

Royaume du Maroc المملكة المغربية



Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Année 2020

Thèse N° 151/20

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

CANCER DU PANCRÉAS EXOCRINE MÉTASTATIQUE

Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (À propos de 20 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/10/2020

PAR

M. SITEL Salaheddine

Né le 22 Février 1995 à Fes

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du pancréas métastatique - Chimiothérapie - Survie

JURY

- | | | |
|--|------------|---------|
| M. BOUKAIDI LAGHZAOUI OMAR | PRÉSIDENT | |
| Professeur Agrégé de Gynécologie Obstétrique | | |
| M. BAZINE AZIZ..... | RAPPORTEUR | |
| Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale | | |
| M. FETOHI MOHAMED..... | } JUGES | |
| Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale | | |
| M. ZIADI TARIK | | } JUGES |
| Professeur Agrégé de Radiologie | | |
| M. HASBI SAMIR | | |
| Professeur Agrégé de Chirurgie Générale | | |

PLAN

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	11
RAPPELS	14
I. Rappels anatomiques	15
A. Anatomie descriptive : :(1) (2).....	15
B. Anatomie topographique.....	19
C. VASCULARISATION ET INNERVATION DU PANCREAS :.....	26
II. Rappels embryologiques et histologique :.....	34
A. EMBRYOLOGIE DU PANCREAS :.....	34
B. HISTOLOGIE DU PANCRÉAS :.....	36
III. Rappels physiologique du pancréas exocrine:	39
A. Sécrétions pancréatiques : (5) (6).....	39
B. Régulation de la sécrétion pancréatique: (6)	41
MATERIEL ET METHODE	42
I. Type d'étude	43
II. Critères d'inclusion	43
III. Critères d'exclusion.....	43
IV. Recueil des données	43
V. Saisie et analyse des données :.....	44
VI. Considérations éthiques :	44
RESULTATS :	45
I. Données épidémiologiques :.....	46
A. Nombre total des patients :.....	46
B. Incidence des cas selon les années :	46
C. Répartition selon le sexe :	47
D. Répartition selon l'âge :.....	48

E. Répartition selon la couverture sanitaire :	49
F. Répartition selon le terrain :	49
II. Données cliniques :	51
A. Délai de consultation :	51
B. Signes fonctionnels :	52
C. L'examen clinique :	53
III. Données paracliniques :	54
A. Bilan biologique :	54
B. Bilan radiologique :	57
C. Anato- pathologique :	58
D. La stadification :	59
E. Métastases :	59
IV. TRAITEMENTS :	60
V. Survie	63
Discussion :	64
I. Données épidémiologiques :	65
A. L'incidence :	65
B. Le sexe :	67
C. Âge :	67
D. Le terrain :	68
II. Données cliniques :	70
A. Délai de consultation :	70
B. Signes fonctionnels :	71
C. L'examen clinique :	72
III. Données paracliniques :	72
A. Bilan biologique :	72

B. Bilan radiologique :	73
C. Diagnostic histologique :	82
D. Stadification :	85
E. Métastases :	87
F. Stadification pronostique	88
IV. Prise en charge :	88
V. Survie :	94
CONCLUSION	95
RESUME	98
ANNEXES	101
BIBLIOGRAPHIE	111

ABREVIATIONS

AGD	: Artère Gastroduodénale
AGED	: Artère Gastro–Epiplœique Droite
AGG	: Artère Gastrique Gauche
AHC	: Artère Hépatique Commune
AHP	: Artère Hépatique Propre
AMI	: Artère Mésentérique Inférieure
AMS	: Artère mésentérique supérieure
APC	: Artère Pancréatique Caudale
APD	: Artère Pancréatique Dorsale
APDI	: Artère Pancréatico–Duodénale Inférieure
APDIA	: Artère Pancréatico–Duodénale Inférieure Et Antérieure
APDIP	: Artère Pancréatico–Duodénale Inférieure Et Postérieure
APDM	: Arcade Pancréatico–Duodénale Moyenne
APDS	: Artère Pancréatico–Duodénale Supérieure
APDSA	: Artère Pancréatico–Duodénale Supérieure Et Antérieure
APDSP	: Artère Pancréatico–Duodénale Supérieure Et Postérieure
APT	: Artère Pancréatique Transverse
ASD	: Artère Supra–Duodénale
CCK	: Cholécystokinine
CT	: Computed Tomography (Scanner)
DPC	: Duodéno pancréatectomie céphalique
EUS	: Echographie Endoscopique (Endoscopic Ultrasounds)
FB	: Fistule biliaire
FDG	: Fluorodésoxyglucose

FP	: Fistule pancréatique
FPPO	: Fistule pancréatique postopératoire
GAP	: Grande Artère Pancréatique
GEM	: Gemcitabine
PET	: Tomographie Par Emission De Positrons (Positron Emission Tomography)
PG	: Pancréatico-gastrique
PJ	: Pancréatico-jéjunale
PPPD	: Panctéaticoduodénectomie avec préservation du pylore
TC	: Tronc cœliaque
TDM	: Tomodensitométrie
TGC	: Tronc Gastro-Colique
US	: Echographie Trans-Abdominale (Ultrasonography)
VBP	: Voie biliaire principale
VCI	: Veine Cave Inférieure
VMI	: Veine Mésentérique Inférieure
VMS	: Veine mésentérique supérieure
VP	: Veine porte
VPDIA	: Veines Pancréatico-Duodénales Inférieure Et Antérieure
VPDIP	: Veines Pancréatico-Duodénales Inférieure Et Postérieure
VPDSA	: Veines Pancréatico-Duodénales Supérieure Et Antérieure
VPDSP	: Veines Pancréatico-Duodénales Supérieure Et Postérieure
VPN	: Valeur Prédictive Négative
VPP	: Valeur Prédictive Positive
VS	: Veine Splénique

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Image illustrant la configuration externe du pancréas

Figure 2 : Vue schématique des canaux pancréatiques

Figure 3 : Vue schématique montrant l'abouchement des canaux pancréatiques au niveau du deuxième duodénum

Figure 4 : vue antérieure montrant la situation générale et du pancréas

Figure 5 : coupe transversal montrant la situation générale et les moyens de fixité du pancréas

Figure 6 : vue antérieure montrant les rapports du pancréas

Figure 7 : vue antérieure montrant la vascularisation artérielle du pancréas du pancréas

Figure 8 : vue postérieure montrant la vascularisation artérielle du duodéno-pancréas pancréas

Figure 9 : vue antérieure montrant la vascularisation veineuse du pancréas

Figure 10 : vue antérieure et postérieure montrant les lymphatiques du pancréas

Figure 11 : vue antérieure montrant l'innervation de pancréas

Figure 12 : Pancréas- coupes schématiques vers la 6ème semaine

Figure 13 : Histologie du pancréas.

Figure 14 : aspects histologiques du pancréas

Figure 15 : Incidence des cas selon les années

Figure 16: Répartition des cas selon le sexe

Figure 17: Répartition des cas selon l'âge

Figure 18 : Répartition selon la couverture sanitaire

Figure 19 : Délai entre le début des symptômes et la découverte de la maladie

Figure 20 : Les symptômes les plus rapportés par les malades

Figure 21 : Distribution des patients selon OMS

Figure 22 : Les principaux signes physiques retrouvés chez les patients

Figure 23 : Bilan biologique de base réalisé chez nos malades

Figure 24 : Répartition des cas selon le degré d'anémie

Figure 25 : Répartition des malades selon le grade de l'hyper bilirubinémie

Figure 26 : Les différents examens biologiques réalisés et leurs taux d'altération

Figure 27 : Distribution des cas selon le grade CA19.9.

Figure 28 : Répartition des cas selon le siège de la tumeur

Figure 29 : Répartition des malades selon le site métastatique

Figure 30 : différents protocoles utilisés en chimiothérapie palliative de première ligne

Figure 31 : Distribution des malades selon la survie globale

Figure 32: nombre estimé d'incidents de cancer dans le monde

Figure 33 : tomодensitométrie bi phasique (A, B) d'un adénocarcinome canalaire de la queue du pancréas (astérisque)

Figure 34 : tomодensitométrie a la phase hépatique d'un adénocarcinome de la tête du pancréas

Figure 35 : Petit adénocarcinome canalaire du pancréas

Figure 36 : Tomодensitométrie monophasique, imagerie par résonance magnétique et échoendoscopie démontrant une tumeur du corps du pancréas.

Figure 37 : La cholangiopancréatographie en projection (A) et en coupes (B) par imagerie par résonance magnétique démontre une dilatation des voies biliaires intra- et extrahépatiques.

Figure 38 : Tomographie à émission de positrons (TEP) en projection du maximum d'intensité (A) chez un patient porteur d'une tumeur bronchique du lobe inférieur droit en dissémination diffuse. Les coupes

tomodensitométriques (TDM) en contraste spontané (B) et la fusion TDM-TEP (C) démontrent une masse hypermétabolique de la queue du pancréas (astérisque), représentant une métastase intrapancréatique.

Figure 39 : aspects macroscopique des adénocarcinomes du pancréas

Figure 40 : aspects microscopique de différentes pathologies pancréatiques pouvant s'intégrer dans le diagnostic différentiel de l'adénocarcinome canalaire du pancréas

Figure 41 : Algorithme du Traitement pour adénocarcinome du pancréas métastatique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients selon les antécédents

Tableau 2 : Les symptômes les moins fréquents rapportés par nos malades :

Tableau 3 : Représentation des différents sites métastatiques.

Tableau 4 : toxicité rapportés par les patients traités par chimiothérapie palliative de première ligne.

Tableau 5 : Cancer du pancréas : Comparaison avec d'autres registres [14] [15].

Tableau 6 : Intervalles de confiance à 95 % des valeurs diagnostiques des principaux examens d'imagerie dans la détection des tumeurs pancréatiques [66, 67, 68].

Tableau 7 : Propriétés tissulaires des principaux composants des tumeurs pancréatiques par rapport au tissu sain en imagerie.

Tableau 8 : Types histologiques et fréquence relative des principales tumeurs du pancréas exocrine [71].

Tableau 9 : La classification TNM AJCC 2017 (8ème version)

Tableau 10 : Synthèse des stades pTNM : La classification TNM AJCC 2017 (8ème version)

INTRODUCTION

Le cancer du pancréas est un cancer digestif hautement agressif. A l'heure actuelle, son incidence est de neuf à dix cas pour 100 000 habitants. Il est considéré comme le plus létal des cancers avec un pronostic ne dépassant pas 3,5 % de survie à 5 ans. Il représente actuellement la 4ème cause de décès par cancer en Europe et aux États-Unis. Ce pronostic sombre est lié à un diagnostic tardif de la maladie souvent à un stade métastatique [61,62]. En Europe, le nombre annuel moyen de décès varie actuellement entre cinq et dix par 100 000 habitants. Il semble avoir augmenté dans tous les pays depuis les années 1950 jusqu'à la fin des années 1980 pour les hommes, et des années 1990 pour les femmes [64]. Cette stabilisation est mise en rapport avec la maîtrise des facteurs carcinogènes connus, au premier rang desquels le tabagisme [64].

Les tumeurs du pancréas exocrine sont souvent létales. Sur le plan histologique, l'adénocarcinome canalaire en est le type le plus fréquent. [63]

La recherche des signes cliniques liés aux cancers du pancréas, ainsi que le dosage biologique des enzymes pancréatiques et de l'antigène CA19-9, n'ont pas la spécificité nécessaire, et sont donc de peu d'utilité préventive. Ils gardent cependant toute leur utilité dans l'algorithme diagnostique chez des patients symptomatiques et suspects.

Malgré une avancée technologique sans cesse croissante de l'imagerie, aucun effet bénéfique direct n'a été démontré jusqu'alors sur la survie des patients. Ce bénéfice potentiel peut cependant être anticipé, dans la mesure où les méthodes actuelles d'imagerie permettent de détecter des tumeurs de petite taille (moins de 2 cm) dont le pronostic est meilleur que celui des tumeurs classiquement découvertes à un stade avancé [65].

Le diagnostic de certitude est histologique et il est obtenu par l'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse ou de prélèvements réalisés sur la tumeur primitive ou un site métastatique.

Les patients ayant des tumeurs métastatiques ont recours seulement à des traitements palliatifs visant à soulager leurs symptômes et à améliorer leur qualité de vie de façon considérable.

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs du cancer du pancréas exocrine métastatique à travers une étude rétrospective menée au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période allant du janvier 2015 au décembre 2019.

RAPPELS

I. Rappels anatomiques

A. Anatomie descriptive : (1) (2)

Le pancréas est une glande à la fois exocrine et endocrine situé en position rétro péritonéale dans la partie supérieure de l'abdomen en regard de L1 et L2 du rachis, à cheval sur les étages sus et sous méso colique , d'aspect compact et lobuleux, très voisin de celui des glandes salivaires, richement vascularisée, de consistance ferme mais friable , enveloppée d'une capsule bien individualisée, de forme généralement triangulaire à base droite et à sommet gauche, allongée transversalement dans l'abdomen en avant des gros vaisseaux pré vertébraux et du rein gauche, aplati d'avant en arrière . On lui distingue classiquement quatre parties qui sont, de droite à gauche, la tête, le col, le corps et la queue.

La tête ou l'extrémité droite de la glande (caput pancréas) ; partie la plus volumineuse revêt une forme quadrilatère, aplatie dans le sens antéropostérieur. Elle encastre dans la concavité de l'axe duodénale. Son bord supérieur présente une échancrure : c'est l'échancrure duodénale bordée de deux tubercules l'un rétro duodéal ou tubercule omental ; l'autre pré duodéal située à droite, en avant et en bas de premier duodénum. A sa partie inférieure et gauche, la tête de pancréas émet un prolongement plus ou moins volumineux qui s'engage en arrière des vaisseaux mésentériques : c'est le processus uncinatus (petit pancréas de Winslow ou crochet)

L'isthme ou col du pancréas, segment rétréci située immédiatement en avant des vaisseaux mésentériques relie la tête au corps.

Le corps, situé plus à gauche, en avant de la colonne vertébral, est un segment allongé, aplati dans le sens antéropostérieur

La queue ou extrémité gauche revêt une forme variable, tantôt aplatie et mince, tantôt au contraire arrondie et renflée.

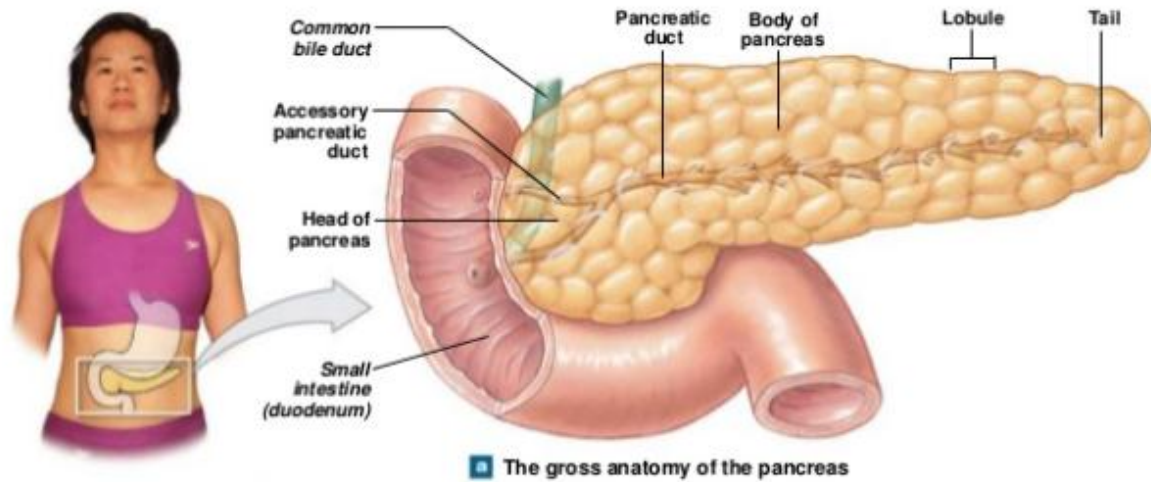


Figure 1 : Image illustrant la configuration externe du pancréas (57)

1. Dimensions :

Le pancréas a environ 18 à 20 cm de long pour une hauteur de 4 à 5 cm au niveau de la tête, 3 à 4cm au niveau de corps, et une épaisseur d'environ 2 cm. Son poids est d'environ 80 grammes.

2. Structure :

Le pancréas est constitué d'une trame conjonctive entourant un parenchyme exocrine organisé de façon très semblable à celui des glandes salivaires et formé d'acini qui se groupent en lobules pancréatiques.

Le parenchyme endocrine est réparti de façon irrégulière à l'intérieure de la glande sous forme d'ilots qui semblent plus abondants dans la partie gauche que dans la partie droite de la glande.

