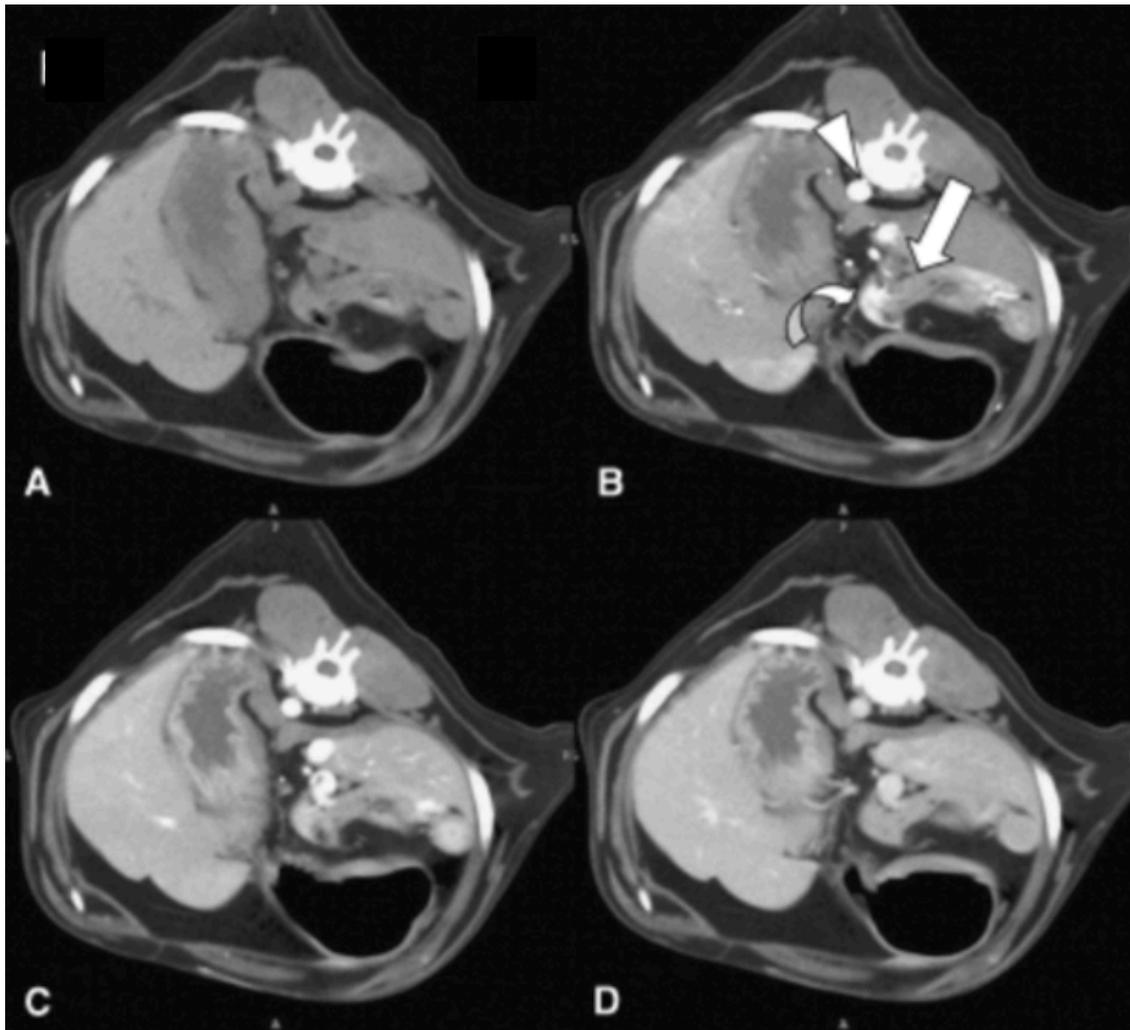


Figure 26 : Coupes transversales d'un scanner triple phase de l'abdomen crânial d'un chien
 Une masse diagnostiquée comme étant un insulinoïme est mise en évidence par la flèche courbe. Le parenchyme pancréatique sain est révélé par la flèche blanche droite²⁸.
 (A) : Avant l'injection de produit de contraste, le pancréas apparaît homogène d'atténuation tissulaire.
 (B) : Durant la phase artérielle (14 secondes post injection), une masse pancréatique mal délimitée hyperatténuée est visible (flèche courbe).
 (C) : En phase pancréatique (28 secondes post injection), on assiste à une perte de l'atténuation de la masse pancréatique mais qui reste toujours légèrement hyperatténuée.
 (D) : Phase d'équilibre (90 secondes post injection), le pancréas apparaît de nouveau homogène et d'atténuation tissulaire.

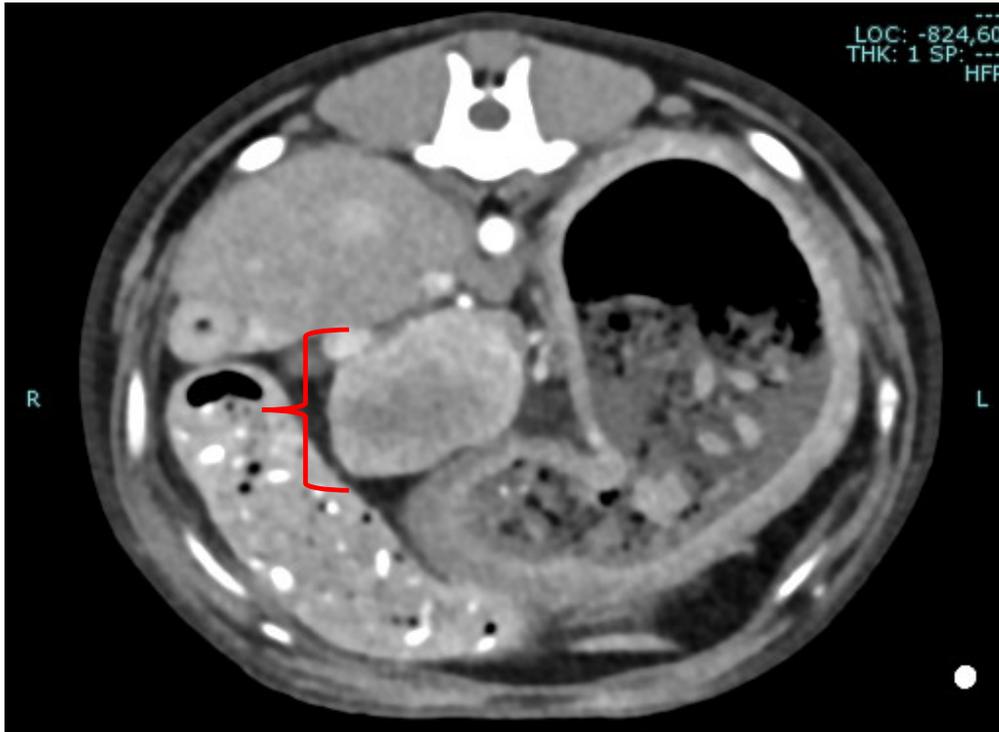


Figure 27 : Coupe transversale de l'abdomen crânial d'une chienne Bichon Maltais entière de 7 ans et 10 mois en phase artérielle (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris)
 Une masse plurilobée relativement bien délimitée est présente dans le lobe pancréatique gauche. Elle rehausse de manière intense et hétérogène en phase artérielle (encadré rouge).

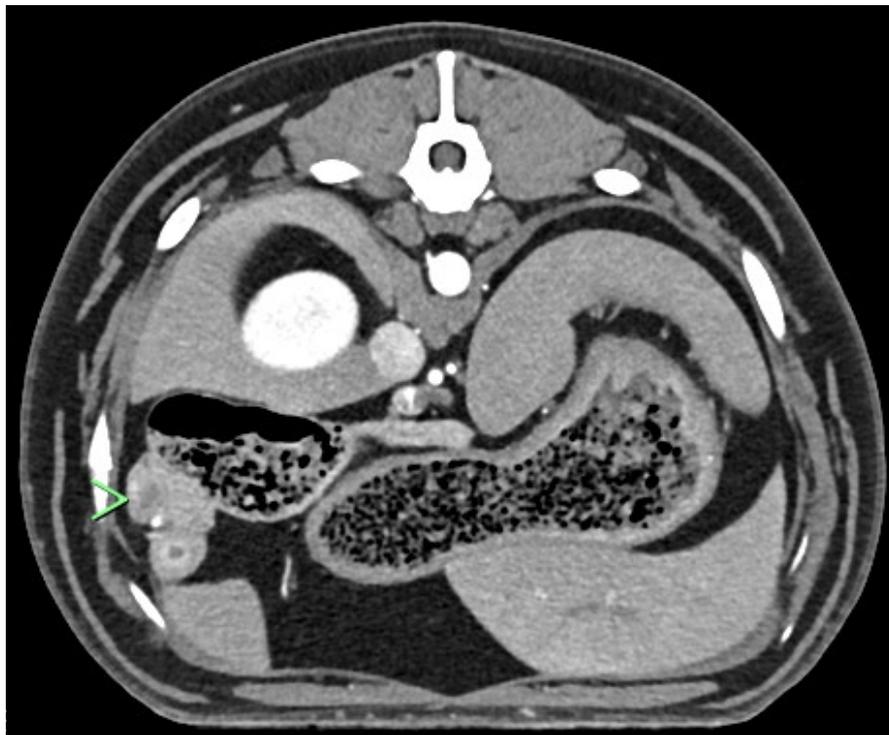


Figure 28 : : Image transversale d'un scanner de l'abdomen crânial d'un chien croisé de 7 ans et 9 mois (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris).
 En phase artérielle, on observe un nodule hypoatténuant avec une périphérie hyperatténante par comparaison au reste du parenchyme pancréatique (triangle vert). Il mesure 11 mm de diamètre. Quelques petits nodules mal définis, de même atténuation, sont également présents dans le parenchyme pancréatique, en contact étroit avec le premier nodule décrit.



Figure 29 : Coupe dorsale au scanner de l'abdomen d'un chien Bouvier Bernois entier de 8 ans (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris). Une masse bien délimitée, à bords irréguliers, d'atténuation tissulaire / liquidienne (flèche orange) est visible dans le lobe gauche du pancréas.

La sensibilité du scanner pour la détection d'insulinome canin est de **96%**^{105,27} sans distinction du type de scanner utilisé cependant *Vanderperren et al*¹⁰² ont calculé une sensibilité de **64%** pour le **scanner double phase**.

Lors de la réalisation d'un scanner triple phase chez le chien, les différents temps d'acquisition des images varient en fonction du **type de chien**, de la **fréquence cardiaque** et du **format de l'animal**^{27,55,106}.

Une autre utilité du scanner est aussi de pouvoir localiser précisément la masse afin de planifier une éventuelle exérèse chirurgicale¹⁰². *Buishand et al*^{105,27} ont calculé les sensibilités de localisation suivantes des scanners en fonction du nombre d'acquisitions effectuées. Les scanners **simple phase** et **double phase** ont alors eu une **sensibilité de 50%**. De plus, sept erreurs majeures ont été relevées sur 14 cas c'est-à-dire des erreurs ayant mené à une localisation différente. Les scanners **triple**

phase quant à eux ont une **sensibilité** de **54%** dans la localisation d'un insulinome, chiffre non statistiquement différent des sensibilités des scanners simple et double phase mais n'ont été relevées que deux erreurs majeures sur 12 cas¹⁰⁵.

Ces données sont imprécises du fait des caractéristiques tomodynamiques de l'insulinome qui peuvent être très **variables**. De plus, la masse n'est pas toujours hyperatténuante en phase artérielle.

2.2.1.4 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des insulinomes canins

À l'IRM, les insulinomes sont caractérisés par une plage **hyperintense** en séquence pondérée en **T2** (Figure 30, 31 et 32) et **iso-intense** en séquence pondérée en **T1**^{64,87} (Figure 31). La taille des masses tumorales joue cependant un rôle dans l'homogénéité des images. En effet, il semblerait que les tumeurs de moins de 1,5 cm de diamètre présenteraient un signal homogène tandis que les masses de plus **grand diamètre** seraient **hétérogènes**⁶⁴.

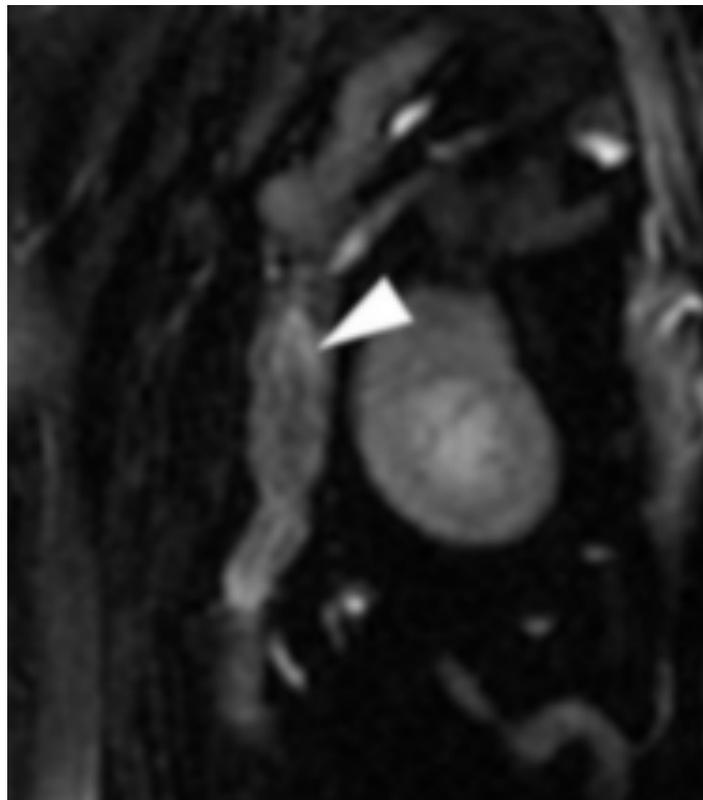


Figure 30 : Coupe transversale par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un chien en pondération T2 avec suppression de la graisse. Une masse vermiforme hétérogène, hyperintense, bien délimitée est visible dans le lobe pancréatique droit. Un insulinome a été confirmé à l'examen histologique⁶⁴.

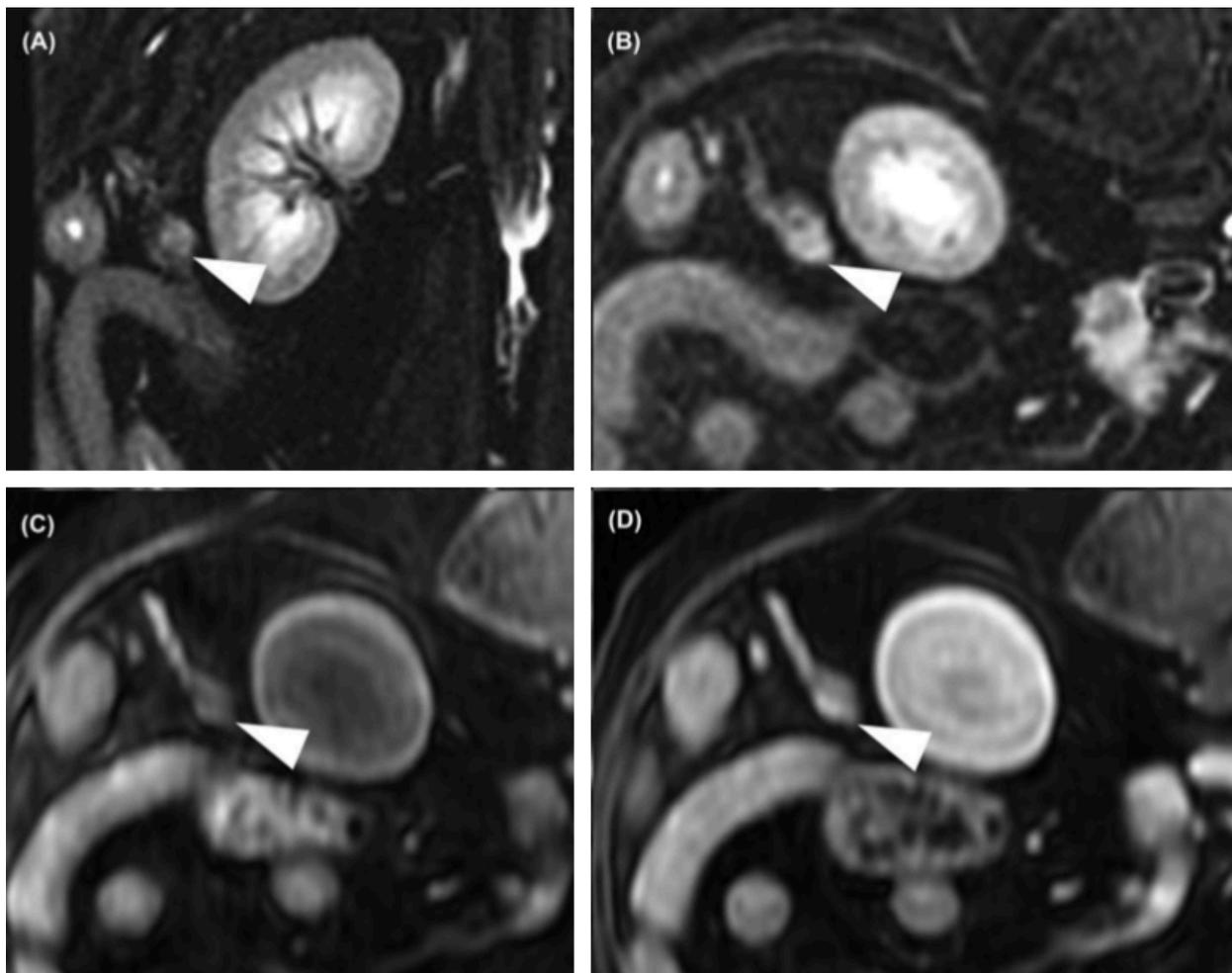


Figure 31 : Images obtenues par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un chien présentant un insulinome pancréatique⁶⁴.
 (A et B) : Coupe dorsale (A) et transversale (B) en pondération T2 avec suppression de la graisse montrant un nodule mal délimité, hyperintense et homogène dans le lobe droit du pancréas (triangle blanc).
 (C et D) : Coupe transversale en pondération T1 pré (C) et post (D) contraste montrant un nodule isointense au pancréas prenant discrètement le contraste sur son bord ventral.

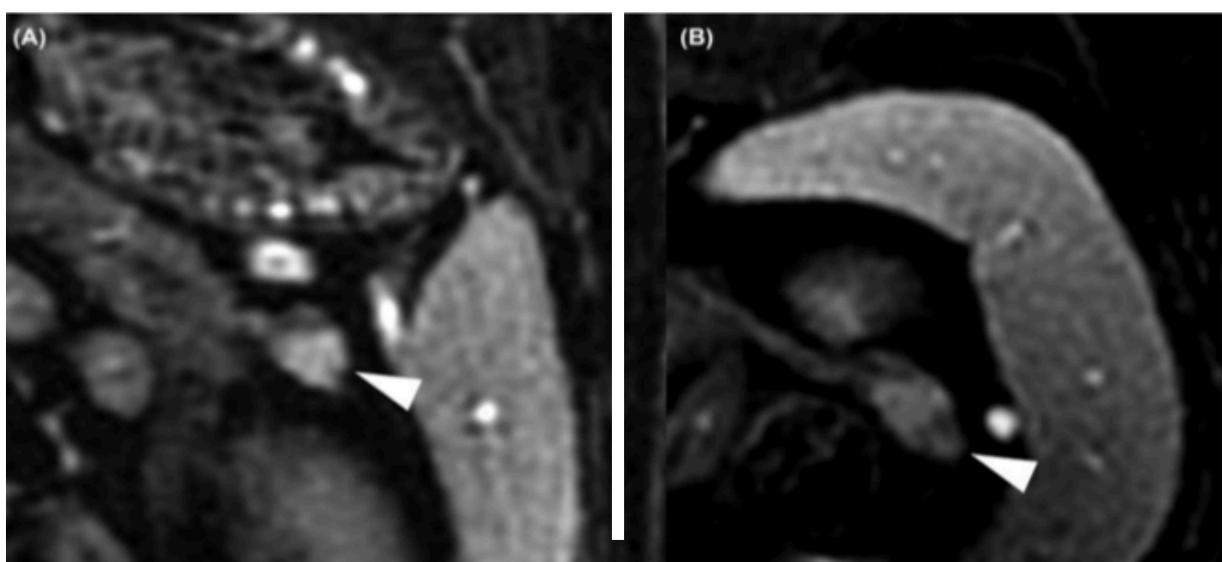


Figure 32 : Images par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un chien présentant un insulinome⁶⁴.
 Coupes dorsale (A) et transversale (B) de l'abdomen crânial en pondération T2 avec suppression de la graisse montrant un nodule hétérogène et hyperintense et mal défini dans le lobe pancréatique gauche

La **sensibilité** de détection d'insulinome via l'IRM est de l'ordre de **75%** ce qui en fait une méthode de diagnostic non négligeable chez le chien¹¹.

2.2.1.5 Utilisation de la scintigraphie pour la détection des insulinomes canins

La scintigraphie avec du **111-pantetréotide radiomarké** permet de repérer des augmentations d'expression de récepteurs à la somatostatine **sst2** ou **sst5** présents localement dans les insulinomes canins ainsi que dans certaines autres tumeurs³⁰. Très peu d'études sont disponibles en médecine vétérinaire.

Dans une étude avec 5 cas d'insulinome canin, la scintigraphie a permis de mettre en évidence une zone anormale concordante avec un insulinome dans **80%** des analyses cependant la **localisation précise** anatomique n'a été mise en évidence que dans **20%** des cas³⁰.

2.2.2 Exploration des glucagonomes par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire

2.2.2.1 Utilisation de la radiographie pour la détection des glucagonomes canins

Pour les mêmes raisons de faible sensibilité et spécificité que pour l'insulinome, associées au faible nombre de cas de glucagonomes canins, la radiographie n'est pas une méthode de choix pour le diagnostic des glucagonomes dans l'espèce canine.

2.2.2.2 Utilisation de l'échographie pour la détection des glucagonomes canins

- L'échographie transabdominale sans produit de contraste

Le glucagonome dans l'espèce canine n'est pas beaucoup documenté du fait de du faible nombre de cas cliniques, de la difficulté de diagnostiquer ce type de tumeur et de la sous médicalisation des animaux comparé à la médecine humaine. De ce fait, l'échographie des glucagonomes canins n'est que peu présentée dans la bibliographie.

Nous pouvons uniquement extrapoler des images d'autres PanNET sécrétants que les glucagonomes doivent être de **grandes masses mal définies** (de par le caractère malin) et **hypoéchogènes** comme la majoritaire des tumeurs neuroendocrines.

Une étude réalisée par *Langer et al* utilisant l'échographie comme méthode diagnostique sur 8 chiens a montré un glucagonome dans **un** seul cas. La présence de **plages hypoéchogènes hépatiques** appelées images « **en nid d'abeille** » a été retrouvée dans **50%** des cas. Cette découverte échographique n'est cependant pas pathognomonique d'un glucagonome.

- L'échographie transabdominale avec produit de contraste

L'échographie avec utilisation de produit de contraste n'est pas documentée dans l'espèce canine pour le diagnostic de glucagonome.

2.2.2.3 Utilisation de l'examen tomodensitométrique pour la détection des glucagonomes canins

Étant donné la faible prévalence du glucagonome canin, peu de cas de description de cette tumeur au scanner ont été rapportés chez le chien.

Concernant la sensibilité de ce type d'examen, il a uniquement été noté que le scanner peut être utilisé dans la détection et localisation de glucagonomes canins. Cependant, la majorité des tumeurs ne sera pas visualisée⁵⁸. Un exemple d'image de glucagonome canin au scanner est présenté en Figure 33.



Figure 33 : Image scanner de l'abdomen crânial d'un chien en coupe transversale après l'injection de produit de contraste d'après Langer et al.

Une masse hypointense bien délimitée est présente dans le lobe gauche du pancréas. L'examen histopathologique de cette masse a mis en évidence un glucagonome.

2.2.2.4 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des glucagonomes canins

D'après une source de 2013 en médecine vétérinaire, l'examen par résonance magnétique peut être utilisé mais la majorité des glucagonomes ne sont pas détectés⁵⁸. Le manque de cas de glucagonome en médecine vétérinaire ne permet pas d'établir des sensibilités et spécificités ni de présenter des images caractéristiques.

2.2.2.5 Utilisation de la scintigraphie pour la détection des glucagonomes canins

L'examen scintigraphique n'a pas été décrit en cas de glucagonome canin dans les études scientifiques.

2.2.3 Exploration des gastrinomes pancréatiques par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire

2.2.3.1 Utilisation de la radiographie pour la détection des gastrinomes canins

Dans le cas de suspicion de gastrinome, la radiographie ne permet pas la détection de la tumeur en elle-même mais elle peut être utile dans le cadre de suspicion de perforation stomacale ou duodénale résultante d'ulcères.

2.2.3.2 Utilisation de l'échographie pour la détection des gastrinomes canins

- L'échographie transabdominale

L'utilisation de l'échographie dans le diagnostic de gastrinome canin est très limitée. En effet, il s'agit de masses de **petite taille** pour lesquelles la détection par échographie présente une **sensibilité limitée**. Cependant, la visualisation d'une masse pancréatique associée à la présence de petits nodules compatibles avec des métastases dans d'autres organes (hépatiques le plus souvent) ou d'un **amincissement focal de la paroi gastrique** sans perte de la structure en couche permet d'augmenter la suspicion de gastrinome^{8,32,58}.

Enfin, dans une étude sur 5 chiens souffrant de gastrinome, aucun cas n'a pu être mis en évidence par échographie⁵⁸.

- L'échographie transabdominale avec produit de contraste

L'échographie avec utilisation de produit de contraste n'est pas documentée dans l'espèce canine pour le diagnostic de gastrinomes.

2.2.3.3 Utilisation de l'examen tomodensitométrie pour la détection des gastrinomes canins

En règle générale, d'après *Ruau et al*⁵⁸, le scanner ne permet pas de mettre en évidence de gastrinome dans l'espèce canine. Cependant, le faible nombre de cas nous empêche d'évaluer la réelle sensibilité du scanner dans le diagnostic de gastrinome canin.

2.2.3.4 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des gastrinomes canins

En règle générale, l'IRM ne permet pas de mettre en évidence, dans l'espèce canine, ce type de tumeurs⁵⁸.

2.2.3.5 Utilisation de la scintigraphie pour la détection des gastrinomes canins

Seule une étude de cas rapporte une mise en évidence d'un gastrinome par scintigraphie chez un chien⁵⁸. Cette étude n'a cependant pas décrit l'image obtenue par scintigraphie.

2.2.4 Exploration des adénocarcinomes pancréatiques canaux par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire

2.2.4.1 Utilisation de la radiographie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux canins

La radiographie n'étant que peu utilisée dans le cas de diagnostic de PDAC canins, le nombre de données est très faible. Des radiographies avec ingestion de produit de contraste pourraient montrer un ralentissement de la vidange gastrique ou une compression du duodénum, images très peu spécifiques de PDAC.

2.2.4.2 Utilisation de l'échographie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux canins

- L'échographie transabdominale sans produit de contraste

En échographies, 78% des adénocarcinomes sont de grandes masses¹⁰¹ montrant une **échogénéité mixte** (Figure 34) **mais souvent hypoéchogène**⁸⁷ avec des **limites plus ou moins flous** selon les cas⁸⁴. Une carcinomatose ainsi que la présence de zones millimétriques minéralisées¹⁰⁷ au centre de la masse peuvent être retrouvés en cas de PDAC chez le chien¹⁰¹.

De plus, ce type tumoral n'étant pas sécrétant, les PDAC ne sont pas forcément des masses hypoéchogènes mais ils peuvent l'être.

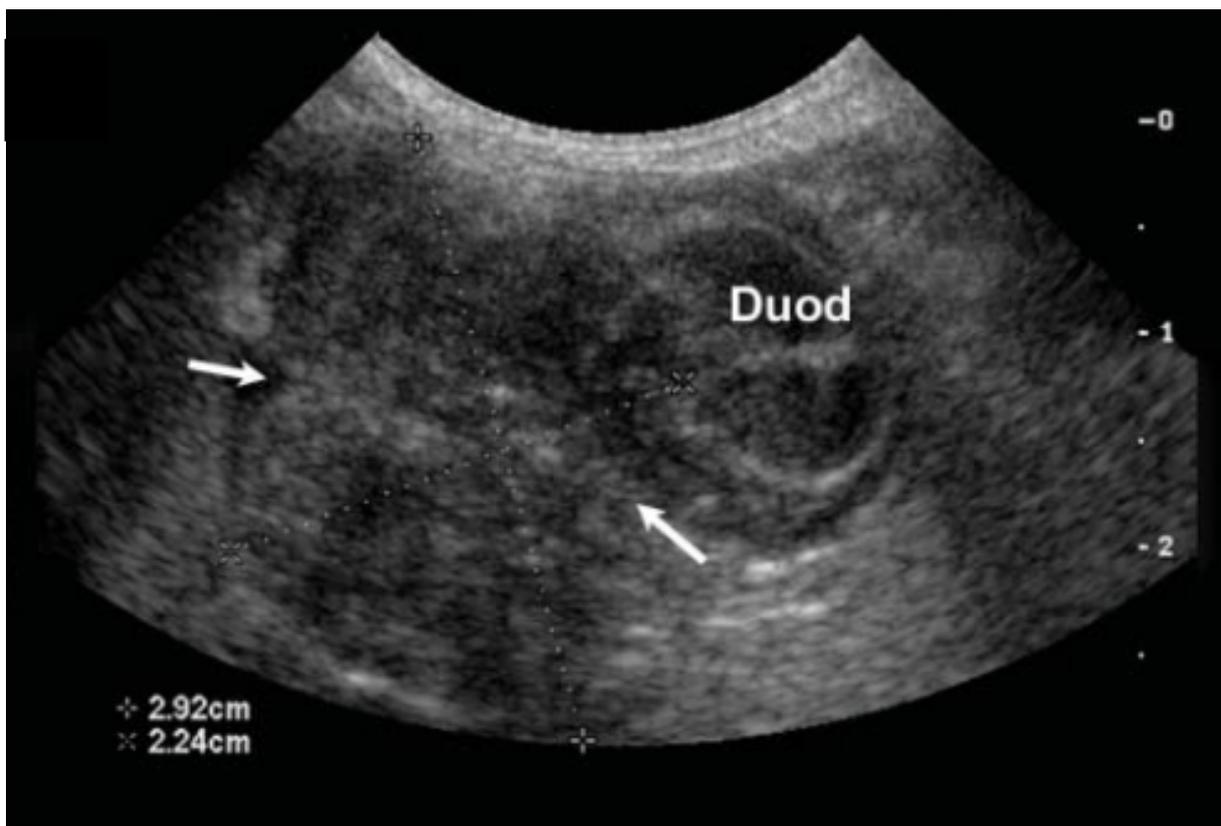


Figure 34 : Image échographique transverse du lobe droit du pancréas chez un chien¹⁰¹. Une masse hétérogène à contours flous avec des plages hypoéchogène envahissant la paroi du duodénum est visible. Un carcinome peu différencié a été diagnostiqué à la cytologie.

