

Syndrome de Zollinger Ellison (SZE)

Thomas APARICIO
Service d'Hépatogastroentérologie
Hôpital Bichat
thomas.aparicio@bch.aphp.fr

2

Tumeurs endocrines (origine embryologique)

Tumeurs développées à partir des cellules du système endocrinien diffus, caractérisées par leurs capacités sécrétoires

Dérivées du neuro-ectoderme

Carcinome médullaire de la thyroïde (CMT)

Phéochromocytome

Paragangliome

Dérivées de l'endoderme

Thymus

Larynx

Bronche

Intestin
antérieur

Estomac

Pancréas

Duodénum

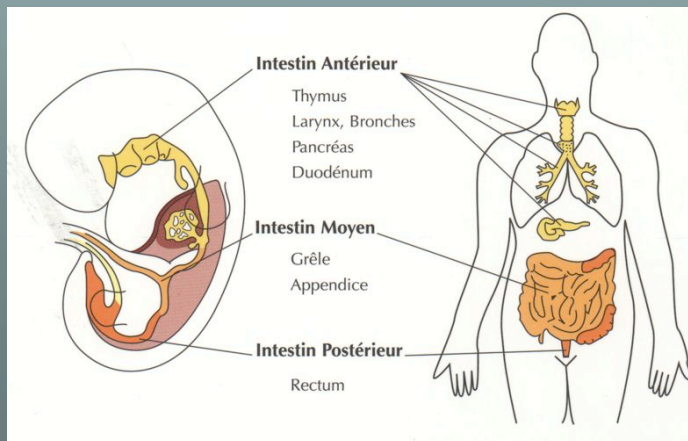
Intestin
moyen

Iléon

Appendice

Intestin
postérieur

Rectum



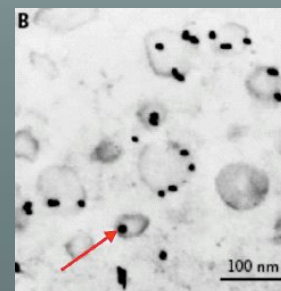
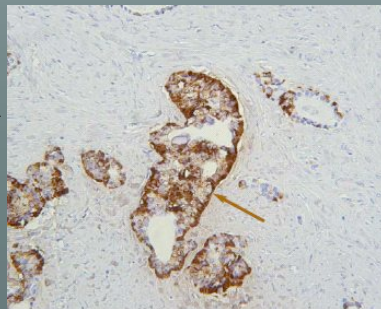
JP Saint André et al, Rev Prat 2002, 52 : 250-255

Diagnostic histologique

- **Techniques d'imprégnation argentique**
 - Argentaffinité (réaction de Fontana-Masson) : sérotonine
 - Argyrophilie (réaction de Grimelius) : +++ chromogranines
- **Microscopie électronique**
 - méthode de référence : granules sécrétoires
- **Immunohistochimie +++**
 - Marqueurs généraux : NSE*, synaptophysine, CgA, N-CAM**
 - Marqueurs spécifiques : amines et peptides sécrétés par tumeur

Chromogranine A

IHC



Marquage à l'or

Classification des Tumeurs Endocrines

(OMS 2000)

OMS 2000	T E bien différenciée bénigne	Malignité incertaine	Carcinome endocrine bien différencié	Carcinome endocrine peu différencié
Différenciation histologique	Bien différencié	Bien différencié	Bien différencié	Peu différencié
Atypie cellulaire			Possible	
Nécrose			Possible, focale	Etendue
Taille	Estomac, grêle : ≤ 1cm Appendice, colon, rectum : ≤ 2 cm Pancréas : < 2 cm	Estomac, grêle : ≤ 1cm Appendice, colon, rectum : > 2 Pancréas : ≥ 2cm	Estomac, grêle : > 1cm Appendice, rectum, pancréas : >2cm	
Invasion locale	Intestin : muqueuse /sousmuqueuse Pancréas : intra-pancréatique	Intestin : muqueuse /sousmuqueuse Pancréas : intra-pancréatique	Intestin : musculéuse Pancréas : extension extra pancréatique	
Angioinvasion	Absents	Présents	Possible	Possible
Index mitotique (nb mitoses/10HPF)	≤ 2	Pancréas : habituellement >2	Habituellement >2	Habituellement >10
Index de prolifération			Habituellement >2%	Habituellement >15%
Métastases	Absentes	Absentes	Possibles	Possibles

TE Pancréatiques

Fonctionnelles

- **Hypersécrétion hormonale**
- **Symptômes cliniques**
- **Diagnostic plus précoce**
- **Tumeur plus petite et résécable**

Non fonctionnelles

- **Pas de sécrétion hormonale**
- **Pas de symptômes cliniques liés à l'hypersécrétion hormonale**
- **Souvent diagnostiquée au stade de métastases**
- **Symptôme «masse tumorale» (douleur)**

TE Pancréatique

Incidence : 4 à 12 / millions hab.