Les voies excrétrices du parenchyme exocrine sont constituées par les canaux intra lobulaires se jetant eux même dans les canalicules venant se déverser dans les deux canaux excréteurs principaux :

- Le canal de Wirsung : parcourt toute la longueur du pancréas. Placé dans l'axe de la glande, plus près de sa face postérieure que de sa face antérieure, son calibre augmente régulièrement de gauche à droite pour atteindre environ 3 à 4 mm avant sa terminaison ou il se rétrécit légèrement. Au niveau de la tête, il décrit une courbe sinueuse, devenant presque vertical pour s'accoler d'abord a la partie terminale du cholédoque et s'ouvrir avec lui dans l'ampoule de Vater au niveau de la paroi interne du deuxième duodénum. Sa terminaison est entouré par le sphincter d'oddi qui comprend un sphincter commun, un sphincter propre au cholédoque et un sphincter propre de Wirsung.
- Le canal de Santorini : de siège uniquement céphalique se détache du Wirsung dont il semble prolongé la direction initiale ou il décrit son coude. Traversant presque horizontalement la tête, il vient s'ouvrir à la face interne du deuxième duodénum au-dessus de l'ampoule de Vater, son orifice étant repéré par la petite caroncule duodénale

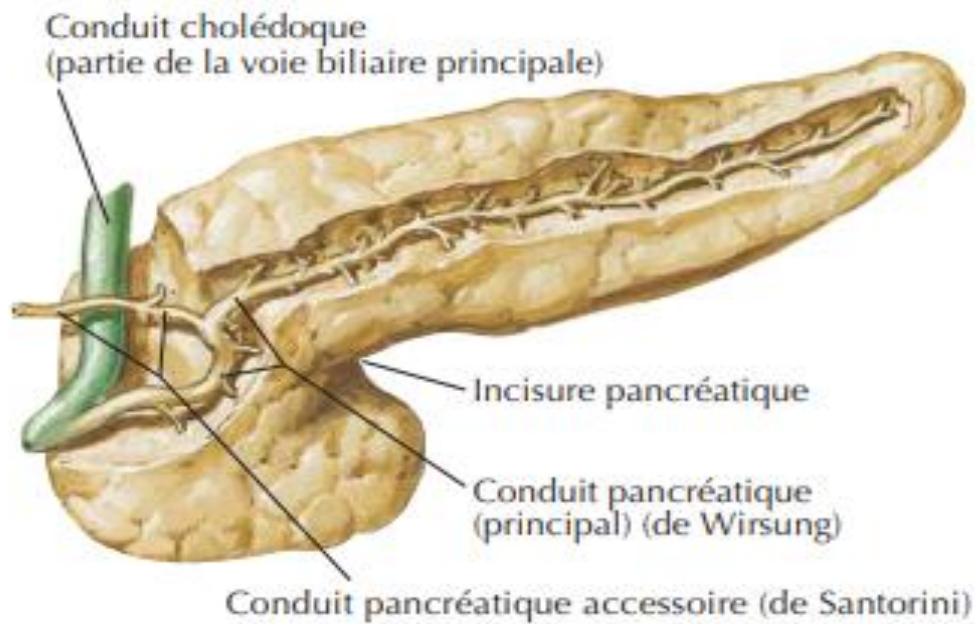


Figure 2 : Vue schématique des canaux pancréatiques. (58)

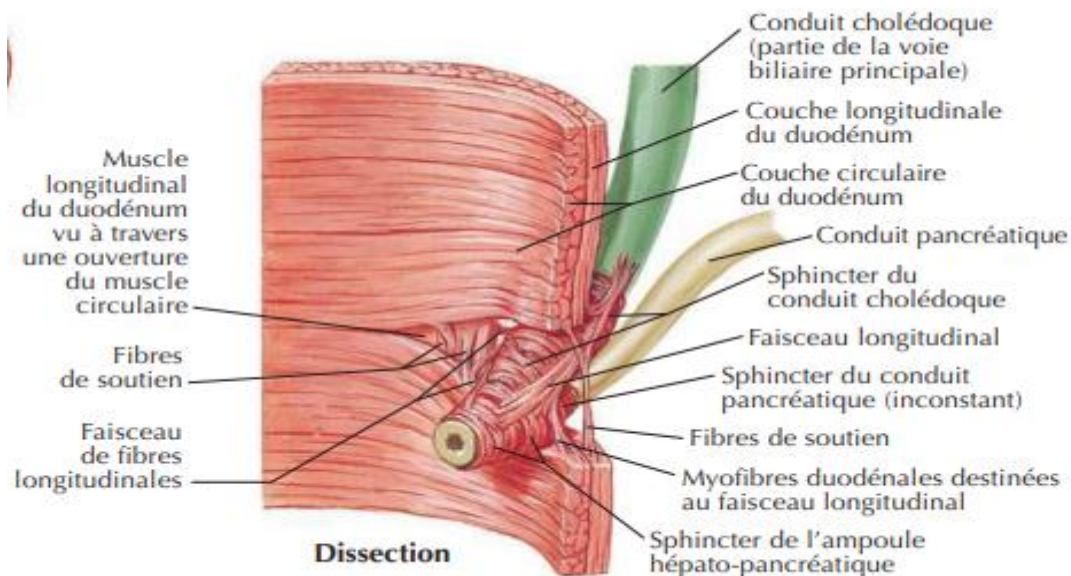


Figure 3 : Vue schématique montrant l'abouchement des canaux pancréatiques au niveau du deuxième duodénum. (58)

B. Anatomie topographique

1. Situation générale et moyens de fixité : (3)

Le pancréas est couché transversalement en avant des gros vaisseaux pré vertébraux et du rein gauche, depuis la deuxième portion du duodénum jusqu'à la rate, entre la douzième vertèbre thoracique et la troisième lombaire. Le pancréas est solidement maintenu dans cette situation par le duodénum auquel il est uni, par les vaisseaux qu'il reçoit et qu'il émet, enfin et surtout par le péritoine qui l'applique sur sa paroi abdominale postérieure à la suite de l'accolement de son revêtement séreux postérieur pariétal du péritoine.

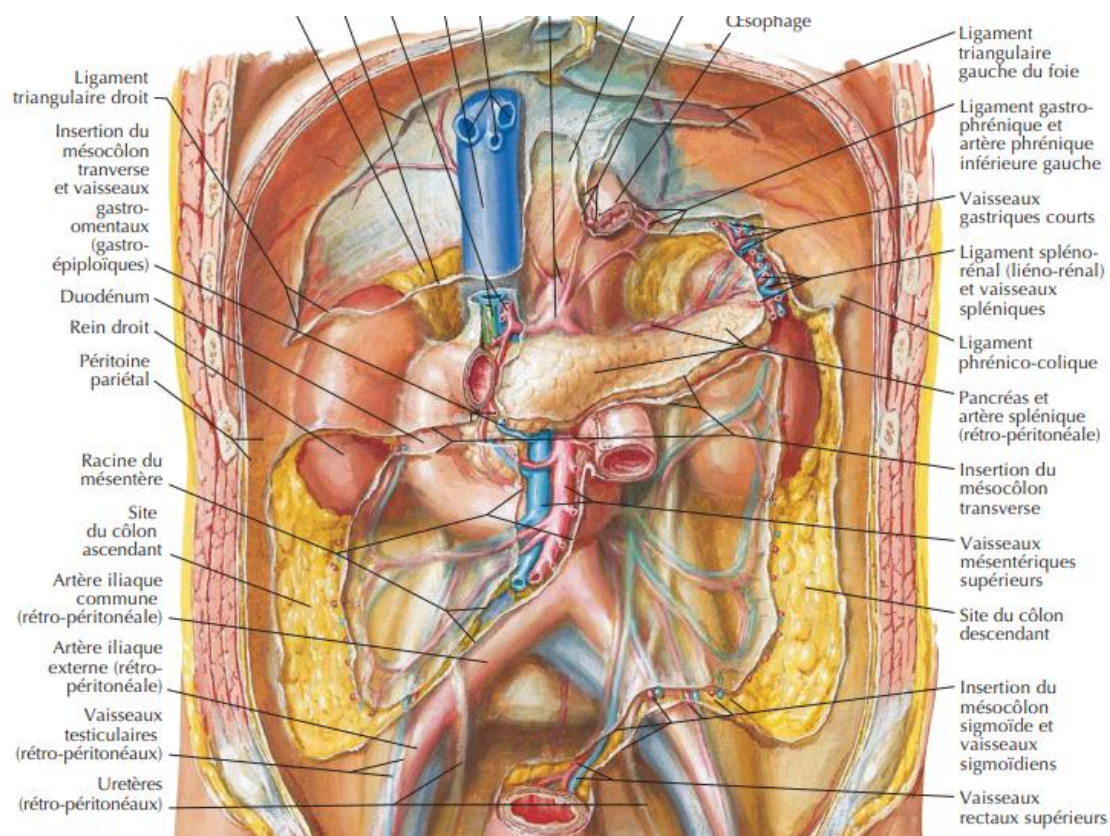


Figure 4 : vue antérieure montrant la situation générale et du pancréas. (58)

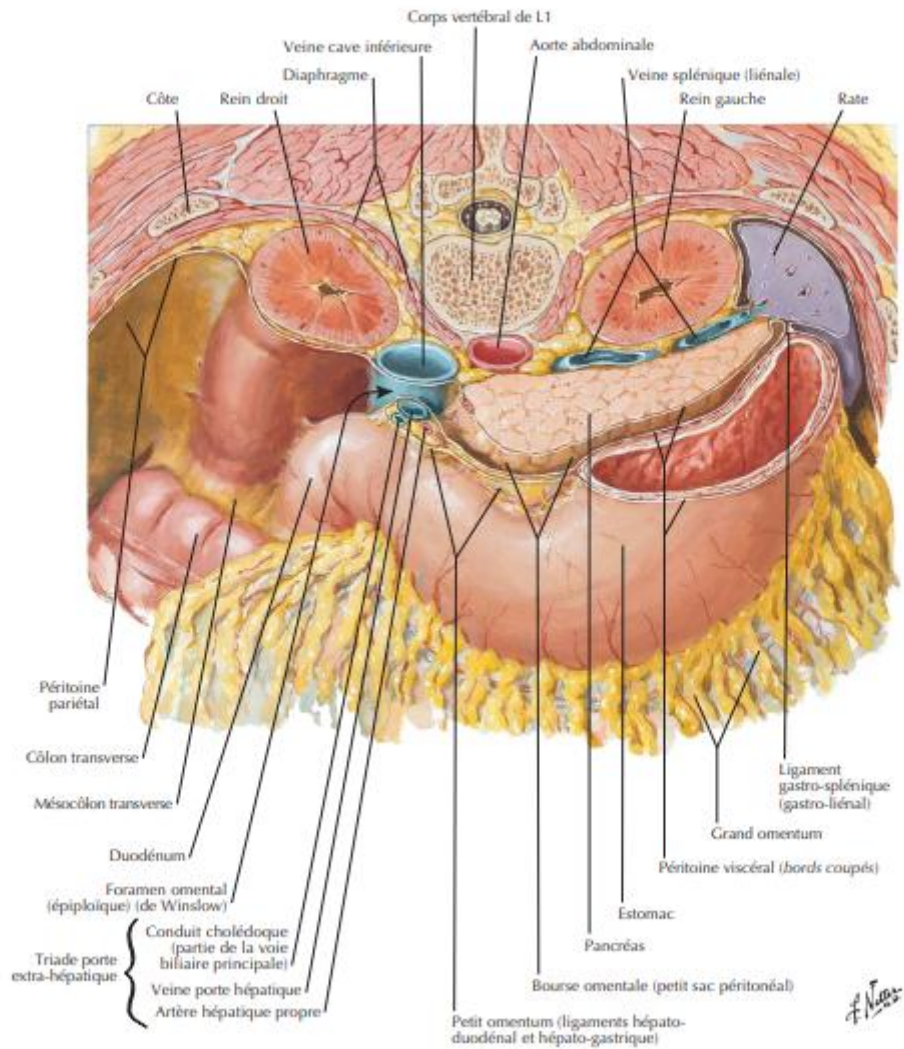


Figure 5 : coupe transversal montrant la situation générale et moyens de fixité du pancréas. (58)

2. Rapports :

Vu les rapports intimes de la tête du pancréas avec le cadre duodénal, nous allons étudier séparément les rapports du duodéno-pancréas d'une part, et ceux du pancréas gauche d'autre part.

Cette division correspond non seulement à une réalité anatomique mais à une réalité pathologique et surtout chirurgicale.

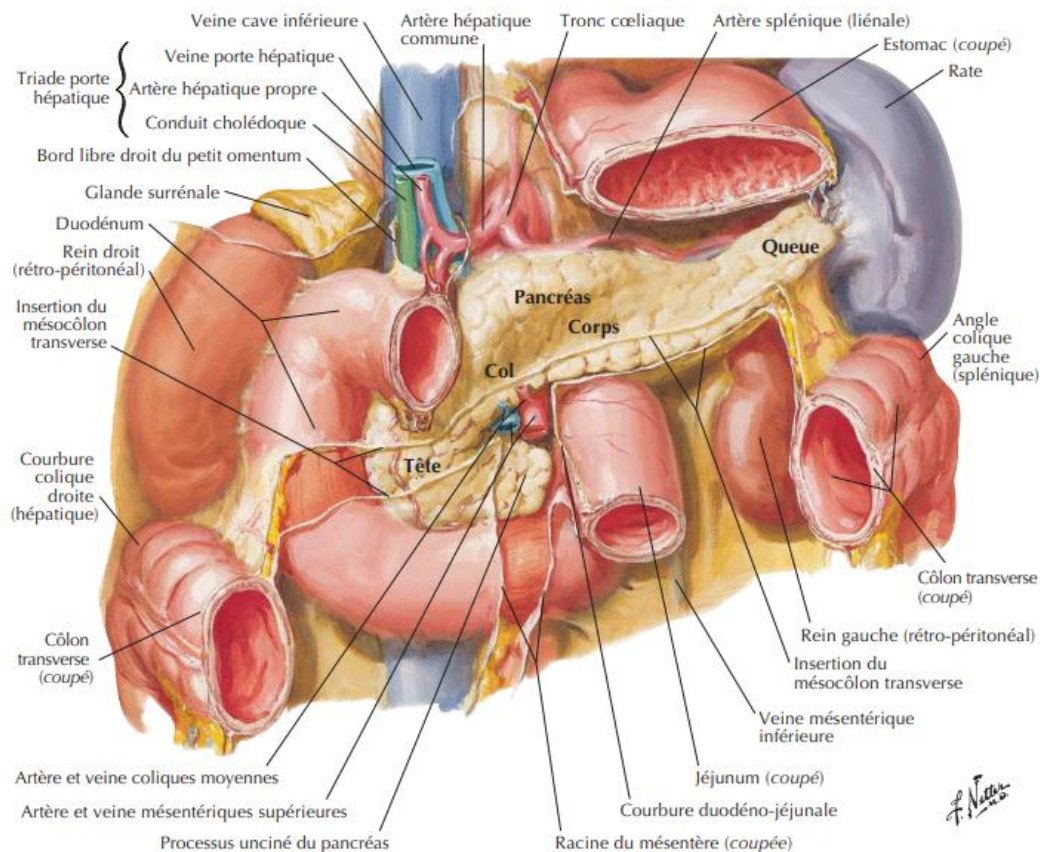


Figure 6 : vue antérieure montrant les rapports du pancréas. (58)

a) Rapports du duodéno-pancrés (4)

Le duodéno-pancréas est situé dans une loge péritonéale limitée :

- ❖ En arrière par le fascia de TREITZ qui l'accolle au plan postérieur mais que l'on peut chirurgicalement décoller en incisant le péritoine pariétal postérieur le long du deuxième duodénum rendant ainsi au duodéno-pancréas sa mobilité primitive ce qui permet d'explorer la face postérieure de la tête pancréatique et le cholédoque terminal.

- ❖ En avant par le péritoine pariétal postérieur définitif qui donne naissance sur la face antérieure du duodéno-pancréas à 3 éléments :
 - La racine du méso-côlon transverse qui croise horizontalement la face antérieure du deuxième duodénum puis de la tête pancréatique avant de rejoindre le bord inférieur de l'isthme.
 - L'extrémité droite du ligament gastro-colique tendu verticalement du bord inférieur du premier duodénum à la racine du méso-côlon transverse.
 - Enfin, la racine du mésentère qui naît de l'angle duodéno-jéjunal, descend obliquement en bas et à droite longeant la face antérieure du quatrième duodénum puis croise la face antérieure du processus uncinatus et à la face antérieure du troisième duodénum.

Ainsi, le duodéno-pancréas est :

- Sous méso-colique dans son tiers inférieur, la partie inférieure de la tête, le deuxième duodénum et la moitié du troisième duodénum étant en outre tapissés en avant par le méso-côlon droit accolé.
- Sus méso-colique dans ses deux tiers supérieurs, la partie droite de la tête, le premier duodénum accolé, le gēnus supērius et la partie supérieure du deuxième duodénum répondant à la grande cavité péritonéale tandis que la partie gauche et l'isthme pancréatique situé à gauche du ligament gastro-colique répondent en avant, à l'arrière cavité des épiploons.

A l'intérieur de la loge péritonéale, le duodénum contracte des rapports intimes et importants avec :

- Le cholédoque : qui après avoir croisé la face postérieure du premier duodénum et celle de la tête pancréatique, vient se terminer avec le canal de Wirsung au niveau de l'ampoule de Water au niveau du deuxième duodénum.

- L'origine de la veine porte : plaquée à la face postérieure du pancréas.
- Les vaisseaux mésentériques
- Les arcades vasculaires pancréatico-duodénales.
- Ceci rend la chirurgie du duodéno-pancréas vraisemblablement difficile et toute exérèse de la glande elle-même ou celle d'un processus qui s'y implante notamment un cancer du pancréas nécessite une parfaite connaissance de ses rapports notamment avec des éléments nobles surtout vasculaires et biliaires.

b) Rapports du pancréas gauche (3)

Le pancréas gauche est entièrement sus-mésocolique comprenant le corps et la queue du pancréas, il est presque entièrement contenu dans une loge péritonéale formée par:

- En arrière par le mésogastre postérieur qui le fixe au plan postérieur.
- En avant par le péritoine pariétal postérieur définitif de l'arrière cavité des Épiploons.

Le pancréas gauche est en outre longé sur son bord inférieur par la racine du méso côlon transverse.

Son extrémité gauche, au niveau de la queue ; le pancréas pénètre entre les deux feuillets antérieurs de l'épiploon pancréatico-splénique reliant le bord postérieur de la rate au plan postérieur et formant la moitié postérieure de la paroi gauche de l'ACE.

❖ Les rapports à l'intérieur de la loge péritonéale :

A l'intérieur de la loge péritonéale, le pancréas gauche entre essentiellement en rapport avec les vaisseaux spléniques :

- L'artère splénique : Née du tronc cœliaque, descend d'abord obliquement en bas et à gauche dans la région cœliaque de Luschka pour rejoindre le bord supérieur du corps du pancréas. Elle chemine ensuite transversalement de dedans en dehors, en arrière du corps et de la queue du pancréas. Elle donne

en cours de route un nombre variable de grêles collatérales au pancréas gauche, puis au niveau de la queue du pancréas, elle croise à nouveau le bord supérieur, passe à la face antérieure de la queue pénétrant avec elle dans l'épiploon pancréatico-splénique pour gagner le hile de la rate.

