



HAL
open science

L'insulinome chez le chien : étude rétrospective de 22 cas rencontrés au CHUVA entre 2006 et 2017, étude descriptive et analyse de la survie

Joséphine Roels

► To cite this version:

Joséphine Roels. L'insulinome chez le chien : étude rétrospective de 22 cas rencontrés au CHUVA entre 2006 et 2017, étude descriptive et analyse de la survie. Médecine vétérinaire et santé animale. 2018. dumas-04945589

HAL Id: dumas-04945589

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04945589v1>

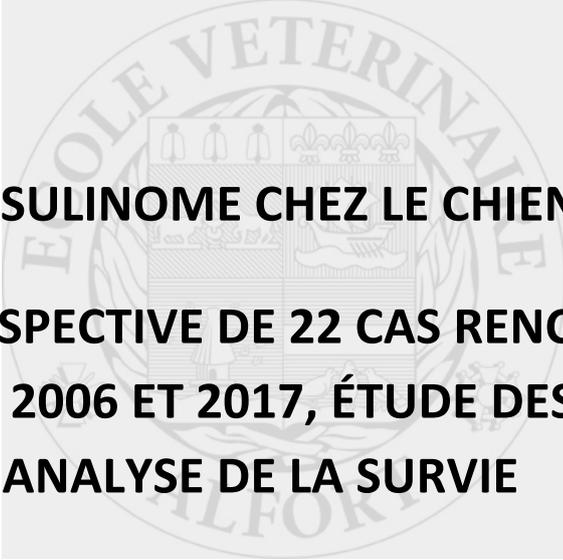
Submitted on 13 Feb 2025

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.

Copyright

Année 2018



**L'INSULINOME CHEZ LE CHIEN :
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 22 CAS RENCONTRÉS AU
CHUVA ENTRE 2006 ET 2017, ÉTUDE DESCRIPTIVE ET
ANALYSE DE LA SURVIE**

THÈSE

Pour le Jeudi 25 Octobre 2018

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 25 Octobre 2018

par

Joséphine, Charlotte ROELS

JURY

Président : Pr. Thibaud DAMY

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

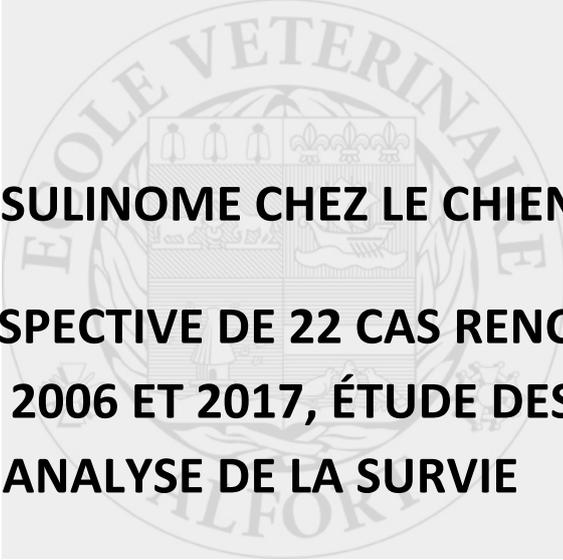
Directeur : Ghita BENCHEKROUN

Maître de conférences en médecine interne à l'ENVA

Assesseur : Mathieu MANASSERO

Maître de conférences en chirurgie à l'ENVA

Année 2018



**L'INSULINOME CHEZ LE CHIEN :
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 22 CAS RENCONTRÉS AU
CHUVA ENTRE 2006 ET 2017, ÉTUDE DESCRIPTIVE ET
ANALYSE DE LA SURVIE**

THÈSE

Pour le Jeudi 25 Octobre 2018

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 25 Octobre 2018

par

Joséphine, Charlotte ROELS

Née le 17 Novembre 1993 à Fréjus (Var)

JURY

Président : Pr. Thibaud DAMY

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Ghita BENCHEKROUN

Maître de conférences en médecine interne à l'ENVA

Assesseur : Mathieu MANASSERO

Maître de conférences en chirurgie à l'ENVA

Liste des membres du corps enseignant



Directeur : Pr Christophe Degueurce
Directeur des formations : Pr Henry Chateau
Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin
Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Élevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC) Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

<p>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Dr Verwaerde Patrick, Maître de conférences (convention EnvT) <p>Unité pédagogique de clinique équine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Audigié Fabrice - Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Herout Valentin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespouhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cléro Delphine, Maître de conférences - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelman Nicolas, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique* <p>Discipline : cardiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chetboul Valérie <p>Discipline : ophtalmologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Pignon Charty, Praticien hospitalier
--	---

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP) Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Augustin Jean-Christophe* - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Carlier Vincent <p>Unité pédagogique de maladies règlementées, zoonoses et épidémiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de reproduction animale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Ponter Andrew - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
--	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP) Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagree Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences * <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Bellier Sylvain* - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier - Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Épidémiologie) - Dr Marniac Geneviève, Maître de conférences 	<p>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Véronica, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Kohlhauser Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* <p>Discipline : éducation physique et sportive</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. Philips Pascal, Professeur certifié
--	--

* responsable d'unité pédagogique

Professeurs émérites :

Mmes et MM. : Bénét Jean-Jacques, Chermette René, Combrisson Hélène, Enriquez Brigitte, Niebauer Gert, Panthier Jean-Jacques, Paragon Bernard.

REMERCIEMENTS

Au Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
hommage respectueux.

**Au Docteur Ghita Benchekroun,
Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,**

A l'origine de ce travail,
Pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa confiance et son soutien.
Toute ma reconnaissance.

**Au Docteur Mathieu Manassero,
Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,**

Pour ses conseils avisés au cours des relectures.
Pour m'avoir fait l'honneur d'être assesseur de cette thèse.
Sincères remerciements.

**Au Docteur Edouard Reyes Gomez,
Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,**

Pour son aide précieuse dans la rédaction de cette thèse.
Pour sa disponibilité.
Remerciements respectueux.

A ma famille, à qui je dois tant,
A Maman, à Morgane et à Grégoire qui m'ont permis d'être ce que je suis aujourd'hui, qui
m'ont encouragé, porté, (supporté) et guidé. Parce que vous êtes vrais et que l'amour que
nous partageons est immense.

A mes amis pour leur soutien sans faille, pour leur joie de vivre.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES ILLUSTRATIONS	5
INTRODUCTION	9
PARTIE I.	11
RAPPELS PHYSIOLOGIQUES, INSULINE, PANCREAS ET HOMEOSTASIE GLYCEMIQUE	11
1. INSULINE : PRESENTATION DE LA MOLECULE, REGULATION DE SA SECRETION ET FONCTION BIOLOGIQUE	13
1.1. Structure moléculaire de l'insuline.....	13
1.2. Biosynthèse de la molécule d'insuline.....	14
1.3. Sécrétion : régulation, induction, exocytose	15
1.3.1. Cinétique de sécrétion	15
1.3.2. Catabolisme de l'insuline	16
1.3.3. Contrôle de la sécrétion d'insuline	16
1.3.4. Régulation hormonale	17
1.3.5. Régulation nerveuse	17
1.3.6. Mécanisme cellulaire de sécrétion	18
1.4. Actions biologiques de l'insuline	21
1.4.1. Action sur le métabolisme glucidique.....	21
1.4.2. Action sur le métabolisme lipidique	21
1.4.3. Action sur le métabolisme protidique	22
1.4.4. Action sur les métabolismes minéraux.....	22
1.4.5. Action sur la réponse immunitaire et inflammatoire	22
2. HOMEOSTASIE GLYCEMIQUE	24
2.1. Sources d'apport du glucose et son utilisation.....	24
2.1.1. En phase post-prandiale	24
2.1.2. Lors d'une période de jeûn raisonnable	25
2.2. Régulation neuro-hormonale	27
2.2.1. Réponse hormonale.....	27
2.2.2. Réponse du système nerveux autonome	28
3. TOPOGRAPHIE, RAPPELS ANATOMIQUES ET DONNEES HISTOLOGIQUES SUR LE PANCREAS	30
3.1. Topographie et anatomie descriptive de l'organe	30
3.1. Données histologiques et fonctionnelles	33
3.1.1. Structure histologique générale	33
3.1.2. Le pancréas exocrine	34
3.1.3. Le pancréas endocrine.....	34
PARTIE II.	37
L'INSULINOME, REVUE DE LA LITTERATURE	37
1. ETIOLOGIE DE L'INSULINOME	39
1.1. Lésions responsables et potentiel métastatique.....	39
1.2. Localisation lésionnelle.....	41
1.3. Apparence macroscopique.....	41
1.4. Caractéristiques histopathologiques	42
2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	45
2.1. Age apparition	45
2.2. Sexe	45
2.3. Prévalence et prédisposition raciale	45
3. PRESENTATION CLINIQUE	45
3.1. Physiopathologie de l'insulinome.....	45
3.2. Modalités d'apparition des signes cliniques.....	47
3.3. Signes neurologiques.....	47
3.3.1. Circonstances d'apparition	47

3.3.2.	Signes nerveux centraux.....	47
3.3.3.	Signes nerveux périphériques.....	50
3.4.	Autres signes cliniques	50
3.5.	Évolution vers la forme chronique	51
4.	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE.....	51
4.1.	Diagnostic différentiel d'une atteinte neuromusculaire et d'une hypoglycémie.....	51
4.2.	Examens d'orientation	53
4.3.	Confirmation d'une hypoglycémie	54
4.4.	Confirmation de l'hyperinsulinémie	54
4.4.1.	Dosage de l'insuline sérique	54
4.4.2.	Intérêt des ratios insuline : glucose	56
4.4.3.	Autres méthodes	56
4.5.	Localisation lésionnelle et bilan d'extension par examen d'imagerie	56
4.5.1.	Radiographie abdominale et thoracique	57
4.5.2.	Échographie abdominale conventionnelle	57
4.5.3.	Endoscopie de contraste	58
4.5.4.	Échographie abdominale de contraste.....	59
4.5.5.	Examen tomодensitométrique (dynamic computed tomography : DCT et multi-phase)	61
4.5.6.	Scintigraphie (single photon emission computed tomography : SPECT)	63
5.	TRAITEMENT DE L'INSULINOME	66
5.1.	Traitement médical	66
5.1.1.	Lors de crise hypoglycémique.....	66
5.1.2.	Traitement médical au long terme	67
5.1.3.	Autres alternatives.....	68
5.2.	Traitement chirurgical	71
5.2.1.	Indications opératoires.....	71
5.2.2.	Préparation pré-opératoire	71
5.2.3.	Temps chirurgical.....	72
6.	PRONOSTIC.....	81
6.1.	En fonction des données épidémiologiques.....	81
6.2.	En fonction du traitement instauré	82
6.3.	En fonction des conditions post-opératoires	83
6.4.	A l'aide de marqueurs d'agressivité de la lésion	83
PARTIE III.		85
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 22 CAS RENCONTRES AU CHUVA ENTRE JANVIER 2006 ET DECEMBRE 2017.....		85
1.	CONTEXTE DE L'ETUDE.....	87
2.	OBJECTIFS DE L'ETUDE	87
3.	MATERIEL ET METHODES.....	87
3.1.	Population d'étude	88
3.1.1.	Critères de non inclusion :	88
3.1.2.	Critères d'exclusion :	88
3.2.	Méthode d'étude des dossiers	88
3.3.	Récoltes des informations	88
3.3.1.	Données relatives au patient.....	88
3.3.2.	Analyses sanguines	89
3.4.	Examen d'imagerie	90
3.4.1.	Examen échographique	90
3.4.2.	Examen tomодensitométrique et scintigraphie	91
3.5.	Traitement médical et chirurgical.....	91
3.6.	Données relatives au suivi	91
3.6.1.	Analyse de la rémission clinique.....	91
3.6.2.	Analyse de survie	91
3.7.	Méthode d'analyse des données.....	92
4.	RESULTATS DE L'ETUDE SUR 22 CAS	93
4.1.	Données épidémiologiques de la population étudiée	93
4.1.1.	Race et format du chien.....	93

4.1.2.	Sexe et statut stérilisé.....	94
4.1.3.	Age d'apparition des symptômes	95
4.1.4.	Circonstances de prise en charge au CHUVA.....	96
4.2.	Données cliniques.....	96
4.3.	Diagnostic de la tumeur insulino-sécrétante.....	98
4.3.1.	Examens d'orientation.....	98
4.3.2.	Diagnostic de l'hyperinsulinémie.....	99
4.3.3.	Recherche de lésions compatibles avec un insulinome par imagerie médicale.....	101
4.4.	Traitement de l'insulinome	103
4.4.1.	Traitement médical ou traitement chirurgical.....	103
4.4.2.	Traitement médical.....	104
4.4.3.	Traitement chirurgical	104
4.5.	Rémission clinique	106
4.6.	Analyse de survie sur 22 chiens.....	106
4.6.1.	Analyse de survie tout traitement confondu.....	106
4.6.2.	Analyse de survie lors de traitement chirurgical	111
5.	<i>DISCUSSION</i>	114
5.1.	Épidémiologie	114
5.2.	Présentation clinique.....	115
5.3.	Diagnostic	116
5.3.1.	Examen d'orientation et mise en évidence de l'hypoglycémie	116
5.3.2.	Examens diagnostiques	116
5.4.	Traitement.....	118
5.5.	Analyse de survie.....	119
5.5.1.	Selon les paramètres biologiques.....	119
5.5.2.	Selon la durée d'évolution des symptômes.....	120
5.5.3.	Selon l'identification de métastases à l'examen d'imagerie.....	120
5.5.4.	Selon le traitement prodigué.....	120
5.5.5.	Lors de traitement chirurgical.....	122
6.	<i>LIMITES DE L'ETUDE</i>	124
	CONCLUSION	125
	BIBLIOGRAPHIE.....	127

LISTE DES ABREVIATIONS

ARN	Acide RiboNucléique
GLP-1	Glucagon-like-peptide 1
GIP	Gastric inhibitory peptide)
NADH	Nicotinamide Adénine DiNucléotide
NADPH	Nicotinamide Adénine DiNucléotide Phosphate
ATP	Adénosine TriPhosphate
IP3	Inositol TriPhosphate
IRS-1	Insulin Receptor Substrat
PI-3kinases	Phosphatidyl-Inositol-3 kinases (PI-3kinases)
MAP kinases	Mitogen Activated Protein kinases
PEPCK	phosphoénolpyruvate carboxykinase
TNF α	Tumor Necrosis Factor
GH	Growth factor : hormone de croissance
ACTH	Adrénocorticotrophine
IGF	Insulin Growth Factor
PP	Polypeptide Pancréatique
SNC	Système Nerveux Central
ALAT	ALanine Amino-Transférases
ASAT	ASpartate Amino-Transférases
EDTA	Acide éthylène Diamine Tétra-Acétique
IDH	Insuline Degrading Hormone
AIGR	Amended Insuline : Glucose Ratio : ratio insuline/glucose modifié
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
CT	Computed Tomography
DP CTA	Dual Phase Computed Tomography Angiography
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
CRI	Continued Rate Infusion
BM	Bleu de Méthylène
SpecCPL	Canine pancreatic specific lipase
cPLI	Lipase pancréatique Canine
TSM	Temps de Survie Median
IQR	InterQuartil Range, Ecart interquartile

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

- FIGURE 1 : Structure de la molécule d'insuline humaine d'après (Robben *et al.*, 2006)
- FIGURE 2 : Synthèse de l'insuline depuis ses précurseurs d'après (Hall et Guyton, 2011)
- FIGURE 3 : Sécrétion bi-phasique de l'insuline lors de stimulus prolongé (ici une glycémie > 20mM) d'après (Magnan et Ktorza, 2005)
- FIGURE 4 : Action des hormones pancréatiques sur la sécrétion d'insuline d'après (Nelson, 2015)
- FIGURE 5 : Innervation d'un îlot de Langerhans (cellules A : glucagon ; cellules B : insuline ; cellules D : somatostatine ; PP : cellules à PP) d'après (Magnan et Ktorza, 2005)
- FIGURE 6 : Stimulation de la sécrétion d'insuline dans les cellules β pancréatiques d'après d'après (Hall et Guyton, 2011)
- FIGURE 7 : Structure du récepteur à activité tyrosine kinase de l'insuline et effets induits lors de la fixation d'après (Hall et Guyton, 2011)
- FIGURE 8 : Actions biologiques et régulation physiologique de la glycémie d'après (Stockham et Scott, 2008)
- FIGURE 9 : Voies métaboliques à l'origine de la transformation du glucose d'après (Cunningham's et Klein, 2013)
- FIGURE 10 : Régulation neuro-hormonale lors d'une situation d'hypoglycémie d'après (Hall et Guyton, 2011 ; Nelson, 2015)
- FIGURE 11 : Système conducteur et rapports anatomiques du pancréas chez le chien d'après (Tobias, 2017)
- FIGURE 12 : Vascularisation artérielle du pancréas chez le chien d'après (Tobias, 2017)
- FIGURE 13 : Aspect histologique d'un pancréas sain de chien
- FIGURE 14 : Schéma de l'organisation du parenchyme glandulaire pancréatique d'après (Hall et Guyton, 2011)
- FIGURE 15 : Aspect histologique d'un insulinome de chien
- FIGURE 16 : Immunomarquage anti-insuline sur un insulinome de chien
- FIGURE 17 : Répartition des principaux signes cliniques rapportés sur un ensemble de 270 cas (Caywood *et al.*, 1988 ; Dunn *et al.*, 1993a ; Robben *et al.*, 1997 ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Madarame *et al.*, 2009 ; Feldman et Nelson, 2015)
- FIGURE 18 : Adaptation des transporteurs du glucose lors d'hypoglycémie chronique d'après (Nelson, 2015)
- FIGURE 19 : Technique de suture-fracture d'après (Hedlund *et al.*, 2007)
- FIGURE 20 : Technique de dissection-ligature d'après (Hedlund *et al.*, 2007)
- FIGURE 21 : Principe de suture mécanique par agrafeuse TA d'après (Tobias, 2017)
- FIGURE 22 : Répartition des formats de 20 chiens de l'étude
- FIGURE 23 : Répartition des sexes et statut stérilisé/entier des 22 chiens de l'étude
- FIGURE 24 : Répartition des 22 chiens de l'étude en fonction de l'âge d'apparition des symptômes
- FIGURE 25 : Répartition des principaux symptômes observés chez 14 chiens de l'étude
- FIGURE 26 : Répartition de 20 chiens de l'étude selon la sévérité de l'hypoglycémie
- FIGURE 27 : Répartition des valeurs d'insulinémie moyenne chez 19 chiens de l'étude
- FIGURE 28 : Répartition de 19 chiens de l'étude selon la sévérité de l'hyperinsulinémie
- FIGURE 29 : Répartition des examens d'imagerie combinés réalisés chez les chiens de l'étude
- FIGURE 30 : Répartition des lésions observées chez 19 chiens de l'étude selon le type d'examen d'imagerie réalisé

- FIGURE 31 : Courbe de survie générale des 22 chiens inclus dans l'étude
- FIGURE 32 : Courbe de survie selon la valeur de glycémie chez 20 chiens
- FIGURE 33 : Courbe de survie selon la valeur d'insulinémie chez 19 chiens
- FIGURE 34 : Courbe de survie selon la durée d'évolution des symptômes chez 21 chiens
- FIGURE 35 : Courbe de survie selon la présence de métastases à l'examen d'imagerie sur 16 chiens
- FIGURE 36 : Courbe de survie selon le traitement prodigué (médical vs chirurgical) sur 22 chiens
- FIGURE 37 : Courbe de survie selon la localisation tumorale lors de la chirurgie sur 9 chiens
- FIGURE 38 : Courbe de survie selon la présence de métastases lors de la chirurgie sur 9 chiens
- FIGURE 39 : Courbe de survie selon le traitement médical seul ou le traitement chirurgical associé à un traitement médical post-opératoire sur 22 chiens
- FIGURE 40 : Courbe de survie selon la durée de l'hypoglycémie en post-opératoire immédiat sur 6 chiens

TABLEAUX

- TABLEAU 1 : Réponse du système nerveux autonome en situation d'hypoglycémie d'après (Nelson, 2015)
- TABLEAU 2 : Diagnostic différentiel de la fatigabilité/ataxie/tétraplégie/parésie d'après (Meignat, 2004)
- TABLEAU 3 : Diagnostic différentiel des crises convulsives d'après (Huguet *et al.*, 2015)
- TABLEAU 4 : Diagnostic différentiel de l'hypoglycémie d'après (Feldman et Nelson, 2015; Huguet *et al.*, 2015)
- TABLEAU 5 : Étude comparative des méthodes d'imagerie selon (Lamb *et al.*, 1995 ; Robben *et al.*, 2005 ; Huguet *et al.*, 2015)
- TABLEAU 6 : Comparaison des différentes techniques chirurgicales du pancréas d'après Deroy
- TABLEAU 7 : Comparaison des temps médian de survie dans la littérature entre 1993 et 2013 selon les traitements instaurés d'après (Reiss Grant et Burgess, 2016)
- TABLEAU 8 : Classification TNM pour l'insulinome canin d'après Huguet.
- TABLEAU 9 : Seuil utilisé pour la définition des expositions d'intérêt utilisées dans l'étude
- TABLEAU 10 : Distribution des races rencontrées parmi les 22 chiens de notre étude.
- TABLEAU 11 : Tableau de répartition de 20 chiens de l'étude en fonction de leur poids
- TABLEAU 12 : Tableau de répartition des genres et statut stérilisé ou non des 22 chiens de l'étude
- TABLEAU 13 : Distribution des âges d'apparition des symptômes chez 21 chiens de l'étude
- TABLEAU 14 : Tableau de répartition des services de prise en charge des 22 chiens de l'étude
- TABLEAU 15 : Fréquence des principaux symptômes observés chez 14 chiens de l'étude
- TABLEAU 16 : Répartition de 20 chiens de l'étude selon la sévérité de l'hypoglycémie
- TABLEAU 17 : Répartition de 19 chiens selon la sévérité de l'hyperinsulinémie
- TABLEAU 18 : Répartition des examens d'imagerie combinés réalisés chez 19 chiens de l'étude
- TABLEAU 19 : Répartition des lésions observées chez 19 chiens selon le type d'examen d'imagerie réalisé
- TABLEAU 20 : Tableau de pourcentage de complication post-opératoire observée sur 9 chiens de l'étude

IMAGES

- IMAGE 1 : Aspect de deux lésions d'insulinome lors d'une laparotomie exploratrice d'après (Tobias, 2017)
- IMAGE 2 : Aspect échographique d'un insulinome
- IMAGE 3 : Aspect échographique d'un insulinome avant injection du produit de contraste
- IMAGE 4 : Aspect échographique d'un insulinome après injection du produit de contraste
- IMAGE 5 : Aspect d'un insulinome à l'examen tomодensitométrique
- IMAGE 6 : Aspect d'un insulinome par examen tomодensitométrique associé à un scintigraphie SPECT Octreoscan
- IMAGE 7 : Agrafeuse chirurgicale type TA (thoraco-abdominale) d'après Deroy
- IMAGE 8 : Système de thermofusion type LigaSure (ValleyLab) d'après Tobias

INTRODUCTION

L'insulinome, tumeur insulino-sécrétante des cellules β du pancréas, a été décrit pour la première fois chez le chien par Slye et Wells en 1935 (Slye et Wells, 1935). De nombreuses publications ont permis de documenter cette pathologie, peu citée dans un diagnostic différentiel d'hypoglycémie chez le chien et rarement retrouvé chez le chat. Malgré les avancées scientifiques, la prise de conscience des cliniciens reste maigre. La mise en place de méthodes diagnostiques ciblées et les options thérapeutiques sont pour autant limitées et le pronostic est souvent réservé à sombre.

L'insulinome est un tissu néoplasique présent au sein du parenchyme pancréatique sain, résultant d'un développement anormal de cellules β pancréatiques. Ce processus tumoral forme une lésion qui possède une activité autonome sécrétrice d'insuline mais répond aux stimuli glycémiques habituels. Il en résulte un état d'hypoglycémie pathologique à l'origine de divers symptômes principalement neurologiques comme les crises convulsives, les syncopes, la faiblesse musculaire (Goutal *et al.*, 2012 ; Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017) ...

Les carcinomes représentent environ 60% des tumeurs des cellules β pancréatiques (Tobias, 2017). Ils sont associés à un potentiel métastatique élevé (O'Brien *et al.*, 1987). Bien que ce type de tumeur endocrinienne ne représente que 0,2 à 0,4 % des tumeurs rencontrées chez le chien, l'espérance de survie sans traitement est courte et l'instauration d'un traitement est recommandé (Meignat, 2004 ; Mazan, 2010).

Ce travail de thèse traitera de l'insulinome chez le chien uniquement. Une synthèse de la littérature sera faite suivie d'une étude rétrospective des chiens atteints d'insulinome présentés au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA) entre 2006 et 2017. Cette démarche tend tout d'abord à synthétiser les données bibliographiques et les avancées récentes sur le sujet afin d'établir une description globale de la pathologie, depuis la présentation épidémiologique et clinique jusqu'au traitement. L'étude rétrospective aura pour objectif de comparer les informations récoltées sur les cas reçus au CHUVA avec les données issues de la littérature et enfin de réaliser une analyse de survie et d'étudier si certains critères cliniques ou biologiques semblent influencer la survie de ces chiens.

PARTIE I.

**RAPPELS PHYSIOLOGIQUES, INSULINE, PANCREAS
ET HOMEOSTASIE GLYCEMIQUE**

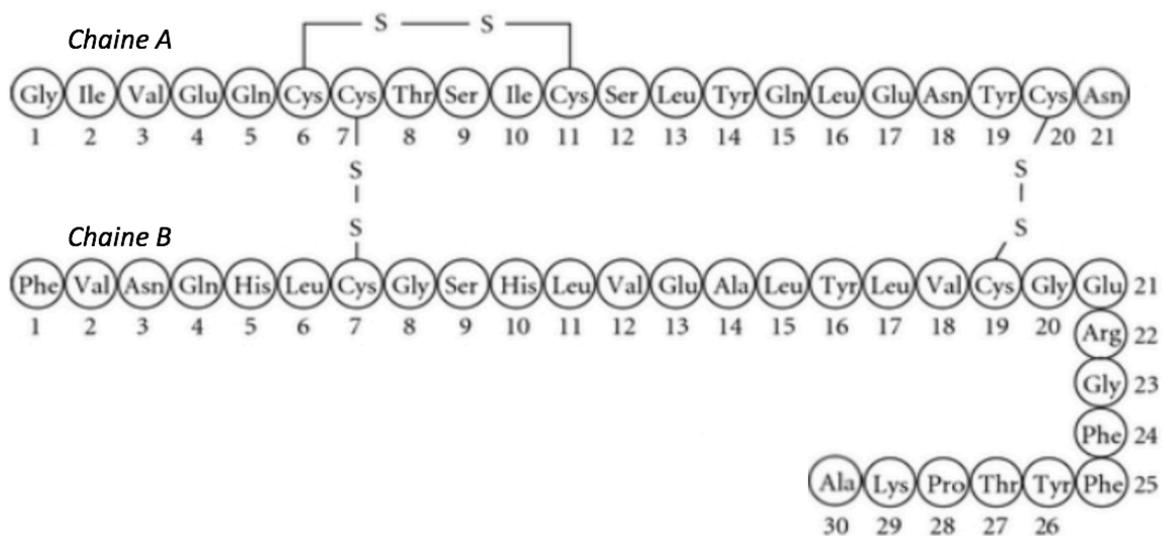
1. INSULINE : PRESENTATION DE LA MOLECULE, REGULATION DE SA SECRETION ET FONCTION BIOLOGIQUE

1.1. Structure moléculaire de l'insuline

La séquence primaire en acides aminés de la molécule d'insuline a été établie en 1955 par le groupe de Sanger (Magnan et Ktorza, 2005).

L'insuline est un hétéro-dimère polypeptidique de faible poids moléculaire constitué de deux chaînes A et B comprenant 51 acides aminés au total (Figure 1). Ces chaînes sont reliées entre elles par deux ponts disulfures et un pont intra-caténaire est présent sur la chaîne A. Lorsque les deux chaînes sont séparées, l'insuline n'est pas fonctionnelle (Meignat, 2004 ; Hall et Guyton, 2011).

Figure 1 : Structure de la molécule d'insuline humaine d'après (Robben *et al.*, 2006)



Gly : glycine ; *Ile* : Isoleucine ; *Val* : valine ; *Glu* : Acide glutamique ; *Gln* : glutamine ; *Cyst* : cystéine ; *Thr* : thréonine ; *Ser* : sérine ; *Leu* : leucine ; *Tyr* : tyrosine ; *Asn* : Asparagine ; *Phe* : phénylalanine ; *His* : histidine ; *Ala* : alanine ; *Pro* : proline ; *Arg* : Arginine

Bien que cette structure bi-caténaire soit retrouvée chez toutes les espèces animales, d'importantes variations de la séquence d'acides aminés sont observées en fonction de l'espèce, à l'origine de la spécificité antigénique de l'hormone. Les séquences primaires du chien et de l'homme diffèrent pour quatre acides aminés seulement d'où l'existence d'une immunoréactivité croisée entre les anticorps anti-insuline de l'homme et ceux du chien.

Un radio-marquage à l'iode 125 et des dosages radio-immunologiques sont possibles de par l'existence de résidus « tyrosine » dans la molécule d'insuline. Des résidus « histidine » sont également présents et permettent la polymérisation et le stockage de l'insuline sous forme d'hexamères dans les cellules β pancréatique mais aussi sa fixation aux récepteurs des tissus cibles sous forme de dimères. Les laboratoires reproduisent cette polymérisation pour leurs préparations d'insuline retard (Meignat, 2004).

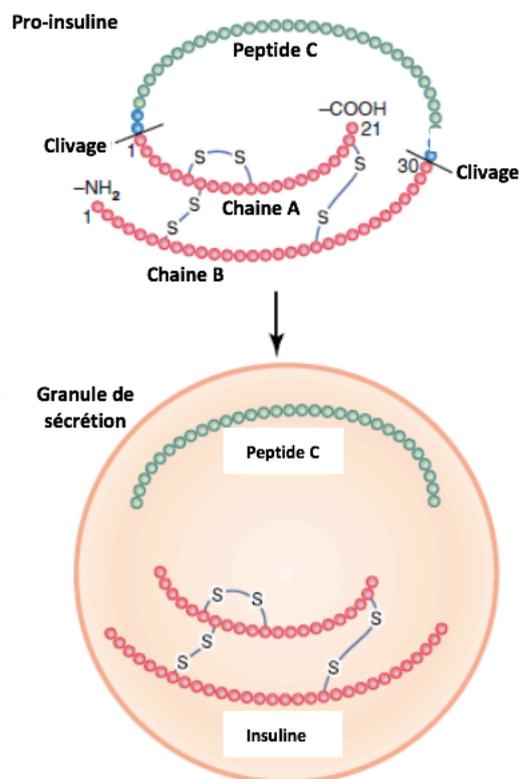
1.2. Biosynthèse de la molécule d'insuline

La molécule d'insuline est synthétisée par les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques via un système de synthèse protéique habituel débutant par la traduction de l'acide ribonucléique (ARN) en un précurseur, la préproinsuline, grâce aux ribosomes du réticulum endoplasmique. La préproinsuline est ensuite clivée dans le réticulum endoplasmique en proinsuline, une molécule plus courte composée de trois chaînes peptidiques A, B, C. La majeure partie de la proinsuline est à son tour clivée dans l'appareil de Golgi pour former l'insuline, elle-même composée de deux chaînes A et B liées entre elles par un pont disulfure et reliées par la chaîne C, un peptide de « connexion » appelé peptide C (Figure 2). Ce dernier est clivé par des endopeptidases dont la carboxypeptidase H dans les vésicules de sécrétion issues de l'appareil de Golgi (Magnan et Ktorza, 2005 ; Mazan, 2010 ; Hall et Guyton, 2011).

L'insuline et le peptide C sont libérés en quantité équimolaire à l'extérieur de la cellule par exocytose en réponse à différents stimuli et notamment la concentration en glucose. Les étapes principales du mécanisme d'exocytose incluent le transport des vésicules sécrétoires vers la membrane plasmique et la fusion des membranes des vésicules avec celle de la membrane plasmique (Magnan et Ktorza, 2005 ; Mazan, 2010 ; Hall et Guyton, 2011).

Environ 5 à 10% du produit final sécrété est toujours sous la forme de proinsuline (Hall et Guyton, 2011).

Figure 2 : Synthèse de l'insuline depuis ses précurseurs d'après (Hall et Guyton, 2011)



La proinsuline et le peptide C ont une très légère activité insulínique. Il existe des cas de déficiences en enzymes de clivage de peptide C à partir de la proinsuline, cette dernière peut alors être libérée à hauteur de 80% au détriment de l'insuline. C'est également le cas lors de carcinomes langerhansiens hypoglycémisants chez le chien (Meignat, 2004).

1.3. Sécrétion : régulation, induction, exocytose

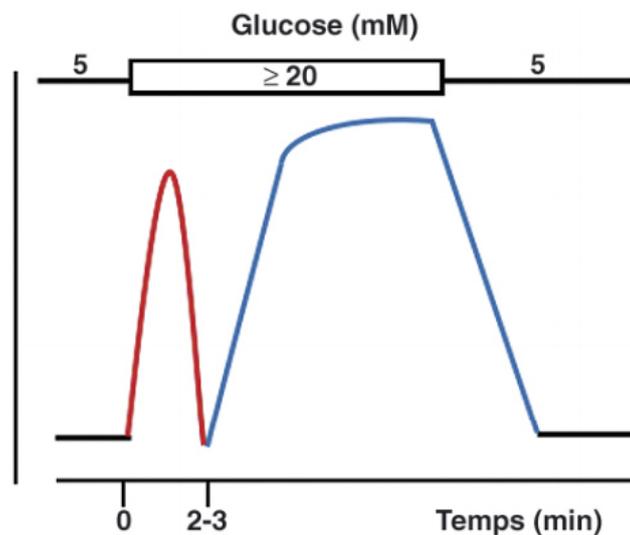
1.3.1. Cinétique de sécrétion

En l'absence de stimulation exogène et/ou de provocation, il existe une très faible sécrétion d'insuline persistante.

Lors de stimulus, et notamment suite à une hausse brutale de la glycémie, la sécrétion d'insuline suit une cinétique en deux phases (Figure 3).

La première phase (ou phase rapide ou céphalique) représente la « réserve hormonale ». L'insuline stockée est libérée et entraîne une augmentation de l'insulinémie sous forme d'un pic obtenu en quelques minutes (en rouge sur la Figure 3). Malgré la persistance du stimulus, une diminution de la sécrétion d'insuline est objectivée, suivie d'une remontée lente vers un niveau supérieur de sécrétion. Il s'agit de la deuxième phase dite « retardée » (en période post-prandiale prolongée) durant laquelle une libération d'insuline stockée mais également néo-synthétisée a lieu (en bleu sur la Figure 3) (Meignat, 2004 ; Magnan et Ktorza, 2005).

Figure 3 : Sécrétion bi-phasique de l'insuline lors de stimulus prolongé (ici une glycémie > 20mM) d'après (Magnan et Ktorza, 2005)



1.3.2. Catabolisme de l'insuline

Lors de sa sécrétion dans le sang, l'insuline circule sous forme monomérique, non liée. Sa demi-vie plasmatique est de six minutes seulement alors qu'elle est relativement longue dans le secteur extravasculaire. Elle n'est donc plus apparente dans la circulation après 10 à 15 minutes.

Hormis la part fixée aux récepteurs des cellules cibles, la part restante est dégradée par le foie principalement ainsi que les reins. Le peptide C est quant à lui uniquement catabolisé par le rein, de sorte que le dosage plasmatique de cet élément permet d'estimer la sécrétion endogène d'insuline (Magnan et Ktorza, 2005 ; Hall et Guyton, 2011).

La disparition rapide de l'insuline dans le plasma conditionne la maîtrise de sa sécrétion et le maintien d'une homéostasie glycémique. Les peptidases plasmatiques (insulinases) jouent un rôle moindre dans le catabolisme insulinaire. En effet, la pénétration cellulaire permet la fluctuation rapide de l'insulinémie. L'interaction insuline/membrane cellulaire induit simultanément :

- La production d'un signal générateur d'effets biologiques via un récepteur insulinaire à activité tyrosine kinase (Figure 7)
- La dégradation de l'insuline par les enzymes lysosomales, après internalisation des complexes formés avec le récepteur (Magnan et Ktorza, 2005 ; Hall et Guyton, 2011)

1.3.3. Contrôle de la sécrétion d'insuline

La capacité de stockage de l'insuline par la cellule β pancréatique est particulièrement élevée, ce qui implique une séparation claire entre le contrôle de la biosynthèse et la sécrétion de l'hormone. Ainsi, une molécule capable d'influencer la sécrétion de l'insuline agit en modulant le processus d'exocytose.

Les substrats énergétiques ayant une influence majeure sur la biosynthèse hormonale sont le glucose et l'hormone Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) (Mazan, 2010).

La sécrétion d'insuline est sous l'influence de nombreux autres facteurs d'origines diverses : métabolique, nerveuse, hormonale ayant un rôle dans la stimulation, la potentialisation et l'inhibition de la sécrétion d'insuline. Certaines molécules sont aussi capables de modifier le niveau de sécrétion.

Parmi les agents stimulant l'insulino-sécrétion, le glucose est en tête de liste. Associé aux acides aminés (notamment la leucine et la lysine), ils exercent des effets synergiques sur la sécrétion de l'insuline. Les acides gras et corps cétoniques participent à la stimulation de la sécrétion d'insuline mais de façon plus modérée et régulés par différentes hormones (Meignat, 2004).

1.3.4. Régulation hormonale

De nombreuses hormones ont une action sur la libération d'insuline via des récepteurs spécifiques :

- Les hormones pancréatiques des îlots de Langerhans : par voie endocrine et paracrine (Figure 4)

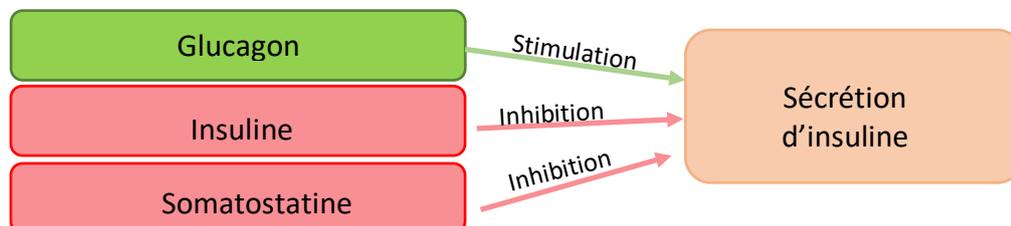


Figure 4 : Action des hormones pancréatiques sur la sécrétion d'insuline d'après (Nelson, 2015)

- Les hormones gastro-intestinales de la famille des incrétines : elles-mêmes stimulées par l'absorption des substrats au niveau du tractus digestif. Il s'agit de l'axe entéro-insulaire faisant intervenir des hormones intestinales ayant une action sur la sécrétion endocrine pancréatique. La GLP1, le GIP (Gastric inhibitory peptide) ainsi que la sécrétine favorisent la sécrétion d'insuline. Ainsi, l'administration de nutriments par voie orale provoque un effet insulino-sécréteur plus élevé comparé à la voie parentérale, par activation des enzymes présentes dans le tractus digestif.
- La leptine : produite par les adipocytes, elle semble exercer un rôle inhibiteur direct sur la production et la libération d'insuline par les cellules β pancréatiques. Son contrôle est majeur et permet de contrer l'hyperinsulinémie postprandiale provoquée par les nutriments et les incrétines.

1.3.5. Régulation nerveuse

Une influence neurogénique existe également, les cellules β pancréatiques étant innervées par des fibres orthosympathiques et parasympathiques.

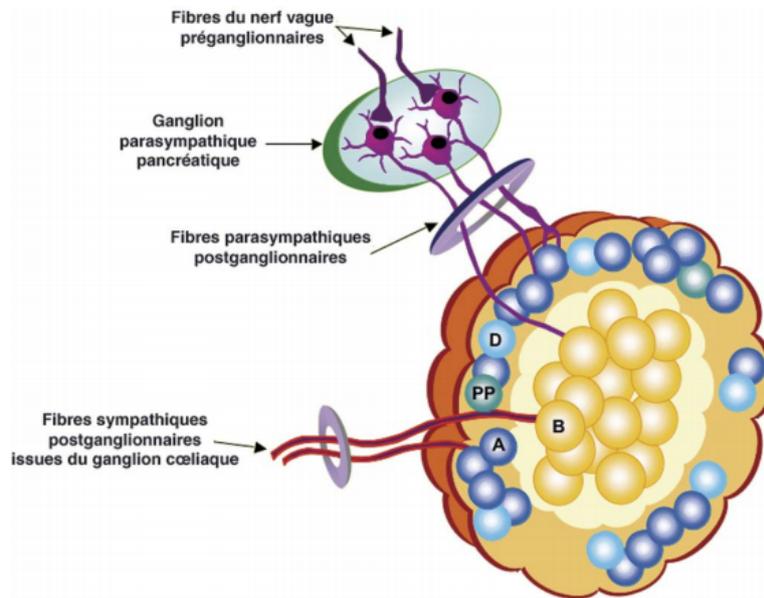
Lors de stimulation du système nerveux orthosympathique, deux neurotransmetteurs, l'adrénaline (récepteurs α_2 et β_2) et la noradrénaline (récepteurs α) sont libérés via le nerf splanchnique (Figure 5). Lors de la fixation sur un récepteur α_2 , la sécrétion d'insuline est inhibée. Lors de la fixation sur les récepteurs β_2 , la sécrétion est augmentée. Cependant, dans la majorité des cas, l'action α est prédominante, mais la réponse dépend de la dose de catécholamines.

En cas de situation d'hypoglycémie, l'effet global est une inhibition de la libération d'insuline qui aura pour conséquence d'accroître la glycémie.

Le système parasympathique fait intervenir l'acétylcholine par stimulation du nerf vague (Figure 5). Lors de la fixation sur les récepteurs muscariniques M4, l'insulino-sécrétion est stimulée par augmentation de la concentration cytoplasmique en calcium stimulée par l'acétylcholine. Cette action est bloquée par l'atropine (Magnan et Ktorza, 2005 ; Hall et Guyton, 2011 ; Levy, 2016).

Figure 5 : Innervation d'un îlot de Langerhans d'après (Magnan et Ktorza, 2005)

Légende : cellules A : glucagon ; cellules B : insuline ; cellules D : somatostatine ; PP : cellules à PP)



1.3.6. Mécanisme cellulaire de sécrétion

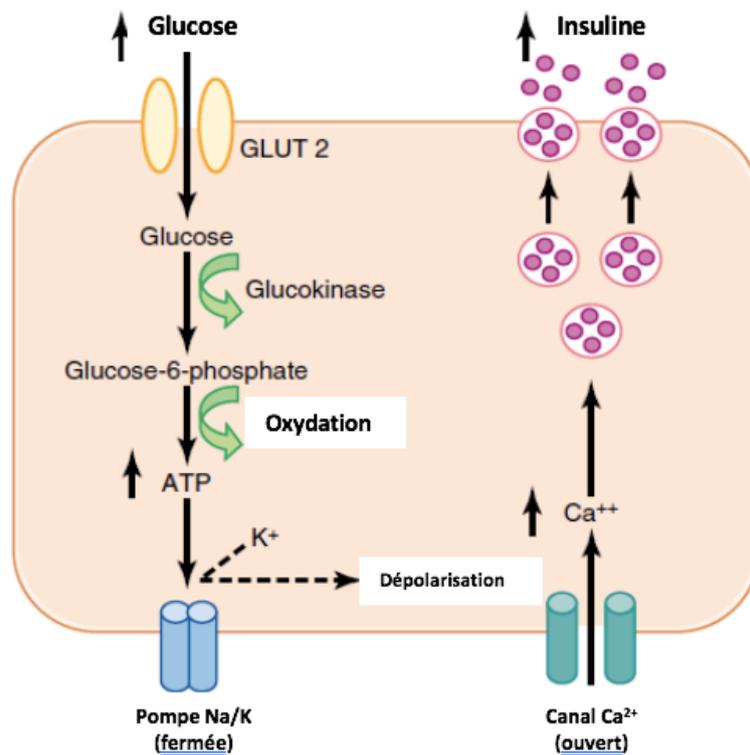
1.3.6.1. Étapes successives de stimulation de l'insulino-sécrétion

La stimulation de l'insulino-sécrétion par les substrats métaboliques, et en particulier le glucose, est régie par des signaux particuliers issus du métabolisme.