- L'échographie avec produit de contraste

Les images en CEUS des adénocarcinomes pancréatiques peuvent être similaires à certaines images de lésions non tumorales du pancréas comme la pancréatite, les pseudokystes, les abcès ou l'hyperplasie glandulaire⁹⁴. En effet, les PDAC sont des masses **hypoéchogènes nodulaires** dans 73% des cas et **hétérogènes** dans 65% des cas^{94,102}. La présence de fibrose importante et d'une forte réaction stromale régulièrement retrouvées en cas de PDAC peut expliquer cette variabilité des images échographiques¹⁰².

De plus, il est décrit que **42,5%** des PDAC ne montrent **pas de « wash out »** à la fin de l'examen échographique avec produit de contraste⁸⁷.

2.2.4.3 Utilisation de l'examen tomodensitométrie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux canins

Peu de données sont disponibles quant à l'utilisation du scanner pour la détection d'un adénocarcinome canin cependant, *Bertolini and al* ont noté une **mauvaise prise de contraste** des PDAC en **phase artérielle** mais la présence d'un **rehaussement** en **phase tardive**¹⁰⁸. En effet, il a été visualisé que les carcinomes pancréatiques avaient une **meilleure prise de contraste** en **phase veineuse** qu'en phase artérielle⁸⁴. Une image de PDAC est présentée en Figure 35. Enfin, les PDAC sont généralement des masses uniques iso à hypoatténuante au parenchyme pancréatique sain. La taille de la tumeur est très variable et l'origine son origine peut être compliquée à établir du fait du contact étroit avec les autres organes.

Une dernière étude récente a montré que les carcinomes du pancréas exocrines sont caractérisés généralement par une **prise de contraste hétérogène** dans **67%** des cas avec la présence d'une **masse à marges irrégulières** dans **94%** des cas. De plus, d'autres signes au scanner sont en faveur d'un carcinome du pancréas exocrine⁸⁴. Ces signes indirects sont résumés dans le Tableau 12.

Signes indirects	Pourcentage d'apparition
Stéatite	67%
Lymphadénopathie	67%
Nodules dans les tissus mous péripancréatiques	56%
Épanchement abdominal	39%
Obstruction des canaux biliaires extra pancréatique	17%
Minéralisations dans la masse	11%
Dilatation du conduit pancréatique	6%

Tableau 12 : Signes indirects extra pancréatiques présents lors d'examen scanner ainsi leur pourcentage d'apparition lors de carcinome de la partie exocrine du pancréas dans l'espèce canine⁸⁴.

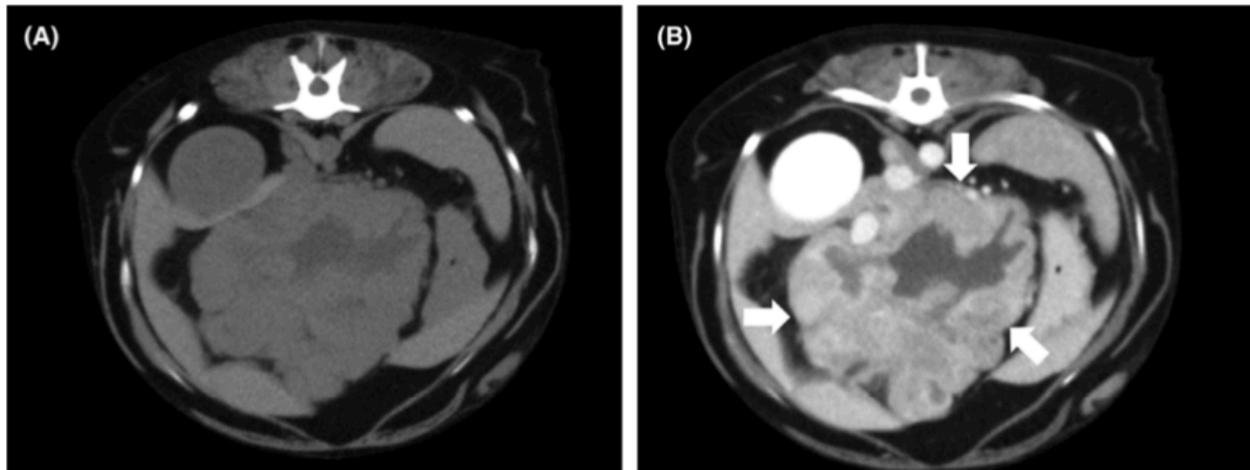


Figure 35 : Coupes transversales de l'abdomen crânial à l'examen tomodensitométrie d'une chienne croisée de 10 ans diagnostiquée d'un adénocarcinome pancréatique⁸⁴.

(A) : Image sans produit de contraste montrant une masse hétérogène, plurilobée, bien délimitée et d'atténuation mixte tissulaire et liquidienne.

(B) : Image post contraste montrant une prise de contraste hétérogène de la masse. Le centre hypoatténuant liquidien ne rehaussant pas en comparaison à la partie tissulaire périphérique de la masse est en faveur d'une zone nécrotico-hémorragique.

2.2.4.4 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux canins

Il n'y a pas de cas décrit d'utilisation de l'IRM dans le diagnostic de PDAC chez le chien.

2.2.4.5 Utilisation de la scintigraphie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux canins

De même que pour le glucagonome, l'examen scintigraphique n'a pas été décrit pour le PDAC canin. De plus, n'étant pas une tumeur neuroendocrine, il est probable que les PDAC n'exprime **pas de récepteur à la somatostatine** et que la scintigraphie ne soit donc pas utilisable sur cette tumeur.

2.3 Exploration par imagerie de l'infiltration métastatique des organes cibles par une tumeur pancréatique en médecine vétérinaire

2.3.1 Exploration de l'infiltration métastatiques des insulinomes par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire

2.3.1.1 Utilisation de la radiographie pour la détection des métastases d'insulinomes

Des radiographies thoraciques peuvent être envisagées dans la recherche de métastases pulmonaires. Celles-ci sont le plus souvent décrites sous la forme de nodules tissulaires bien délimités de taille variable répartis de manière aléatoire dans le parenchyme pulmonaire. Les poumons n'étant pas l'organe privilégié de métastases d'insulinome, cette technique reste tout de même peu privilégiée^{11,64}.

2.3.1.2 Utilisation de l'échographie pour la détection des métastases d'insulinomes

- L'échographie transabdominale sans produit de contraste

L'échographie peut permettre la détection de **métastases hépatiques** ou **lymphatiques** mais les métastases étant généralement plus petites que la masse primaire, la **faible sensibilité** de cette technique de détection n'en fait pas une technique de référence^{11,27}. L'aspect échographique des nœuds lymphatiques métastasés est très variable en médecine vétérinaire comparé à la médecine humaine où ils sont majoritairement hypoéchogènes lors d'infiltration maligne. En médecine vétérinaire, ils peuvent apparaître soit **hypoéchogènes** (Figure 36) soit **hyperéchogènes** mais sont généralement de **grande taille aux contours déformés, homogènes ou hétérogènes**.

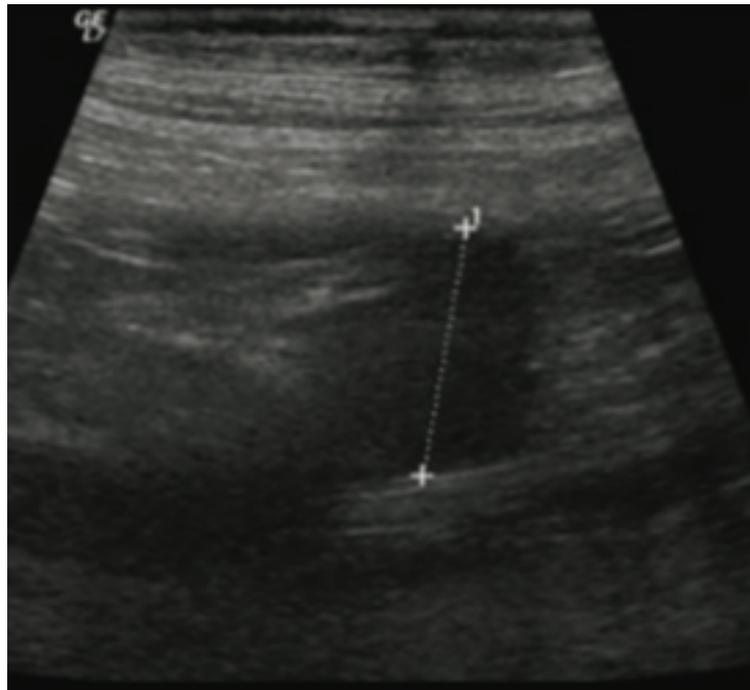


Figure 36 : Image échographique transabdominale d'un nœud lymphatique méésentérique chez un chien souffrant d'insulinome¹⁰².

Une masse hypoéchogène ovoïde de 2 cm de diamètre (entre les croix) représente un nœud lymphatique méésentérique de taille augmentée.

- L'échographie transabdominale avec produit de contraste

Il n'y a pas de cas décrit d'utilisation de l'échographie dans le diagnostic de PDAC chez le chien.

2.3.1.3 Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des métastases d'insulinomes

Le scanner permet de détecter des **métastases**, notamment **hépatiques** ou **lymphatiques** avec une **sensibilité** respective de **67%** et de **75%** tous types de scanner confondus²⁷.

En effet, les **nœuds lymphatiques** (majoritairement **hépatiques**, **spléniques** et **coliques**) présentent une **bonne prise de contraste** (parfois hétérogène) en cas d'envahissement tumoral et apparaissent légèrement **augmentés en taille** (Figures 37 et 38)⁵⁵.

Les métastases d'insulinomes sont généralement bien visible en phase artérielle avec une hyperatténuation puis en phase portale, l'atténuation du nœud lymphatique est légère. Enfin, les métastases d'insulinomes ne sont généralement pas visibles dans les autres phases du scanner⁵⁵.

De plus, une image de métastase hépatique est présentée à la Figure 39.

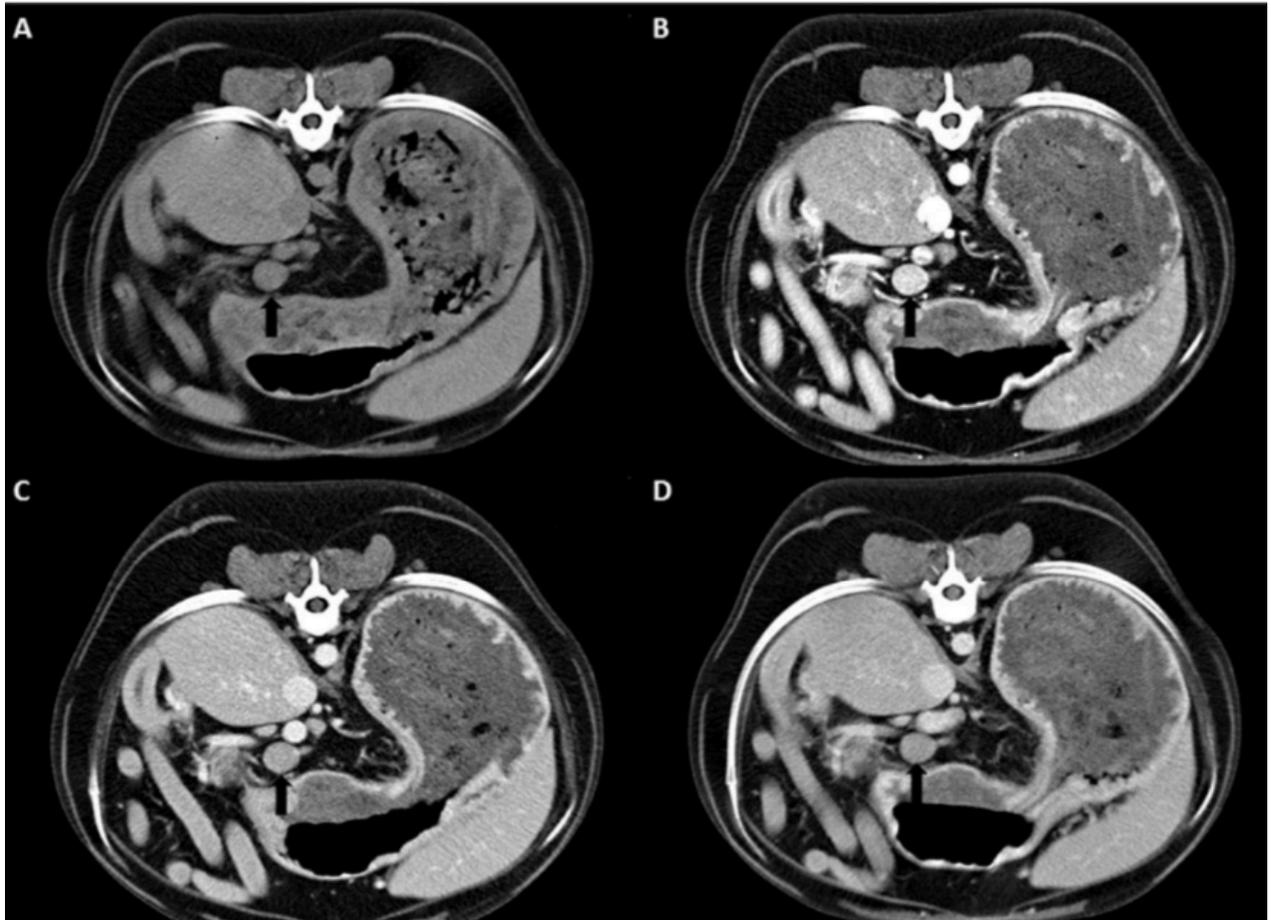


Figure 37 : Coupes transversales de l'abdomen crânial avec un scanner triple phase d'un chien croisé stérilisé de 8 ans souffrant d'insulinome métastasé¹⁰⁵.

Le nœud lymphatique pancréaticoduodenal est arrondi et élargi (flèche noire). Il est homogène et isoatténuant sur les images en pré constate (A) mais hyper atténuant sur toutes les autres phases (artérielle B, portale C et retardée veineuse D). La prise de contraste est maximale en phase artérielle.

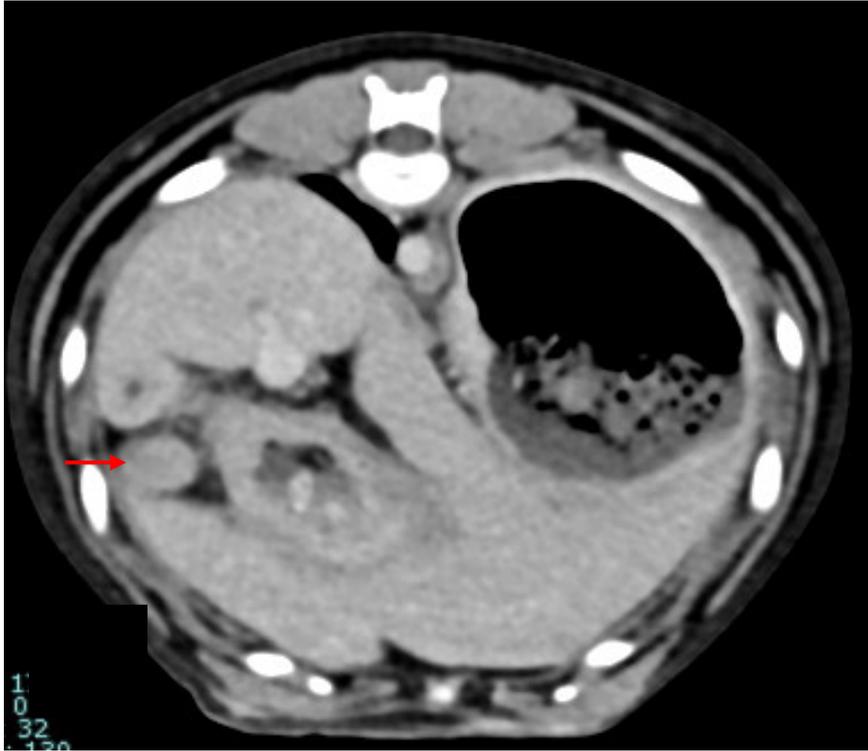


Figure 38 : Coupe transversale de l'abdomen crânial d'une chienne bichon maltais entière de 7 ans et 10 mois en phase tardive (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris)
 Le nœud lymphatique pancréatico-duodénal est de taille augmentée (10,5 mm) et de forme arrondie (flèche rouge). Il rehausse de manière homogène.
 Dans cette région, la graisse apparaît légèrement hyperatténuante, d'aspect « réticulé », correspondant à de la stéatite périphérique.

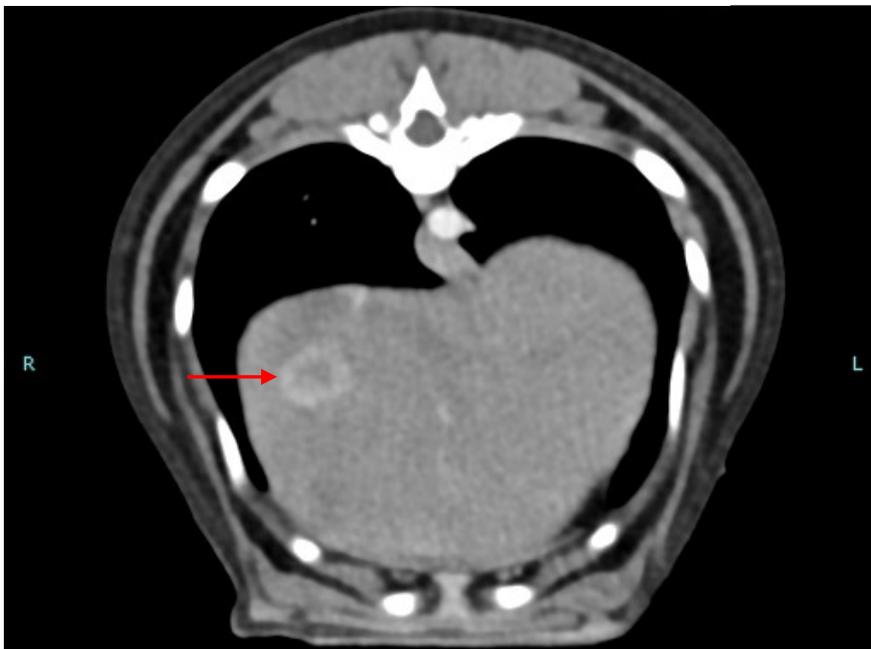


Figure 39 : Coupe transversale centrée sur le foie d'un scanner de l'abdomen d'une chienne bichon maltais entière de 7 ans et 10 mois en phase artérielle (Service Transversal d'Imagerie Médicale d'Oniris).
 On observe un nodule hépatique d'aspect « en cible », au centre hyporéhaussant avec une périphérie épaisse et irrégulière hyper-rehaussante ; il est localisé dans le lobe latéral droit et mesure 11 mm (flèche rouge). Ce nodule n'était plus visible sur les autres séquences post-injection de produit de contraste.

2.3.1.4 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des métastases d'insulinomes

L'IRM permet généralement la détection de **métastases** avec une bonne sensibilité (75%)⁶⁴. Celles-ci se manifestent sous la forme de petits nodules **hyperintenses** en pondération **T2**, que ce soit avec ou sans séquence de suppression de la graisse et sans distinction de l'organe visualisé (foie en majorité) (Figures 40 et 41)⁶⁴.

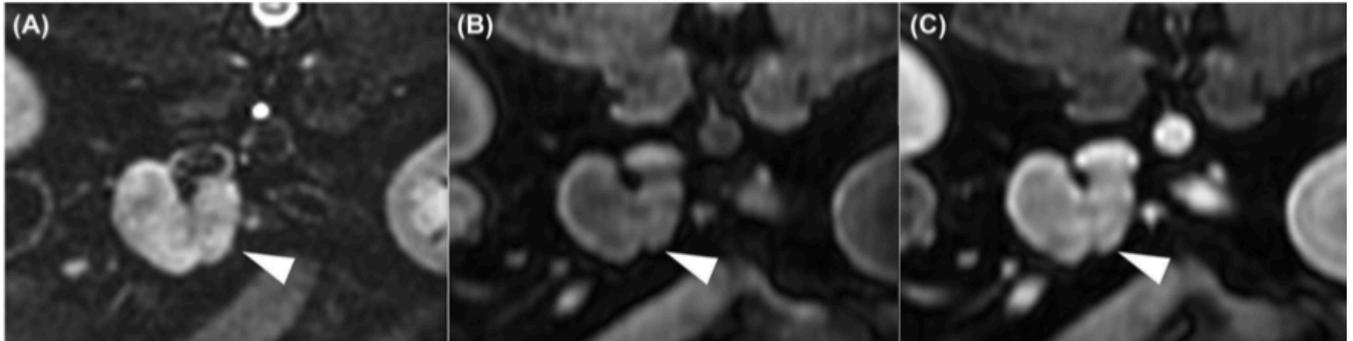


Figure 40 : Coupes transversales de l'abdomen crânial en IRM d'un chien atteint d'insulinome métastasé⁶⁴.

(A) : Acquisition en pondération T2 avec suppression de la graisse montrant un large nodule bilobé bien délimité hétérogène et hyperintense.

(B) : Acquisition en pondération T1 sans produit de contraste montre un large nodule bien délimité hypointense dont la périphérie apparaît légèrement hyperintense.

(C) : Acquisition en pondération T1 après l'injection de produit de contraste montrant un large nodule bilobé bien délimité hétérogène et hyperintense dont la périphérie réhausse davantage.

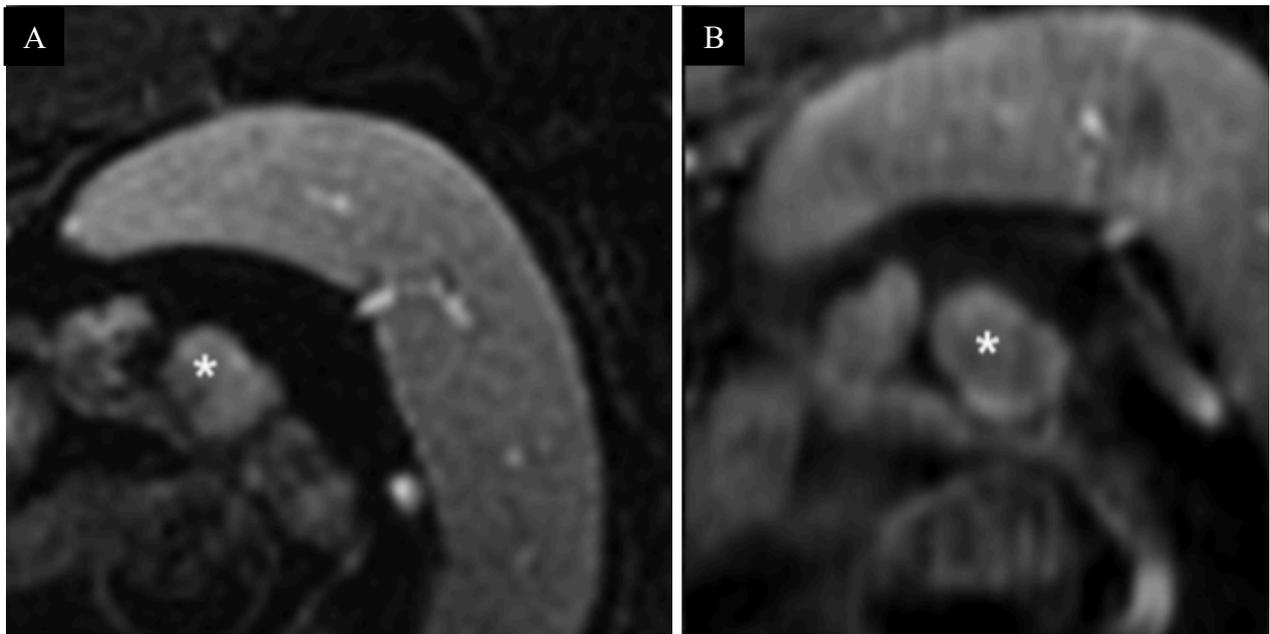


Figure 41 : Coupes transversales de l'abdomen crânial en IRM d'un chien atteint d'insulinome métastasé⁶⁴.

(A et B) : Acquisition en pondération T2 et T1 avec suppression de la graisse et injection de produit de contraste montrant un nodule hétérogène hyperintense (plus marqué en pondération T2) avec une discrète prise de contraste périphérique. L'histopathologie a confirmé la nature métastatique de ce nœud lymphatique splénique (astérisque blanche).

2.3.2 Exploration de l'infiltration métastatiques des glucagonomes et gastrinomes par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire

L'aspect par imagerie de métastases de glucagonomes et gastrinomes n'a pas été décrite en médecine vétérinaire à ce jour, dans aucune des modalités précédemment évoquées. Cela peut s'expliquer par le faible nombre de cas existant et du pronostic sombre de ce type de tumeur pouvant mener à une euthanasie précoce avant la réalisation d'un quelconque bilan d'extension.

2.3.3 Exploration de l'infiltration métastatique des adénocarcinomes canaux pancréatiques par les différentes modalités d'imagerie en médecine vétérinaire

2.3.3.1 *Utilisation de la radiographie, de l'échographie et de l'imagerie par résonance magnétique pour la détection des métastases d'adénocarcinomes canaux pancréatiques*

L'aspect par imagerie de métastases de glucagonomes et gastrinomes n'a pas été décrite en médecine vétérinaire à ce jour, dans aucune des modalités précédemment évoquées du fait du faible nombre de cas existant et du pronostic sombre de ce type de tumeur.

2.3.3.2 *Utilisation de l'examen tomodensitométrique pour la détection des métastases d'adénocarcinomes canaux pancréatiques*

Une image d'un nœud lymphatique métastatique est présentée dans la littérature par *Dunn et al* (Figure 42). En effet, dans 57% des cas, une lymphadénopathie a été retrouvée chez les chiens atteints de PDAC. Cependant, aucune description par l'imagerie médicale des métastases des carcinomes du pancréas exocrine n'y est réalisée.

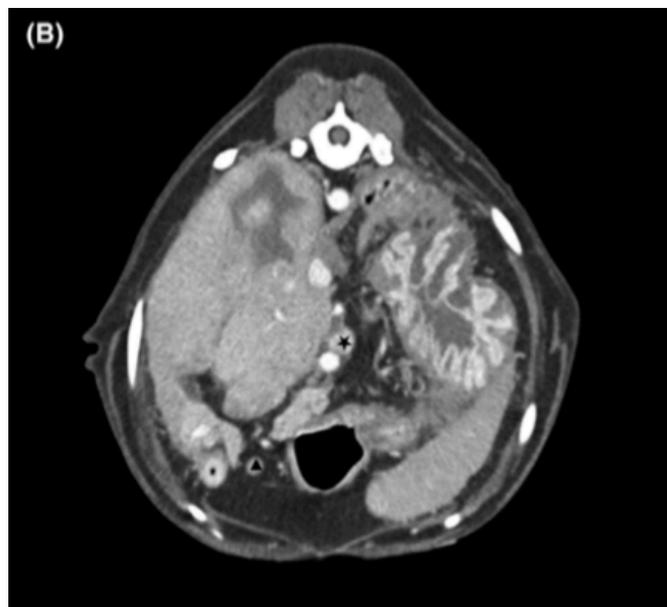


Figure 42 : Coupe transversale au scanner de l'abdomen crânial d'une chienne croisée de 9 ans souffrant d'adénocarcinome pancréatique après l'injection de produit de contraste⁸⁴. Un nœud lymphatique d'atténuation tissulaire mais de taille augmentée aux marges bien délimitées est mis en évidence par une étoile noire⁸⁴.

2.4 Suivi par imagerie des tumeurs pancréatiques en médecine vétérinaire

Du fait du peu de cas décrit d'insulinome, de glucagonome, de gastrinome et de PDAC en médecine vétérinaire, les méthodes de suivi par l'imagerie médicale ne sont pas présentées. Il faut ajouter à cela le pronostic très sombre de ces tumeurs ainsi que leur fort potentiel métastatique. Ces deux caractéristiques peuvent expliquer les fréquentes mises en place de procédures de fin de vie entreprises suite au diagnostic de tumeur pancréatique.

Enfin, dans les cas de tumeurs pancréatiques, aucun consensus en médecine vétérinaire n'exprime de délais de suivi par l'imagerie médicale. Ainsi, la présentation clinique primant toujours, les délais de suivi reviennent à la discrétion de chaque clinicien.

3. Comparaison de l'utilisation des techniques d'imagerie dans l'étude des tumeurs pancréatiques en médecine humaine avec celles en médecine canine et perspectives associées

Dans le diagnostic des cancers pancréatiques en médecine humaine, l'échographie abdominale est souvent le premier examen complémentaire effectué. Ce premier examen peut être suivi d'un scanner afin de confirmer l'atteinte pancréatique mise en évidence à l'échographie.

L'imagerie médicale est un passage obligatoire dans la prise en charge des tumeurs pancréatiques. En effet, elle a différents rôles⁷⁷ :

- **Caractérisation de l'agressivité** de la tumeur
- **Localisation**
- Évaluation de la **résécabilité**
- Recherche de **métastase à distance**
- Évaluation de l'**extension locorégionale**

De plus, l'imagerie est incontournable dans la détection des tumeurs pancréatiques car certaines ne sont pas détectées en peropératoire du fait de leur position. En effet, 10 à 27% des insulinomes ne sont pas visibles en laparotomie cependant, ils peuvent l'être à l'imagerie³⁶.

Au scanner et à l'IRM, le parenchyme pancréatique est souvent modifié dans le cas de tumeurs pancréatiques. En effet, **20%** des PanNET sont **calcifiées** ; une calcification discrète et nodulaire est par ailleurs un critère de malignité⁸¹.

Généralement, les tumeurs pancréatiques ne présentent pas d'enveloppe vasculaire ni d'obturation canalaire et il est possible de distinguer de la nécrose centrale ainsi que moins communément de la dégénérescence kystique¹⁰⁹.

Dans cette partie seront abordées l'application en médecine humaine des différentes modalités d'imagerie précédemment décrites en médecine canine pour l'exploration des tumeurs pancréatiques.