- La veine splénique : Née dans le hile de la rate, chemine entièrement à la face postérieure du pancréas dont elle suit la direction jusqu'au niveau de l'isthme. En cours de route, elle reçoit un nombre variable de petits collatéraux nés directement du parenchyme pancréatique dont elle est ainsi étroitement solidaire.
- La veine mésentérique inférieure : N'a qu'un court trajet dans la loge pancréatique gauche. Elle forme avec l'artère colique supérieure gauche l'arc vasculaire de TREITZ. Elle croise ensuite un peu au-dessus et à gauche de l'angle duodéno-jéjunal le bord inférieur du corps du pancréas pour passer à sa face postérieure et venir se réunir à la veine splénique pour former le tronc spléno-mésaraïque.

❖ Les rapports à l'extérieur de la loge péritonéale :

A l'extérieur de la loge péritonéale, le pancréas gauche répond :

- En avant à l'ACE dont le péritoine pré-pancréatique forme la paroi postérieure et par l'intermédiaire de l'arrière cavité au petit épiploon et au corps de l'estomac.
- En arrière, par l'intermédiaire du mésogastre accolé, le pancréas gauche répond près de la ligne médiane à l'aorte abdominale donnant naissance à l'artère mésentérique supérieure et sur son bord droit à l'artère rénale droite. Le pancréas gauche est séparé de ces éléments par la veine rénale gauche. En dehors les rapports s'effectuent avec le pédicule rénal, la face antérieure du rein gauche et à la surrénale gauche.

Enfin, tout en dehors, la queue du pancréas répond, dans l'épiploon pancréaticosplénique au versant postérieur, rétro-hilaire de la face interne de la rate.

Il faut souligner l'importance des rapports entre le pancréas gauche et la rate qui chirurgicalement apparaissent souvent comme étroitement solidaire si bien que l'exérèse du pancréas gauche oblige généralement à une splénectomie associée.

AU TOTAL :

La glande pancréatique peut être divisée en 2 segments anatomochirurgicaux, droit (cervicocéphalique) et gauche (corporéocaudal). La limite entre les segments pancréatiques droit et gauche est représentée par une zone transitionnelle paucivasculaire, située entre le col et le corps du pancréas en regard et allant jusqu'à 2 cm à gauche des vaisseaux mésentériques supérieurs (angle ou pince aorticomésentérique). Dans cette aire pauci vasculaire inter segmentaire, on trouve de très fines anastomoses artérielles, le canal pancréatique, et souvent une artère de 1 à 2 mm de diamètre qui est une branche de l'artère gastroduodénale ou de l'artère pancréatique dorsale ou de l'artère gastroépiploïque (gastromentale). Les 2 segments pancréatiques droit et gauche sont suffisamment vascularisés pour permettre une transplantation pancréatique segmentaire.

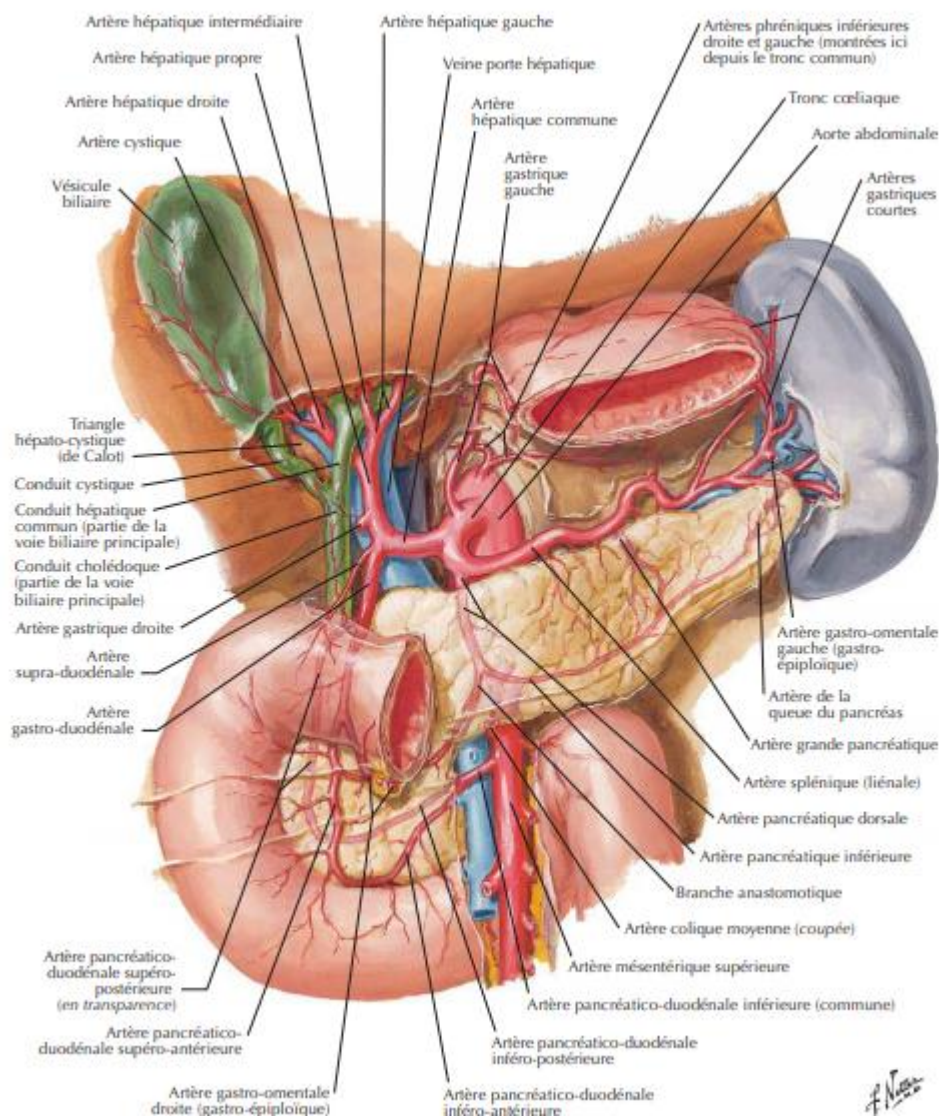
C. VASCULARISATION ET INNERVATION DU PANCREAS :***1. Vascolarisation artérielle : (3)***

Figure 7 : vue antérieure montrant la vascularisation artérielle du pancréas du pancréas. (58)

a) **Le duodéno-pancrés :**

Sa vascularisation est assurée par les deux arcades pancréatico-duodénales, branches de l'artère gastroduodénale et de l'artère mésentérique supérieure.

- L'arcade pancréatico–duodénales supérieure (ou postérieure) :

Elle est formée par l'anastomose de l'artère pancréatico–duodénales supérieure droite, branche de la gastroduodénale et de la pancréaticoduodénales supérieure gauche, branche de la mésentérique supérieure. Cette arcade, décrivant une courbe à concavité gauche, passe en avant du cholédoque puis reste en arrière de la tête du pancréas.

- L'arcade pancréatico–duodénales inférieure (ou antérieure) :

Elle est formée par l'anastomose de la pancréatico–duodénales inférieure(PDI) droite et de la PDI gauche. La vascularisation du duodéno–pancréas est complétée accessoirement par l'artère pancréatique dorsale qui naît de l'origine de la splénique ou parfois de l'hépatique commune ou du tronc coeliaque, descend verticalement vers le bord supérieur du pancréas et se divise habituellement en 2 branches : l'une droite qui vascularise la tête du pancréas et s'anastomose avec la PDS, et une branche gauche qui vascularise le pancréas gauche.

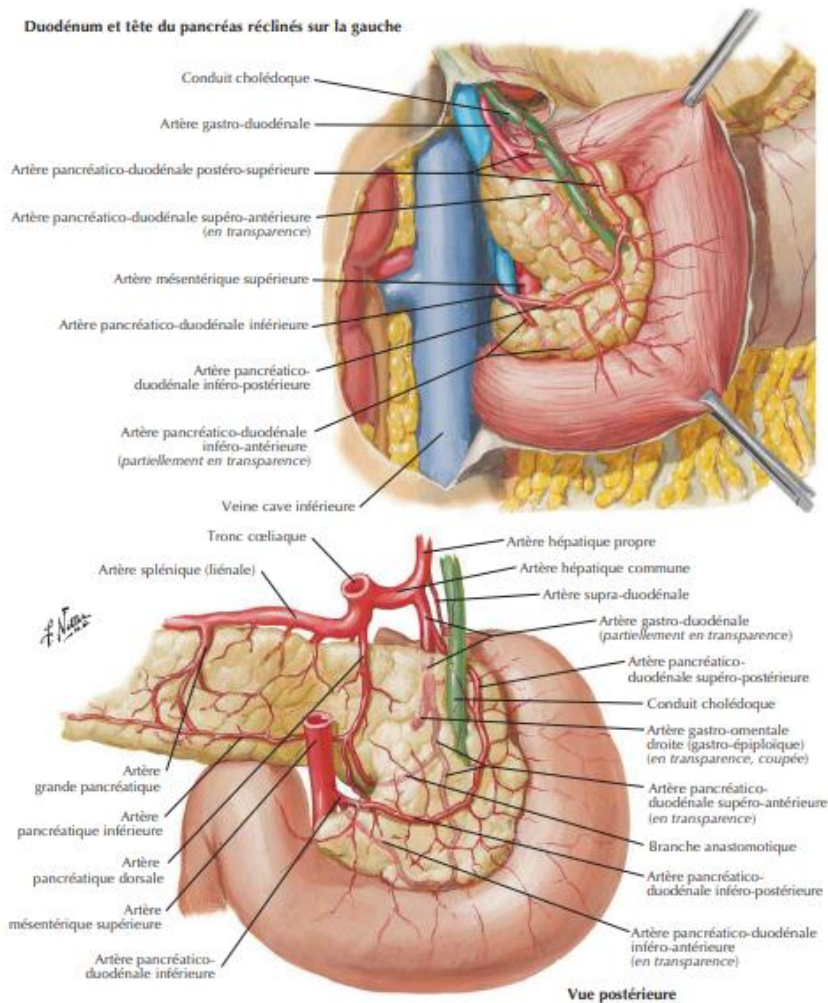


Figure 8 : vue postérieure montrant la vascularisation artérielle du duodéno-pancréas pancréas. (58)

b) Le pancréas gauche :

Sa vascularisation artérielle est essentiellement tributaire de l'artère splénique. Dans $\frac{1}{4}$ des cas, l'artère splénique assure à elle seule la vascularisation du corps et de la queue du pancréas. Le plus souvent cette vascularisation d'origine splénique est complétée par l'artère pancréatique transverse, branche de la pancréatique dorsale qui peut naître, soit de la splénique elle-même (cas le plus fréquent) soit de l'hépatique ou du tronc coeliaque. Parfois, cette pancréatique transverse assure à elle seule la vascularisation de la totalité du corps et de la queue du pancréas à laquelle la splénique ne prend aucune part.

2. VASCULARISATION VEINEUSE : (4)

Elle est également différente pour le duodéno-pancréas et le pancréas gauche.

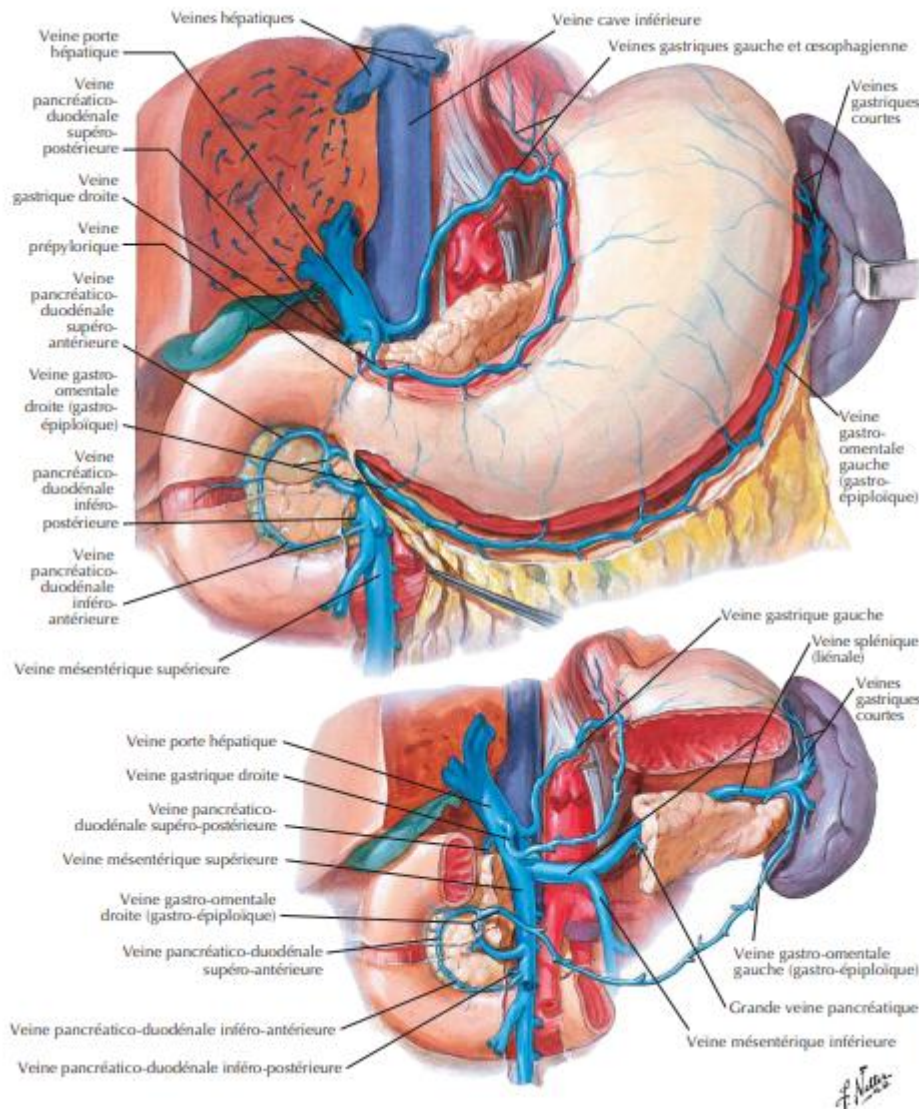


Figure 9 : vue antérieure montrant la vascularisation veineuse du pancréas.

(58)

a) Le duodéno-pancréas :

Sa vascularisation veineuse est assurée surtout par les 2 arcades veineuses pancréatico-duodénales homologues aux arcades artérielles.

L'arcade veineuse PDS (postérieure) :

Elle a un trajet qui suit celui de l'arcade artérielle, la veine passant cependant en arrière du cholédoque et formant avec l'artère homologue une pince vasculaire au cholédoque. Cette arcade anastomose la veine PDS droite, affluent de la veine porte, à la veine PDS gauche, affluent de la mésentérique supérieure à sa terminaison.

L'arcade veineuse PDI (antérieure) :

elle est formée par l'anastomose de la PDI droite qui chemine à la face postérieure et de la veine PDI gauche également affluent de la mésentérique supérieure mais qui chemine à la face antérieure de la tête du pancréas et qui se réunit peu avant sa terminaison à la veine gastro-épiploïque droite et à la veine colique supérieure droite pour former le tronc gastro-colique de Henlé.

Accessoirement, la vascularisation veineuse du duodéno-pancréas est assurée par quelques grêles rameaux qui naissent de la face postérieure de la tête du pancréas et se jette directement dans le confluent portal.

b) Le pancréas gauche :

Elle est tributaire de la veine splénique qui reçoit de nombreux petits rameaux amarrant la veine à la face postérieure de la glande.

3. LES LYMPHATIQUES PANCREATIQUES ET DUODENaux : (4)

Les lymphatiques du pancréas et du duodénum se groupent en 4 courants principaux :

- Un courant supérieur : qui se rend aux ganglions de la chaîne splénique
- Un courant inférieur : qui se jette dans les ganglions situés à l'origine des vaisseaux mésentériques ;
- Un courant postérieur droit qui se jette dans les ganglions pancréatico-duodénaux situés le long des arcades artérielles de la tête du pancréas.
- Un courant postérieur gauche qui se dirige vers le hile de la rate.

La connaissance de l'anatomie des courants lymphatiques est primordiale notamment dans les exérèses chirurgicales (pancréatectomie réglée).

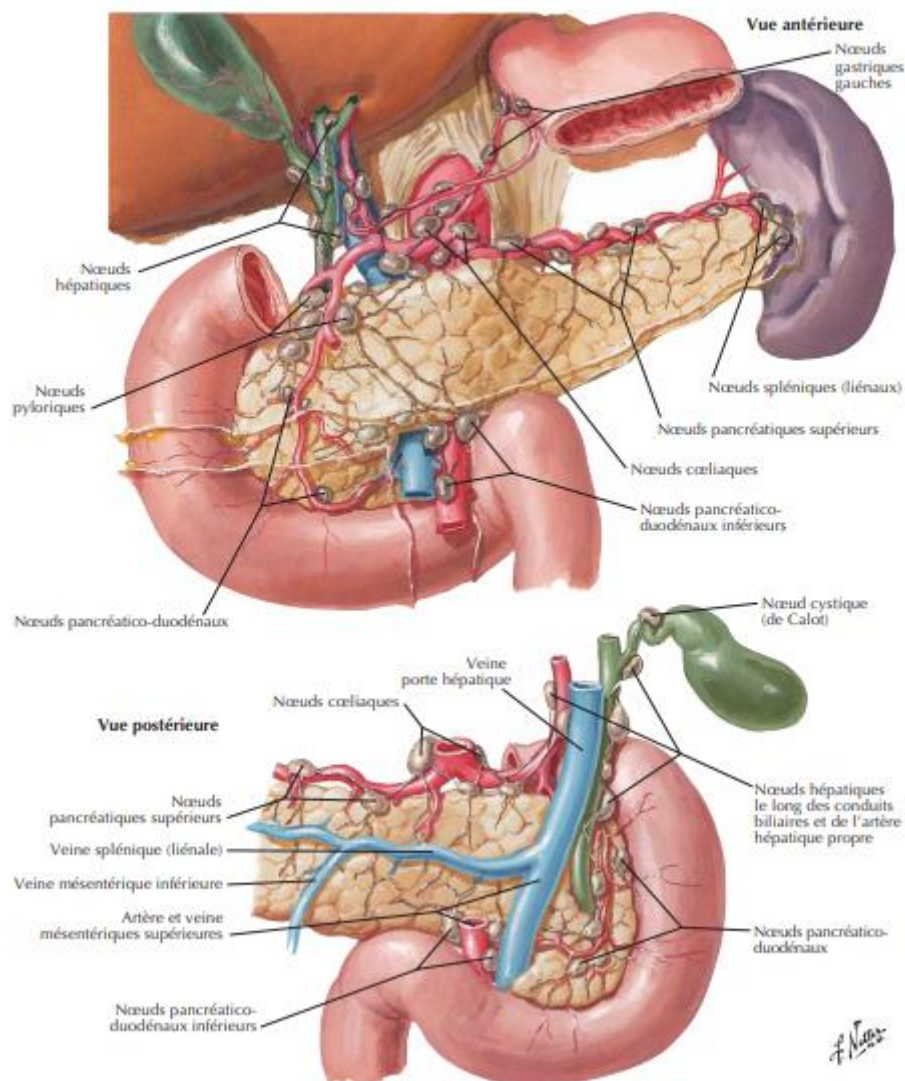


Figure 10 : vue antérieure et postérieure montrant les lymphatiques du pancréas.