Le glucose pénètre dans la cellule β pancréatique par l'intermédiaire d'un transporteur GLUT-2 à haute affinité pour le glucose permettant une équilibration quasi instantanée des concentrations intra et extracellulaire de glucose. Ce transport n'est pas un site de contrôle de la vitesse d'utilisation de l'hexose.

Le métabolisme du glucose par la cellule β est à l'origine de la libération accrue de protons H^+ , de coenzymes réduits nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) et nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) ainsi que d'adénosine triphosphate (ATP). Un ensemble de cascades sont activées incluant la fermeture de canaux membranaires ATP-sensibles, la dépolarisation membranaire de la cellule β , l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants. L'augmentation intra-cytosolique du calcium est potentialisée par une augmentation d'inositol triphosphate (IP3) dans le cytosol. L'afflux de calcium dans le cytosol est à l'origine de la translocation des vésicules sécrétoires et de l'exocytose de l'insuline (Figure 6) (Magnan et Ktorza, 2005 ; Hall et Guyton, 2011 ; Levy, 2016).

Figure 6 : Stimulation de la sécrétion d'insuline dans les cellules β pancréatiques
d'après (Hall et Guyton, 2011)



1.3.6.2. Récepteur membranaire de l'insuline

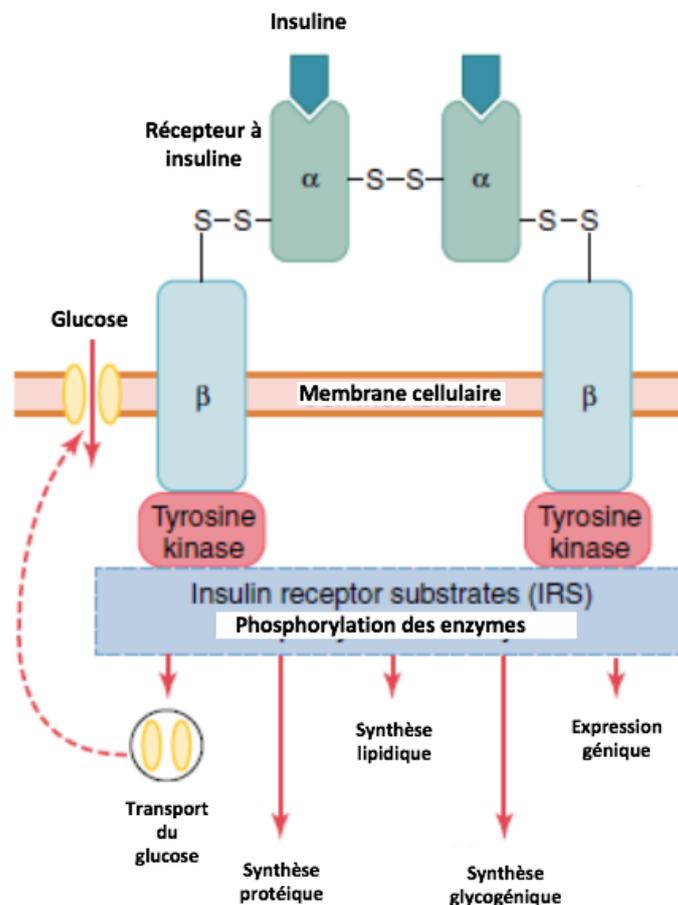
L'action à l'échelle cellulaire de l'insuline (activation enzymatique, surexpression de récepteurs au glucose, activation génique ...) est possible grâce à sa fixation sur la membrane des cellules cibles. Un récepteur membranaire particulier de l'insuline est fabriqué par les cellules des tissus insulino-sensibles que sont les cellules musculaires striées, les cellules β des îlots de Langerhans, les hépatocytes, le tissu adipeux brun et blanc, le cœur et le diaphragme.

L'insuline est une molécule hydrophile qui nécessite, pour le passage à travers la membrane plasmique imperméable hydrophobe, une liaison au récepteur membranaire.

Le récepteur de l'insuline est un tétramère composé de deux sous-unités α glycoprotéiques et liées par des ponts disulfures à deux sous-unités β , enchâssées dans la membrane plasmique. La sous-unité α est entièrement extra-membranaire extra-cellulaire. Sa chaîne présente des séquences permettant la liaison à l'insuline et son domaine est riche en cystéine, assurant la rigidité et l'amarrage membranaire. La sous-unité β possède un domaine extra-cellulaire, un domaine trans-membranaire et un domaine cytoplasmique possédant une tyrosine kinase ainsi qu'une région C terminale libre dans le cytoplasme (Figure 7).

La fixation de l'insuline sur la sous-unité α entraîne l'autophosphorylation de la sous-unité β et l'activation de la tyrosine kinase (Magnan et Ktorza, 2005 ; Hall et Guyton, 2011 ; Cunningham's et Klein, 2013).

Figure 7 : Structure du récepteur à activité tyrosine kinase et effets induits lors de la fixation de l'insuline d'après (Hall et Guyton, 2011)



1.3.6.3. Effets de la liaison insuline/récepteur

Un ensemble de cascade de phosphorylations et d'activations successives complexes ont lieu après fixation de l'insuline sur son récepteur, à l'origine de la transmission du signal via différents substrats intracellulaires dont l'*insulin receptor substrat* (IRS-1) et les phosphatidylinositol-3 kinases (PI-3kinases) (Figure 7). Lors de l'activation des IRS, les *mitogen activated protein kinases* (MAP kinases) sont stimulées et favorisent l'expression de nombreux gènes et l'activation de différentes enzymes. De même, les hypothèses actuelles suggèrent que les IP-3 kinases permettent le mouvement des vésicules exprimant GLUT-4 jusqu'à la membrane plasmique des adipocytes et des myocytes (Meignat, 2004 ; Hall et Guyton, 2011).

L'entrée du glucose dans les cellules insulino-sensibles citées précédemment est permise par à la migration des transporteurs de glucose d'un site intracellulaire vers la membrane plasmique, à une augmentation de l'affinité de ces récepteurs pour le glucose et probablement à une activation de la synthèse de ces transporteurs.

Dans le cerveau et le foie, le passage du glucose dans les cellules est lent et indépendant de l'insuline, tandis que dans les muscles et le tissu adipeux, il est rapide et dépendant de l'insuline (Stockham et Scott, 2008 ; Cunningham's et Klein, 2013).

1.4. Actions biologiques de l'insuline

L'insuline joue de multiples rôles sur des métabolismes variés. Son action principale est hypoglycémisante par stockage des glucides et lipides et stimulation de leur utilisation.

L'insuline est libérée en phase postprandiale. Elle agit principalement sur les métabolismes hépatique, musculaire et du tissu adipeux (Figure 8). Cette hormone est aussi un facteur de croissance par action sur la réplication cellulaire et se trouve être un facteur anti-apoptotique. Enfin, elle a une action ATPase Na^+/K^+ (Meignat, 2004 ; Magnan et Ktorza, 2005 ; Levy, 2016).

1.4.1. Action sur le métabolisme glucidique

A l'échelle du foie

L'insuline stimule la glycogénogenèse par les hépatocytes c'est-à-dire la transformation du glucose sous sa forme de stockage, le glycogène ; ceci est rendu possible par le biais de l'activation de l'enzyme glucokinase et la glycogène synthétase.

En parallèle, l'insuline inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique par action inhibitrice sur les enzymes phosphorylase et phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK).

L'effet global est une diminution du débit de glucose en aval de l'organe et une augmentation du captage hépatique (Figure 8) (Meignat, 2004 ; Magnan et Ktorza, 2005 ; Stockham et Scott, 2008).

A l'échelle musculaire

L'insuline va accroître la capacité de captation du glucose par augmentation du nombre de transporteurs GLUT-4 présents à la surface des membranes cellulaires et ainsi augmenter la vitesse d'entrée du glucose dans les cellules. La mise en réserve sous forme de glycogène et l'oxydation du glucose sont également stimulées (Figure 8).

Lors de déficit en citrate et en ATP, l'insuline peut stimuler l'utilisation énergétique de glucose par activation des oxydations aérobies et anaérobies (Meignat, 2004 ; Magnan et Ktorza, 2005 ; Stockham et Scott, 2008).

1.4.2. Action sur le métabolisme lipidique

Dans le métabolisme lipidique, l'insuline stimule la lipogenèse et inhibe la lipolyse.

A l'échelle du foie, l'augmentation du taux de NADPH induite par l'insuline permet la synthèse d'acides gras libres. Ces derniers se dirigent dans des voies de synthèse de triglycérides (favorisée par l'insuline) ou de céto-genèse (favorisée par le glucagon) selon les concentrations d'insuline et de glucagon.

Au niveau du tissu adipeux, la synthèse d'insuline est également favorisée ainsi que la transformation du glucose en phosphoglycérol. Le captage des acides gras libres est activé. Enfin, l'insuline inhibe la triglycéride lipase entraînant une baisse de la concentration en acides gras libres dans le plasma et une réduction de leur afflux vers le foie (Figure 8).

L'insuline est la seule hormone à activité anti-lipolytique connue (Meignat, 2004 ; Magnan et Ktorza, 2005 ; Stockham et Scott, 2008).

1.4.3. Action sur le métabolisme protidique

L'insuline possède une activité anabolique globale par stimulation de la pénétration des acides aminés dans la cellule (indépendamment du captage du glucose), traduction, transport et régulation de toutes les protéines musculaires.

En parallèle, la protéolyse est inhibée entraînant une baisse de la concentration sanguine en acides aminés.

Ces différents procédés mettent en évidence l'importance de l'insuline comme facteur essentiel dans le maintien et la régulation d'une balance protéique positive et comme facteur anti-apoptotique principal (Meignat, 2004 ; Magnan et Ktorza, 2005 ; Stockham et Scott, 2008).

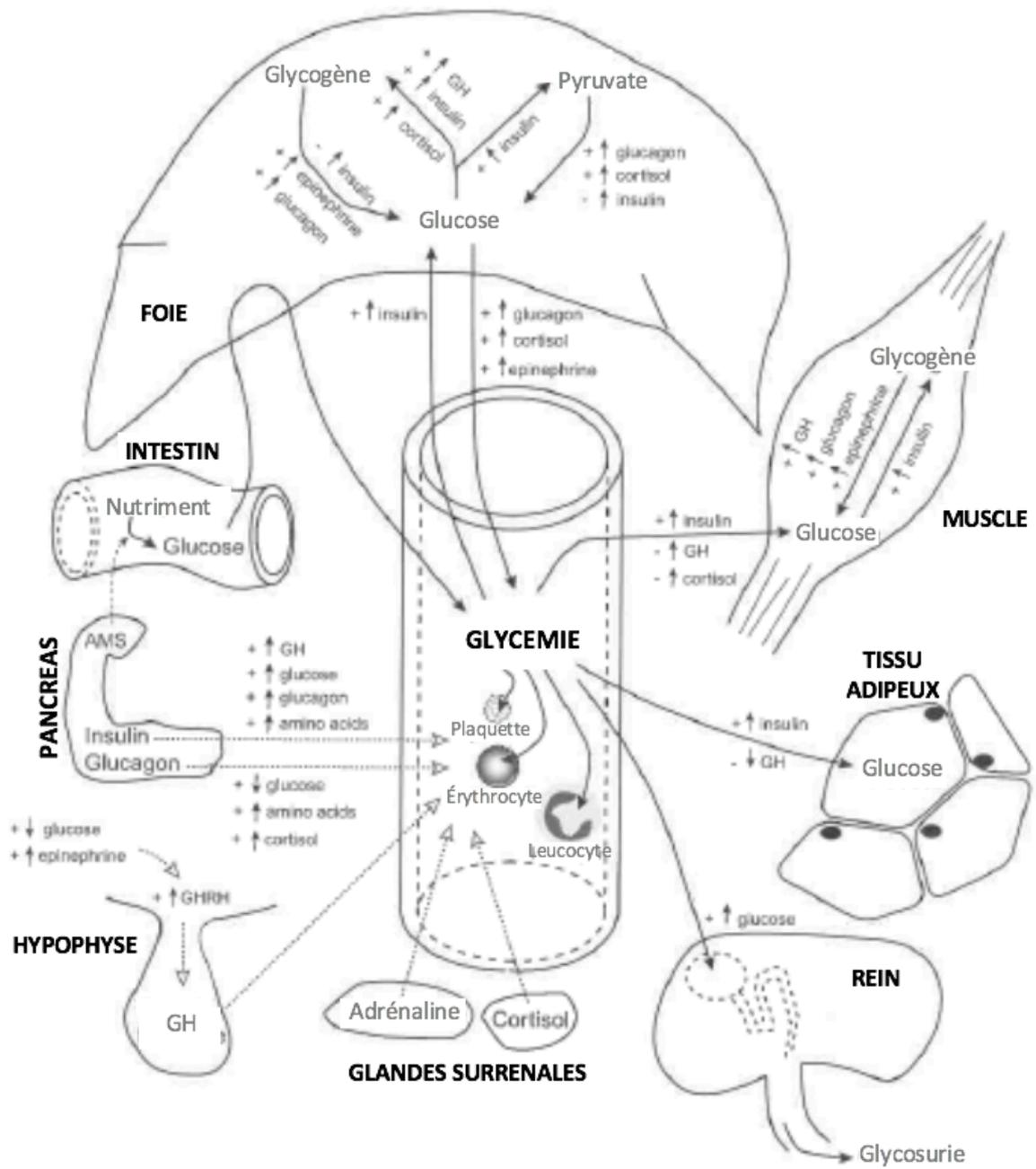
1.4.4. Action sur les métabolismes minéraux

L'insuline stimule indirectement les pompes Na⁺/K⁺ ATPase responsable du mouvement de l'ion potassium vers le milieu intracellulaire et de la sortie de l'ion sodium dans le milieu extracellulaire. Ce rôle de l'insuline est tout aussi important que celui sur le glucose. L'homéostasie ionique est ainsi maintenue pour la survie cellulaire (Stockham et Scott, 2008).

1.4.5. Action sur la réponse immunitaire et inflammatoire

L'insuline agit enfin sur la production de molécules pro-inflammatoires (comme le tumor necrosis factor TNF α) dans le sens de la diminution tout en favorisant la production de cytokines anti-inflammatoires. Elle provoque également l'apoptose des lymphocytes et sollicite la production d'anticorps (Stockham et Scott, 2008).

Figure 8 : Actions biologiques et régulation physiologique de la glycémie
 d'après (Stockham et Scott, 2008)



2. HOMEOSTASIE GLYCEMIQUE

La glycémie est définie par la concentration de glucose dans le sang. Les valeurs physiologiques du chien à jeûn sont comprises entre 0,6 et 1,2 g/L soit 3,5 et 6,7 mmol/L (1mmol/L = 5,5g/L). Tout au long de la journée et suivant les apports lors des repas, la glycémie fluctue dans cet intervalle chez l'animal sain.

Le glucose est la seule énergie utilisable par le cerveau dans des conditions physiologiques normales. La survie de cet organe requiert une supplémentation constante en glucose depuis la circulation sanguine qui nécessite à son tour, un maintien de la glycémie dans ou au-dessus des intervalles physiologiques. Cette homéostasie est assurée par le foie en grande partie et par de nombreux systèmes endocriniens qui permettent une adaptation rapide face à des situations diverses : exercice musculaire important, stress, ingestion d'un repas riche en glucides ... (Magnan et Ktorza, 2005 ; Mazan, 2010 ; Nelson, 2015).

2.1. Sources d'apport du glucose et son utilisation

Le glucose provient de 3 sources :

- Apport exogène par absorption intestinale après digestion des glucides apportés par l'alimentation
- Apport endogène par glycogénolyse, c'est-à-dire la transformation du glycogène en glucose
- Apport endogène par néoglucogénèse, transformation des précurseurs tels que le lactate, les acides aminés (notamment alanine, glutamine) et le glycérol en glucose

Le foie est la source majeure de production de glucose endogène à travers la néoglucogénèse et la glycogénolyse (Cryer, 2011 ; Nelson, 2015).

2.1.1. En phase post-prandiale

L'alimentation fournit des glucides qui vont être transformés en oses simples au cours de la digestion. Ces oses constitués de glucose, fructose, galactose et mannose sont absorbés par la paroi intestinale, puis se retrouvent dans la circulation sanguine, à l'origine d'une augmentation de la glycémie (Stockham et Scott, 2008 ; Cunningham's et Klein, 2013).

En phase postprandiale, le glucose est la source d'énergie la plus importante. Il génère de l'ATP (bilan global : 36 ATP par molécule de glucose), grâce à trois voies métaboliques successives : la glycolyse suivie du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative (Cunningham's et Klein, 2013).

Le glucose pénètre dans les cellules par diffusion facilitée grâce aux transporteurs GLUT. Il est converti en glucose-6-phosphate (Figure 9) permettant le maintien d'une faible concentration intracellulaire de molécule de glucose, afin de maintenir le gradient de concentration en faveur d'une entrée de glucose dans la cellule. Cette première étape de conversion est réalisée par l'enzyme glucokinase et conditionne le taux de glycolyse (Figure 9).

La hausse de la glycémie induit une production d'insuline à l'origine d'une hyperinsulinémie. L'action de l'hormone réside en une inhibition de la production hépatique de glucose et le stockage de ce dernier sous la forme de glycogène et triglycérides (Hall et Guyton, 2011 ; Cunningham's et Klein, 2013 ; Nelson, 2015).

Ainsi, l'élévation de la glycémie provoque une augmentation du taux de glycolyse et une augmentation adéquate de la sécrétion d'insuline par les cellules β (Nelson, 2015). L'énergie dérivée exogène fournit suffisamment d'énergie pour quatre à huit heures de métabolisme cellulaire (de Bruijne *et al.*, 1981).

2.1.2. Lors d'une période de jeûn raisonnable

Hors période post-prandiale, l'énergie nécessaire pour le métabolisme cellulaire doit être dérivée depuis des sources endogènes c'est-à-dire, en premier lieu, par la production hépatique de glucose via la glycogénolyse. L'épuisement de cette source est lent chez le chien, entre deux à trois jours de jeûn contre vingt-quatre heures chez l'homme (de Bruijne *et al.*, 1981).

Néoglucogenèse hépatique et formation de corps cétoniques

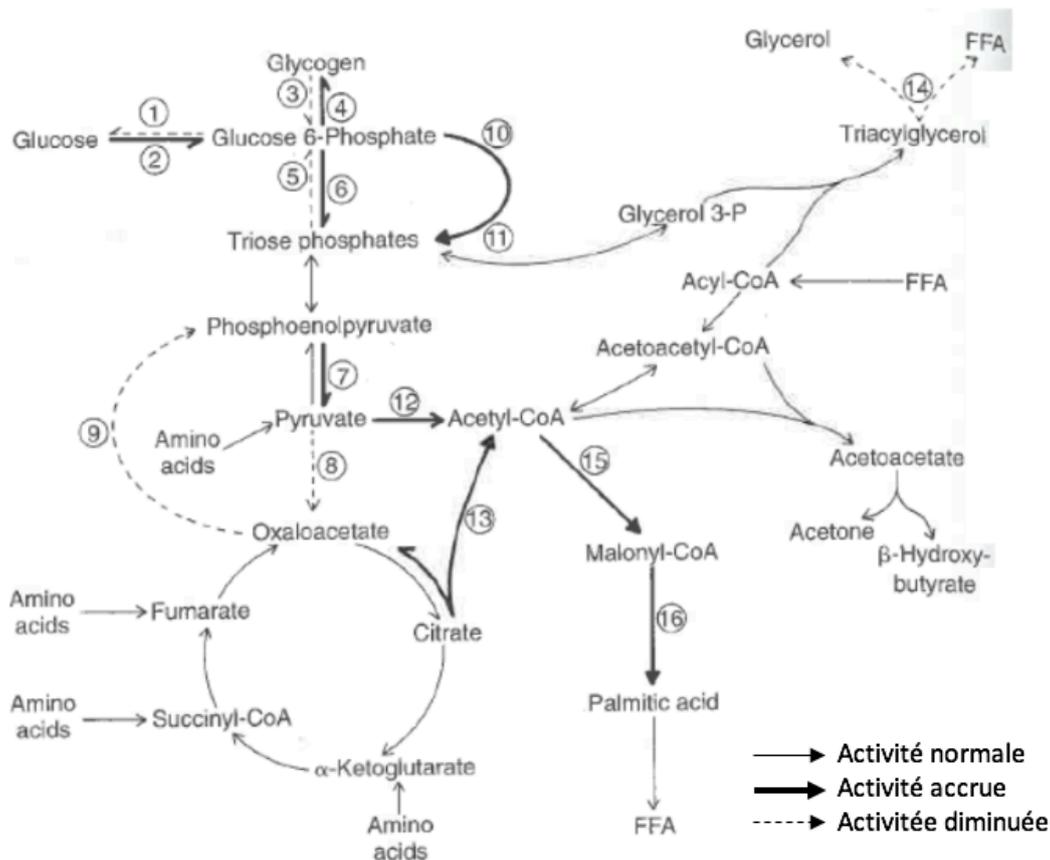
Lorsque la phase post prandiale est terminée et que les stocks de glycogène sont totalement consommés, la néoglucogenèse hépatique débute. Ce procédé est possible grâce :

- Aux précurseurs (alanine, glutamine, lactate, glycérol) apportés au foie depuis les réserves périphériques
- A la supplémentation par les muscles et d'autres tissus structuraux en acides aminés (et notamment en alanine)
- Au lactate fournit par les éléments de la lignée sanguine (dernier produit du métabolisme de la glycolyse)
- Au tissu adipeux qui donne du glycérol après lipolyse des triglycérides (Hall et Guyton, 2011 ; Nelson, 2015)

Les acides gras libres, libérés lors de la lipolyse, sont à leur tour oxydés, permettant l'apport d'énergie utile pour la néoglucogenèse et la formation de corps cétoniques (acéto-acétate, B-hydroxybutyrate) qui pourront servir d'énergie métabolisable alternative pour le cerveau lors de jeûn prolongé (Figure 9) (Hall et Guyton, 2011 ; Cunningham's et Klein, 2013 ; Nelson, 2015).

Les conditions nécessaires à ce fonctionnement sont : une circulation hépatique normale, des hépatocytes fonctionnels et capables d'extraire des substrats depuis la circulation, un complément enzymatique hépatique complet et compétent pour la conversion des précurseurs de glucose (Nelson, 2015).

Figure 9 : Voies métaboliques à l'origine de la transformation du glucose
d'après (Cunningham's et Klein, 2013)



Légende : Les chiffres indiquent les enzymes responsables des réactions (1. glucose-6-phosphatase ; 2. glucokinase ; 3. phosphorylase ; 4. glycogène synthase ; 5. fructose-1,6- biphosphate aldolase ; 6. 6-phosphofructokinase ; 7. pyruvate kinase ; 8. pyruvate carboxylase ; 9. phosphoenolpyruvate carboxykinase ; 10. glucose-6-phosphate-déhydrogénase ; 11. 6-phosphogluconate déhydrogénase ; 12. pyruvate déhydrogénase ; 13. ATP-citrate lyase ; 14. lipase hormono-sensible ; 15. acétylcoa-carboxylase ; 16. acide gras synthase. FFA : Free fatty acid).

Néoglucogenèse rénale

D'autres structures rénales participent à la régulation glycémique comme le cortex rénal qui possède des enzymes responsables de la production et de la libération de glucose dans la circulation. Bien que sa contribution ne soit que de 5% lors d'une période de jeûn, la production rénale de glucose peut être régulée selon certaines circonstances comme l'insuffisance hépatique. La néoglucogenèse rénale peut alors aller jusqu'à un taux de 40% (Stumvoll *et al.*, 1995 ; Gerich *et al.*, 2001)

Le rein ne possède pas de stock en glycogène et dépend de la néoglucogenèse comme seule source de production de glucose. La glutamine (plutôt que l'alanine) est l'acide aminé prédominant comme substrat de la néoglucogenèse rénale. En complément de sa contribution dans l'hémostase glycémique lors d'une période de jeûn, il a été montré que le rein participait de façon importante à l'augmentation de la glycémie lors d'hypoglycémie.

Bien que le glucagon n'affecte pas le rein, l'augmentation de la contre-régulation (rétrocontrôle négatif sur l'insuline) via l'adrénaline permet la stimulation de la néoglucogenèse rénale (Stumvoll *et al.*, 1995 ; Gerich *et al.*, 2001).

2.2. Régulation neuro-hormonale

Un système endocrinien fonctionnel est nécessaire au maintien d'un équilibre glycémique et prévient des situations d'hypoglycémie. Lorsque cette dernière s'installe, le système nerveux central est capable de la détecter et d'induire une sécrétion d'hormones hyperglycémiantes (adrénaline, glucagon, hormone de croissance) (Mazan, 2010 ; Hall et Guyton, 2011 ; Nelson, 2015).

Le cerveau, entièrement dépendant du taux de glucose dans le sang, possède des moyens de réponse d'origine neurologique et hormonale scrupuleusement programmés pour mobiliser les réserves et rehausser la glycémie (Figure 10).

2.2.1. Réponse hormonale

L'insuline est la principale hormone hypo-glycémiante. L'hypoglycémie supprime sa sécrétion ce qui facilite la mobilisation des réserves d'énergie existantes ; active la néoglucogenèse hépatique et la formation de corps cétoniques ; active la néoglucogenèse rénale et diminue l'utilisation en glucose des tissus insulino-dépendants (Figure 10). Il s'agit du premier mécanisme de défense contre l'hypoglycémie (par diminution de sécrétion d'un facteur inhibant la production de glucose) (Cryer, 2011).

Les hormones de régulation sont les hormones pancréatiques (insuline, glucagon, somatostatine), les catécholamines (adrénaline, noradrénaline), les hormones de croissance (growth factor GH : hormone de croissance et insulin growth factor IGF) et les glucocorticoïdes entre autres (Cryer, 2011).

L'hypoglycémie induite par l'insuline provoque une réponse des hormones contre-régulatrices avec, en premier lieu, une augmentation de la concentration en glucagon dans le sang, d'adrénaline et de noradrénaline ; l'augmentation en GH et cortisol est plus tardive (Figure 10).

Le glucagon, hormone hyperglycémiante, a un rôle phare. En réponse à une baisse de la glycémie, elle est sécrétée par les cellules α du pancréas dans la circulation portale. Elle agit exclusivement sur le foie pour activer la glycogénolyse et la néoglucogenèse avec effets immédiats (Figure 10). Il s'agit du second mécanisme de défense contre l'hypoglycémie (par stimulation d'un facteur favorisant la production de glucose) (Cryer, 2011 ; Nelson, 2015).

2.2.2. Réponse du système nerveux autonome

La réponse du système nerveux autonome est tout aussi importante (Tableau 1).

Les catécholamines, dont la libération est directement stimulée par le système orthosympathique, ont un effet hyperglycémiant. Les catécholamines sécrétées par les surrénales ont un effet synergique sur les effets α et β adrénergiques. Il s'agit du troisième mécanisme de défense contre l'hypoglycémie.

L'adrénaline est l'hormone des situations d'urgence. Elle a un double rôle direct et indirect par ses effets α et β adrénergiques : elle stimule la glycogénolyse hépatique, la néoglucogenèse hépatique et rénale, mobilise le glycogène musculaire pour fournir une énergie alternative au tissu musculaire ; mobilise les précurseurs glyco-géniques et inhibe l'utilisation de glucose par les tissus sensibles à l'insuline (Figure 10).

La réponse adrénergique agit de façon directe pour rehausser la glycémie et stimuler les réponses hormonales qui activent à leur tour la mobilisation des réserves. Chez le chien, le foie joue un rôle très important dans l'autorégulation glycémique et pour cause, le taux de production hépatique en glucose est inversement proportionnel à la glycémie, indépendamment des facteurs de régulation hormonale ou neurogénique (Magnan et Ktorza, 2005 ; Hall et Guyton, 2011 ; Cunningham's et Klein, 2013 ; Nelson, 2015).

Tableau 1 : Réponse du système nerveux autonome en situation d'hypoglycémie d'après (Nelson, 2015)

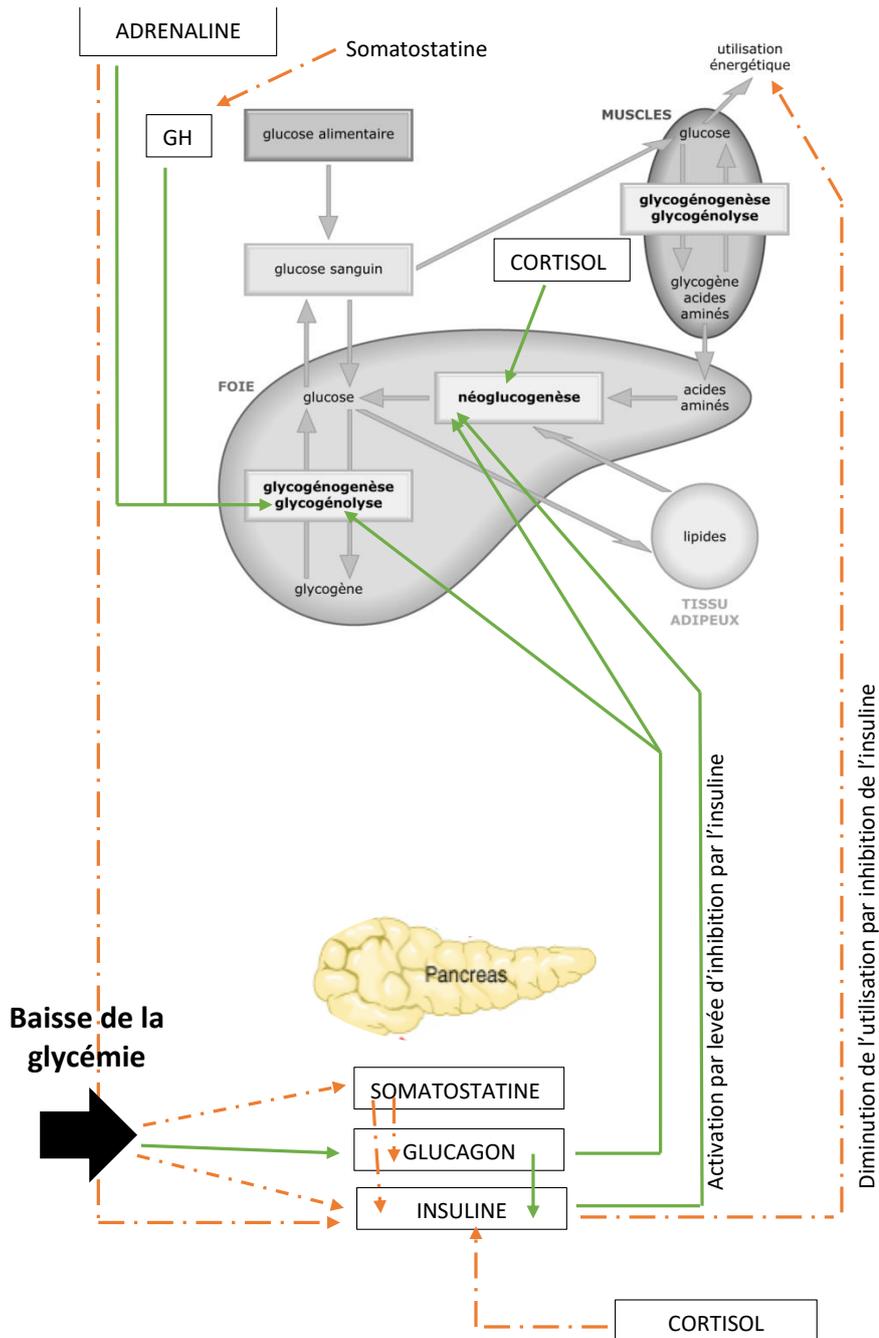
Effet α adrénergique	Effet β adrénergique	Effet cholinergique
Inhibition de la sécrétion endogène d'insuline	Stimulation : - glycogénolyse hépatique - glycogénolyse musculaire	Stimulation de la sécrétion du polypeptide pancréatique
Stimulation de la vasoconstriction périphérique permettant une élévation du débit sanguin dans le cerveau (et favorisant l'apport de glucose dans notre étude)	Stimulation de la sécrétion de glucagon	Augmentation de la motilité gastrique
	Stimulation de la lipolyse (générant des acides gras libres)	Stimule la faim
	Diminution de l'utilisation du glucose par les muscles	
	Augmentation du débit sanguin cérébral par effet inotrope positif	

Le rôle de la GH, du cortisol et de l'ACTH dans la réponse immédiate à l'hypoglycémie est minime. Ils participent à la prévention de l'hypoglycémie chronique. Le cortisol facilite la lipolyse, stimule le catabolisme protéique et la conversion des amino-acides en glucose par le foie et les reins ; il limite également l'utilisation générale du glucose. De même, la GH stimule la lipolyse et antagonise l'action de l'insuline sur les cellules musculaires (Figure 10).

Cependant, l'effet hyperglycémiant de ces deux molécules (GH et cortisol) n'est maintenu que pour une courte durée après l'épisode d'hypoglycémie (Nelson, 2015).

Figure 10 : Régulation neuro-hormonale lors d'une situation d'hypoglycémie

d'après (Hall et Guyton, 2011 ; Nelson, 2015)



3. TOPOGRAPHIE, RAPPELS ANATOMIQUES ET DONNEES HISTOLOGIQUES SUR LE PANCREAS

3.1. Topographie et anatomie descriptive de l'organe

Le pancréas est une glande mixte annexe du tube digestif. Elle se trouve en partie dorso-crâniale de l'abdomen et est constituée de trois parties : deux extrémités (lobe gauche et lobe droit) et une partie moyenne (le corps). Les lobes sont facilement distinguables macroscopiquement, unis par un tissu conjonctif lâche. L'organe est de couleur gris rosé, de consistance ferme et son poids est environ égal à 0,2% du poids vif de l'animal.

Rapports anatomiques

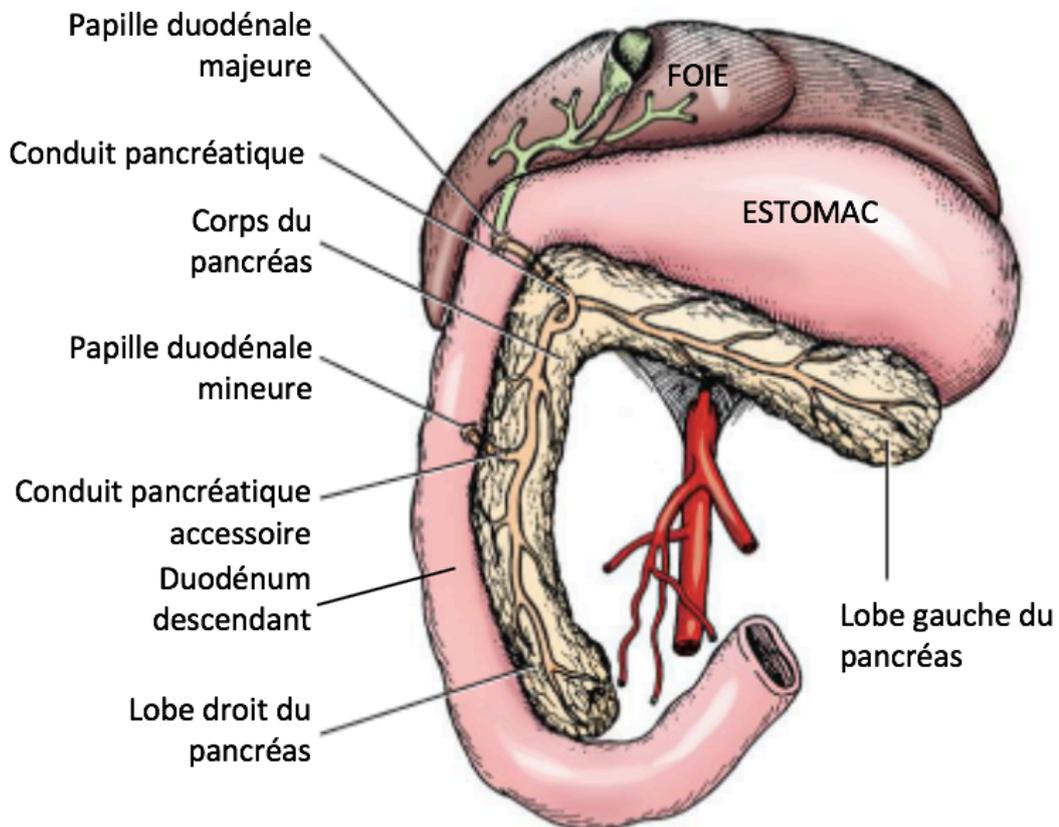
Le pancréas se moule parfaitement contre les organes adjacents et s'insinue dans les interstices. Le lobe gauche du pancréas débute au contact du pylore de l'estomac puis s'étend le long de la grande courbure de l'estomac ; il est contenu dans le feuillet dorsal du grand omentum. Le lobe droit du pancréas est contenu dans le mésoduodénum et court le long du duodénum descendant. Le pancréas a une forme très irrégulière, allongée transversalement, avec une extrémité droite plus volumineuse (Barone, 1984).

Le pancréas est un organe très peu mobile du fait de sa position dans l'abdomen crânial, des moyens de fixité avec le duodénum descendant et notamment via les canaux excréteurs et l'existence d'une lame fibreuse qui unit le corps du pancréas aux organes de la région lombaire (Barone, 1984).

Canaux excréteurs

Les productions pancréatiques sont collectées dans les canaux pancréatiques. Le canal pancréatique accessoire ou canal de Santorini se jette dans le duodénum via la papille duodénale mineure. Le canal pancréatique principal, appelé canal de Wirsung, émerge du conduit principal du lobe droit ou gauche du pancréas et s'abouche au duodénum via la papille duodénale majeure, à proximité du canal cholédoque (Figure 11). Le canal pancréatique accessoire est le plus large des deux canaux. Des variations anatomiques existent chez le chien comme la présence d'un seul des deux canaux pancréatiques (en l'occurrence, le canal pancréatique accessoire) ou l'existence de trois sites d'abouchement au duodénum (Tobias, 2017).

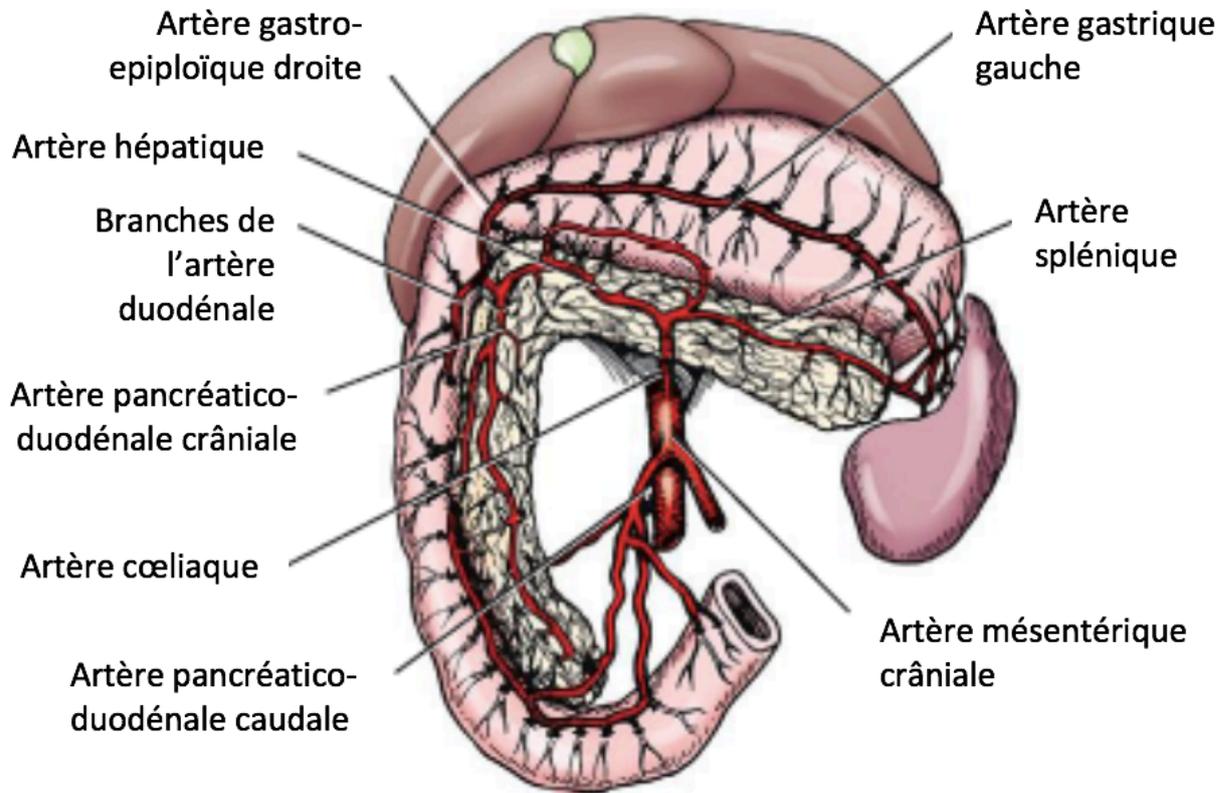
Figure 11 : Système conducteur et rapports anatomiques du pancréas chez le chien d'après (Tobias, 2017)



Vascularisation artérielle

L'apport sanguin artériel du pancréas provient en majeure partie de l'artère coéliquae, puis de l'artère splénique et hépatique. L'artère splénique est la source principale de vascularisation du lobe gauche du pancréas. L'artère hépatique donne l'artère pancréatico-duodénale crâniale qui irrigue le corps du pancréas et la portion proximale du lobe droit. Des ramifications provenant de l'artère pancréatico-duodénale crâniale quittent le tissu pancréatique pour irriguer le duodénum accolé. L'artère pancréatico-duodénale caudale irrigue la partie distale du lobe droit. Les artères pancréatico-duodénale crâniale et caudale s'anastomosent dans le lobe droit du pancréas (Figure 12) (Tobias, 2017).

Figure 12 : Vascolarisation artérielle du pancréas chez le chien d'après (Tobias, 2017)



Drainage lymphatique

Le corps du pancréas est drainé par les nœuds lymphatiques hépatiques principalement et les mésentériques crâniens de façon accessoire. Le lobe droit et la partie adjacente au corps du pancréas sont irrigués par les nœuds lymphatiques pancréatico-duodénaux. Le lobe gauche du pancréas est irrigué par les nœuds lymphatiques hépatiques (Barone, 1984)

3.1. Données histologiques et fonctionnelles

3.1.1. Structure histologique générale

De structure lobulée, il associe au sein d'un stroma conjonctif et vasculaire une composante glandulaire exocrine acineuse qui déverse les sécrétions dans le duodénum et une structure glandulaire endocrine formant des îlots. Ainsi, les deux fonctions endocrine et exocrine sont assurées de façon séparées par deux types de structures différentes (Figure 13) (Barone, 1984 ; Dellmann, 2006).