La radiographie est un examen facile d'accès et peu coûteux cependant il ne donne que très peu d'information sur le pancréas. L'échographie transabdominale, avec et sans l'utilisation de produit de contraste, mais également par voie endoscopique sera ensuite développée. Enfin, nous détaillerons également l'IRM, le scanner et la scintigraphie.

3.1 Exploration du pancréas humain sain par les différentes modalités d'imagerie

3.1.1 La radiographie du pancréas sain chez l'Homme

En médecine humaine, aucun article ne traite de l'utilisation de la radiographie dans le diagnostic, le suivi ou la réalisation d'un bilan d'extension dans le cadre des quatre tumeurs pancréatiques étudiées ici. Ainsi, la description de la radiographie du pancréas sain ainsi que les parties en lien avec le diagnostic et le suivi par radiographie des néoplasies pancréatiques chez l'Homme ne seront pas développées.

3.1.2 L'échographie du pancréas sain chez l'Homme et généralité d'utilisation dans le cadre de tumeurs pancréatiques

3.1.2.1 L'échographie du pancréas sain chez l'Homme

- L'échographie transabdominale sans produit de contraste

L'échographie, comme en médecine canine, est souvent la **première modalité d'imagerie** utilisée de par sa disponibilité et son faible coût. Cependant, les mêmes limites sont présentes (efficacité dépendante de l'opérateur et de la note d'état corporelle du patient, présence de contenu digestif mixte aérique et alimentaire...)^{1,2}.

Afin de limiter ces artéfacts qui rendent l'évaluation de l'organe difficile, une mise à jeun de 6h est par ailleurs indiquée.

De manière générale, une sonde convexe de fréquence allant de 3 à 5 MHz est utilisée pour la visualisation du pancréas¹¹⁰.

A l'échographie, le pancréas humain est **homogène** et **isoéchogène** au foie. Il est caractérisé par une structure granuleuse d'échogénicité variable ; son échogénicité augmente avec le degré d'infiltration graisseuse de la glande, qui elle-même croît avec l'âge et l'embonpoint du patient. Le canal pancréatique principal (= canal de Wirsung) est individualisable en échographie chez environ deux tiers des patients. Il se présente comme une structure linéaire anéchogène du fait de son contenu liquidien.

Deux images échographiques d'un pancréas sain sont présentées à la Figure 43.

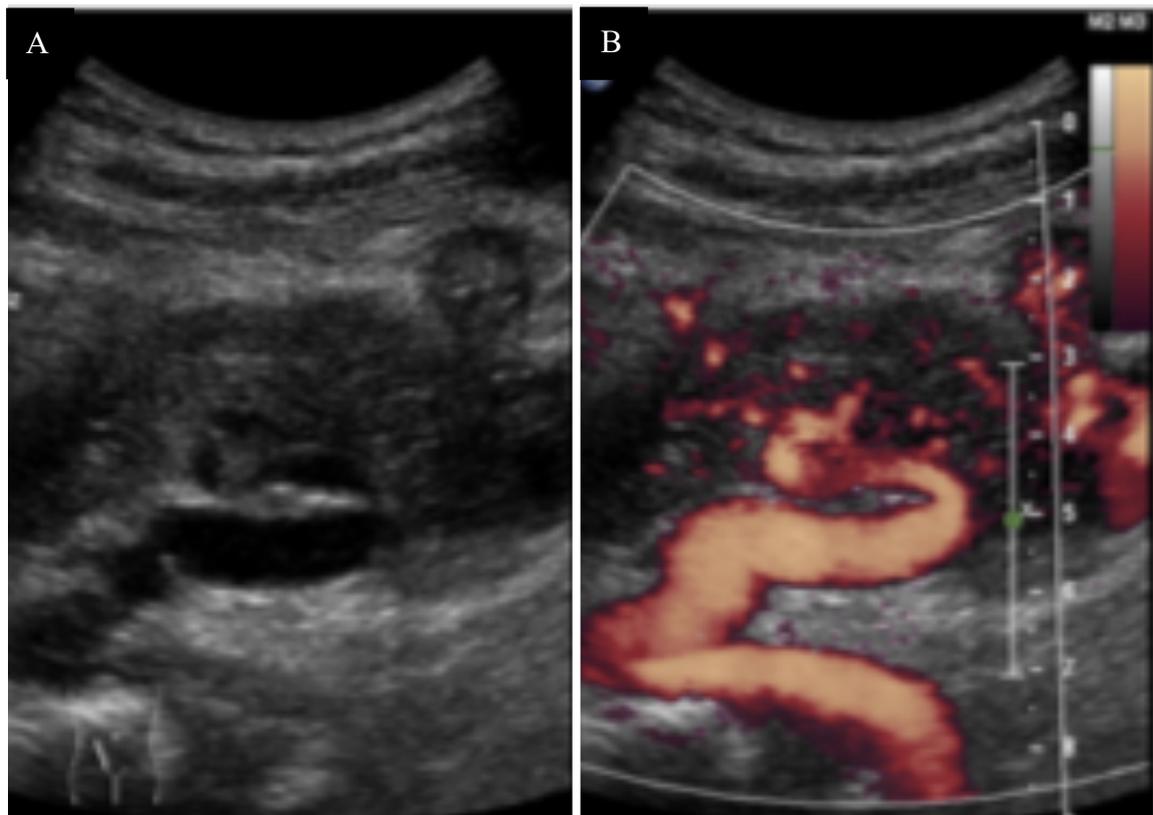


Figure 43 : Échographie transabdominale d'un pancréas sain d'un Homme¹¹¹.

(A) : Échographie en mode B montrant un organe hétérogène et hypoéchogène aux graisses environnantes
(B) : Échographie en mode Doppler permettant de visualiser un flux sanguin.

- L'échographie transabdominale avec produit de contraste

Comme précisé dans l'espèce canine, l'utilisation de produit de contraste en échographie permet en général, via l'utilisation de **microbulles d'air**, de visualiser la **vascularisation tumorale** et donc d'avoir des **images dynamiques**. Enfin, l'échographie avec produit de contraste dispose d'une **bonne sensibilité** dans la détection de **masses solides** ou **kystiques** et permet l'étude de la **néoangiogenèse**, caractère qu'il est possible de suivre après un traitement chirurgical par exemple¹¹².

Cette technique est donc simple, facile à mettre en œuvre, peu chère et peu invasive mais son résultat est tributaire, comme l'échographie sans produit de contraste, de la capacité de l'opérateur ce qui en fait sa limite principale. De plus, la technique CEUS n'est pas approuvée par la société américaine de gestion des médicaments et de l'alimentation pour l'étude des organes abdominaux solides aux États-Unis cependant, cette technique est utilisée dans d'autres pays pour le pancréas et d'autres organes abdominaux¹¹⁰.

Chez l'Homme, 2.4 mL d'agent de contraste est administré, répétable une autre fois en cas de lésion de petite taille, suivi de 5 mL d'une solution isotonique neutre¹¹⁰.

Durant un examen CEUS, la prise de contraste pancréatique est maximale entre 15 et 20 secondes après l'injection du produit de contraste. Le parenchyme pancréatique est visible avant et pendant moins de temps que le parenchyme hépatique car il n'y a pas d'arrivée sanguine via la veine porte. Il y a enfin un lavement progressif (aussi nommé « wash out ») de ce produit de contraste induisant une diminution lente de l'échogénicité du pancréas¹¹².

- L'échographie endoscopique

La technique **EUS** (Endoscopic UltraSonography) se base sur l'utilisation d'une sonde échographique lors d'un examen endoscopique, qu'il soit par voie basse ou haute. Le pancréas est alors visualisé à travers la lumière de l'intestin. Cette technique permet de s'affranchir de la couche de gras et de muscle que les ondes doivent traverser lors de l'examen transabdominal.

Cette technique permet de réaliser des **cytoponctions** à l'aiguille fine du pancréas en cas de visualisation d'anomalies.

L'aspect caractéristique du pancréas en examen échographique par voie endoscopique est le même que par voie transabdominale c'est-à-dire un organe dont l'échogénicité varie avec l'âge et l'état d'embonpoint. Cependant, de manière générale, le pancréas est visualisé comme un organe **homogène et isoéchogène au foie** (Figure 44).

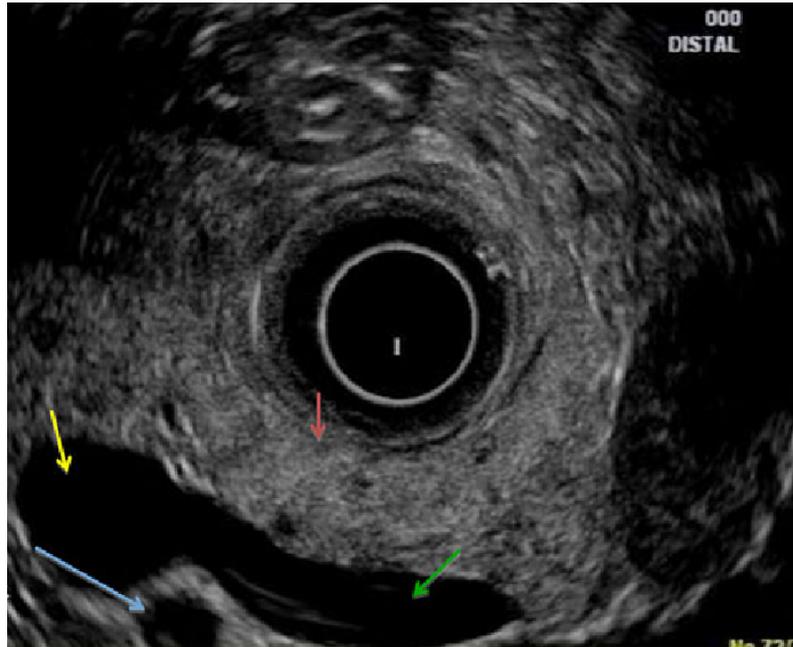


Figure 44 : : Image échographique par endoscopie du pancréas chez un homme sain¹¹³.
 La flèche verte met en évidence la veine splénique, la flèche bleue l'artère mésentérique supérieure et le corps du pancréas est mis en évidence par la flèche rouge.
 Image issue de l'article de P.Raman sur le site web « researchgate »

3.1.2.2 Généralité de l'utilisation de l'échographie chez l'Homme sur les tumeurs pancréatiques, toutes tumeurs confondues

- L'échographie transabdominale sans produit de contraste

Certaines études ne différencient pas les différentes tumeurs lors de l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de l'échographie pour la détection de ces dernières par l'échographie transabdominale. Dans ces cas-là, la **sensibilité** est très variable. En effet, elle est de **29%** d'après Zimmer et al¹¹⁴ et de **54%** d'après Proye et al¹¹⁵.

De plus, l'échographie transabdominale sans produit de contraste a ses limites quant à la distinction entre tumeurs et hyperplasie réactionnelle¹¹⁵.

Enfin, les PanNET (insulinome, gastrinome, glucagonome dans notre étude) en général sont des **masses bien délimitées** avec la présence d'une **néovascularisation** avec la présence de **métastases hépatiques** souvent **hyperéchogènes** bien que certaines peuvent être hypoéchogènes⁷⁷.

- L'échographie avec produit de contraste

Les images de PanNET avec la technique **CEUS** dépendent de la taille et surtout de la vascularisation de la tumeur. Cependant, ces lésions **prennent** généralement **rapidement le contraste** et apparaissent **hyperéchogènes** dans toutes les phases de l'examen (Figure 45)

¹¹⁰.

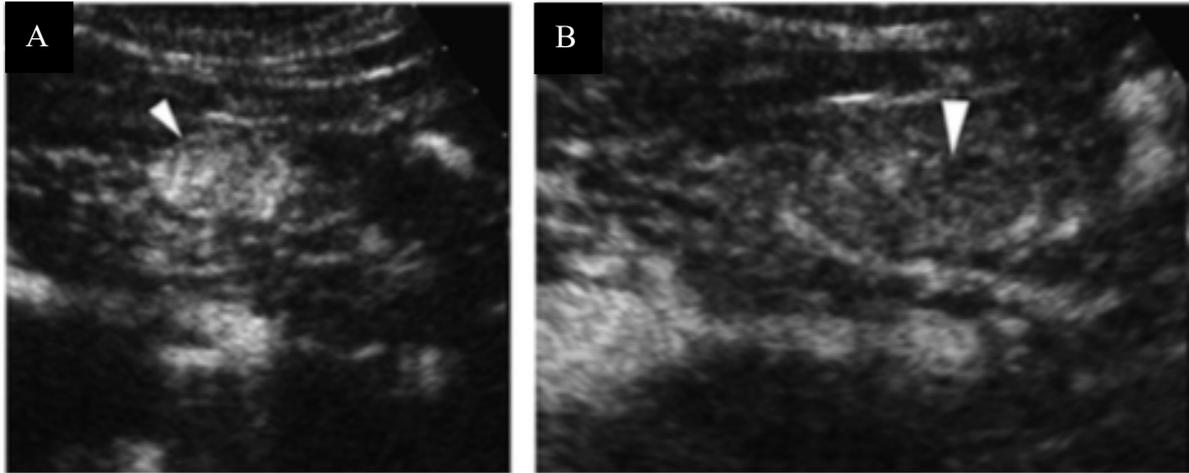


Figure 45 : Échographie avec injection de produit de contraste chez un Homme mettant en évidence un nodule pancréatique¹¹⁰.

(A) : Phase artérielle montrant une forte prise de contraste visible par la présence d'un nodule bien délimité hyperéchogène dans le pancréas (triangle blanc).

(B) : Phase retardée montrant un "wash out" visible par la disparition de la prise de contraste du nodule, maintenant devenu isoéchogène au pancréas (triangle blanc).

- L'échographie endoscopique

Une nette différence entre la gestion humaine et canine est le développement de l'échographie endoscopique (EUS) chez l'Homme. En effet, cette méthode d'imagerie dispose d'une **haute sensibilité** dans la détection des lésions tumorales endocrines pancréatiques (**80 à 90%** de sensibilité) mais d'une **mauvaise détection des lésions extra pancréatiques**¹¹⁴. Cela en fait donc un examen de choix¹¹⁶ pour la détection de **petites masses** (jusqu'à 2 mm de diamètre) non visibles avec d'autres méthodes d'imagerie ou pour permettre l'aspiration à l'aiguille fine de la masse mais elle ne permet pas la réalisation d'un bilan d'extension^{39,77}.

3.1.3 L'examen tomodensitométrique du pancréas sain et généralités d'utilisation dans le cadre de tumeurs pancréatiques chez l'Homme

3.1.3.1 L'examen tomodensitométrique du pancréas sain chez l'Homme

Le parenchyme pancréatique est de **densité tissulaire** en l'absence d'injection intraveineuse de produit de contraste iodé. La lobulation périphérique est d'autant plus visible que la pseudocapsule graisseuse péripancréatique est importante. De ce fait, les contours sont plus réguliers chez les sujets jeunes alors qu'avec l'âge et l'involution graisseuse de la glande, les contours apparaissent plus lobulés, moins lisses.

En condition physiologique, le **réhaussement** est **homogène** sur l'ensemble des séquences. Il est **maximal en phase pancréatique** c'est-à-dire entre 40 et 45 secondes après le début de l'injection du produit de contraste (Figures 46 et 47).

Le **canal pancréatique principal** présente un calibre progressivement croissant de la queue vers la tête. Il apparaît sous la forme d'une structure **hypodense linéaire et régulière**.

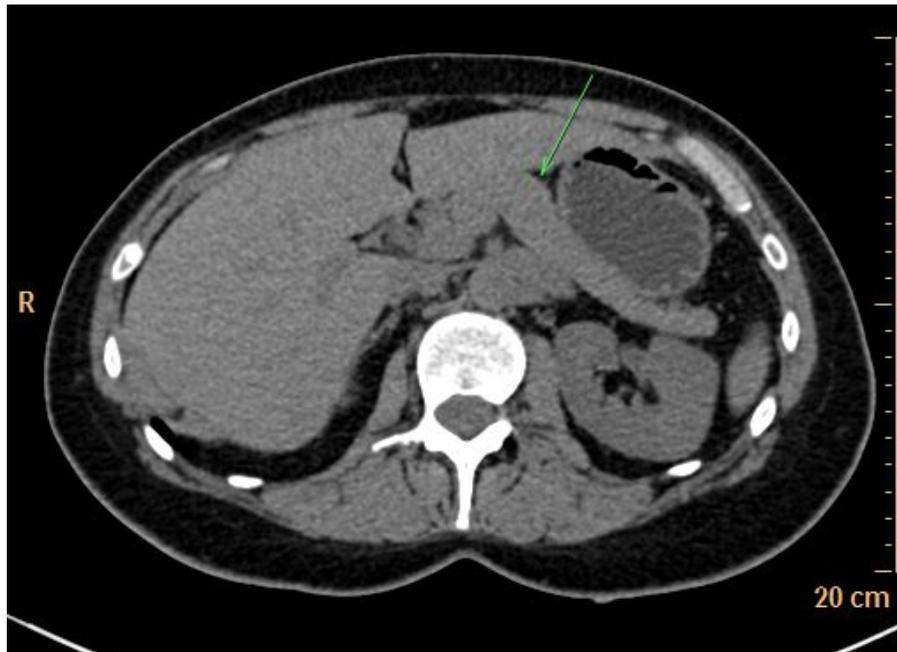


Figure 46 : Image tomodensitométrique transversale sans produit de contraste de l'abdomen crânial d'un humain. Le pancréas est visible d'atténuation tissulaire et pointé par la flèche verte. Image issue du livre « Imagerie du pancréas » de Sébastien Mulé.

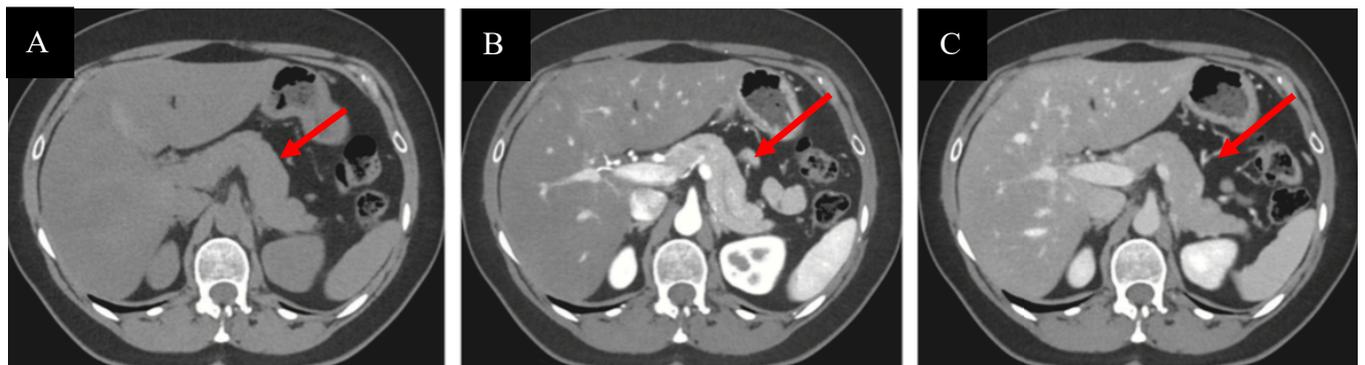


Figure 47 : Image tomodensitométrique de l'abdomen, en coupe transversale, avant (A) et après (B et C) injection de produit de contraste, d'un pancréas sain chez un Homme.
 (A) : Avant l'injection de produit de contraste, le pancréas (flèche rouge) apparaît d'atténuation tissulaire
 (B) : En phase pancréatique, le pancréas (flèche rouge) réhausse de manière homogène et la prise de contraste est maximale
 (C) : En phase portale, le pancréas (flèche rouge) est toujours légèrement hyperatténué mais un « wash out » est visible
 Images issues du livre « Imagerie du pancréas » de Sébastien Mulé.

3.1.3.2 Généralité d'utilisation de l'examen tomodensitométrique chez l'Homme sur les tumeurs pancréatiques, toutes tumeurs confondues

L'utilisation de scanner pour détecter des tumeurs pancréatiques requiert l'injection de produit de contraste iodé par voie intraveineuse (3 à 5 mL/s) ainsi que l'ingestion de produit de contraste par voie orale⁷⁰. Les doses et débits utilisés sont présentés dans le Tableau 13.

Différentes phases sont ensuite étudiées^{70,73} :

- La **phase pré-contraste**, qui permet de détecter des **calcifications** ou des **remaniements hémorragiques**
- La **phase artérielle**, qui permet la visualisation de la **vascularisation artérielle** de l'organe

- La **phase pancréatique** (qui correspond au temps entre la phase artérielle et la phase hépatique) où le parenchyme pancréatique est généralement en signal **hyperintense** ce qui permet de mettre en évidence des masses hypoatténuantes
- La **phase portale** qui montre le « **wash out** » des masses pancréatiques et du pancréas. Elle permet aussi de visualiser la **vascularisation veineuse** ainsi que de mettre en évidence d'éventuelles **métastases hépatiques** qui apparaissent en **hypersignal**.

De plus, des produits de contraste neutre tels que du lait ou de l'eau (250 mL par exemple) sont régulièrement administrés au patient 15 minutes avant l'examen ainsi que juste avant l'acquisition des images. Cela permet de créer une distension stomacale et duodénale qui permet de mieux visualiser les lésions^{70,73}.

Paramètres	Valeurs recommandées
Produit de contraste par voie orale	250 mL d'eau dans la salle d'attente puis 250 mL d'eau juste avant les acquisitions
Produit de contraste par voie intraveineuse	150 mL d'Omnipaque 300 (ND) puis 60 mL de liquide physiologique neutre Débit d'injection : 4 mL/s
Acquisitions	Phase pré-contraste. Phase artérielle précoce : 17 – 25 secondes post injection → visualisation de l'aorte et de l'artère mésentérique supérieure. Phase artérielle tardive = phase pancréatique : suivie par un bolus ou 35 – 50 secondes après le début de l'injection. Phase portale veineuse : 55 – 80 secondes après le début de l'injection.

Tableau 13 : Protocole d'imagerie du pancréas par le scanner multi détecteur^{70,73,96}.

Chaque phase du **MDCT** permet de visualiser des anomalies différentes. En effet, ces phases sont complémentaires et permettent une meilleure compréhension du phénomène lésionnel d'où la sensibilité supérieure du scanner triple phase par rapport au scanner simple phase.

Lors d'impossibilité d'effectuer un scanner triple phase, les deux acquisitions à réaliser au minimum sont la **phase pancréatique** (artérielle tardive) et la **phase veineuse portale** sachant que les utilités de ces phases sont les mêmes que lors de scanner triple phase⁷⁰.

Les durées d'acquisition de chaque phase dépendent de multiples facteurs tels que le poids du patient, la distribution graisseuse et musculaire de celui-ci, la vitesse d'acquisition du scanner etc... Différentes études annoncent des durées variées mais des temps d'acquisition concordant avec la majorité des articles sont représentés dans le Tableau 13.

À propos des tumeurs pancréatiques en général, le scanner est reconnu comme étant le meilleur outil pour **détecter** et **grader** les néoplasies.

La majorité des néoplasies neuroendocriniennes apparaissent **isoatténantes** au scanner **sans produit de contraste** et sont donc difficilement mises en évidence alors que la

présence du **produit de contraste** permet de voir une **masse hypervascularisée** et donc **réhaussante**²⁰.

La **prise de contraste** de ces masses est souvent importante dans la **phase artérielle** et la masse reste légèrement en **hyperatténuation** dans les **phases artérielles tardives et portales**⁷⁷.

Les tumeurs les plus **petites** sont en majorité **hétérogènes**, ceci étant dû à la présence de plages de nécrose **hypoatténuantes**, de **calcifications** (petites structures d'atténuation minérale) et de **dégénérescence kystique** (cavités d'atténuation liquidienne)⁷⁷.

Les **métastases** des tumeurs **neuroendocrines** pancréatiques apparaissent **hyperréhaussantes** en **phase artérielle** et **hyporéhaussantes** en **phase veineuse** de manière générale. Cependant il existe des images atypiques où les atténuations sont inversées⁷⁷.

La **sensibilité** du scanner pour la localisation de tumeurs pancréatiques est de **70-80%**^{2,20,77} sans distinction entre PanNET et PDAC et la **spécificité** est de **100%**.

Certains paramètres sont à vérifier afin d'affiner le pronostic grâce au scanner. En effet, la visualisation de certaines modifications anatomiques assombrit le pronostic^{39,117} :

- Dilatation du canal pancréatique
- Augmentation de la taille de la tumeur
- Forme tumorale lobulée, moins ronde
- Prise de contraste dans la phase retardée
- Envahissement vasculaire
- Lymphadénopathie
- Présence de métastases hépatiques

De même, la classification en grade G2 plutôt qu'en grade G1 est favorisée par^{39,117} :

- Une masse de grande taille
- L'absence d'hyperatténuation comparée au parenchyme pancréatique durant la phase veineuse
- La présence de métastases à distance

La classification en grade G3 plutôt qu'en grade G1 ou G2 est favorisée par^{39,117} :

- Une dilatation du canal biliaire
- Un diamètre de plus de 3 cm
- Prise de contraste faible en phase portale
- Des marges mal définies
- Un envahissement vasculaire

En effet, si **2 de ces 5 critères** sont présents, on peut affirmer que la tumeur est de grade G3 avec une **sensibilité** de **92%** et une **spécificité** de **88%**.

L'utilisation du scanner avec produit de contraste permet aussi de calculer un **CER** (ratio de prise de contraste) des PanNETs. Il est calculé comme étant l'atténuation maximale de la tumeur après l'injection de produit de contraste divisé par l'atténuation présente avant l'injection. C'est un bon indicateur de la récurrence post résection c'est-à-dire qu'un CER bas indiquerait une récurrence probable à court terme. Cela peut aussi permettre d'affiner le pronostic et d'orienter la décision chirurgicale.

3.1.4 L'examen par résonance magnétique du pancréas sain et généralités d'utilisation dans le cadre de tumeurs pancréatiques chez l'Homme

3.1.4.1 L'examen par résonance magnétique du pancréas sain chez l'Homme

Sur les séquences pondérées en **T1**, le pancréas possède un **signal intermédiaire**, identique ou légèrement inférieur à celui du foie. Sur les séquences en **suppression de graisse**, il apparaît en **hypersignal** du fait de la présence de protéines aqueuses dans les acini¹¹⁸.

Sur les séquences pondérées en **T2**, le signal du pancréas est **identique** à celui du **foie**. L'involution graisseuse se traduit par une **diminution du signal** pondéré en **T2** (Figure 48)¹¹⁸.

Après injection de produit de contraste, un **rehaussement homogène** du signal parenchymateux sur l'ensemble des séquences est visible. En pondération **T2**, les **canaux pancréatiques** présentent un **hypersignal** hydrique. Le canal principal est toujours visualisé. Il est fin avec un calibre inférieur à 3 mm, et ses parois sont régulières.

Le canal cholédoque traverse la glande de haut en bas et apparaît sur les coupes axiales sous la forme d'une image ronde de tonalité hydrique en franc **hypersignal** en pondération **T2**.

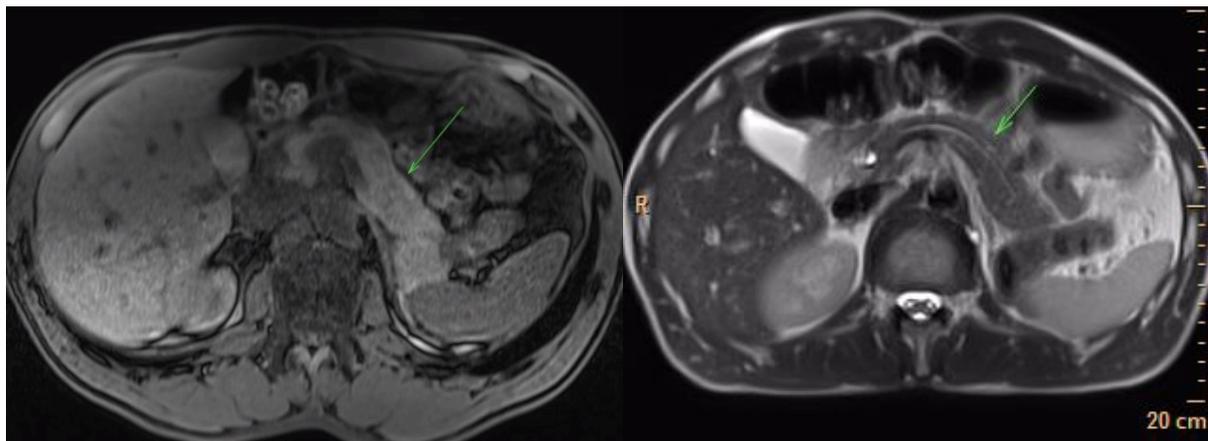


Figure 48 : Images de l'abdomen crânial d'un humain obtenues grâce à de l'imagerie par résonance magnétique. (A) : Image en pondération T1 avec suppression de la graisse montrant un pancréas (flèche verte) en hyper signal (B) : Image en pondération T2 montrant le pancréas (flèche verte) en isosignal

3.1.4.2 Généralités de l'utilisation d'examen par résonance magnétique chez l'Homme sur les tumeurs pancréatiques, toutes tumeurs confondues

Les PanNET de taille supérieure à **2,5 cm** sont détectées avec une **sensibilité** de **70%** en étant généralement **hypointenses** en pondération **T1** et **hyperintenses** en pondération **T2**. Ils présentent une **prise de contraste excellente** en **phase artérielle** tandis qu'ils sont majoritairement **isointenses** au parenchyme environnant durant la **phase veineuse** et **retardée**^{2,77}. Il est aussi notable qu'il existe des images atypiques de PanNET hypointense dans toutes les phases de l'IRM⁷⁷.

La **sensibilité** étant tributaire de la taille tumorale, elle varie entre **25 et 80%** toutes tumeurs confondues et la **spécificité** peut approcher **100%** même dans le cas de petite taille tumorale ou de métastase⁶⁶.

Toutes tumeurs confondues (PanNET ou PDAC), la masse présente un signal en **hyperintensité** par rapport au reste du parenchyme pancréatique avec la séquence **DWI**, associé à de **faibles valeurs** de l'**ADC**. Certaines études ont montré que l'ajout de la séquence DWI aux protocoles de l'examen IRM augmente la sensibilité de détection des lésions pancréatiques, en particulier celles de moins de 2 cm. Cependant, il est à noter que la séquence DWI ne peut pas être utilisée seule pour caractériser les lésions car la présence de nécrose tumorale ou l'absence de fibrose tumorale sont deux cas de diffusion forte dans un contexte de tumeurs pancréatiques. Enfin, des processus bénins tels que des pancréatites peuvent donner une faible diffusion^{70,73}.