(58)

4. L'INNERVATION DU DUODENO-PANCREAS :

Les nerfs destinés au duodéno-pancréas proviennent du plexus solaire et du plexus mésentérique supérieur. Les filets nerveux gagnent le duodéno-pancréas soit en suivant les différents vaisseaux (artère splénique, artère hépatique et gastro-duodénale, artère mésentérique supérieure) soit directement en formant une lame nerveuse plus ou moins individualisée qui aborde le pancréas par sa face postérieure au niveau de l'isthme et du processus uncinatus.

Les fibres sympathiques véhiculent la sensibilité douloureuse.

Les douleurs pancréatiques sont tellement intenses qu'elles entraînent une position antalgique caractéristique en chien de fusil.

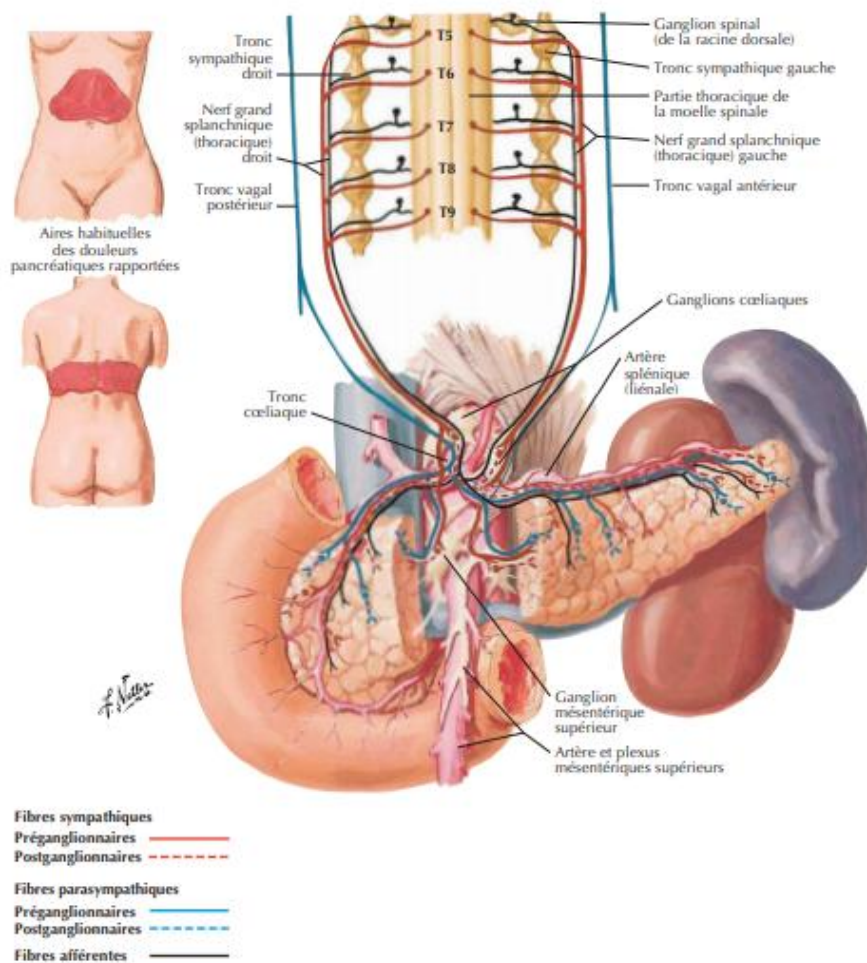


Figure 11 : vue antérieure montrant l'innervation de pancréas. (58)

II. Rappels embryologiques et histologique :

A. EMBRYOLOGIE DU PANCREAS :

Le développement embryologique du pancréas parcourt quatre étapes :

- ❖ Bourgeonnement
- ❖ Développement
- ❖ Migration
- ❖ Fusion

1. Bourgeonnement :

Le pancréas se développe à partir de deux bourgeons entoblastiques, l'un ventral et l'autre dorsal, à partir de l'anse intestinale primitive. Ce bourgeonnement survient au 30ème jour de la vie embryonnaire.

Une des ébauches dénommée pancréas dorsal, se forme à la face postérieure de l'intestin primitif et prolifère dans le mésentère postérieur (mésoduodénum et mésogastre postérieurs).

L'autre ébauche dite ventrale, antérieure, apparaît plus tardivement et se développe au-dessous du diverticule biliohépatique. Certains auteurs ont décrit l'existence d'une ébauche ventrale droite et gauche qui fusionne par la suite. Cette théorie est reprise plus récemment pour expliquer les variations de types des pancréas annulaires.

2. Développement :

Chacune des ébauches se développe dans un plan différent, cette évolution est concomitante à la formation des 2 canaux ventral et dorsal :

L'ébauche dorsale se développe transversalement, orientée dans l'ensemble de gauche à droite et d'arrière en avant et prend un aspect allongé, tubulaire. Le canal dorsal se forme à ce stade ; les structures glandulaires apparaissent et forment par confluence les canaux de drainage.

L'ébauche ventrale au contraire de la précédente, se développe dans toutes les directions de l'espace mais de façon moins importante, avec apparition du canal pancréatique ventral s'abouchant dans le diverticule hépatique, par les mêmes mécanismes que le canal dorsal.

3. Migration :

Avec la rotation sus jacente de l'estomac, le bourgeon ventral rejoint le bourgeon pancréatique dorsal.

Ce processus est achevé autour de la 6ème semaine de développement. Et ainsi le pancréas ventral se place en position postérieure, au-dessous et un peu en arrière du bourgeon dorsal entraînant avec elle le cholédoque.

4. Fusion :

Les deux bourgeons finissent par se disposer en position latérodorsale au niveau du futur cadre duodénal et ceci au cours de la 7ème semaine de développement.

Avec la fusion du parenchyme survient également la fusion des canaux pancréatiques. Classiquement, le canal formé par la fusion du canal ventral avec la partie proximale du canal dorsal (segments corporel et caudal) constitue le canal pancréatique principal (ou canal de Wirsung) s'abouchant dans la grande caroncule généralement accompagnée du cholédoque par un canal commun muni d'un système sphinctérien (sphincter d'Oddi). La partie distale, céphalique du canal pancréatique dorsal poursuivant la direction du canal dorsal, correspond au canal pancréatique accessoire ou canal de Santorini.

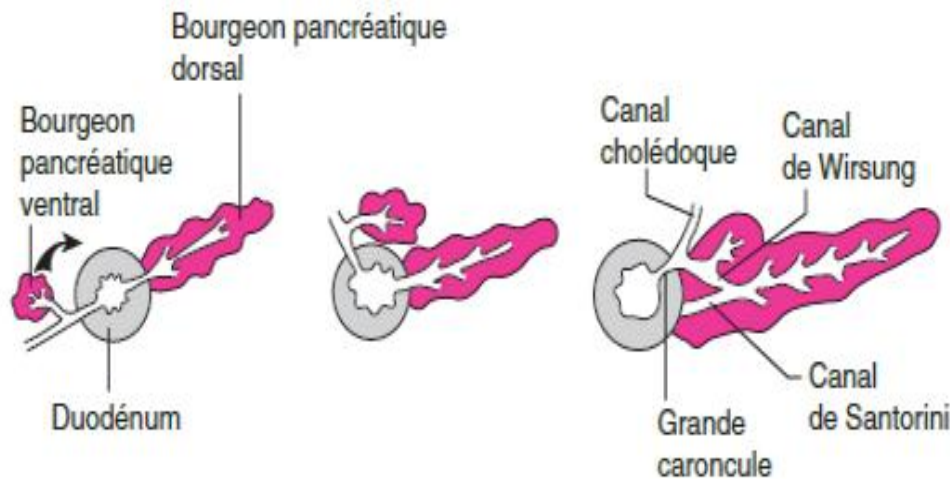


Figure 12 : Pancréas- coupes schématisques vers la 6ème semaine. (59)

B. HISTOLOGIE DU PANCRÉAS :

Le pancréas humain composé à 99 % par le tissu exocrine et à 1 % du tissu endocrine ; est une glande à la fois exocrine et endocrine. Le pancréas est formé par un parenchyme de consistance ferme, blanc jaunâtre dont la surface est irrégulière; il est entouré par une mince bande de collagène qui forme sa capsule.

Le pancréas exocrine est constitué essentiellement de deux types de cellules: les cellules acineuses et les cellules ductales, et adopte une structure en grappe de raisin. Les cellules acineuses sont plus nombreuses. Leur volume étant plus important que celui des cellules ductales, elles représentent 96 % de la masse cellulaire globale. Six à huit cellules acineuses sont regroupées pour former une entité fonctionnelle appelée acinus. De chaque acinus émerge un petit canal ou canal intercalaire. Plusieurs acini ; avec leurs canaux intercalaires, constituent un lobule. A l'intérieur du lobule, les canaux intercalaires se jettent dans les canaux intra lobulaires. Ceux-ci se rejoignent pour former à l'extérieur du lobule un canal inter lobulaire qui s'ouvre dans le canal principal.

Les cellules acineuses sécrètent les enzymes pancréatiques et une fraction de la sécrétion hydro électrolytique, ce sont des cellules polarisées. Les régions basales et para nucléaires du cytoplasme sont occupés par le réticulum endoplasmique rugueux (RER) alors que l'appareil de golgi et les granules de zymogènes matures sont localisés au pôle apical.

L'étude au microscope de force atomique a montré l'existence sur les membranes apicales et basolatéral de puits de 500 à 2000 nm contenant des dépressions de 100 à 1000 nm. Ces zones sont impliquées dans les processus sécrétoires.

Entre les cellules adjacentes, un certain nombre de jonctions communicantes, d'environ 2 nm, font communiquer les cellules entre elles. Ces jonctions contiennent des particules intra membranaires, formant une structure poreuse et comportant des canaux permettant l'échange de petites molécules entre cytoplasmes voisins. Des complexes jonctionnels assurant la cohésion des cellules acineuses entre elle, séparant le compartiment luminal du compartiment basolatéral. Ce sont les jonctions serrées, les zones adhérentes et les desmosomes.

Les canaux intercalaires sont composés de cellules cuboïdes encore appelées cellules centro-acineuses lorsqu'elles tapissent la lumière acineuse.

Les cellules intercalaires du pancréas sont particulièrement riches en anhydrase carbonique. Les cellules des canaux inter lobulaires sont de forme pyramidale et contiennent des granules sécrétoires au pôle apicale. Ces granules sont formés de sialoglycoprotéines, riches en cystéine et en tryptophane. La surface des canaux est recouverte par ces mucoprotéines auxquelles un rôle de barrière muqueuse a été attribué.

Les cellules du canal pancréatique principal sont identiques à celles des canaux inter lobulaires. L'une de leur caractéristique est la présence d'un haut degré d'exfoliation et de renouvellement cellulaire les cellules exfoliées sont remplacées par de nouvelles cellules qui apparaissent dans la région basale de l'épithélium.

Le pancréas endocrine est composé de quatre types cellulaires. Les cellules alpha sécrétrices du glucagon représentant 15 à 20% de la population endocrine totale sont situées en périphérie de l'îlot de Langerhans. Les cellules bêta formant la masse de l'îlot représentant 60 à 80 % de la population endocrine et sécrétant l'insuline. Les cellules gamma dites à somatostatine représentent 5 %. Le dernier type cellulaire, les cellules pp peu nombreuses sécrètent le polypeptide pancréatique. L'ensemble de ces cellules endocrines entretient des contacts directs avec les cellules environnantes.

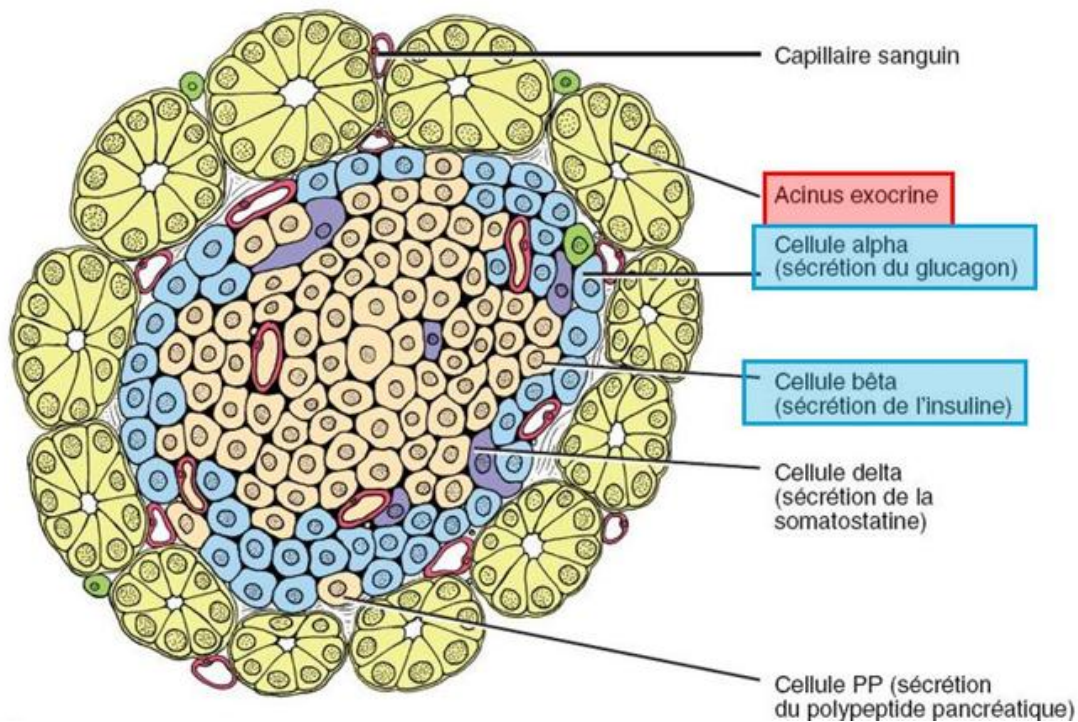


Figure 13 : Histologie du pancréas.

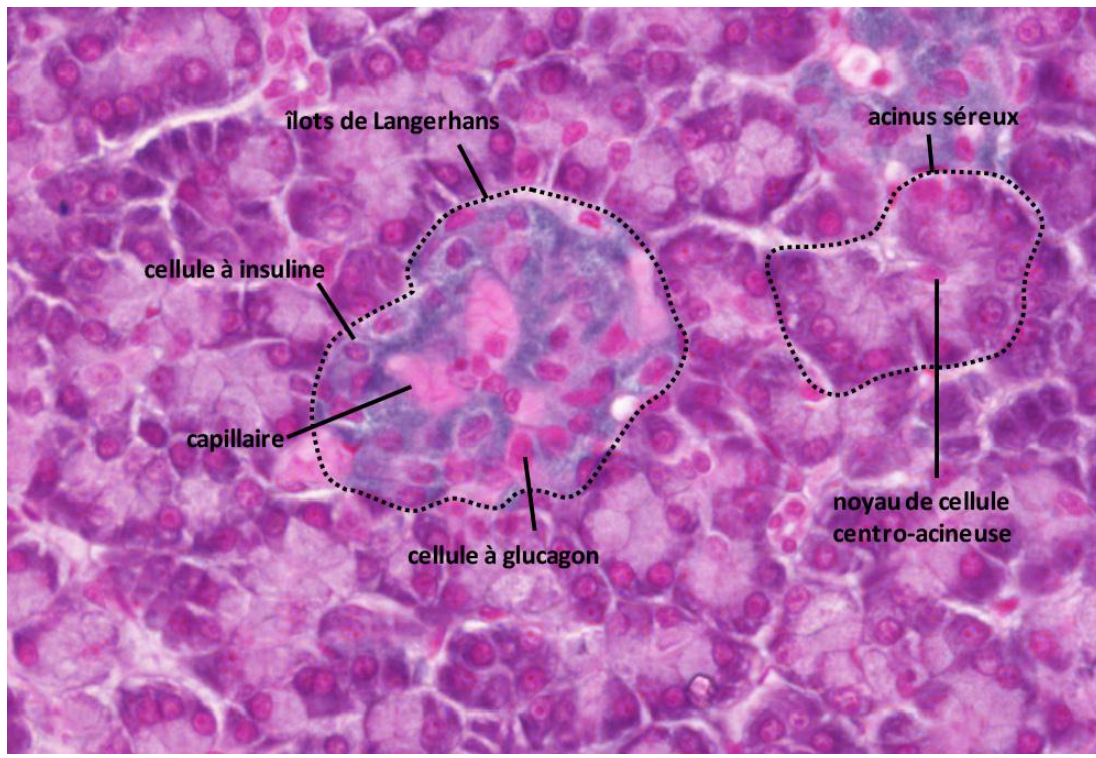


Figure 14 : aspects histologiques du pancréas.

III. Rappels physiologique du pancréas exocrine:

A. Sécrétions pancréatiques : (5) (6)

Le pancréas humain sécrète une quantité impressionnante de protéines enzymatiques, la plus importante par gramme de tissu de tout l'organisme, soit environ 2 à 20 grammes d'enzymes de la digestion par jour dans un volume de 2,5 litres.