- **TE Pancréatiques non fonctionnelles ≈ 50%**
- **TE Pancréatiques fonctionnelles**
 - Insulinome : 25%
 - Gastrinome : 15%
 - Vipome
 - Glucagonome
 - Somatostatinome

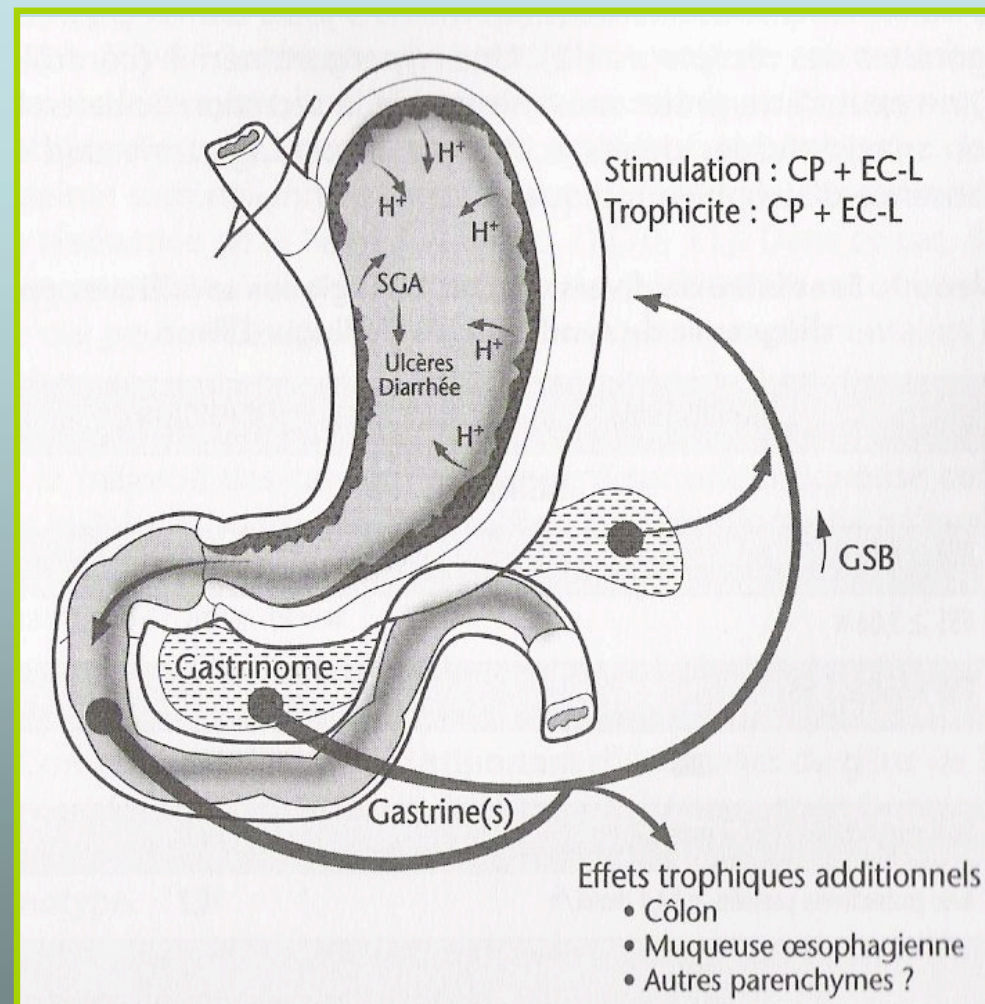
→ Association au syndrome de NEM-1 dans 1% à 25% des cas

15%

ENETS Guidelines, Neuroendocrinology 2004, 80 : 394-424

Incidence gastrinome # 1 / millions hab.