Lors de la réalisation du bilan d'extension par l'IRM des PanNET, les **métastases** sont généralement caractérisées par un signal **hyperintense** en pondération **T2** ainsi qu'en pondération **T1** en **phase artérielle**. Quelques images atypiques sont possibles avec notamment la présence d'un signal hétérogène et d'isointensité en pondération T2 ou avec la présence d'un hypersignal durant l'ensemble des phases en pondération T1.

L'IRM permet aussi de classer les tumeurs en termes d'agressivité. Les critères d'agressivité de lésion de PanNETs à l'IRM sont¹¹⁷ :

- Marges non définies
- Diamètre de plus de 2 cm
- Forme non ronde / ovoïde
- Absence de plan de clivage avec le canal pancréatique
- Canal pancréatique dilaté ou inclus dans la tumeur
- Présence de vascularisation
- Vascularisation forte visible lors de la phase artérielle
- Propagation extra pancréatique
- ADC de faible valeur

De même, certains critères permettent via l'IRM de classer les tumeurs en grade G3 plutôt qu'en grade G1 ou grade G2^{117,119} :

- Grande taille
- Forme non ronde
- Tumeur mal délimitée
- Dilatation du canal pancréatique
- Signal en T2 faible ou intermédiaire
- ADC de faible valeur (sensibilité et spécificité respectivement de 82 à 100% et de 92%)
- Présence de kyste (80% de sensibilité)
- Présence de nécrose
- Présence d'un wash out (dans 70% des cas)
- Présence de métastases

3.1.5 Généralité de l'utilisation de la scintigraphie chez l'Homme sur les tumeurs pancréatiques, toutes tumeurs confondues

Le principe de la scintigraphie repose sur le fait que les tissus tumoraux possèdent des **récepteurs à la somatostatine** et donc que l'utilisation d'**analogues radios marqués de la somatostatine** permet la visualisation de ce récepteur tumoral.

En effet, la **sensibilité** de l'utilisation du ¹¹¹In-pentetreotide est de **70⁶⁵ à 80³⁹%**, toutes tumeurs **bien différenciées** neuroendocrines pancréatiques confondues et de **57%⁷⁷** pour les PanNET **peu différenciées**.

De plus, la **scintigraphie** semble avoir de **bons résultats** dans la détection des **métastases osseuses** ou **médiastinales**³⁹.

Les principales limites de la scintigraphie sont une **faible résolution**, une **mauvaise sensibilité** pour les **tumeurs peu différenciées** et pour les **insulinomes** ainsi qu'une révélation **non spécifique** des tissus inflammatoires pouvant mener à une erreur de diagnostic⁶⁵. La scintigraphie ne permet pas de donner d'informations anatomiques et n'est donc d'aucune aide à la planification de l'acte chirurgical⁶⁵.

3.2 Exploration par les différentes modalités d'imagerie des tumeurs primaires pancréatiques en médecine humaine

3.2.1 Exploration de l'insulinome par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine

3.2.1.1 Utilisation de l'échographie pour la détection des insulinomes humains

- L'échographie transabdominale sans produit de contraste

Les insulinomes sont des masses de **petite taille** généralement **bien délimitées** incluses dans le parenchyme pancréatique. Ce sont des masses qui sont **hypoéchogènes** (Figure 49) dans la majorité des cas^{20,45,16,36,110}. La présence de plages de couleur au sein de la masse lors de l'évaluation au Doppler couleur est due aux micro vaisseaux irriguant la tumeur et ces images sont très indicatrices d'insulinome¹¹⁰.

Comme expliqué précédemment, la sensibilité de l'échographie dans la détection d'insulinomes est très dépendante de différents facteurs (état de complétion stomacal, expérience de l'opérateur, taille tumorale...). Les données bibliographiques concernant cette méthode sont très variables et résumées dans le Tableau 14.

Source	Cohorte	Sensibilité de l'échographie dans la détection d'insulinomes
<i>T. Zimmer et al (1996)</i> ¹¹⁴	10 personnes	7% ¹¹⁴
<i>Y. Qu (2020)</i> ¹⁶	266 personnes	27,3% ¹⁶
<i>A. Mehrabi (2014)</i> ³⁶	2140 personnes	32,6% ³⁶
<i>L. Lee (2018)</i> ¹¹⁷	28 personnes	21 % ¹¹⁷

Tableau 14 : Comparaison des sensibilités de détection d'insulinome par l'échographie transabdominale sans produit de contraste en médecine humaine.

Des études s'accordent cependant à dire qu'il est **compliqué de détecter** et de localiser les insulinomes quand leur **diamètre est inférieur à 3 cm**²⁰. La taille de la tumeur influe donc sur la sensibilité de la méthode diagnostique, l'échographie dans le cas présent. De plus, *Nikfarjam et al*⁴⁴ ont démontré que les résultats d'imagerie dans la détection d'insulinome étaient significativement meilleurs après 1994 ce qui peut expliquer la grande variabilité des données.

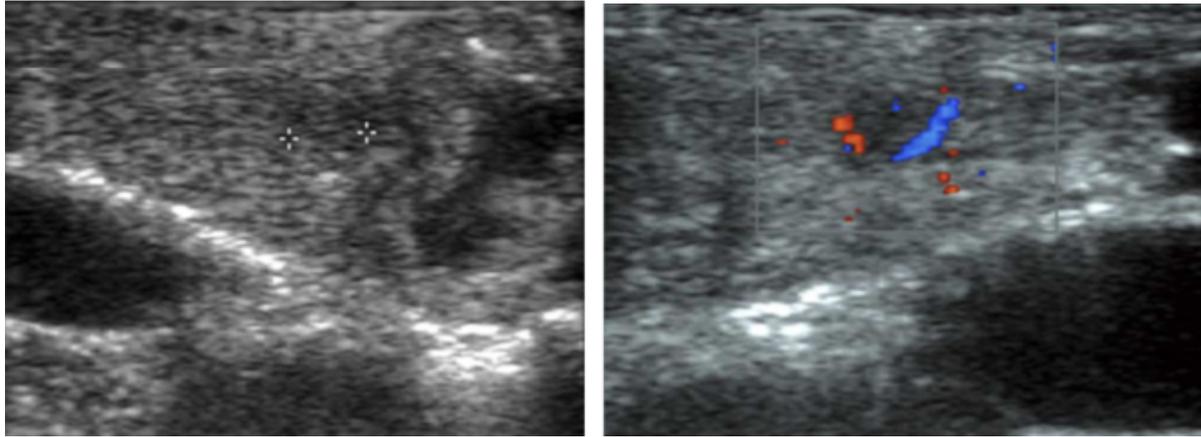


Figure 49 : Coupes longitudinales échographiques d'un pancréas d'un homme atteint de la maladie de Von Hippel-Lindau souffrant d'insulinome¹²⁰.

(A) : Image échographique en mode B montrant une masse de 1,5 cm hypoéchogène et hétérogène dans la tête du pancréas (entre les croix).

(B) : Image échographique en mode doppler montrant la vascularisation de cette masse.

- L'échographie avec produit de contraste

L'utilisation de produit de contraste augmente la **sensibilité** de l'échographie dans la détection d'insulinome. En effet, cette sensibilité est comprise entre **75 et 87,1%** ce qui en fait une méthode de diagnostic beaucoup plus précise et ainsi, plus fréquemment utilisée^{16,36}.

Aucune étude n'a décrit de manière précise les images caractéristiques retrouvées en échographie avec produit de contraste lors d'insulinome cependant, des images ont été décrites à la Figure 45 concernant les PanNET de manière générale.

- L'échographie par voie endoscopique

Les insulinomes, à l'échographie endoscopique, sont visualisés comme des masses **homogènes hypoéchogènes, rondes et bien délimitées** (Figure 50).

Dans le cas de l'insulinome, la sensibilité de l'EUS chez l'Homme est très élevée. Elle oscille entre **70 et 100%** selon les études^{1,9,16,36-38,41,45,46,114,115}.

Les variations de sensibilité, en plus des variabilités dues à l'expérience de l'opérateur et à la taille de la tumeur, peuvent être expliquées par des différences de sensibilité de détection en fonction de la localisation de la masse. En effet, les sensibilités de détection sont de 92,6% dans le cas de tumeurs dans la tête du pancréas, 78,9% dans le corps et 40% dans la queue du pancréas^{36,38}.

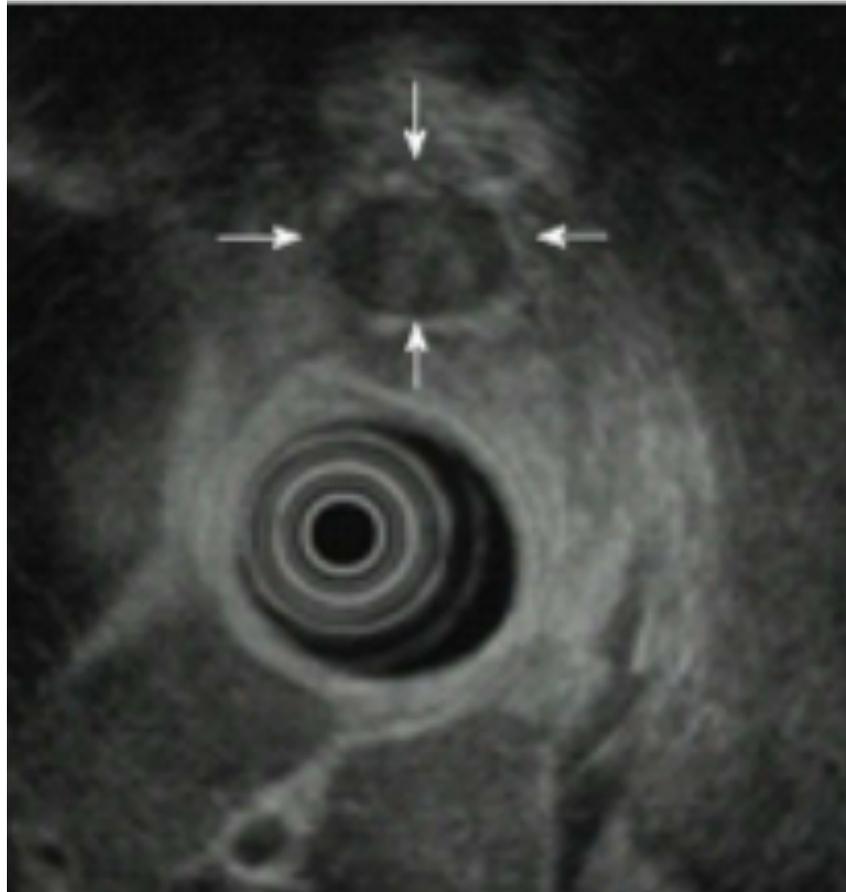


Figure 50 : Image échographique par endoscopie d'une masse pancréatique chez un Homme atteint d'insulinome³⁸. La masse apparaît hypoéchogène, légèrement hétérogène, bien délimitée (flèches blanches).

3.2.1.2 Utilisation de l'examen tomodensitométrique pour la détection des insulinomes humains

Au scanner, les insulinomes apparaissent comme des masses **bien délimitées, hautement vascularisées** avec une **très bonne prise de contraste artérielle et veineuse**^{28,37,39,109}. Durant ces phases, l'insulinome est généralement **hypoatténuant avant l'injection de produit de contraste et hyperatténuant après injection** (Figures 51, 52 et 53). Cependant, certains cas décrivent des images atypiques avec la présence de masses hypovasculaires et hypoatténuantes après l'injection de produit de contraste, la présence de masses hyperatténuantes avant l'injection de produit de contraste ou la présence de masses kystiques et calcifiées^{32,38}. La **calcification** est souvent en lien avec une certaine **malignité** de la masse^{38,121}.

De manière habituelle, la **prise de contraste** en cas d'insulinome est **très bonne et uniforme** et un **rehaussement périphérique « en anneau »** est souvent observé, très suggestif de la présence d'insulinome¹¹⁷.

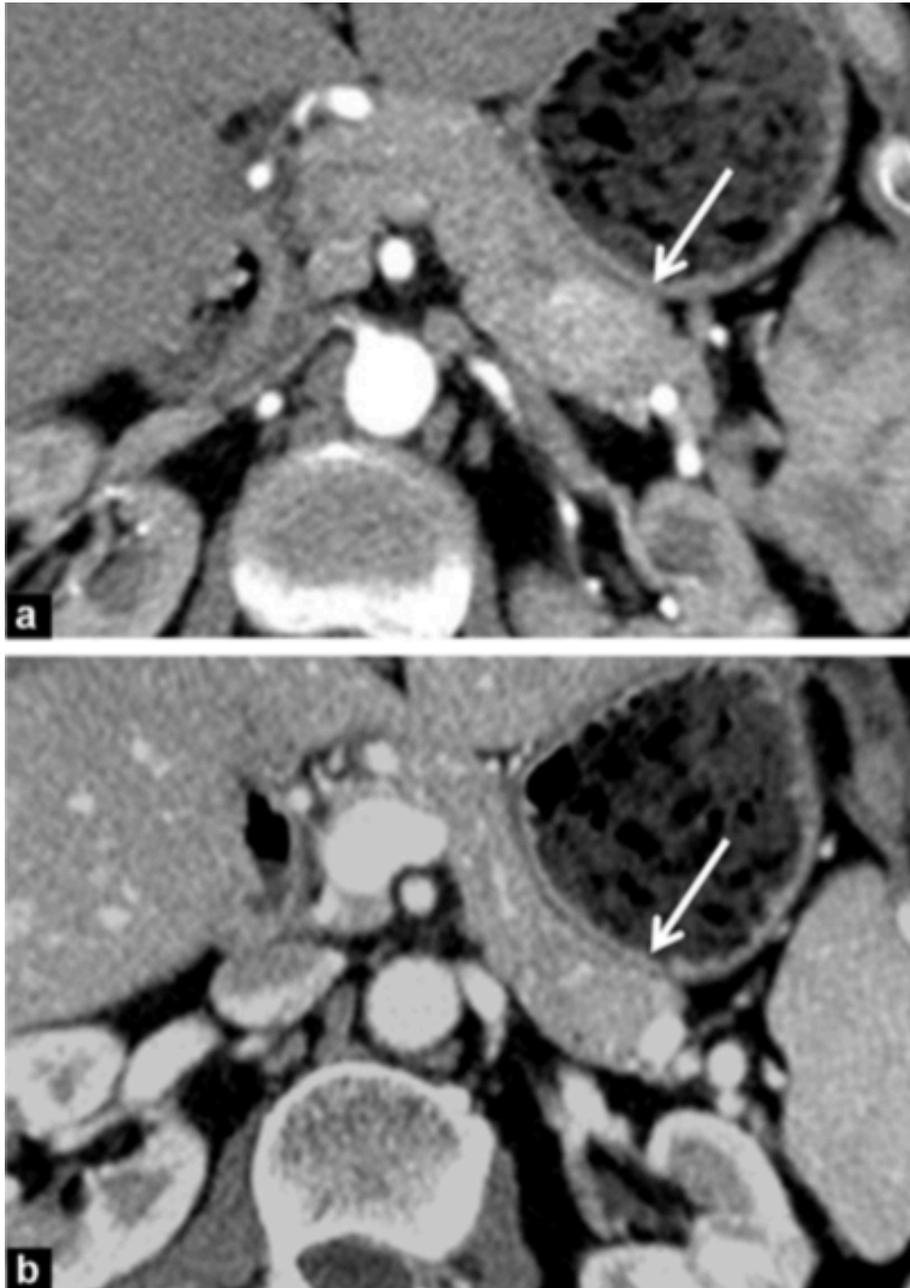


Figure 51 : Images tomodensitométriques en coupe transversale de l'abdomen crânial d'un homme atteint d'insulinome bénin¹¹⁷.

(A) : Durant la phase artérielle, une petite masse bien délimitée, hétérogène et légèrement hyperatténuante est visible dans la queue du pancréas (flèche blanche)

(B) : Durant la phase portale veineuse, une petite masse bien délimitée, hétérogène et hyperatténuante est visible dans la queue du pancréas (flèche blanche).

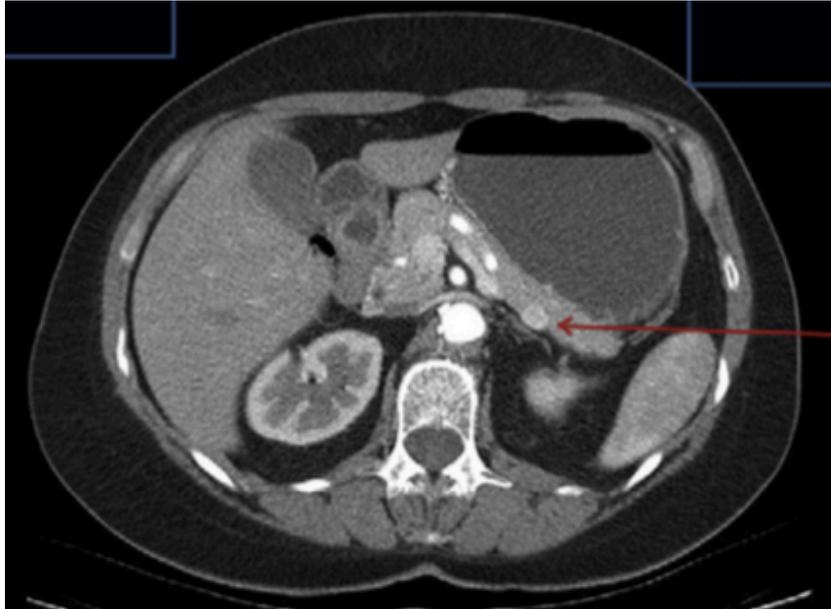


Figure 52 : Image tomodensitométrique transversale de l'abdomen crânial d'un humain atteint d'insulinome⁴⁶. L'examen met en évidence une masse ronde, bien délimitée, hyperatténuante dans la queue du pancréas (flèche rouge).

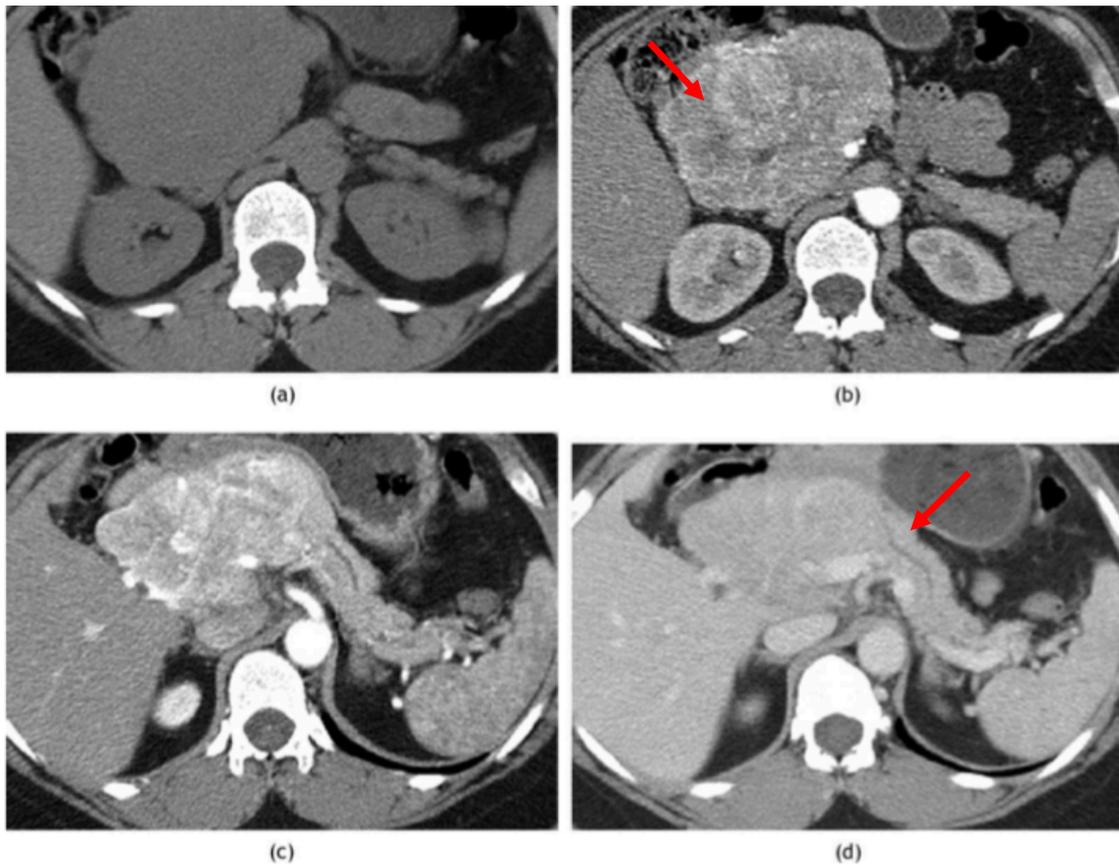


Figure 53 : Images tomodensitométriques multiphases transversales de l'abdomen crânial chez un patient atteint d'insulinome¹²⁰.

(a) : Présence d'une masse hypoatténuante de 9 cm dans la tête du pancréas.

(b) : Phase artérielle montrant une masse très vascularisée et donc hyperatténuante dans la tête du pancréas (flèche rouge).

(c) : Phase portale veineuse mettant en évidence une persistance de la prise de contraste ainsi qu'une dilatation légère du conduit pancréatique.

(d) Phase retardée d'équilibre permettant de visualiser le « wash out » de la masse étant maintenant isodense voire légèrement hyperdense au reste du parenchyme pancréatique (flèche rouge).

L'utilisation du scanner en tant qu'outil diagnostique d'insulinome pancréatique démontre une sensibilité supérieure à l'utilisation de l'échographie abdominale¹⁰² cependant, cette sensibilité est très variable en fonction des études et les différents résultats sont résumés dans le Tableau 15.

Article	Cohorte	Type de scanner	Taille de la tumeur	Sensibilité de détection
T.ZIMMER (1996) ¹¹⁴	10 patients	NO	1.5 cm	21%
P.NOCKEL(2017) ²⁷	10 patients	NO	1,37 cm	55%
J.L FIDLER (2003) ¹²²	30 patients	Multiphasique	1,3 cm	63%
J.WEI (2016) ³⁷	33 patients	NO	< 2 cm dans 86,5%	72%
Y.QU (2020) ¹⁶	286 patients	NO	67% entre 1 et 2 cm	76,2%
E.SVENSSON (2022) ⁴¹	36 patients	NO	1,5 cm	78%
H.GOUYA (2003)	15 patients	Biphasique (artérielle et veineuse)	90% < 2 cm	94,4%
	7 patients	Monophasique		28,6%

Tableau 15 : Comparaison des sensibilités de détection d'insulinome au scanner en médecine humaine en fonction du type de scanner utilisé, de la taille tumorale et de la cohorte.
NO = Non Objectivé

On peut donc voir ici que la sensibilité du scanner dans la détection des insulinomes est tributaire du type de séquence et du nombre de séquences effectués après injection du produit de contraste. En effet, les études utilisant un scanner **bi et triphasique** ont une **sensibilité** bien meilleure se rapprochant de **80%**. De même, la seule étude qui date de 1996 fait référence à une sensibilité très faible, très sûrement en lien avec l'utilisation d'un scanner monophasique. Cependant la taille tumorale est aussi un paramètre à prendre en compte dans les différences de sensibilité de détection.

3.2.1.3 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des insulinomes humains

A l'IRM, l'insulinome humain présente un signal **d'intensité faible** en pondération **T1** et **fort** en pondération **T2**^{37,38,109,121} (Figure 54) même si dans certains cas de tumeurs desmoplastiques, le signal est faible en pondération T2^{109,121}.

La **sensibilité** dépend des études et est comprise entre **7% et 94%** cependant, il faut comprendre que cette sensibilité est dépendante, elle aussi, de la taille de la tumeur et l'étude montrant la sensibilité la plus basse date de 1996 et se base sur un petit échantillonnage (10 personnes)¹¹⁴. En retirant de notre étude ce résultat que l'on peut qualifier d'aberrant, la **sensibilité** est comprise entre **40 et 94%**^{16,36-38,41,46,109,117,120}.

Concernant la taille de la masse, il a été prouvé que l'IRM est d'autant **plus utile** en cas de tumeur de **plus de 1 cm de diamètre**⁹. De plus, l'utilisation de séquences avec

suppression des graisses permet d'**augmenter** de manière importante la **sensibilité** de détection^{9,109}.

Il existe aussi parfois **des prises de contraste en « anneau » en périphérie** de la masse tumorale, surtout en cas de tumeur de taille supérieure à 2cm ce qui permet une meilleure détection¹⁰⁹.

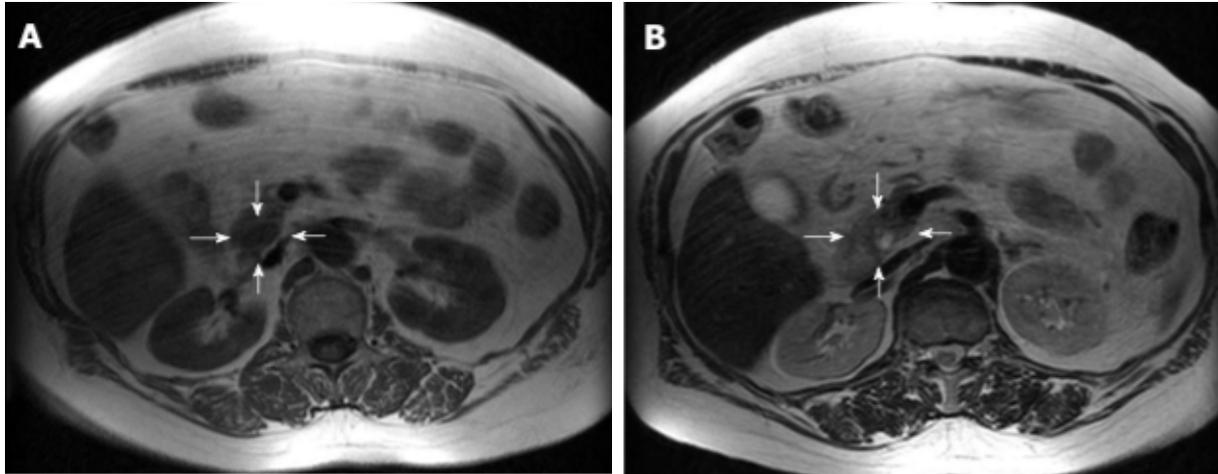


Figure 54 : Coupe transversale de l'abdomen crânial à l'examen par résonance magnétique d'un Homme atteint d'insulinome³⁸.

(A) : Mise en évidence d'une masse bien délimitée présentant un signal hypointense en pondération T1
(B) : En pondération T2, la masse devient hyperintense et ses marges sont floues.

3.2.1.4 Utilisation de la scintigraphie pour la détection des insulinomes humains

Pour les insulinomes, les résultats sont limités car seuls certains types (environ 50% des insulinomes) possèdent des récepteurs à la somatostatine (sous type 2 et 5). Cela explique la **faible sensibilité** de cette méthode, comprise en **14 et 60%**^{36,37,41,46,114,117}.

La petite taille de certains insulinomes est, comme pour toutes les modalités d'imagerie, toujours un facteur limitant dans le diagnostic et induit une diminution de la sensibilité de détection.

Enfin, les articles publiés avant 2014 présentent tous une sensibilité supérieure à 33%. Les progrès technologiques ayant sûrement permis d'améliorer la détection des insulinomes par scintigraphie, la **sensibilité** est très probablement comprise entre **33 et 60%** actuellement.

3.2.1.5 Résumé de l'apport de l'imagerie dans le cadre du diagnostic par imagerie de l'insulinome chez l'Homme

Dans le cas du diagnostic par imagerie de la tumeur primaire pour l'insulinome, le tableau 16 résume les sensibilités et images caractéristiques des différentes méthodes.

Modalité d'imagerie	Sensibilité			Images caractéristiques
	US	EUS	CEUS	
Échographie	30%	70 – 100%	75 – 87%	<ul style="list-style-type: none"> • Homogène hypoéchogène ronde et bien délimitée • Bonne prise de contraste en phase artérielle • « Patches » de petites tailles de couleur au Doppler
Scanner multiphasique	80%			<ul style="list-style-type: none"> • Hypoatténuée avant l'injection de produit de contraste • Hyperatténuée en phase artérielle et veineuse • Réhaussement périphérique en anneau hyperatténué
Imagerie par résonance magnétique	40– 94%			<ul style="list-style-type: none"> • Hypointensité en pondération T1 • Hyperintensité en pondération T2 • Réhaussement périphérique en anneau hyperintense
Scintigraphie	33 – 60%			

Tableau 16 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des insulinomes (masse de 16,7mm en moyenne et majoritairement bénigne) selon la méthode d'imagerie chez l'Homme.

3.2.2 Exploration des glucagonomes par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine

3.2.2.1 Utilisation de l'échographie pour la détection des glucagonomes humains

- L'échographie transabdominale sans produit de contraste

Du fait de la faible prévalence des glucagonomes et des signes cliniques assez évocateurs, peu d'échographie sont réalisées pour cette indication et les données relevées sont issues d'un unique article où seulement 6 cas ont été décrits. Dans cet article, **50%** de **sensibilité** est noté pour la détection du glucagonome par l'échographie⁹⁹.

- L'échographie transabdominale avec produit de contraste et par voie endoscopique sans produit de contraste

Pour les mêmes raisons que pour l'échographie transabdominale sans produit de contraste, aucun article ne recense de données de sensibilité ou d'apparence caractéristique des glucagonomes par les méthodes CEUS et EUS en médecine humaine.

3.2.2.2 Utilisation de l'examen tomodensitométrique pour la détection des glucagonomes humains

Les données à propos de l'utilisation de scanner dans la détection de glucagonomes en médecine humaine sont très limitées. En effet, deux sources ont décrit l'aspect du glucagonome montrant que cette tumeur présente une **légère prise de contraste homogène** durant la **phase artérielle**. Un « **wash out** » durant la **phase portale** est présent et une **hyper** ou **isoatténuation** par rapport au reste du pancréas est visible dans la **phase artérielle**^{60,65}. La Figure 55 montre des images de glucagonomes au scanner double phase.

Une autre étude a mis en évidence un glucagonome grâce au scanner dans **67%** des cas cependant, cette étude se base sur une très faible cohorte de 6 personnes ainsi ce chiffre doit être analysé avec précaution⁶².