1. Sécrétions de bicarbonates:

Le pancréas sécrète un suc isotonique au plasma; à raison de 1500 à 3000 ml par jour. Ce suc a un pH variant entre 8,0 et 8,5 et il contient des enzymes pour la dégradation des lipides; des sucres; des protéines, de l'eau et des électrolytes. La concentration des cations est relativement constante: $\text{Na}^+ = 154\text{mM}$, $\text{k}^+ = 4,8\text{mM}$, $\text{Ca}^{2+} = 1,7\text{mM}$, $\text{Mg}^{2+} = 0,3\text{mM}$, alors que celle des anions (COH^- et CL^-) est variée mais leur somme est constante et égale à 160 Mm.

2. Sécrétions enzymatiques:

Quatre types d'enzymes sont sécrétées par le pancréas; il s'agit d'enzyme protéolytiques; lipolytique et nucleolytique.

La trypsine et la chymotrypsine, sont deux enzymes protéolytiques sécrétées sous forme de zymogène. Le trypsinogène et le chemotrypsinogène sont tous les deux activées par les entérokinases sécrétées par la muqueuse du segment proximal de l'intestin. Une fois que le trypsinogène est transformé en trypsine, celle-ci peut à son tour activer les zymogènes.

La trypsine et la chymotrypsine sont des endopeptidases, elles agissent en scindant les liaisons peptidiques des protéines alimentaires. Produisant ainsi des oligopeptides et des acides aminés. Les autres enzymes comprenant les carboxypeptidases A et B; et l'elastase.

Les enzymes lipolytiques sont sécrétées sous forme active, la principale est la lipase qui hydrolyse les triglycérides en diglycerides; en mono glycérides et en acide gras. La colipase cofacteur de faible poids moléculaire ; est sécrétée par le pancréas. Elle se combine avec la lipase pour éviter que cette dernière soit inhibée et enlevée de l'interface huile-eau par les sels biliaires.

L'amylase hydrolyse l'amidon pour former le maltose, les maltotrioses et les dextrines. Le quatrième type d'enzyme est les nucleolytique qui hydrolyse les ponts phosphodiester qui unissent les nucléotides de l'acide nucléique.

B. Régulation de la sécrétion pancréatique: (6)

Il y a deux types de sécrétion pancréatiques:

- sécrétion basale: toutes les 60 à 120 minutes des sécrétions d'enzymes et de bicarbonate qui durent 10 à 15 minutes.
- la sécrétion post prandial, est divisée en trois phases :
 - la phase céphalique déclenchée par la vue ou le goût des aliments, la stimulation des fibres nerveuses cholinergiques entraîne la production d'enzymes et de bicarbonate.
 - la phase gastrique provoquée par la distension de l'estomac, laquelle stimule la libération de gastrine qui favorise la sécrétion enzymatique par le pancréas.
 - la phase intestinale, la plus importante, est amorcée par l'entrée d'acide dans le duodénum. La présence des acides gras, des oligopeptides et des acides aminés provoque la libération de la cholécystokinine (cck) qui stimule la sécrétion d'enzymes pancréatiques (19). D'autres hormones comme la somatostatine, le polypeptide pancréatique PP et le peptide YY, inhibent les sécrétions pancréatiques.

La stimulation du nerf vague déclenche la sécrétion de bicarbonate par l'intermédiaire du peptide intestinal vaso actif (VIP : vaso actif intestinal peptide).

MATERIEL

ET METHODE

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective ; portant sur 20 dossiers de patients traités pour un cancer du pancréas exocrine métastatique au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès s'étalant de janvier 2015 à décembre 2019.

II. Critères d'inclusion

Tous les patients suivis pour cancer du pancréas exocrine métastatique confirmé histologiquement, traités au service d'Oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès et ayant un dossier médicale exploitable.

III. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les patients présentant :

- Un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.
- Tout patient présentant un cancer du pancréas exocrine non métastatique.

IV. Recueil des données

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques.

Une fiche de renseignements (Annexe I) a été éditée afin de recueillir l'ensemble des informations nécessaires à exploiter pour répondre aux objectifs de notre étude.

Cette dernière nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

V. Saisie et analyse des données :

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft office 2016.

L'analyse des données a fait appel à une analyse descriptive qui a consisté à calculer des pourcentages pour les variables qualitatives et des mesures de tendance centrale (moyenne, médiane) pour les variables quantitatives.

VI. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

A. Nombre total des patients :

Nous avons colligé 20 patients présentant un cancer métastatique du pancréas exocrine durant une période d'étude de 5 ans, au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

B. Incidence des cas selon les années :

Cette étude a inclus 20 patients atteints du cancer du pancréas métastatique.

La répartition selon les années est illustrée par le graphique (1) :

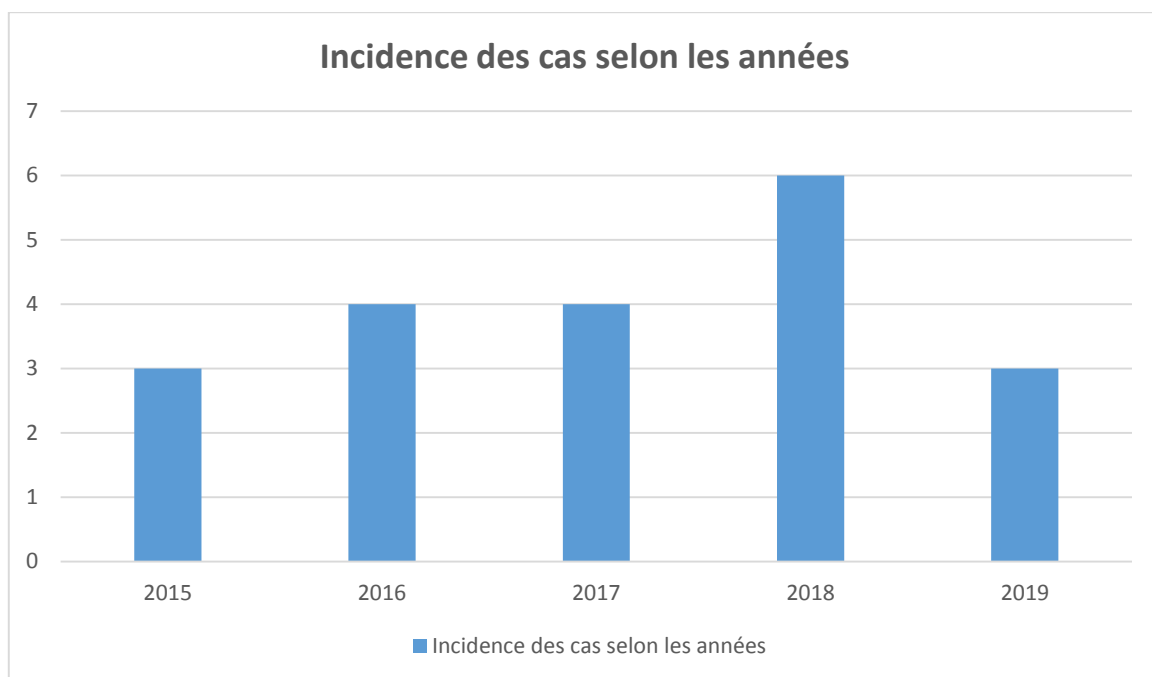


Figure 15 : Incidence des cas selon les années

C. Répartition selon le sexe :

Notre étude a inclus 12 hommes et 8 femmes avec un sexe ratio de 1.5

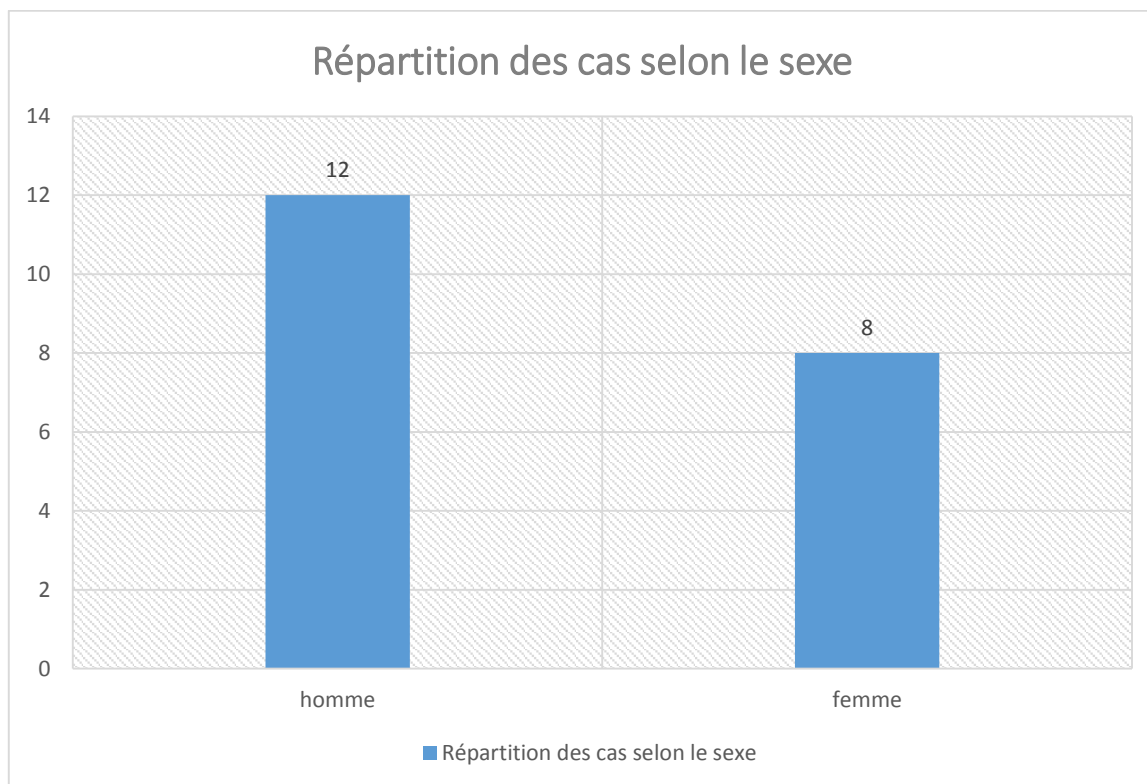


Figure 16: Répartition des cas selon le sexe

D. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge des patients de cette étude était de 62.5 ans avec des extrêmes de 40 et de 85 ans. La majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de plus de 60 ans soit 65% des malades.

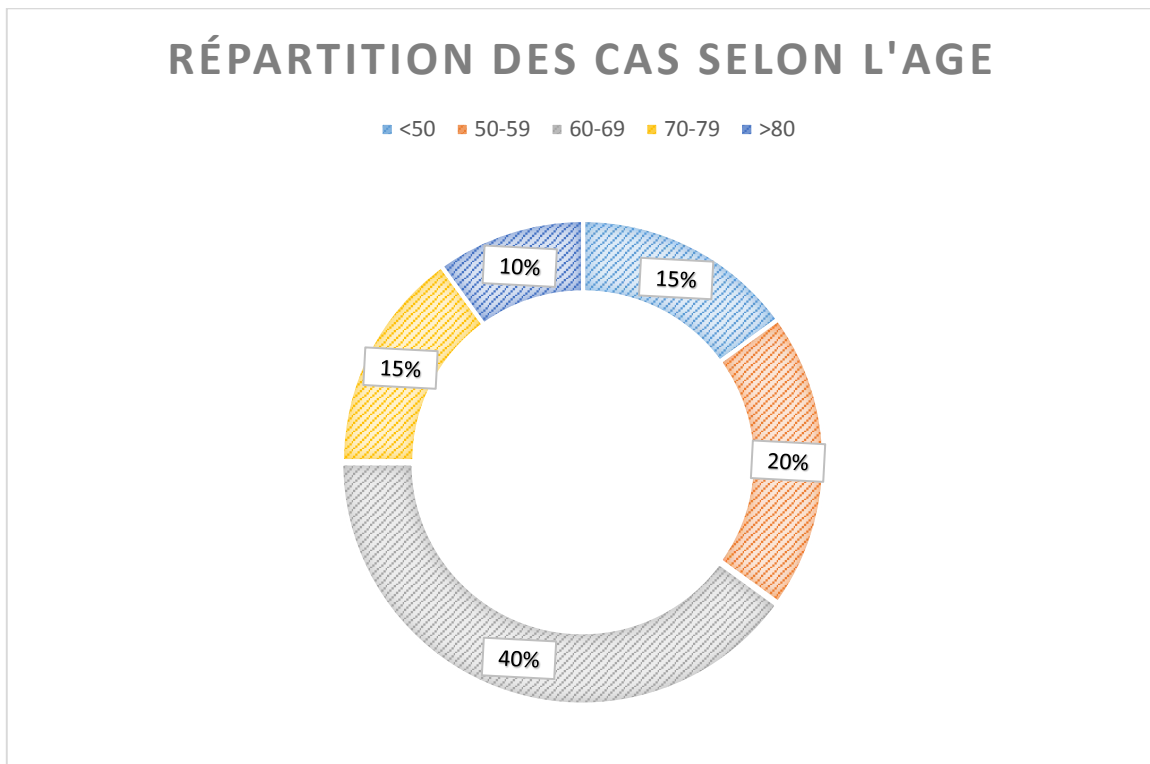


Figure 17: Répartition des cas selon l'âge

E. Répartition selon la couverture sanitaire :

80% des patients (n=16) avaient une couverture sanitaire type : Mutuelle des Forces armées royales ; tandis que 15 % étaient couverts par la CNOPS (Caisse nationale des organismes de prévoyances sociales) et 5 % par la CNSS (Caisse nationale de sécurité sociale).

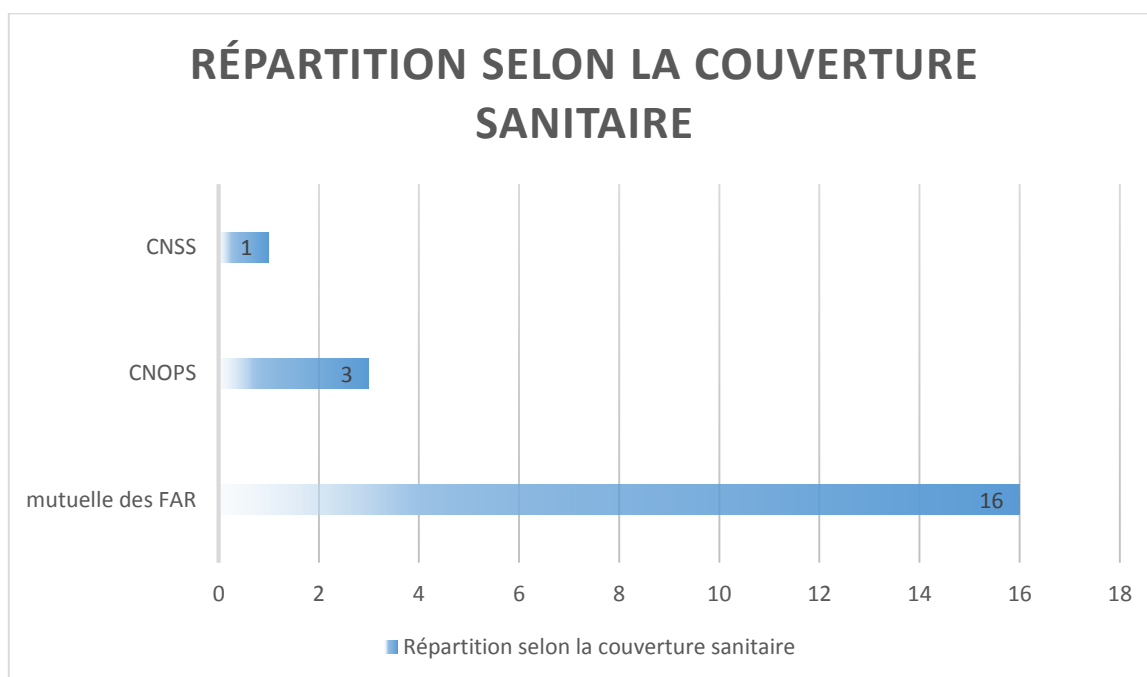


Figure 18 : Répartition selon la couverture sanitaire

F. Répartition selon le terrain :

Le diabète et le tabac étaient les facteurs les plus fréquemment rencontrés chez les patients ayant un cancer du pancréas exocrine métastatique, suivis de la cholécystectomie, l'HTA et l'exposition à l'alcool.

Seulement 2 malades (10%) avaient des antécédents familiaux.

Enfin aucun des facteurs de risque connus ou cités n'a été retrouvé chez 7 patients (35%).

Les antécédents personnels et familiaux retrouvés dans notre série se répartissent comme le montre le tableau suivant :

Tableau 1 : Répartition des patients selon les antécédents

ATCDs pathologiques	Effectifs	Pourcentage
<u>ATCDs personnels :</u>		
➤ Cholécystectomie	3	15%
➤ Cancer	0	0%
➤ Ulcère gastro duodéal	1	5%
➤ Pancréatite chronique	0	0%
<u>Comorbidités :</u>	8	40%
➤ Diabète	3	15%
➤ HTA	1	5%
➤ Cardiopathies	1	5%
➤ Hypothyroïdie	0	0%
➤ Asthme	0	0%
➤ TBK	0	0%
➤ Obésité	1	5%
<u>ATCDs familiaux :</u>	2	10%
➤ Diabète	0	0%
➤ Cancer	0	0%
<u>Toxiques :</u>	7	35%
➤ Tabac	3	15%
➤ Alcool	0	0%
Sans antécédents particuliers	7	35%

II. Données cliniques :

A. Délai de consultation :

Le délai entre les premières manifestations cliniques et la découverte du cancer est variable. Dans notre série, nous avons constaté que seulement 4 malades ont consulté dans un délai supérieur à 6 mois alors que le délai diagnostique chez la majorité de nos patients était inférieur ou égale à 6 mois.

Le délai moyen était de 8.8 mois (avec un maximum de 30 mois et un minimum de 15 jours).