Zollinger Ellison – physiopathologie



CP cellules pariétale, EC-L : cellules entérochromaffine-like,
GSB : gastrine sérique basale, SGA : sécrétion gastrique acide

Zollinger Ellison – Symptômes

Hypersecrétion acide : 85%

- Ulcérations duodénales étendues au-delà du genu supérieur
- Ulcère duodéal résistant à un traitement bien conduit
- Oesophagite sévère

Diarrhée volumogénique : 65%

- Augmentation des sécrétions digestives induites par l'hyper acidité (gastriques, bilio-pancréatiques, duodéno-jéjunales)
- Maldigestion (pH intraluminal acide),
- Malabsorption (jéjunite)
- Accélération de la motricité intestinale

Cadiot G 1999 S147

Symptômes masqués par l'utilisation des IPP
→ retard au diagnostic

Corleto VD 2001 1555

Quand faut-il suspecter un SZE ?

- Ulcère duodénal sans prise d'AINS ni infection à HP
- Récidive ulcéreuse après éradication HP
- Association ulcère bulbaire + oesophagite
- Amélioration d'une diarrhée sous IPP
- Ulcère duodénal associé à une hyperparathyroïdie

Diagnostic biologique

Hypersécrétion gastrique acide à l'état basal

- Débit acide basal > 10 mmol H^+ /h (sensibilité 90%, spécificité faible)
- DAB spécifique > 37 mmol H^+ /h
- Concentration acide basale > 100 mmol H^+ /l

Hypergastrinémie basale élevée (90 % des SZE)

Non spécifique → hypergastrinémie si prise d'IPP ou gastrite atrophique fundique (autoimmune ou liée à HP)

Test dynamique à la sécrétine

→ Diagnostic de certitude

Élévation paradoxale du débit acide et de la gastrinémie

11 Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1)

- Affection génétique autosomique dominante
- Association variable de plusieurs endocrinopathies :
 - Hyperplasiques ou adénomes des glandes parathyroïdes (95%)
 - Adénome hypophysaire (42%) sécrétant (PRL > GH, ACTH), non sécrétant
 - Tumeur du pancréas endocrine (54%)
- Autres anomalies :
 - Hyperplasie ou nodules des surrénales (20 à 50%),
→ non fonctionnel > Cushing hyperaldostéronisme,
 - Tumeur carcinoïde bronchique, thymique ou digestive (5%),
 - ECLomes fundiques en cas de SZE (30%)
- Gène responsable de la NEM1 (Ménine) localisé en 11q13
- Mutations multiples, absence de corrélation phénotype-génotype
- Dépistage génétique familial possible après identification de la mutation

Particularité du SZE associé à une NEM1

- SZE est la TEP la plus fréquemment associé à une NEM1
→ 25% des cas de SZE
- Gastrinomes multiples et récidivants
souvent localisés dans la paroi duodénale
- Association de plusieurs TEP possible : SZE et insulinome
- Dépistage de NEM1 systématique en cas de SZE
- **Bilan de NEM1**
 - Calcémie basale totale et ionisée, PTH, test de charge calciqu
 - RMN hypophysaire, scanner abdominal (tumeur surrénale)
 - fibroscopie gastrique (ECLome)

Pronostic

- Survie à 20 ans >90% en l'absence de métastases hépatiques initiales
- Pas de valeur pronostique des métastases ganglionnaires
- Métastases hépatiques synchrone : 25-30%
- Risque de métastases hépatiques métachrone : 10% à 10 ans
Selon taille tumorale : <5% si T<1cm, <30% si T : 1-3cm, >60% si T>3 cm
Selon localisation : duodénal : 5%, pancréatique : 50%
- Evolutivité variable
- Métastases osseuses chez 30% des patients avec métastases hépatiques
Pronostic péjoratif

Diagnostic topographique

Localisation préférentielle :

Paroi duodénale (65%), pancréas (25%),
gg péripancréatiques ou autre organe (10%)
Métastase ganglionnaire synchrone : 45%

Cadiot G 1996 845

Echo-endoscopie :

- Examen de référence pour visualiser les TEP
 - Sensibilité : 75% tumeurs < 2 cm
 - # 100% tumeurs > 2 cm
 - 50% gastrinomes duodénaux
 - 63 % adénopathies péripancréatiques
- Limite de l'examen : gastrectomie totale ou partielle