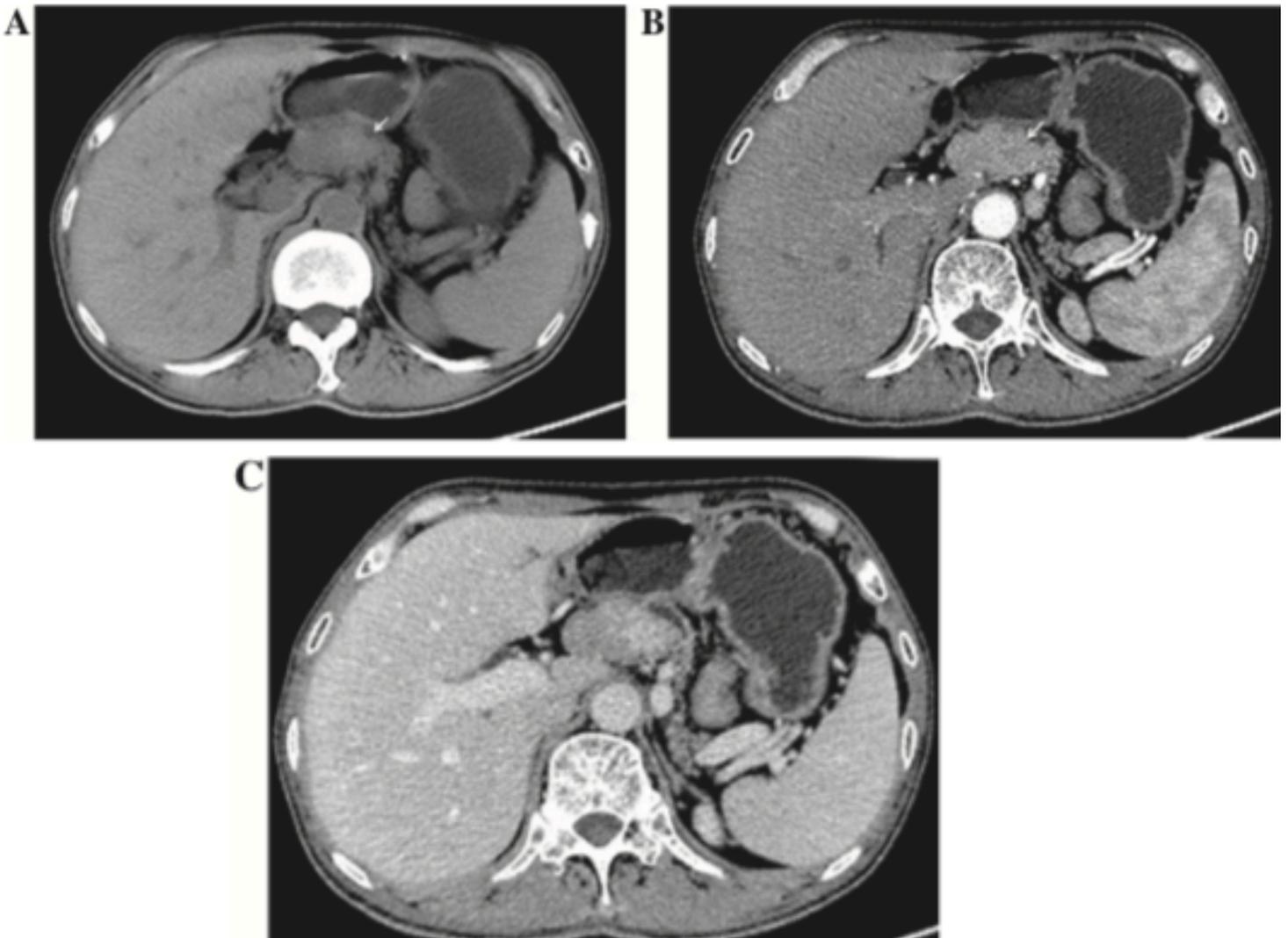


Figure 55 : Images tomodensitométriques de coupes transversales de l'abdomen crânial d'un patient souffrant de glucagonome⁶⁰

(A) : Visualisation d'une masse (flèche blanche) hypoatténuante dans la tête du pancréas avant l'injection de produit de contraste

(B) : Visualisation d'une masse (flèche blanche) prenant modérément le contraste en phase artérielle

(C) : Visualisation d'une masse (flèche blanche) montrant un wash out durant la phase portale veineuse.

3.2.2.3 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des glucagonomes humains

Tout comme pour la mise en évidence de glucagonome chez le chien, les études rapportant les sensibilités, les méthodes de suivi post diagnostic et la description des images à l'IRM ne sont pas nombreuses.

Le peu de descriptions disponibles font état de masse **hypointense** en pondération **T1** et **hyperintense** en pondération **T2** avec une **meilleure visualisation** de la masse en séquence avec **suppression graisseuse**. Sur la séquence de diffusion (**DWI**), la masse montre une **hyperintensité hétérogène** qui est d'autant plus visible en **phase artérielle** et un « **wash out** » est visible durant la **phase portale veineuse**. La Figure 56 présente un cas de glucagonome détecté à l'IRM chez l'Homme.

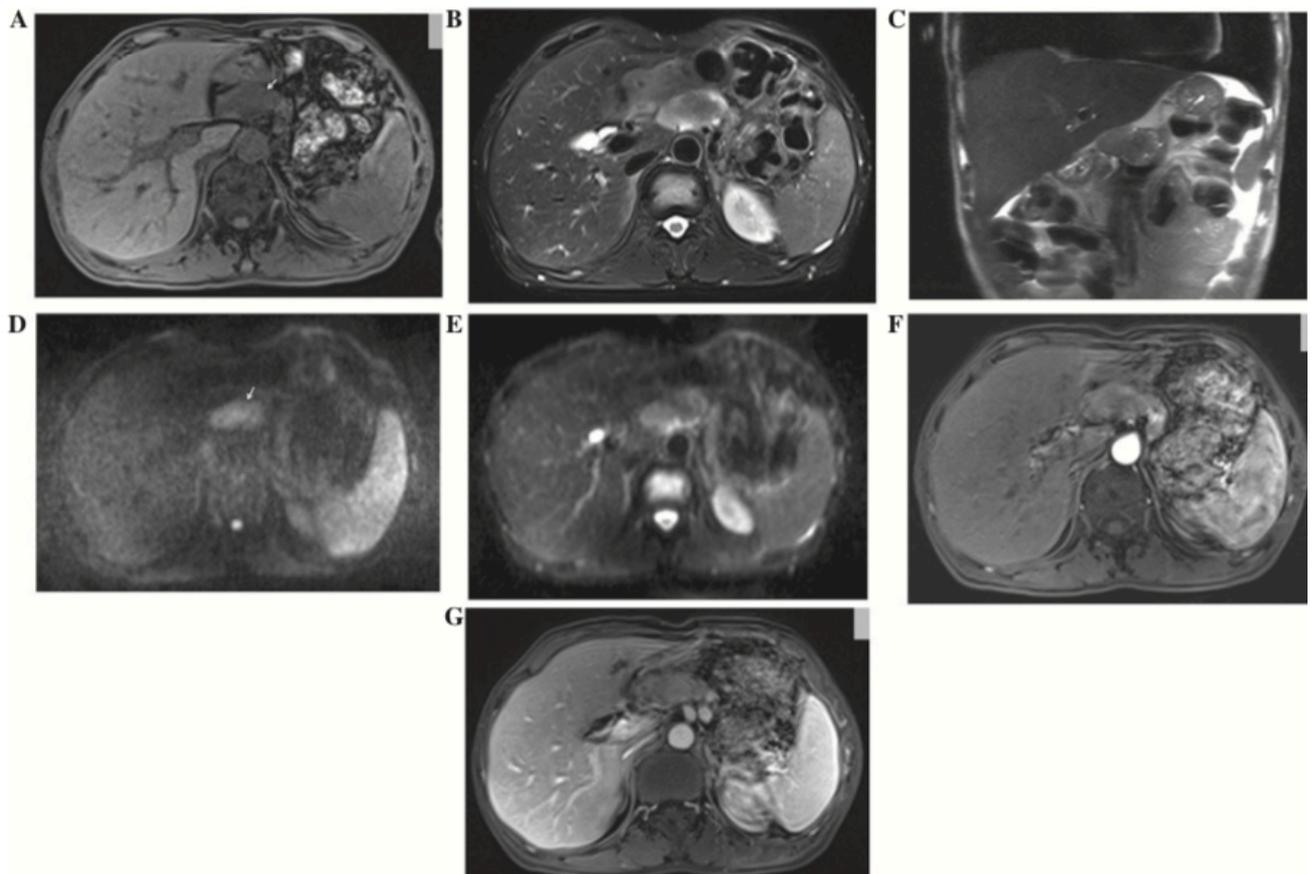


Figure 56 : Coupes transversales de l'abdomen crânial à l'examen par résonance magnétique d'un patient atteint de glucagonome⁶⁰.

(A) : En pondération T1, la masse renvoie un signal hypointense (flèche blanche)

(B) : En pondération T2 avec suppression de la graisse, la masse présente un signal modérément hyperintense

(D-E) : En séquence de diffusion (DWI), la masse est hétérogène et hyperintense

(F) : En phase artérielle, la masse est plus fortement hyperintense

(G) : En phase portale veineuse, un wash out de la masse est présent

3.2.2.4 Utilisation de la scintigraphie pour la détection des glucagonomes humains

Un cas de suivi et de diagnostic par scintigraphie de glucagonome a été noté dans la littérature en 2000. Cette étude a permis de montrer une **supériorité de la scintigraphie** par rapport au scanner et à l'IRM dans l'évaluation des **métastases**, ici thoraciques et abdominales, d'un glucagonome.

De plus, cet examen, positif dans notre cas, permet de prouver que le glucagonome du cas rapporté présentait des récepteurs à la somatostatine. Cela permet donc d'exprimer l'hypothèse d'une **possible utilité des traitements aux analogues de la somatostatine**¹²³.

Enfin, une dernière étude réalisée par *Gibril et al* rapporte une sensibilité de 95% de la scintigraphie dans le cas du glucagonome en médecine humaine⁷⁴.

3.2.2.5 Résumé de l'apport de l'imagerie dans le cadre du diagnostic par imagerie du glucagonome chez l'Homme

Dans le cas du diagnostic par imagerie de la tumeur primaire pour le glucagonome, le Tableau 17 résume les sensibilités et images caractéristiques des différentes méthodes.

Modalité d'imagerie	Sensibilité			Images caractéristiques
	US	EUS	CEUS	
Échographie	US	EUS	CEUS	DND
	50%	DND	DND	
Scanner multiphasique	67%			<ul style="list-style-type: none"> • Légère prise de contraste en phase artérielle • Wash out en phase portale
Imagerie par résonance magnétique	40 – 94%			<ul style="list-style-type: none"> • Hypointensité en pondération T1 • Hyperintensité en pondération T2 avec une meilleure visualisation en suppression de la graisse • Hyperintensité hétérogène en séquence DWI • Wash out en phase artérielle
Scintigraphie	95%			

Tableau 17 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des glucagonomes (masse de 50 mm en moyenne et majoritairement maline) selon la méthode d'imagerie chez l'Homme. DND = Données non disponibles.

3.2.3 Exploration des gastrinomes pancréatiques par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine

3.2.3.3 Utilisation de l'échographie pour la détection des gastrinomes humains

- L'échographie transabdominale sans produit de contraste

Concernant le gastrinome, les différentes études s'accordent pour donner une **sensibilité** comprise entre **10 et 30%** pour la détection échographique de ce type tumoral^{20,56,74,114}

- L'échographie transabdominale avec produit de contraste

En médecine humaine, aucun article ne cite l'utilisation de la technique CEUS pour la détection et la localisation de gastrinomes ainsi aucune donnée de sensibilité ou d'apparence caractéristique des gastrinomes par la méthode CEUS n'est disponible.

- L'échographie par voie endoscopique

Dans une étude datant de 1996, T.ZIMMER¹¹⁴ a décrit l'apparence caractéristique de 11 gastrinomes duodénaux. Notre étude se porte sur les gastrinomes pancréatiques, cependant l'absence de description de ce type de tumeur amène à extrapoler les résultats de T.ZIMMER aux gastrinomes pancréatiques. En effet, ces deux néoplasies sont de mêmes types cellulaires et leur physiopathologie est similaire. De plus, T.ZIMMER a présenté des cas de gastrinomes pancréatiques (Figure 57 et 58) cependant un consensus sur les caractéristiques des gastrinomes pancréatiques n'a pas été décrit.

Ainsi, nous pouvons supposer que les gastrinomes pancréatiques se manifesteraient sous la forme de masses **hypoéchogènes** bien délimitées dans la majorité des cas¹¹⁴. Moins fréquemment, ils seraient caractérisés par une masse hétérogène, mal délimitée avec un centre hyperéchogène.

De même que pour l'insulinome, la **sensibilité** de l'EUS dans la détection et la localisation des gastrinomes est élevée. Cette sensibilité est comprise entre **67% et 100%** selon les études malgré l'existence d'une partie du pancréas non visualisable au niveau du hile splénique.

De plus, l'EUS permettrait aussi de localiser de façon **sensible et spécifique (75-100% et 95% respectivement)** des masses tumorales pancréatiques de **petites tailles (< 2 cm)**⁶⁶.

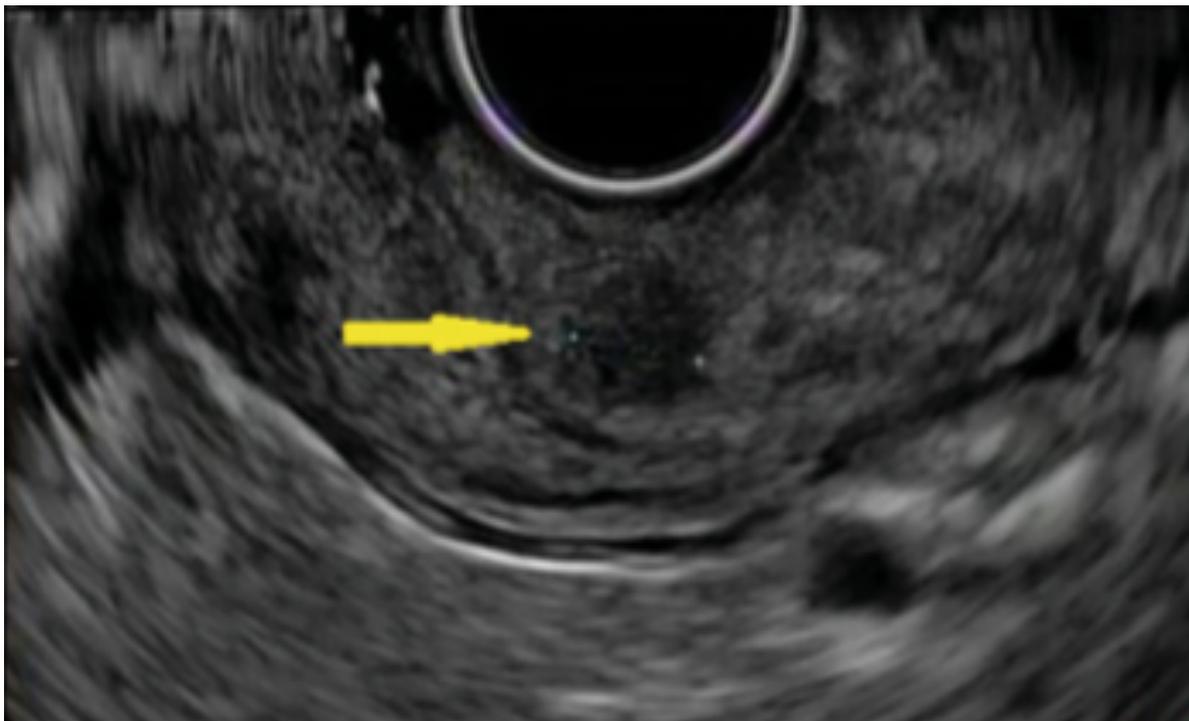


Figure 57 : Image endoscopique échographique du pancréas d'un Homme atteint d'un gastrinome pancréatique. Une masse hypoéchogène hétérogène et mal délimitée est visible¹¹⁴.

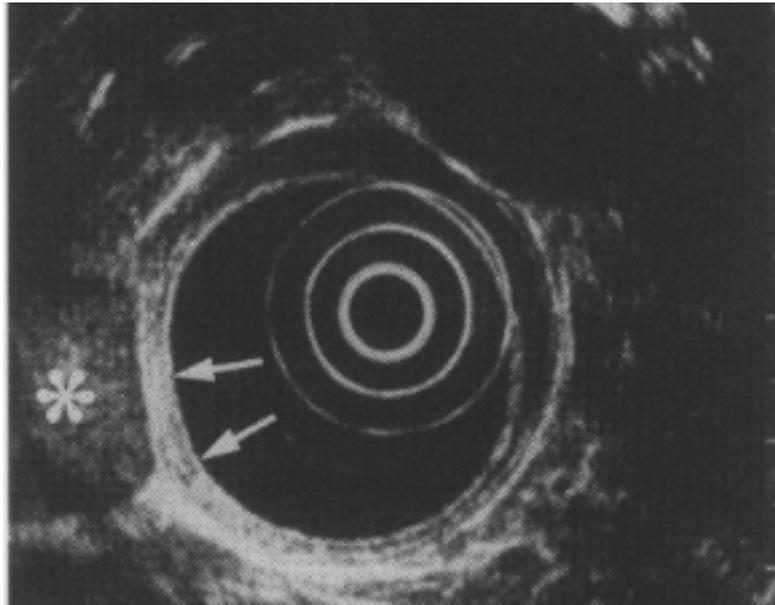


Figure 58 : Image échographique par endoscopie du pancréas d'un patient atteint d'un gastrinome pancréatique et duodénal¹⁴. Une masse hypoéchogène et hétérogène de 2,5 cm de diamètre est visible dans la tête du pancréas.

Enfin, la **sensibilité** de l'examen échographique par endoscopie est meilleure pour un gastrinome **pancréatique** (sensibilité de **83%**) que pour un gastrinome **extrapancréatique** (sensibilité de **43%**)³⁹. Cela peut expliquer les différences de sensibilité relevées dans les études qui ne différencient pas toujours la localisation primaire du gastrinome.

Il est aussi recommandé d'avoir recours à l'EUS lors de patients connus comme ayant la mutation MEN1 mais étant asymptomatiques pour le moment. Cela permet une prévention et une détection plus précoce de la tumeur pour une prise en charge adéquate⁷¹.

3.2.3.4 Utilisation de l'examen tomодensitométrique pour la détection des gastrinomes humains

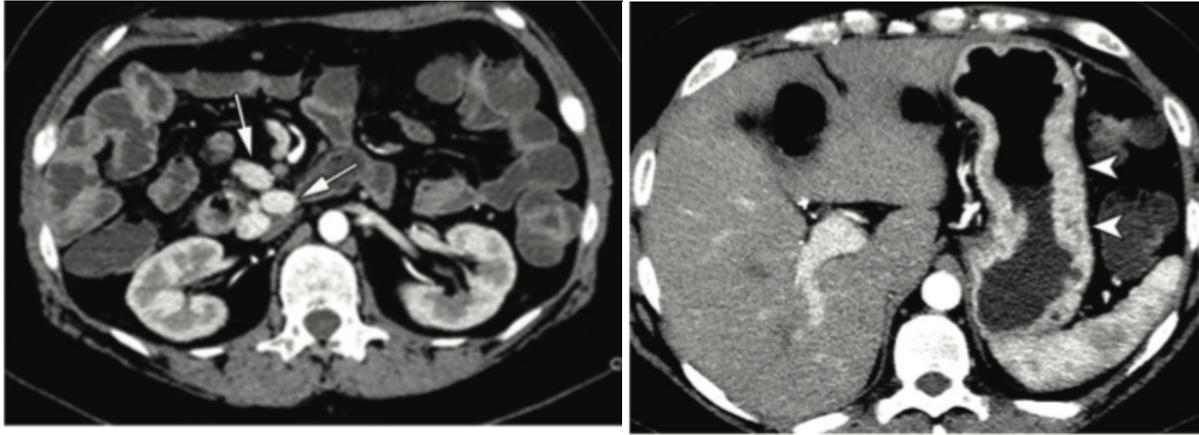
Le gastrinome étant une tumeur possiblement localisée dans le pancréas mais aussi dans la paroi duodénale, les sensibilités des méthodes diagnostiques sont très variables en fonction de la localisation. En effet, il apparaîtrait que la **sensibilité** du scanner dans le diagnostic des tumeurs principalement duodénales serait plus faible que pour les tumeurs pancréatiques. Les différents articles ne faisant pas toujours la distinction entre les deux, les sensibilités de détection s'étendent de **0 à 95%**^{56,66,71,74,114}.

De plus, la taille de la tumeur est un facteur de variation de cette sensibilité. En effet, O. Chatzipanagiotou⁷¹ et al ont calculé une **sensibilité** de **95%** pour des tumeurs de plus de **3 cm**, de 0% pour celles de moins de 1 cm et de 30% pour des tailles tumorales intermédiaires.

Tout ceci est possiblement à relier au fait que les tumeurs duodénales sont majoritairement plus petites que les tumeurs pancréatiques.

L'aspect caractéristique des gastrinomes au scanner en médecine humaine n'a pas été explicité dans des articles scientifiques cependant, un cas clinique de gastrinome multiple chez une patiente atteinte de MEN1 a été décrit (Figure 59).

Le scanner aurait cependant une excellente **spécificité** (entre **95 à 98%** d'après Rossi et al⁶⁶).



a. **b.**
 Figure 59 : Images tomodensitométriques en coupe transversale d'un abdomen crânial d'une patiente de 38 ans atteinte du syndrome de Zollinger-Ellison dans un contexte de gène MEN1 muté²⁵. Présence de multiples nodules hyperatténuants (flèches blanches sur l'image a) localisés dans le triangle de Passaro associée à un épaissement de la paroi stomacale (triangles blancs sur l'image b).

Il est possible, en cas de gastrinome, d'avoir **une persistance de la prise de contraste post injection en phase retardée** du fait de la présence de fibrose. Cette visualisation est un indice de plus dans l'établissement du diagnostic³⁹.

3.2.3.5 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des gastrinomes humains

Les gastrinomes sont, à l'IRM, similaires aux autres PanNET et aux masses kystiques lorsqu'ils sont pancréatiques¹⁰⁹. Les gastrinomes sont généralement de **taille plus importante** que les autres tumeurs neuroendocriniennes mais la taille de la tumeur visible à l'IRM ne permet pas le diagnostic de certitude quant à la nature de la masse. Elle peut uniquement orienter le clinicien si d'autres signes vont dans le sens du gastrinome.

Ce type tumoral présente un signal **hypointense** en pondération T1 et un signal hyperintense en **pondération T2** avec **suppression de la graisse**^{71,109,121} (Figure 60)

De plus, il y a souvent la présence de **prise de contraste en anneau en périphérie de la masse**^{109,121}, comme il est aussi possible de le voir lors de **métastases extrapancréatiques**. La taille de cet anneau dépend de la vascularisation de la tumeur.

Des signes indirects, extra-pancréatiques peuvent également être mis en évidence ; en particulier des **ulcères gastro-intestinaux** et une d'**hypertrophie de la paroi gastrique ou duodénale**¹⁰⁹.

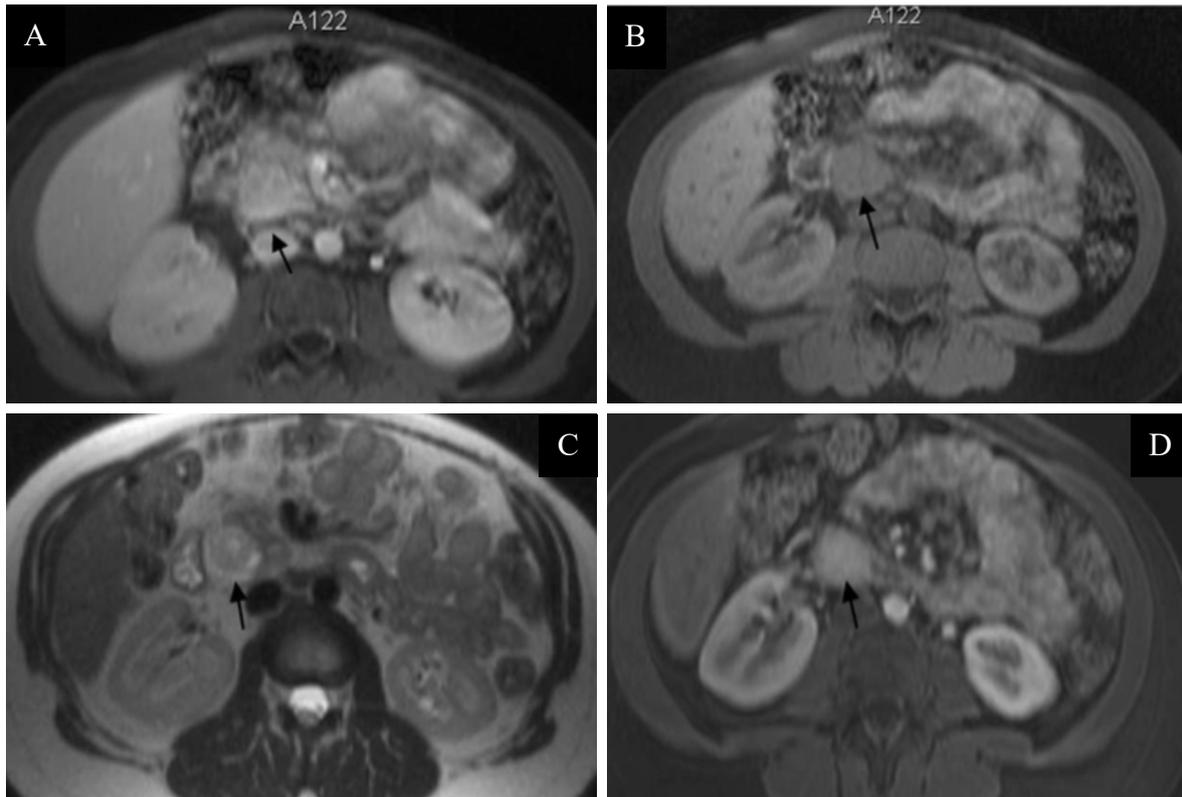


Figure 60 : Images transversale par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un Homme atteint d'un gastrinome¹⁰⁹.

Le gastrinome est localisé par la présence d'une flèche noire.

(A) : En pondération T1 90 secondes après l'injection du produit de contraste, la masse montre un « wash out » ; le contraste diminue

(B) : En pondération T1 avec suppression de la graisse sans injection de produit de contraste, une masse bien délimitée, homogène et hypointense est visible

(C) : En pondération T2 avant l'injection de produit de contraste, une masse bien délimitée hyperintense et hétérogène est visible

(D) : En pondération T1 direction après l'injection de produit de contraste, la masse est hyperintense et donc hypervascularisée du fait du rehaussement immédiat

La **sensibilité** de l'IRM pour la détection de gastrinome est comprise entre **25 et 50%**^{70,74,114} selon les études.

3.2.3.6 Utilisation de la scintigraphie pour la détection des gastrinomes humains

La scintigraphie est une méthode efficace dans le cadre de la détection des gastrinomes via l'utilisation d'octréotide radiomarquée au 111Indium⁷¹. En effet, la **sensibilité** est comprise entre **60 et 100%** ce qui en fait une méthode de choix dans le cas de suspicion de syndrome de Zollinger Ellison pancréatique chez l'Homme^{20,66,71,74,114,124}.

Enfin, dans **16 à 50%** des cas de gastrinome^{20,74,119}, la scintigraphie a été la **seule méthode d'imagerie** qui a permis la détection de la masse pancréatique ce qui en fait donc une méthode de choix en seconde intention en cas de forte suspicion clinique mais de résultats négatifs aux méthodes traditionnelles.

3.2.3.7 Résumé de l'apport de l'imagerie dans le cadre du diagnostic par imagerie du gastrinome chez l'Homme

Dans le cas du diagnostic par imagerie de la tumeur primaire pour le gastrinome, le Tableau 18 résume les sensibilités et images caractéristiques des différentes méthodes.

Modalité d'imagerie	Sensibilité			Images caractéristiques
Échographie	US	EUS	CEUS	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoéchogène • Bien délimitée
	10 – 30%	83%	DND	
Scanner multiphasique	30 – 95%			DND
Imagerie par résonance magnétique	25 -- 50%			<ul style="list-style-type: none"> • Hypointensité en pondération T1 • Hyperintensité en pondération T2 • Prise de contraste en anneau périphérique • Visualisation d'ulcères gastriques possible
Scintigraphie	60 – 100%			

Tableau 18 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des gastrinomes (masse de 10 à 30 mm en moyenne et majoritairement maligne) selon la méthode d'imagerie chez l'Homme. DND = Données non disponibles

3.2.4 Exploration des adénocarcinomes pancréatiques canaux par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine

3.2.4.3 Utilisation de l'échographie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux humains

- L'échographie transabdominale sans produit de contraste

Les adénocarcinomes canaux n'étant pas des tumeurs neuroendocrines, leur description échographique n'est pas similaire à celle des PanNET exposée plus tôt¹¹⁷. En effet, le PDAC est décrit comme étant une masse **hypoéchogène à contours flous** dans 73 à 98% des cas¹¹⁰. De plus, au Doppler, l'adénocarcinome pancréatique montre une **vascularisation** de la masse⁷³ (Figure 61).

De plus, d'autres anomalies indirectes peuvent orienter le diagnostic vers un adénocarcinome^{96,110} :

- Dilatation des voies biliaires intra et extra hépatique
- Dilatation du canal pancréatique principal supérieure à 3 mm
- Augmentation de la taille de la vésicule biliaire
- Adénopathie
- Ascite
- Thrombose portale

L'échographie reste suffisamment efficace pour la détection de ce type tumoral avec une **sensibilité** comprise entre **55 et 95%**^{22,85,96}.

La **spécificité** de l'échographie transabdominale sans produit de contraste quant au diagnostic de PDAC est comprise, quant à elle entre **50 et 100%**⁹⁶.

Les limites de cet examen dans le diagnostic d'adénocarcinome sont les tumeurs de **taille inférieure à 2 cm**, les **tumeurs diffuses** du pancréas ou celles situées dans la **queue du pancréas**, partie moins visible par voie transabdominale.

De plus, la plupart des lésions pancréatiques focales sont **hypoéchogènes**⁹⁶ ainsi le diagnostic différentiel ne peut pas s'appuyer uniquement sur l'échographie mais une cytoponction à l'aiguille fine associée à une analyse histologique serait un bon examen complémentaire.