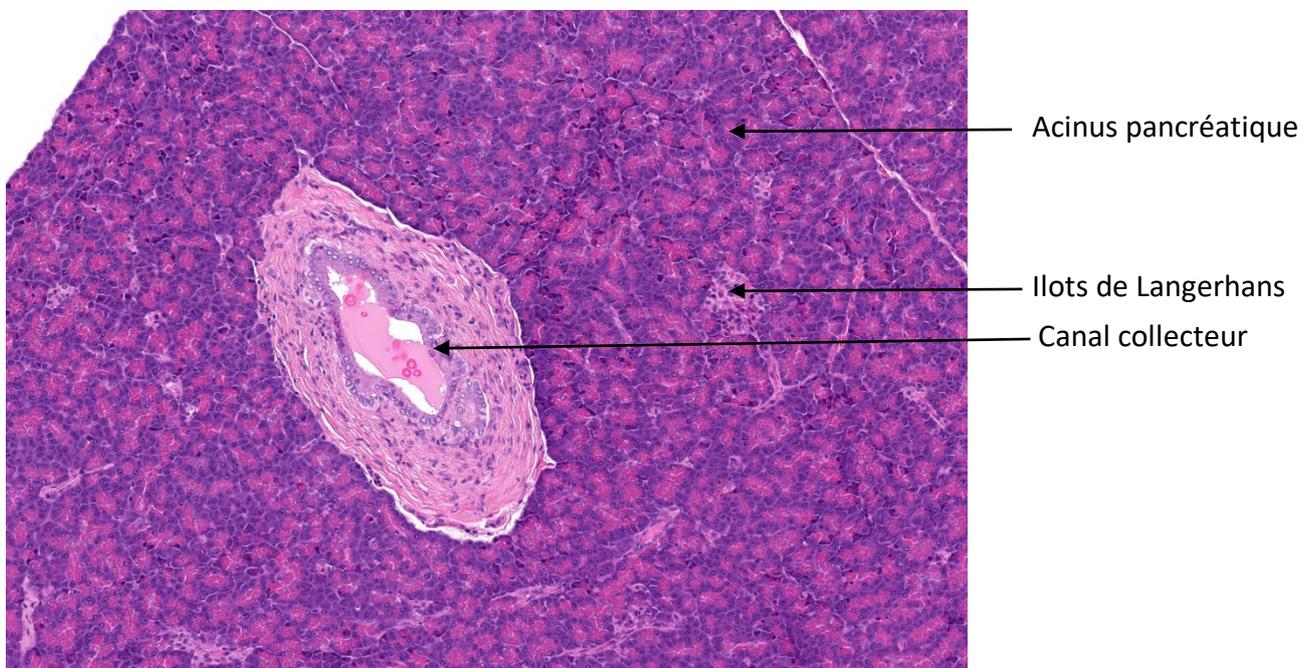
Le pancréas est entouré par une capsule conjonctive fine qui envoie des travées internes constituant de fines cloisons conjonctives interlobulaires, séparant l'organe en lobules. Dans ces cloisons cheminent les vaisseaux sanguins, nerfs et canaux excréteurs. Le parenchyme glandulaire est formé par l'association, au sein même des lobules, de structures exocrines (acini pancréatiques et système excréteur) et endocrines (Ilots de Langerhans). Ces éléments sont soutenus par une trame conjonctive intra lobulaire grêle, de nature principalement réticulonique (Barone, 1984 ; Dellmann, 2006).

Figure 13 : Aspect histologique d'un pancréas sain de chien

Coupe histologique à grossissement moyen, prise en bordure de lame de pancréas sain. Les Ilots de Langerhans sont disséminés au sein de paquets d'acini pancréatiques ; un canal collecteur est visible.

Coloration : Hémalun-éosine-safran

(Source : Dr Edouard REYES-GOMEZ, Laboratoire d'anatomo-cytopathologie, BioPôle Alfort, EnvA)



3.1.2. Le pancréas exocrine

Structure du pancréas exocrine

Le pancréas exocrine est constitué d'un ensemble d'acini et de voies excrétrices. Il représente 99% du parenchyme de l'organe. Les acini sont des unités tubulo-alvéolaires complexes. La lumière de l'acinus est délimitée par le pôle apical des cellules acineuses tandis que le pôle basal repose sur la membrane basale.

Les voies excrétrices naissent de la lumière de l'acinus pancréatique et confluent pour former les canaux excréteurs principaux. Les acini sont tout d'abord drainés par de courts canaux intercalaires, puis des canaux intra lobulaires qui rejoignent des canaux interlobulaires. Ces derniers sont collectés par un ou deux canaux collecteurs : les canaux pancréatiques principal (canal de Wirsung) et pancréatique accessoire (canal de Santorini). Ces deux canaux débouchent dans le duodénum (Barone, 1984 ; Dellmann, 2006).

Physiologie du pancréas exocrine

La partie exocrine du pancréas est à l'origine de l'élaboration du suc pancréatique qui a un rôle majeur dans la digestion chimique des aliments par hydrolyse des lipides, de l'amidon et des protéines. Sa sécrétion varie avec la prise alimentaire. Les enzymes pancréatiques et les bicarbonates sont libérés par les acini et déversés dans les canaux pancréatiques puis dans la lumière duodénale (Barone, 1984 ; Dellmann, 2006 ; Hall et Guyton, 2011 ; Levy, 2016).

Le suc pancréatique est constitué de quatre types d'enzymes produites par les cellules acineuses : les lipases, les protéases, les amylases et les nucléases. Les protéases et les lipases sont produites sous forme de pro-enzymes inactives et stockées dans des grains de zymogène pour empêcher l'autodigestion des structures lors de leur formation. La transformation en molécule active a lieu dans la lumière intestinale par l'action d'enzymes activatrices.

Le suc pancréatique a deux rôles majeurs : la neutralisation de l'acidité du chyme en provenance de l'estomac par la présence de bicarbonates et la digestion des aliments (Barone, 1984 ; Dellmann, 2006 ; Hall et Guyton, 2011 ; Levy, 2016)(Levy, 2016).

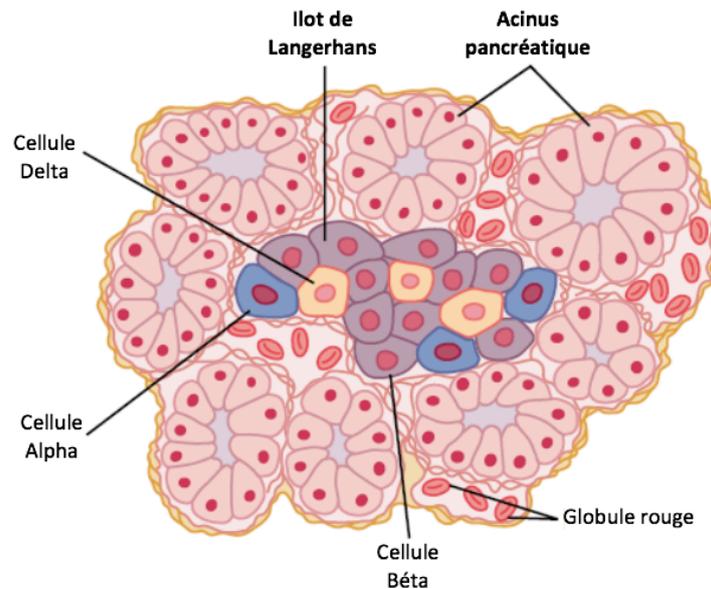
3.1.3. Le pancréas endocrine

Structure du pancréas endocrine

La plupart des cellules endocrines pancréatiques se rassemblent au sein de formations grossièrement arrondies, de taille variable appelées « îlots de Langerhans » et qui représentent environ 1% du parenchyme pancréatique. Ces derniers sont répartis au sein du parenchyme glandulaire exocrine de façon irrégulière ; ils sont plus nombreux dans la queue du pancréas (Figure 14).

Les îlots de Langerhans sont de petits amas cellulaires (0,1 à 0,4 mm) tunnelisés par un réseau très dense de capillaires sanguins fenêtrés. Ils ne sont pas encapsulés mais entourés d'un fin réseau de fibres de réticuline. Les cellules sont organisées en cordons cellulaires. Elles sont de forme sphérique ou polygonale avec un noyau sphérique et un cytoplasme acidophile clair (Barone, 1984 ; Dellmann, 2006).

Figure 14 : Schéma de l'organisation du parenchyme glandulaire pancréatique
d'après (Hall et Guyton, 2011)



Les îlots de Langerhans comportent des cellules endocrines de plusieurs types, chacun spécialisé dans la synthèse d'une hormone.

On distingue ainsi quatre types cellulaires :

- Les cellules de type A ou α comptent pour environ 15 à 20 % des cellules et sécrètent du glucagon
- Les cellules de type B ou β comptent pour environ 75 à 80 % des cellules et sécrètent de l'insuline
- Les cellules de type D ou δ comptent pour 5 à 10 % des cellules et sécrètent de la somatostatine
- Les cellules à PP pour Polypeptide Pancréatique comptent pour 1 à 2 % des cellules.

Dans l'architecture classique des îlots, les cellules β sont regroupées au centre alors que les cellules α , δ et à PP sont dispersées en périphérie (Figure 14). La composition cellulaire est cependant variable en fonction de la localisation des îlots. Diverses autres molécules sont sécrétées par ces cellules. Les quatre types cellulaires ne peuvent pas être différenciés en microscopie optique avec une coloration standard.

Des colorations spéciales doivent être utilisées ou bien des anticorps dirigés contre les hormones synthétisées (Barone, 1984 ; Dellmann, 2006 ; Hall et Guyton, 2011 ; Levy, 2016).

Sur le plan ultra structural, ces cellules possèdent des granules de sécrétion délimitées par une membrane et opaques aux électrons. Ces granules s'accumulent au pôle vasculaire de la cellule. Les différences morphologiques des granules permettent d'identifier les différents types cellulaires.

Enfin, les îlots de Langerhans reçoivent une innervation autonome sympathique et parasympathique (Levy, 2016).

Données physiologiques au sujet du pancréas endocrine

Les hormones synthétisées par les îlots de Langerhans sont de nature polypeptidique et sont retrouvées dans la circulation générale. Parmi les quatre principales, deux jouent un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme des glucides, des protéines et des lipides : l'insuline et le glucagon. La troisième hormone, la somatostatine, participe au contrôle de la sécrétion des îlots et le quatrième, le polypeptide pancréatique, a une activité gastro-intestinale principalement (Stockham et Scott, 2008 ; Hall et Guyton, 2011 ; Cunningham's et Klein, 2013).

L'insuline sécrétée par les cellules β est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Elle favorise l'absorption du glucose par les cellules musculaires et les adipocytes.

Le glucagon est sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans. Il s'agit d'un antagoniste de l'insuline à activité hyperglycémisante. L'effet global est de mobiliser les substrats énergétiques stockés dans le foie et le tissu adipeux. L'hypoglycémie, un repas riche en protéines (surtout en alanine et arginine), la stimulation des systèmes nerveux orthosympathique et parasympathique déclenche la sécrétion du glucagon. A l'inverse, le glucose, les hormones intestinales, la somatostatine et l'insuline l'inhibe. Le glucagon agit également sur les cellules β du pancréas en provoquant la sécrétion d'insuline.

La somatostatine est sécrétée par les cellules δ des îlots de Langerhans principalement, mais aussi par les cellules du noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus, par l'antéhypophyse et les cellules épithéliales de la paroi digestive. Cette hormone inhibe sa propre sécrétion et celle des hormones pancréatiques.

Le polypeptide pancréatique (PP) est produit par les cellules PP situées en périphérie des îlots de Langerhans. Le rôle de cette hormone n'est pas clairement défini. Elle serait responsable de l'inhibition de la vidange de la vésicule biliaire et des sécrétions pancréatiques et augmenterait la motricité intestinale (Stockham et Scott, 2008 ; Hall et Guyton, 2011 ; Cunningham's et Klein, 2013).

Le parenchyme pancréatique est constitué d'un tissu mixte exocrine et endocrine. Les hormones pancréatiques jouent un rôle essentiel dans la régulation de la glycémie.

De multiples facteurs neuro-hormonaux sont également responsables du maintien de l'équilibre glycémique.

PARTIE II.

L'INSULINOME, REVUE DE LA LITTERATURE

1. ETIOLOGIE DE L'INSULINOME

Les tumeurs insulino-sécrétantes sont, pour la plupart, des néoplasies des cellules β pancréatiques de type carcinome. Leur prévalence dans la population canine est de 0,2 à 0,4% des tumeurs diagnostiquées (O'Brien *et al.*, 1987 ; Mazan, 2010).

1.1. Lésions responsables et potentiel métastatique

Les lésions se présentent sous la forme d'un nodule unique ou diffus au sein du parenchyme pancréatique sain généralement identifiable par des techniques d'imagerie diverses. Ce type de tumeur est majoritairement de nature maligne (Schoeman, 2017).

La classification des tumeurs du pancréas endocrine d'après le WHO (World Health Organization) s'établit en trois stades (T représentant la lésion tumorale, N la présence de métastase dans un nœud lymphatique et M la présence de métastases à distance) :

- Stade I : T1N0M0, l'insulinome est confiné au pancréas uniquement
- Stade II : T1N1M0, l'insulinome est associé à la présence de nœuds lymphatiques loco-régionaux métastasés
- Stade III : T0N0M1 et T1N1M1, l'insulinome est associé à des métastases à distance (généralement hépatique) (Madarame *et al.*, 2009).

Les différents auteurs établissent que le pourcentage de métastases présents au moment du diagnostic (loco-régionaux et hépatiques confondus) se situe entre 45 et 50% (Caywood *et al.*, 1988 ; Tobin *et al.*, 1999a ; Goutal *et al.*, 2012 ; Feldman et Nelson, 2015).

Les principaux sites métastatiques sont les nœuds lymphatiques loco-régionaux, duodéal, mésentérique, hépatique, splénique ; le foie et l'omentum péri-pancréatique (Feldman et Nelson, 2015).

Dans une étude sur 73 cas, les métastases hépatiques représentaient 82% des métastases à distance. D'autres sites de métastases à distance ont également été identifiés comme le duodénum, le mésentère et l'omentum mésentérique (Caywood *et al.*, 1988).

Les lésions de métastases pulmonaires ne sont généralement décrites lors d'insulinome que dans les stades les plus avancés. De même, un envahissement à distance du tractus digestif ou de la moelle osseuse ; l'envahissement de gros vaisseau à l'origine de thrombose n'est pas une présentation commune (Pickens *et al.*, 2005 ; Hambrook et Kudnig, 2012).

Néanmoins, l'insulinome est une tumeur connue pour masquer son potentiel de malignité chez le chien et différentes études se sont attelées à l'établissement de critères distinctifs.

Il semble qu'une contradiction existe entre l'arrangement conservé de cellules bien différenciées, la rareté des figures de mitoses dans la plupart des cellules tumorales comparé à la fréquence de métastases retrouvées au moment du diagnostic (Kruth *et al.*, 1982).

Il a été montré que la classification adénome/adénocarcinome basée sur la morphologie cellulaire ne reflétait pas le comportement biologique tumoral des insulinomes chez l'homme et chez le chien (Mehlhaff *et al.*, 1985 ; Minkus *et al.*, 1997). Habituellement, la distinction bénin/malin repose sur l'identification de métastases lors de la chirurgie et/ou d'un examen post-mortem ou bien la récurrence d'une hyperinsulinémie et d'une hypoglycémie les jours voire les mois suivants l'exérèse chirurgicale complète de la masse pancréatique individualisée (Feldman et Nelson, 2015).

Identification des métastases

Chez l'homme, plus de 90% des insulinomes sont bénins comparés au chien chez qui les métastases sont fréquentes (Madarama *et al.*, 2009). L'étude de Caywood sur 73 chiens a montré une prédominance des insulinomes de stade 1 (77%) au moment du diagnostic. Ces observations viennent appuyer l'importance d'une laparotomie exploratrice pour identifier la présence d'une tumeur ; établir le pronostic et proposer la thérapie la plus appropriée (Caywood *et al.*, 1988).

Par ailleurs, Tobin a révélé qu'environ 43% (6 cas sur 14) des métastases hépatiques et locales-régionales confondues qui avaient suspectées lors d'un examen d'imagerie ou en peropératoire correspondaient en réalité à une autre lésion (concernant les lésions hépatiques, il s'agissait de surcharge vacuolaire, hyperplasie hépatocellulaire, abcès hépatique ...) (Tobin *et al.*, 1999a)

Infiltration des tissus adjacents et évaluation de l'index mitotique

Une étude s'est intéressée au degré d'infiltration des tissus adjacents par les cellules néoplasiques ainsi qu'à l'index mitotique de ces dernières. Peu de différences ont été constatées entre la morphologie interne des tumeurs selon leur mode de croissance.

Les comptages mitotiques ont permis de distinguer deux sous-groupes dans l'étude de Dunn : le premier avec un comptage compris entre 0 et 4 et le second à plus de 15. Une relation claire a été établie entre le comportement d'infiltration agressif/index mitotique et les tumeurs les plus envahissantes (index ≥ 15) en suggérant que ces dernières ont un pronostic d'autant plus mauvais. Les résultats n'étaient cependant pas significatifs du fait de la taille limitée de l'échantillon (Dunn *et al.*, 1993a).

En termes de principaux marqueurs histo-pathologiques de malignité, parmi les 26 chiens atteints d'insulinome, dans l'étude de Buishand, 96% des lésions présentaient un haut niveau de cellules avec un certain degré d'atypies nucléaires. 83% des lésions présentaient un pattern de type infiltrant. Ces données étaient en faveur d'un processus malin. Toutes les lésions d'insulinome ne montraient cependant pas ces caractéristiques (Buishand *et al.*, 2010).

L'augmentation de la fibrose stromale au sein des cellules tumorales, c'est-à-dire le développement d'un tissu fibreux au sein des cellules du tissu conjonctif, est le seul marqueur pronostique significatif identifié dans la littérature. Cette découverte illustre le manque général de critères histo-pathologiques pronostiques significatifs dans le cadre de l'insulinome (Kruth *et al.*, 1982 ; Mehlhaff *et al.*, 1985 ; Caywood *et al.*, 1988).

L'insulinome est une tumeur à haut potentiel métastatique. Les critères de malignité usuels ne sont cependant pas toujours observés. Le comptage mitotique semble donner une valeur pronostique ainsi que le degré de fibrose stromale.

1.2. Localisation lésionnelle

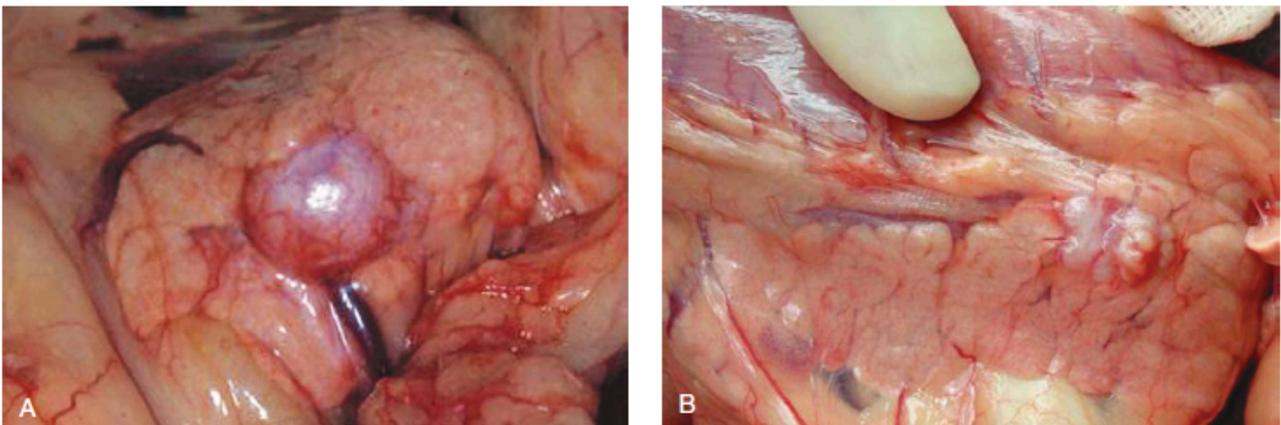
En termes de localisation, les lésions tumorales se trouvent plus souvent dans les lobes pancréatiques (86%) que dans la partie du corps de l'organe (14%). Aucune prédisposition dans la localisation tumorale n'a été prouvée (Caywood *et al.*, 1988 ; Tobin *et al.*, 1999b).

Dans une étude sur 99 chiens, les lésions d'insulinome ont été retrouvées à proportions quasiment équivalentes entre le lobe gauche (41%) et le droit (40%) ; et 19% dans le corps pancréatique (Nelson, 2015). L'étude de Caywood sur 73 chiens montre qu'il n'existe pas de différence significative dans la localisation tumorale ni de lien entre cette dernière et le temps de survie médian de l'animal (Caywood *et al.*, 1988).

1.3. Apparence macroscopique

La plupart des nodules pancréatiques sont des masses facilement visualisables par le chirurgien lors de l'inspection par laparotomie (Image 1). Dans une minorité des cas, l'identification doit se faire par palpation délicate de l'organe et mise en évidence d'une structure anormale. Environ 88% des cas (sur une étude de 111 chiens) présentaient une masse macroscopiquement visible (Nelson, 2015 ; Tobias, 2017).

Image 1 : Aspect de deux lésions d'insulinome lors d'une laparotomie exploratrice
d'après (Tobias, 2017)



Légende : A (à gauche) : lésion nodulaire bien délimitée et facilement identifiable ; B (à droite) : lésion de petite taille, mal délimitée située dans le lobe droit du pancréas

La consistance de la lésion est typiquement plus ferme que le tissu sain. Les tumeurs se présentent généralement sous la forme d'un nodule unique, de petite taille entre 0,5 et 4 cm, de couleur jaunâtre à noire et de forme ronde. Des cas de masses multiples ou de tissu anormal diffus dans le parenchyme existent dans environ 15% des cas (Goutal *et al.*, 2012 ; Huguet *et al.*, 2015 ; Tobias, 2017).

1.4. Caractéristiques histopathologiques

Les caractéristiques histopathologiques des insulinomes sont variables. Certaines tumeurs sont histologiquement bien démarquées du tissu environnant par une fine capsule fibreuse alors que d'autres sont infiltrantes et englobent, au cours de leur développement, de petits groupes de cellules acineuses pancréatiques. On peut aussi observer des formes généralisées au parenchyme, lequel comporte alors de multiples petits foyers néoplasiques. Toutes les formes intermédiaires sont possibles (Dunn *et al.*, 1993a ; Dellmann, 2006 ; Meuten, 2017).

Des embolies vasculaires, sanguines ou lymphatiques, peuvent être visualisés (Dunn *et al.*, 1993a). Le développement d'un insulinome peut par ailleurs être responsable d'une atrophie des îlots de Langerhans du parenchyme résiduel.

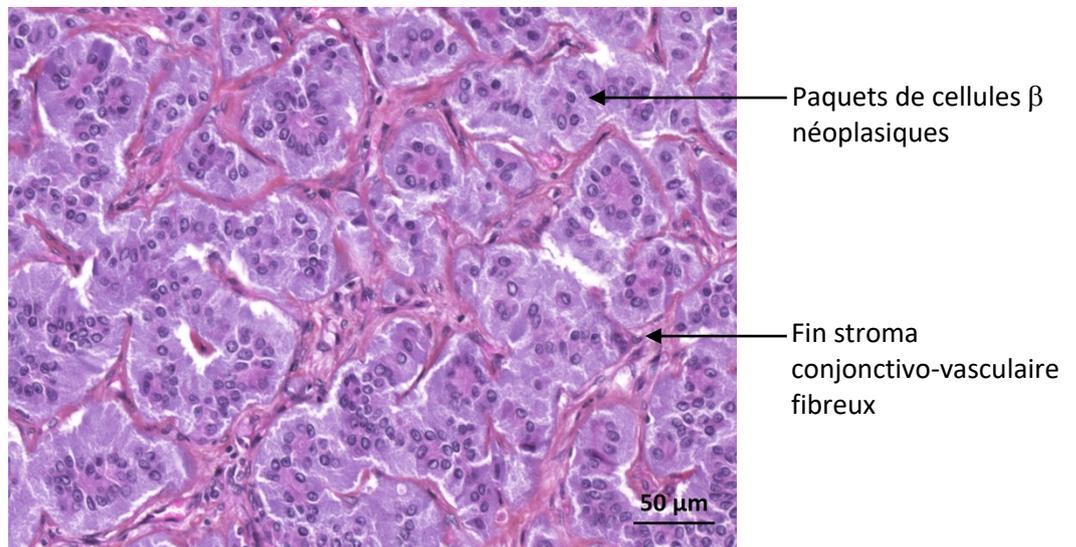
Architecturalement, l'insulinome se compose de multiples lobules solides constitués de paquets de cellules β néoplasiques et séparés entre eux par un fin stroma conjonctivo-vasculaire fibreux (Figure 15). Les cellules sont cubiques à cylindriques et possèdent un cytoplasme acidophile à amphophile abondant et légèrement granuleux dont les limites sont floues. Le noyau est de taille moyenne, rond, avec une chromatine fine, poussiéreuse (« poivre et sel ») et munie d'un nucléole bien visible (Dunn *et al.*, 1993a ; Dellmann, 2006 ; Meuten, 2017).

Figure 15 : Aspect histologique d'un insulinome de chien

Coupe histologique à grossissement moyen, prise au centre d'un insulinome de chien. Les cellules sont organisées en petits paquets séparés par un fin stroma conjonctivo-vasculaire.

Coloration : Hémalun-éosine-safran

(Source : Dr Edouard REYES-GOMEZ, Laboratoire d'anatomo-cytopathologie, BioPôle Alfort, EnvA)

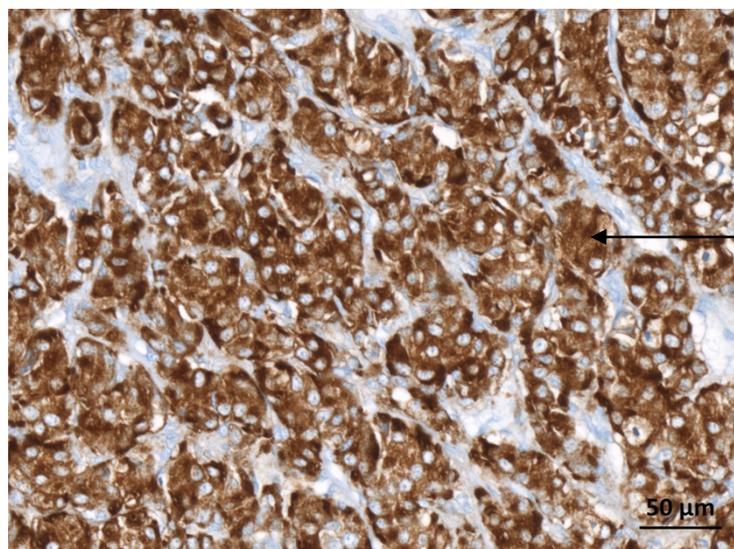


Ces caractéristiques morphologiques, assez typiques d'une tumeur des îlots de Langerhans, ne sont cependant pas suffisantes pour distinguer les différents types de tumeurs insulaires entre elles (insulinome, glucagonome, gastrinome, somatostatine, VIPome etc.). En dehors d'éléments cliniques ou biochimiques d'orientation, le recours à l'immunohistochimie est alors nécessaire pour confirmer le diagnostic d'insulinome. L'utilisation d'anticorps anti-insuline doit alors aboutir à un marquage cytoplasmique intense des cellules néoplasiques (Figure 16). Les éventuels d'îlots de Langerhans résiduels peuvent constituer des témoins positifs internes.

Figure 16 : Immunomarquage anti-insuline sur un insulinome de chien

Préparation immunohistochimique à grossissement moyen, au centre d'un insulinome de chien. On note un marquage brun cytoplasmique intense et diffus des cellules néoplasiques, confirmant le diagnostic d'insulinome.

(Source : Dr Edouard REYES-GOMEZ, Laboratoire d'anatomo-cytopathologie, BioPôle Alfort, EnvA)



Marquage positif intense et diffus du cytoplasme des cellules néoplasiques

D'autres marquages immunohistochimiques ciblant la chromogranine A ou la synaptophysine (marqueurs neuro-endocrines) permettent de confirmer la nature neuro-endocrine de la tumeur mais sont moins spécifiques. Certains auteurs décrivent des cas d'insulinomes à profil immunohistochimique hybride. Ainsi, dans l'étude de Madarame, aucun insulinome n'a montré un profil immunohistochimique pur. Bien que le marquage anti-insuline ait toujours été dominant, toutes les tumeurs étudiées dans cette étude présentaient au moins un marquage positif additionnel (glucagon, gastrine ou somatostatine). Ces populations néoplasiques mixtes conduisent à considérer les tumeurs insulaires comme des lésions à sécrétion multi-hormonale (Madarame *et al.*, 2009).

2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Les insulinomes sont rares chez le chien et représentent 0,2 à 0,4% de l'ensemble des tumeurs rencontrées (Meignat, 2004).

2.1. Age apparition

Les insulinomes affectent les animaux d'âge moyen à âgé. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 8,9 ans avec un large intervalle allant de 3 à 15 ans (Caywood *et al.*, 1988 ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Tobin *et al.*, 1999b) (Tableau 21).

2.2. Sexe

Aucune prédisposition sexuelle n'a été prouvée (Goutal *et al.*, 2012). L'étude de (Polton *et al.*, 2007) semble constater une prévalence plus élevée chez les animaux stérilisés (22 cas sur 28) (Tableau 21).

2.3. Prévalence et prédisposition raciale

Concernant les races prédisposées, aucune donnée fiable n'a été confirmée à l'heure actuelle. Toutes les races de chiens peuvent être atteintes. Certaines races apparaissent surreprésentées dans les études comme le Labrador, le Golden Retriever, le Setter Irlandais, le Berger Allemand, le Boxer entre autres (Caywood *et al.*, 1988; Dunn *et al.*, 1993; Feldman et Nelson, 2015; Goutal *et al.*, 2012; Madarame *et al.*, 2009; Polton *et al.*, 2007)

Le format de ces animaux semble assez standard : ce sont plutôt des races moyennes à grandes dont le poids corporel est généralement supérieur à 25 kg (Goutal *et al.*, 2012) (Tableau 21).

3. PRESENTATION CLINIQUE

3.1. Physiopathologie de l'insulinome

Chez un chien atteint d'insulinome, des cellules β néoplasiques synthétisent et sécrètent de l'insuline de manière autonome malgré un état d'hypoglycémie. L'utilisation tissulaire du glucose persiste et l'hypoglycémie s'accroît progressivement entraînant l'apparition de signes cliniques. Les manifestations cliniques sont liées d'une part au degré d'hypoglycémie atteint et d'autre part à la vitesse d'évolution de la glycémie. Une diminution de la glycémie sur quelques heures se manifesterait davantage qu'une évolution depuis plusieurs jours.

Du fait de l'échec de régulation de la sécrétion d'insuline (par sécrétion autonome du tissu néoplasique) durant les épisodes d'hypoglycémie, l'animal est prédisposé à montrer des symptômes lors d'une période de jeûn ou d'exercice physique (Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017).

Les cellules β néoplasiques restent sensibles aux stimuli de sécrétion d'insuline mais la réponse sécrétoire est souvent exagérée et à l'origine d'une hypoglycémie sévère. Ainsi, les signes cliniques peuvent également se manifester suite à l'administration de glucose au cours d'un repas facilement digestible et rapidement absorbé ou bien après une injection de glucose par voie intraveineuse (pour corriger l'hypoglycémie par exemple) (Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017).

L'hyperinsulinémie provoquée par la lésion tumorale interfère avec les mécanismes d'homéostasie glucidique en favorisant l'utilisation du glucose et en inhibant la production hépatique de glucose (par inhibition d'enzymes nécessaires à la mobilisation de substrats). L'effet global hypoglycémiant résulte alors de l'augmentation de l'utilisation du glucose.

Le glucose est la source d'énergie primaire du système nerveux central (SNC). Les réserves glucidiques du tissu neuronal sont limitées et le fonctionnement de ce dernier dépend d'un apport continu en glucose provenant de sources extérieures au SNC. Chez les mammifères, le cortex cérébral est la première zone atteinte lors de déficit en glucose, on parle de neuroglucopénie. Le système nerveux autonome possède un métabolisme moins demandeur en glucose et se trouvera affecté dans un second temps, après le cortex cérébral (Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017).

De manière générale, l'insuline n'affecte pas le transport ni l'utilisation du glucose par les neurones. Cependant, lors d'hyperinsulinémie, l'apport insuffisant de glucose aux neurones induit un processus oxydatif à l'origine d'une diminution des réserves énergétiques en ATP. Cette baisse provoque des changements cellulaires caractéristiques d'une hypoxémie avec : augmentation de la perméabilité vasculaire, spasmes vasculaires, vasodilatation et œdème. S'ensuit une mort neuronale par anoxie.

Lors d'hypoglycémie sévère, les anomalies histologiques sont plus marquées dans le cortex cérébral, noyaux gris centraux, hippocampe, et centres vasomoteurs. Bien que la plupart des dommages liés à l'hypoglycémie aient lieu dans le cerveau, une dégénération et une démyélinisation nerveuse périphérique sont parfois rencontrées. D'autres organes majeurs comme le cœur, les reins, le foie sont aussi dépendants du glucose. Les signes nerveux restent les premiers à se manifester (Feldman et Nelson, 2015).

Lors d'hypoglycémie prolongée, des séquelles irréversibles peuvent se mettre en place. Il est rare que l'hypoglycémie soit une cause fatale chez le chien. En effet, de multiples mécanismes de contre-régulation se mettent en place.

Ainsi, les manifestations cliniques de l'hypoglycémie semblent résulter d'un manque d'apport glycémique au cerveau (neuroglucopénie) mais aussi de la stimulation du système sympatho-adrénergique. Les signes de neuroglucopénie sont la léthargie, faiblesse, ataxie, désorientation, comportement anormal, crises convulsives.

Les manifestations résultant de la stimulation du système nerveux autonome sont les trémulations musculaires, les tremblements, la nervosité et l'agitation.

En médecine humaine, il a été démontré que les signes cliniques liés à la libération de catécholamines précèdent ceux induits par la neuroglucopénie et forment ainsi un signal d'alerte.

Cette donnée pourrait partiellement expliquer le fait que les chiens atteints d'insulinome n'avaient en général pas d'antécédent de crise convulsive mais que cette manifestation apparaissait la plupart du temps de manière soudaine et isolée et associée à une période de jeûn (Nelson, 2015). Chez le chien, les manifestations liées à la libération de catécholamines sont plus subtiles à détecter pour le propriétaire et pourrait ne pas être à l'origine d'une consultation préalable à l'apparition des signes de neuroglucope.

3.2. Modalités d'apparition des signes cliniques

Les symptômes observés par les propriétaires et motivant une consultation chez le vétérinaire sont généralement imputables à l'état d'hypoglycémie de l'animal.

Un élément caractéristique en lien avec l'étiologie est la nature épisodique des manifestations (Feldman et Nelson, 2015) : souvent observées par intermittence d'une durée de quelques secondes à quelques minutes ; semblant être déclenchées par l'exercice et souvent améliorées par une prise alimentaire. Des mécanismes de contre-régulation se mettent immédiatement en place avec un délai d'action rapide. Cependant, dans certains cas, la compensation physiologique est dépassée entraînant l'installation prolongée des symptômes ou une augmentation de leur fréquence d'apparition.

Au moment de leur présentation chez le vétérinaire, les signes cliniques évoluent depuis un intervalle de temps très variable allant de quelques jours à plusieurs semaines et en moyenne 3,2 mois d'après Caywood (étude sur 73 cas) avec un intervalle de 1 à 24 mois.

Les symptômes généraux sont frustrés et la mise en évidence d'anomalie lors de l'examen clinique est rare. Ces éléments (courte durée de manifestation des signes cliniques, leur circonstance d'apparition, leur manque de spécificité, la durée d'évolution variable...) sont évocateurs d'un insulinome (Nelson, 2015)

3.3. Signes neurologiques

3.3.1. Circonstances d'apparition

La sévérité des symptômes est déterminée par le degré d'hypoglycémie et la vitesse de chute de la glycémie. Une diminution rapide lors de jeûn prolongé, d'exercice physique ou excitation est le plus couramment rencontré (Dunn *et al.*, 1993a ; Goutal *et al.*, 2012 ; Feldman et Nelson, 2015).

Des stimuli de provocation tels qu'une injection de glucagon (hormone hyperglycémisante) ou de glucose peuvent tout à fait en être la cause et d'autant plus si l'administration de glucose se fait par voie orale. En effet, l'action des hormones intestinales (glucagon, sécrétine, CCK, gastrine, gastric inhibitory peptide) va accentuer la sécrétion d'insuline. Par ce mécanisme, la prise alimentaire est décrite comme à l'origine des signes d'hypoglycémie dans l'insulinome (Dunn *et al.*, 1993a).

3.3.2. Signes nerveux centraux

Parmi les différents signes nerveux centraux listés, certains sont directement liés au défaut d'apport énergétique et à l'état d'hypoglycémie (neuroglucope) tandis que d'autres sont imputables aux mécanismes de régulation par sécrétion de catécholamines.

Crise convulsive

Différents auteurs s'accordent à dire que les crises convulsives sont la présentation la plus commune et le principal motif d'appel lors d'insulinome. Ce sont des crises partielles, de durée limitée, entre 30 secondes et 5 minutes et auto-résolutives. Directement induite par l'hypoglycémie, ces crises convulsives pourraient être à l'origine d'un relargage de catécholamines et de l'activation d'autres modes de contre-régulation pour rehausser la glycémie (Dunn *et al.*, 1993a ; Feldman et Nelson, 2015).

Sur une cohorte de 270 cas issus du rassemblement de différents articles, ce symptôme est retrouvé dans 54% des cas (Figure 17) (Caywood *et al.*, 1988 ; Dunn *et al.*, 1993b ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Tobin *et al.*, 1999b ; Robben *et al.*, 2006 ; Madarame *et al.*, 2009).

Syncope

La syncope se définit par une perte de connaissance brutale, complète et temporaire. Elle est associée à une chute de tension artérielle, un affaiblissement du pouls ainsi qu'une perte du tonus postural à l'origine d'une chute du patient au sol. La récupération est spontanée et rapide. La syncope est liée à une privation énergétique soudaine du SNC en glucose dans notre cas (Defaux-Martin, 2004).

Elle se manifeste à hauteur de 66% (Figure 17) et prédomine en général sur les crises convulsives en termes de proportion (Caywood *et al.*, 1988 ; Dunn *et al.*, 1993b ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Tobin *et al.*, 1999b ; Robben *et al.*, 2006 ; Madarame *et al.*, 2009).

Faiblesse

La « faiblesse » est un terme vaste qui regroupe un ensemble de constatations données par les propriétaires comme l'intolérance à l'effort, la fatigabilité, la baisse d'activité, la léthargie. Certaines études font le distinguo entre ces différentes notions.

Ce signe clinique est présent dans 31% des cas lors d'insulinome (Figure 17) et imputable au déficit général en glucose (Caywood *et al.*, 1988 ; Dunn *et al.*, 1993b ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Tobin *et al.*, 1999b ; Robben *et al.*, 2006 ; Madarame *et al.*, 2009).

Troubles de la motricité

Différents troubles de la motricité sont rapportés chez les chiens atteints d'insulinome : une ataxie assez fréquente (34%), des trémulations et fasciculations musculaires (34%) mais aussi des parésies des membres postérieurs, des pertes d'équilibre et des états de stupeur associés à une désorientation (Figure 17) (Robben *et al.*, 2005 ; Mazan, 2010 ; Feldman et Nelson, 2015 ; Huguet *et al.*, 2015). Ces anomalies sont provoquées par la sécrétion de catécholamines.

Troubles du comportement

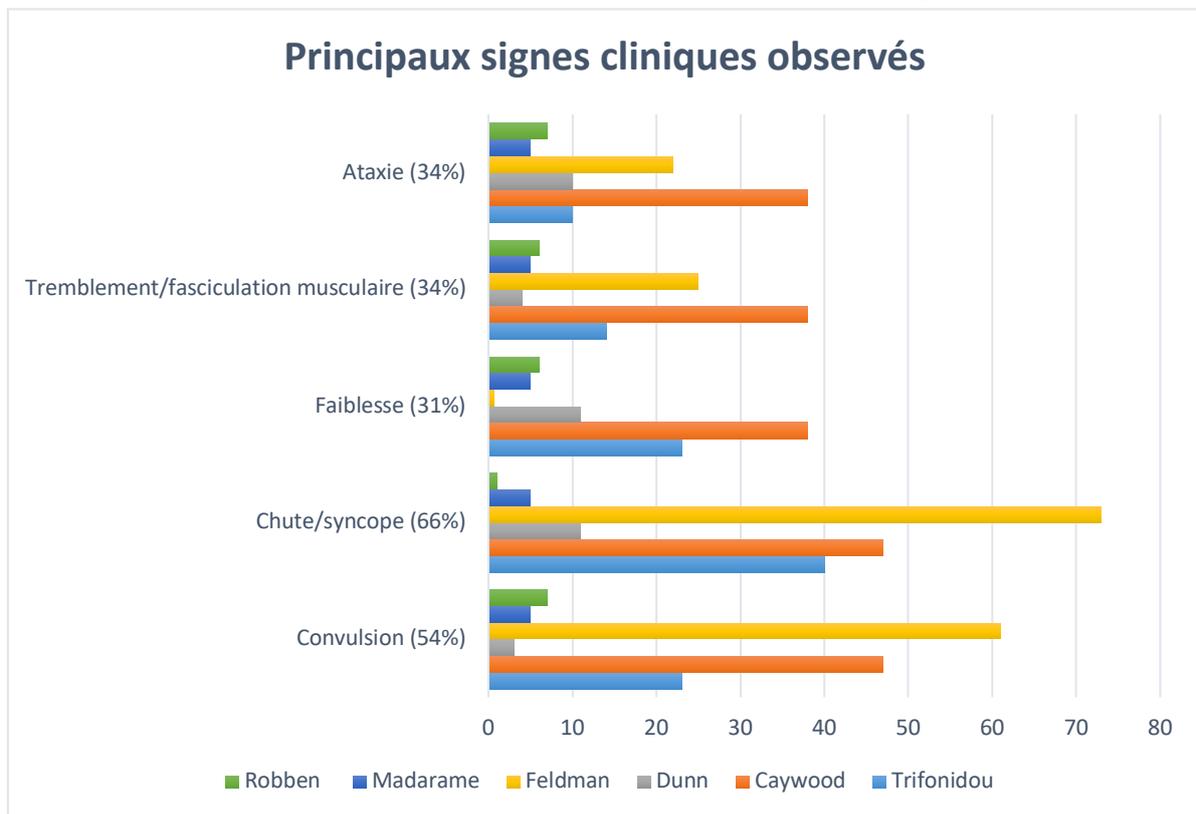
Du fait de la stimulation sympathique, des comportements psychiques inhabituels ont été observés, avec un panel de représentation plutôt large : depuis l'abattement, la tendance à la dépression et aux absences jusqu'à un état de nervosité et d'agressivité (Robben *et al.*, 1997 ; Mazan, 2010).

De façon intermittente, certains individus ont montré des comportements alimentaires : anorexie ou polyphagie (Dunn *et al.*, 1993a ; Meignat, 2004 ; Robben *et al.*, 2005 ; Feldman et Nelson, 2015).

Autres anomalies

L'étude de Dunn a mis en évidence l'apparition d'une cécité d'origine centrale liée à l'état de neuroglucopénie chez 36% des cas (sur 11 cas) (Dunn *et al.*, 1993a). Des cas de polyuro-polydypsie ont également été décrits.

Figure 12 : Répartition des principaux signes cliniques rapportés sur un ensemble de 270 cas
(Caywood *et al.*, 1988 ; Dunn *et al.*, 1993a ; Robben *et al.*, 1997 ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Madarame *et al.*, 2009 ; Feldman et Nelson, 2015)



L'axe des abscisses représente les pourcentages retrouvés dans chacune des études.

3.3.3. Signes nerveux périphériques

Un ensemble de syndromes paranéoplasiques sont répertoriés dans l'étude des insulinomes et notamment les polyneuropathies périphériques (Shahar *et al.*, 1985 ; Ham *et al.*, 1997 ; Goutal *et al.*, 2012 ; Schoeman, 2017).

En terme d'examen neurologique, les manifestations sont les suivantes : diminution voire absence de réflexes médullaires sur les membres pelviens, de para-parésie à tétra-parésie, parésie faciale voire paralysie, amyotrophie (surtout des muscles appendiculaires, masticateurs et/ou faciaux), paralysie laryngée et méga-œsophage (Shahar *et al.*, 1985 ; Braund *et al.*, 1987 ; Ham *et al.*, 1997 ; Tobin *et al.*, 1999b ; Goutal *et al.*, 2012 ; Schoeman, 2017). Des atteintes du système nerveux autonome sont décrites : réduction de la motilité œsophagienne, diminution du tonus anal (Goutal *et al.*, 2012).

Le contingent sensitif peut également être atteint.

Des examens d'électrodiagnostic ont mis en évidence la présence de potentiels spontanés anormaux et de vitesses de conduction motrice diminuées allant d'un défaut d'innervation associé à une diminution de la conduction nerveuse. L'analyse histologique des nerfs sensitifs et moteurs révèle une nécrose axonale modérée à sévère, une perte du nombre de fibres nerveuses et une variabilité dans la démyélinisation/re-myélinisation, concluant à une origine neurologique (Shahar *et al.*, 1985 ; Braund *et al.*, 1987 ; Ham *et al.*, 1997 ; Nelson, 2015).