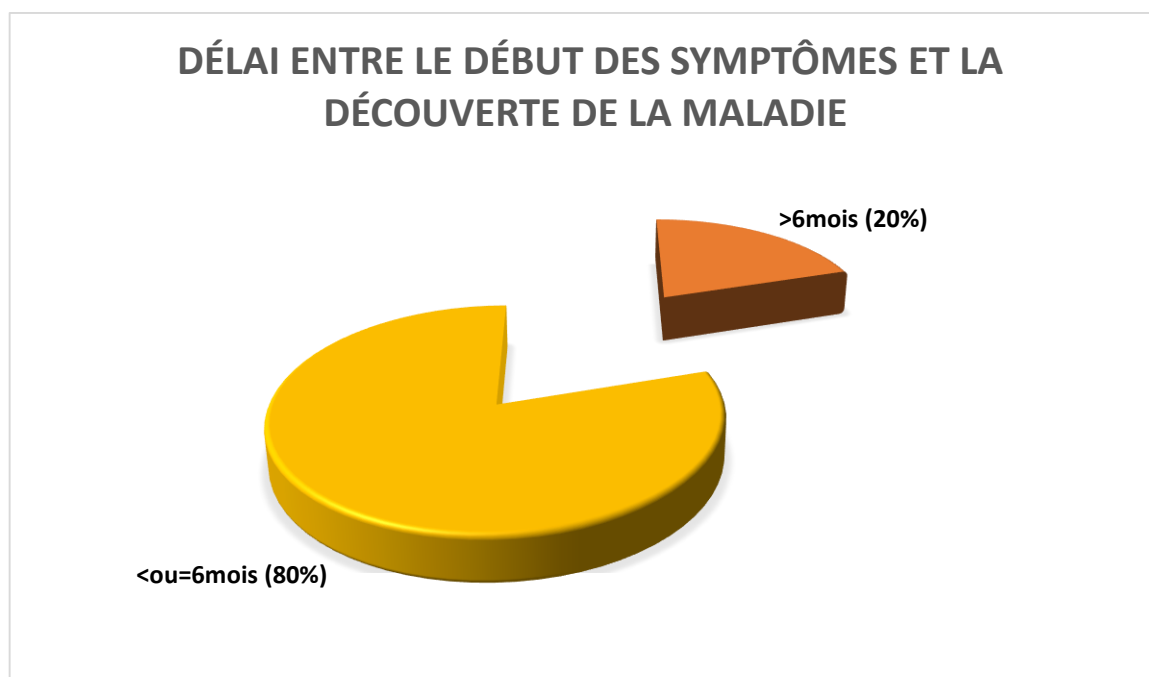


Figure 19 : Délai entre le début des symptômes et la découverte de la maladie

B. Signes fonctionnels :

Les symptômes cliniques étaient multiples mais dominés par l'amaigrissement chez 15 malades (75%), l'AEG chez 13 (65%), les épigastralgies chez 12 (60%) ou encore l'ictère chez 14 (70%), les nausées et vomissements chez 6 (30%), le prurit chez 4(20%).

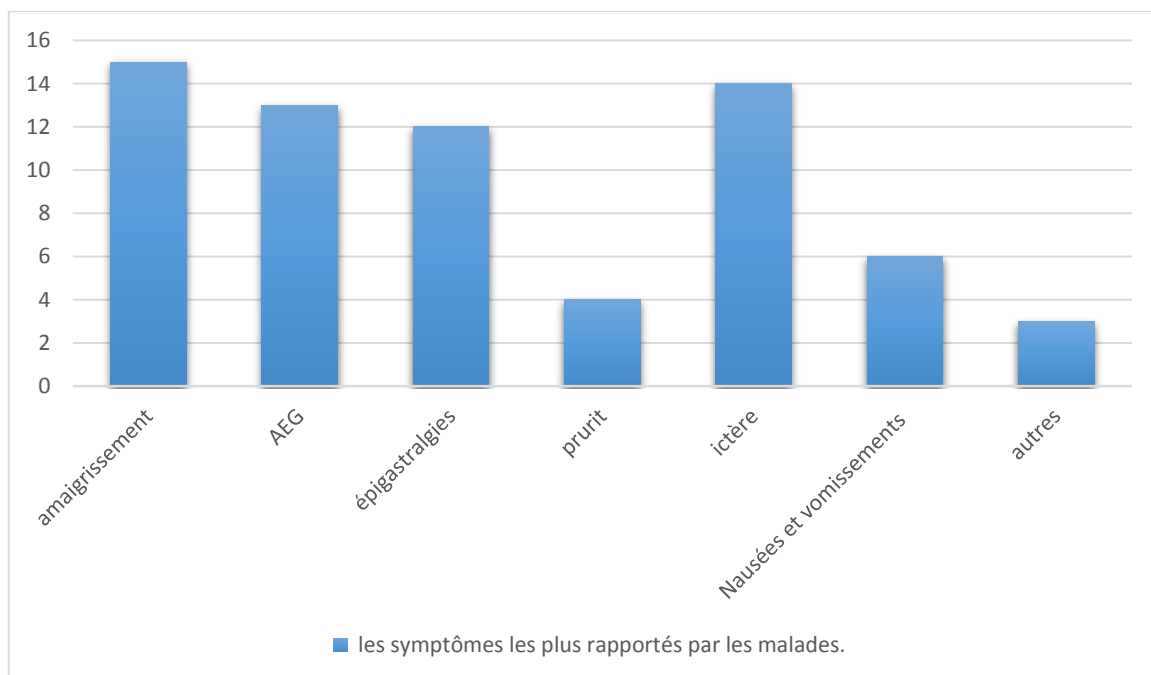


Figure 20 : Les symptômes les plus rapportés par les malades

Tableau 2 : Les symptômes les moins fréquents rapportés par nos malades :

Symptômes	Fréquence
Distension abdominale	15%
Douleur osseuse	5%
Fièvre	5%
Signes respiratoires (Dyspnée, Hémoptysie, Toux)	5%

C.L'examen clinique :

9 malades (45 %) avaient un bon état général avec un OMS de (0,1 et 2) alors que 11 malades (55 %) avaient un mauvais état général (un OMS \geq 3) (les grades OMS de l'état général). [Annexes II]

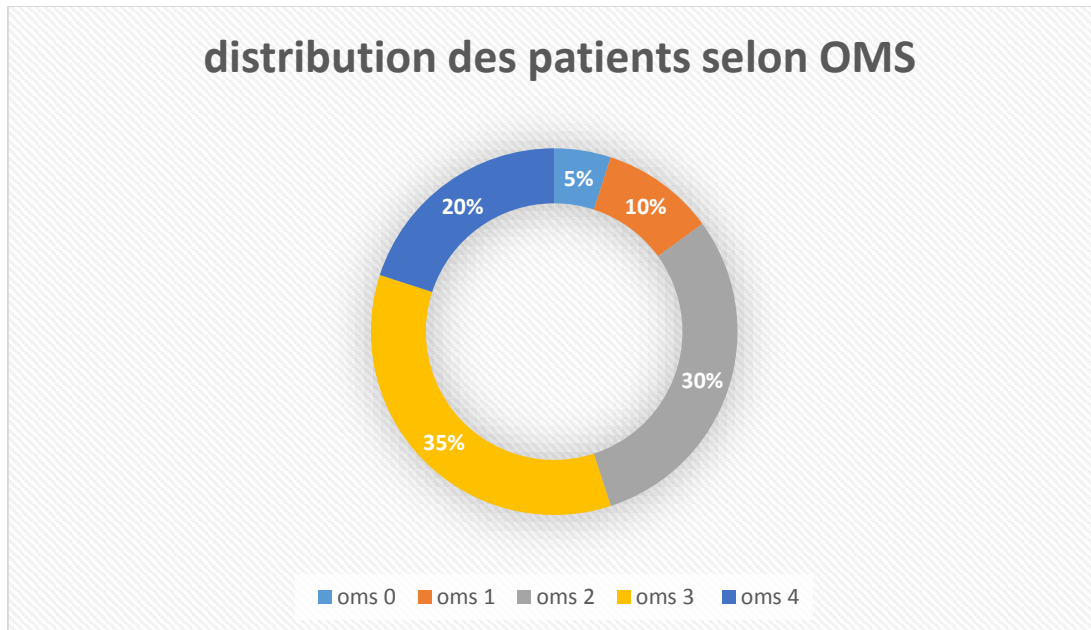


Figure 21 : Distribution des patients selon OMS

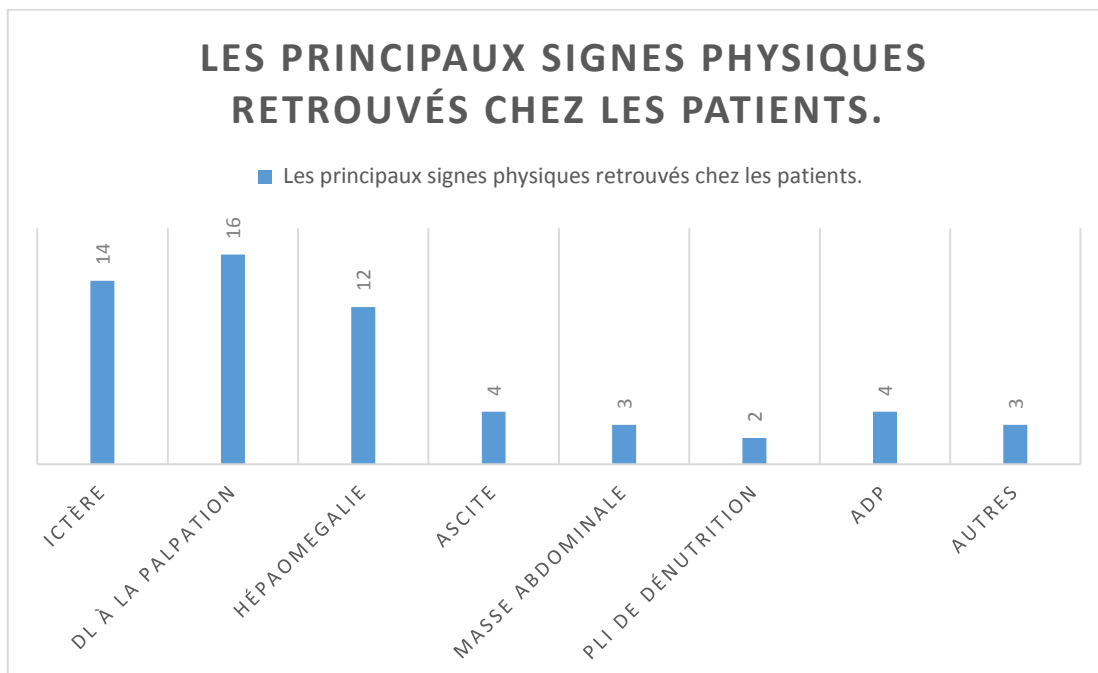


Figure 22 : Les principaux signes physiques retrouvés chez les patients

*ADP : adénopathie.

**autres* : œdème des membres inférieurs, hémiparésie droite, douleur à la palpation du rachis lombaire

III. Données paracliniques :

A. Bilan biologique :

La majorité de nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique de base, comprenant Une bilirubinémie, une NFS, une glycémie à jeun, un bilan inflammatoire et une protidémie (Albuminémie), dont les résultats sont schématisés.

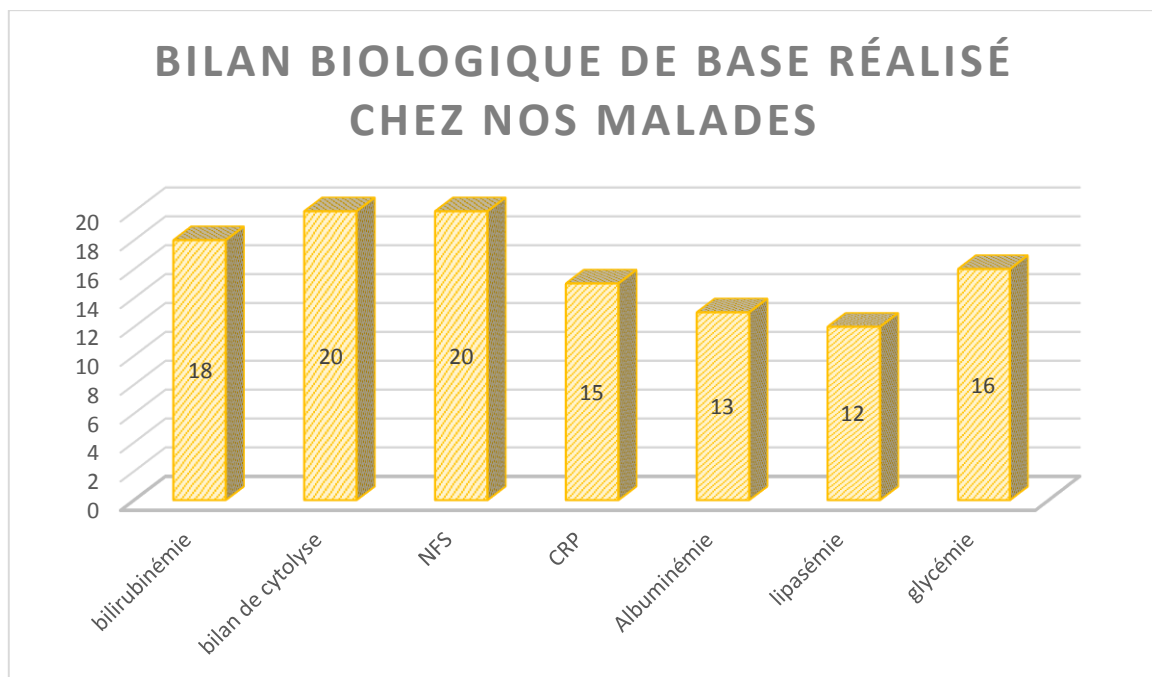


Figure 23 : Bilan biologique de base réalisé chez nos malades

NFS : Numération formule sanguine

CRP : protéine C réactive

Dans notre étude 14 malades soit 70% étaient anémiques, et 11 (55%) ont présenté Une hyper-bilirubinémie. Les différents grades d'anémie et d'hyper-bilirubinémie sont présentés En bas.