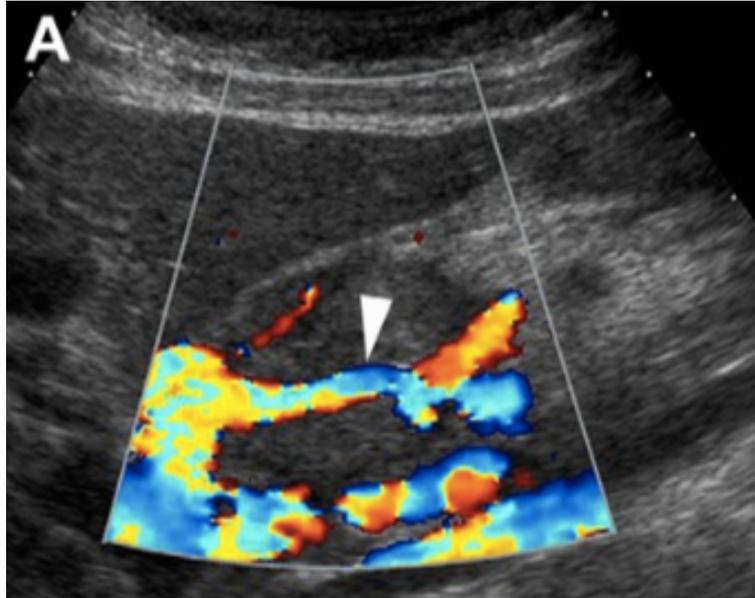


Figure 61 : Image échographique transabdominale du pancréas en coupe sagittale d'un Homme atteint d'adénocarcinome pancréatique canalaire¹¹⁰
L'artère gastroduodénale (triangle blanc) est englobée par une large masse hypoéchogène et bien délimitée.

- L'échographie avec produit de contraste

Le carcinome est une masse **homogène hypoéchogène** durant les 25 premières secondes après l'injection du produit de contraste c'est-à-dire pendant la **phase artérielle**²⁹. En effet, la prise de contraste est généralement limitée¹¹⁰ par l'importante réaction desmoplastique des carcinomes pancréatiques, au contraire des PanNETs⁸⁷.

Le caractère peu contrasté des PDAC permet cependant d'évaluer la possible **invasion des vaisseaux** par la tumeur étant donné le caractère dynamique de cet examen complémentaire (Figure 62). Cela permet aussi de visualiser les marges tumorales. Le degré de différenciation tumoral influençant évidemment la vascularisation de la tumeur, il est possible de pencher vers une tumeur **bien différenciée** lorsque la masse semble être **isovasculaire** au reste du parenchyme car la présence de cette isovascularité induit la présence de **marges flous**⁷⁰.

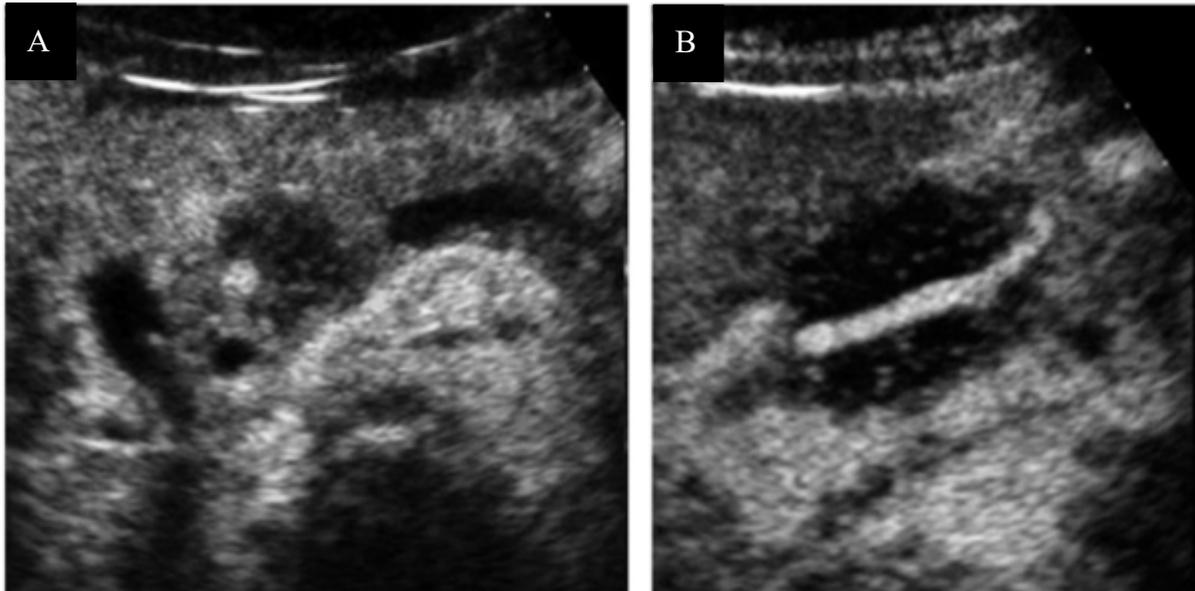


Figure 62 : Images échographiques transabdominale avec injection de produit de contraste du pancréas d'un Homme atteint d'adénocarcinome canalaire pancréatique¹¹⁰.
 Les deux images permettent la visualisation de l'artère gastroduodénale englobée dans la masse pancréatique.
 (A) : Coupe axiale montrant une masse hypoéchogène et hétérogène avec un élément rond hyperéchogène représentant l'artère gastroduodénale contrasté.
 (B) : Coupe sagittale montrant une masse hypoéchogène avec un élément longiligne hyperéchogène représentant l'artère gastroduodénale contrasté.

La **sensibilité** de cette modalité est comprise entre **88 et 94,5%** et la **spécificité** est comprise entre **84,1 et 100%** ce qui en fait une méthode de diagnostic fiable^{85,117}.

- L'échographie par voie endoscopique

L'échographie par voie endoscopique est très utile dans la détection de l'**envahissement vasculaire**^{52,95} (**sensibilité** de **85%** et **spécificité** de **91%**) et dans l'évaluation de la **résécabilité** (**sensibilité** de **90%** et **spécificité** de **86%**).

De plus, elle permet de visualiser la masse et bien évidemment de procéder à de la cytologie ou de l'histologie par **cytoponction à l'aiguille fine** ou par **biopsie endoscopique**⁸³. C'est l'examen de choix pour les tumeurs faisant moins de 2 cm de diamètre²².

Le PDAC est une masse **hypoéchogène** montrant généralement des **envahissements locaux** et des **modifications du canal pancréatique** (Figure 63.A)^{70,125}. Il peut aussi être caractérisé par une échogénicité mixte ou par une isoéchogénicité aux pancréas comme c'est le cas sur la Figure 63.B.

Cela étant le cas pour les autres tumeurs pancréatiques, il peut être compliqué de poser le diagnostic via l'échographie et cela explique la **sensibilité** de **82 - 98%**^{73,86,96} et la **spécificité** de **78,6 à 86%**^{85,86,96}.

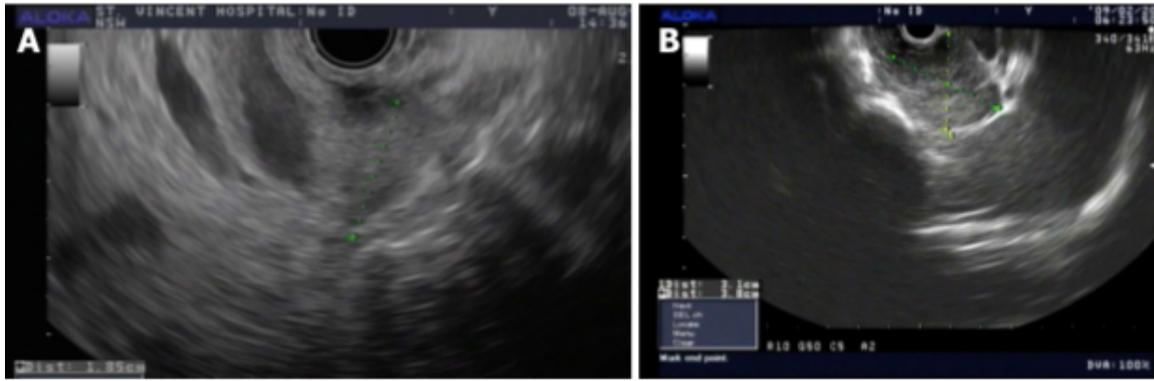


Figure 63 : Images échographiques par voie endoscopique de deux pancréas humains atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique⁹⁵.

(A) : Masse ovoïde de 1,8 cm légèrement hypoéchogène, hétérogène et bien délimité située dans la tête du pancréas (entre les croix vertes). Cette masse n'était pas visible par d'autres modalités d'imagerie

(B) : Masse ovoïde de 3,1 cm de diamètre, isoéchogène au reste du parenchyme pancréatique et située dans la queue du pancréas (délimitée par les croix vertes et les croix jaunes)

3.2.4.4 Utilisation de l'examen tomodensitométrique pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux humains

Le scanner dans le cadre d'une suspicion d'adénocarcinome canalaire pancréatique a plusieurs indications^{83,85,88} : la **visualisation de la vascularisation**, le **classement de la tumeur** et la **visualisation d'un potentiel envahissement des tissus mous**. Cela permet finalement de déterminer le caractère résecable ou non de cette masse tumorale. En effet, la reconstruction multiplanaire du scanner permet de visualiser les relations entre la tumeur primaire et l'artère mésentérique supérieure, la veine mésentérique supérieure ou le tronc cœliaque. Cela permet d'évaluer l'envahissement vasculaire et donc la résecabilité de la tumeur⁹⁵.

Au scanner, la tumeur en tant que telle apparaît comme étant une masse **solide hypoatténuante**¹¹⁰ **aux marges flous** par rapport au reste du pancréas durant la **phase artérielle** dans **75 à 95%** des cas^{1,52,96}. La Figure 64 et 65 montrent ainsi des images tomodensitométriques de PDAC chez l'Homme.

Dans 5 à 18,4% des PDAC, la masse apparaît isoatténuante, surtout dans le cas de tumeur de petite taille avec un index de prolifération plus faible et moins de nécrose centrale^{73,126,96}. De plus, dans la phase retardée, les PDAC peuvent être isoatténuants au reste du pancréas⁹⁵.

La **sensibilité** et la **spécificité** du scanner dans la détection de cet envahissement vasculaire sont respectivement de **60%** et de **94%**⁹⁵. La spécificité permet de limiter grandement les faux positifs. Cela permet ainsi aux chirurgiens d'avoir confiance en l'évaluation par le scanner de l'**envahissement vasculaire** de la tumeur et de donc prendre la **décision de résecabilité** de celle-ci.

Des **changements abrupts de taille du canal pancréatique**, signe d'une dilatation canalaire généralement induite par une compression en aval de la lésion, sont régulièrement observés tout comme la présence de **modifications tissulaires du parenchyme pancréatique** péri-tumoral (présent dans **42%**⁸⁵ des **stades 0 et I**)^{22,117,126}. Ces deux découvertes sont considérées comme étant des signes précoces de PDAC. La dilatation du conduit pancréatique est visible à la Figure 65B.

De plus, la présence d'un envahissement de la veine porte ou de la veine mésentérique supérieure est en faveur d'un carcinome plutôt que d'une tumeur neuroendocrine pancréatique¹²¹. Ces signes révélés à l'examen tomodensitométrique sont résumés dans le Tableau 19.

Enfin, la présence de calcification au sein du tissu tumoral est rare et est souvent le signe d'une pancréatite sous-jacente, sans lien avec une malignité de la lésion tumorale^{73,88}.

Signes indirects de PDAC	Sensibilité	Spécificité
Dilatation des canaux pancréatiques	50%	78%
Hypodensité du pancréas	75%	84%
Interruption des canaux pancréatiques	45%	82%
Atrophie pancréatique	45%	96%
Anomalies des contours du pancréas	15%	92%
Dilatation du canal biliaire	5%	92%

Tableau 19 : Les différents signes indirects indicateurs de la présence d'un PDAC et leurs valeurs prédictives^{22,70,85,88,126}

La réalisation de scanner pour visualiser au mieux les tumeurs pancréatiques est standardisée en termes de temps d'acquisition et de quantité de produit de contraste¹²⁶. En effet, les meilleurs résultats ont été obtenus par l'injection par voie intraveineuse de 3 à 5 mL/s de produit de contraste avec l'acquisition de scan en **phase artérielle tardive** (40-50 secondes post injection) et **portale** (65 à 70 secondes). En utilisant ce protocole, la visualisation d'un PDAC est maximale lors de la **phase artérielle tardive** et cette phase permet en effet de délimiter la tumeur et donc de caractériser l'**envahissement artériel tumoral**^{95,126}.

La **sensibilité** et la **spécificité** de détection de PDAC avec des scanners multiphases sont respectivement de **76 à 96%**^{73,86,88,95,126}, et de **85 à 90%**^{88,96}.

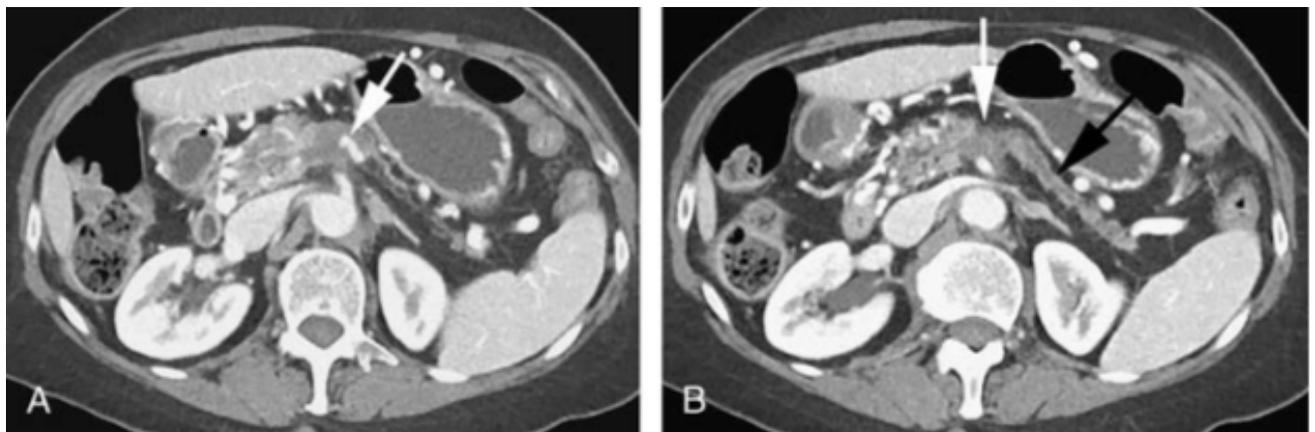


Figure 64 : Coupes transversales tomographiques de l'abdomen crânial d'un humain atteint d'un adénocarcinome pancréatique non résectable chirurgicalement¹²⁶.

(A) : Visualisation d'une masse mal définie hyperatténuante dans le corps du pancréas (flèche blanche) avec envahissement de l'artère coeliaque.

(B) : Visualisation d'une masse mal définie légèrement hyperatténuante dans le corps du pancréas (flèche blanche) avec envahissement de l'artère mésentérique supérieure, dilatation du conduit pancréatique et atrophie du corps et de la queue du pancréas (flèche noire).

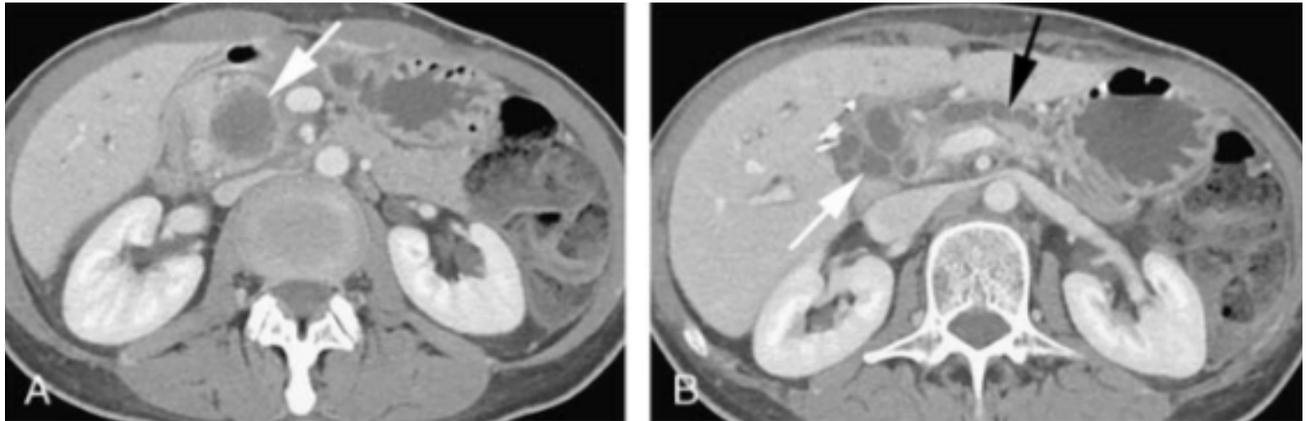


Figure 65 : Coupes transversales tomodensitométriques de l'abdomen crânial d'un humain atteint d'un adénocarcinome pancréatique¹²⁶.

(A) : Visualisation d'une masse ronde hypoatténuante bien définie dans la tête du pancréas (flèche blanche).

(B) : Visualisation d'une dilatation du canal pancréatique majeur (flèche noire) et du canal biliaire extrahépatique (flèche blanche) due à l'effet masse de l'adénocarcinome pancréatique.

3.2.4.5 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux humains

À l'examen par résonance magnétique, les PDAC sont majoritairement décrits comme étant des masses **hypointenses** en pondération **T1**^{70,73,88,95,96} et de signal **variable** en pondération **T2**^{70,73,88,95,96} comme il est possible de le voir sur les Figures 66B et 67A.

Les PDAC peuvent produire un signal hyperintense ou hypointense en pondération T2 selon la composition de la lésion (nécrose, réaction stromale desmoplastique...)^{70,73,88,95}.

L'apparence des PDAC sur la séquence de diffusion **DWI** est aussi **variable**. En effet, dans une étude récente de 54 personnes souffrant de PDAC, **70%** apparaissent **hyperintenses**, **22%** **isointenses** et **8%** **hypointenses** sur cette séquence (Figure 67)⁷³. Elle ne permet donc pas à elle seule de diagnostiquer un adénocarcinome pancréatique.

La **sensibilité** de l'IRM dans la détection des PDAC est comprise, selon les études, entre **83%** et **93,5%** ce qui en fait une modalité de choix en cas de suspicion clinique^{85,95,125}. La **spécificité** de l'IRM quant au diagnostic de PDAC dans l'espèce humaine est de **82 à 89%**⁹⁶.

De plus, l'IRM permet de détecter avec une **valeur prédictive positive** de **90%** la **non résécabilité chirurgicale** de la tumeur ainsi il y a **peu de faux positifs** concernant la **non résécabilité**⁵². Affirmer une **résécabilité** est plus **compliqué** avec l'IRM étant donné que la **valeur prédictive négative** est inférieure à **50%**⁵². Cela veut donc dire que dans un cas sur deux où l'IRM a prédit une résécabilité, finalement, la tumeur est non opérable.

De même, la **sensibilité** de l'IRM dans l'évaluation de la **résécabilité chirurgicale** de la tumeur est évaluée entre **70** et **78,9%** d'après une étude de *Vandersteen et al*¹²⁵.

Enfin, certaines images obtenues par IRM permettent de restreindre nos hypothèses diagnostics de masses pancréatiques en renforçant la suspicion de PDAC plutôt que de PanNETs. En effet, les PDAC auraient majoritairement les caractéristiques suivantes par rapport aux PanNETs^{117,121} :

- Signal hypointense en pondération T2 avec un signal homogène en phase artérielle
- Faible densité de micro vaisseaux
- Canal pancréatique dilaté (Figure 66A)
- Épaisseur du parenchyme pancréatique > 10 mm

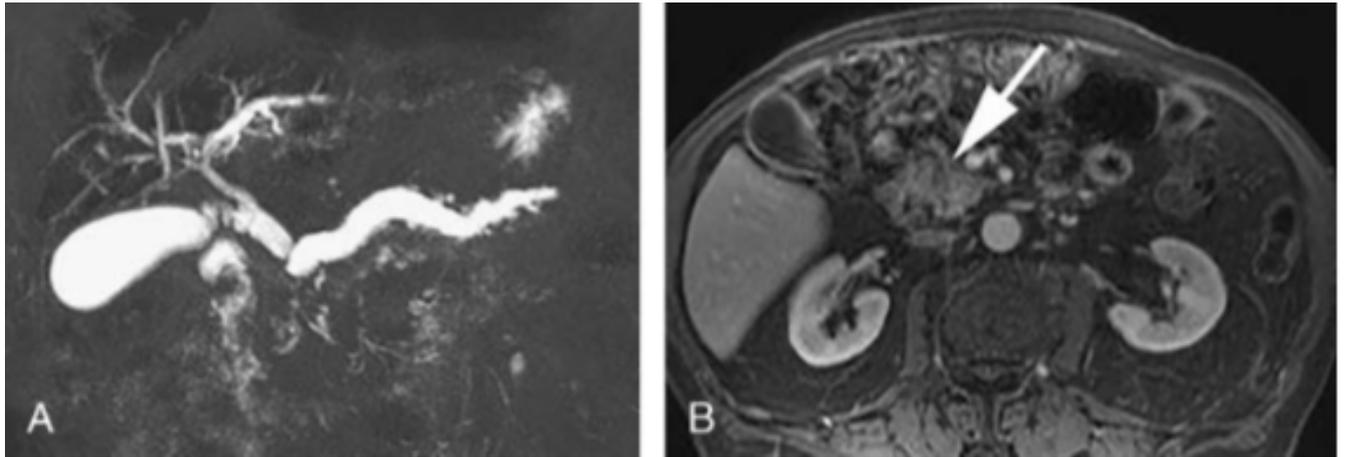


Figure 66 : : Images obtenues avec de l'imagerie par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un humain atteint d'un adénocarcinome pancréatique canalaire¹²⁶
 (A) : Coupe coronale en séquence MRCP pondérée en T2 montrant une dilatation du canal pancréatique et du conduit biliaire.
 (B) : Coupe transversale de l'abdomen crânial d'un humain en pondération T1 montrant une subtile masse hypointense dans la tête du pancréas, possible cause de l'obstruction précédemment vu en MRCP.

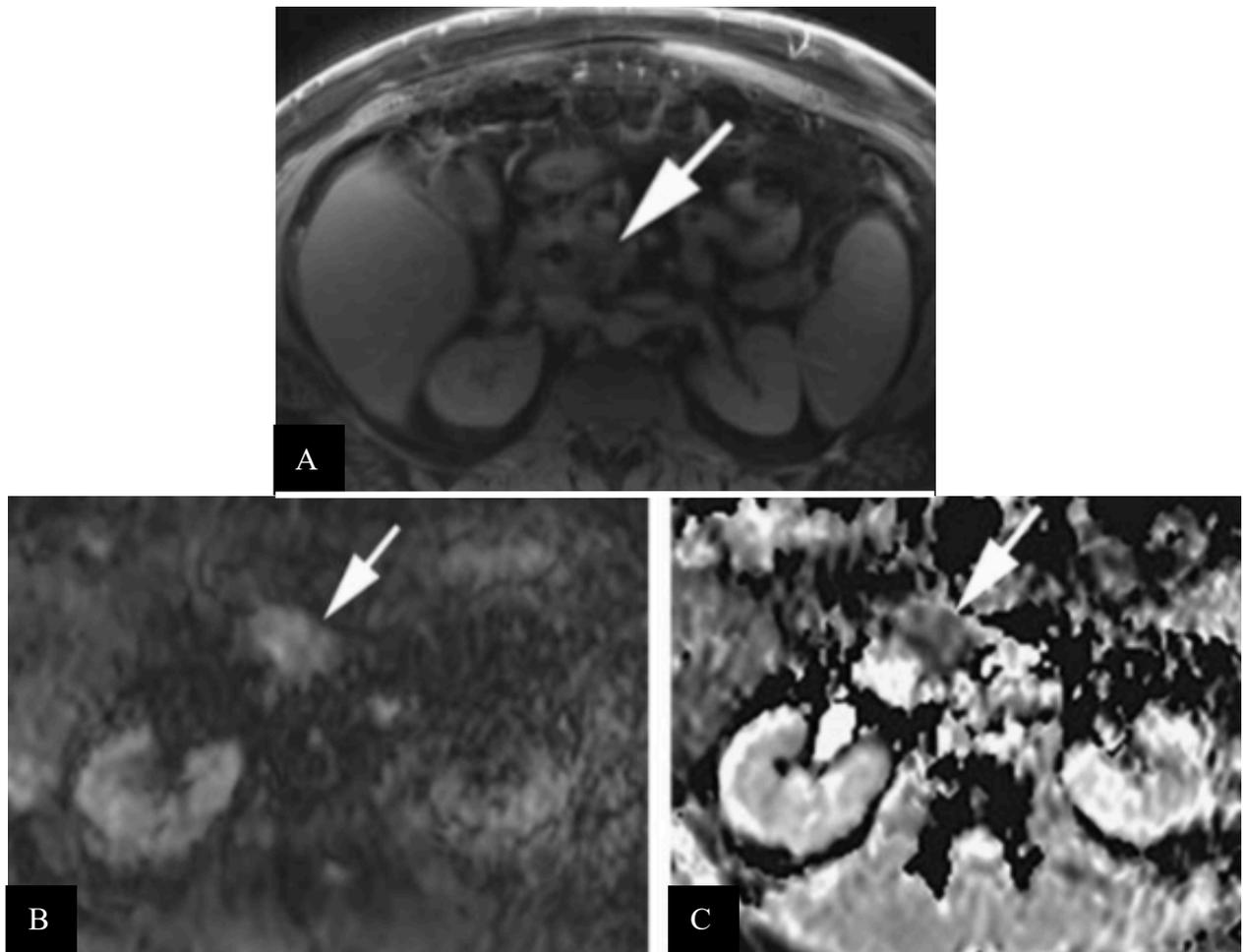


Figure 67 : Images d'imagerie par résonance magnétique de l'abdomen crânial d'un humain atteint d'un adénocarcinome pancréatique canalaire¹²⁶.
 (A) : Coupe transversale en pondération T1 montrant une subtile masse hypointense et mal délimitée dans la tête du pancréas (flèche blanche).
 (B) : Coupe transversale en séquence de diffusion (DWI) montrant une masse hyperintense dans la tête du pancréas (flèche blanche).
 (C) : Coupe transversale d'une carte de coefficient de diffusion apparent (ADC) montrant une masse hypointense dans la tête du pancréas (flèche blanche).

3.2.4.6 Utilisation de la scintigraphie pour la détection des adénocarcinomes pancréatiques canaux humains

La scintigraphie dans le cadre du diagnostic des PDAC n'a pas été décrite dans la littérature.

Les PDAC n'étant pas de tumeurs neurosécrétantes, il est possible qu'ils ne possèdent pas de récepteurs à la somatostatine ainsi, la scintigraphie ne serait d'aucune utilité quant au diagnostic de PDAC.

3.2.4.7 Résumé de l'apport de l'imagerie dans le cadre du diagnostic par imagerie des adénocarcinomes pancréatiques canaux chez l'Homme

Dans le cas du diagnostic par imagerie de la tumeur primaire pour le PDAC, le Tableau 20 résume les sensibilités et images caractéristiques des différentes méthodes.

Modalité d'imagerie	Sensibilité			Images caractéristiques
	US	EUS	CEUS	
Échographie	55 – 90%	82 – 98%	88 – 94%	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoéchogène à contours flou • Peu de prise de contraste en phase artérielle • Envahissement vasculaire et du canal pancréatique
Scanner multiphasique	76 – 96%			<ul style="list-style-type: none"> • Masse solide hypoatténuante pendant les différentes phases • Marges floues • Signes indirects de masse
Imagerie par résonance magnétique	83 – 93,5%			<ul style="list-style-type: none"> • Hypointensité en pondération T1 • Variable mais plutôt hypointensité en pondération T2 • Hyperintense en séquence DWI
Scintigraphie	Non réalisée			Non réalisée

Tableau 20: Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des adénocarcinomes pancréatiques (masse majoritairement bénigne) selon la méthode d'imagerie chez l'Homme. DND = Données non disponibles

3.3 Exploration par imagerie de l'infiltration métastatique des organes cibles par une tumeur pancréatique en médecine humaine

3.3.1 Exploration de l'infiltration métastatiques des insulinomes, gastrinomes et glucagonomes par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine

3.3.1.1 Utilisation de l'échographie, de la tomographie et de la scintigraphie pour la détection des métastases d'insulinomes, gastrinomes et glucagonomes en médecine humaine

Les données de sensibilités, spécificités et la présentation d'images caractéristiques pour la détection de métastases par radiographie, échographie ou scanner ne sont pas présentées spécifiquement pour ces types tumoraux dans la littérature. En effet, la grande majorité des études ne font pas la différence entre l'insulinome, le gastrinome et le glucagonome concernant le bilan d'extension. Cela peut être dû à des caractéristiques similaires des métastases de ces néoplasies et les informations concernant les bilans d'extensions des PanNET en général sont exposées dans les parties précédentes **3.1.2.1, 3.1.3.2 et 3.1.4.2**

Concernant les gastrinomes, certains chiffres sont tout de même spécifiques de l'évaluation des **métastases** comme par exemple la **sensibilité** de détection par le scanner qui est comprise entre **42 et 46%**^{74,114} et la **sensibilité** de l'échographie transabdominale est de **46%**¹¹⁴.

De plus, il est important de noter que la scintigraphie permet la détection de **métastases hépatiques** des gastrinomes avec une **sensibilité** supérieure aux autres méthodes d'imageries. Cette sensibilité est comprise entre **92 et 100%**^{74,124}.

3.3.1.2 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des métastases d'insulinomes en médecine humaine

Il faut noter que l'IRM est la meilleure et la plus commune méthode d'imagerie disponible en médecine humaine pour la détection des métastases des insulinomes pancréatiques¹. Elles prennent en général le contraste de façon **homogène**, qu'elles soient **hépatiques** ou **osseuses**⁶⁴.

De même que pour les raisons explicitées ci-dessus, la partie **3.1.4.2** résume les caractéristiques par imagerie des métastases des PanNET en général.