La pathogénie reste inconnue. Plusieurs hypothèses sont à l'étude :

- L'existence d'un dysfonctionnement métabolique au sein des cellules nerveuses et induit par l'hypoglycémie. Cependant, il n'existe pas de lien entre la durée et sévérité de l'hypoglycémie et la fréquence et sévérité des polyneuropathies
- La production par les cellules tumorales d'une molécule présentant une toxicité pour les nerfs périphériques
- L'existence d'une similitude entre les antigènes des cellules tumorales et ceux des cellules nerveuses à l'origine d'une réponse immunitaire dirigée contre les cellules des nerfs périphériques (Dhumeaux et Haudiquet, 2009 ; Goutal *et al.*, 2012).

3.4. Autres signes cliniques

De manière générale, aucune anomalie majeure n'est observée au cours de l'examen clinique durant la consultation. Une tendance à l'obésité est parfois identifiée chez ce type d'individus en raison des effets anabolisants de l'insuline, plus ou moins associé à une polyphagie (Feldman et Nelson, 2015). Les insulinomes ne sont pas associés à un état cachectique (souvent présent lors de néoplasie) mis à part dans les cas de maladie avancée (Dunn *et al.*, 1993a).

Lors d'hypokaliémie associée à l'hyperinsulinémie, des troubles cardiaques et des manifestations musculaires peuvent être rencontrés. Par ailleurs, l'activation du système nerveux orthosympathique peut entraîner des tachycardie, hypothermie, hypotension, mydriase et tremblement.

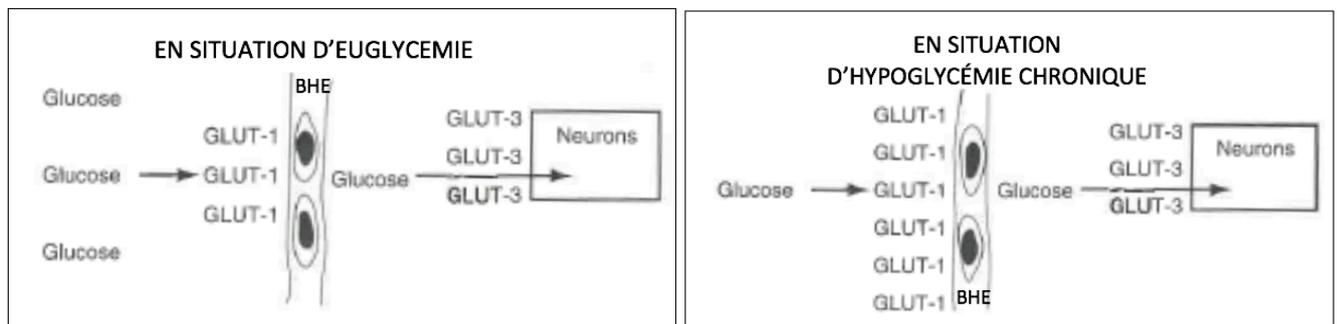
Certains cas ont présenté un ictère lors d'obstruction biliaire ou d'atteinte hépatique causée par la tumeur primitive ou par les métastases associés (Goutal *et al.*, 2012).

3.5. Évolution vers la forme chronique

Il a été montré que les individus hypoglycémiques chroniques ou présentant des épisodes d'hypoglycémie récidivants semblaient mieux tolérer les basses concentrations glycémiques et ce durant des phases prolongées sans apparition de signes cliniques. Le processus d'adaptation à une hypoglycémie chronique sévère est supposé reposer sur l'augmentation de la densité de transporteurs GLUT1 à la surface des vaisseaux cérébraux (Figure 18) (Feldman et Nelson, 2015).

Certains individus sont asymptomatiques lors du diagnostic.

Figure 18 : Adaptation des transporteurs du glucose lors d'hypoglycémie chronique d'après (Nelson, 2015)



BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

4. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

La présentation habituelle des insulinomes est assez typique. L'anamnèse et les commémoratifs sont très informatifs. Ce sont majoritairement des symptômes neurologiques rapportés par le propriétaire sous la forme d'épisodes de courte durée, selon des circonstances particulières.

L'examen clinique peut révéler des déficits d'origine neurologique, notamment au niveau des membres pelviens qui oriente vers une atteinte neuromusculaire. Aucune autre anomalie majeure n'est généralement présente. Une léthargie et une faiblesse peuvent être objectivées lors de la consultation.

En situation d'urgence, lors de crise convulsive, l'hypoglycémie est une hypothèse phare du diagnostic différentiel et son étiologie doit être explicitée en intégrant l'insulinome dans le diagnostic différentiel.

Les anomalies biologiques immédiatement évaluables sont une hypoglycémie.

4.1. Diagnostic différentiel d'une atteinte neuromusculaire et d'une hypoglycémie

A l'issue de l'examen clinique, certains éléments comme l'ataxie, la parésie voire une tétraplégie peuvent orienter le diagnostic vers une atteinte neuromusculaire associée à une fatigabilité comme le détaille le Tableau 2.

Tableau 2 : Diagnostic différentiel de la fatigabilité/ataxie/tétraplégie/parésie d'après (Meignat, 2004)

Fatigabilité	Ataxie/tétraplégie/parésie (Par ordre décroissant de fréquence)
+ Troubles métaboliques : hypoglycémie, hypo-adréno-corticisme, hypo/hyperkaliémie, hypocalcémie. + Atteinte cardiaque : arythmies, insuffisance cardiaque + Atteinte neuro-musculaire : myasthénie grave, polymyosite	+ Atteinte cérébelleuse : dégénérative, inflammatoire, congénitale, tumorale, vasculaire. + Ataxie vestibulaire : inflammatoire, idiopathique, traumatique, congénitale, tumorale, dégénérative. + Atteinte médullaire : myélopathie traumatique, inflammatoire, dégénérative, congénitale, tumorale, vasculaire + Atteinte neuro-musculaire : inflammatoire, congénitale, infectieuse, métabolique, toxique, nutritionnelle, tumorale.

Souvent associé aux insulinomes, les crises convulsives ont différentes étiologies recensées dans le Tableau 3.

Tableau 3: Diagnostic différentiel des crises convulsives d'après (Huguet *et al.*, 2015)

Causes extra-crâniennes	Causes intracrâniennes
+ Hypoglycémie + Insuffisance hépatique (encéphalopathie hépatique, shunt porto-systémique notamment chez le jeune) + Insuffisance rénale + Troubles électrolytiques : hypocalcémie, hypo ou hypernatrémie Toxiques convulsivants (plomb, strychnine, métaldéhyde, crimidine, organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoides, anti-coagulants, éthylène glycol, métronidazole)	+ Malformations congénitales (hydrocéphalie, lissencéphalie) + Encéphalite infectieuse (virales : maladie de Carré, rage ; parasitaires : toxoplasmose, néosporose ; bactérienne) + Infections : méningo-encéphalites + Traumatisme + Processus néoplasique + Troubles vasculaires (hémorragies, infarctus) + Epilepsie idiopathique canine

Face à ce tableau clinique, la démarche à suivre consiste à exclure en priorité les causes métaboliques dont l'hypoglycémie fait partie.

Dans un contexte de suspicion d'insulinome, les premières analyses sanguines de routine montrent de manière quasi systématique une hypoglycémie sévère à explorer (Tableau 4).

Tableau 4 : Diagnostic différentiel de l'hypoglycémie d'après (Feldman et Nelson, 2015; Huguet et al., 2015)

Origine de l'hypoglycémie	Causes possibles
Augmentation de la sécrétion d'insuline ou d'analogues « insulin-like »	+ Tumeurs des cellules béta pancréatiques (insulinome) + Tumeurs extra-pancréatiques (carcinome hépatocellulaire, hépatome , léiomyosarcome, léiomyome)
Diminution de production du glucose ou augmentation de consommation de glucose	+ Atteinte hépato-biliaire (shunt porto-systémique, fibrose chronique, cirrhose, nécrose hépatique, tumeur ou métastases) + Déficience en enzymes hépatiques (maladie de stockage du glycogène) + Sepsis (Babésiose canine sévère, péritonite septique) + Troubles endocriniens : hypo-adrénocorticisme (primaire ou secondaire), hypopituitarisme + Hypoglycémie idiopathique (néonatale, du jeune et not. races toys, hypoglycémie des chiens de chasse) + Tumeur du pancréas exocrine + Pancréatite + Déficience en glucagon + Polycythémie sévère + Malnutrition sévère
Médicaments ou toxiques	+ Iatrogène (excès d'insuline , médicaments hypoglycémiants, propranolol, salicylate, éthylène glycol, sulfonilurée, aspirine)
Artéfacts	+ Erreur expérimentale

4.2. Examens d'orientation

Le diagnostic d'insulinome requiert une confirmation d'état d'hypoglycémie associé à une hyperinsulinémie documentée ainsi qu'une identification d'une masse pancréatique par diverses techniques d'imagerie.

Sur la base de l'important diagnostic différentiel de l'hypoglycémie, un insulinome peut être suspecté en fonction de l'anamnèse de l'animal, des commémoratifs, de son examen clinique ainsi que l'absence d'autres anomalies biologiques excepté l'hypoglycémie.

Lors d'insulinome, l'hémogramme, le reste de l'examen biochimique et l'analyse urinaire ne révèlent généralement pas d'anomalie majeure. Des cas d'hypokaliémies ont été rapportés au ionogramme, en lien avec l'entrée dans le milieu intracellulaire du potassium, régulée par l'insuline.

Une augmentation des valeurs d'enzymes hépatiques telles que l'alanine amino-transférase (ALAT) et l'aspartate amino-transférases (ASAT) est décrite chez certains individus, sans lien établi avec la présence de métastases hépatiques (Dunn *et al.*, 1993a ; Goutal *et al.*, 2012).

4.3. Confirmation d'une hypoglycémie

Historiquement, le diagnostic d'insulinome chez le chien reposait sur trois critères établis désormais réunis sous le nom de « Triade de Whipple » incluant :

- La mise en évidence d'une glycémie basse
- La présence de signes cliniques typiques d'hypoglycémie (apparus après un épisode de jeu ou de jeûn prolongé)
- L'amélioration des signes lors de mesure de rétablissement de la glycémie (prise alimentaire, administration de glucose).

Cependant cette triade n'est en rien spécifique d'un insulinome.

Lors de dosage biochimique, une hypoglycémie est décrite lors de valeur inférieure à 70 mg/dL (soit 3,9 mmol/L). La glycémie fluctuant rapidement, des mesures répétées sont à effectuer pour objectiver une valeur anormale. D'autant plus que des décharges de catécholamines peuvent avoir lieu durant l'hospitalisation et induire une normalisation temporaire de la glycémie (Goutal *et al.*, 2012).

La mesure des fructosamines peut être réalisée et donnera une indication sur la chronicité de l'hypoglycémie puisqu'elle est le reflet de la glycémie antérieure sur 7 à 15 jours. Plusieurs études ont rapportés une valeur en fructosamines anormalement basse chez les chiens atteints d'insulinome comparé aux chiens sains (Goutal *et al.*, 2012). Ce paramètre trouve un intérêt supérieur dans le suivi à long terme du chien diagnostiqué et traité puisqu'il permettrait un espacement des mesures de glycémie et la prévention des éventuelles récurrences subcliniques (Huguet *et al.*, 2015).

4.4. Confirmation de l'hyperinsulinémie

4.4.1. Dosage de l'insuline sérique

Différents laboratoires disposent du dosage d'insulinémie. Le prélèvement sanguin se fait sur tube contenant un acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) ou sur tube sec, il doit être centrifugé puis décanté. La réfrigération est possible et doit se faire à 4°C pour limiter les dégradations notamment par une protéine présente dans les globules rouges, l'insulinase (insuline degrading hormone : IDH).

Le dosage est réalisable via de multiples méthodes immunologiques spécifiques basées sur la compétition avec une insuline marquée (par un atome radioactif ou une enzyme) vis-à-vis d'un anticorps spécifique de l'insuline présente dans le sang. De sorte, en fonction du taux d'insuline marquée fixée au réactif, on établit la concentration en insuline non radioactive dans le milieu (Mazan, 2010).

Les kits de dosage d'insuline humaine ou d'autres animaux sont utilisables, ont été expérimentés et validés pour le dosage chez le chien. Les insulines des mammifères sont structurellement proches. Cet examen est donc facilement disponible (Mazan, 2010).

Le diagnostic d'insulinome est établi grâce à l'évaluation du taux d'insuline dans le sang lorsqu'une hypoglycémie est présente : l'interprétation des résultats sous-entend que les dosages doivent être faits simultanément et sur le même tube.

On estime que l'hyperinsulinémie relative est plus facilement mise en évidence lorsque la glycémie est inférieure à 50 mg/dL (soit 2,8 mmol/L). De façon générale, on prendra une valeur de référence à 60 mg/dL (soit 3,4 mmol/L) (Feldman et Nelson, 2015).

En termes d'interprétation des résultats :

- Si la valeur est en excès par rapport aux valeurs usuelles ou dans la moitié haute de l'intervalle, associée à une glycémie inférieure à 60 mg/dL et des signes cliniques typiques, alors l'animal présente une hyperinsulinémie absolue ou relative en faveur d'une tumeur insulino-sécrétante
- Si les résultats ne sont pas concluants et que la suspicion clinique et historique du patient persistent, les mesures doivent être répétées lors d'épisode d'hypoglycémie sévère (Goutal *et al.*, 2012 ; Feldman et Nelson, 2015).

Une insulinémie chez un chien sain, à jeûn et en euglycémie, est inférieure à 20 µU/mL (seuil variable selon chaque laboratoire). Ainsi, une valeur d'insulinémie supérieure à 20 µU/mL associée à une hypoglycémie (inférieure à 0,6mg/dL) traduit un hyperinsulinisme compatible avec un insulinome (Nelson, 2015 ; Huguet *et al.*, 2015)

Une étude a montré que 25% des chiens atteints d'insulinome avaient présenté des valeurs d'insulinémie dans les normes d'où l'intérêt de répéter les dosages et, parfois, d'envoyer les prélèvements dans des laboratoires différents (Madarame *et al.*, 2009). Plusieurs cas ont été rapportés en médecine humaine d'insulinome sans hyperinsulinémie et plusieurs hypothèses ont été formulées pour l'expliquer : mode de sécrétion pulsatile de l'insuline ; sécrétion d'une molécule d'insuline anormale et rapidement éliminée ; taux important de pro-insuline n'impactant pas le dosage d'insulinémie ; sécrétion d'IGF II contribuant à l'hypoglycémie (Madarame *et al.*, 2009).

Parmi les 123 chiens de l'étude de Feldman et Nelson, sur les 101 chiens atteints d'insulinome avec un diagnostic histologique de certitude et une glycémie inférieure à 60 mg/dL, 73% d'entre eux ont présenté une valeur d'insulinémie supérieure aux valeurs usuelles (5-10µU/mL). 21% des chiens avaient des valeurs dans la moitié haute de l'intervalle et 6% dans la moitié basse. Aucun chien n'a présenté de valeur inférieure aux normes basses de l'intervalle (Feldman et Nelson, 2015).

Caywood montre lui aussi, dans son étude, que l'augmentation absolue de l'insulinémie sérique est une preuve spécifique dans le diagnostic des insulinomes tumeurs insulino-sécrétantes. Cependant, le dosage est souvent normal chez des chiens pourtant atteints d'insulinome. En effet 14/41 chiens ont des valeurs d'insulinémie dans les normes en préopératoire (Caywood *et al.*, 1988).

4.4.2. Intérêt des ratios insuline : glucose

Plusieurs types de ratio ont été recommandés et utilisés dans l'orientation diagnostique comme le ratio insuline/glucose, glucose/insuline et enfin insuline/glucose modifié pour établir les relations entre insulinémie et glycémie lors de résultats de laboratoires douteux. Le plus utilisé est l'Amended Insuline : Glucose Ratio (AIGR : ratio insuline/glucose modifié) selon la formule suivante :

$$AIGR = \frac{\text{insuline sérique } (\mu U \cdot mL) \times 10}{\text{glycémie } (mg \cdot dL) - 30}$$

Le chiffre 30 est lié aux données humaines selon lesquelles l'insulinémie chez l'individu sain n'est pas détectable lorsque la glycémie est inférieure à 30 mg/dL (Feldman et Nelson, 2015). Un AIGR supérieur à 30 était alors considéré comme preuve diagnostique d'insulinome (Goutal *et al.*, 2012).

Ce ratio n'est pas spécifique de l'insulinome chez le chien et peu recommandable selon différents auteurs du fait du panel étiologique de l'hypoglycémie (Madarama *et al.*, 2009 ; Goutal *et al.*, 2012). En effet, l'AIGR ne donnera pas de résultats faux négatifs mais de nombreux faux positifs sont rapportés chez des chiens hypoglycémiques ne présentant pas de tumeur pancréatique insulino-sécrétante. Du fait du manque de spécificité de l'AIGR et du nombre de faux négatifs donnés par les autres ratios, ceux-ci ne peuvent être utilisés comme critères diagnostiques de l'insulinome (Caywood *et al.*, 1988).

4.4.3. Autres méthodes

Durant plusieurs années, des épreuves du jeûn ont été réalisées pour objectiver l'hypoglycémie. Ces méthodes ne sont plus utilisées actuellement du fait des dangers occasionnés lors d'hypoglycémie sévère. (Goutal *et al.*, 2012)

D'autres tests diagnostiques d'insulinome ont été suggérés comme le test de tolérance au glucagon et à l'administration orale de glucose. Ils sont cependant à haut risque et aboutissent à des échecs diagnostiques. Une étude a montré que 25% des chiens atteints d'insulinome et chez qui un test de tolérance au glucagon a été pratiqué, ont subi une hypoglycémie rebond associé à des convulsions dans les 5 heures.

Ces pratiques ne sont pas recommandées et doivent être utilisées avec précaution (Goutal *et al.*, 2012).

4.5. Localisation lésionnelle et bilan d'extension par examen d'imagerie

Les examens d'imagerie ont pour but d'identifier une masse/lésion pancréatique ainsi que des métastases locaux-régionales ou à distance ; déterminer leur localisation, morphologie et possiblement le type cellulaire (adénocarcinome/carcinome). Ces informations permettent d'étayer l'hypothèse de tumeur des cellules β du pancréas et de donner une première évaluation pour une indication chirurgicale, les complications éventuelles et le pronostic associé.

4.5.1. Radiographie abdominale et thoracique

La radiographie thoracique et abdominale ne montrent en général aucune anomalie majeure chez les chiens atteints (Caywood *et al.*, 1988 ; Goutal *et al.*, 2012 ; Feldman et Nelson, 2015). Les tumeurs pancréatiques sécrétantes en insuline sont typiquement inférieures à 3 cm de diamètre au moment du diagnostic. Des images radiographiques de déplacement caudal des viscères ou une masse visible dans l'abdomen sont rares (Feldman et Nelson, 2015). De plus ces tumeurs métastasent rarement au niveau des poumons.

La radiographie thoracique entre néanmoins dans la démarche diagnostique d'une investigation d'hypoglycémie (pour la recherche d'un foyer infectieux ou de métastases pulmonaires dans un contexte de processus tumoral associé à une hypoglycémie paranéoplasique).

Deux cas de métastases osseuses ont été rapportés lors d'insulinome (Piecarka *et al.*, 2014).

4.5.2. Échographie abdominale conventionnelle

L'échographie abdominale est la technique d'imagerie de l'abdomen la plus commune en médecine vétérinaire. Elle est largement disponible, peu invasive, ne nécessite pas d'anesthésie générale et est peu coûteuse. Elle permet la réalisation de cytoponction échoguidée à l'aiguille fine.

Elle présente cependant des limites dans l'exploration du pancréas. En effet, la localisation est souvent complexe, les lésions sont de petites tailles ; la qualité de l'examen est opérateur dépendant et matériel dépendant ; du gaz peut être présent dans le tractus digestif et limiter l'exploration. D'après Feldman, les tumeurs situées dans le lobe gauche du pancréas sont davantage identifiées que celles situées dans le corps ou le lobe droit du fait des rapports anatomiques des organes abdominaux (Nelson, 2015).

Il s'agit donc d'utiliser une sonde avec une fréquence la plus haute possible. Une sonde linéaire ou convexe de 8 à 15 MHz est préférable pour les petits chiens. Pour les grands chiens, une sonde à fréquence plus basse (5 à 8 MHz) est préconisée (Lamb *et al.*, 1995).

Les tumeurs pancréatiques sont souvent de petite taille ou peu délimitées dans le parenchyme alentour (Iseri *et al.*, 2007). Lorsqu'elles sont identifiées, ce sont des structures de forme sphérique à lobulaire, hypoéchogènes comparées aux tissus alentours (Image 2) (Goutal *et al.*, 2012).

Une atteinte pancréatique peut parfois être présente sans qu'aucune modification des images échographiques ne soit visible (Hecht et Henry, 2007). L'identification de masses hépatiques ou au sein des tissus péri-pancréatiques peuvent suggérer la présence de métastases et il est parfois possible de mettre uniquement ces lésions en évidence, sans lésion pancréatique associée (Feldman et Nelson, 2015). L'absence d'anomalie pancréatique à l'échographie abdominale n'est donc pas un critère d'exclusion d'insulinome.

Dans son étude sur 13 cas de tumeurs pancréatiques, Lamb (Lamb *et al.*, 1995) estime la sensibilité de l'échographie pour la détection de l'insulinome à 69% tandis que celle pour l'identification de nœuds lymphatiques métastasés ou de métastases hépatiques serait de 44%.

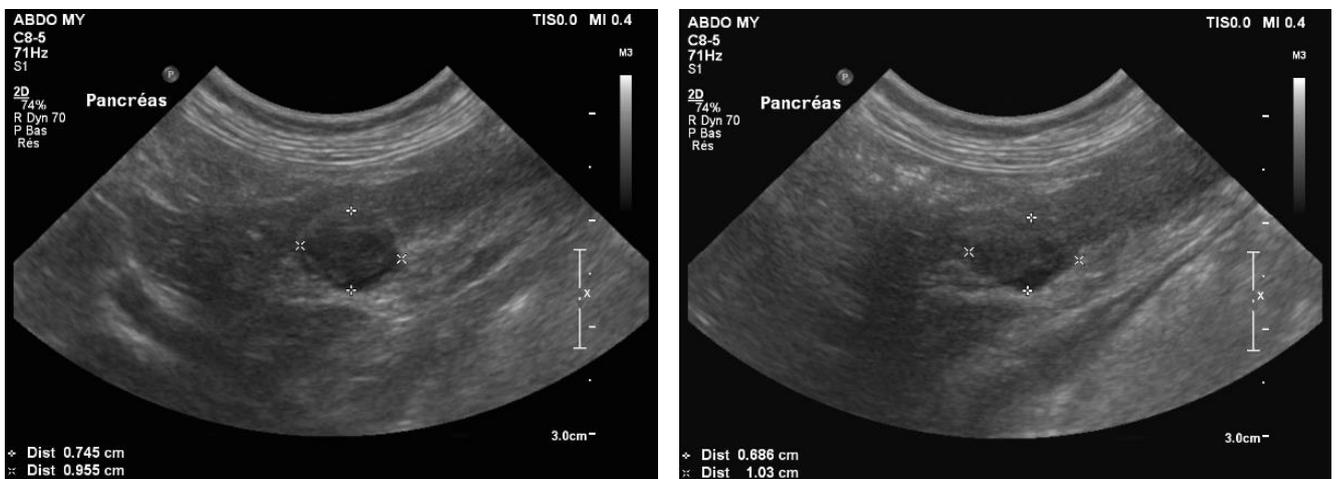
A l'instar de ces chiffres, en médecine humaine, la sensibilité de cette technique d'imagerie varie entre 9 et 79% dans la détection des masses pancréatiques. Elle dépend principalement de l'expérience de l'imageur, de la qualité de l'image de l'appareil, de la coopérativité de l'animal entre autres.

Robben (Robben *et al.*, 2005) montre lui aussi la faible sensibilité de l'échographie abdominale conventionnelle : dans son étude sur 14 chiens atteints d'insulinome, elle est de 35%. Chez 5 chiens ayant des nœuds lymphatiques métastasés lors de chirurgie, l'échographie s'était révélée négative. De même que sur 2 chiens parmi 4 cas avec des métastases hépatiques. Il considère donc que cet examen complémentaire se révèle peu utile dans la détection des insulinomes mais trouve son intérêt dans la progression du diagnostic différentiel (pour exclure les tumeurs extra-pancréatiques sécrétrices d'IGF II).

Les études récentes mettent en évidence une sensibilité de l'échographie dans la détection des insulinomes variant entre 28 et 75% (Goutal *et al.*, 2012). Son résultat négatif est un élément qui appuie l'intérêt d'une laparotomie exploratrice.

Image 2 : Aspect échographique d'un insulinome

Légende : présence d'une lésion nodulaire, hypoéchogène, homogène en surface et en échogénicité (délimitée par des croix) au sein du parenchyme pancréatique
(Source : Service d'Imagerie du CHUVA)



4.5.3. Endoscopie de contraste

En médecine humaine, l'endoscopie de contraste est plus sensible et plus spécifique que l'échographie de contraste (100% sensibilité et 95% de spécificité). Chez le chien, un nodule 4 mm a été identifié dans le lobe gauche du pancréas. Les inconvénients de cette technique sont la courbe d'apprentissage, la nécessité anesthésique et surtout le peu de disponibilité de ce type de matériel en structures vétérinaires (Goutal *et al.*, 2012).

4.5.4. Échographie abdominale de contraste

Sur la base des avantages pratiques de l'examen d'échographie, différentes publications (Vanderperren *et al.*, 2014 ; Nakamura *et al.*, 2015) traitent de l'utilité de cette technique amplifiée par un produit de contraste. Une technique désormais largement utilisée en médecine humaine (Goutal *et al.*, 2012).

Celle-ci consiste en un traitement de donnée de contraste à l'aide d'une sonde et d'un logiciel spécifique permettant l'étude des motifs de renforcement des structures lors de la phase artérielle précoce, phase parenchymateuse avancée pour l'évaluation du pancréas, puis lors de la phase veine porte avancée pour l'évaluation du foie.

Le produit de contraste est un agent composé de très fines microbulles protégées par une coque extérieure et remplies de gaz appelé l'hexafluorure de soufre (Sonovue®) ou dernièrement du perfluorobutane (Sonazoid®) (Nakamura *et al.*, 2015). Lors de son injection dans la circulation systémique, le produit traverse les capillaires pulmonaires, atteint le support vasculaire de l'organe et y reste (contrairement aux autres produits de contraste de scanner ou d'imagerie à résonance magnétique : IRM). Le contenu gazeux est progressivement éliminé du sang par les poumons tandis que les agents stabilisants sont filtrés par le rein et éliminé par le foie (Vanderperren *et al.*, 2014).

Les microbulles entrent en vibration permettant ainsi leur détection et l'éclatement de celles-ci crée un ratio signal/son. Confinées dans l'espace intravasculaire, l'évaluation est optimale et détaillée pour la vascularisation et la perfusion des structures en question (Vanderperren *et al.*, 2014).

Les résultats sont assez disparates et vaguement concordants aux données de médecine humaine. Pour Vanderperren, l'échographie de contraste permet la distinction entre deux types de tumeurs : l'adénocarcinome du tissu exocrine pancréatique et le carcinome du tissu endocrine pancréatique. Cette dichotomie est possible grâce au motif de renforcement créé par le produit de contraste sur la structure anormale. Les avantages de cette technique sont une meilleure localisation avec plus de précision, ainsi qu'une meilleure délimitation de la lésion. Davantage de nodules ont pu être identifiés dans certains cas (Vanderperren *et al.*, 2014).

Le comportement du produit de contraste par accumulation rapide et intense en phase artérielle précoce et disparition rapide en phase parenchyme pancréatique est le signal d'une tumeur neuroendocrine. Ce schéma se trouve être un indice de malignité.

Ainsi, différents patterns de renforcement par produit de contraste sont visualisés lors d'adénocarcinome pancréatique (lésions hypo-échogènes et hypo-vasculaires) et d'insulinome (lésions hyper vasculaires et hyperéchogènes comparé au tissu alentour, similaires aux données recensées en humaine par D'Onofrio). L'intérêt de la cytoponction par aspiration à l'aiguille fine est ici montré pour distinguer une structure d'adénocarcinome d'un insulinome (le diagnostic d'un adénocarcinome pouvant se faire par examen cytologique) (Vanderperren *et al.*, 2014).

L'échographie de contraste trouve un intérêt supérieur dans l'exploration des tumeurs pancréatiques du chien par l'évaluation du niveau de perfusion et de vascularisation de l'organe ou des lésions (Haers et Saunders, 2009).

Nakamura (Nakamura *et al.*, 2015) montre dans son étude sur 3 chiens confirmés atteints d'insulinome, que les nodules pancréatiques déjà visibles en échographie conventionnelle sont clairement délimités par des marges mieux définies après injection du produit de contraste (Images 3 et 4). Les motifs de renforcement sont différents en termes d'hyper ou hypo-échogénéité et de temps d'acquisition, ce qui ne concorde pas avec les rapports de cette technique en médecine humaine. Cette étude permet ainsi de prouver que l'échographie de contraste peut aider à augmenter la visibilité des insulinomes chez le chien, et que les caractéristiques de renforcement peuvent être variables. En médecine humaine, l'échographie de contraste permet une amélioration de la sensibilité de 24 à 89%.

Image 3 : Aspect échographique d'un insulinome avant injection du produit de contraste

Légende : à droite, présence d'une lésion nodulaire, hypoéchogène, homogène en surface et en échogénéité (délimitée par des flèches à droite) au sein du parenchyme pancréatique avant injection du produit de contraste. En mode optimisé pour le contraste (à gauche), la lésion est difficilement visualisable et en mode habituel (à droite).

Source : (Nakamura *et al.*, 2015)

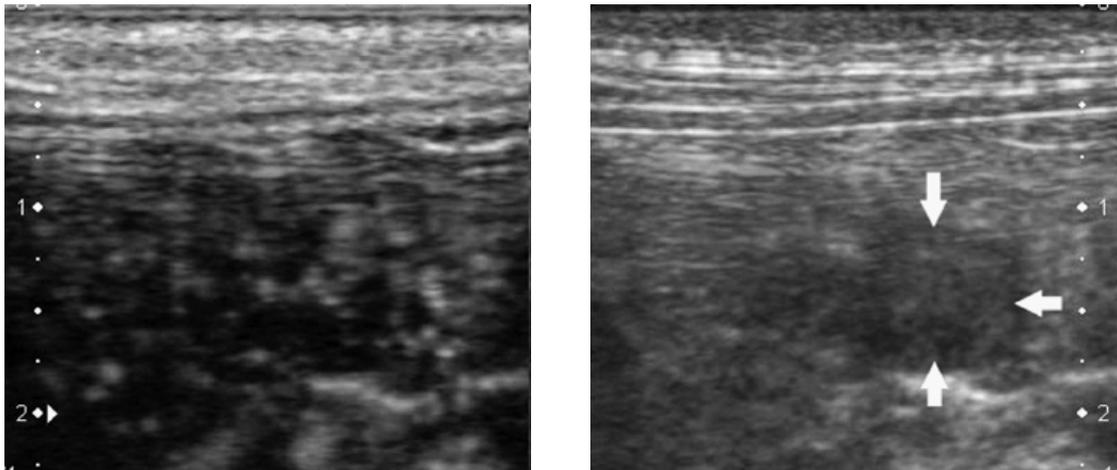
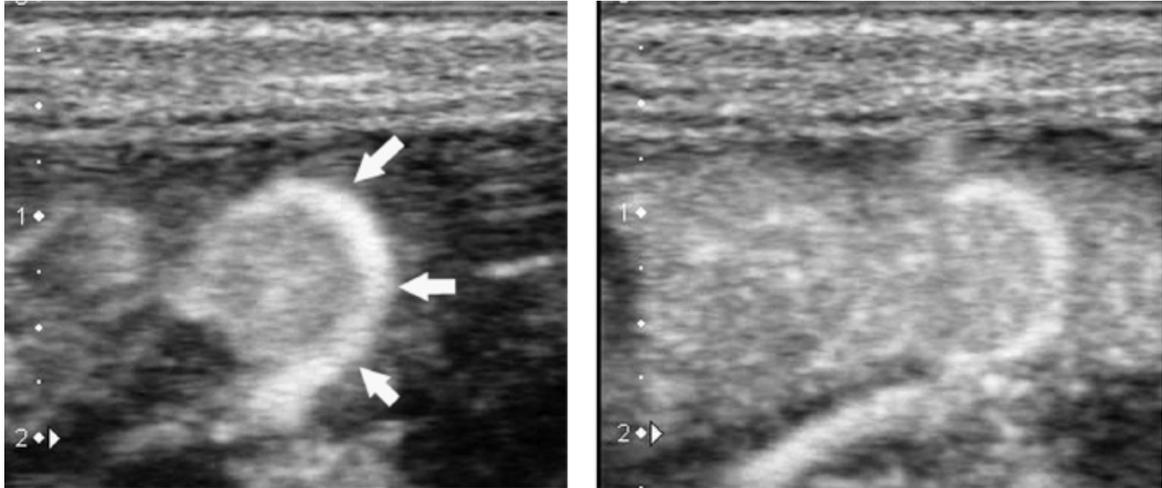


Image 4 : Aspect échographique d'un insulinome après injection du produit de contraste

Légende : A gauche, 7 secondes après injection, le parenchyme pancréatique péri-nodulaire et un vaisseau traversant le nodule apparaissent hyperéchogènes (délimités par des flèches) mais la lésion centrale est hypoéchogène. A droite, 20 secondes après injection, le nodule reste hypoéchogène avec des structures alentours au contraste normal.

Source : (Nakamura *et al.*, 2015)



4.5.5. Examen tomодensitométrique (dynamic computed tomography : DCT et multi-phase)

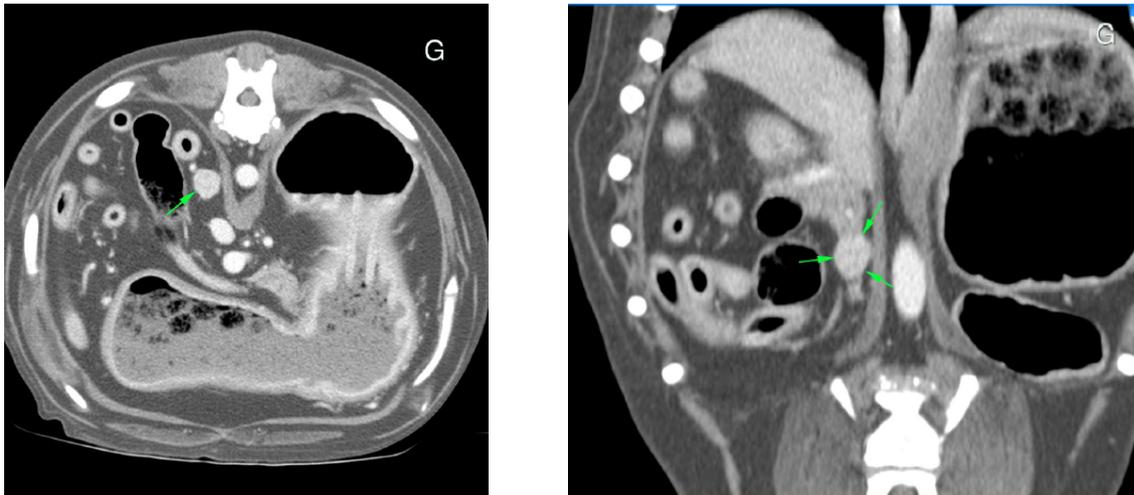
La technique de tomодensitométrie conventionnelle (CT, computed tomography) avant et après contraste est considérée comme ayant une meilleure sensibilité comparée à l'échographie dans la détection des tumeurs des cellules β pancréatiques chez le chien (Image 5) (Feldman et Nelson, 2015).

Dans une étude sur 14 insulinomes de chien (Robben *et al.*, 2005), la sensibilité de l'examen tomодensitométrique dans la détection de masse pancréatique est de 71% (10/14) et celle des nœuds lymphatiques métastasés est de 40% (2/5) avec 28 faux positifs répertoriés laissant suggérer que l'examen tomодensitométrique n'est pas approprié à l'identification de métastases dans les nœuds lymphatiques. Souvent, du fait de la finesse de l'organe, une confusion peut être faite entre le tissu pancréatique et le nœud lymphatique adjacent.

Image 5 : Aspect d'un insulinome à l'examen tomodensitométrique

Légende : Images obtenues après injection du produit de contraste. A gauche en coupe transversale, nodule (délimités par des flèches) de 15 mm de diamètre localisé à l'extrémité caudale du lobe droit du pancréas lésion nodulaire hyperdense qui déforme les contours du lobe droit du pancréas rehaussé en post-contraste. A droite, après reconstruction dorsale de l'abdomen.

Source : Service d'imagerie du CHUVA



L'équipe d'Iseri (Iseri *et al.*, 2007) compare les images obtenues par examen tomodensitométrique dynamique entre 10 chiens sains et un chien atteint d'insulinome selon les temps d'acquisition après injection de produit de contraste (phase artérielle, phase pancréatique et phase avancée). En se basant sur les données de médecine humaine, selon lesquelles les insulinomes sont histo-pathologiquement hyper-vasculaires et les renforcements sont meilleurs en phase artérielle, il tente de localiser une masse pancréatique chez un chien. La masse pancréatique visualisée en computed tomography (CT) conventionnel montre un pic de renforcement en phase artérielle, puis légèrement hyper-atténuante en phase pancréatique et enfin hypo-atténuante comparé au foie en phase d'équilibre. La laparotomie confirme les données morphologiques (taille, localisation, aspect) obtenues au CT. Ainsi cette technique d'imagerie semble avoir la possibilité de modéliser la délimitation entre parenchyme sain et insulinome, une donnée utile pour la décision chirurgicale et l'estimation du pronostic.

Dans l'étude de Mai (Mai et Cáceres, 2008) sur 3 chiens atteints d'insulinome et dont l'échographie s'est révélée négative, le dual phase computed tomography angiography (DP CTA) a permis l'identification de lésions retrouvées lors de la chirurgie. Pour 2 chiens, la lésion d'insulinome montrait un renforcement marqué en phase artérielle puis s'estompait en phase veineuse et était iso-dense en phase avancée. Chez le troisième chien, un nœud lymphatique et non une masse pancréatique présentait ce type de renforcement au même temps d'acquisition.

On rapporte 45% d'insulinomes atypiques chez l'homme qui ne présente pas de renforcement en phase artérielle mais sont hypo ou iso-denses au parenchyme pancréatique. Une hypothèse donnée par Mai pour justifier du caractère hypo-dense en phase artérielle serait le stade d'évolution de la maladie à l'origine d'un changement de type de vascularisation au cours du temps.

En somme, on retiendra que l'examen tomodensitométrique avec double phase permet d'identifier d'autres lésions que celles vues à l'examen tomodensitométrique conventionnel.

Dans son étude sur neuf chiens atteints d'insulinome, Fukushima (Fukushima *et al.*, 2016) tente de caractériser les données lors de triple phase CT. Il en vient à la conclusion que les images hypo et hyper atténuées sont retrouvées en quantité égale lors de la toute dernière phase. Et par ailleurs, les lésions de masse pancréatique n'ont pas seulement été visualisées en phase artérielle mais également en phase pancréatique et phase avancée.

Cette étude dénote des données précédentes : quatre cas donnent des images hypo-atténuées en phase artérielle contre deux cas hyper-atténués. Le triple phase CT serait donc essentiel et à préférer au dual phase pour obtenir des images optimales. Cette étude montre aussi une large variété dans les images obtenues : type de motif hétérogène ou homogène, qualité des marges des lésions, formation d'une capsule ou non. Enfin, Fukushima suggère, dans le bilan d'extension, qu'un motif de renforcement de nœud lymphatique comparable à la tumeur primitive pourrait indiquer un site de métastase locorégionale.

Pour conclure, et étant donné la place grandissante de l'examen tomodensitométrique en médecine vétérinaire, un triple-phase CT est à privilégier lors de suspicion d'insulinome pour garantir une exploration la meilleure qu'il soit. Les résultats de cet examen (identification de la tumeur primitive et des sites de métastases) constituent la base de décision thérapeutique. En pratique humaine, la scintigraphie en triple phase (artérielle, pancréatique et hépatique) est le gold standard des tumeurs pancréatiques (Nakamura *et al.*, 2015).

4.5.6. Scintigraphie (single photon emission computed tomography : SPECT)

La scintigraphie ou Octreoscan consiste à injecter un produit radioactif qui se fixe sur les récepteurs à la somatostatine exprimés par les insulinomes (le pentétréotide ou l'octréotide marqués à l'indium 111, deux analogues de la somatostatine). La détection des masses dépend de l'accumulation de la radioactivité et ainsi de la taille de la lésion et de la densité de récepteurs présents (Image 6). La sensibilité se trouve entre celle de l'échographie conventionnelle et de l'examen tomodensitométrique. Toutefois sa spécificité semble meilleure que celle de l'examen tomodensitométrique (Huguet *et al.*, 2015).

La scintigraphie ciblant les récepteurs de somatostatine (agent radio pharmaceutique Indium : In 111-Pentetreotide) a été utilisée en médecine humaine pour l'identification de tumeurs neuroendocrine du pancréas. Les résultats concernant la localisation tumorale ne sont pas valables et difficilement interprétables (Lamberts *et al.*, 1996)

Les images obtenues par examen tomodensitométrique ont été comparées aux prélèvements faits par biopsie de la tumeur dans le but d'identifier les récepteurs impliqués. Cinq sous-types de récepteurs à la somatostatine, désignés sst1 à sst5, ont été reconnus sur les échantillons humains (Reubi *et al.*, 2001). Le facteur influençant le succès de la SPECT est le sous-type dominant exprimé par l'insulinome, qui dicte son affinité avec le pentetreotide.

D'autres études ont permis de constater des différences entre sous-types de récepteurs dans la capacité de fixation à la somatostatine et ses analogues ce qui peut expliquer la variabilité des résultats.

Chez le chien, le principal sous-type de récepteur des insulinomes présentant une haute affinité de fixation avec l'octréotide (analogue de la somatostatine) et le pentetreotide est le sst2. Dans une étude sur sept chiens ayant eu des échographies abdominales sans lésions mises en évidence, le SPECT a permis l'identification de cinq parmi les sept lésions d'insulinome, la totalité des nœuds lymphatiques métastasés et deux sur trois cas de métastases hépatiques (Robben *et al.*, 1997 ; Lester *et al.*, 1999 ; Garden *et al.*, 2005).

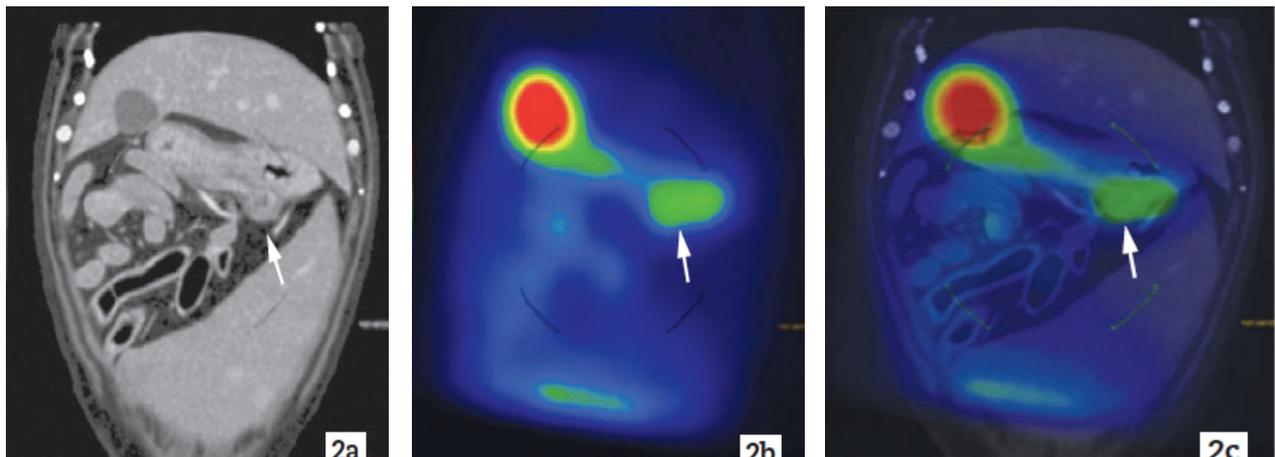
Dans l'étude de Garden (Garden *et al.*, 2005), utilisant le In-111 pentetreotide, les images SPECT de quatre des cinq chiens ont montré des foyers anormaux d'activité de l'agent pentetreotide pouvant être attribués à des insulinomes. Cependant, la localisation anatomique de la tumeur suspectée n'était correcte que pour un seul chien.