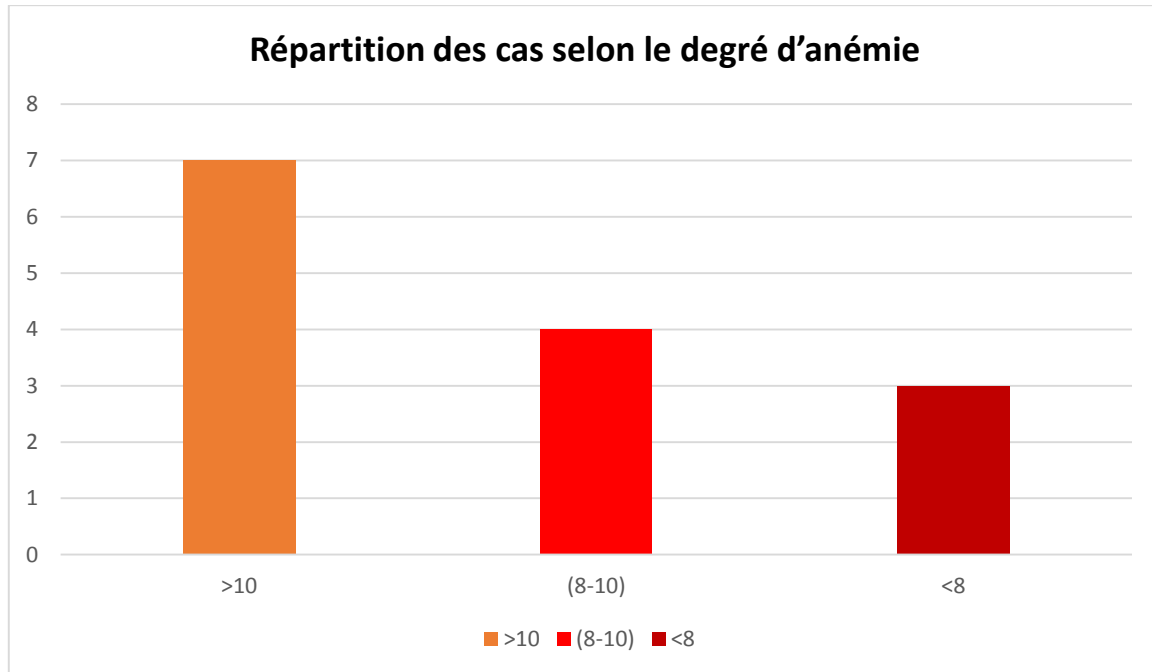


Figure 24 : Répartition des cas selon le degré d'anémie

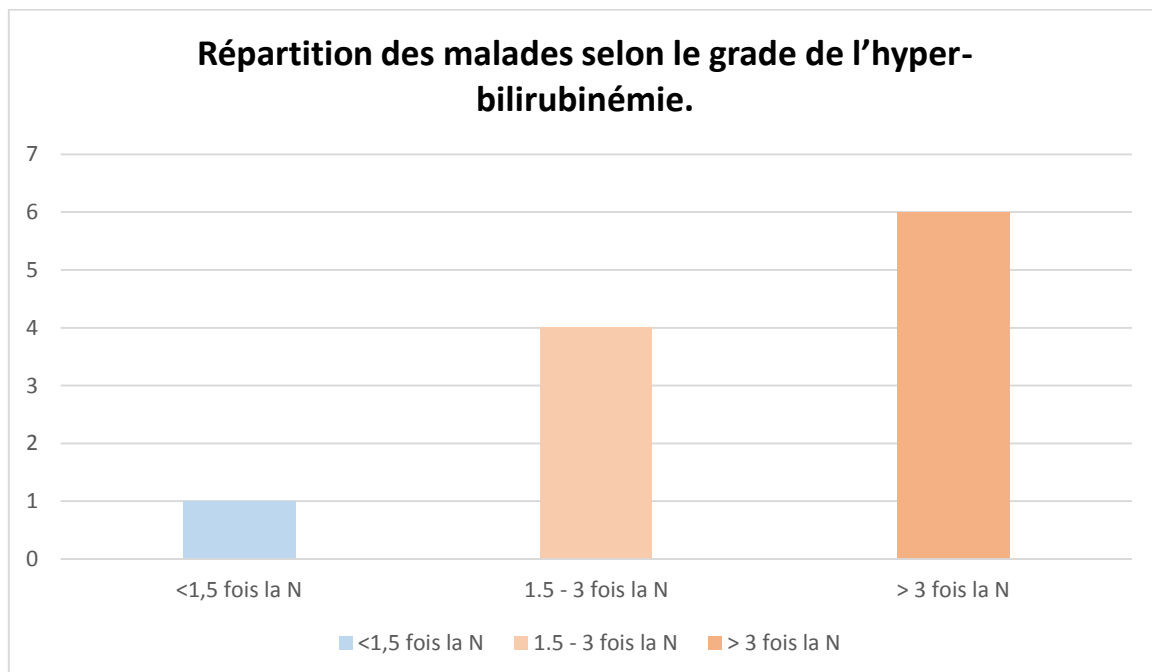


Figure 25 : Répartition des malades selon le grade de l'hyper bilirubinémie

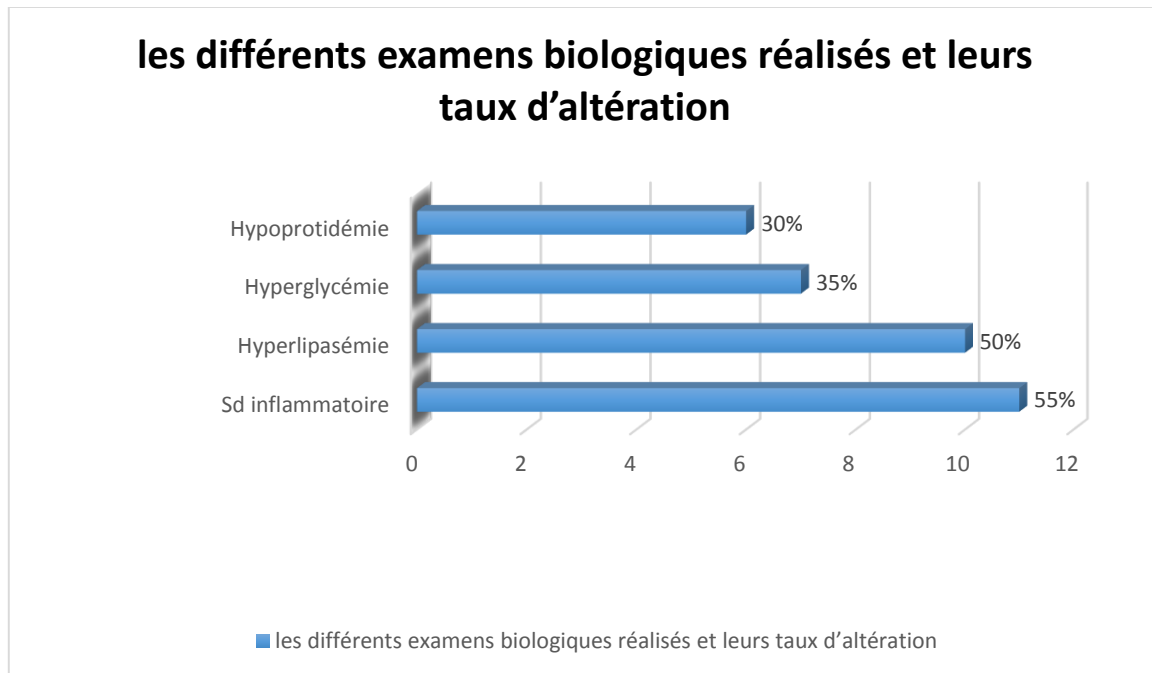


Figure 26 : Les différents examens biologiques réalisés et leurs taux d'altération

Par ailleurs les marqueurs tumoraux n'ont pas été réalisés systématiquement.

13 patients ont bénéficié d'un dosage du CA 19.9 qui était augmenté chez 11 Malades.

L'ACE, réalisé chez 8 malades, était élevé chez 5 malades.

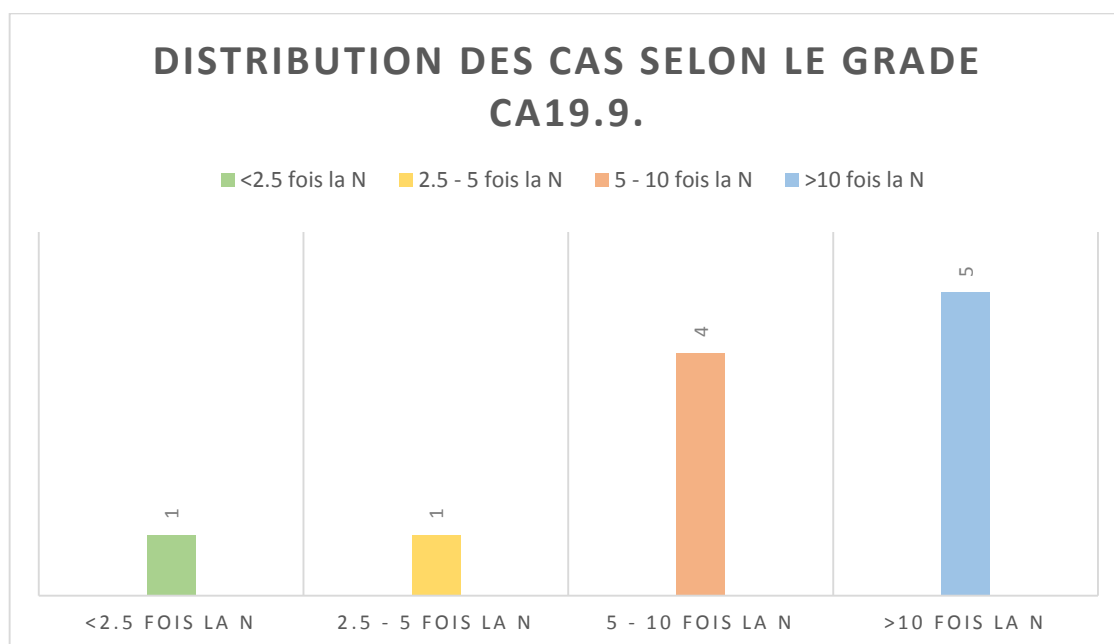


Figure 27 : Distribution des cas selon le grade CA19.9.

B. Bilan radiologique :

1. Echographie abdominale :

Elle a été réalisée chez 16 malades (80 %) et a décrit une lésion tumorale en faveur de la Malignité chez 14 patients (60 %).

Chez 10 patients l'échographie a permis de mettre en évidence une dilatation des voies biliaires intra et ou extra hépatiques.

Egalement l'échographie abdominale a permis de détecter : chez 20% des cas des métastases hépatiques et dans 5% des cas une ascite.

2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Tous nos patients (n=20) ont bénéficié d'un examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien chez qui il a confirmé la présence de tumeur pancréatique.

Elle a permis de préciser la taille, le siège, les rapports de la tumeur et la présence ou non de métastases.

Chez 20 patients, le siège de la tumeur était dans 60% au niveau de la tête (n=12), 20% au niveau du corps (n=4), 10% au niveau de l'isthme (n=2) et 10% au niveau de la queue (n=2).

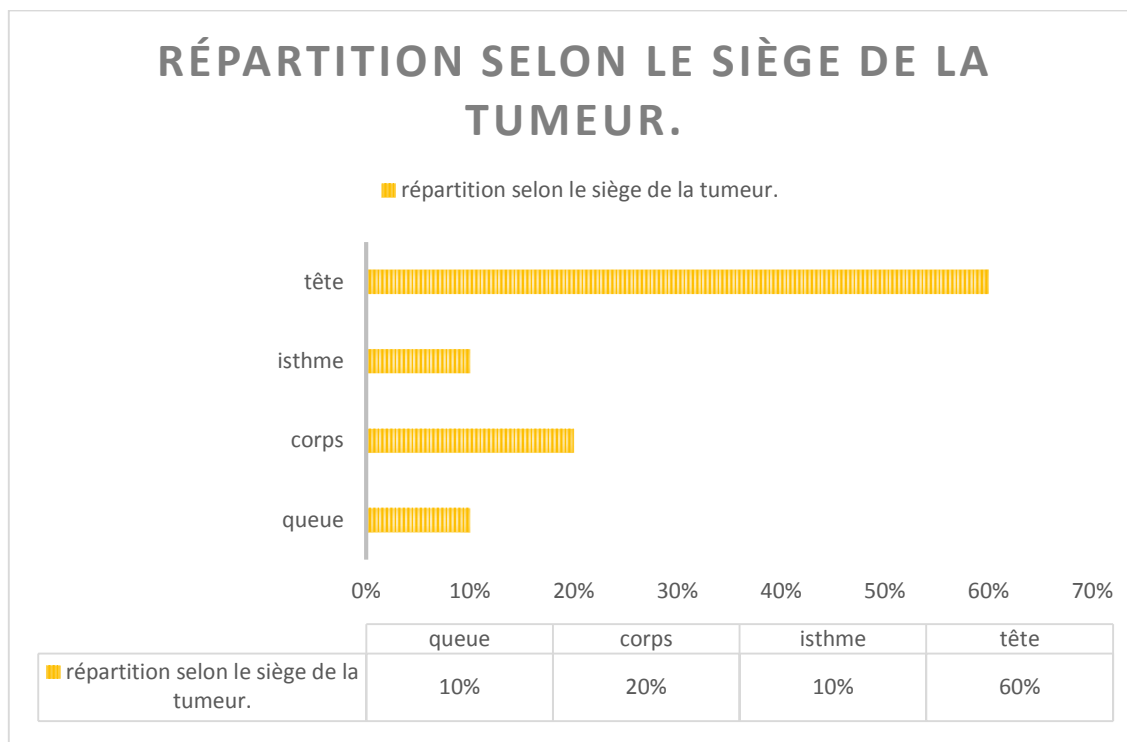


Figure 28 : Répartition des cas selon le siège de la tumeur

3. IRM abdominale :

Elle a été réalisée chez 6 patients (30%) et a décrit une masse tumorale suspecte de malignité chez 5 malades (25%).

4. Echo-endoscopie :

Elle a été réalisée chez 4 malades de la série soit 20% des cas, elle a permis d'individualiser la tumeur au niveau de la tête du pancréas avec une taille moyenne de 4 cm et de détecter une dilatation des voies biliaire.

5. Tomodensitométrie par émission de positons au FDG (PET scan) :

Réalisé chez un seul patient (5%) il a montré un hyper métabolisme pathologique de la queue de pancréas suspect d'un primitif à ce niveau, un épanchement péritonéale avec des nodules de carcinose également, présence d'adénopathies sus claviculaires et médiastinaux, et des lésions osseuses hyper métaboliques d'origine secondaire.

6. Angio-scanner :

Fait chez un seul malade (5%), objectivant une atteinte vasculaire de la veine porte, du tronc Veineux spléno-mésaraïque et de l'artère hépatique.

C. Anatomopathologique :

1. Méthodes de prélèvement :

L'examen histologique était réalisé dans la majorité des cas à la suite d'une biopsie. Les biopsies réalisées étaient en majeure partie d'origine pancréatique 50%.

Les métastases hépatiques biopsiées (radioguidé ou non) étaient à l'origine

De 30% du matériel prélevé. Les adénopathies profondes 5% et les nodules de carcinose 5%.

2. Les types histologiques :

Les tumeurs du pancréas retrouvées dans cette étude étaient dans 95% des adénocarcinomes et dans 5% un cystadénocarcinome.

Ces adénocarcinomes étaient répartis en adénocarcinomes bien Différenciés (60%), Adénocarcinomes moyennement différenciés (30%), adénocarcinomes peu différenciés (10%).

D. La stadification :

Dans notre étude Les tumeurs retrouvées chez les malades étaient tous des stades IV.

E. Métastases :

Les localisations métastatiques du cancer du pancréas chez nos malades étaient Principalement hépatique 60%, ganglionnaire 35%, carcinose péritonéale 15%, pulmonaire et osseuse avec 10% chacun.

Tableau 3 : Représentation des différents sites métastatiques.

Site métastatique	Nombre de patients	Pourcentage %
<i>Foie</i>	12	60%
<i>Ganglions</i>	7	35%
<i>Carcinose péritonéale</i>	3	15%
<i>Os</i>	2	10%
<i>Poumon</i>	2	10%
<i>Autres</i>	3	15%

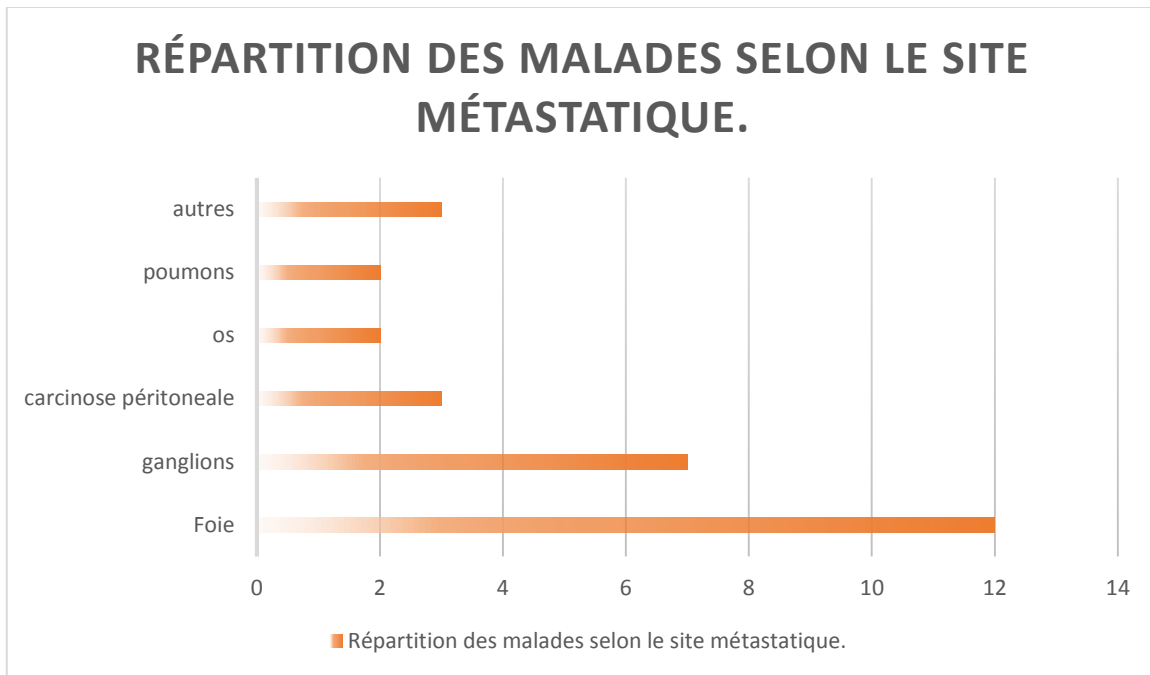


Figure 29 : Répartition des malades selon le site métastatique

IV. TRAITEMENTS :

A. Chirurgie :

Dans notre série aucun malade n'a bénéficié d'un traitement chirurgical vu que tous nos patients avaient des tumeurs métastatiques.

B. traitement palliatif :

1. endoscopique :

- drainage biliaire :

Un drainage biliaire endoscopique par pose de prothèse a été réalisé chez 6 malades ayant un ictère cholestatique symptomatique. L'évolution a été marquée par une amélioration clinique chez tous les malades.

- Traitement de la sténose duodénale :

C'est un traitement réservé pour des patients présentant une sténose duodénale et qui sont inopérables. Dans notre étude, seulement un malade a reçu un traitement de la sténose duodénale de l'ensemble de tous les patients soit 5%.

2. Chimiothérapie :

70% de nos patients (n=14) ont reçu une chimiothérapie palliative pour améliorer la qualité de vie et allonger la survie. Cette chimiothérapie est dite de première ligne (n'ayant pas été précédée par un autre traitement).

Les patients traités par une chimiothérapie palliative de première ligne et présentant toujours une progression tumorale et un état général conservé ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative dite de deuxième ligne.

Aucun patient n'a pu bénéficier d'un traitement au-delà de la 2ème ligne.

a) Chimiothérapie palliative de première ligne :

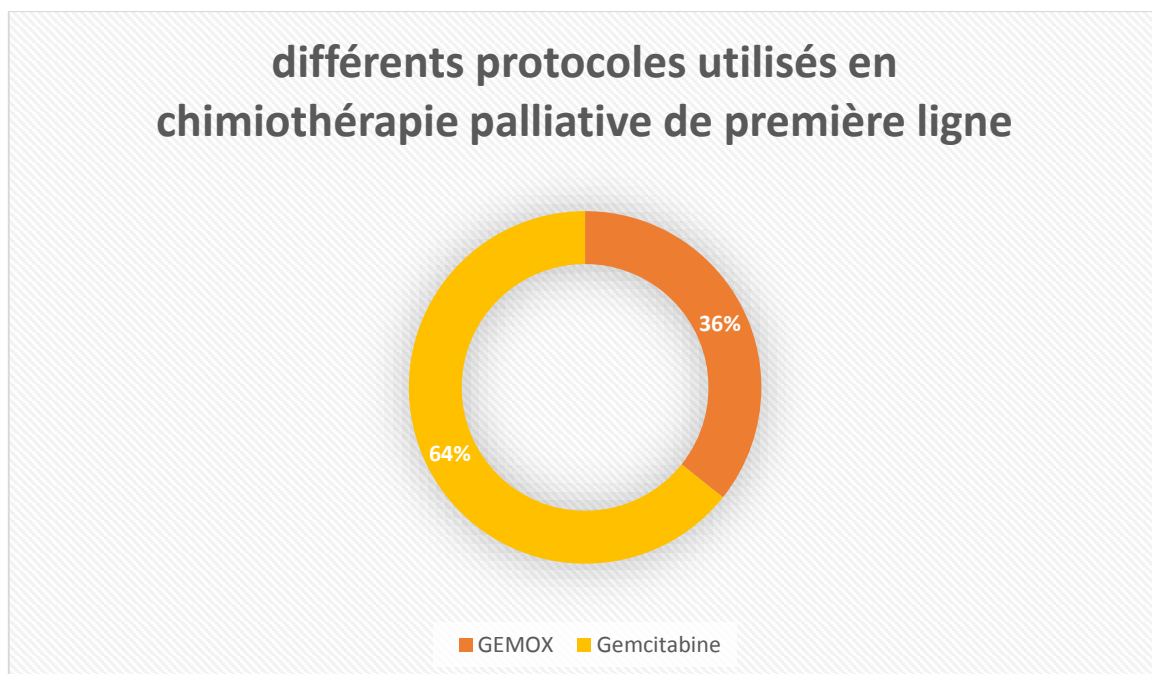


Figure 30 : différents protocoles utilisés en chimiothérapie palliative de première ligne

Gemox* : Gemcitabine-Oxaliplatine

Tableau 4 : toxicité rapportés par les patients traités par chimiothérapie palliative de première ligne.