Ruszniewski P 1995 629

15 Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS)

- Injection d'octréotide marqué à l'Indium 111 (Octréoscan®)
- **Bilan d'extension de la maladie** : métastases ou autre tumeur (NEM1)
- **Sensibilité** : 90% si tumeurs > 2 cm, 60% < 2 cm, limite # 5 mm, > 90% pour la détection des métastases hépatiques
- Association écho-endoscopie + SRS détecte 90% des gastrinomes de petite taille
- **Limites** : absence de visualisation des tumeurs ne contenant pas de récepteurs de la somatostatine
- **Faux positifs** : période postopératoire précoce, infection, lymphome

Cadiot G 1997 107

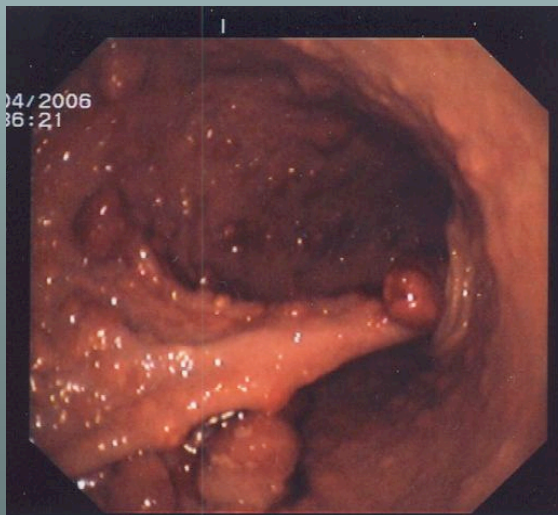
La SRS ne doit pas être faite pour affirmer la nature endocrine des tumeurs

Conséquences de l'hypergastrinémie prolongée

Tumeurs des cellules entérochromafines-like fundiques

- Syndromes de Zollinger Ellison (NEM 1), maladies de Biermer
- Petites saillies de la muqueuse fundique, framboisée, parfois érodées en surface
- Les EC-Lomes sont parfois invasifs, métastases ganglionnaires et hépatiques plus rare

Lehy T 1992 1275



Traitement de l'hypersécrétion gastrique acide

- IPP à forte dose # 60 mg d'omeprazole
- Adaptation des posologies sur les symptômes cliniques et endoscopique
- Objectif : débit acide basal $< 10 \text{ mmol H}^+/\text{h}$
- Pas d'indication à la gastrectomie totale sauf ECLome multiples de grande taille

Traitement de la tumeur primitive

En l'absence de NEM1

- Traitement chirurgical
 - Examen de la totalité de la cavité abdominale
 - Palpation duodénale + duodénotomie
 - Palpation pancréatique, hépatique + échographie per-op
- Résection des tumeur duodénales
- Enucléation des tumeurs pancréatiques
- Curage ganglionnaire
- Maintient IPP 1 an, test à la sécrétine avant l'arrêt

Pronostic

- Rechute fréquente
- 52 % de guérison à 8 ans (26% si pas de duodénotomie)

Traitement en cas de NEM1

- Objectif : réduire le risque de métastase hépatique
 - Récidive des tumeurs pancréatiques ou duodénales +++
 - Chirurgie d'exérèse à discuter
 - Chirurgie si taille tumeur > 2 cm ou insulinome
 - Surveillance échoendoscopique si taille < 2 cm
 - Duodénotomie + pancréatectomie gauche + énucléation des lésions de la tête du pancréas + curage ganglionnaire
-
- Parathyroïdectomie sub totale si hyperparathyroïdie
 - ECLome : résection endoscopique ou gastrectomie totale si multiples, infiltrants ou métastases gg

Suivi d'un SZE

Bilan annuel

- Gastrinémie, chromogranine A
- Débit acide basal sous traitement
- Fibroscopie avec biopsie fundique
- Evaluation de la taille du gastrinome
- Recherche de métastase hépatique
- Calcémie même en l'absence de NEM1 connue

Traitement d'un SZE métastatique

Indication → tumeur évolutive

Traitement systémique

- Chimiothérapie : doxorubicine-streptozotocine
Toxicité cumulative limitante cardiaque et rénale
- Analogue de la somatostatine, Interferon α
- Radiothérapie métabolique
- Traitement ciblé anti VEGF