Sur une série de quatorze chiens insulinomes, Robben (Robben *et al.*, 2005) estime la sensibilité du SPECT utilisant l'octréotide à 43% (6/14) et aucun des nœuds lymphatiques métastasés n'a été identifié par cette technique (sur 5). Ces résultats négatifs pourraient être imputables à la présence d'un récepteur à la somatostatine ayant une affinité moindre avec son ligand, ou bien une densité de sst2 plus faible du fait de la petite taille de la tumeur plutôt que d'une absence de récepteurs (Garden *et al.*, 2005).

Image 6 : Aspect d'un insulinome par examen tomodensitométrique associé à un scintigraphie SPECT Octreoscan

Légende : 2a : CT, en vue dorsale, lésion nodulaire à l'extrémité du lobe gauche mesurant 8,5 mm de diamètre (indiqué par une flèche). 2b : scintigraphie en vue dorsale, prise de contraste physiologique par la vésicule biliaire (zone concentrique rouge) et prise de contraste anormale indiquée par la flèche. 2c : images superposées CT/scintigraphie mettant en évidence une superposition du site de captation anormale et du nodule pancréatique.

Source : (Huguet *et al.*, 2015)



Cette technique SPECT donne la possibilité d'identifier lésion d'insulinome mais aussi de déterminer sa capacité de réponse à une thérapie par analogue de somatostatine (les images SPECT obtenues étant en faveur de cette dernière) (Garden *et al.*, 2005 ; Robben *et al.*, 2006 ; Huguet *et al.*, 2015).

Au terme de cette description des examens d'imagerie, le Tableau 5 compare la sensibilité de chacune des techniques d'imagerie médicale détaillées, dans la limite des informations disponibles et en distinguant l'identification d'une lésion pancréatique de la détection des lésions métastatiques.

Tableau 5 : Étude comparative des méthodes d'imagerie selon
(Lamb *et al.*, 1995 ; Robben *et al.*, 2005 ; Huguet *et al.*, 2015)

<i>Sources (nombre de cas)</i>	<i>Echographie conventionnelle</i>	<i>Echographie de contraste</i>	<i>CT conventionnel</i>	<i>SPECT</i>
(Robben <i>et al.</i>, 2005) (14 cas)	35% (insulinome)	×	71% (insulinome) 40% (métastase NL)	43% (insulinome)
(Lamb <i>et al.</i>, 1995) (13 cas)	69% (insulinome) 44% (métastases NL ou foie)	×	×	
Données en humaine	9 à 79% (masse pancréatique)	24 à 89% (insulinome)	×	60 à 70% (insulinome)

5. TRAITEMENT DE L'INSULINOME

5.1. Traitement médical

5.1.1. Lors de crise hypoglycémique

Apport de glucose

En situation d'urgence, l'hypoglycémie peut être initialement gérée par une administration par voie intraveineuse de glucose 50% à raison de 0,5 g/kg soit 1 mL/kg dilué dans le même volume de NaCl 0,9% durant 5 à 10 minutes. La stabilisation peut être difficile à obtenir chez certains individus du fait de la sécrétion tumorale d'insuline en réponse à l'apport en glucose et il est parfois possible que la situation s'aggrave. Dans ce cas, la répétition de bolus n'est pas une stratégie efficace, une thérapie adjuvante ou différente doit être envisagée.

Après stabilisation, une alimentation doit être proposée fréquemment en petites quantités ou une perfusion de glucose 5% est mise en place. L'utilisation de fluide à 10 ou 20% sont à proscrire avec un cathéter veineux périphérique et induirait une hyperinsulinémie rebond à la suite du bolus d'attaque (Goutal *et al.*, 2012 ; Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017 ; Tobias, 2017).

Corticothérapie

Une injection par voie intraveineuse de dexaméthasone est recommandée à la dose de 0,5 mg/kg toutes les douze à vingt-quatre heures. D'autres molécules comme la prednisone sont aussi utilisables. Les glucocorticoïdes vont antagoniser les effets de l'insuline et stabiliser la glycémie par leur effet hyperglycémiant (Goutal *et al.*, 2012 ; Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017 ; Tobias, 2017).

Glucagon

En cas de crise hypoglycémique réfractaire au traitement précédemment décrit, une perfusion continue (constant rate infusion : CRI) de glucagon peut être envisagée pour maintenir une euglycémie en encourageant la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique. Le débit initial est de 5 ng/kg/minutes, à ajuster en fonction des valeurs de glycémie. L'utilisation du glucagon a montré des résultats prometteurs dans la gestion d'épisodes d'hypoglycémie sévère et n'induit pas, à l'instar des glucocorticoïdes, de sécrétion rebond en insuline (Goutal *et al.*, 2012 ; Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017 ; Tobias, 2017).

5.1.2. Traitement médical au long terme

La gestion médicale d'une hypoglycémie persistante doit être réalisée en période pré et post-opératoire chez l'individu instable ; lorsque l'animal présente des contre-indications pour une chirurgie de laparotomie exploratrice ou thérapeutique ; lors de métastases ou néoplasies insulino-sécrétantes récidivantes. Le but de ce traitement est de diminuer la fréquence et la sévérité des signes cliniques et d'éviter un nouveau pic hypoglycémique délétère. Elle n'a pas pour objectif le retour à une euglycémie (Feldman et Nelson, 2015).

5.1.2.1. Mesures hygiéniques

Les chiens atteints d'insulinome présentent une hyperinsulinémie absolue et relative persistante. Une distribution fractionnée de l'aliment permet un apport constant de calories comme substrat de l'excès d'insuline et aide à réduire la fréquence d'épisodes d'hypoglycémie. Selon les recommandations, les prises se font toutes les deux heures ou entre trois à six petits repas par jour (Goutal *et al.*, 2012 ; Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017 ; Tobias, 2017).

Une nourriture riche en matières grasses et en fibres permet de ralentir la vidange gastrique et diminue l'absorption intestinale du glucose. Les sucres simples (à fort index glycémique) sont proscrits car rapidement absorbés, ils potentialisent la sécrétion d'insuline par les cellules néoplasiques (Nelson, 2015).

L'apport calorique journalier doit être contrôlé car l'hyperinsulinémie prédispose à l'obésité (Feldman et Nelson, 2015).

Les exercices doivent être limités à la marche en laisse et les phases d'excitation évitées tant que l'animal est à risque d'hypoglycémie (Goutal *et al.*, 2012).

5.1.2.2. Glucocorticoïdes

Une corticothérapie est initiée lorsque les mesures hygiéniques ne sont pas suffisantes dans la prévention des signes d'hypoglycémie. Les corticostéroïdes (prednisone) sont utilisés en première intention à la dose de 0,5 mg/kg/jour en deux à trois prises quotidiennes. Ils antagonisent les effets de l'insuline au niveau cellulaire par stimulation de la glycogénolyse hépatique et indirectement de la néoglucogenèse hépatique. Ils interfèrent avec l'affinité pour le glucose des récepteurs cellulaires à l'insuline. Les ajustements se font selon la réponse clinique (Goutal *et al.*, 2012 ; Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017 ; Tobias, 2017).

Les doses peuvent atteindre 4 à 6 mg/kg/jour pour les cas réfractaires mais sont souvent associées à des effets secondaires peu supportables. D'autres thérapies sont alors envisagées (Goutal *et al.*, 2012).

5.1.2.3. Diazoxide

Le diazoxide est un diurétique dérivé de la famille des benzothiadiazines. Il inhibe la sécrétion d'insuline par inhibition de la libération intracellulaire de calcium ionisé impliqué dans le mécanisme d'exocytose dans les cellules β du pancréas. Il contribue également au retour à l'euglycémie par sa capacité de stimulation du relargage d'adrénaline (Reiss Grant et Burgess, 2016). Son effet global est le développement d'une hyperglycémie et non pas une inhibition de la synthèse d'insuline ni une destruction des cellules β pancréatiques (Feldman et Nelson, 2015).

La dose recommandée est de 5 mg/kg par voie orale toutes les 12 heures, avec une augmentation progressive possible jusque 60 mg/kg/jour. Les effets hyperglycémiant ont été bénéfiques chez de nombreux individus et une étude a montré un contrôle de l'hypoglycémie dans 70% des cas (Goutal *et al.*, 2012).

L'utilisation du diazoxide se fait généralement en seconde intention en raison de nombreux effets secondaires tels que l'anorexie, la diarrhée, les vomissements qui peuvent néanmoins être limités par la prise médicamenteuse au cours d'un repas. D'autres signes ont été rapportés : hyperglycémie, myélo-suppression et rétention sodique (Goutal *et al.*, 2012). La molécule est métabolisée par le foie ce qui peut provoquer des complications lors d'atteinte hépatique (Feldman et Nelson, 2015)

Enfin, le diazoxide est un médicament issu de la pharmacopée humaine connu sous le nom de Proglycem®. En France, il fait partie des médicaments à prescription restreinte accessible aux vétérinaires mais peu disponible à la vente et assez coûteux (Goutal *et al.*, 2012 ; Huguet *et al.*, 2015).

5.1.3. Autres alternatives

5.1.3.1. Analogues de la somatostatine

L'octréotide est un analogue de la somatostatine qui inhibe la synthèse et la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques saines et néoplasiques. Son administration par voie intraveineuse permet une diminution rapide de l'insulinémie à l'origine d'une hausse de la glycémie correspondante chez les chiens atteints. Cette activité inhibitrice peut être maintenue durant plusieurs heures par administrations sous-cutanées.

Des études ont permis de montrer que l'insulinome chez le chien présentent un seul type de récepteur à la somatostatine, le sst2 qui possède une haute affinité de fixation à l'octréotide (Feldman et Nelson, 2015). Cependant, la densité de récepteurs présents au sein des cellules tumorales et leur affinité relative sont inconnues : la réponse thérapeutique n'est donc pas prédictible. Une idée peut être donnée par la scintigraphie (SPECT).

L'étude de Robben (Robben *et al.*, 2006) a montré des résultats probants et efficaces concernant l'octréotide. Cependant, l'effet insulino-suppresseur s'est révélé transitoire, d'une durée inférieure à trois à quatre heures. Ce qui semble expliquer les échecs des thérapies sur le long terme.

L'octréotide est bien toléré avec des doses de 10 à 40 µU par voie sous-cutanée deux à trois fois par jour. Son coût est très élevé (Feldman et Nelson, 2015). Le nom de la molécule en médecine humaine est l'Octréotide Hospira ou la Sandostatine, disponibles pour les vétérinaires.

Des investigations sont à entreprendre concernant une formulation médicale à libération prolongée d'un analogue de la somatostatine comme le lanréotide (Goutal *et al.*, 2012).

5.1.3.2. Chimiothérapie (streptozotocine)

La streptozotocine est une nitrosurée naturelle, qui agit en tant qu'agent alkylant. Il est communément utilisé chez l'homme dans le traitement des insulinomes. Il possède une structure similaire au glucose et se fixe sélectivement sur le transporteur GLUT2. Transporteur retrouvé en grande quantité dans les cellules bêta, à l'origine d'une cytotoxicité (Feldman et Nelson, 2015 ; Reiss Grant et Burgess, 2016).

Son usage a été limité du fait d'une forte néphrotoxicité rapportée lors des premiers essais en médecine vétérinaire. Des études récentes ont permis d'établir un protocole de diurèse par du NaCl 0,9% pour prévenir ces effets (Goutal *et al.*, 2012).

Pour se faire, une perfusion de NaCl 0,9% par un cathéter intraveineux périphérique à un débit de 18,3 mL/kg/heure est maintenue durant 7 heures. L'administration de streptozotocine débute 3 heures après le début de la perfusion et est réalisée sur 2 heures. La dose de 500 mg/m² est diluée dans un volume adéquat de solution saline afin de maintenir un débit constant durant les deux heures d'administration. En parallèle, la perfusion saline continue à un débit inchangé (Moore *et al.*, 2002).

Aucune néphrotoxicité n'a été observée lors de l'administration intraveineuse d'une dose de 500 mg/m² de streptozotocine faite toutes les 3 semaines et combinée à une pré-diurèse et post-diurèse sur sept heures (Goutal *et al.*, 2012)

Cette molécule requiert un traitement antiémétique associé. Des cas d'hypoglycémie sévère transitoire ont été rapportés chez les chiens traités, en lien avec les réserves intracellulaires d'insuline relarguées lors de la destruction des cellules tumorales. Des diabètes sucrés ont été décrits résultant des séquelles sur les cellules β pancréatiques saines (Goutal *et al.*, 2012).

Dans l'étude réalisée sur 17 chiens par Moore, deux chiens parmi ceux traités avec de la streptozotocine ont présenté un diabète sucré, deux chiens sur trois présentant une polyneuropathie périphérique paranéoplasique ont présenté une résolution rapide des symptômes et chez deux chiens, une réduction de la taille de la tumeur a été constatée. Le temps de survie médian entre le groupe traité et le groupe témoin n'était pour autant pas significativement différent (Moore *et al.*, 2002).

L'efficacité de la streptozotocine dans l'amélioration de l'hypoglycémie, le contrôle des signes cliniques et l'augmentation de la médiane de survie n'est pas prédictible et les effets indésirables sont nombreux (vomissements sévères, pancréatite aiguë, atteinte rénale possible), communs et potentiellement fatals (Feldman et Nelson, 2015). La molécule issue de la pharmacopée humaine utilisée porte le nom de Zanosar®.

5.1.3.3. Alloxane

L'alloxane est un dérivé d'acide urique instable, ayant deux effets distincts : une cytotoxicité contre les cellules des îlots de Langerhans et la stimulation de la néoglucogenèse hépatique. De nombreuses complications ont été décrites lors de son utilisation comme la nécrose des tubules rénaux, l'insuffisance rénale aiguë et l'hyperglycémie persistante. Cinq cas ont été rapportés en médecine vétérinaire. En médecine humaine, la réponse thérapeutique à cette molécule est décevante et d'autres études sont nécessaires pour juger de son utilité (Goutal *et al.*, 2012).

5.1.3.4. Phénytoïne

La phénytoïne est un agent anticonvulsivant qui inhibe la sécrétion d'insuline par les cellules β et semble altérer les effets de l'insuline sur les tissus périphériques. La gestion des signes cliniques par ce traitement est généralement peu efficace. Seulement 30% des patients humains hyperinsulinémiques ont présenté une amélioration lors du traitement. Le traitement n'a pas été clairement étudié chez les chiens atteints d'insulinome (Feldman et Nelson, 2015).

5.1.3.5. Propanolol

Le propanolol est un bêtabloquant non sélectif qui ne possède pas d'activité sympathomimétique propre. Sa potentielle utilité dans un cas de tumeur insulino-sécrétante vient de sa capacité à bloquer la sécrétion d'insuline par les cellules β stimulée par le système nerveux bêta-adrénergique.

Aucune étude critique n'a été réalisée chez le chien (Feldman et Nelson, 2015).

5.2. Traitement chirurgical

5.2.1. Indications opératoires

D'après la littérature scientifique, l'ensemble des lésions d'insulinome sont des indications chirurgicales. Les tumeurs solitaires et considérées comme résécables sont l'indication par excellence. L'exérèse de tissu anormal est fortement conseillée même lorsque la lésion est mal délimitée et/ou lors de métastases déjà identifiées (Nelson, 2015).

En effet, il a été prouvé que la chirurgie, même de réduction, a permis une diminution voire une disparition des signes cliniques d'hypoglycémie et une amélioration de la réponse à un traitement médical adjuvant (Feldman et Nelson, 2015).

L'étude de Tobin (Tobin *et al.*, 1999a) montre une augmentation des médianes de survie lors de chirurgie de réduction associée à un traitement médical comparée au traitement médical seul.

En dépit de ces avantages, la chirurgie reste une méthode de diagnostic et de traitement agressive avec une morbi-mortalité importante. Du fait du haut potentiel métastatique des insulinomes, de l'âge des individus atteints et des complications post-opératoires fréquentes mais aussi du manque de certitude concernant la rémission des symptômes, la question de la prise en charge chirurgicale se pose. De manière générale, les animaux ayant un bilan d'extension positif et ceux atteints de maladies intercurrentes ne semblent pas rentrer dans ces indications (Feldman et Nelson, 2015).

5.2.2. Préparation pré-opératoire

Une stabilisation pré-opératoire de l'animal est essentielle pour compenser les perturbations causées par l'hyperinsulinémie. La résolution de la glycémie doit être lente et progressive puisqu'un changement rapide pourrait être à l'origine d'un œdème cérébral du fait de la modification d'osmolarité (appel d'eau dans le compartiment intracellulaire). La fluidothérapie doit être précise et régulièrement surveillée. Il s'agit également de veiller aux interactions avec les cellules tumorales puisque malgré leur fonctionnement autonome dans la sécrétion d'insuline, elles restent néanmoins sensibles aux stimuli glycémiques. En effet, des effets aggravants d'hypoglycémie ont été rapportés (Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017 ; Tobias, 2017).

Une alimentation adaptée et surtout fractionnée toutes les 2 heures est privilégiée : pauvre en glucides simples, riches en protéines (type Hill's W/D). Un traitement corticoïde, plus ou moins associé à la diazoxide sont administrés. Des courbes de glycémie sont réalisées pour estimer l'évolution biochimique et ainsi adapter le traitement et le moment de la chirurgie.

Si l'alimentation spontanée est impossible, une sonde naso-oesophagienne doit être mise en place afin de maintenir un apport entérale (Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017 ; Tobias, 2017).

Une perfusion continue de solution contenant 2,5 à 5% de glucose est réalisée avant, pendant et directement après l'intervention chirurgicale. Sans dépasser un pourcentage de 5% qui sur-stimulerait les cellules néoplasiques pancréatiques et engendrerait un effet hypoglycémiant rebond qui peut être fatal. Cette perfusion peut être initiée lors de la mise à jeûn de l'animal, la veille de l'opération. La fluidothérapie améliore également le niveau de perfusion du pancréas et permet de minimiser les risques de pancréatite post-opératoire. Si cette perfusion glucosée ne suffit pas à contrer une hypoglycémie sévère, l'éventualité d'une CRI de glucagon peut être envisagée (Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017 ; Tobias, 2017).

5.2.3. Temps chirurgical

La résection de la lésion massive pancréatique a pour but : une exérèse totale (si possible) de la tumeur (objectif thérapeutique), une analyse histologique pour le diagnostic de certitude et une évaluation de l'envahissement métastatique éventuel (nœuds lymphatiques loco-régionaux et foie entre autres). Cette intervention présente un taux de mortalité peropératoire élevé.

5.2.3.1. Protocole de surveillance anesthésique en per-opératoire

Dans le protocole anesthésique, l'addition de médétomidine à 5 µg/kg par voie intramusculaire en prémédication a montré une diminution significative de l'insulinémie, une hausse de la glycémie et une diminution des doses de glucose administrées en peropératoire chez douze chiens sur treize (Nelson, 2015).

La surveillance de la glycémie et le maintien d'une fluidothérapie adaptée est impérative et indispensable en peropératoire. Des dosages glycémiques toutes les 15 minutes sont à réaliser car la manipulation des cellules tumorales peut induire un relargage massif d'insuline et ainsi une hypoglycémie brutale et soudaine. Un débit de perfusion de 60 à 100 mL/kg/24h est généralement mis en place en peropératoire si le statut ASA (American Society of Anesthésiologists) de l'animal est permissif (Nelson, 2015).

5.2.3.2. Indications peropératoires communes

Durant le temps opératoire, l'évaluation du pancréas se fait par examen visuel au maximum et dans la limite du faisable ou par une manipulation la plus délicate possible pour prévenir d'une inflammation post-opératoire éventuelle. L'examen du foie, des nœuds lymphatiques loco-régionaux et du mésentère se fait au même moment.

La pancréatectomie totale n'est pas une chirurgie envisageable puisqu'elle supprimerait toute sécrétion pancréatique et occasionnerait un diabète sucré et une insuffisance du pancréas exocrine. La technique chirurgicale de choix est la pancréatectomie partielle qui peut s'étendre à 75 voire 90% du volume tissulaire sans conséquence majeure sur la double fonction sécrétoire de l'organe. Le pancréas possède une très haute capacité de régénération (après six semaines, le volume résiduel du tissu pancréatique après une pancréatectomie à 95% a doublé)(Hedlund *et al.*, 2007 ; Tobias, 2017)

L'anatomie pancréatique doit être respectée et notamment le système excréteur et le canal cholédoque ainsi que la vascularisation.

5.2.3.3. Premières étapes de la procédure chirurgicale

La procédure débute par une laparotomie médiane ventrale xypho-ombilicale usuelle même si des techniques d'approches coelioscopiques du pancréas ont été récemment décrites (McClaran *et al.*, 2017). Les organes sont repoussés pour permettre une visualisation complète du pancréas. Puis une palpation digitale minutieuse et précautionneuse est réalisée a minima afin d'identifier la lésion. La portion libre du grand omentum est réclinée crânialement et le feuillet recouvrant le pancréas peut être séparé pour permettre la visualisation du lobe gauche. Les structures environnantes sont évaluées (hypertrophie des nœuds lymphatiques, nodule hépatique, splénique...).

Lorsque la lésion pancréatique primaire n'est pas visible, une solution stérile diluée au bleu de méthylène peut être administrée par voie intraveineuse (détaillée dans le paragraphe 5.2.3.8). L'intérêt de l'échographie per-opératoire est soulevé. Cette technique d'imagerie a été pratiquée pour un cas de cette étude.

Lors de l'exérèse, la mesure pour les marges saines est donnée en fonction du type de tumeur : pour une tumeur circonscrite, entre 1 à 2 cm.

Il convient de disséquer de façon minutieuse à l'aide de ciseaux de Metzenbaum ainsi que de vérifier si l'artère pancréatico-duodénale n'est pas prise dans l'insulinome (Hedlund *et al.*, 2007 ; Tobias, 2017).

5.2.3.4. Nodulectomie/énucléation

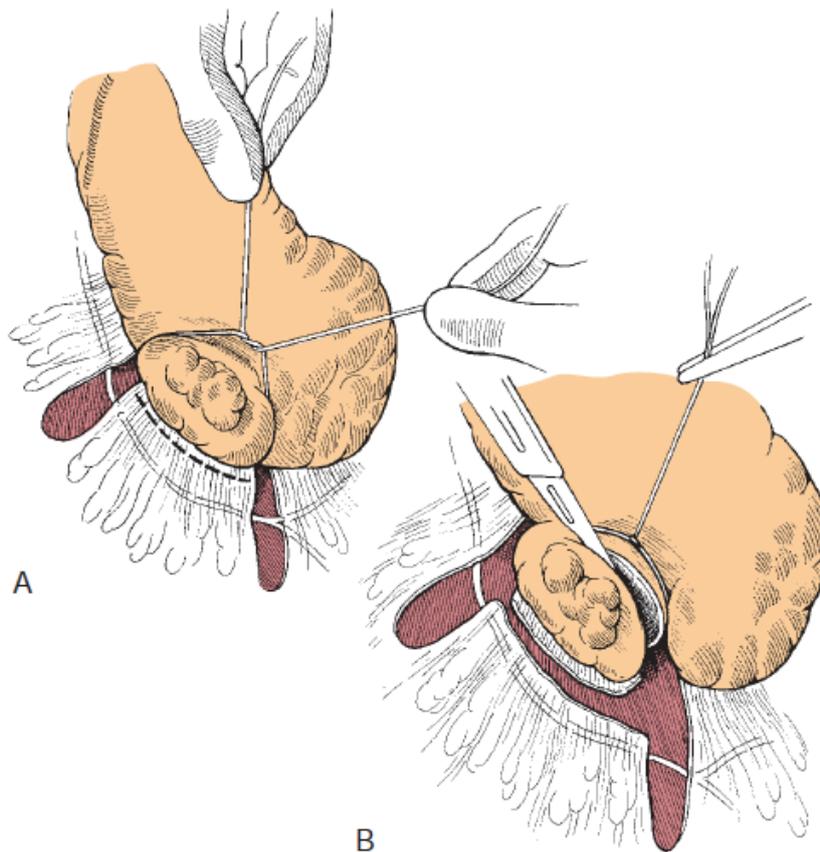
L'indication de nodulectomie est réduite à des nodules de petite taille, très bien délimités et situés dans le corps du pancréas, proche de canaux excréteurs ou dans la partie proximale du lobe droit, lorsque la pancréatectomie partielle n'est pas envisageable. Cette technique ne garantit pas des marges saines mais elle évite une résection large et délabrante du tissu alentour. Elle est peu pratiquée pour cette pathologie (Hedlund *et al.*, 2007 ; Tobias, 2017).

5.2.3.5. Procédure de suture-fracture

La technique de suture-fracture est adaptée pour les lésions focales proches de l'extrémité du pancréas. Elle est la technique plus couramment utilisée en médecine vétérinaire surtout pour les lésions intéressant le lobe gauche du pancréas.

Le mésoduodénum est incisé en regard de la lésion nodulaire sur le pancréas puis une suture est posée (image A de la Figure 19) autour de la zone lésionnelle avec un fil non résorbable ou résorbable lent. La suture est ensuite serrée pour écraser/ « fracturer » le parenchyme pancréatique. Enfin, le tissu distal à la suture est réséqué (image B de la Figure 19) à l'aide d'un bistouri ; en mettant la suture précédemment réalisée légèrement en tension (Hedlund *et al.*, 2007).

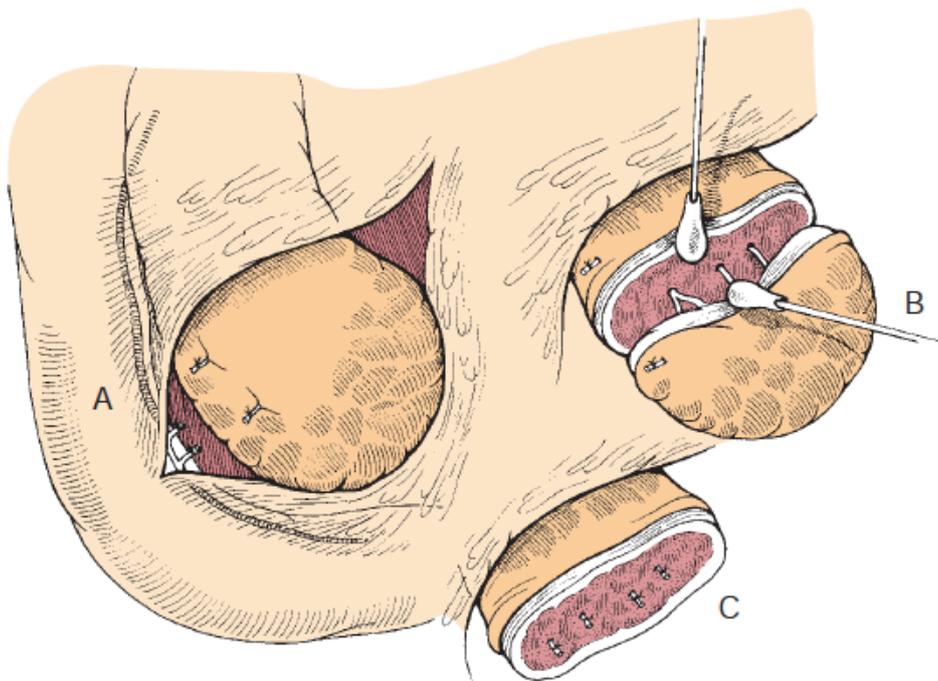
Figure 19 : Technique de suture-fracture d'après (Hedlund *et al.*, 2007)



5.2.3.6. Procédure de dissection-ligature

Dans ce procédé de pancréatectomie partielle, la première étape consiste en une dissection des lobes pancréatiques à l'aide d'une compresse ou d'une pince hémostatique pour exposer les vaisseaux et conduits et ainsi permettre une ligature individuelle. Le mésoduodénum est incisé délicatement (schéma A de la Figure 20). Puis, le nodule pancréatique est minutieusement disséqué à l'aide d'un coton-tige afin de déchirer le parenchyme pancréatique sans léser le réseau vasculaire et excréteur (schéma B de la Figure 20). Enfin, la ligature se fait par étapes, en séparant celle des vaisseaux et celles des canaux. Les vaisseaux et canaux de la partie distale sont incisés pour permettre l'exérèse de la lésion (Hedlund *et al.*, 2007).

Figure 20 : Technique de dissection-ligature d'après (Hedlund *et al.*, 2007)



5.2.3.7. Comparaison des deux techniques de pancréatectomie partielle

L'étude de Allen (Allen *et al.*, 1989) n'a pas montré de différence significative dans les signes cliniques ni les niveaux d'activité enzymatique post-opératoires entre ces deux procédures de suture/fracture et dissection/ligature.

Pour autant, l'histologie post-mortem des pancréas montre une réaction plus sévère lors de l'utilisation de la suture-fracture comparée à la dissection-ligature. Ces effets délétères ne semblent pas révélés par la clinique ou les examens biochimiques mais un doute peut être émis concernant le protocole de cette étude.

En effet, l'euthanasie des chiens a eu lieu une semaine après le traitement chirurgical, les risques de pancréatite liée à la chirurgie semblaient moins probables mais pas inexistant.

La technique de suture-fracture présente un avantage majeur de temps opératoire estimé à une minute contre trois pour la dissection ligature selon Allen.

Les deux procédures chirurgicales montrent l'avantage supérieur d'éviter une hémorragie ou une fuite des enzymes protéolytiques par ligature du canal cholédoque et des vaisseaux pancréatiques (Allen *et al.*, 1989).

5.2.3.8. Autres techniques

Agrafeuse thoraco-abdominale (TA)

Les agrafeuses chirurgicales sont des appareils de suture mécanique en déployant des rangées décalées d'agrafes pour permettre l'étanchéité de la suture (Figure 21 et Image 7) (Tobias, 2017)

De plus en plus largement répandues, les agrafeuses automatiques TA ont des indications multiples. En médecine humaine, des études ont permis de conclure qu'il y avait peu de différences significatives entre cette technique de pancréatectomie partielle et la suture-fracture. Il semblerait que l'usage d'une agrafeuse TA réduise les risques de fistulisation de la zone suturée. L'agrafeuse TA permet une obstruction sûre des tubules pancréatiques (Deroy *et al.*, 2013).

Figure 21 : Principe de suture mécanique par agrafeuse TA d'après (Tobias, 2017)

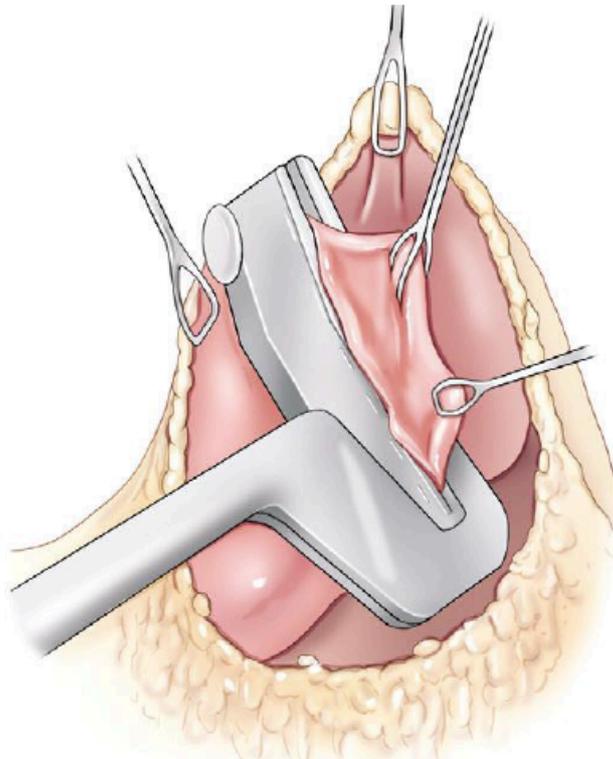


Image 7 : Agrafeuse chirurgicale type TA (thoraco-abdominale) d'après Deroy



Appareil de thermofusion (Ligasure)

Le LigaSure est un système de scellement des vaisseaux basé sur une coagulation bipolaire. Il fournit une hémostase en dénaturant le collagène et l'élastine des parois des vaisseaux et tissus adjacents. Cet appareil est indiqué pour les procédures chirurgicales nécessitant une ligature de vaisseaux. Le système crée une ligature par application d'une énergie à radiofréquence bipolaire et une pression sur les vaisseaux placés entre les « dents » de l'appareil (Image 8) (Tobias, 2017).

La coagulation est initiée et l'hémostase est obtenue au moment de la fusion tissulaire. L'incision du tissu est réalisée par le dispositif quand le signal sonore est émis indiquant une impédance correcte du tissu placé entre les « mâchoires » de l'appareil. Il est indiqué pour la fusion de vaisseaux de moins de 7 mm de diamètre (Tobias, 2017).

L'utilisation d'un appareil de thermofusion (LigaSure) lors de pancréatectomie partielle chez les chiens atteints d'insulinome réduit le temps opératoire comparé à une technique de suture-fracture (la différence était significative dans l'étude de Wouters sur 16 chiens). Le temps d'hospitalisation post-opératoire était également réduit comparé à une technique de suture-fracture.

Il semblerait que cette technique de thermofusion montre peu de complications post-opératoire (notamment des pancréatites, fistule ou abcès pancréatique, péritonite septique secondaires à un déversement de sécrétions pancréatiques depuis la zone de suture) comparé aux méthodes de suture-fracture ; des lésions du tissu pancréatiques adjacents moindres (notamment du fait de l'usage d'une technique à faible température) et évite la mise en place de corps étrangers tels que le fil de suture, clip vasculaire entre autres (Wouters *et al.*, 2011).

Image 8 : Système de thermofusion type LigaSure (ValleyLab) d'après Tobias



Au terme de cette analyse des différents traitements chirurgicaux, le Tableau 6 compare les avantages et inconvénients de chaque technique.

Tableau 6 : Comparaison des différentes techniques chirurgicales du pancréas d'après Deroy

Technique chirurgical	Avantages	Inconvénients
Nodulectomie	Exérèse de la masse	+ Temps de survie court + Aucune marge saine
Suture-fracture	Chirurgie rapide	+ Inflammation locale + Risque élevé de pancréatite
Dissection-ligature	Peu d'inflammation locale	Chirurgie lente
Agrafeuse thoraco-abdominale	+ Chirurgie rapide + Risque faible de fistules	Inflammation locale

5.2.3.9. Recours au bleu de méthylène (BM)

Le bleu de méthylène est un composant azoïque qui, lors d'administration intraveineuse, se concentre dans le tissu des glandes parathyroïdes et le tissu endocrine du pancréas. Il donne une coloration marquée des zones hyperfonctionnelles, zones adénomateuses ou carcinomateuses de ces organes. Le tissu sain prend une couleur bleu sombre tandis que les zones hyperactives virent au rouge.

En terme pratique, le colorant (BM) est mélangé à une solution isotonique saline afin d'obtenir une dose totale de 3 mg/kg de BM. La solution est entièrement injectée sur 30 à 40 minutes. L'effet de coloration maximale est généralement atteint à 30 minutes post-initiation de la perfusion.

Cette méthode est peu utilisée du fait des complications post-opératoires associées : anémie hémolytique assez communément (à corps de Heinz), insuffisance rénale aiguë, pancréatite. Les techniques d'imagerie permettent de s'en abstenir ainsi que l'aspect des lésions tumorales, généralement visible lors de la laparotomie exploratrice (Hedlund *et al.*, 2007 ; Nelson, 2015 ; Tobias, 2017).

La pancréatectomie partielle est une technique chirurgicale simple mais cependant délicate du fait de la fragilité de l'organe et d'autant plus pour des lésions intéressants le lobe droit du pancréas, compte tenu de la vascularisation artérielle et pour des lésions intéressants le corps du pancréas compte tenu des voies excrétrices biliaires et pancréatiques.

Compte tenu de la brève demi-vie de l'insuline, lors de chirurgie d'exérèse totale d'insulinome, la glycémie devrait se normaliser durant le temps opératoire. Dans le cas contraire, un tissu insulino-sécrétant persistant est suspecté justifiant une recherche de métastases.

5.2.3.10. Conduite à tenir lors de métastases

Il existe peu de corrélation entre la taille de la tumeur et son potentiel de malignité. Une inspection abdominale complète est impérative et les sites de métastases les plus fréquents sont : les nœuds lymphatiques locaux-régionaux (duodéal, mésentérique, hépatique et splénique), le foie et l'omentum péri-pancréatique. L'identification peropératoire est souvent vouée à l'échec (Feldman et Nelson, 2015). Idéalement, l'ensemble des tissus anormaux doivent être réséqués tant que possible et soumis à un examen histologique. Quand les lésions ne sont pas résécables en totalité, une chirurgie de réduction peut être envisagée (Feldman et Nelson, 2015)

Cependant, il s'agit d'être précautionneux dans cette décision. Une nodulectomie métastatique peut augmenter le risque de morbidité (Polton *et al.*, 2007). L'exérèse des nœuds lymphatiques péri-pancréatique ou hépatique peut interférer avec l'apport sanguin de ces organes (Goutal *et al.*, 2012).

Le chirurgien se doit de réaliser, a minima, un examen biopsique de la lésion s'il estime que la résection n'est pas indiquée.

5.2.3.11. Complications post-opératoires

Une surveillance précautionneuse doit être prodiguée aux patients en post-opératoire immédiat, du fait de l'importance des complications et de leur haut niveau de risque. Ces dernières sont attendues de manière quasi permanente.

Hypoglycémie

L'hypoglycémie post-opératoire est la complication principale de cette intervention : selon les études, la proportion de survenue est de 30% avec un taux de mortalité proche de 12%.

La persistance d'une hypoglycémie transitoire peut être gérée par des mesures hygiéniques associées à un traitement médical composé de corticoïdes ou diazoxide selon les individus (Hedlund *et al.*, 2007 ; Nelson, 2015 ; Tobias, 2017).

Crises convulsives

Des crises convulsives sont rapportées, liées à l'hypoglycémie et l'hypokaliémie ou un œdème cérébral crée lors du changement trop brutal de la glycémie. Cependant, des cas de persistance de ces crises malgré l'euglycémie sont décrits et peuvent s'expliquer par des séquelles cérébrales induites par les épisodes d'hypoglycémie cérébrale répétés (induisant des plages de nécrose) (Hedlund *et al.*, 2007 ; Nelson, 2015 ; Tobias, 2017).

Pancréatite

Les pancréatites représentent 20% des complications. La manipulation du pancréas doit se faire délicatement puisque cet organe est très sensible du fait des stocks pro-enzymatiques digestifs qu'il contient. Les inflammations peuvent être diffuses et toucher le duodénum et/ou provoquer une péritonite septique (Hedlund *et al.*, 2007 ; Nelson, 2015 ; Tobias, 2017).

Pour éviter l'inflammation locale due au manque de perfusion et à la manipulation/dissection, la fluidothérapie est essentielle : entre 60 et 100 mL/kg/24h durant la chirurgie et pour les 24 à 72 heures post-opératoire si aucune contre-indication n'existe chez le patient. Une solution de glucose 2,5 à 5% doit être mise en place sans apport alimentaire par voie orale durant les 24 à 48 heures post-opératoire (Feldman et Nelson, 2015).

Les mesures de prévention d'apparition d'une pancréatite doivent être mises en place de manière systématique et non sur la base de dosage d'enzymes pancréatiques et notamment la lipase pancréatique spécifique (canine pancreatic specific lipase : Spec CPL). Ces derniers n'étant pas fait en routine dans la gestion post-opératoire.

Hyperglycémie

Dans 15% des cas, une hyperglycémie est objectivée en post-opératoire, secondaire à la libération inadéquate d'insuline par les cellules β atrophiées suite à la mise au repos. En effet, après l'exérèse du tissu néoplasique hypersécrétant, un temps de récupération de la fonction normale des cellules saines est nécessaire (Feldman et Nelson, 2015).

Dans 28% des cas, cet épisode peut se déclencher jusqu'à deux à trois jours après l'intervention.

Dans 7 % des cas, l'hyperglycémie persiste au-delà de trois jours, une insulinothérapie doit être instaurée avec une dose initiale de 0,25 UI/kg. Le délai de résolution de ce diabète sucré transitoire est généralement estimé à moins d'un mois (Hedlund *et al.*, 2007 ; Nelson, 2015 ; Tobias, 2017).

L'instauration d'un diabète sucré chronique est rare et, en général, sa sévérité implique une autre anomalie du pancréas endocrine que la seule exérèse d'un insulinome (Feldman et Nelson, 2015).

Autres complications

D'autres complications telles que des hémorragies ou des arythmies ventriculaires sont rapportés au fur et à mesure des études sur cette pathologie (Trifonidou *et al.*, 1998).

Dans l'étude de Tobin, des sepsis, diabètes acéto-cétosiques et des kystes pancréatiques ont été mis en évidence (Tobin *et al.*, 1999a).

Résurgence post-opératoire

Un suivi minutieux de ces individus à long terme doit être instauré avec des mesures périodiques de la glycémie à jeûn tous les un à trois mois pour prévenir des complications et de la résurgence des signes cliniques (Hedlund *et al.*, 2007 ; Nelson, 2015 ; Tobias, 2017).

6. PRONOSTIC

Étant donné le taux de malignité élevé des insulinomes chez le chien, le pronostic à long terme est généralement réservé à sombre du fait de la présence fréquente de métastases. Les intervalles de temps sans récurrences et temps de survie médian sont difficilement prédictibles. Le temps de survie médian est partiellement dépendant de l'observance du traitement par les propriétaires (Feldman et Nelson, 2015).

Plusieurs études ont tenté d'établir des critères pronostiques afin d'évaluer l'agressivité de l'atteinte et les temps de survie correspondants.

6.1. En fonction des données épidémiologiques

Les données épidémiologiques ont été comparées. Les facteurs tels que la race, le genre, le poids ne sont pas pronostiques. De même, il n'y a pas de lien établi entre la durée d'évolution des signes cliniques et le stade TNM de l'insulinome (Caywood *et al.*, 1988). Il n'y a pas non plus de corrélation entre le temps de survie médian et la durée d'évolution des signes cliniques (Dunn *et al.*, 1993a).

L'âge de l'animal est un facteur pronostique selon Caywood : les individus plus jeunes présentent des temps de survie médians significativement plus courts que les plus vieux.

Concernant les analyses biochimiques, la glycémie pré-opératoire n'est pas un facteur pronostique. Par ailleurs, l'étude de Caywood a montré que l'insulinémie pré-opératoire est significativement liée au temps de survie médian d'un chien ayant subi une chirurgie d'excision tumorale. Les chiens présentant les plus hauts niveaux d'insulinémie avaient des temps de survie médians post-opératoires plus courts.

Aucune différence de temps de survie médian n'a été mise en évidence en fonction de la localisation tumorale (Trifonidou *et al.*, 1998).

6.2. En fonction du traitement instauré

Dans l'ensemble de la littérature scientifique, la chirurgie montre des durées de rémission et des temps de survie médians supérieurs chez les chiens atteints d'insulinome.

L'étude de Tobin (Tobin *et al.*, 1999a) donne la preuve d'une différence significative des temps de survie médian entre les individus ayant subi une pancréatectomie partielle (381 jours) et ceux ayant reçu un traitement médical seul (74 jours).

En accord avec les données de Polton (Polton *et al.*, 2007) dans son étude comparable sur 28 cas, le temps de survie médian sur la cohorte est de 785 jours après un traitement chirurgical contre 196 pour un traitement médical seul.

Ainsi, la chirurgie offre les meilleures chances de survie pour les individus atteints comme le montre le tableau comparatif ci-dessous (Tableau 21). Sur le long cours, elle est à préférer au traitement médical dès lors qu'elle est envisageable. L'association des deux traitements donne de bons résultats.

Au terme de cette étude des temps de survie médian selon les traitements instaurés en cas d'insulinome, le Tableau 7 compare les données recueillies dans la littérature en fonction de la thérapie choisie.