3.3.1.3 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des métastases de glucagonomes en médecine humaine

Enfin, les **métastases** semblent montrer les mêmes images que la tumeur primitive à l'IRM avec une **bonne prise de contraste**⁶⁵. Cela veut donc dire que les métastases des glucagonomes sont majoritairement caractérisées par la présence d'un nodule **hypointense** en pondération **T1** et **hyperintense** en pondération **T2** avec une **meilleure visualisation** en séquence avec **suppression graisseuse**. Sur la séquence de diffusion (**DWI**), les métastases montreraient une **hyperintensité hétérogène** qui est d'autant plus visible en **phase artérielle** et un « **wash out** » est visible durant la **phase portale veineuse**.

De même que pour les raisons explicitées ci-dessus, la partie **3.1.4.2** résume les caractéristiques par imagerie des métastases des PanNET en général.

3.3.1.4 Utilisation l'examen par résonance magnétique pour la détection de métastases de gastrinomes en médecine humaine

La **sensibilité** de détection de l'IRM est supérieure à ces deux dernières pour la détection de **métastases** des gastrinomes et s'élève à **71%**¹¹⁴.

De même que pour les raisons explicitées ci-dessus, la partie **3.1.4.2** résume les caractéristiques par imagerie des métastases des PanNET en général.

3.3.2 Exploration de l'infiltration métastatique des adénocarcinomes canaux pancréatiques par les différentes modalités d'imagerie en médecine humaine

3.3.2.1 Utilisation de l'échographie pour la détection des métastases d'adénocarcinomes canaux pancréatiques en médecine humaine

L'EUS dans le cadre du carcinome du pancréas exocrine peut être utilisé pour la recherche de **métastases lymphatiques** (sensibilité de **69%** et spécificité de **81%**)⁵². Ces métastases ont la même présentation à l'EUS que lors d'échographie transabdominale.

3.3.2.2 Utilisation de la tomodensitométrie pour la détection des métastases d'adénocarcinomes canaux pancréatiques en médecine humaine

La sensibilité du scanner dans la détection de **métastases hépatiques** de PDAC est comprise entre **74** et **76%** (Figure 68)⁸⁹.

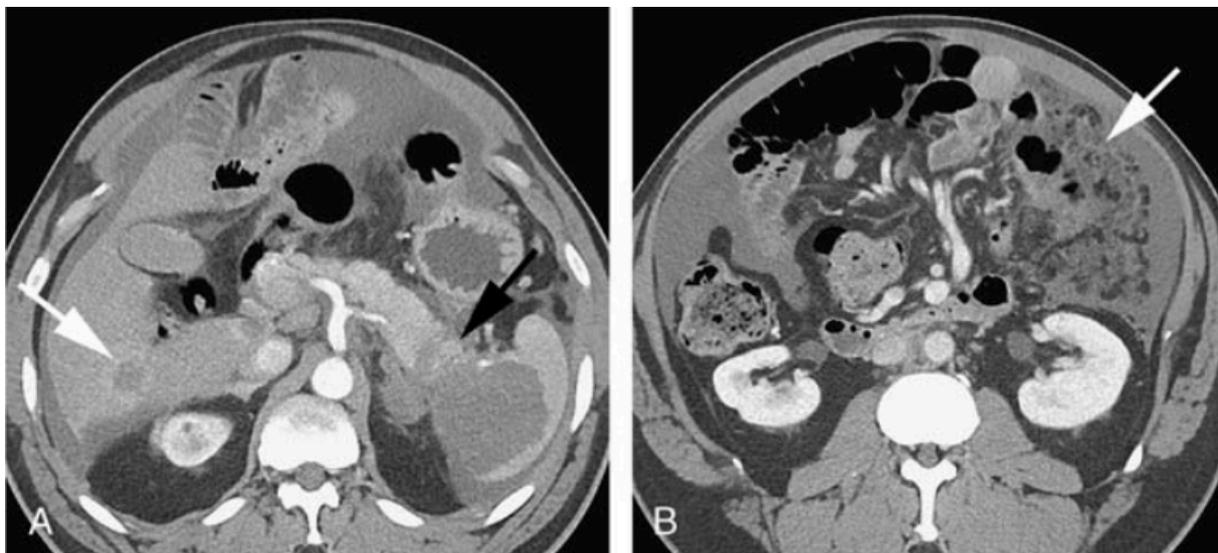


Figure 68 : Coupes transversales tomodensitométriques avec injection de produit de contraste de l'abdomen crânial d'un homme atteint d'adénocarcinome pancréatique métastasé¹²⁶

(A) : En phase artérielle tardive, nous pouvons visualiser une masse mal définie hyperatténuée dans la queue du pancréas (flèche noire) ainsi qu'un nodule hépatique mal défini, hyperatténué dans sa périphérie avec un centre hypoatténué compatible avec un processus métastatique (flèche blanche)

(B) : Un épaissement nodulaire de l'omentum ainsi que de l'ascite abdominale (flèche blanche) est visible, compatible avec une carcinomatose péritonéale.

3.3.2.3 Utilisation de l'examen par résonance magnétique pour la détection des métastases d'adénocarcinomes canaux pancréatiques en médecine humaine

L'IRM permet de réaliser un bilan d'extension assez précis étant donné que les **métastases hépatiques**, premier lieu de métastases des cancers pancréatiques sont visibles en **hypersignal** en pondération **T1**, surtout durant la phase **veineuse** post injection de produit de contraste^{22,52,83}.

En effet, la **sensibilité** de l'IRM pour la détection de **métastases hépatiques** de PDAC est comprise entre **92** et **95%**⁸⁹.

Dans une étude, la séquence de diffusion (**DWI**) a permis de mettre en évidence **1,5 à 2% des métastases hépatiques** qui **n'avaient pas été visualisées au scanner**. De plus, dans 10,5 et 13,6% des cas, cette séquence a permis de mettre en évidence des métastases hépatiques

qui n'était décrites uniquement comme des « lésions hépatiques indéterminées » par un examen tomodensitométrique⁹⁶.

La figure 69 montre des nodules très suggestifs de métastases hépatiques de PDAC à l'IRM chez un homme de 65 ans.

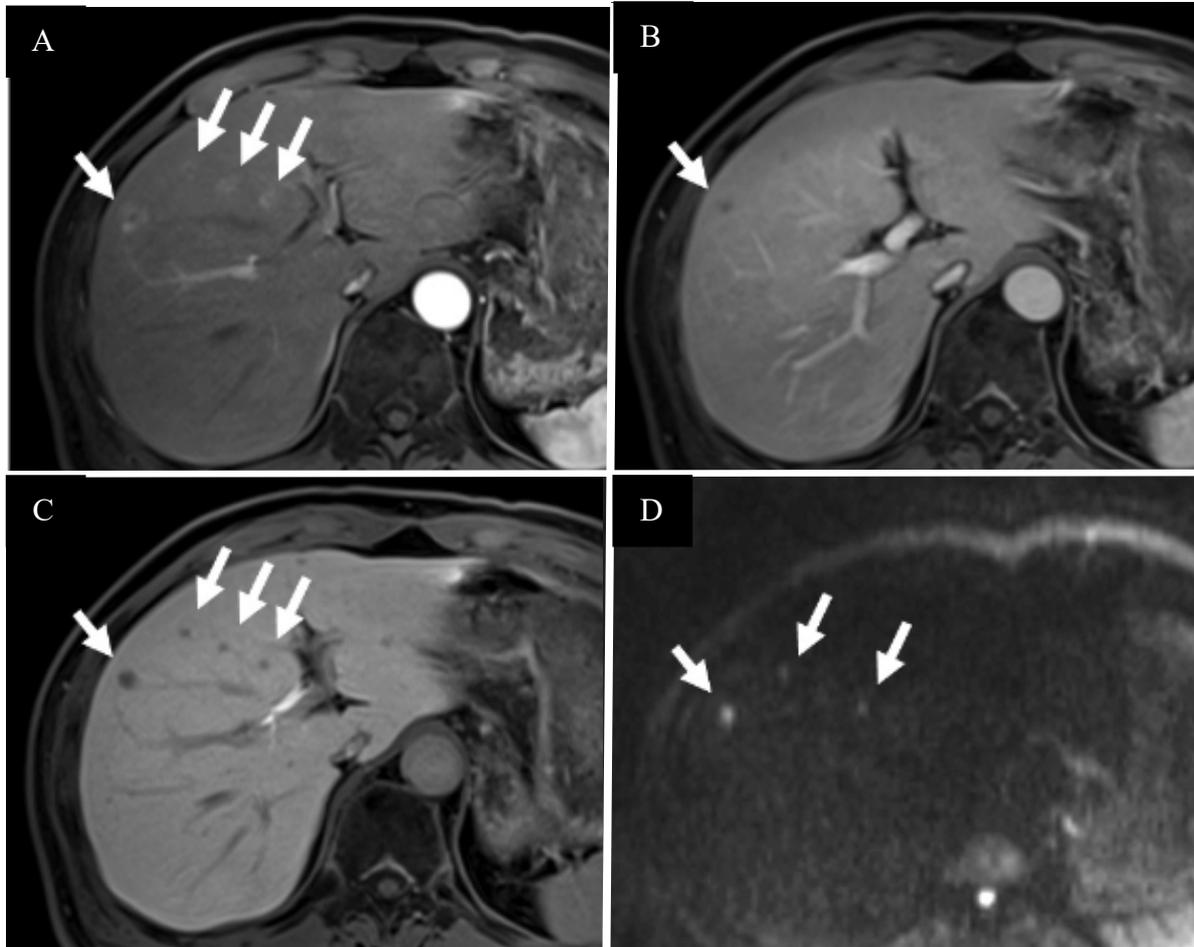


Figure 69 : Coupes transversales par résonance magnétique de l'abdomen crânial centrées sur le foie d'un homme de 65 ans atteint d'adénocarcinome pancréatique⁹⁶
(A) : Phase pancréatique en pondération T1 montrant de multiples nodules hyperintenses dans leur périphérie avec un centre hypointense (flèches blanches).
(B) : Phase veineuse en pondération T1 montrant des nodules hypointense (flèche blanche)
(C) : Image en pondération T2 montrant de multiples nodules hypointenses (flèches blanches)
(D) : Image en restriction de diffusion (DWI) montrant de multiples nodules hyperintenses (flèches blanche)
Les caractéristiques de ces nodules et le contexte anamesnestico-clinique sont très suggestifs de métastases hépatiques d'adénocarcinome pancréatique.

3.4 Suivi par imagerie des tumeurs pancréatiques en médecine humaine

Des consensus de méthodes de suivi par imageries de tumeurs pancréatiques n'ont pas été retrouvés dans la littérature de la médecine humaine. Cela peut s'expliquer par la faible prévalence même si celle-ci est en constance augmentation ces dernières années. Les quelques informations qui ont été relevées dans la presse scientifique seront donc explicitées dans les parties suivantes.

3.4.1 Méthodes de suivi des gastrinomes par l'examen tomodensitométrie chez l'Homme

Un suivi **tomodensitométrie** ainsi que la mesure d'une gastrinémie tous les **3 à 6 mois** sont recommandés post diagnostic et traitement de gastrinome afin de détecter au plus tôt une éventuelle récurrence⁶⁷.

3.4.2 Méthodes de suivi des adénocarcinomes canaux pancréatiques par l'examen tomodensitométrie chez l'Homme

Une dernière application de l'examen tomodensitométrie est de permettre un suivi post chirurgie afin d'évaluer les récurrences du PDAC ainsi que l'apparition de métastases. Cela peut se réaliser en comparant un examen scanner de section fine et en **phase portale veineuse 6-8 semaines postopératoires** avec le même examen scanner quelques mois après la chirurgie⁹⁹.

Il n'y a cependant pour l'instant pas de consensus concernant les modalités de temps de suivi des PDAC et les dernières recommandations de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) et de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) s'appuient sur des avis empiriques d'experts.

La NCCN recommande un **suivi clinique** tous les **3 à 6 mois associé**, selon les experts, à un dosage du **CA19-9** ainsi qu'à un examen **scanner** pendant les **deux premières années** puis à une **visite annuelle**. Un avis différent est donné par l'ESMO qui recommande un dosage de **CA19-9 tous les 3 mois** dans le cas où ce biomarqueur était élevé en préopératoire ainsi qu'un **scanner tous les 6 mois** durant les **deux premières années**^{96,99}.

Ce qui est visualisé au **scanner** en **post chirurgie** est une **diminution de l'épaisseur du pancréas** adjacent à l'artère hépatique commune ainsi que postérieurement à l'artère et la veine mésentérique supérieure. Cette anomalie relevée à l'examen tomodensitométrie est censée persister ou décroître avec le temps et une aggravation de cette diminution de l'épaisseur de l'organe est en faveur d'une **récurrence** de PDAC⁹⁹.

La **sensibilité** de détection d'une récurrence de PDAC avec un examen scanner multiphasique est décrite comme étant de **50%**⁹⁹.

3.5 Perspectives d'amélioration des protocoles vétérinaires

Le tableau 21 met en évidence les avancées et inconvénients de chaque méthode afin de pouvoir améliorer les protocoles d'imagerie en médecine vétérinaire.

Examen d'imagerie	Indication	Avantages	Désavantages	Contraindication
US	<p>Première ligne d'évaluation d'une lésion pancréatique en cas de signes cliniques non spécifiques</p> <p>Lésion de petite taille et / ou dans la tête du pancréas</p> <p>Forte suspicion épidémioclinique mais scanner puis IRM négatif</p>	<p>Permet de faire une cytoponction diagnostic</p> <p>Moins invasif</p> <p>Peut détecter de petites lésions inférieures à 2 mm</p> <p>Accessible</p>	<p>Dépendant de la qualification de l'opérateur</p> <p>Ne permet pas de détecter des métastases à distance</p>	
Imagerie par résonance magnétique	<p>Forte suspicion épidémioclinique mais scanner négatif</p> <p>Meilleure sensibilité pour les lésions kystiques et les tumeurs de petites tailles (inférieures à 2 mm)</p> <p>Insuffisants rénaux</p>	<p>Détecte bien les métastases hépatiques et les lésions de petites tailles</p> <p>Pas de radiation ni de produit iodé</p>	<p>Cher</p> <p>Peu disponible</p>	<p>Présence d'implants métalliques</p> <p>Claustrophobie</p>
Scanner	<p>Première intention</p> <p>Évaluation de la résécabilité</p> <p>Localisation</p>	<p>Très disponible</p> <p>Moins cher que l'IRM</p>	<p>Radiation ionisante</p> <p>Moins bon contraste</p>	<p>Insuffisance rénale</p>

Tableau 21 : Avantages et inconvénients des différentes méthodes d'imagerie dans le cadre de la gestion des tumeurs pancréatiques^{70,95}

3.5.1 Perspectives d'amélioration des protocoles de diagnostic de la tumeur primaire dans le cas d'insulinome chez le chien

Dans le cas du diagnostic par imagerie de la tumeur primaire pour l'insulinome, le Tableau 22 résume les sensibilités et images caractéristiques des différentes modalités.

Modalité d'imagerie	Sensibilité			Images caractéristiques
	US	EUS	CEUS	
Échographie	US	EUS	CEUS	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoéchogène ronde ou sphérique • Homogène et hyperéchogène en phase artérielle puis rapidement iso à hypoéchogène
	25 – 75%	<i>DND</i>	<i>DND</i>	
Scanner multiphasique	96%			<ul style="list-style-type: none"> • Iso à hypoatténuée en pré contraste • Hyperatténuée en phase artérielle • Iso à hypoatténuée en phase veineuse et retardée
Imagerie par résonance magnétique	75%			<ul style="list-style-type: none"> • Isointensité en pondération T1 • Hyperintensité en pondération T2 • Hétérogène pour les masses de grandes tailles
Scintigraphie	80%			

Tableau 22 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des insulinomes (masse de 25 mm maximum et majoritairement maline) selon la méthode d'imagerie chez le chien. DND = Données non disponibles

Dans l'espèce canine, ce qui est généralement fait est une échographie abdominale en première intention suivi d'un scanner voire très rarement d'une IRM. En voyant ce qui est fait en médecine humaine, l'IRM pourrait être proposée de manière plus fréquente, voire systématisée en remplacement du scanner. Ainsi, une systématisation du diagnostic passant par une échographie abdominale afin d'exclure d'autres causes d'hypoglycémie (et possiblement de visualiser une masse hypoéchogène sur le pancréas) suivi d'un IRM pourrait être mis en place.

Chez les chiens cependant, les insulinomes sont des masses de plus grande taille que dans l'espèce humaine, expliquant la très bonne sensibilité du scanner et permet de nuancer notre propos précédent.

3.5.2 Perspectives d'amélioration des protocoles de diagnostic de la tumeur primaire dans le cas de glucagonome chez le chien

Dans le cas du diagnostic par imagerie de la tumeur primaire pour le glucagonome, le Tableau 23 résume les sensibilités et images caractéristiques des différentes modalités.

Modalité d'imagerie	Sensibilité			Images caractéristiques
	US	EUS	CEUS	
Échographie	US	EUS	CEUS	<ul style="list-style-type: none"> Plages hypoéchogène hépatique « en nid d'abeille »
	12,5%	<i>DND</i>	<i>DND</i>	
Scanner multiphasique	Faible sans pourcentage précis			Case report : masse hypoatténuée après injection de produit de contraste
Imagerie par résonance magnétique	Faible sans pourcentage précis			<i>DND</i>
Scintigraphie	<i>DND</i>			

Tableau 23 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des glucagonomes selon la méthode d'imagerie chez le chien. *DND* = Données non disponibles

Les données dans l'espèce canine sur les méthodes de diagnostic par imagerie du glucagonome ne sont pas disponibles du fait du faible nombre de cas ainsi, il serait possible de s'inspirer de la médecine humaine pour améliorer le diagnostic en médecine vétérinaire.

En effet, en cas de suspicion de glucagonome, un scanner devrait être réalisé en première intention suivi d'une IRM en cas de doute au scanner. Un examen de scintigraphie à l'Octréoscan pourrait aussi être proposé dans les centres proposant cette modalité. Cependant peu d'études compilent des données sur ce type d'examen pour le diagnostic de glucagonomes humains ou canins.

3.5.3 Perspectives d'amélioration des protocoles de diagnostic de la tumeur primaire dans le cas de gastrinome chez le chien

Dans le cas du diagnostic par imagerie de la tumeur primaire pour le gastrinome, le Tableau 24 résume les sensibilités et images caractéristiques des différentes modalités.

Modalité d'imagerie	Sensibilité			Images caractéristiques
	US	EUS	CEUS	
Échographie	US	EUS	CEUS	<i>DND</i>
	0%	<i>DND</i>	<i>DND</i>	
Scanner multiphasique	Faible à nulle sans pourcentage précis			<i>DND</i>
Imagerie par résonance magnétique	Faible à nulle sans pourcentage précis			<i>DND</i>
Scintigraphie	100% mais 1 seul cas décrit			

Tableau 24 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des gastrinomes (petite masse majoritairement maligne) selon la méthode d'imagerie chez le chien. *DND* = Données non disponibles

Les données dans l'espèce canine sur les méthodes de diagnostic par imagerie du glucagonome ne sont pas disponibles du fait du faible nombre de cas ainsi, il serait possible de s'inspirer de la médecine humaine pour améliorer le diagnostic en médecine vétérinaire. Les gastrinomes pancréatiques canins étant majoritairement des petites masses (au contraire des gastrinomes humains), l'IRM aurait une indication de plus par rapport au scanner. Cette

indication serait d'autant plus forte en extrapolant la position des gastrinomes dans la tête du pancréas de la médecine humaine.

La scintigraphie en médecine humaine et canine possédant une très bonne sensibilité (dans la limite du nombre de cas canins), cette méthode d'imagerie devrait être systématisée, voire utilisée en première intention en cas de gastrinome canin, suivi de l'IRM puis du scanner.

3.5.4 Perspectives d'amélioration des protocoles de bilan d'extension des tumeurs neuroendocrines pancréatiques en médecine vétérinaire

Actuellement, en pratique vétérinaire, l'échographie et le scanner sont les deux modalités les plus réalisées en cas d'insulinomes afin de réaliser le bilan d'extension. Cependant, l'IRM en cas de PanNET, est la modalité d'imagerie qui est préconisée pour le bilan d'extension dans la littérature du fait des différentes sensibilités trouvées dans les études. De plus, si on s'inspire de la médecine humaine, la réalisation d'une IRM est aussi préconisée.

En prenant les données tomodensitométriques et par résonance magnétique chez l'Homme des images caractéristiques de métastases de PanNET, il faut s'attendre à chercher des nodules présentant un signal :

- Hyperatténuant en phase artérielle et hypoatténuant en phase veineuse au scanner
- Hyperintense en pondération T2 ainsi qu'en pondération T1 en phase artérielle en IRM

Cependant, la médecine comparée a ses limites. En effet par exemple en échographie, les métastases hépatiques sont en grande majorité hypoéchogènes chez l'Homme tandis que chez les chiens les métastases sont des nodules qui peuvent être soit hypoéchogènes, soit hyperéchogènes. Ainsi, chez le chien, la visualisation de nodules hypo ou hyperéchogènes dans le cadre de la réalisation d'un bilan d'extension de PanNET doit mener à une suspicion de métastases.

Une caractéristique retrouvée dans les deux espèces est cependant le caractère hétérogène de l'échogénicité des nœuds lymphatiques métastasés. De plus, ces nœuds lymphatiques sont toujours de tailles augmentées et peuvent être déformés ou plurilobulés. Cette caractéristique montre ainsi que l'échographie reste valable pour la détection de l'envahissement métastatique des nœuds lymphatiques en médecine vétérinaire.

Enfin, il ne faut pas négliger l'utilité de la scintigraphie qui peut détecter des métastases en médecine humaine avec une sensibilité de 92 à 100% pour le gastrinome. Ainsi, au moins pour ce type tumoral et éventuellement pour le glucagonome, des études sur la scintigraphie pourraient être justifiées chez le chien. Cela pourrait ainsi permettre de surpasser l'IRM dans le cadre de la réalisation du bilan d'extension.

3.5.5 Perspectives d'amélioration des protocoles de diagnostic de la tumeur primaire dans le cas d'adénocarcinome canalaire pancréatique chez le chien

Dans le cas du diagnostic par imagerie de la tumeur primaire pour le PDAC, le Tableau 25 résume les sensibilités et images caractéristiques des différentes modalités.

Modalité d'imagerie	Sensibilité			Images caractéristiques
	US	EUS	CEUS	
Échographie	US	EUS	CEUS	<ul style="list-style-type: none"> • Nodule ou masse hypoéchogène et hétérogène aux marges mal définies après injection du produit de contraste • Wash out dans un cas sur deux.
	DND	DND	DND	
Scanner multiphasique	DND			<ul style="list-style-type: none"> • Marges irrégulières • Hypointense en phase artérielle • Hypeintense en phase veineuse • Signes indirects (obstruction des canaux pancréatiques, stéatité, épanchement...)
Imagerie par résonance magnétique	DND			DND
Scintigraphie	DND			DND

Tableau 25 : Récapitulatif des sensibilités et caractéristiques des adénocarcinomes canaux pancréatiques selon la méthode d'imagerie chez le chien.

DND = Données non disponibles

Dans le cas du diagnostic des PDAC dans l'espèce canine, les données étant faibles à nulles, s'inspirer de la médecine humaine pour développer la médecine vétérinaire est de mise.

Ainsi, un scanner pourrait être utilisé en première intention suivi d'une IRM en cas de doute sur les images tomodensitométriques ou en cas de forte suspicion épidémiologique mais de scanner négatif.

Enfin, il manque cruellement d'un système d'établissement de score précis, que ce soit pour l'Homme ou le chien concernant le diagnostic des tumeurs pancréatiques par l'imagerie. De plus, chez le chien, beaucoup de données sont manquantes à propos des PDAC et des PanNETs à l'exception de l'insulinome où de nombreuses données sont décrites. Ainsi, pour l'insulinome canin, des études sur la vascularisation et la connectivité des tissus tumoraux sont manquantes afin d'adapter l'instauration de la résectabilité.

3.5.6 Perspectives d'amélioration des protocoles de bilan d'extension des adénocarcinomes canaux pancréatiques en médecine vétérinaire

En médecine humaine, l'IRM est la méthode de choix pour la réalisation du bilan d'extension des PDAC avec une sensibilité beaucoup plus élevée que celle du scanner.

Toujours en s'inspirant de la médecine humaine, il faudrait, à l'IRM, rechercher des nodules présentant un hypersignal en pondération T1, surtout durant la phase veineuse post injection de produit de contraste.

Conclusion :

Cette étude a eu pour but d'évaluer l'application des examens d'imagerie dans le diagnostic des **tumeurs pancréatiques**, principalement l'insulinome, le glucagonome, le gastrinome et l'adénocarcinome canalaire, en médecine vétérinaire et humaine. Cela a permis de faire évoluer la médecine vétérinaire vers une standardisation et un choix éclairé de l'utilisation des examens d'imagerie en fonction du type tumoral suspecté.

En effet, les tumeurs pancréatiques ne présentent pas une prévalence élevée au sein de la population canine mais le **polymorphisme clinique** de ces tumeurs et la non spécificité des signes cliniques en font des tumeurs compliquées à mettre en évidence. Cela souligne l'importance de cette étude en médecine vétérinaire. Enfin, en raison de leur pronostic souvent sombre, un diagnostic précoce et précis revêt une importance cruciale pour la prise en charge de ces affections.

L'imagerie s'avère être un outil essentiel dans l'exploration des tumeurs pancréatiques, bien que son rôle reste complémentaire à celui de l'histologie, qui offre un diagnostic définitif. En premier lieu, elle permet de **localiser** la tumeur primaire et **d'évaluer l'infiltration** des tissus environnants, avec l'IRM se montrant plus efficace pour les tissus mous et la tomodensitométrie pour les tissus osseux. De plus, elle est utile pour la détection des **nœuds lymphatiques sentinelles** et de **métastases** (hépatique ou splénique en majorité), contribuant ainsi à affiner le **pronostic** annoncé aux propriétaires et à évaluer la **résécabilité** chirurgicale. Elle revêt également une importance dans le suivi des cas, tant pour leur surveillance thérapeutique que leur évolution spontanée cependant, le **suivi** par imagerie de ces types tumoraux n'est pas encore codifié et se fait empiriquement en fonction des praticiens.

En médecine humaine, une variété plus large de techniques d'imagerie est appliquée en suivant des consensus. Et malgré une **localisation anatomique parfois différente** et des **types tumoraux variés**, cela ouvre la porte à l'utilisation de certaines techniques qui ne sont pas couramment employées en pratique vétérinaire. Dans ce cadre, une collaboration **interdisciplinaire interprofessionnelle** entre vétérinaires et professionnels de santé humaine semble importante à envisager.

Malgré tout, il convient de se poser des questions concernant l'utilité de l'imagerie, que ce soit pour l'évaluation initiale des tumeurs ou, plus particulièrement, pour leur suivi à long terme. En effet, ses bénéfices doivent être comparés aux risques de l'utilisation de chacune de ces techniques. Ces examens sont souvent perçus comme **rassurant** par les propriétaires ainsi que par le clinicien, sans pour autant être adaptées à la situation. Il est donc important de pouvoir appuyer ses choix d'examen sur les recommandations existantes mais surtout **d'adapter la prise en charge** à chaque cas afin d'avoir une prise en charge en accord avec la **volonté du propriétaire** et les moyens dont dispose celui-ci.

Bibliographie

- 1. Capodanno, Y. *et al.* Canine insulinoma as a model for human malignant insulinoma research: Novel perspectives for translational clinical studies. *Translational Oncology* **15**, 101269 (2022).
- 2. Ungkulpasvich, U., Hatakeyama, H., Hirotsu, T. & Di Luccio, E. Pancreatic Cancer and Detection Methods. *Biomedicines* **11**, 2557 (2023).
- 3. Probst, A. & Kneissl, S. COMPUTED TOMOGRAPHIC ANATOMY OF THE CANINE PANCREAS. *Vet Radiology Ultrasound* **42**, 226–230 (2001).
- 4. Evans, H. E., De Lahunta, A. & Miller, M. E. *Miller's Anatomy of the Dog*. (Elsevier Saunders, St. Louis, Mo, 2013).
- 5. Johnson-Neitman, J. L., O'Brien, R. T. & Wallace, J. D. Quantitative perfusion analysis of the pancreas and duodenum in healthy dogs by use of contrast-enhanced ultrasonography. *ajvr* **73**, 385–392 (2012).
- 6. Guide to the Dissection of the Dog 7th Edition.pdf.
- 7. Leung, P. S. Physiology of the Pancreas. in *The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in The Pancreas* vol. 690 13–27 (Springer Netherlands, Dordrecht, 2010).
- 8. Bruyette, D. S. *Clinical Small Animal Internal Medicine*. (Wiley Blackwell, Hoboken, 2020).
- 9. Lurye, J. C. & Behrend, E. N. Endocrine Tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **31**, 1083–1110 (2001).
- 10. Parbhu, S. K. & Adler, D. G. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. *Hospital Practice* **44**, 109–119 (2016).
- 11. Goutal, C. M., Brugmann, B. L. & Ryan, K. A. Insulinoma in Dogs: A Review. *Journal of the American Animal Hospital Association* **48**, 151–163 (2012).
- 12. Bevere, M. *et al.* An Insight on Functioning Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Biomedicines* **11**, 303 (2023).

- 13. Forsythe, S. D., Pu, T., Andrews, S. G., Madigan, J. P. & Sadowski, S. M. Models in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers* **15**, 3756 (2023).
- 14. Konukiewicz, B., Jesinghaus, M., Kasajima, A. & Klöppel, G. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls. *Virchows Arch* **480**, 247–257 (2022).
- 15. Yao, J. C. *et al.* Population-Based Study of Islet Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* **14**, 3492–3500 (2007).
- 16. Qu, Y. *et al.* Clinical Characteristics and Management of Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Single Institution 20-Year Experience with 286 Patients. *International Journal of Endocrinology* **2020**, 1–7 (2020).
- 17. Ilic, M. & Ilic, I. Epidemiology of pancreatic cancer. *WJG* **22**, 9694 (2016).
- 18. Kim, E. J. & Simeone, D. M. Advances in pancreatic cancer: *Current Opinion in Gastroenterology* **27**, 460–466 (2011).
- 19. Lam, A. K. & Ishida, H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging.
- 20. Öberg, K. & Eriksson, B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* **19**, 753–781 (2005).
- 21. Wen, J. *et al.* The Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Distant Metastases Stage Classification for Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors Might Be Feasible for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *Neuroendocrinology* **110**, 364–376 (2020).
- 22. Giraud, P. & Trédaniel, J. *Cancérologie: R2C*. (Med-Line éditions, Paris, 2021).
- 23. Morin, E. *et al.* Hormone profiling, WHO 2010 grading, and AJCC / UICC staging in pancreatic neuroendocrine tumor behavior. *Cancer Medicine* **2**, 701–711 (2013).
- 24. Singhi, A. D. & Klimstra, D. S. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (Pan NET s) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (Pan NEC s): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases. *Histopathology* **72**, 168–177 (2018).