Traitement loco-régional hépatique

- Chimioembolisation intra-artérielle hépatique : streptozotocine ou adriamycine
- Radiofréquence transcutané ou per-opératoire

Polychimiothérapie des TE pancréatiques bien différenciées

Référence	Protocoles	Phase	n	RO (%)	Durée RO (mois)	Survie médiane
Eriksson, 1990	ADR + STZ	II	25	36	22	-
Rougier, 1991	5FU +ADR + CDDP	II	5	20	9	-
Bukowski, 1992	CLZ + 5FU	II	44	36	11	-
Rivera, 1998	STZ + 5FU + ADR	II	12	54,5	15+	21+
Ollivier, 1998	5FU + AF + DTIC	II	9	44	-	-
Cheng, 1999	ADR + STZ	II	16	6	18	-
Bajetta, 2002	5FU + DTIC + ADR	II	32	25	-	-
Moertel, 1980	STZ	III	42	36	17	16,5 mois
	5-FU + STZ		42	63	17	26 mois
Moertel, 1992	ADR + STZ	III	36	69 *	18	2,2 ans *
	5-FU + STZ		33	45 *	14	1,5 ans *
	CLZ		33	30	17	1,4 ans
				* p = 0.05	* p = 0.004	

ADR : adriamycine; STZ: streptozotocine; 5-FU: 5-fluoro-uracile; CLZ: chlorozotocine, AF : acide folinique; DTIC : déticène

Effet antiprolifératif des ASMS

Sélection sur la cinétique tumorale

- 35 patients avec progression documentée (+50% en 6 mois)
- Grêle (34%), pancréas (37%), autres (29%)
- RP (3%), stabilisation (57%), durée médiane 11 mois
- Cinétique tumorale prédictive de la stabilisation :
 - ≥50% en 3 mois → 33% de stabilisation à 6 mois
 - vs <50% en 3 mois → 76% de stabilisation à 6 mois $p < 0,02$
- Pas de différence entre octreotide et lanreotide

Aparicio T et al, Eur J Cancer 2001: 1014

Gastrinome métastatique

- n = 15, sandostatine LAR 30 mg/mois
- 1 RP, 47% de stabilisation, médiane : 25 mois
- Meilleurs résultats si lentement progressif (86% vs 0%)

*Shojamanesh H et al, Cancer 2002: 331
SZE 28/04/06*

Radiothérapie métabolique

131 patients atteints de tumeur pancréatique ou digestive métastatique
[¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr]octreotate, 600-800 mCi

RC : 2%, RP : 26%, stabilisation 54%, Progression : 18%

Survie sans progression médiane > 36 mois

Réponses corrélées au niveau de fixation en scintigraphie

Meilleure survie si peu de métastase

Kwekkeboom DJ, JCO, 2005, 2754

Série Bichat, St Antoine, Cochin, Henri Mondor

- 20 patients : intestin moyen (45%), pancréas (25%), primitif inconnu (25%)
- Traitement : ¹¹¹In-pentétréotide (75%) ou ¹³¹I-MIBG (25%)
- Bénéfice chez 73% des patients
- Amélioration des symptômes (45%)
- Stabilisation tumorale (70%), durée médiane de 16 mois
- Amélioration de la survie en comparaison à un groupe non traité

Nguyen C, J Nucl Med, 2004, 1660

Interferon

80 patients avec TE progressive

	Lanreotide 1 mg sc 3/j n=25	Interferon α 5 MU sc 3/sem n=27	Lanreotide + Interferon n=28
Réponse objective	4%	3,7%	7,1%
Stabilisation à 12 mois	28%	26%	18%
Progression à 12 mois	56%	55%	50%

Faiss S JCO, 2003 2689

Thérapies ciblées

Inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR

- Gefitinib (Iressa), monothérapie,
- 22 TE intestinales → 64% de stabilisation
- 15 TE pancréatiques → 15% de stabilisation

Hobday TJ, ASCO 2005

Anticorps anti-VEGF

- Bevacizumab (Avastin) + octreotide vs PEG-INF + octreotide
- 40 TE intestinales
- Réponses : 15% vs 0%
- Stabilisation : 80% vs 75%
- Progression : 5% vs 25%

Yao JC, ASCO 2005

Principes thérapeutiques SZE