Tableau 7 : Comparaison des temps de survie médians dans la littérature entre 1993 et 2013 selon les traitements instaurés d'après (Reiss Grant et Burgess, 2016)

INDEPENDAMMENT DU TRAITEMENT INSTAURE	TRAITEMENT MEDICAL	TRAITEMENT CHIRURGICAL SEUL	TRAITEMENT CHIRURGICAL ET STREPTOZOTOCINE
Polton et al (2007) TSM : Stade 1 : 785 jours Stade 2 : 547 jours Stade 3 : 217 jours	Polton et al (2007) TSM : 196 jours Tobin et al (1999) TSM : 74 jours	Polton et al (2007) TSM : 785 jours Tobin et al (1999) TSM : 381 jours Dunn et al (1993) TSM : 420 jours	Northrup et al (2013) (Tous stades confondus) TMSSAM : 196 jours TSM : 308 jours Moore et al (2002) (Stades II ou III) TMN : 163 jours
Trifonidou et al (1998) TSM : 258 jours TMR : 244 jours			

TSM : temps de survie médian ; TMN : temps médian de normoglycémie ; TMR : temps médian de rémission ; TMSSAM : temps médian de survie sans aggravation de la maladie

6.3. En fonction des conditions post-opératoires

Certaines conditions post-opératoires ont montré leur importance pronostique. L'étude de Trifonidou a montré que les chiens hyperglycémiques ou normoglycémiques en post-opératoire avaient un temps de survie médian significativement plus long que les chiens hypoglycémiques en post-opératoire (680 jours contre 90 jours) (Trifonidou *et al.*, 1998). La persistance de l'hypoglycémie à long terme indique souvent la persistance de cellules tumorales.

La durée de rétablissement post-opératoire n'est, elle, pas significativement différente entre les individus avec ou sans métastases (Trifonidou *et al.*, 1998). Néanmoins, les chiens de stade T1N0M0 (tumeur réduite au pancréas) ont un temps de vie sans récurrence (sans symptômes) plus long que les chiens avec envahissement des nœuds lymphatiques ou métastases à distance : la différence est significative (Caywood *et al.*, 1988).

6.4. A l'aide de marqueurs d'agressivité de la lésion

Certains marqueurs peuvent être utilisés pour évaluer l'agressivité des lésions. Ils sont établis sur la base des examens d'imagerie et/ou grâce à la laparotomie exploratrice plus ou moins associés à une biopsie des lésions.

Classification TNM

La taille de la lésion tumorale influe sur la durée de rémission et le temps de survie médian : les tumeurs de taille inférieure à 2 cm sont de meilleur pronostic.

La classification WHO et les différents stades TNM (Tableau 8) ont également leur intérêt. Les stades III et IV ont un temps de survie médian plus court que les stades I et II dans l'étude de Buishand (Buishand *et al.*, 2010).

Tableau 8 : Classification TNM pour l'insulinome canin d'après Huguet.

Stade	Tumeur primaire	Nœuds lymphatiques régionaux	Métastases à distance
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	Tous T	N1	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

TNM : tumeur, nœuds lymphatiques, métastases ; T0 : absente, T1 ≤ 2cm, T2 > 2cm ; N0 : non impliqués, N1 : avec métastases ; M0 : absentes, M1 : présentes

Ces résultats ont été appuyés par les études de Caywood (Caywood *et al.*, 1988) sur 73 cas qui prouve que le temps de survie médian d'un chien avec un insulinome de stade III (T0N0M1 et T1N1M1) est significativement plus court comparé au stade I et II (stade I : T1N0M0 et stade II : T1N1M0). Aucune différence n'est constatée entre les stades I et II. Une idée des durées médianes de survie est donnée par Polton (Polton *et al.*, 2007), en accord avec les résultats de Caywood : 785 jours pour les stades I et II ; 547 jours le stade III et 217 pour le stade IV.

Taille de la tumeur

L'étude de Buishand a montré que la taille de la tumeur primaire avait une valeur prédictive négative dans la durée sans récurrence des symptômes en discriminant les lésions de taille inférieures à 2 cm et celles de taille supérieure ou égale à 2 cm (Buishand *et al.*, 2010).

Analyse histologique

Le degré de fibrose stromale est un facteur pronostique négatif. L'augmentation de la fibrose stromale dans la tumeur les myofibroblastes améliorent la progression des cellules néoplasiques.

L'index Ki-67 est un marqueur de prolifération identifiant les cellules en phase active de leur multiplication. Dans une étude sur 26 chiens, les individus avec une valeur d'index supérieure à 2,5 % avaient une durée de survie et un temps de rémission inférieurs à ceux présentant un Ki-67 inférieur ou égal à 2,5% (Buishand *et al.*, 2010). Sur les 26 cas de chiens atteints, le temps de survie moyen était de 333 jours lorsque le Ki-67 était supérieur à 2,5% contre 870 jours lorsque le Ki-67 était inférieur à 2,5% (Buishand *et al.*, 2010 ; Feldman et Nelson, 2015 ; Huguet *et al.*, 2015).

Malgré la taille limitée de l'échantillon dans l'étude de Dunn, il apparaît qu'une corrélation existe entre l'index mitotique des cellules β néoplasiques et le comportement infiltrant agressif de la tumeur (Dunn *et al.*, 1993a). L'hypothèse étant que les tumeurs ayant un fort index mitotique présentent un pronostic plus sombre.

Idée des temps de survie médian

D'après le Textbook de Feldman, sur une série de 123 chiens atteints d'insulinome (Nelson, 2015), les résultats obtenus sont les suivants :

- Environ 10 à 15% des chiens ayant subi une chirurgie étaient morts ou euthanasiés en peropératoire ou dans le mois suivant. La sévérité des lésions métastatiques, la persistance d'une hypoglycémie post-opératoire ou les complications liées à une pancréatite sont retrouvées chez ces chiens.
- 20 à 25% étaient morts ou euthanasiés dans les 6 mois post-opératoires à cause des métastases et de la récurrence des signes cliniques.
- 60 à 70% des chiens restants vivent au-delà des 6 mois post-opératoires. Pour la plupart, la durée de survie a dépassé un an avant la récurrence des signes cliniques.

Les chirurgies de réduction supplémentaires peuvent permettre l'amélioration de la réponse au traitement médical et prolonger le temps de survie de certains cas (Nelson, 2015).

PARTIE III.

**ETUDE RETROSPECTIVE SUR 22 CAS RENCONTRES AU CHUVA ENTRE
JANVIER 2006 ET DECEMBRE 2017**

1. CONTEXTE DE L'ETUDE

Les insulinomes sont relativement rares chez le chien et de façon générale chez les carnivores domestiques. La présentation clinique principale est une atteinte neuromusculaire mais les motifs d'appels peuvent être variés et frustrés.

Les dosages biologiques (glycémie et insulïnémie) sont facilement disponibles. La détection des lésions pancréatiques par des techniques d'imagerie nécessite une compétence particulière dans la discipline. Ainsi, les animaux atteints dans la population des animaux du CHUVA sont pour la plupart des référés ou des cas qui venaient pour second avis après consultation chez le vétérinaire traitant.

Ce travail de thèse tente de renforcer l'importance de l'insulinome dans le diagnostic différentiel d'une hypoglycémie sévère. L'amélioration de la qualité et de la disponibilité des techniques d'imagerie et notamment la scintigraphie vont dans le sens d'une meilleure détection de cette pathologie et des moyens de la traiter.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'étude rétrospective a pour intention de réaliser :

- Une étude descriptive des chiens atteints d'insulinome : en détaillant les données épidémiologiques (race, sexe, âge au diagnostic), les données cliniques (durée d'évolution, symptômes liés, présentation courante), les méthodes diagnostiques utilisées (biochimie, technique d'imagerie ...) et les traitements employés (médical et chirurgical) ; pour ensuite les confronter à la littérature scientifique sur le sujet.
- Une analyse de survie et l'identification de facteurs pronostiques chez les chiens atteints ayant reçu un traitement médical et ceux traités par geste chirurgical associé ou non à une thérapie médicamenteuse adjuvante. Les expositions testées seront : la glycémie préopératoire ; l'insulïnémie préopératoire ; la durée d'évolution des signes cliniques ; la présence ou non de métastases identifiées par examen d'imagerie ou lors de la chirurgie ; le traitement prodigué (médical et chirurgical) ainsi que la durée d'évolution de l'hypoglycémie post-opératoire.

3. MATERIEL ET METHODES

Ont été inclus dans l'étude, les chiens reçus en consultation au CHUVA entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2017 pour lesquels un diagnostic d'insulinome a été établi sur la base de :

- La mise en évidence de symptômes liés à l'hypoglycémie (crise convulsive, syncope, faiblesse/léthargie/intolérance à l'effort, ataxie, difficulté locomotrice, comportement inhabituel, tremblement/fasciculation musculaire ...)
- Une glycémie inférieure à 0,6 mg/dL, associée à une insulïnémie supérieure à 20 µU/mL et/ou un diagnostic histologique de certitude d'insulinome lorsque les animaux avaient reçu un traitement chirurgical

3.1. Population d'étude

3.1.1. Critères de non inclusion :

Les chats n'étaient pas inclus dans notre étude. De même, les chiens présentant une hypoglycémie et les signes associés mais chez qui aucune exploration n'avait été réalisée n'ont pas été inclus. Les dossiers dans lesquels de nombreuses informations étaient manquantes (symptomatologie, dosage d'insuline) n'ont pas été inclus dans cette étude.

3.1.2. Critères d'exclusion :

Les animaux exclus de l'étude sont les chiens hypoglycémiques et symptomatiques ayant un dosage d'insulinémie inférieur à 20 $\mu\text{U}/\text{mL}$ mais pour lesquels aucun examen histologique de confirmation n'a été fait.

3.2. Méthode d'étude des dossiers

Les données relatives aux cas inclus dans l'étude ont été récoltées grâce à la recherche des dossiers sur le logiciel Clovis disponible au CHUVA. Il s'agit d'une base de données regroupant les informations de l'animal et de son propriétaire, les comptes rendus de consultations et résultats des examens complémentaires, les ordonnances prescrites et actes réalisés.

Une recherche a été menée chez tous les chiens vus au CHUVA avec le mot clé « insulinome » dans les onglets « motif », « conclusion » de la consultation. Dans les « examens complémentaires », le « dosage de l'insuline » a été soumis.

Chaque dossier a été ouvert et vérifié pour confirmer le diagnostic d'insulinome. S'il l'était, le numéro de dossier était ajouté au tableur dans le but de compléter les informations nécessaires à l'étude ultérieurement.

3.3. Récoltes des informations

3.3.1. Données relatives au patient

Les données relatives au patient ont été recueillies dans la base de données du CHUVA. La race, le sexe, le statut stérilisé ou non, la date de naissance, le poids, le service de prise en charge au CHUVA, l'état général de l'animal à son arrivée, le statut « première visite » ou « second avis » de la consultation, la durée d'évolution des signes cliniques, la symptomatologie générale, les examens biologiques et examens d'imagerie, les traitements reçus et le suivi au long court de chaque chien ont été référencés.

Concernant la symptomatologie, l'intérêt s'est porté sur la mise en évidence de symptômes neurologiques (crise convulsive, syncope, parésie postérieure, ataxie), la présence de fatigue, léthargie, intolérance à l'effort, de tremblement musculaire, d'un comportement anormal (nervosité vs dépression), de l'état d'embonpoint estimé. Les présentations originales ont également été récoltées (vomissement, diarrhée, polydipsie, polyurie ...).

3.3.2. Analyses sanguines

Les analyses sanguines utilisées en priorité sont celles réalisées au laboratoire de biochimie et d'hématologie de l'EnvA (Biopôle). Si ces dernières étaient indisponibles, les analyses réalisées par le vétérinaire traitant étaient prises en compte lorsqu'elles étaient liées à une symptomatologie évocatrice d'un insulinome. De sorte, divers analyseurs ont pu être utilisés pour cette étude. Les seuils utilisés pour la définition des expositions d'intérêts sont détaillés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Seuil utilisé pour la définition des expositions d'intérêt utilisées dans l'étude

<i>Hypoglycémie</i>	Glycémie \leq 0,6g/L
<i>Augmentation de l'insulinémie</i>	Insuline $>$ 20 μU/mL
<i>Baisse de la concentration en fructosamines</i>	Fructosamines $<$ 240 μ mol/L
<i>Augmentation des paramètres hépatiques</i>	PAL $>$ 239UI/L ALAT $>$ 132UI/L
<i>Hypokaliémie</i>	K+ $<$ 3,2 mmol/L

3.3.2.1. Dosage de la glycémie

Les dosages de glycémie ont été réalisés par des glucomètres au CHUVA, au service des urgences ou envoyés au laboratoire de l'ENVA.

Au service des urgences, les mesures étaient directement réalisées au chevet du patient avec une goutte de sang périphérique (prélevée en face interne de l'oreille), placée sur une bandelette et analysée via un glucomètre CONTOUR[®]XT Bayer. Lors d'hypoglycémie constatée, la mesure était contrôlée sur un échantillon de sang prélevé et placé dans un tube avec héparinate de lithium à bille puis centrifugé. Le plasma était analysé à l'aide de l'automate VetTest d'IDEXX ou bien le CatalystOne d'IDEXX.

Pour le Biopôle, les prélèvements ont été faits sur tube sec gélosé, centrifugé pour la séparation des éléments figurés du sérum et conservé à 4°C. Le sérum était ensuite analysé par l'automate Selectra Pro XL.

3.3.2.2. Dosage de l'insulinémie

Les prélèvements sanguins étaient réalisés sur tube sec gélosé, conservés à 4°C et envoyés au laboratoire de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon ou au laboratoire IDEXX.

Le dosage a été envoyé lors d'une hypoglycémie objectivée sur le même échantillon de sang (à l'aide d'un glucomètre par exemple). Pour améliorer la détection de l'hyperinsulinémie, trois prélèvements étaient envoyés en moyenne.

3.3.2.3. Examen biochimique et ionogramme

Les prélèvements ont été faits au service des urgences sur tube avec héparinate de lithium à bille puis analysés par l'automate VetTest ou CatalystOne d'IDEXX.

Lors de l'envoi au Biopôle, les prélèvements étaient faits sur tube sec gélosé et l'automate était le Selectra Pro XL.

3.4. Examen d'imagerie

Des examens d'imagerie ont été réalisés pour l'identification d'une lésion en faveur d'un insulinome et dans l'établissement du bilan d'extension. Plusieurs techniques ont pu être utilisées pour décrire la localisation et la morphologie des lésions et fournir des éléments permettant d'orienter le plan thérapeutique.

3.4.1. Examen échographique

Les échographes utilisés au CHUVA sont, par ordre chronologique depuis 2006, le HDI 3000 de ATL puis HDI 5000, puis IU22 de Philips et enfin, l'Affiniti 50G de Philips, actuellement utilisé.

Pour nombre de cas, l'examen échographique a été répété à plusieurs reprises lorsque la visualisation du pancréas était difficile, avant d'orienter vers un autre examen d'imagerie.

L'examen consistait à décrire :

- L'aspect général du pancréas.
- La présence d'un nodule et son échogénicité ainsi que la localisation
- L'aspect des nœuds lymphatiques loco-régionaux et la recherche d'une éventuelle adénomégalie.
- Visualiser le parenchyme hépatique et rechercher des lésions anormales évocatrices de prolifération tumorale.
- Dans certains cas, de réaliser des ponctions hépatiques lors de suspicion de métastases hépatiques.
- Visualiser l'aspect de la rate et la présence éventuelle de nodules liés à une infiltration tumorale.

Pour notre étude, les données suivantes ont été récoltées pour l'examen échographique et tomodensitométrique :

- La présence d'un ou de plusieurs nodules pancréatiques hypo-échogènes, leur nombre, leur localisation au sein de l'organe.
- La présence de lésion en faveur de métastase dans les nœuds lymphatiques loco-régionaux et si cela était possible, le type de nœud lymphatique atteint et si une cytoponction diagnostique avait été réalisée.
- La présence de lésion en faveur de métastase hépatique et, si cela avait été réalisé, le résultat de la cytoponction.

3.4.2. Examen tomodensitométrie et scintigraphie

L'examen tomodensitométrie au CHUVA a été réalisé par un appareil de type Philips Brilliance 64 barrettes depuis 2015. Auparavant, ce type d'examen était réalisé dans des structures extérieures à l'ENVA, et notamment au centre MicenVet à Créteil.

Les examens OctreoScan (scintigraphie) étaient tous réalisés au centre MicenVet à Créteil selon un protocole incluant deux appareils d'imagerie. Les images ont été prises à différents intervalles (4, 24 puis 48 heures) suivant l'injection par voie intraveineuse de ¹¹¹In-pentetreotide. Une hélice était faite pour la scintigraphie avec une faible résolution sur un appareillage GE Hawkeye puis une hélice avec une haute résolution sur un appareillage GE BRIGHRSPEED.

3.5. Traitement médical et chirurgical

L'initiation du traitement médical correspond à la date de la prescription initiale. Les modalités thérapeutiques ont été relevées et notamment le type de thérapie (monothérapie, bithérapie), les molécules utilisées, leur posologie ainsi que la réponse thérapeutique.

Les dates d'intervention chirurgicale ont été référencées ainsi que la technique chirurgicale choisie. La correspondance des données de laparotomie avec celles de l'imagerie a été renseignée en termes de localisation tumorale, de nombre de nodule et de présence de métastases.

En post-opératoire, ont été recueillies, les complications liées à la chirurgie telles que l'hypoglycémie, l'hyperglycémie ainsi que leur durée d'évolution et la nécessité de mise en place d'un traitement médical. L'apparition de crise convulsive et d'une pancréatite notamment ont aussi été renseignées.

3.6. Données relatives au suivi

3.6.1. Analyse de la rémission clinique

Une évaluation de la rémission clinique chez les chiens atteints d'insulinome et ayant reçu un traitement médical ou chirurgical était aussi un élément intéressant dans notre étude. Une estimation de la qualité et de la durée approximative de rémission a été réalisée auprès des propriétaires. Une discrimination a été faite entre une rémission totale (disparition complète des signes cliniques), une rémission partielle (amélioration mais persistance des signes cliniques) et une absence de rémission (persistance des signes cliniques à l'identique) ou aggravation de l'état de santé.

3.6.2. Analyse de survie

La date de diagnostic de l'insulinome a été fixée à la date des résultats d'hyperinsulinémie. Quand la donnée n'était pas disponible soit pour sept chiens, la date de première consultation au CHUVA pour le motif de référé d'insulinome était prise comme date du diagnostic.

Pour l'analyse de survie, la date de décès de l'animal est une donnée essentielle. Lorsqu'elle n'était pas renseignée dans les dossiers informatiques, les propriétaires des chiens inclus dans cette étude ont été contactés par téléphone.

Lorsque le chien était encore en vie au moment de l'appel téléphonique, la date de censure a été fixée au jour de l'appel soit le 18 mai 2018.

Lorsque la date exacte du décès n'était pas connue par le propriétaire, mais seulement le mois, la date était fixée au quinze de ce mois-là. Lorsque le décès avait eu lieu en début de mois selon le propriétaire, la date était fixée au cinq de ce mois-là. Lorsque le décès avait eu lieu en fin de mois selon le propriétaire, la date était fixée au vingt-cinq de ce mois-là.

Lorsqu'aucune information sur le statut vivant de l'animal n'avait pu être récoltée, la date de censure était fixée à la dernière date à laquelle des informations étaient disponibles sur CLOVIS.

L'animal était exclu de l'analyse de survie s'il n'avait pas au moins un jour de suivi après la date de diagnostic.

3.7. Méthode d'analyse des données

Les données quantitatives ont été décrites par le calcul de la médiane et de l'écart interquartile (IQR : interquartile range [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile]) qui donne le premier et troisième quartile.

La moyenne des valeurs de glycémie obtenues au moment du diagnostic a été calculée pour chaque cas ainsi que la moyenne des valeurs d'insulinémie obtenues au moment du diagnostic pour établir une seule valeur par exposition d'intérêt et par chien.

Pour l'analyse de survie, des courbes de Kaplan Meier ont été réalisées via le site Biostatgv avec des comparaisons possibles grâce au test de logrank. En fonction du paramètre d'intérêt, la population a été séparée en deux groupes selon la médiane des valeurs obtenues ou selon une valeur seuil d'intérêt. Les courbes de survie ont ensuite été comparées.

4. RESULTATS DE L'ETUDE SUR 22 CAS

Dans cette étude portant sur 22 cas, 17 chiens sont décédés, un chien était vivant au moment de l'appel du 18 mai 2018 et quatre chiens ont été perdus de vue.

4.1. Données épidémiologiques de la population étudiée

4.1.1. Race et format du chien

De nombreuses races sont recensées dans l'étude, 15 races différentes au total (Tableau 10). Les races retrouvées en majorité sont les Boxer (4 soit 18,2%) et les chiens croisés (4 soit 18,2%) en proportions égales. Les Epagneul Bretons arrivent ensuite à raison de 9,1%.

Tableau 10 : Distribution des races rencontrées parmi les 22 chiens de notre étude.

Race	Nombre	Pourcentage
Boxer	4	18,2%
Croisé	4	18,2%
Epagneul breton	2	9,1%
Bichon Maltais	1	4,5%
Bouvier Bernois	1	4,5%
Braque de Weimar	1	4,5%
Cocker Américain	1	4,5%
Dogue Argentin	1	4,5%
Fox Terrier	1	4,5%
Griffon	1	4,5%
Labrador	1	4,5%
Rottweiler	1	4,5%
Setter anglais	1	4,5%
Teckel	1	4,5%
Yorkshire terrier	1	4,5%
Total général	22	

Les chiens de l'étude sont classés en fonction de leur poids (Figure 22 et Tableau 11). Le poids médian est de 26 kilogrammes avec un écart interquartile en kilogrammes de [17 ; 30,3].

Les formats les plus représentés sont les chiens de poids supérieur à 25 kilogrammes (55%) puis viennent les chiens dont le poids est compris entre 15 et 25 kilogrammes (25%). Des plus petits formats sont aussi présents dans l'étude mais moins représentés.

Figure 22 : Répartition des formats de 20 chiens de l'étude

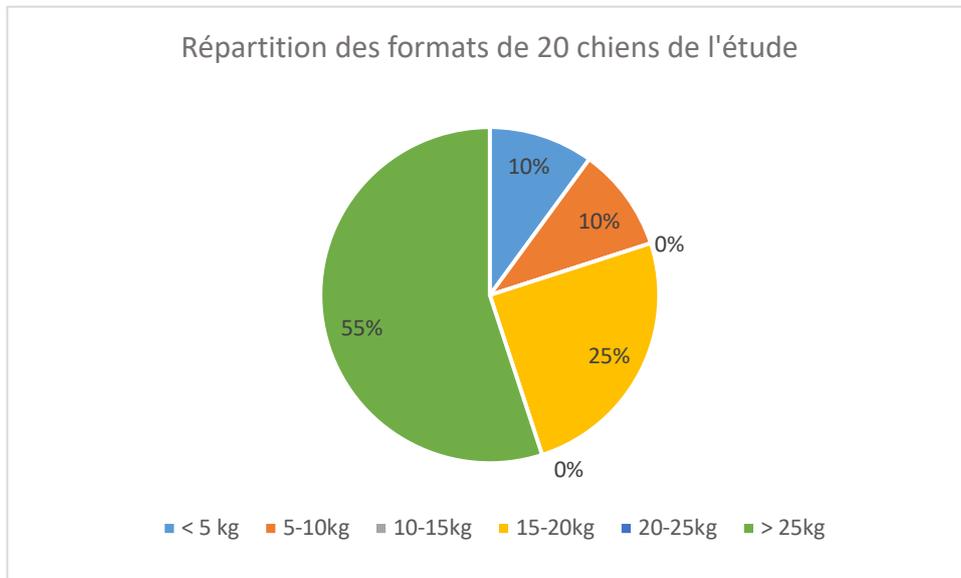


Tableau 11 : Tableau de répartition de 20 chiens de l'étude en fonction de leur poids

Poids	< 5kg	5-10kg	10-15kg	15-20kg	20-25kg	≥ 25kg
Pourcentage dans l'étude % (n)	10% (2)	10% (2)	0% (0)	25% (5)	0% (0)	55% (11)

4.1.2. Sexe et statut stérilisé

Les proportions mâle/femelle sont quasiment similaires sur les 22 chiens de l'étude avec 13 femelles (soit 59,1%) et neuf mâles (soit 40,9%). Sur l'ensemble de la population de l'étude, six chiens sont stérilisés (soit 27,3%) et 16 chiens sont entiers (soit 72,7%) (Figure 23 et Tableau 12).

Figure 23 : Répartition des sexes et statut stérilisé/entier des 22 chiens de l'étude

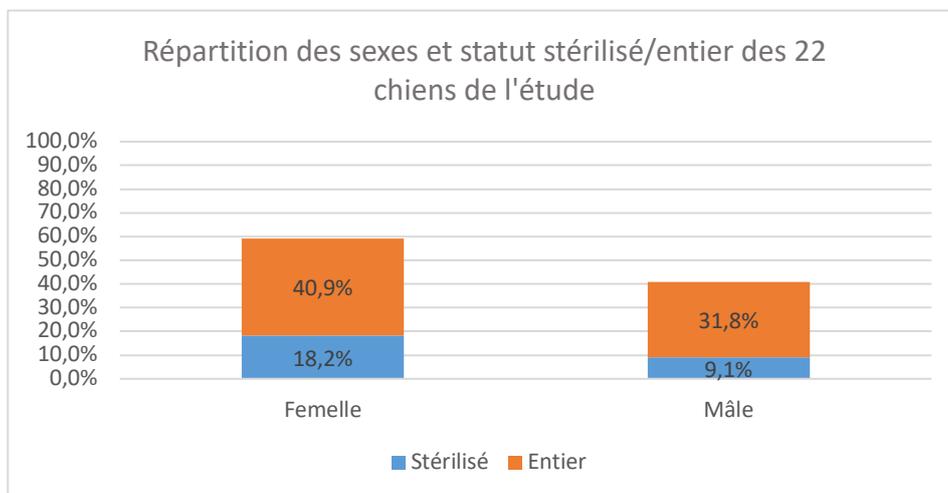


Tableau 12 : Tableau de répartition des genres et statut stérilisé ou non des 22 chiens de l'étude

Sexe	Femelle		Mâle		Stérilisé	Non stérilisé
	Stérilisée	Entière	Stérilisé	Entier		
Pourcentage dans l'étude % (n)	59,1% (13)		40,9% (9)		27,3% (6)	72,7% (16)
Statut stérilisé/entier	Stérilisée 18,2% (4)	Entière 40,9% (9)	Stérilisé 9,1% (2)	Entier 31,8% (7)		

4.1.3. Age d'apparition des symptômes

Des classes d'âge ont été faites sur l'ensemble des chiens de l'étude par tranche de deux ans à partir de l'âge minimal rencontré (soit 5,34 ans). Les chiens de l'étude ont majoritairement plus de neuf ans lors de l'apparition des symptômes (63,6%) (Figure 24 et Tableau 13).

L'âge médian est de 9,4 ans avec un écart interquartile en années de [8,3 ; 11,6].

Figure 24 : Répartition des 22 chiens de l'étude en fonction de l'âge d'apparition des symptômes

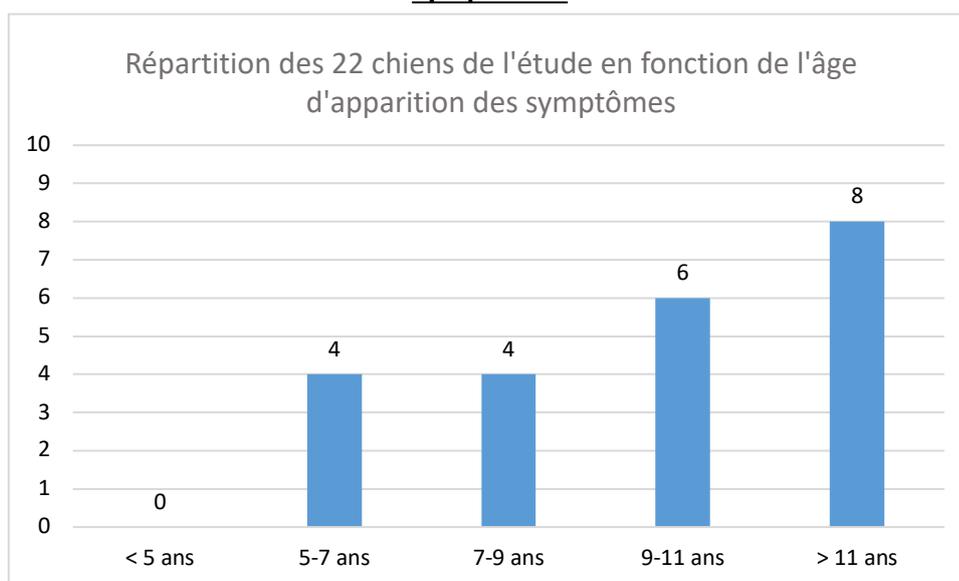


Tableau 13 : Distribution des âges d'apparition des symptômes chez 21 chiens de l'étude

Classe d'âge du chien	< 5 ans	5 – 7 ans	7 – 9 ans	9 – 11 ans	≥ 11 ans	Age médian (en années) [IQR]	(min ; max) (en années)
Nombre	0	4	4	6	8	(9,4) [8,3 ; 11,6]	(5,3 ; 13,4)

4.1.4. Circonstances de prise en charge au CHUVA

Quinze chiens sur 22 (soit 68,2%) ont été présentés au CHUVA pour un second avis ou dans un contexte de référé par le vétérinaire traitant. Sept chiens sur 22 (soit 31,8%) ont été vus dans le cadre d'une première consultation pour ce motif.

Concernant les services de prise en charge, neuf chiens ont été présentés au service des urgences (soit 40,9%), sept en consultation de médecine (soit 31,8%) et six en consultation de neurologie (soit 27,2%) (Tableau 14).

Tableau 14 : Tableau de répartition des services de prise en charge des 22 chiens de l'étude

Service de prise en charge	Urgences	Médecine	Neurologie	Second avis/référé
Pourcentage (n)	40,9% (9)	31,8% (7)	27,2% (6)	68,2% (15)

4.2. Données cliniques

Parmi les 22 chiens de l'étude, 21 avaient des données détaillées concernant la durée d'évolution des signes cliniques.

Sur ces 21 chiens, la médiane de durée d'évolution des symptômes était de 45 jours avec un écart interquartile en jours de [19 ; 120] et une durée minimale de 1 jour et maximale de 365 jours.

Les chiens ayant des données manquantes concernant les symptômes rencontrés ont été exclus du tableau suivant.

Chez les 14 chiens restants, la fatigabilité/intolérance à l'effort/léthargie est la manifestation principale avec dix cas avérés (soit 71,4%). Les crises convulsives viennent en second symptôme majoritaire pour huit cas (soit 57,1%). Enfin, les parésies postérieures sont courantes, à raison de 35,7% des cas soit cinq individus (Figure 25 et Tableau 15).

Figure 25 : Répartition des principaux symptômes observés chez 14 chiens de l'étude

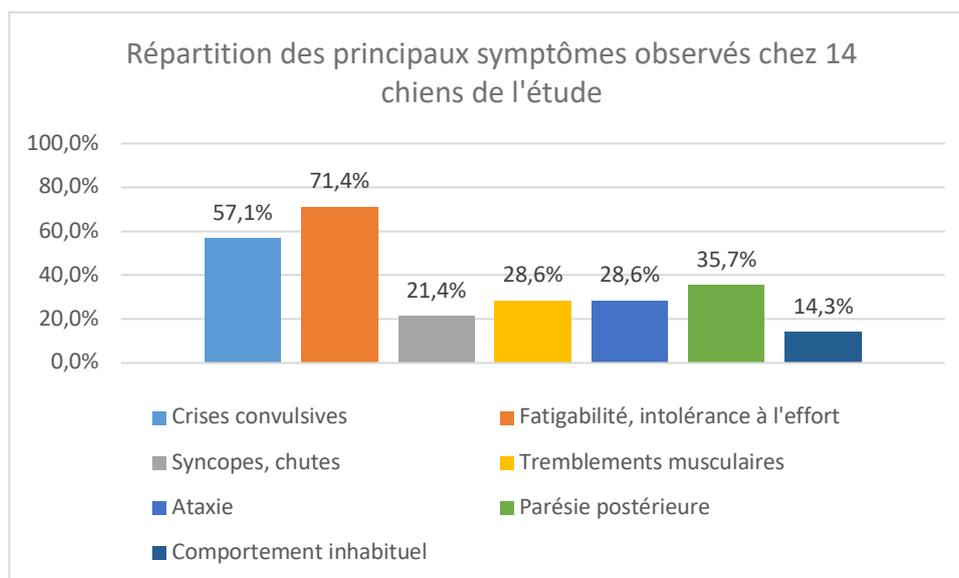


Tableau 15 : Fréquence des principaux symptômes observés chez 14 chiens de l'étude

Symptômes	Crises convulsives	Fatigabilité, intolérance à l'effort	Syncopes, chutes	Tremblements musculaires	Ataxie	Parésie postérieure	Comportement inhabituel
Pourcentage (n)	57,1% (8)	71,4% (10)	21,4% (3)	28,6% (4)	28,6% (4)	35,7% (5)	14,3% (2)

Sur les 14 chiens pour lesquels la symptomatologie a été détaillée, d'autres signes cliniques sont observés.

Chez quatre chiens (soit 28,6%), les propriétaires ont rapportés une polyurie-polydipsie et un chien (soit 7,1%) a présenté des troubles cutanés. Il n'a pas été établi si ces signes cliniques étaient présents avant la mise en place d'une corticothérapie.

D'autres signes cliniques ont été répertoriés comme l'anorexie (chez un chien sur quatorze), la polyphagie (1/14), l'amaigrissement progressif (1/14), la prise de poids (1/14). Un chien a présenté des vomissements. Un chien a présenté des tremblements de la face. Un cas a présenté une ventroflexion.

En fonction de la précision des données renseignées dans le dossier Clovis, sept chiens au moins de l'étude ont reçu un traitement avant le dosage d'insulinémie (soit 31,8%). Parmi eux, quatre ont été traités par des glucocorticoïdes (prednisolone) (soit 57,1%) et trois (soit 42,9%) par des traitements anticonvulsivants (valium, propofol, phénobarbital, candilat ...).

4.3. Diagnostic de la tumeur insulino-sécrétante

4.3.1. Examens d'orientation

4.3.1.1. Analyses hématologiques et biochimiques

Sur les 22 chiens de l'étude, neuf ont eu un examen hématologique (soit 40,9%) qui n'a pas montré d'anomalie majeure.

Dix-huit chiens (soit 81,9%) ont eu un examen biochimique complet incluant les enzymes hépatiques (PAL, ALAT). Parmi eux, quatre chiens (soit 22,2%) avaient des valeurs de PAL augmentées avec une médiane à 700 UI/L et un écart interquartile de [549 ; 865]. Trois chiens (soit 16,7%) avaient des valeurs d'ALAT augmentées avec une médiane à 240 UI/L et un écart interquartile de [223 ; 285].

Chez neuf chiens, le dosage des fructosamines a été réalisé (soit 40,9%). La valeur médiane était de 246 avec un écart interquartile de [235,8 ; 323]. Chez deux chiens (soit 22,2%), cette valeur était inférieure à l'intervalle de référence ($< 240\mu\text{mol/L}$) (chien 1 : $203\mu\text{mol/L}$; chien 2 : $214\mu\text{mol/L}$).

Chez 15 chiens, un ionogramme a été réalisé (soit 68,2%) et deux chiens (soit 13,3%) présentaient une hypokaliémie modérée à 2,8 et 3,1 mmol/L ($< 3,8$ mmol/L) avec une valeur médiane de 2,9 mmol/L et un écart interquartile de [2,88 ; 3,02].

4.3.1.2. Dosage de la glycémie

Les dosages glycémiques ont été réalisés chez les 22 chiens de l'étude. Tous ont présenté des épisodes d'hypoglycémies avec des valeurs glycémiques inférieures à 0,6 g/L.

Pour 20 chiens, les valeurs étaient référencées dans le dossier. Plusieurs mesures étaient faites ; la moyenne a été calculée pour chaque chien. Chez trois chiens parmi les 22 (soit 15%), la valeur moyenne de glycémie était supérieure à 0,6 g/L, cependant des épisodes de glycémie inférieure à 0,6 g/L avaient été objectivés.

La glycémie médiane sur l'ensemble des chiens de l'étude est de 0,47 g/L avec un écart interquartile en g/L de [0,42 ; 0,54]. La répartition des chiens en fonction de la sévérité de l'hypoglycémie est présentée dans la Figure 26 et le Tableau 16. La population la plus représentée, soit neuf chiens (soit 45%) possède des valeurs de glycémie comprises entre 0,40 et 0,50 g/L.

Figure 26 : Répartition de 20 chiens de l'étude selon la sévérité de l'hypoglycémie
(Moyenne calculée sur l'ensemble des valeurs obtenues lors de la prise en charge au CHUVA)

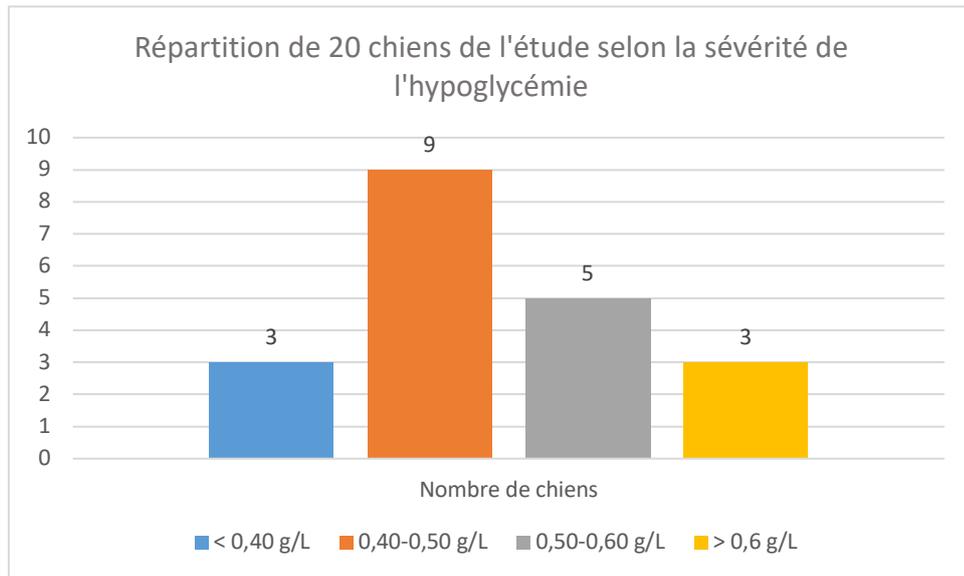


Tableau 16 : Répartition de 20 chiens de l'étude selon la sévérité de l'hypoglycémie

Glycémie (g/L)	< 0,40	0,40-0,50	0,50-0,60	> 0,6	Médiane [IQR] (min ; max)
Pourcentage (n)	15% (3)	45% (9)	25% (5)	15% (3)	0,47 [0,4175 ; 0,5425] (0,25 ; 0,69)

4.3.2. Diagnostic de l'hyperinsulinémie

Sur les 22 chiens de l'étude, 20 chiens avaient des données concernant le dosage d'insuline, la valeur moyenne des dosages a été calculée. Dix-neuf dossiers contenaient des valeurs d'insulinémie renseignées lors d'hypoglycémie objectivée. La valeur médiane de nombre de données de glycémie est de 5 avec un écart interquartile de [4,75 ; 7].

La répartition des valeurs d'insulinémie moyenne en fonction de l'intervalle de référence de l'insulinémie chez un chien à jeûn [5 ; 20] est donnée par la Figure 27.

Parmi ces 19 chiens, un chien a présenté une insulinémie moyenne inférieure à 20 μ U/mL mais avec des épisodes d'hyperinsulinémie supérieure à 20 μ U/mL. Six chiens (soit 31,6%) ont présenté une insulinémie entre 20 et 40 μ U/mL et douze chiens (soit 63,1%) avaient une hyperinsulinémie supérieure à 40 μ U/mL (Figure 28 et Tableau 17).

Figure 27 : Répartition des valeurs d'insulinémie moyenne chez 19 chiens de l'étude

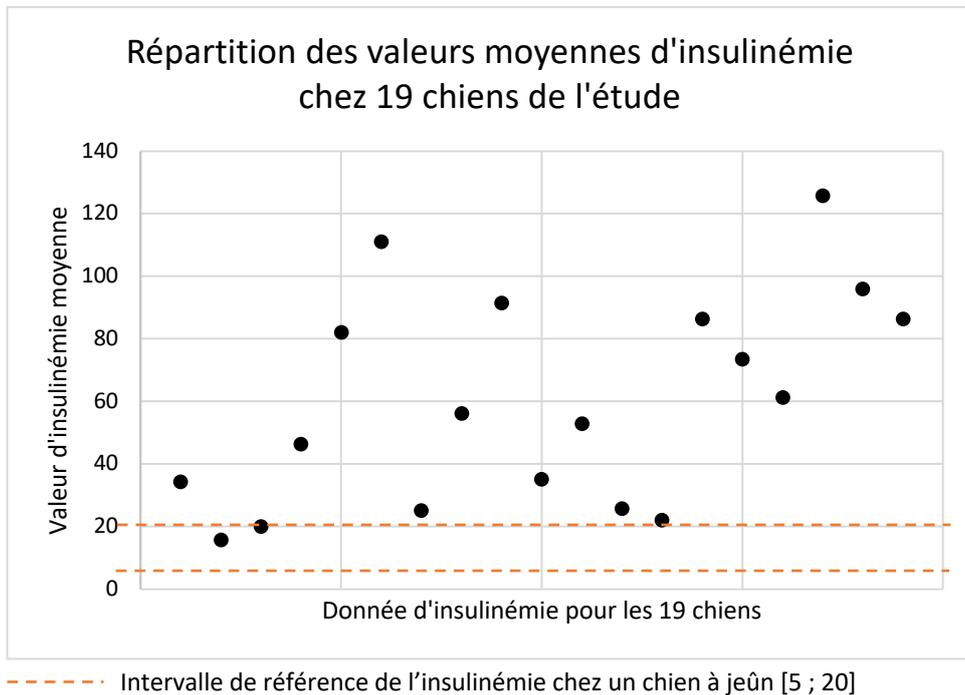


Figure 28 : Répartition de 19 chiens de l'étude selon la sévérité de l'hyperinsulinémie

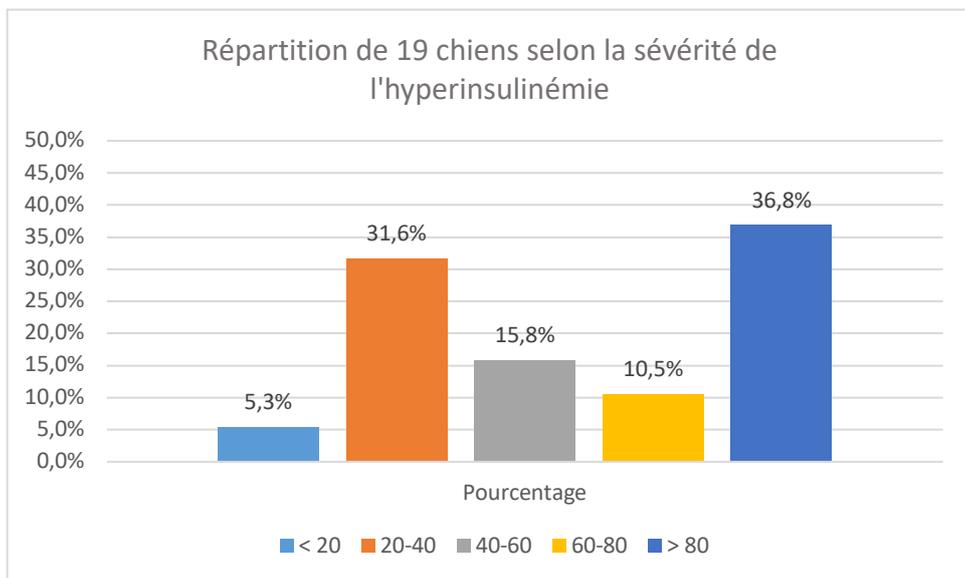


Tableau 17 : Répartition de 19 chiens selon la sévérité de l'hyperinsulinémie

Insulinémie (µU/mL)	< 20	20-40	40-60	60-80	> 80	Médiane [IQR] (min ; max)
Pourcentage (n)	5,3% (1)	31,6% (6)	15,8% (3)	10,5% (2)	36,8% (7)	56 [30 ; 86,3] (15,7 ; 125,7)

4.3.3. Recherche de lésions compatibles avec un insulinome par imagerie médicale

4.3.3.1. Type d'examen d'imagerie réalisé

Chez les 22 chiens de l'étude, trois n'ont pas de données concernant la réalisation d'un examen d'imagerie.

Sur les 19 chiens restants, 15 ont eu une échographie abdominale (soit 78,9%). Parmi les 15 chiens ayant eu une échographie abdominale, pour six d'entre eux, il s'agissait du seul examen d'imagerie réalisé (soit 31,6%) et pour neuf d'entre eux, un examen scanner a été réalisé en complément (soit 47,4%).