- 25. Khanna, L. *et al.* Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification. *RadioGraphics* **40**, 1240–1262 (2020).
- 26. Farrow, B., Albo, D. & Berger, D. H. The Role of the Tumor Microenvironment in the Progression of Pancreatic Cancer. *Journal of Surgical Research* **149**, 319–328 (2008).
- 27. Buishand, F. O. Current Trends in Diagnosis, Treatment and Prognosis of Canine Insulinoma. *Veterinary Sciences* **9**, 540 (2022).
- 28. Iseri, T. *et al.* DYNAMIC COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE PANCREAS IN NORMAL DOGS AND IN A DOG WITH PANCREATIC INSULINOMA. *Vet Radiology Ultrasound* **48**, 328–331 (2007).
- 29. Nakamura, K. *et al.* CONTRAST-ENHANCED ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS IN THREE DOGS WITH PANCREATIC INSULINOMA. *Vet Radiology Ultrasound* **56**, 55–62 (2015).
- 30. Garden, O. A. *et al.* Somatostatin Receptor Imaging In Vivo by Planar Scintigraphy Facilitates the Diagnosis of Canine Insulinomas.
- 31. Lam, K. Y. & Lo, C. Y. Pancreatic endocrine tumour: a 22-year clinico-pathological experience with morphological, immunohistochemical observation and a review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* **23**, 36–42 (1997).
- 32. Modiano, J. F. The Genetic Basis of Cancer.
- 33. Pérez-Accino, J. *et al.* Clinical findings, neurological manifestations and survival of dogs with insulinoma: 116 cases (2009-2020). *J of Small Animal Practice* **62**, 531–539 (2021).
- 34. Bhosale, P. R. *et al.* Vascular pancreatic lesions: spectrum of imaging findings of malignant masses and mimics with pathologic correlation. *Abdom Imaging* **38**, 802–817 (2013).
- 35. Öberg, K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg.* **7**, 20–27 (2018).

- 36. Mehrabi, A. *et al.* A Systematic Review of Localization, Surgical Treatment Options, and Outcome of Insulinoma. **43**, (2014).
- 37. Giannis, D. *et al.* Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature.
- 38. Okabayashi, T. Diagnosis and management of insulinoma. *WJG* **19**, 829 (2013).
- 39. Dromain, C. *et al.* Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagnostic and Interventional Imaging* **97**, 1241–1257 (2016).
- 40. Aupperle-Lellbach, H. *et al.* Characterization of 22 Canine Pancreatic Carcinomas and Review of Literature. *Journal of Comparative Pathology* **173**, 71–82 (2019).
- 41. Svensson, E. The incidence of insulinoma in Western Sweden between 2002 and 2019. *aog* (2022) doi:10.20524/aog.2022.0707.
- 42. Teixeira, R. C., Nico, M. M. S. & Ghideti, A. C. Necrolytic Migratory Erythema Associated with Glucagonoma: A Report of 2 Cases. *Clinics* **63**, 267–270 (2008).
- 43. Suwitheecon, O. & Schermerhorn, T. Evaluation of the expression of hexokinase 1, glucokinase, and insulin by canine insulinoma cells maintained in short-term culture. *ajvr* **82**, 110–117 (2021).
- 44. Nikfarjam, M. *et al.* Improved Contemporary Surgical Management of Insulinomas: A 25-year Experience at the Massachusetts General Hospital. *Annals of Surgery* **247**, 165–172 (2008).
- 45. Grant, C. S. Insulinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* **19**, 783–798 (2005).
- 46. Mathur, A., Gorden, P. & Libutti, S. K. Insulinoma. *Surgical Clinics of North America* **89**, 1105–1121 (2009).
- 47. Cleland, N. T., Morton, J. & Delisser, P. J. Outcome after surgical management of canine insulinoma in 49 cases. *Vet Comparative Oncology* **19**, 428–441 (2021).

- 48. Del Busto, I. *et al.* Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma. *Veterinary Internal Medicine* **34**, 1135–1143 (2020).
- 49. Lester, N. V., Newell, S. M., Hill, R. C. & Lanz, O. I. SCINTIGRAPHIC DIAGNOSIS OF INSULINOMA IN A DOG. *Vet Radiology Ultrasound* **40**, 174–178 (1999).
- 50. Harris, M. E., Weatherton, L. & Bloch, C. P. Case Report Rapport de cas. **61**,
- 51. Polton, G. A., White, R. N., Brearley, M. J. & Eastwood, J. M. Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *J of Small Animal Practice* **48**, 151–156 (2007).
- 52. Ducreux, M. *et al.* Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **26**, v56–v68 (2015).
- 53. Petrelli, A., German, A. J., O’Connell, E. M. & Silvestrini, P. Serum insulin concentration in dogs with insulinoma as a clinical marker for presence of metastasis at the time of diagnosis. *Veterinary Internal Medicine* **37**, 1139–1145 (2023).
- 54. Ying, H. *et al.* Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma.
- 55. Skarbek, A., Fouriez-Lablée, V., Dirrig, H. & Llabres-Diaz, F. Confirmed and presumed canine insulinomas and their presumed metastases are most conspicuous in the late arterial phase in a triple arterial phase CT protocol. *Vet Radiology Ultrasound* **64**, 834–843 (2023).
- 56. Mozell, E., Woltering, E. A., Stenzel, P., Rösch, J. & O’Dorisio, T. M. Functional endocrine tumors of the pancreas: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Current Problems in Surgery* **27**, 309–386 (1990).
- 57. Song, X. *et al.* Glucagonoma and the glucagonoma syndrome (Review). *Oncol Lett* (2017) doi:10.3892/ol.2017.7703.
- 58. Ruaux, C. & Carney, P. Gastrinoma, Glucagonoma, and Other APUDomas. in *Clinical Endocrinology of Companion Animals* (ed. Rand, J.) 253–262 (Wiley, 2013). doi:10.1002/9781118997093.ch24.

- 59. Byrne, K. P. Metabolic Epidermal Necrosis-Hepatocutaneous Syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **29**, 1337–1355 (1999).
- 60. Lv, W.-F. *et al.* Imaging features of glucagonoma syndrome: A case report and review of the literature. *Oncology Letters* **9**, 1579–1582 (2015).
- 61. Stacpoole, P. W. A Familial Glucagonoma Syndrome.
- 62. Eldor, R. *et al.* Glucagonoma and the glucagonoma syndrome - cumulative experience with an elusive endocrine tumour: Glucagonoma and the glucagonoma syndrome. *Clinical Endocrinology* **74**, 593–598 (2011).
- 63. Allenspach, K. *et al.* Glucagon-producing neuroendocrine tumour associated with hypoaminoacidaemia and skin lesions. *J of Small Animal Practice* **41**, 402–406 (2000).
- 64. Walczak, R., Paek, M., Uzzle, M., Taylor, J. & Specchi, S. Canine insulinomas appear hyperintense on MRI T2-weighted images and isointense on T1-weighted images. *Vet Radiology Ultrasound* **60**, 330–337 (2019).
- 65. Fathala, A., Al Qahtani, M. H. & Abouzied, M. M. Molecular imaging of a glucagonoma with 18F-FDG PET/CT and 68Ga-DOTATATE PET/CT imaging: A case report and review of the literature. *Radiology Case Reports* **15**, 19–22 (2020).
- 66. Rossi, R. E. *et al.* Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *WJG* **27**, 5890–5907 (2021).
- 67. Hain, E., Coriat, R., Dousset, B. & Gaujoux, S. Prise en charge du gastrinome. *La Presse Médicale* **45**, 986–991 (2016).
- 68. Struthers, J. D., Robl, N., Wong, V. M. & Kiupel, M. Gastrinoma and Zollinger–Ellison syndrome in canids: a literature review and a case in a Mexican gray wolf. *J VET Diagn Invest* **30**, 584–588 (2018).
- 69. Klöppel, G. & Anlauf, M. Gastrinoma – morphological aspects. *Wien Klin Wochenschr* **119**, 579–584 (2007).
- 70. Feldman, M. K. & Gandhi, N. S. Imaging Evaluation of Pancreatic Cancer. *Surgical Clinics of North America* **96**, 1235–1256 (2016).

- 71. Chatzipanagiotou, O. *et al.* All you need to know about gastrinoma today | Gastrinoma and ZOLLINGER-ELLISON syndrome: A thorough update. *J Neuroendocrinology* **35**, e13267 (2023).
- 72. Anlauf, M. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: Distinct clinico-pathological and epidemiological features. *WJG* **12**, 5440 (2006).
- 73. Lee, E. S. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *WJG* **20**, 7864 (2014).
- 74. Gibril, F. Somatostatin Receptor Scintigraphy: Its Sensitivity Compared with That of Other Imaging Methods in Detecting Primary and Metastatic Gastrinomas: A Prospective Study. *Ann Intern Med* **125**, 26 (1996).
- 75. Metz, D. C., Cadiot, G., Poitras, P., Ito, T. & Jensen, R. T. Diagnosis of Zollinger–Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing. *International Journal of Endocrine Oncology* **4**, 167–185 (2017).
- 76. Fukushima, R. *et al.* A Case of Canine Gastrinoma. *J. Vet. Med. Sci.* **66**, 993–995 (2004).
- 77. Öberg, K. Pancreatic Endocrine Tumors. *Seminars in Oncology* **37**, 594–618 (2010).
- 78. Oberkirchner, U., Linder, K. E., Zadrozny, L. & Olivry, T. Successful treatment of canine necrolytic migratory erythema (superficial necrolytic dermatitis) due to metastatic glucagonoma with octreotide. *Veterinary Dermatology* **21**, 510–516 (2010).
- 79. Arnold, R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* **119**, 564–569 (2007).
- 80. Hughes, S. Canine gastrinoma: A case study and literature review of therapeutic options. *New Zealand Veterinary Journal* **54**, 242–247 (2006).

- 81. Falconi, M. *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* **103**, 153–171 (2016).
- 82. Altschul, M. *et al.* Evaluation of somatostatin analogues for the detection and treatment of gastrinoma in a dog. *J of Small Animal Practice* **38**, 286–291 (1997).
- 83. Park, W., Chawla, A. & O'Reilly, E. M. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA* **326**, 851 (2021).
- 84. Dunn, A. *et al.* Computed tomographic features of exocrine pancreatic carcinomas in dogs and cats. *Vet Radiology Ultrasound* vru.13370 (2024) doi:10.1111/vru.13370.
- 85. Yang, J. *et al.* Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review. *Cancer Communications* **41**, 1257–1274 (2021).
- 86. Zhao, Z. & Liu, W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat* **19**, 153303382096211 (2020).
- 87. Burti, S. *et al.* Contrast-enhanced ultrasound features of focal pancreatic lesions in dogs. *Veterinary Record* **191**, e2080 (2022).
- 88. Smith, S. L. & Rajan, P. S. Imaging of pancreatic adenocarcinoma with emphasis on multidetector CT. *Clinical Radiology* **59**, 26–38 (2004).
- 89. Motosugi, U. *et al.* Detection of Pancreatic Carcinoma and Liver Metastases with Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging: Comparison with Contrast-enhanced Multi-Detector Row CT. *Radiology* **260**, 446–453 (2011).
- 90. Villalobos, A. & Kaplan, L. *Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the Human-Animal Bond*. (Wiley, Hoboken, NJ, 2018).
- 91. Dudley, B. & Brand, R. E. Pancreatic Cancer Surveillance and Novel Strategies for Screening. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* **32**, 13–25 (2022).
- 92. Hanada, K. *et al.* Effective screening for early diagnosis of pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* **29**, 929–939 (2015).

- 93. Dennis, M. M. *et al.* Hyalinizing Pancreatic Adenocarcinoma in Six Dogs. *Vet Pathol* **45**, 475–483 (2008).
- 94. Larson, M. M. Ultrasound Imaging of the Hepatobiliary System and Pancreas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **46**, 453–480 (2016).
- 95. Zhang, L., Sanagapalli, S. & Stoita, A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *WJG* **24**, 2047–2060 (2018).
- 96. Rhee, H. & Park, M.-S. The Role of Imaging in Current Treatment Strategies for Pancreatic Adenocarcinoma. *Korean J Radiol* **22**, 23 (2021).
- 97. Brand, R. E. *et al.* Detection of Early-Stage Pancreatic Ductal Adenocarcinoma From Blood Samples: Results of a Multiplex Biomarker Signature Validation Study. *Clin Transl Gastroenterol* **13**, e00468 (2022).
- 98. Schmidt, C. M. *et al.* Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas in the United States: Prognostic Factors and Comparison to Ductal Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery* **12**, 2078–2086 (2008).
- 99. Javadi, S. *et al.* Imaging findings of recurrent pancreatic cancer following resection. *Abdom Radiol* **43**, 489–496 (2018).
- 100. Muhlbauer, M. C. & Kneller, S. K. Radiography of the Dog and Cat.
- 101. Atlas of Small Animal Ultrasonography (2nd Edition) PENNINCK.pdf.
- 102. Vanderperren, K. *et al.* Description of the use of contrast-enhanced ultrasonography in four dogs with pancreatic tumours. *J of Small Animal Practice* **55**, 164–169 (2014).
- 103. *Diagnostic MRI in Dogs and Cats*. (CRC Press, Boca Raton, 2018).
- 104. Marolf, A. J. Computed Tomography and MRI of the Hepatobiliary System and Pancreas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **46**, 481–497 (2016).
- 105. Buishand, F. O., Vilaplana Grosso, F. R., Kirpensteijn, J. & Van Nimwegen, S. A. Utility of contrast-enhanced computed tomography in the evaluation of canine insulinoma location. *Veterinary Quarterly* **38**, 53–62 (2018).

- 106. Choi, S.-Y., Choi, H.-J., Lee, K.-J. & Lee, Y.-W. Establishment of optimal scan delay for multi-phase computed tomography using bolus-tracking technique in canine pancreas. *The Journal of Veterinary Medical Science* **77**, 1049–1054 (2015).
- 107. Mattoon, J. S., Slovak, J. E. & Sellon, R. K. Pancreas. in *Small Animal Diagnostic Ultrasound* 461–490 (Elsevier, 2021). doi:10.1016/B978-0-323-53337-9.00020-4.
- 108. *Body MDCT in Small Animals: Basic Principles, Technology, and Clinical Applications*. (Springer International Publishing, Cham, 2017). doi:10.1007/978-3-319-46904-1.
- 109. Noone, T. C., Hosey, J., Firat, Z. & Semelka, R. C. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **19**, 195–211 (2005).
- 110. Zamboni, G. A., Ambrosetti, M. C., D'Onofrio, M. & Pozzi Mucelli, R. Ultrasonography of the Pancreas. *Radiologic Clinics of North America* **50**, 395–406 (2012).
- 111. Masciocchi, M. Pancreatic Imaging. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **46**, 761–781 (2017).
- 112. Faccioli, N., Crippa, S., Bassi, C. & D'Onofrio, M. Contrast-Enhanced Ultrasonography of the Pancreas. *Pancreatology* **9**, 560–566 (2009).
- 113.
- 114. Zimmer, T. *et al.* Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* **39**, 562–568 (1996).
- 115. Proye, C. *et al.* Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery* **124**, 1134–1144 (1998).
- 116. Wangermez, M. Endoscopic ultrasound of pancreatic tumors. *Diagnostic and Interventional Imaging* **97**, 1287–1295 (2016).

- 117. Lee, L., Ito, T. & Jensen, R. T. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. *Expert Review of Anticancer Therapy* **18**, 837–860 (2018).
- 118. Heyn, C., Sue-Chue-Lam, D., Jhaveri, K. & Haider, M. A. MRI of the pancreas: Problem solving tool. *Magnetic Resonance Imaging* **36**, 1037–1051 (2012).
- 119. Guo, C. *et al.* Pancreatic neuroendocrine neoplasms at magnetic resonance imaging: comparison between grade 3 and grade 1/2 tumors. *OTT Volume* **10**, 1465–1474 (2017).
- 120. McAuley, G. *et al.* Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clinical Radiology* **60**, 1039–1050 (2005).
- 121. Balci, N. C. & Semelka, R. C. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms. *European Journal of Radiology* **38**, 113–119 (2001).
- 122. Fidler, J. L. *et al.* Preoperative Detection of Pancreatic Insulinomas on Multiphasic Helical CT. *American Journal of Roentgenology* **181**, 775–780 (2003).
- 123. Lipp, R. W. & Leb, G. Scintigraphic Long-Term Follow-Up of a Patient With Metastatic Glucagonoma.
- 124. GRESZE *et al.* Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Eur J Nucl Med* **21**, 1191–1197 (1994).
- 125. Vandersteen, P. R. A clinicopathologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. **12**, (1985).
- 126. Chu, L. C., Goggins, M. G. & Fishman, E. K. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer J* **23**, 333–342 (2017).
- 127. Zhou, B. *et al.* Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going? *Intl Journal of Cancer* **141**, 231–241 (2017).

Annexes

	Néoplasie endocrinienne multiple de type 1	Maladie de Von-Hippel-Lindau	Neurofibromatose de type 1	Sclérose tubéreuse complexe	Prédisposition à l'apparition de métastases
Inactivation du gène :	NEM1 sur le chromosome 11	VHL	NF1	TSC2	
Implication génomique :	Inhibition de PI3K/mTOR Activation des gènes BRCA1 et RAD51				
Mutation sur les gènes :	DAXX/ATRAX stabilisant les télomères				DAXX – DMD – SETD2 – ATRX – CREBBP

Annexe 1.1 : Rôles de différents gènes dans l'apparition de néoplasies neuroendocrines multiples et dans l'apparition de métastases^{10,16,17}.

	Réparation de l'ADN			Remodelage de la chromatine				Altération des télomères		Modification des voies de signalisation PI3K/mTOR	
Gènes impliqués	MUTYH	CHEK2	BRCA2	MLL3	STED2	ARID1A	SMARCA4	TERT	DAXX/ATRAX	PTEN	TSC1
Fréquence d'implication	5%	2%	NI	NI					40-50%	7%	1%

Annexe 1.2 : Rôles et pourcentage d'apparition de différentes mutations dans l'apparition de néoplasies neuroendocrines sporadiques^{10,16,17}.

Annexe 1 : Rôles des gènes et pourcentages d'apparition de mutations dans le cadre de la prédisposition aux tumeurs neuroendocrines multiples et sporadiques.

Les éléments cellulaires présent dans l'environnement tumoral sont majoritairement des cellules mésenchymateuses (cellules étoilées pancréatiques ou fibroblastes) mais sont aussi présents des vaisseaux sanguins et des nerfs.

Les fibroblastes sont les cellules qui sécrètent des facteurs de croissances hépatocytaires permettant l'envahissement tumoral à distance.

De plus, les cellules étoilées (CE) produisent une grande quantité de protéines de la MEC (surtout du collagène) ainsi que des médiateurs de l'inflammation tels que TGF qui favorise la fibrose.

Une relation synergique a été démontrée in vitro entre les CE et les cellules pancréatiques car les CE favorisent la croissance et l'envahissement tumoral alors que les cellules pancréatiques tumorales activent les CE ce qui est finalement responsable d'un rétrocontrôle positif menant à une certaine malignité du cancer. De plus, il a été prouvé in vitro que le stroma tumoral a un rôle dans la résistance à la chimiothérapie²⁶.

La migration cellulaire via les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques est permise, entre autres, par la présence de métalloprotéases de la matrice (MMP) via leurs effets de dégradation des cellules de la membrane basale. Les MMP ont été retrouvés comme étant fortement sécrétés dans le stroma tumoral des cancers pancréatiques. D'autres protéases telles que l'urokinase activateur de plasminogène (uPA) ainsi que l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA) ont montré un effet dans la migration des cellules tumorales. En effet, in vitro, diminuer les concentrations en tPA et en uPA dans le stroma tumoral mène à une moindre diffusion des cellules pancréatiques tumorales^{18,26}.

Dans la MEC, la présence de décorine est corrélée avec l'expression de MCP (protéine chimioattirante des monocytes) responsable de la présence d'un grand taux de macrophages. Ces macrophages sécrètent des interleukines dont l'IL1 qui diminue l'adhérence des cellules tumorales pancréatiques à la laminine (et donc à la MEC) ce qui leur permet d'être plus motile et donc de métastaser. La sécrétion d'IL6 permet aussi l'activation des cellules étoilées productrices de TGF activateur des CE^{18,26}.

Certaines protéines et cytokines comme l'IL-6, les D dimères ou encore la protéine C réactive (CRP) sont produites en quantité plus importantes chez les animaux vieillissants. Les D dimères sont des produits de la fibrinolyse et la CRP est une protéine produite par le foie. Ces cytokines sont produites en quantité augmentée lors d'inflammation en cas d'ostéoarthrose chez les animaux âgés par exemple. Les cancers induisent une activation de relargage de ces cytokines telle que le TNF-alpha ou la cachexine qui est responsable d'un état de stimulation du métabolisme et donc de la cachexie. TNF-alpha, IL-6, les D dimères et la CRP voient aussi leur concentration augmenter en cas d'inflammation, d'infection, de cancer, de thromboembolie ou de maladie aiguë⁹⁰.

Ainsi, ces facteurs semblent être responsable du taux de mortalité cancéreux élevé présent chez les animaux âgés et gériatriques. Le dosage de ces cytokines et protéines pourrait ainsi être utilisé en facteur pronostic chez les animaux cancéreux⁹⁰.

De nouvelles recherches ont montré comment les récepteurs aux cellules immunitaires T, nommé récepteurs PD-1 qui devraient permettre la destruction des cellules tumorales, sont détruit par deux ligands : PD-L1 et PD-L2 présents à la surface des cellules cancéreuses. De plus, les cellules cancéreuses détruisent les médiateurs cytotoxiques des cellules T qui seraient normalement responsables de la mort des cellules cancéreuses. Ainsi, la présence de cellules cancéreuses dans un organes crée un environnement immunosuppresseur favorable à la croissance tumorale⁹⁰.

Annexe 2 : Détails du microenvironnement cellulaire et moléculaire présent lors de néoplasies pancréatiques.

Hypoglycémie chronique chez l'Homme ^{9,37}	Hypoglycémie chronique chez le chien ^{9,37}	Hyperglucagonémie chez l'Homme ^{20,56}	Erythème nécrolytique migrant chez le chien ^{58,59}	Hypergastrinémie chez l'Homme ^{10,66}	Hypergastrinémie chez le Chien ^{9,68}
Artéfact de laboratoire	Artéfact de laboratoire	Insuffisance rénale	Pemphigus folicé	Gastrite atrophique (dû à H.Pylori ou non)	Insuffisance rénale
Iatrogène (meglitinide, sulfonurée, insuline)	Iatrogène	Diabète sucré	Dermatose répondant au Zinc	Obstruction à la vidange gastrique (sténose, masse, volvulus...)	Obstruction à la vidange gastrique (sténose, masse, volvulus...)
Insuffisance rénale	Hypoglycémie juvénile	Sepsis	Dermatose alimentaire	Insuffisance rénale	Hypochlorémie
Atteinte hépatique (insuffisance, shunt...)	Déficiences en enzymes congénitales	Acromégalie	Dermatophytose	Surfonctionnement congénital des cellules G antrales	Gastrite atrophique
Sepsis	Hypoglycémie du chien de chasse	Cirrhose	Folliculite bactérienne	Résection intestinale massive	Gastrite chronique
Hypocorticisme	Atteinte hépatique (insuffisance, shunt...)	Insuffisance hépatique	Nécrose épidermique toxique	Gastrinome	Affection hépatique
Maladie auto-immune (lupus érythémateux, myélome multiples)	Sepsis	Maladie de Cushing	Lupus érythémateux		Entéropathie immunoproliférative de Basenji
Toxique	Polycythémie	Hyperglucagonémie familiale	Glucagonome		Iatrogène
	Tumeur non pancréatique (carcinome hépatique, leiomyosarcome)	Maladie de Mahvash			Gastrinome
	Hypoadrénocorticisme	Shunt systémique porto			
	Toxique	Glucagonome			
	Hyperthyroïdisme				

Annexe 3 : Diagnostics différentiels de l'hypoglycémie chronique (autre que l'insulinome) chez le chien et chez l'Homme, de l'hyperglucagonémie chez l'Homme, de l'érythème nécrolytique migrant chez le chien et de l'hypergastrinémie chez l'Homme ainsi que chez le chien.

Généralement, chez l'Homme, la concentration en gastrine dépasse les 500⁵⁶-1000²⁰ pg/mL (valeur usuelle 100 pg/mL) et si, simultanément, le pH est inférieur à 2^{12,20,71,79,81}, le diagnostic de gastrinome est établi.

Cependant, 40-50%^{20,56} des patients disposent d'une concentration en gastrine moyenne (entre 100 et 500 pg/mL) et nécessitent donc un test à la sécrétine afin d'avancer sur le diagnostic. Ce test correspond à une mesure de la gastrinémie suite à l'injection de sécrétine (2 à 4 U/kg par voie intraveineuse sur 1 minute)¹⁰. Chez le chien, le dosage de gastrine est réalisé à t0, t+2 min, t+5, t+10 min, t+15 min, t+20min et t+30 minutes après l'injection⁷⁶. Une augmentation de 200 pg/L ou un doublement de la concentration basale en gastrine est indicateur de la présence d'un gastrinome^{20,58}. La sensibilité de ce test n'étant que de 85%⁷⁹ malgré une spécificité de 100%¹⁰, on peut toujours passer à côté d'un gastrinome mais il permet d'exclure d'autres causes d'hypergastrinémie. En effet, la sécrétine permet de stimuler les cellules tumorales du gastrinome, produisant donc la gastrine tout en inhibant les cellules G physiologiques.

Ainsi, en cas de négativité du test à la sécrétine mais de doute épidémioclinique fort, un test au calcium peut ensuite être réalisé^{10,76}. Il faut donc injecter 2 mg/kg de gluconate de calcium IV et ensuite réaliser une prise de sang à t+15, 30, 60, 90 et 120 min. Pour ce test, une augmentation de 50% de la gastrinémie ou de 396 pg/mL est évocatrice de gastrinome cependant la sensibilité et la spécificité de ce test sont moins bonnes que pour le test à la sécrétine ce qui explique son utilisation uniquement en seconde intention^{10,76,79}.

Chez le chien⁵⁸, le test à la sécrétine s'organise par une injection intraveineuse de 2 à 4 U/kg de sécrétine suivi de prise de sang à t0, +2, +5, +10, +20 min afin d'évaluer la gastrinémie. Un doublement de la gastrinémie ou une augmentation de 200 pg/L est en faveur d'un gastrinome⁵⁸.

Annexe 4 : Résumé des méthodes de diagnostics biochimique du gastrinome et explication des protocoles de dosages.

	Inhibiteur de la pompe à proton chez l'Homme			Inhibiteur de la pompe à proton chez le chien		Antihistaminique H2 chez le chien	
Mode d'action	Inhibition de la pompe H ⁺ /K ⁺ /ATPase bloquant la sécrétion d'acide gastrique						
Molécules disponibles	Oméprazole Rabéprazole	Pantoprazole Esomeprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Famotidine	Ramitidine	
Doses	30 mg/kg/j BID	60 mg/kg/j BID	22,5 mg/kg/j BID	1 mg/kg SID	0,5 – 1 mg/kg SID	2 mg/kg SID	
Acidité gastrique visée pour les patients ayant un estomac physiologique	Avant l'ingestion de la seconde dose : 10 mEq/H			NI	NI		
Acidité gastrique visée pour les patients ayant subis des résections gastriques	Avant l'ingestion de la seconde dose : 5 mEq/H			NI	NI		
Délai avant la résolution des ulcères	2 semaines dans 60% des cas			NI	NI		
	4 semaines dans 90 à 100% des cas			NI	NI		
Effets secondaires	Carence en vitamine B12, en calcium ou en fer rapportées mais peu étudiées Dysbioses			Dysbioses	Baisse d'appétit, diarrhée, vomissements		Œdème des glandes mammaires

Annexe 5 : Détails de l'utilisation des inhibiteurs de la pompes à protons chez le chiens et chez l'Homme ainsi que des antihistaminique H2 chez le chien dans le traitement médical des gastrinomes.^{3,10,12,58,66,68,71,81}

Les principaux gènes qui subissent des mutations et qui sont en lien avec l'apparition de PDAC chez l'Homme sont des gènes ayant des rôles sur :

- L'activation d'oncogène (la mutation KRAS a été retrouvée dans plus de 90%² des cancers pancréatiques et modifie les chemins de signalisation).
- L'inactivation de gènes régulant les tumeurs (TP53 présent dans 50 à 74% des PDAC, p16/CDKN2A ou SMAD4 présents dans 46 à 60% des cas)¹²⁷.
- L'inactivation de gènes de régulation du génomes / de la réparation de l'ADN (hMLH1, MSH2, BRCA et ATM)^{54,83}.

De plus, moins de 10% de ces mutations sont héréditaires de la lignée germinale et 80% sont des mutations sporadiques arrivant à cause de facteurs prédisposant explicités ci-dessus^{52,83}.

En terme de chronologie, la mutation du gène KRAS apparaît en premier dans le développement de PDAC ce qui active des oncogènes permettant la progression des lésions de PanIN^{10,14,54,83,86}. Suite à cela, d'autres mutations apparaissent comme dans les gènes CDKN2A, TP53 et/ou SMAD4 ce qui inhibe la régulation tumorale^{14,54}.

Des mutations du gène KRAS sont souvent rapportées dans l'apparition de PanIN 1 tandis que des mutations inactivatrices sur p16 sont souvent reliées à des PanIN2 et on retrouve régulièrement des mutations sur SMAD 4 et TP53 lors de lésion PanIN 3⁹².

De plus, l'activation de voies de signalisations telles que TGF-B, JAK, STAT, MAPK, TLRs... pourrait contribuer à la transformation maligne des cellules durant une pancréatite chronique vers un stade tumoral mais le mécanisme n'est pas encore élucidé^{85,127}.

Enfin, d'autres gènes (TGF = Tumor Growth Factor par exemple) moins spécifiques sont en lien avec la différenciation tumorale et le développement de PDAC²⁶.

En effet, TGF est responsable de la fibrose pancréatique lors des pancréatites chroniques qui sont aussi connues comme étant des lésions précurseurs de PDAC. TGF stimule aussi l'angiogénèse, facilite l'échappement du système immunitaire, stimule la création de la MEC et active les cellules étoilées. La surexpression de TGF induit une réponse desmoplastique in vitro et in vivo²⁶.

Annexe 6 : Mutation somatiques et germinales expliquant les étapes d'apparition d'un adénocarcinome pancréatique chez l'Homme.