Parmi les quatre chiens n'ayant pas eu d'échographie abdominale, trois chiens (soit 15,7%) ont eu un examen tomodensitométrique ainsi qu'une scintigraphie. Il s'agissait alors du seul examen d'imagerie réalisé (Figure 29 et Tableau 18). Le dernier chien n'a pas eu d'examen d'imagerie.

Figure 29 : Répartition des examens d'imagerie combinés réalisés chez les chiens de l'étude

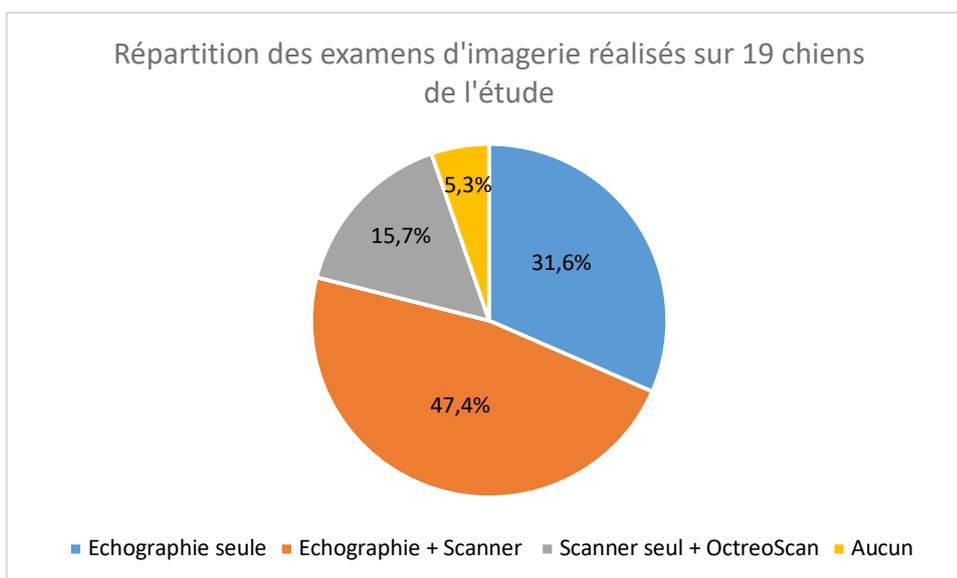


Tableau 18 : Répartition des examens d'imagerie combinés réalisés chez 19 chiens de l'étude

Technique d'imagerie	Échographie seule	Échographie + scanner	Scanner seul + Octréoscan	Aucun examen d'imagerie
Nombre de chiens	6	9	3	1
Pourcentage	31,6%	47,4%	15,7%	5,3%

4.3.3.2. Lésions pancréatiques et métastases observés à l'échographie et à l'examen tomodensitométrie

Chez les 15 chiens ayant eu une échographie abdominale, une lésion nodulaire au sein du parenchyme pancréatique a été mise en évidence ou suspectée chez sept chiens (soit 46,7%) et celle de métastases (loco-régionaux et à distance confondus) chez six chiens (soit 40%).

Dans la population de 12 chiens ayant eu un examen tomodensitométrie, la présence d'une lésion nodulaire au sein du parenchyme pancréatique a été mise en évidence ou suspectée chez sept chiens (soit 58,3%) et des lésions métastatiques chez quatre chiens (soit 33,3%) (Figure 30 et Tableau 19).

Douze chiens parmi ceux de l'étude possédaient des données renseignées concernant la localisation tumorale :

- A l'examen échographique, parmi les sept chiens chez qui un nodule a été mis en évidence : le nodule se trouvait dans le lobe pancréatique droit chez un chien (soit 14,3%), dans le lobe gauche chez quatre chiens (soit 57%) et dans le corps du pancréas chez deux chiens (28,6%).
- A l'examen tomodensitométrie, parmi les sept chiens chez qui un nodule a été mis en évidence : le nodule se trouvait dans le lobe pancréatique droit chez trois chiens (soit 42,9%), dans le lobe gauche chez quatre chiens (soit 57%) et dans le corps du pancréas chez un chien (14,3%) (double localisation lobe gauche et corps du pancréas).

Parmi les neuf chiens ayant eu une échographie abdominale et un examen tomodensitométrie (Tableau 19), trois chiens (soit 33,3%) présentaient un nodule pancréatique dans le lobe gauche à l'échographie. Chez deux de ces trois chiens, les nodules pancréatiques ont été retrouvés dans le lobe gauche à l'examen tomodensitométrie (soit 66,7 %). Chez le troisième chien, l'examen tomodensitométrie n'a pas permis l'identification d'une lésion pancréatique.

Toujours parmi ces neuf chiens ayant eu une échographie abdominale et un examen tomodensitométrie, cinq chiens ne présentaient pas de nodules pancréatiques visibles à l'échographie. A l'examen tomodensitométrie, un nodule pancréatique a été mis en évidence chez deux de ces cinq chiens (soit 40%).

Parmi les chiens ayant subi une échographie abdominale (soit 15 chiens), la visualisation du pancréas a été impossible chez un individu du fait de la taille de l'estomac. Un chien a présenté un foie de surcharge sans anomalie pancréatique associée. Deux chiens ont présenté un pancréas d'aspect anormal sans nodule visible.

Figure 30 : Répartition des lésions observées chez 19 chiens de l'étude selon le type d'examen d'imagerie réalisé

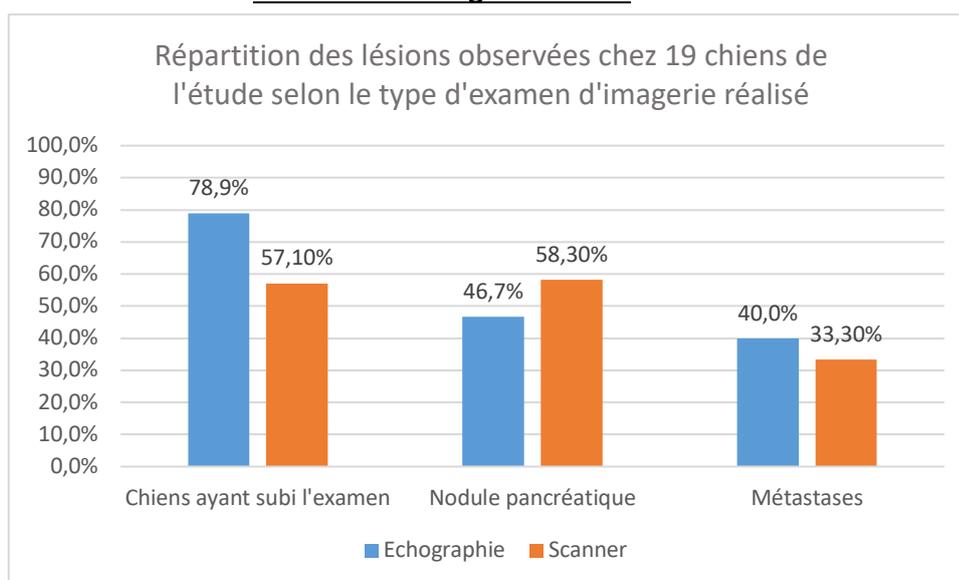


Tableau 19 : Répartition des lésions observées chez 19 chiens selon le type d'examen d'imagerie réalisé

Lésion mise en évidence à l'examen d'imagerie	Chiens ayant eu l'examen (cf 4.3.3.1)	Nodule pancréatique	Métastases
Échographie abdominale (n)	78,9% (15)	46,7% (7)	40% (6)
Examen tomodensitométrique (n)	57,1% (12)	58,3% (7)	33,3% (4)

4.4. Traitement de l'insulinome

4.4.1. Traitement médical ou traitement chirurgical

Les 22 chiens de l'étude ont tous reçu un traitement (qu'il soit médical ou chirurgical). Un traitement médical exclusif a été prodigué chez 13 chiens (soit 59,1%). Plusieurs raisons l'expliquent : le refus d'intervention chirurgicale, le statut instable de l'animal malgré les mesures thérapeutiques mises en place ou la bonne stabilisation des signes cliniques d'après les propriétaires après essai thérapeutique médicamenteux.

Neuf chiens ont subi une intervention chirurgicale (soit 40,9%).

4.4.2. Traitement médical

Le traitement médical utilisé chez les chiens de l'étude pouvait revêtir jusqu'à trois formes associées ou non : des mesures de fractionnement alimentaire (avec aliment adapté), une corticothérapie et un traitement au diazoxide.

Les 13 chiens traités médicalement ont tous reçu des glucocorticoïdes à dose initiale de 0,5mg/kg/j généralement, en deux prises quotidiennes. La dose était ensuite adaptée en fonction de la réponse clinique de l'animal avec comme dose finale, une valeur médiane de 1 mg/kg/j, une valeur minimale de 0,25mg/kg/j et maximale de 4mg/kg/j.

Parmi ces 13 chiens, 12 (soit 92,3%) ont reçu une alimentation fractionnée (d'un aliment adapté ou non) et trois chiens ont reçu du diazoxide (soit 23,1%).

Un traitement anticonvulsivant pouvait être instauré en raison de l'importance des symptômes neurologiques. Deux chiens ont reçu du valium et deux chiens ont reçu du phénobarbital.

4.4.3. Traitement chirurgical

4.4.3.1. Stabilisation pré-opératoire : traitement et durée

Sur les neuf chiens opérés, un chien n'a pas de donnée concernant la stabilisation pré-opératoire médicale. Sur les huit chiens restants, quatre chiens (soit 50%) ont été pris en charge par des mesures hygiéniques uniquement (fractionnement alimentaire et alimentation adaptée, restriction des exercices physiques) ; les quatre autres chiens (soit 50%) ont été pris en charge par des mesures hygiéniques ainsi que l'administration de glucocorticoïdes (prednisolone) et pour deux d'entre eux, avec ajout de diazoxide.

Concernant les durées de stabilisation pré-opératoire, deux chiens n'avaient pas de donnée détaillée et un chien n'a pas reçu de stabilisation pré-opératoire. Parmi les sept chiens de l'échantillon, la durée médiane de stabilisation était de 36,5 jours avec un écart interquartile de [30,7 ; 52] et un intervalle minimum/maximum en jours de (7 ; 164).

4.4.3.2. Techniques chirurgicales employées

Parmi les neuf chiens ayant subi une intervention chirurgicale, la technique la plus utilisée était la suture-fracture pour six d'entre eux (soit 66,7%).

Pour un individu, la technique de dissection-ligature a été utilisée.

Chez un chien, un dispositif de thermofusion (Ligasure) a été utilisé.

Chez un chien, une pancréatico-duodénectomie partielle a été réalisée sur la base de l'aspect lésionnel.

Aucun chien n'est décédé en per-opératoire.

4.4.3.3. Types de lésions observées

Parmi les neuf chiens ayant subi un traitement chirurgical, sept (soit 77,8%) présentaient des lésions nodulaires uniques. Un chien a présenté deux nodules coalescents et un chien montrait des lésions multiples et répandues dans tout le parenchyme pancréatique. L'identification des lésions per-opératoires concordaient avec les résultats de l'imagerie chez trois chiens sur neuf y qui avaient eu une échographie abdominale (chez six chiens, l'échographie était non conclusive) et chez six chiens qui avaient eu un scanner.

Parmi les neuf chiens opérés, sept chiens (soit 77,8%) avaient des nodules dans le lobe pancréatique gauche et deux chiens (soit 22,2%) dans la région du lobe droit du pancréas. Aucun des chiens opérés n'avait de nodule dans le corps du pancréas.

Parmi les neuf chiens opérés, sept chiens ont des données concernant le statut TNM : un chien (soit 14,3%) était classé T1N0M0, un chien (soit 14,3%) T1N0M1 et cinq chiens (soit 71,4%) étaient T1N1M0.

Parmi les neuf chiens opérés, les lésions de sept chiens (soit 77,8%) ont été analysées par examen histologique et ont été confirmées comme insulinome. Aucune donnée concernant un examen histologique n'apparaît dans les dossiers des deux chiens restants.

Parmi les neuf chiens, une biopsie ganglionnaire a été réalisée chez six chiens présentant des lésions évocatrices de métastase. Deux chiens ont présenté des lésions hépatiques évocatrices de métastase : une biopsie hépatique a été réalisée chez un chien et une lobectomie partielle sur un chien.

4.4.3.4. Complications post-opératoires

L'hypoglycémie et l'hyperglycémie transitoire ou permanente ainsi que la pancréatite sont les complications majeures des pancréatectomies partielles lors d'insulinome. Une de ces complications au moins est apparue chez huit chiens (soit 88,9%) en post-opératoire immédiat. Les taux de complications sont détaillés dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Tableau de pourcentage de complication post-opératoire observée sur 9 chiens de l'étude

Complication	Hypoglycémie	Hyperglycémie	Pancréatite	Autres
Proportion (n)	66,7% (6)	22,2% (2)	33,3% (3)	Vomissement 55,5% (5)

Parmi les six chiens (soit 66,7%) ayant présenté une hypoglycémie en post-opératoire immédiat, celle-ci a persévéré à J+3 chez trois chiens (soit 33,3%). Chez les trois autres chiens, l'hypoglycémie a été fluctuante sur moins de trois jours.

Deux chiens (soit 22,2%) ont présenté une hyperglycémie en post-opératoire immédiat avec des taux de glycémie de 3,04 g/L et 3,22 g/L en moyenne. Chez ces deux chiens, une gestion par insulinothérapie a été nécessaire durant toute la vie de l'animal.

Trois chiens (soit 33,3%) ont présenté une pancréatite. Un chien a présenté une détérioration de l'état de santé en post-opératoire immédiat (quelques jours) nécessitant une reprise chirurgicale : une masse inflammatoire type granulome a été mise en évidence à l'entrée du duodénum et comprenant le pancréas. Les deux autres chiens ont été diagnostiqués tardivement. Pour un chien, la cPLI était dans les valeurs usuelles en post-opératoire immédiat et anormalement élevée 13 jours après la chirurgie. Pour un chien, une pancréatite s'est déclarée 14 jours après la chirurgie avec une valeur de cPLI élevée et des images échographiques en faveur d'une pancréatite. Deux chiens sont décédés et un chien a été perdu de vue.

4.4.3.5. Mise en place d'un traitement médical après la chirurgie

La mise en place du traitement médical de l'insulinome en post-opératoire était décidé sur la base des symptômes observés et le suivi régulier de la glycémie des chiens.

Parmi les neuf chiens opérés, huit ont reçu une alimentation fractionnée en post-opératoire (soit 88,9%), cinq chiens ont reçu une corticothérapie (soit 55,5%) à base de prednisolone et parmi eux, deux chiens (soit 22,2%) ont reçu du diazoxide en supplément.

4.5. Rémission clinique

La rémission clinique était évaluée sur la base des différents suivis des chiens en consultation de médecine au CHUVA et sur les rapports faits par les propriétaires lors de contact téléphonique. Du fait du manque de clarté dans les données recueillies, l'analyse est davantage qualitative que quantitative.

Parmi les chiens opérés, un chien n'avait pas de donnée renseignée. Sur les huit chiens restants, quatre (soit 50 %) n'ont présenté aucune amélioration. Quatre chiens ont présenté une rémission partielle de durées variables (13 jours, 38 jours, 360 jours et 889 jours) suivie d'une récurrence des signes cliniques associés à une hypoglycémie.

Parmi les treize chiens ayant reçu un traitement médical unique, cinq n'avaient pas de données renseignées. Sur les huit chiens restants, cinq chiens (soit 62,5%) n'ont montré aucune amélioration. Pour les trois autres chiens (soit 37,5%), une rémission partielle et temporaire a été rapportée (64 jours, 113 jours et 230 jours) suivie d'une récurrence des signes cliniques associés à une hypoglycémie.

4.6. Analyse de survie sur 22 chiens

4.6.1. Analyse de survie tout traitement confondu

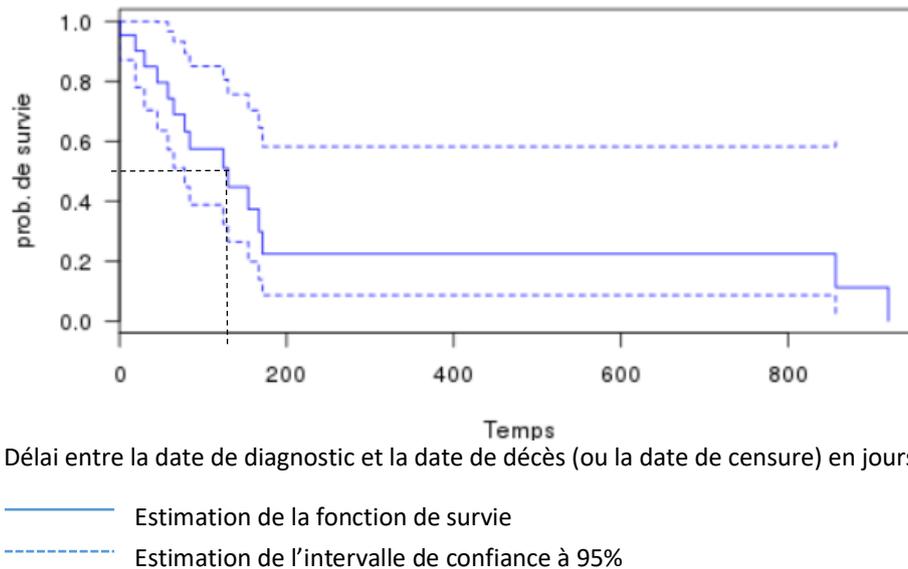
Pour la réalisation de l'analyse de survie, J0 est fixé à la date du diagnostic. Le statut vivant/décédé était connu pour seize chiens. Les vingt-deux chiens de l'étude ont été inclus dans l'analyse de survie.

Parmi les 22 chiens de l'étude, un chien était vivant à la date de censure (soit 219 jours après le diagnostic), quatre chiens ont été perdus de vue et dix-sept chiens sont décédés. La durée médiane de survie est de 81 jours avec un écart interquartile en jours de [33,8 ; 150].

4.6.1.1. Analyse de survie générale

D'après la courbe de Kaplan-Meier (Figure 31), le temps de survie médian (TSM) est estimé à 131 jours dans l'échantillon. Ce qui signifie qu'on a estimé, dans l'échantillon, que 50% des chiens étaient encore en vie 4,3 mois après le diagnostic d'insulinome.

Figure 31 : Courbe de survie générale des 22 chiens inclus dans l'étude



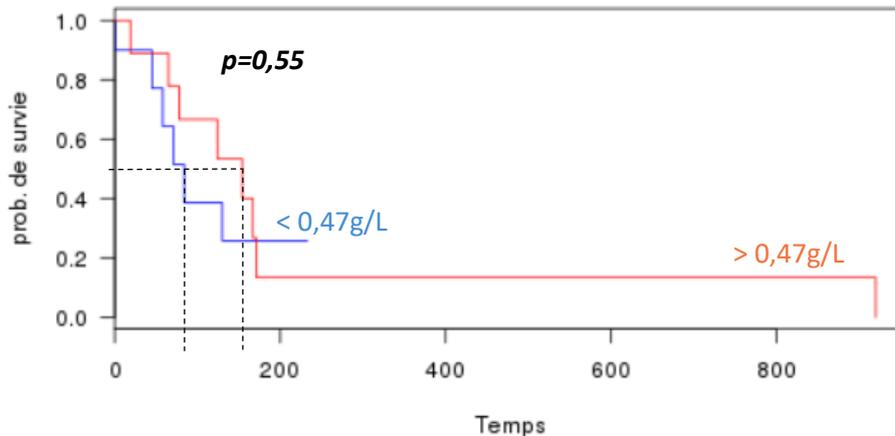
4.6.1.2. Analyse de survie selon le dosage de glycémie à l'admission

Les valeurs de glycémie moyenne étaient disponibles chez 20 chiens de l'étude et tous avaient présenté des épisodes d'hypoglycémie. La population des 20 chiens a été séparée selon la valeur médiane de glycémie moyenne soit 0,47 g/L.

D'après la courbe de Kaplan-Meier (Figure 32), on estime à 83 jours le TSM des chiens ayant une valeur de glycémie inférieure à 0,47 g/L et à 155 jours le TSM des chiens ayant une valeur de glycémie supérieure à 0,47 g/L. Ces deux courbes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,55$).

Il semblerait que la sévérité de l'hypoglycémie ne modifie pas le TSM.

Figure 32 : Courbe de survie selon la valeur de glycémie chez 20 chiens



Délai entre la date de diagnostic et la date de décès (ou la date de censure) en jours.

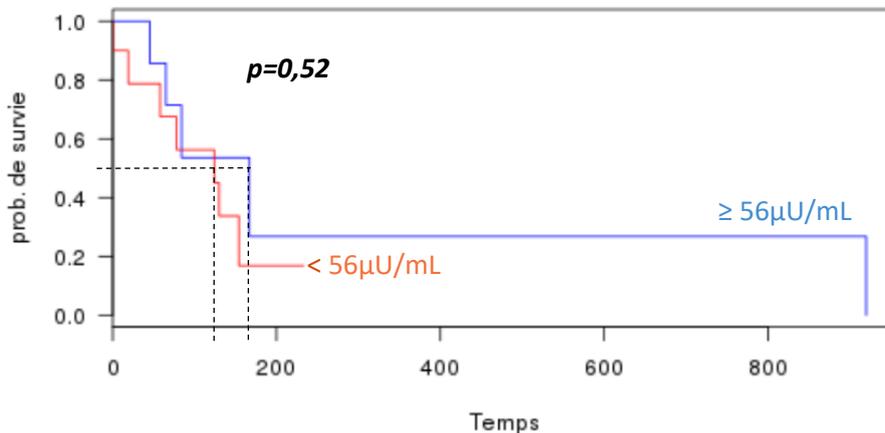
4.6.1.3. Analyse de survie selon le dosage d'insulinémie

Les dosages d'insulinémie étaient renseignés pour 19 chiens. La médiane des valeurs d'insulinémie soit 56 $\mu\text{U}/\text{mL}$ a été prise comme valeur seuil.

D'après la courbe de Kaplan-Meier (Figure 33), on estime à 122 jours le TSM des chiens ayant une valeur d'insulinémie inférieure à 56 $\mu\text{U}/\text{mL}$ et à 163 jours le TSM des chiens ayant une valeur d'insulinémie supérieure ou égale à 56 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Ces deux courbes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,52$).

Il semblerait que la sévérité de l'hyperinsulinémie ne modifie pas le TSM.

Figure 33 : Courbe de survie selon la valeur d'insulinémie chez 19 chiens



Délai entre la date de diagnostic et la date de décès (ou la date de censure) en jours.

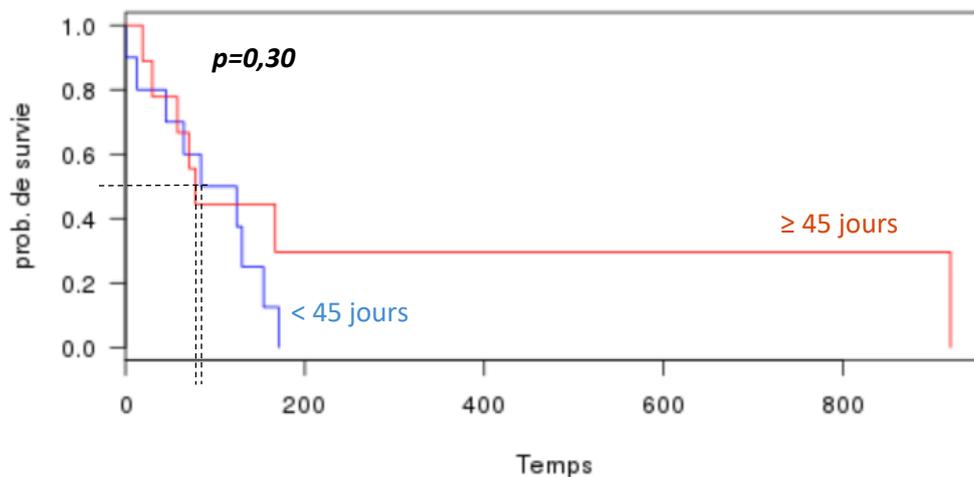
4.6.1.4. Analyse de survie selon la durée d'évolution des symptômes

Vingt-et-un chiens possédaient des données renseignées pour la durée d'évolution des symptômes. L'échantillon a été séparé en deux groupes selon la valeur de la médiane de durée d'évolution des symptômes qui était de 45 jours.

D'après la courbe de Kaplan-Meier (Figure 34), on estime à 86 jours le TSM des chiens chez qui les symptômes évoluent depuis moins de 45 jours et à 78 jours le TSM des chiens chez qui les symptômes évoluent plus de 45 jours. Ces deux courbes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,30$).

Il semblerait que la durée d'évolution des signes cliniques ne modifie pas le TSM.

Figure 34 : Courbe de survie selon la durée d'évolution des symptômes chez 21 chiens



Délai entre la date de diagnostic et la date de décès (ou la date de censure) en jours.

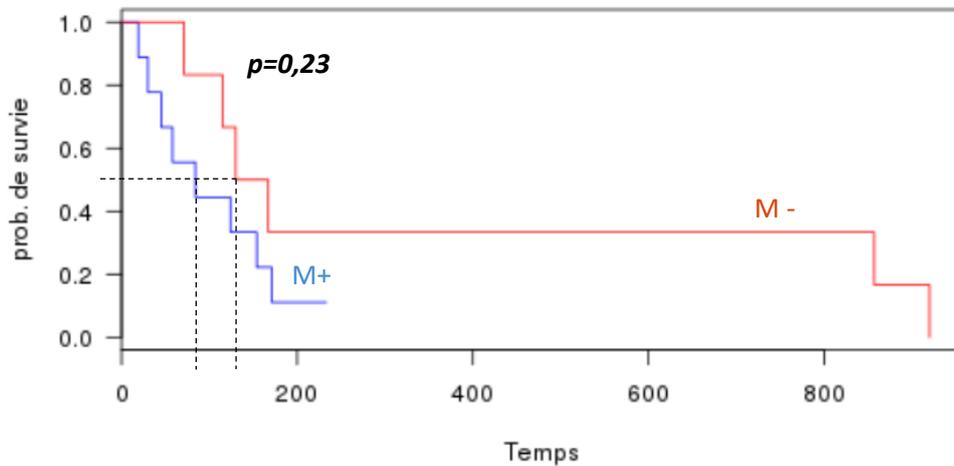
4.6.1.5. Analyse de survie selon l'identification de métastases à l'examen d'imagerie

Parmi les chiens de l'étude, 16 individus présentaient des données renseignées concernant la mise en évidence ou la suspicion de lésions métastatiques (loco-régionale ou à distance) par les examens d'imagerie confondus (échographie abdominale et examen tomodensitométrique). L'échantillon a été séparé en deux groupes selon ce critère.

D'après la courbe de Kaplan-Meier (Figure 35), on estime à 84 jours le TSM des chiens chez qui l'examen d'imagerie a mis en évidence ou suspectés la présence de métastases (M+) et à 131 jours le TSM des chiens chez qui l'examen d'imagerie n'a pas mis en évidence de lésion métastatique (M-). Ces deux courbes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,23$).

Il semblerait que l'identification de lésions métastatiques lors d'un examen d'imagerie ne modifie pas le TSM.

Figure 35 : Courbe de survie selon la présence de métastases à l'examen d'imagerie sur 16 chiens



Délai entre la date de diagnostic et la date de décès (ou la date de censure) en jours.

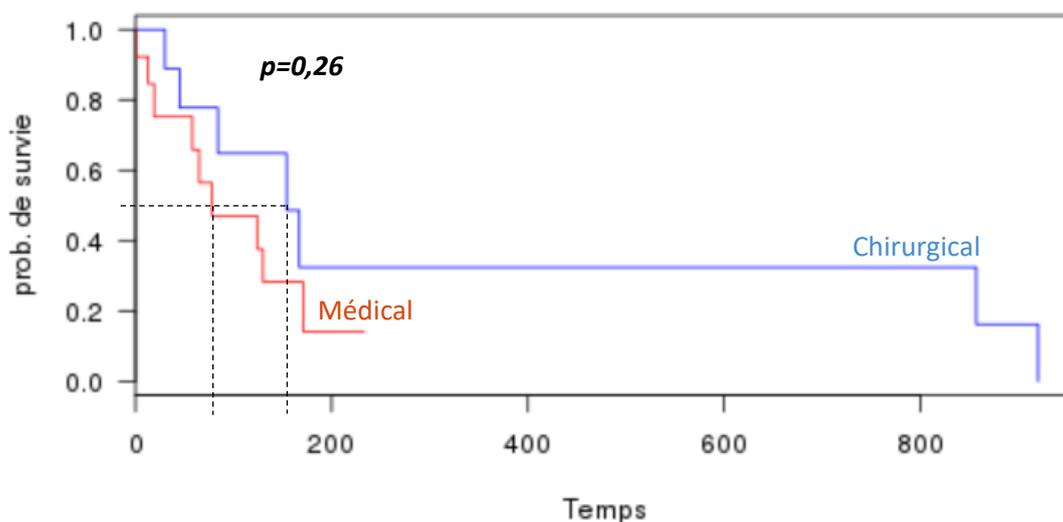
4.6.1.6. Analyse de survie selon le type de traitement prodigué

Parmi les chiens de l'étude, neuf individus ont reçu un traitement chirurgical et 13 ont été traités médicalement. L'échantillon a été séparé en deux groupes selon ce critère.

D'après la courbe de Kaplan-Meier (Figure 36), on estime à 79 jours le TSM des chiens ayant reçu un traitement médical uniquement et à 154 jours le TSM des chiens ayant reçu un traitement chirurgical *a minima*. Ces deux courbes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,26$).

Il semblerait que la mise en place d'un traitement médical ne modifie pas le TSM comparé à un traitement chirurgical.

Figure 36 : Courbe de survie selon le traitement prodigué (médical vs chirurgical) sur 22 chiens



Délai entre la date de diagnostic et la date de décès (ou la date de censure) en jours

4.6.2. Analyse de survie lors de traitement chirurgical

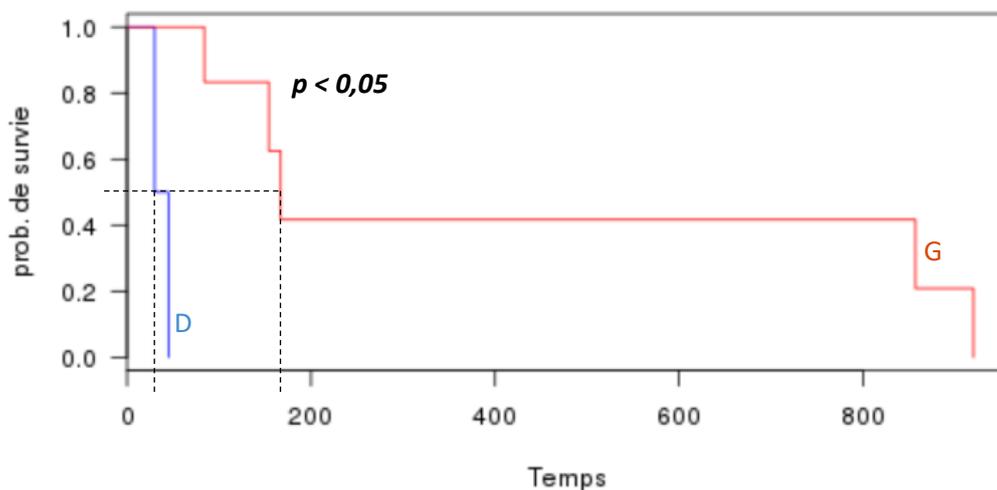
4.6.2.1. Analyse de survie selon la localisation tumorale

Parmi les chiens de l'étude, neuf individus ont reçu un traitement chirurgical. Sept chiens présentaient une lésion nodulaire localisée dans le lobe gauche du pancréas et deux dans le lobe droit. L'échantillon a été séparé en deux groupes selon ce critère.

D'après la courbe de Kaplan-Meier (Figure 37), on estime à 30 jours le TSM des chiens dont la lésion tumorale se trouvait dans le lobe pancréatique droit (D) et à 166 jours le TSM des chiens dont la lésion tumorale se trouvait dans le lobe pancréatique droit (G). Ces deux courbes étaient significativement différentes ($p < 0,05$).

Il semblerait que le traitement chirurgical d'un insulinome localisé dans le lobe gauche augmente le TSM comparé au traitement chirurgical d'un insulinome localisé dans le lobe gauche.

Figure 37 : Courbe de survie selon la localisation tumorale lors de la chirurgie sur 9 chiens



Délai entre la date de diagnostic et la date de décès (ou la date de censure) en jours.

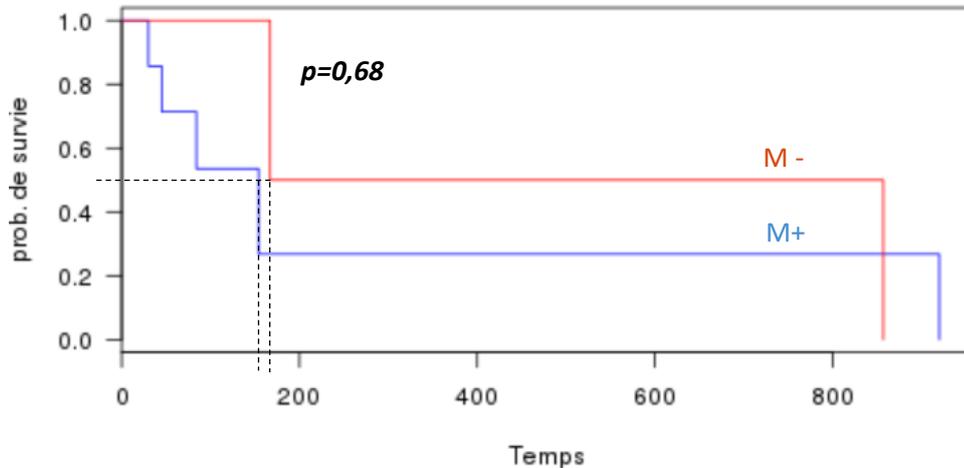
4.6.2.2. Analyse de survie selon l'identification de métastases lors de la chirurgie

Parmi les chiens de l'étude, neuf chiens ont reçu un traitement chirurgical. Sept chiens avaient des lésions métastatiques (loco-régionale ou à distance). L'échantillon a été séparé en deux groupes selon ce critère.

D'après la courbe de Kaplan-Meier (Figure 38), on estime à 153 jours le TSM des chiens présentant des métastases lors de la chirurgie (M+) et à 167 jours le TSM des chiens ne présentant pas de métastases lors de la chirurgie (M-). Ces deux courbes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,68$).

Il semblerait que l'identification de métastases ne modifie pas le TSM.

Figure 38 : Courbe de survie selon la présence de métastases lors de la chirurgie sur 9 chiens



Délai entre la date de diagnostic et la date de décès (ou la date de censure) en jours.

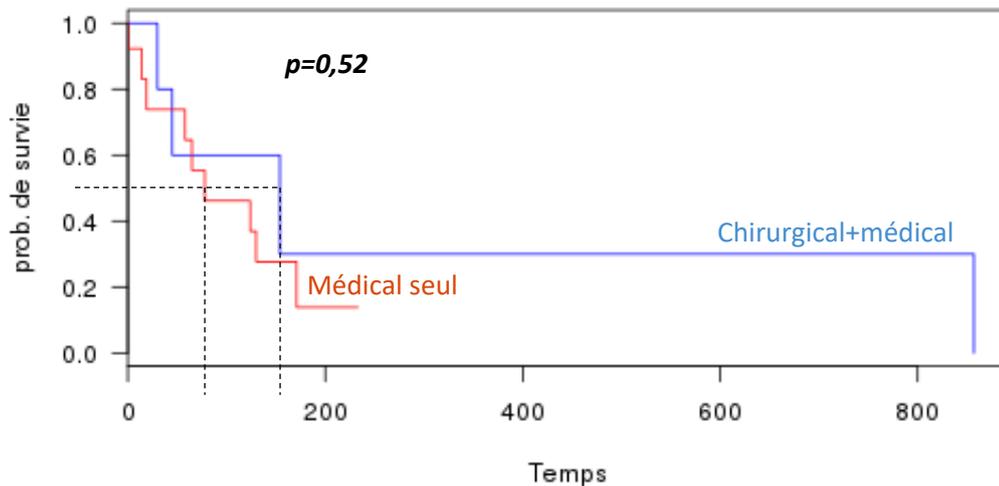
4.6.2.3. Analyse de survie selon le traitement médical seul et le traitement chirurgical associé à une corticothérapie post-opératoire

Parmi les vingt-deux chiens de l'étude, 13 chiens ont reçu un traitement médical unique et cinq des neuf chiens opérés ont reçu un traitement médical post-opératoire.

D'après la courbe de Kaplan-Meier (Figure 39), on estime à 79 jours le TSM des chiens ayant reçu un traitement médical uniquement et à 154 jours le TSM des chiens ayant reçu un traitement chirurgical associé à une thérapie adjuvante en post-opératoire. Ces deux courbes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,52$).

Il semblerait que l'association d'un traitement chirurgical et médical ne modifie pas le TSM comparé à un traitement médical seul.

Figure 39 : Courbe de survie selon le traitement médical seul ou le traitement chirurgical associé à un traitement médical post-opératoire sur 22 chiens



Délai entre la date de diagnostic et la date de décès (ou la date de censure) en jours.

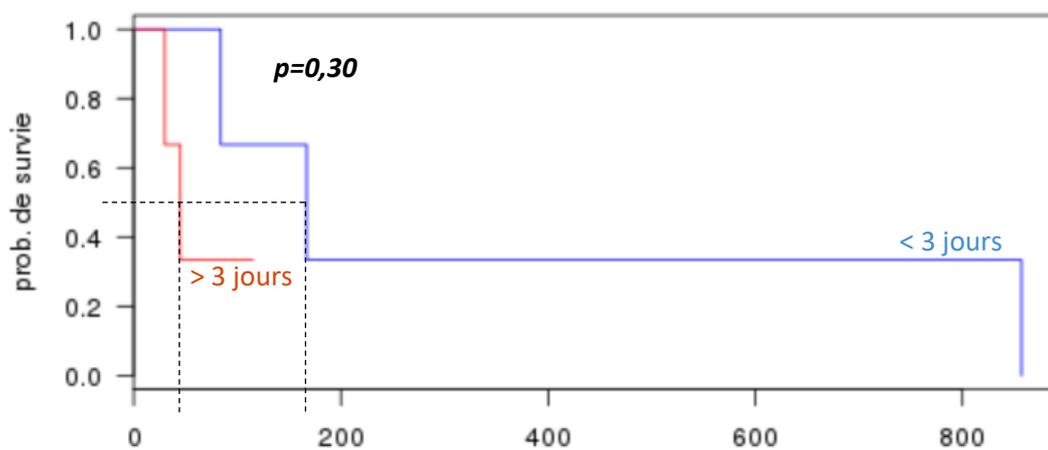
4.6.2.4. Analyse de survie selon la persistance d'une hypoglycémie post-opératoire

Parmi les neuf chiens opérés, six chiens (soit 66,7%) ont présenté des hypoglycémies en post-opératoire immédiat. Pour trois d'entre eux, cette hypoglycémie a perduré au-delà de trois jours.

D'après la courbe de Kaplan-Meier (Figure 40), on estime à 166 jours le TSM des chiens ayant présenté une hypoglycémie transitoire de moins de trois jours en post-opératoire et à 44 jours le TSM des chiens ayant présenté une hypoglycémie persistante au-delà de trois jours en post-opératoire. Ces deux courbes n'étaient pas significativement différentes ($p=0,30$).

Il semblerait que la durée de l'hypoglycémie post-opératoire ne modifie pas le TSM.

Figure 40 : Courbe de survie selon la durée de l'hypoglycémie en post-opératoire immédiat sur 6 chiens.



Délai entre la date de diagnostic et la date de décès (ou la date de censure) en jours.

5. DISCUSSION

5.1. Épidémiologie

Race et format

Dans cette étude et en accord avec la bibliographie, aucune race ne semble prédisposée aux insulinomes. En effet, aucune race particulière ne prédomine dans l'étude même si une proportion plus importante de Boxer a été retrouvée comme dans d'autres études (Caywood *et al.*, 1988 ; Polton *et al.*, 2007).

Cette étude, à l'instar des données bibliographiques, a montré que les chiens de poids supérieurs à 25 kg (dit de « moyen à grand format ») étaient plus souvent représentés.

Genre et stérilisation

Aucune prédisposition sexuelle n'a été mise en évidence du fait de la proportion de femelle quasiment similaire à celle des mâles dans notre échantillon. La majorité des chiens avaient un statut entier vis-à-vis de la stérilisation sans qu'un lien ne puisse être établi entre la pathologie et le statut reproducteur.

Age d'apparition des symptômes

La grande majorité des chiens de l'étude avaient un âge supérieur à 9 ans lors de l'apparition des symptômes. Cette donnée épidémiologique coïncide avec la littérature scientifique (Dunn *et al.*, 1993b ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Tobin *et al.*, 1999a ; Polton *et al.*, 2007). Dans cette étude, la durée médiane d'évolution des symptômes jusqu'au diagnostic était de 2,7 mois, avec des valeurs très étendues entre 0 jours à 120 jours (soit 4 mois).

Le délai de diagnostic s'explique en premier lieu par la pluralité de présentation clinique de l'insulinome. En effet, les symptômes peuvent être frustrés, non spécifiques et évoluer à bas bruit tels que la faiblesse musculaire, les tremblements musculaires, la léthargie ; ou bien un tableau clinique plus alarmant peut se présenter comme une crise convulsive ou une ataxie. Par ailleurs, certains individus ont développé des systèmes d'adaptation à l'hypoglycémie chronique comme précédemment décrit (Nelson, 2015). Il arrive qu'une décompensation soudaine ait lieu ou qu'une aggravation des signes cliniques nécessite une consultation chez le vétérinaire et conduise alors au diagnostic. La durée d'évolution clinique plus ou moins longue tient aussi compte de la capacité et de la qualité d'observation du propriétaire, de sa sensibilité et de son niveau de jugement face à une anomalie.

Admission au CHUVA

Lors de leur prise en charge au CHUVA, la plupart des chiens de l'étude avaient été vus au préalable par leur vétérinaire traitant pour un motif en lien avec la pathologie de l'insulinome.

L'admission s'est faite prioritairement par le service des urgences dans un contexte aigu de décompensation brutale. Le second service le plus représenté était celui de médecine interne/endocrinologie. L'insulinome étant une pathologie peu rencontrée en médecine vétérinaire et plutôt rare chez le chien, les cas de l'étude étaient très souvent des référés ou présentés pour seconds avis dans une démarche d'investigation d'une hypoglycémie objectivée.

Enfin, certains chiens ont été présentés au service de neurologie pour des motifs de crise convulsive, parésie postérieure ou ataxie.

Les différents services sollicités montrent la pluralité de la présentation clinique.

5.2. Présentation clinique

A l'instar des multiples études réalisées sur ce sujet, la présentation clinique majoritaire des chiens de l'étude est neurologique.

Les syncopes, largement décrites dans la bibliographie (Caywood *et al.*, 1988 ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Tobin *et al.*, 1999b ; Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017), étaient un symptôme peu retrouvé chez les 22 chiens de l'étude. Il est possible que ce symptôme ait été confondu, dans sa définition, avec une crise convulsive partielle sur la base des descriptions des propriétaires.

Dans cette étude, les crises convulsives sont observées en proportion très proche de celle de la littérature de même que les tremblements et fasciculations musculaires (Caywood *et al.*, 1988 ; Dunn *et al.*, 1993b ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Robben *et al.*, 2006 ; Madarame *et al.*, 2009 ; Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017).

Dans cette étude, la fatigabilité, l'intolérance à l'effort et la léthargie faisaient partie des symptômes majoritaires chez les 22 chiens. Leur fréquence est ici plus importante que décrit dans la bibliographie (Caywood *et al.*, 1988 ; Dunn *et al.*, 1993b ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Robben *et al.*, 2006 ; Madarame *et al.*, 2009 ; Nelson, 2015). Cette donnée a pu être biaisée. En effet, il est possible qu'aucune mention préalable de fatigue n'ait été faite de manière spontanée par le propriétaire mais qu'au moment de l'interrogatoire orienté, il y ait une surestimation de la réponse.

Concernant les signes nerveux périphériques, l'étude sur les 22 chiens a montré une proportion de chiens présentés avec une parésie postérieure supérieure aux données référencées dans la littérature (35,7% dans cette étude contre 6 à 10%) (Goutal *et al.*, 2012 ; Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017). Ici, ce résultat a pu être biaisé par la pression de sélection d'une population de référé en service de neurologie allant dans le sens d'une majoration du nombre de cas.

Parmi les autres signes cliniques, des cas de polyurie-polydipsie ont été retrouvés dans l'échantillon en accord avec la littérature, ainsi que des troubles digestifs (Nelson, 2015 ; Schoeman, 2017). En termes de présentation originale, un chien a présenté des troubles cutanés (sans qu'un lien ne puisse être établi avec la pathologie).

5.3. Diagnostic

5.3.1. Examen d'orientation et mise en évidence de l'hypoglycémie

Moins de la moitié des chiens de l'étude avaient des données renseignées concernant la réalisation d'un hémogramme. Peu informatif dans le cadre de l'insulinome, cet examen rentre toutefois dans la démarche diagnostique d'une hypoglycémie. En lien avec les données bibliographiques (Caywood et al., 1988 ; Tobin et al., 1999 ; Goutal et al., 2012), il ne montrait pas d'anomalie majeure.

Une examen biochimique complet avait été réalisé pour une grande partie des chiens de l'étude, environ quatre cinquièmes. Comme retrouvé dans la littérature, quelques individus ont montré des valeurs de paramètres hépatiques (PAL, ALAT) augmentées. Ces anomalies pouvaient être imputables à d'autres atteintes concomitantes comme une surcharge hépatique ou un traitement glucocorticoïde, moins probablement liées à la présence de métastase (Tobin et al., 1999b ; Goutal et al., 2012).

Chez les vingt-deux chiens de l'étude, une hypoglycémie était mise en évidence. En accord avec les recommandations de la bibliographie précédemment détaillée, des dosages répétés de glycémie ont été réalisés pour objectiver une hypoglycémie.

Le dosage des fructosamines étaient une mesure supplémentaire de l'examen biochimique standard et a été réalisée dans moins de la moitié des cas. Peu de chiens ont montré des valeurs effondrées de fructosaminémie comparé aux données de la littérature (Polton et al., 2007 ; Goutal et al., 2012).

Enfin, plus de deux tiers des chiens de l'étude ont eu un ionogramme et la baisse de la kaliémie était rarement observée. La littérature a prouvé l'existence d'individus en situation d'hypokaliémie dans un contexte d'insulinome. Le mécanisme de mouvement intracellulaire du potassium régulé par l'insuline a lieu, il se peut néanmoins qu'il se fasse de façon modérée. Il est donc possible de passer à côté d'une discrète hypokaliémie avec une mesure dans les limites inférieures de l'intervalle de référence.

5.3.2. Examens diagnostiques

5.3.2.1. Dosage de l'insulinémie

Conformément à la littérature, les dosages d'insulinémie ont été réalisés lors d'hypoglycémie confirmée inférieure à 0,60 g/L. Pour les prélèvements effectués au CHUVA et en accord avec les données de la littérature, plusieurs dosages étaient envoyés avec les glycémies associées sur le même prélèvement. Tous les chiens pour lesquels les données étaient renseignées ont présenté au moins une fois une insulinémie supérieure à 20 μ U/mL, justifiant leur inclusion dans l'étude.

Comme mis en évidence dans d'autres études sur le sujet (Madaramé et al., 2009), certains chiens ont présenté des mesures d'insulinémie inférieures à 20 μ U/mL (c'est-à-dire dans les valeurs usuelles physiologiques) lors d'un épisode d'hypoglycémie. Plusieurs hypothèses suggèrent que la sécrétion d'insuline par les cellules tumorales se fasse de façon intermittente ou bien qu'il s'agisse d'une autre forme d'insuline non dosée par les méthodes habituelles.

Enfin, comme le décrit la littérature, il est commun de rencontrer des chiens atteints d'insulinome et présentant une insulinémie dans les normes hautes de l'intervalle de référence. Dans cette étude sur vingt-deux chiens, parmi les dix-neuf chiens dont les valeurs d'insulinémie étaient connues, plus d'un tiers des chiens étaient dans ce cas. Ces résultats sont en hausse comparé aux études de Madarame et Nelson (Madarame *et al.*, 2009 ; Nelson, 2015). Ils coïncident toutefois avec les données de Caywood (Caywood *et al.*, 1988).

5.3.2.2. Examen d'imagerie

L'échographie abdominale était l'examen d'imagerie le plus largement réalisé pour le diagnostic d'insulinome, comme le stipule la littérature scientifique. L'examen tomодensitométrique a été utilisé en supplément de l'échographie lorsqu'un doute existait ou pour appuyer l'indication chirurgicale dans la moitié des cas. Certains chiens de l'étude ont subi un examen tomодensitométrique uniquement.

Dans cette étude, l'examen tomодensitométrique montre une sensibilité supérieure dans la détection des lésions nodulaires d'insulinome comparé à l'examen échographique. En effet, le pancréas est un organe difficile à examiner intégralement lors d'un examen échographique du fait de ses rapports anatomiques. Un certain nombre de limites réside dans l'utilisation de l'échographie comme la tolérance de l'animal lors de l'examen, la présence de contenu alimentaire ou de gaz dans le tube digestif qui masque les autres structures, la compétence de l'expérimentateur ... De même, pour le bilan d'extension, l'examen tomодensitométrique permet de fournir des informations plus précises.

L'examen tomодensitométrique est une technique de plus en plus accessible en France grâce au développement des centres hospitaliers vétérinaires. Il a l'avantage de préciser la localisation lésionnelle et le bilan d'extension et apporte ainsi des arguments chirurgicaux. La limite semble résider dans son coût.

Les techniques d'échographie de contraste n'ont pas été utilisées lors de cette étude. Elles sont peu répandues, onéreuses et peu expérimentées.

Des scintigraphies Octreoscan ont été réalisées dans des structures externes au CHUVA, cet examen est peu répandu. Pour autant, il mériterait d'avoir une place plus grande et permettre d'élargir l'arsenal thérapeutique par les analogues de la somatostatine.

5.3.2.3. Examen électrodiagnostic

Dans cette étude sur vingt-deux chiens, parmi les données renseignées, au moins quatre chiens avaient eu un examen d'électromyographie dans le but d'investiguer un déficit neurologique notamment sur les membres pelviens. Une polyneuropathie axonale démyélinisante avait été mise en évidence chez ces quatre chiens, plus marquée sur les membres pelviens. Dans la démarche diagnostique, le diagnostic d'insulinome avait renforcé l'hypothèse d'un syndrome paranéoplasique.

Cette présentation clinique ne semble donc pas rare comparé aux données de la littérature. Sur les 11 cas décrits de polyneuropathie périphérique chez le chien atteint d'insulinome jusqu'à présent dans la littérature, deux cas ont présenté une rémission totale des signes de polyneuropathie nerveuse laissant à présager que le rétablissement de ce type d'atteinte est peu rencontré (Ham *et al.*, 1997 ; Dhumeaux et Haudiquet, 2009). Pour la plupart de ces chiens, une décision d'euthanasie a été prise quelques semaines suivantes. Pour un chien, l'euthanasie a eu lieu 6 mois après l'examen électro-diagnostique.

Au terme de cette étude, les données descriptives épidémiologique, clinique, biologique et les méthodes diagnostiques sont semblables à la littérature sur le sujet.

5.4. Traitement

Stabilisation pré-opératoire

Les protocoles de régulation de l'hypoglycémie respectaient les recommandations de la littérature. Le temps médian de stabilisation pré-chirurgical était de 36,5 jours. Ce temps était largement variable selon les cas : la durée médiane était de 36,5 jours avec un écart interquartile de [30,7 ; 52]. Il dépendait de la clinique de l'animal, de la disponibilité du chirurgien et des possibilités horaires des propriétaires. Il n'y a pas de durée minimale de stabilisation pré-opératoire établie par la bibliographie.

Traitement chirurgical

La technique chirurgicale la plus employée était la pancréatectomie partielle par suture-fracture selon les habitudes du chirurgien, les indications de contention minimale du pancréas et d'exérèse large.

En per-opératoire, trois quarts des lésions pancréatiques visualisées étaient uniques, sous la forme d'un nodule en lien avec la bibliographie. Les métastases étaient présentes dans plus de la moitié des cas chez les chiens de l'étude, ce qui est supérieur aux données des études précédemment citées.

La chirurgie du pancréas présente généralement un taux de mortalité élevé. Cette étude sur 22 chiens semble appuyer le constat tout en apportant de la nuance au propos. Sur les 2 chiens

La quasi-totalité des chiens opérés a présenté une morbidité liée à la chirurgie (pancréatite, hyperglycémie chronique, hypoglycémie persistante). Trois chiens sur les neuf opérés sont décédés ou ont été euthanasiés en post-opératoire immédiat (en cours d'hospitalisation post-opératoire entre 1 et 10 jours).

L'évaluation de la rémission clinique était peu réalisable car souvent jugée « décevante » de la part des propriétaires.

Évaluation de la rémission clinique

Dans cette étude, il est étonnant de constater le manque de rémission totale d'une part et le peu de rémission partielle d'autre part.

L'amélioration des signes cliniques était généralement considérée comme nulle par les propriétaires avec un manque évident de rémission quel que soit le traitement instauré (notamment chez les chiens atteints d'une polyneuropathie) ou des morbidités liées à la chirurgie (pancréatite, hyperglycémie chronique, hypoglycémie persistante). Certains individus ont montré des rémissions partielles et temporaires évaluées sur la base d'une diminution en fréquence des signes cliniques liés à une hypoglycémie mais sans disparition totale. Il est possible que ces rémissions estimées de « partielles » soient en fait imputables à l'amélioration de l'observation par les propriétaires des signes d'alerte et leur meilleure prise en charge (exemple : apport de nourriture lors de faiblesse musculaire constatée).

Par ailleurs, il semblerait que dans cette étude, les atteintes neurologiques répondent très mal aux traitements mis en place comparé à la littérature (Braund *et al.*, 1987 ; Ham *et al.*, 1997).

A terme, le discours général des propriétaires réside dans une dégradation du confort de vie du chien et un manque de réponse au traitement médical et chirurgical. La plupart du temps, le décès fait suite à une décision d'euthanasie.

Une autre problématique a été soulevée par un des propriétaires, contacté par téléphone et dont le chien avait été traité en 2007. Il rapporte une bonne efficacité du diazoxide (Proglycem®) dans le cas de son chien atteint d'insulinome et ayant subi un traitement chirurgical. Néanmoins, l'accès au médicament s'est révélé difficile voire impossible en pharmacie justifiant l'arrêt de ce traitement et la dégradation d'état de santé de son animal.

5.5. Analyse de survie

5.5.1. Selon les paramètres biologiques

Les analyses de survie ont été menées pour évaluer l'influence de certains paramètres biologiques sur la durée de survie.

Concernant la sévérité de l'hypoglycémie du chien à l'admission, le temps de survie médian était plus court lors d'hypoglycémie marquée ($< 0,47$ g/L) mais le résultat n'était pas significatif. Une autre méthode de discrimination a été testée, en prenant pour chaque cas, la valeur minimale de glycémie mesurée. Le résultat n'était pas significatif. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui n'a pas établi la sévérité de la glycémie comme facteur pronostique (Caywood *et al.*, 1988).

Dans cette étude, il est étonnant de constater que la sévérité de l'insulinémie ne modifie pas le TSM. Les chiens de l'étude dont l'insulinémie était inférieure à 56 $\mu\text{U}/\text{mL}$ avaient un temps de survie médian plus court que les autres. La différence n'était cependant pas significative. Une autre méthode de discrimination a été testée en prenant, pour chaque cas, la valeur maximale d'insulinémie dosée. Le résultat n'était pas significatif. Pourtant, d'après la littérature, il a été établi que plus l'insulinémie est élevée, plus le TSM est court (Caywood *et al.*, 1988) sans consensus parmi les auteurs (Dunn *et al.*, 1993b).

Ces résultats sont vraisemblablement liés au manque de puissance statistique du fait de la taille de l'échantillon.

5.5.2. Selon la durée d'évolution des symptômes

Comme le montre la bibliographie (Caywood *et al.*, 1988 ; Dunn *et al.*, 1993b ; Tobin *et al.*, 1999b), la durée d'évolution des symptômes dans cette étude n'était pas un facteur pronostique. Les chiens présentant des symptômes depuis moins de 45 jours avaient un temps de survie médian plus long que ceux dont les symptômes évoluaient depuis plus de 45 jours. La différence n'était pas significative ($p=0,30$).

Il est assez intuitif de penser que le temps d'évolution des signes cliniques signe le développement des lésions et notamment l'envahissement tumoral à distance (métastase). Pourtant, les différentes études sur le sujet montrent que ce temps d'évolution ne modifie pas le TSM chez le chien atteint d'insulinome. En effet, au moment du diagnostic, les chiens atteints d'insulinome sont au stade 1 (T1N0M0) avec des durées d'évolution des signes cliniques très étendues (Caywood *et al.*, 1988).

5.5.3. Selon l'identification de métastases à l'examen d'imagerie

Dans cette étude, il est étonnant de constater que l'identification de lésions métastatiques (loco-régionale et hépatique confondues) lors de l'examen d'imagerie ne modifie pas le TSM ($p=0,23$).

En effet, Caywood a montré que le TSM d'un insulinome stade 3 (T0N0M1 et T1N1M1) est significativement plus court comparé au stade 1 et 2 (stade I : T1N0M0 et stade II : T1N1M0). Les résultats de TSM en fonction du stade TNM chez Polton venaient appuyer ce constat (Caywood *et al.*, 1988 ; Polton *et al.*, 2007).

On s'attend à ce que le TSM soit diminué lorsqu'une lésion métastatique est identifiée puisqu'il s'agit généralement d'un tissu sécrétant à l'origine d'une persistance et/ou d'une récurrence des signes cliniques quel que soit le traitement instauré.

5.5.4. Selon le traitement prodigué

Dans cette étude, nous sommes tout d'abord interpellés par le TSM sur la cohorte qui est très inférieur aux données de la littérature. En effet, la durée de survie médiane des chiens de cette étude est de 81 jours contre 258 jours dans l'étude de Trifonidou et 217 jours au minimum pour un insulinome stade 3 dans l'étude de Polton (Trifonidou *et al.*, 1998 ; Polton *et al.*, 2007)

D'autre part, les TSM obtenus selon le type de traitement instauré sont tout aussi étonnants et beaucoup plus courts que ceux décrits dans la littérature. Les outils statistiques utilisés n'ont pas montré de différence significative ($p=0,26$) entre le groupe de chiens ayant reçu un traitement médical uniquement et le groupe de chiens ayant reçu un traitement chirurgical.

Les résultats de TSM après un traitement chirurgical sont frappants comparés à la littérature. Dans cette étude sur 22 chiens, le TSM d'un chien ayant reçu un traitement chirurgical est de 154 jours seulement soit 5 mois comparé aux études de Tobin chez qui le TSM est de 381 jours soit 12,7 mois, Dunn 420 jours soit 14 mois et Polton 785 jours soit 26 mois (Dunn *et al.*, 1993b ; Tobin *et al.*, 1999b ; Polton *et al.*, 2007). Ainsi, le traitement chirurgical dans cette étude n'a pas montré les effets attendus.

Concernant le traitement médical, les résultats de la littérature sont plus disparates. A titre de comparaison, dans cette étude sur 22 chiens, le TSM d'un chien ayant reçu un traitement médical est de 79 jours soit 2,6 mois. Ce résultat corrobore celui de Tobin chez qui le TSM est de 74 jours soit 2,4 mois (Tobin *et al.*, 1999b). Cependant, l'étude de Polton présente un TSM avec traitement médical unique de 196 jours soit 6,5 mois (Polton *et al.*, 2007).

Ces résultats peuvent s'expliquer par la faible puissance statistique de notre échantillon (du fait de sa taille réduite) mais aussi par le contexte particulier de recrutement des cas, principalement des référés.

Dans un second temps, on peut supposer qu'il s'agisse de cas particuliers plus ou moins réfractaires aux traitements et/ou qui présentent une clinique répondant mal au traitement (exemple : parésie postérieure) et/ou qu'il s'agisse d'un échappement après un premier traitement.

De plus, l'observance du traitement médical et l'appréciation des signes cliniques par les propriétaires restent aléatoires. Il est plausible qu'une discrète amélioration existe mais qu'elle ne soit pas objectivée par les propriétaires du fait d'un biais de jugement de leur part.

Enfin, les TSM obtenus dans cette étude ont possiblement réduits du fait des prises de décision d'euthanasie.

Par ailleurs, il serait tout à fait intéressant d'évaluer les comorbidités des 22 chiens et de réaliser des analyses multivariées associées, avec un échantillon de plus grande taille afin de justifier des mauvais résultats de TSM obtenus. En effet, certaines pathologies comme les cardiopathies ou l'insuffisance rénale sont des facteurs de mortalités.

Parmi les 22 chiens de l'étude :

- Au moins trois chiens présentaient des souffles cardiaques investigués ou non
- Deux chiens présentaient des syndromes de Cushing (origine centrale ou iatrogène)
- Un chien était hypothyroïdien
- Deux chiens présentaient des troubles respiratoires
- Au moins deux chiens présentaient des masses (cutanées, mammaires ...)

Sans pouvoir en déterminer l'origine, plusieurs chiens montraient des paramètres hépatiques en hausse laissant suspecter une maladie hépatique. Enfin, les chiens atteints de polyneuropathie paranéoplasique ne présentaient en général aucune amélioration qu'importe le traitement, à l'origine des décisions de fin de vie par les propriétaires.

5.5.5. Lors de traitement chirurgical

A propos de la localisation tumorale

Dans cette étude, les données concernant le traitement chirurgical ont permis de mettre en évidence une différence significative ($p < 0,05$) entre le traitement chirurgical d'un insulinoïme localisé dans le lobe gauche du pancréas et d'un insulinoïme localisé dans le lobe droit.

Lors du traitement chirurgical, lorsque la tumeur était localisée dans le lobe droit du pancréas chez les chiens de notre étude, le TSM était significativement plus court que lorsque la tumeur était localisée dans le lobe gauche du pancréas. Ces données ne sont pas retrouvées dans la littérature qui stipule que la localisation tumorale n'est pas un facteur pronostique (Caywood *et al.*, 1988 ; Trifonidou *et al.*, 1998).

On peut tenter d'expliquer ces résultats par des considérations d'ordre anatomique. Le lobe gauche du pancréas possède un bord libre tandis que le lobe droit est solidaire du duodénum descendant (Barone, 1984) rendant son abord chirurgical plus difficile. De plus, l'exérèse d'une lésion intéressant le lobe droit du pancréas est conditionnée par ses rapports avec le duodénum et le respect de l'intégrité de ce dernier. Enfin, lorsque la lésion se situe dans le corps du pancréas, une nodulectomie est de rigueur.

A propos de la présence de métastases

A l'instar des considérations concernant l'identification de lésions métastatiques à l'examen d'imagerie, les résultats trouvés dans cette étude lors de la découverte de métastases en peropératoire sont étonnants. En effet, dans cette étude, il n'existe pas de différence significative ($p = 0,68$) entre le TSM des chiens présentant des métastases lors de la chirurgie et ceux n'en ayant pas présenté visuellement.

Ces données viennent en contradiction avec les études de Polton et Caywood (Caywood *et al.*, 1988 ; Polton *et al.*, 2007). En effet, le TSM d'un chien atteint d'insulinome et chez qui aucune lésion métastatique n'avait été visualisée au cours de la chirurgie était de 18 mois contre 7 à 9 mois pour un chien chez qui une lésion métastatique avait été visualisée au cours de la chirurgie (Caywood *et al.*, 1988).

A propos de la persistance d'une hypoglycémie post-opératoire

Dans cette étude sur 22 chiens, il n'y avait pas de différence significative ($p=0,30$) entre les TSM des chiens ayant présenté une hypoglycémie de durée inférieure à trois jours et ceux ayant présenté une hypoglycémie de durée supérieure à trois jours. Ces résultats nous semblent surprenants dans le sens où, dans un premier temps, la littérature a montré que la persistance d'une hypoglycémie post-opératoire était un facteur pronostique négatif (Caywood *et al.*, 1988 ; Trifonidou *et al.*, 1998 ; Tobin *et al.*, 1999b ; Polton *et al.*, 2007). En effet, la persistance de l'hypoglycémie post-opératoire s'explique par : la présence de métastases sécrétant en insuline et/ou la persistance de lésion hypersécrétante au sein du parenchyme pancréatique.

Dans un second temps, on peut remettre en question la discrimination du critère de trois jours dans l'estimation de la persistance post-opératoire d'une hypoglycémie. Il semblerait que ces trois jours tiennent davantage compte de la qualité de la récupération post-opératoire de l'activité du tissu pancréatique sain plutôt que de la persistance de tissu néoplasique sécrétant.

A propos de la qualité et de la durée de rémission

Lors de traitement chirurgical, les chiens de cette étude ont donné des résultats peu probants en termes de rémission clinique et de TSM sans récurrences de signes cliniques associés à une hypoglycémie comparés à la littérature sur le sujet : deux chiens étaient de stade I, deux chiens de stade II et un chien de stade III (Caywood *et al.*, 1988 ; Tobin *et al.*, 1999b ; Polton *et al.*, 2007).

En effet, Caywood a montré que les chiens atteints d'insulinome stade I c'est-à-dire qu'aucune lésion métastatique n'avait été identifiée lors de la chirurgie, étaient normoglycémiques pour une durée médiane de 14 mois après intervention chirurgicale ; ceux atteints d'insulinome stade II ou III étaient normoglycémiques pour une durée médiane d'environ 1 mois (Caywood *et al.*, 1988).

Il aurait été intéressant d'évaluer le nombre de chiens décédés dans la période péri-opératoire et d'estimer leur impact (en les soustrayant de l'analyse) sur la courbe de survie des chiens ayant reçu un traitement chirurgical *versus* ceux ayant reçu un traitement médical.

Cette analyse permettrait de mesurer les risques inhérents au geste chirurgical de pancréatectomie partielle en lui-même, afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement chirurgical en ayant supprimé les complications opératoires non associées à la pathologie d'insulinome mais à la manipulation de l'organe et la technique chirurgicale utilisée.

6. LIMITES DE L'ETUDE

La limite principale de cette étude réside dans son aspect rétrospectif. En effet, lors de l'inclusion des cas présentés au CHUVA, aucun contrôle concernant l'anamnèse ni le mode de recrutement n'a été réalisé. Un grand nombre de cas était des chiens référés ayant déjà eu des examens complémentaires au préalable chez le vétérinaire référant et chez qui un traitement médical avait pu être initié. Ces données ont pu impacter sur la gestion du chien bien que la plupart des examens ait été répété au CHUVA. Certaines données telles que l'anamnèse, les résultats d'examens complémentaires et le suivi a posteriori n'ont pas pu être récupérées car non renseignées dans la base de données du CHUVA.

Afin d'effectuer une comparaison entre le traitement médical et chirurgical, deux groupes parfaitement comparables et tirés au sort de façon aléatoire auraient été nécessaires. Ces deux groupes ayant le même nombre d'individu, n'ayant pas été précédemment traités et chez qui l'attribution d'un des deux traitements aurait été faite au hasard. Néanmoins, de nombreuses questions se posent d'un point de vue éthique avec ce type de protocole.

Il aurait pu être intéressant d'utiliser un modèle de régression multivarié en prenant plusieurs expositions d'intérêt à la fois afin de tenir compte de facteurs de confusion potentiels. Cependant, en raison du faible nombre de cas de l'échantillon et de la nécessité d'avoir toutes les données pour toutes les variables incluses, cette étude n'a pas pu être réalisée.

Enfin, lors de cette étude, des données brutes ont été analysées sans que le biais de confusion ne soit pris en compte. Les résultats obtenus méritent donc une prise de distance. Aucun des facteurs pronostiques détaillés dans la littérature : sévérité de l'insulinémie pré-opératoire, recours au traitement chirurgical, présence de lésions métastatiques, normalisation post-opératoire de la glycémie ; n'a été retrouvé dans cette étude. Les TSM obtenus ne sont pas ceux attendus d'après l'étude de la littérature à ce sujet et sont largement plus courts en raison :

- De la taille réduite de l'échantillon
- Du diagnostic tardif de l'insulinome dans un contexte de référés
- De la prédominance de chiens présentant une clinique de déficit neurologique avancé répondant peu aux traitements
- De la sévérité des signes cliniques et de la difficulté de stabilisation lors de la prise en charge de l'animal
- Du refus du traitement chirurgical (d'ordre financier ou personnel)
- De la décision plus ou moins rapide d'euthanasie face à un tableau clinique de paralysie de l'animal (raison éthique)

CONCLUSION

Notre étude a porté sur 22 chiens atteints d'insulinome présentés au CHUVA. Dans un premier temps, une étude descriptive de l'épidémiologie, de la présentation clinique, de la démarche diagnostique et des traitements administrés a été réalisée. Nos résultats ont montré des points de similitudes avec les présentations habituelles des insulinomes dans la littérature. D'un point de vue épidémiologique, comme dans la littérature, les chiens de poids supérieur à 25 kg et de plus de 9 ans étaient majoritaires.

Concernant la présentation clinique, une large prédominance de la symptomatologie neurologique a pu être constatée chez les chiens présentés au CHUVA en lien avec les données de la littérature. Cependant, la proportion de chiens présentant une polyneuropathie était plus élevée dans notre étude, probablement en relation avec l'existence d'un service de neurologie au CHUVA. D'un point de vue diagnostique, notre étude a souligné la subtilité du diagnostic des insulinomes avec d'une part la présence aléatoire d'une hyperinsulinémie et d'autre part le manque de sensibilité des examens d'imagerie dans la détection d'une lésion pancréatique. Concernant la démarche thérapeutique et le suivi, un traitement médical ou chirurgical était prescrit. Aucun chien n'a bénéficié d'un traitement médical comme la streptozotocine ou l'octréotide. Il a cependant été marquant de noter une absence d'amélioration notable et durable des signes cliniques chez les chiens inclus ainsi qu'une survie faible chez les chiens de notre étude.

Tout traitement confondu, le temps de survie médian était de 2,7 mois contre 7,2 à 26,2 selon le stade TNM (Polton *et al.*, 2007). De plus, la réalisation d'un traitement chirurgical n'a pas montré de différence significative en termes de TSM en comparaison au traitement médical, contrairement aux études antérieures. Enfin, la survie a été analysé selon certains paramètres d'intérêt mais aucun ne semble influencer la survie à l'exception d'une localisation de l'insulinome sur le lobe droit du pancréas chez 2 chiens opérés qui ont eu une survie significativement plus courte que les chiens avec une lésion à gauche. Ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu du faible nombre de cas.

En conclusion, les résultats de notre étude doivent conduire à sensibiliser les vétérinaires sur la subtilité diagnostique de cette affection et le manque de sensibilité des examens d'imagerie et également à une meilleure prise en charge de cette affection. Pour le premier point, le recours à la scintigraphie en complément des techniques conventionnelles semble prometteur.

Pour le second point illustré par l'échec thérapeutique des chiens atteints d'insulinome présentés au CHUVA quel que soit leur traitement, il semble primordial d'améliorer la prise en charge par le CHUVA de ces cas en optimisant la prise en charge de l'hypoglycémie.

Il serait également intéressant de réaliser une étude plus précise sur la gestion post-opératoire des chiens atteints d'insulinome afin de comprendre pourquoi nos résultats ne sont pas ceux attendus.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN S.W., CORNELIUS L.M., MAHAFFEY E.A. (1989) A comparison of two methods of partial pancreatectomy in the dog. *Vet. Surg.* VS 18(4), 274-278
- BARONE R. (1984) Anatomie comparée des mammifères domestiques. 3, Splanchnologie. 1, Appareil digestif, appareil respiratoire. Paris, France, Vigot
- BRAUND K.G., STEISS J.E., AMLING K.A., *et al.* (1987) Insulinoma and Subclinical Peripheral Neuropathy in Two Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1(2), 86-90
- BUISHAND F.O., KIK M., KIRPENSTEIJN J. (2010) Evaluation of clinico-pathological criteria and the Ki67 index as prognostic indicators in canine insulinoma. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 185(1), 62-67
- CAYWOOD D.D., KLAUSNER J.S., O'LEARY T.P., *et al.* (1988) Pancreatic insulin-secreting neoplasma: clinical, diagnostic, and prognostic features in 73 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc. USA*
- CRYER P.E. (2011) CHAPTER 34 - Hypoglycemia. In *Williams Textbook of Endocrinology (Twelfth Edition)*. Philadelphia, W.B. Saunders, pp 1552-1577
- CUNNINGHAM'S J.G., KLEIN B.G. (2013) Cunningham's textbook of veterinary physiology. St. Louis, Mo., Etats-Unis d'Amérique, Elsevier Saunders
- DE BRUIJNE J.J., ALTSZULER N., HAMPSHIRE J., VISSER T.J., HACKENG W.H.L. (1981) Fat mobilization and plasma hormone levels in fasted dogs. *Metabolism* 30(2), 190-194
- DEFAUX-MARTIN A. (2004) LES SYNCOPES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES. Thèse d'exercice. École nationale vétérinaire d'Alfort
- DELLMANN H.-D. (2006) Dellmann's textbook of veterinary histology. Ames, Etats-Unis d'Amérique, Blackwell Publishing
- DEROY C., BARTHELEMY A., CACHON T. (2013) Insulinome traité par pancréatectomie partielle chez un golden retriever. *Point Vét.* n°N°339, 64-71
- DHUMEAUX M., HAUDIQUET P. (2009) Insulinome et déficit nerveux chez une chienne. *Point Vét.* n°N°294, 45-50
- DUNN J.K., BOSTOCK D.E., HERRTAGE M.E., JACKSON K.F., WALKER M.J. (1993a) Insulin-secreting tumours of the canine pancreas: Clinical and pathological features of 11 cases. *J. Small Anim. Pract.* 34(7), 325-331
- DUNN J.K., BOSTOCK D.E., HERRTAGE M.E., JACKSON K.F., WALKER M.J. (1993b) Insulin-secreting tumours of the canine pancreas: Clinical and pathological features of 11 cases. *J. Small Anim. Pract.* 34(7), 325-331

- FELDMAN E.C., NELSON R.W. (2015) Beta-Cell Neoplasia : Insulinoma. *In Canine and feline endocrinology*. Philadelphia, Etats-Unis d'Amérique, Saunders, pp 348-372
- FUKUSHIMA K., FUJIWARA R., YAMAMOTO K., *et al.* (2016) Characterization of triple-phase computed tomography in dogs with pancreatic insulinoma. *J. Vet. Med. Sci.* 77(12), 1549-1553
- GARDEN O.A., REUBI J.C., DYKES N.L., *et al.* (2005) Somatostatin receptor imaging in vivo by planar scintigraphy facilitates the diagnosis of canine insulinomas. *J. Vet. Intern. Med.* 19(2), 168-176
- GERICH J.E., MEYER C., WOERLE H.J., STUMVOLL M. (2001) Renal Gluconeogenesis: Its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 24(2), 382-391
- GOUTAL C.M., BRUGMANN B.L., RYAN K.A. (2012) Insulinoma in dogs: a review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 48(3), 151-163
- HAERS H., SAUNDERS J.H. (2009) Review of clinical characteristics and applications of contrast-enhanced ultrasonography in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 234(4), 460-470
- HALL J.E., GUYTON A.C. (2011) Textbook of medical physiology. Philadelphia, PA, Etats-Unis d'Amérique, Saunders/Elsevier
- HAM L.V., BRAUND K.G., ROELS S., PUTCUYPS I. (1997) Treatment of a dog with an insulinoma-related peripheral polyneuropathy with corticosteroids. *Vet. Rec.* 141(4), 98-100
- HAMBROOK L.E., KUDNIG S.T. (2012) Tumor thrombus formation in two dogs with insulinomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 241(8), 1065-1069
- HECHT S., HENRY G. (2007) Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 22(3), 115-121
- HEDLUND C.S., DUPREY L.P., O'CONNOR D. (2007) Small animal surgery. St. Louis, Mo., Etats-Unis d'Amérique, Mosby Elsevier
- HUGUET M., DE FORNEL-THIBAUD P., VALIN I. (2015) Insulinome chez une chienne shih tzu. *Point Vét.* n°N°355, 54-60
- ISERI T., YAMADA K., CHIJIWA K., *et al.* (2007) Dynamic computed tomography of the pancreas in normal dogs and in a dog with pancreatic insulinoma. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc.* 48(4), 328-331
- KRUTH S.A., FELDMAN E.C., KENNEDY P.C. (1982) Insulin-secreting islet cell tumors: Establishing a diagnosis and the clinical course for 25 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 181(1), 54-58
- LAMB C.R., SIMPSON K.W., BOSWOOD A., MATTHEWMAN L.A. (1995) Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases. *Vet. Rec.* 137(3), 65-68

LAMBERTS S.W.J., VAN DER LELY A.J., DE HERDER W.W., HOFLAND L.J. (1996) Somatostatin analogs: Future directions. *Metabolism* 45, 104-106

LESTER N.V., NEWELL S.M., HILL R.C., LANZ O.I. (1999) Scintigraphic diagnosis of insulinoma in a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc.* 40(2), 174-178

LEVY A. (2016) Etude de l'espérance de vie des furets atteints d'insulinome en fonction des différents traitements mis en place (médical vs.chirurgical). Thèse d'exercice. École nationale vétérinaire d'Alfort

MADARAME H., KAYANUMA H., SHIDA T., TSUCHIYA R. (2009) Retrospective study of canine insulinomas: eight cases (2005-2008). *J. Vet. Med. Sci.* 71(7), 905-911

MAGNAN C., KTORZA A. (2005) Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC - Endocrinol.* 2(4), 241-264

MAI W., CÁCERES A.V. (2008) Dual-phase computed tomographic angiography in three dogs with pancreatic insulinoma. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc.* 49(2), 141-148

MAZAN E. (2010) L'insulinome canin: données actuelles et étude rétrospective sur 257 cas : évaluation des traitements. Thèse d'exercice. Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales

MCCLARAN J.K., PAVIA P., FISCHETTI A.J., DONOVAN T.A. (2017) Laparoscopic Resection of a Pancreatic β Cell Tumor in a Dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 53(6), 338-345

MEHLHAFF C.J., PETERSON M.E., PATNAIK A.K. (1985) Insulin-producing islet cell neoplasms: Surgical considerations and general management in 35 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 21, 607-612

MEIGNAT C. (2004) L'insulinome chez le chien: données actuelles et étude rétrospective de 339 cas. Thèse d'exercice. École nationale vétérinaire

MEUTEN D.J. (Éd.) (2017) Tumors in domestic animals. Ames, Iowa, Etats-Unis d'Amérique, Wiley Blackwell

MINKUS G., JÜTTING U., AUBELE M., *et al.* (1997) Canine Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: A Study Using Image Analysis Techniques for the Discrimination of Metastatic Versus Nonmetastatic Tumors. *Vet. Pathol.* 34(2), 138-145

MOORE A.S., NELSON R.W., HENRY C.J., *et al.* (2002) Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221(6), 811-818

NAKAMURA K., LIM S.-Y., OCHIAI K., *et al.* (2015) Contrast-enhanced ultrasonographic findings in three dogs with pancreatic insulinoma. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc.* 56(1), 55-62

NELSON R.W. (2015) Beta-Cell Neoplasia : Insulinoma. *In Canine and feline endocrinology*. Philadelphia, Etats-Unis d'Amérique, Saunders, pp pp 348-372

O'BRIEN T.D., HAYDEN D.W., O'LEARY T.P., CAYWOOD D.D., JOHNSON K.H. (1987) Canine Pancreatic Endocrine Tumors: Immunohistochemical Analysis of Hormone Content and Amyloid. *Vet. Pathol.* 24(4), 308-314

PICKENS E.H., KIM D.Y., GAUNT S., NEER T.M. (2005) Unique radiographic appearance of bone marrow metastasis of an insulin-secreting beta-cell carcinoma in a dog. *J. Vet. Intern. Med.* 19(3), 350-354

PIECZARKA E.M., RUSSELL D.S., SANTANGELO K.S., AEFNER F., BURKHARD M.J. (2014) Osseous metaplasia within a canine insulinoma. *Vet. Clin. Pathol.* 43(1), 89-93

POLTON G.A., WHITE R.N., BREARLEY M.J., EASTWOOD J.M. (2007) Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *J. Small Anim. Pract.* 48(3), 151-156

REISS GRANT E., BURGESS K. (2016) Practical Oncology. Canine Insulinoma: Diagnosis, Treatment, & Staging. *In Today's Veterinary Practice*. [todaysveterinarypractice.navc.com/practical-oncologycanine-insulinoma-diagnosis-treatment-staging/] (consulté le 08/05/2018).

REUBI J., WASER B., SCHAEER J.-C., LAISSUE J.A. (2001) Somatostatin receptor sst1–sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur. J. Nucl. Med.* 28(7), 836-846

ROBBEN J.H., VISSER-WISSELAAR H.A., RUTTEMAN G.R., *et al.* (1997) In vitro and in vivo detection of functional somatostatin receptors in canine insulinomas. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 38(7), 1036-1042

ROBBEN J.H., POLLAK Y.W.E.A., KIRPENSTEIJN J., *et al.* (2005) Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 19(1), 15-22

ROBBEN J.H., VAN DEN BROM W.E., MOL J.A., VAN HAEFTEN T.W., RIJNBERK A. (2006) Effect of octreotide on plasma concentrations of glucose, insulin, glucagon, growth hormone, and cortisol in healthy dogs and dogs with insulinoma. *Res. Vet. Sci.* 80(1), 25-32

SCHOEMAN J.P. (2017) Insulin-Secreting Tumors. *In Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. St Louis (Mo.), Etats-Unis d'Amérique, Elsevier, pp 4267-4279

SHAHAR R., ROUSSEAU C., STEISS J. (1985) Peripheral polyneuropathy in a dog with functional islet B-cell tumor and widespread metastasis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187(2), 175-177

SLYE M., WELLS H.G. (1935) Tumor of islet tissue with hyperinsulinism in a dog. *Arch Pathol* 19(537), 537-542

STOCKHAM S.L., SCOTT M.A. (2008) *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. Oxford (GB), Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, Blackwell publ.

STUMVOLL M., CHINTALAPUDI U., PERRIELLO G., *et al.* (1995) Uptake and release of glucose by the human kidney. Postabsorptive rates and responses to epinephrine. *J. Clin. Invest.* 96(5), 2528-2533

TOBIAS K.M. (2017) *Manual of small animal soft tissue surgery*. Hoboken, NJ, Etats-Unis d'Amérique, John Wiley and Sons, Inc.

TOBIN R.L., NELSON R.W., LUCROY M.D., WOOLDRIDGE J.D., FELDMAN E.C. (1999a) Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 215(2), 226-230

TOBIN R.L., NELSON R.W., LUCROY M.D., WOOLDRIDGE J.D., FELDMAN E.C. (1999b) Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 215(2), 226-230

TRIFONIDOU M.A., KIRPENSTEIJN J., ROBBEN J.H. (1998) A Retrospective Evaluation of 51 Dogs with Insulinoma. *Vet. Q.* 20(sup1), S114-S115

VANDERPERREN K., HAERS H., VAN DER VEKENS E., *et al.* (2014) Description of the use of contrast-enhanced ultrasonography in four dogs with pancreatic tumours. *J. Small Anim. Pract.* 55(3), 164-169

WOUTERS E.G.H., BUIHAND F.O., KIK M., KIRPENSTEIJN J. (2011) Use of a bipolar vessel-sealing device in resection of canine insulinoma. *J. Small Anim. Pract.* 52(3), 139-145

L'INSULINOME CANIN : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 22 CAS RENCONTRÉS AU CHUVA ENTRE 2006 ET 2017, ÉTUDE DESCRIPTIVE ET ANALYSE DE LA SURVIE

Joséphine ROELS

L'insulinome est une tumeur des cellules β du pancréas se traduisant par une sécrétion excessive d'insuline. Les insulinomes sont des pathologies peu communes chez le chien et rares chez le chat. Les signes cliniques sont liés à l'effet de l'hypoglycémie sur le système nerveux central et induits par une sécrétion inappropriée d'insuline. Parmi eux, les crises convulsives, les syncopes et la faiblesse musculaire sont principalement retrouvés. Dans une première partie de l'étude, une revue de la littérature a été menée. Dans une seconde partie, une étude rétrospective est présentée. L'objectif de cette étude était de fournir une description globale sur 22 chiens atteints d'insulinome présentés au Centre Hospitalier Vétérinaire d'Alfort entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2017 et à rechercher les paramètres pouvant influencer la durée de survie des chiens atteints d'insulinome. Les paramètres étudiés étaient : la sévérité de l'hypoglycémie ($<0,47\text{g/L}$), la sévérité de l'hyperinsulinémie ($>56\mu\text{U/mL}$), la durée d'évolution des symptômes, la présence de lésions métastatiques, la nature du traitement (médical *versus* chirurgical), la durée de l'hypoglycémie post-opératoire (inférieure ou supérieure à trois jours). Le temps de survie médian des chiens traités médicalement ou chirurgicalement était exceptionnellement court (médiane, 81 jours, écart interquartile 33,8 : 150) comparé aux précédentes études sur le sujet. Sans prendre en compte les facteurs de confusion éventuels, il est étonnant que notre étude ne montre aucune différence significative avec les paramètres testés à l'exception de la localisation de l'insulinome chez les chiens traités chirurgicalement. Les résultats de notre étude ont permis de montrer que le temps de survie médian était significativement plus court chez les chiens atteints d'un insulinome localisé dans le lobe droit du pancréas comparé à ceux atteints d'un insulinome localisé dans le lobe gauche du pancréas. Nos résultats doivent être interprétés avec précaution au vu du faible nombre de cas inclus. En conclusion, ce travail rappelle les subtilités diagnostiques de l'insulinome et souligne une réponse thérapeutique médiocre chez les chiens inclus. Il est à présent nécessaire de comprendre pourquoi et d'améliorer la prise en charge de cette affection dans notre hôpital.

Mots-clés : CANCÉROLOGIE / TUMEUR DU PANCRÉAS / INSULINOME / ÉTUDE RÉTROSPECTIVE / SURVIE / CARNIVORE DOMESTIQUE / CHIEN / CHUVA

Jury :

Président :

Directeur : Dr Ghita BENCHEKROUN

Assesseur : Dr Mathieu MANASSERO

CANINE INSULINOMA : RETROSPECTIVE STUDY OF 22 CASES DIAGNOSED BETWEEN 2006 AND 2017, DESCRIPTIVE STUDY AND SURVIVAL ANALYSIS

Joséphine ROELS

Insulinomas are pancreatic β -cell tumors characterized by excessive secretion of insulin. Insulinomas are uncommon in dogs and rare in cats. Inappropriate secretion of insulin leads to clinical signs such as seizure, collapse and weakness. They are due to the effect of hypoglycemia on the central nervous system (neuroglycopenia). In the first part of this work, a review of the current literature has been conducted. In the second part, a retrospective study is presented. The aim of the study was to provide a general descriptive study of 22 dogs diagnosed with insulinoma in the teaching hospital of the Alfort School Veterinary Medicine between the 1st of January 2006 and the 31st of June 2017 and to look for parameters which could alter survival times of these dogs. Parameters of interest were: severity of hypoglycemia ($<0,47\text{g/L}$), severity of hyperinsulinemia ($>56\mu\text{U/mL}$), duration of symptoms, tumor stage, nature of the treatment (medical versus surgical), duration of postoperative hypoglycemia (less or more than 3 days). Survival time for dogs treated medically or surgically in this study was unexpectedly short (median, 81 days, interquartile range 33,8:150) compared with the previous findings of insulinoma in dogs. Without consideration of confounding factors, it is surprising that our study did not show significantly different survival time for the tested parameters except insulinoma location. Findings from the current study indicated that median survival time was significantly lower for dog with insulinoma located in the right limb than in the left limb of the pancreas. These results should be interpreted with caution regarding the low number of cases included. Finally, our work underlines the diagnostic challenge of insulinoma in dogs and highlight a low remission rate and a short survival time in the dogs included in our study. It is now required to understand this finding and improve the management of this disease in our hospital.

Keywords : ONCOLOGY - PANCREATIC NEOPLASIA - INSULINOMA - RETROSPECTIVE STUDY – SURVIVAL - DOMESTIC CARNIVORE – DOG – CHUVA

Jury :

Président :

Directeur : Dr Ghita BENCHEKROUN

Assesseur : Dr Mathieu MANASSERO