Toxicité	GEMOX	Gemcitabine
Digestive	3	1
Hématologique	1	2
neurologique	-	3

b) chimiothérapie palliative de deuxième ligne :

Seulement 5 patients ont bénéficié d'un protocole de chimiothérapie de deuxième ligne.

Le protocole utilisé était à base de FOLFIRI chez 3 patients tandis que les deux autres patients ont bénéficié d'un protocole à base LV5FU2.

3. Soins de support :

(30%) de notre série (n=6) ont reçu uniquement les meilleurs soins de support du fait de leur état général altéré.

a. les supplémentations :

L'anémie ferriprive est pratiquement la seule maladie carencielle pour laquelle nos malades ont été traités. 70% est le pourcentage des malades anémiques, mais n'ayant pas tous reçus un traitement carenciel car seulement 40% des patients l'ont reçus vu que l'anémie n'était pas toujours d'allure carencielle. Dans 25% des cas l'anémie était d'origine inflammatoire.

b. Traitement de la douleur :

La majorité des patients étaient mis sous antalgiques en particulier des dérivés morphiniques (85% des cas). La corticothérapie à forte dose était administrée chez 10% des malades.

c. Traitement prophylactique :

30% de nos malades ont bénéficié d'un traitement protecteur contre l'ulcère gastrique à base d'IPP.

La plupart de nos malades ont bénéficié d'un traitement prophylactique contre les maladies thromboemboliques.

V. Survie

L'évaluation de ce paramètre n'a pu être effectuée que chez les malades que nous avons surveillé jusqu'à leur dernier rendez-vous de consultation ou après leur décès confirmé par leurs proches lorsque ces derniers ont été joignables.

Le taux de survie de nos patients porteurs de cancer du pancréas exocrine métastatique à un an était de 0%.

La survie globale médiane des patients était de 4 mois en moyenne avec des extrêmes d'une semaine et de 9 mois.

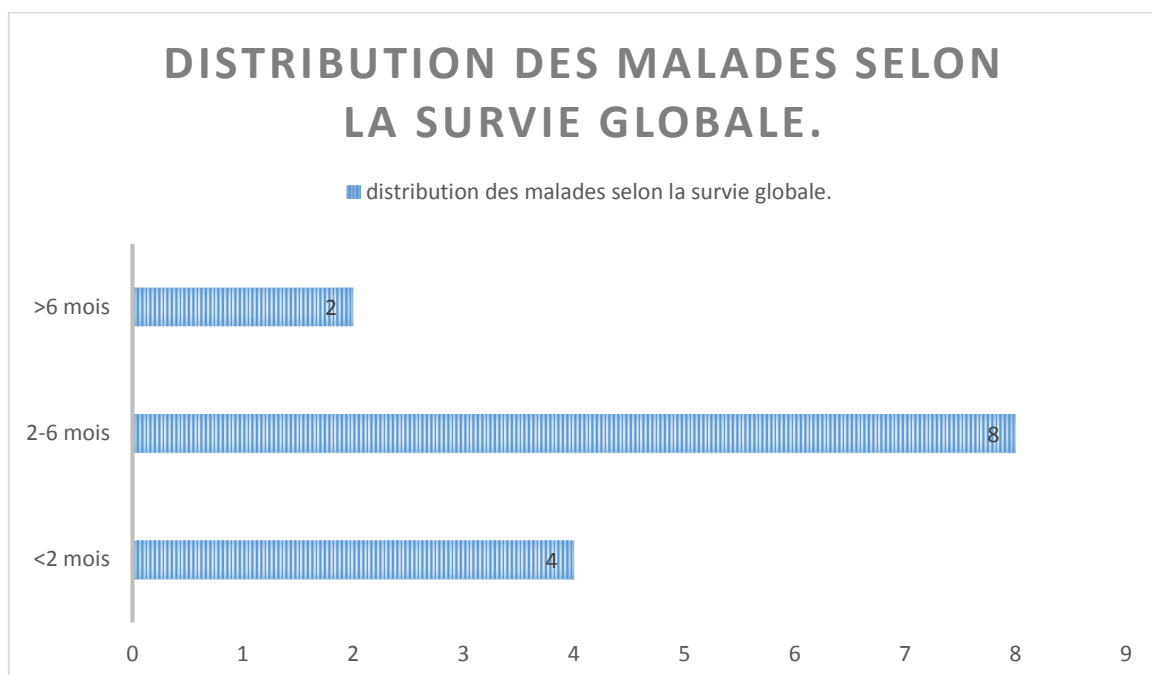


Figure 31 : Distribution des malades selon la survie globale

DISCUSSION

A la lumière de cette étude concernant 20 cas de cancer du pancréas exocrine métastatique nous constatons des particularités dans notre série aussi bien sur le plan épidémiologique, clinique, paraclinique que thérapeutique.

I. Données épidémiologiques :

A. L'incidence :

Le cancer du pancréas, 12ème cancer classé au monde, se place au cinquième rang des cancers digestifs. Son incidence varie d'une région à l'autre et selon les populations.

En 2018, 458 918 nouveaux cas de cancer du pancréas ont été enregistrés dans le monde entier, représentant 2,5 % de tous les cancers. 243.033 sont des hommes et 215. 885 sont des femmes.

L'incidence la plus élevée était en Europe (7,7 pour 100 000 habitants) et en Amérique du Nord (7,6 pour 100 000 habitants), suivie de l'Océanie (6,4 pour 100 000 habitants).

Le taux le plus bas a été observé en Afrique avec une incidence estimée à 2,2 pour 100 000 habitants.

Le taux le plus élevé est noté en (Hongrie : 10,8), et le taux le plus bas en (Guinée : 0,35) [11].

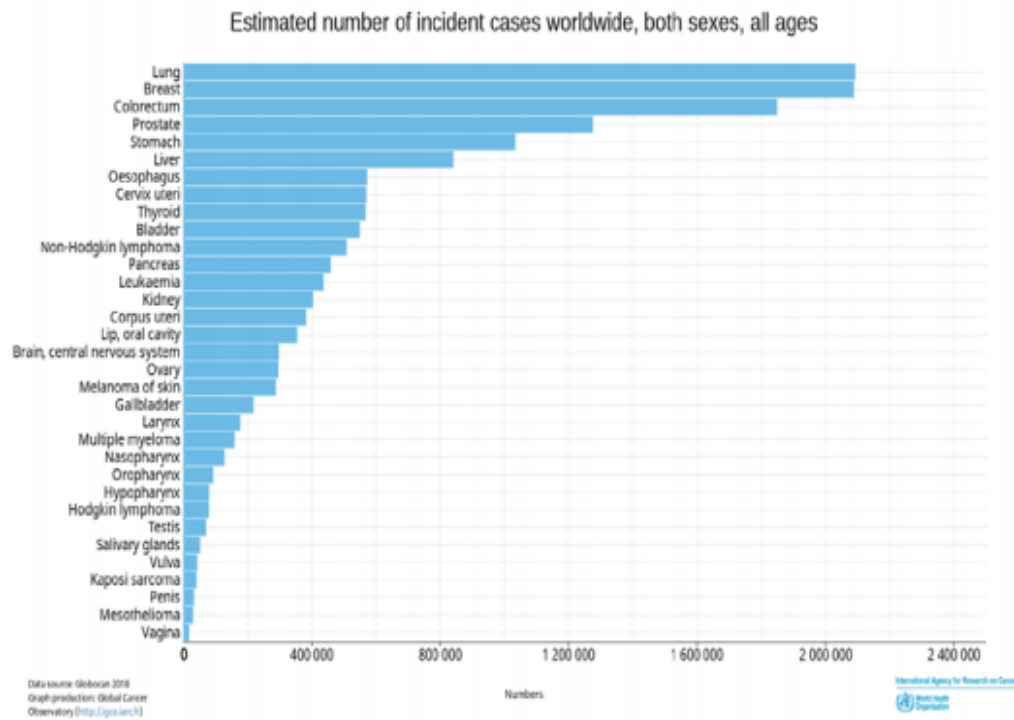


Figure 32: nombre estimé d'incidents de cancer dans le monde

Au Maroc (selon les registres des cancers), à Rabat le cancer du pancréas se place au Troisième rang des cancers digestifs [12], alors qu'à Casablanca il se place au 4ème rang des Cancers digestifs avec une incidence de 1.26% chez l'homme et 0,94% chez la femme [13].

L'incidence du cancer du pancréas au Maroc reste plus faible que celle des pays développés, et Se rapproche de celle des pays du Maghreb.

Tableau 5 : Cancer du pancréas : Comparaison avec d'autres registres [14] [15].

Pays	Incidence
Algérie, Alger (2015)	2.4%
Maroc, Rabat (2005)	2.3%
Tunisie, Nord (2004–2006)	–
Maroc, Casablanca (2008–2012)	1.08%

Notre série comporte 20 patients atteints de cancer du pancréas avec une moyenne de 5 malades par an et des extrêmes de 3 et 6 malades par an.

B. Le sexe :

En Europe, on estime qu'un homme sur 100 et une femme sur 150 développent un cancer du pancréas à un moment donné de leur vie (16).

En France, la prédominance masculine est noté par tous les auteurs, ce cancer est plus fréquent chez l'homme avec un sexe ratio de 1,6 (17). Le taux d'incidence en 2005 était de 7,7 pour 100 000 habitants chez l'homme et 4,7 pour 100 000 Chez la femme. L'incidence a augmenté ces dernières années particulièrement chez La femme (18).

Notre série comporte 12 hommes et 8 femmes avec un sexe ratio 1.5, ce chiffre se rapproche avec les données des pays occidentaux et ceux des registres nationaux qui notent une nette prédominance masculine.

C. Âge :

Le cancer du pancréas est typiquement une maladie des personnes âgées. Il est extrêmement rare avant l'âge de 30 ans, et 90 % des patients nouvellement diagnostiqués sont âgés de plus de 55 ans, la majorité d'entre eux étant âgés de plus de 70 et 80 ans.

L'âge varie d'un pays à l'autre. En Inde, par exemple, il y a un pic d'incidence pendant la 6ème décennie alors qu'aux États-Unis, le pic est pendant la septième décennie [19,20].

Dans notre étude, l'âge est présenté probablement comme un facteur de risque du cancer du pancréas vu que l'âge moyen était de 62.5 ans ainsi que la majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de plus de 60 ans soit 65% des malades.

D. Le terrain :**➤ Tabac :**

La consommation du tabac et du tabac sans fumée est classée par l'IARC (International Agency For Research On Cancer) comme élément causal du cancer pancréatique (relation cause effets par une étude cohorte). On estime que 29% des cancers du pancréas au Royaume-Uni sont lié au tabac et au tabagisme(21).

Le tabac paraît un facteur de risque important dans le développement du cancer du pancréas selon notre étude, 35% des patients étaient tabagiques, c'est un facteur de risque proprement lié au sexe masculin vu la culture et les traditions relatives au Maroc.

➤ Diabète

Le risque du cancer du pancréas est environ deux fois plus élevé chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques, les méta-analyses ont montré que le diabète peut être une cause ou une manifestation précoce du cancer du pancréas et ce risque varie en fonction du traitement retenu chez le patient (traitement et la gravité du diabète) [22]. Le risque du cancer du pancréas peut être inférieur chez les utilisateurs de metformine versus non utilisateurs. Une méta-analyse a montré que le risque du cancer du pancréas peut être inférieur chez les utilisateurs d'insuline par rapport aux non-utilisateurs. Le risque du cancer de pancréas à court terme est plus élevé chez les patients traités par les sulfonilurés et aucun risque n'a été lié à l'usage thiazolidinediones. Le risque de cancer du pancréas est 58% plus élevé chez les femmes présentant un syndrome métabolique (caractérisé par la surcharge pondérale / obésité, l'utilisation d'insuline inefficace (résistance à l'insuline), le diabète et l'hypertension), par rapport à la population générale, le risque du cancer du pancréas n'augmente pas à l'association du diabète au syndrome métabolique chez le sexe masculin [22].

Dans notre étude le diabète était présent chez 40% des malades, trois cas étaient sous ADO et les autres sous insuline.

➤ **Alcool :**

Le risque du cancer du pancréas est 22% plus élevé chez les personnes qui consomment trois boissons alcoolisées ou plus par jour, et 60% plus élevé chez les personnes qui consomment cinq boissons alcoolisées ou plus par jour, par rapport à ceux qui consomment moins d'une boisson alcoolisée par jour. L'association a peu varié selon le sexe [21].

Dans notre étude, la consommation de l'alcool a été rapportée chez 15% des patients, de même que le tabac et la consommation de l'alcool étaient proprement liés à l'homme dans cette étude. La consommation de l'alcool dans cette étude n'a pas été quantifiée chez les patients consommateurs.

➤ **Pancréatite :**

Le risque du cancer du pancréas est presque trois fois plus élevé chez les personnes atteintes de pancréatite chronique, par rapport à des témoins sains, une analyse a montré que le risque du cancer du pancréas est plus élevé après le diagnostic de la pancréatite, ceci peut probablement en raison de l'intensification des activités d'enquête dans cette période et / ou erreur de diagnostic initiale prenant la pancréatite pour cancer du pancréas. Le risque du cancer du pancréas est augmenté de plus de 50 fois chez les personnes atteintes de pancréatite héréditaire. Cette maladie rare, différente des pancréatites communes, est caractérisée par le développement d'épisodes récurrents de pancréatite chronique grave commençant dès la jeunesse. La pancréatite héréditaire est due à une mutation affectant le gène du trypsinogène PRSS1 [22].

Quand à notre étude, la pancréatite n'a été retrouvée chez aucun malade, ce qui est discordant avec les données cites ci-dessus.

➤ **Les cholécystectomisés :**

Dans notre étude représentaient 15% de l'ensemble des cas étudiés et les malades de sexe féminin ayant eu une cholécystectomie représentaient 100% de l'ensemble de ces malades.

➤ **Le surpoids et l'obésité:**

L'obésité en particulier l'obésité androïde ou abdominale est considérée par l'IARC comme cause très probable de ce cancer .On estime que 12% des cancers du pancréas au Royaume-Uni sont liés au surpoids et à l'obésité.

Le risque du cancer augmente de 10% par 5 unités d'augmentation de l'IMC, une méta-analyse a montré que le risque du cancer du pancréas augmente de 11% avec l'augmentation du tour de taille par 10cm, et augmente de 19% pour 0,1 unité de taille-hanches. Les estimations montrent qu'environ 19% des cas de cancer du pancréas aux Etats-Unis peut être évité en ayant un poids et un IMC correctes [22].

Dans notre étude l'obésité était présente chez 5% des malades porteurs d'un cancer du pancréas soit une seul femme.

II. Données cliniques :

A. Délai de consultation :

C'est le délai écoulé entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic du cancer, il est différent d'une série à une autre. Ce délai est allongé car la maladie évolue en silence, la plupart des patients ne présentant aucun symptôme qu'aux stades plus avancés.

Dans notre étude, le délai moyen était de 8.8 mois, ce retard de consultation peut être expliqué par l'évolution discrète de la maladie au stade précoce, l'automédication, la difficulté d'accès aux structures médicales spécialisées et aux examens radiologiques et endoscopiques.

B. Signes fonctionnels :

Le cancer du pancréas est souvent de diagnostic tardif : les symptômes n'apparaissent généralement que lorsque la tumeur a dépassé le pancréas ou est devenue métastatique.

➤ Amaigrissement :

Notre série se caractérise aussi par le taux élevé d'amaigrissement, il a été retrouvé chez 75 % des patients, toutefois il n'était pas chiffré dans tous les cas. Le stade tardif et évolué de la maladie de nos patients pourrait expliquer la présence de cette perte de poids. Cet amaigrissement a été retrouvé dans une étude de l'équipe de l'hôpital de Tenon comme facteur pronostic quand il est supérieur à 10 kg. (23)

➤ L'ictère :

Sur le plan clinique, notre série se caractérise par le taux élevé d'ictère, présent chez 70% des malades. Il présente le premier motif de consultation chez 60% de nos malades.

Il est lié à l'obstruction de la voie biliaire principale. Il associe à la coloration jaune des téguments, des urines foncées, des selles décolorées et un prurit.

➤ Les épigastralgies :

Elles irradient fréquemment dans le dos, sont majorées par l'alimentation et la position allongée et soulagées par la position penché en avant. Elles sont dues à l'envahissement par la tumeur du plexus nerveux cœliaque.

Dans notre série elle était présente chez 60% des malades, et représentait le deuxième motif de consultation dans notre étude (30 %), résultats discordant avec la littérature qui retrouve un taux de 75 à 90%. (24)

Dans l'étude de Baumel et Huguier on retrouve la douleur comme facteur pronostic des cancers du pancréas avancés, elle était associée à un plus mauvais pronostic de survie. L'équipe du Memorial Sloan Hôpital à New York, a retrouvé que la présence de douleur abdominale était en rapport avec un mauvais pronostic même en

présence d'une tumeur résecable, et que les patients « douloureux » avaient un plus grand risque de récurrence que ceux qui ne sont pas algiques. (23)

C. L'examen clinique :

L'examen clinique recherche un ictère, une masse abdominale, une grosse vésicule palpable, une lésion de grattage, une altération d'état générale (AEG), des signes en faveur d'extension tumorale (hépatomégalie, ascite), et des signes en faveur d'hypertension portale. Parfois l'examen clinique peut être normal.

Nous avons retrouvé à l'examen clinique une masse abdominale chez 15% des malades, une AEG chez 55% des malades, une HMG chez 60% des malades, une ascite chez 20% des malades et une grosse vésicule palpable chez 1% des malades.

III. Données paracliniques :

A. Bilan biologique :

1. Exploration biologique standard :

Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire pouvait être présent. Dans les formes ictériques on peut retrouver une cholestase, une cytolyse et une baisse du taux de prothrombine (TP) [25].

Il peut exister une anémie, soit de type inflammatoire, soit par carence martiale en cas de l'envahissement duodénal.

Une hyperglycémie est fréquente, Une hypercalcémie par lyse osseuse secondaire à des mécanismes paranéoplasiques peut se rencontrer ainsi que des sécrétions hormonales ectopiques notamment GH (Growth hormone) et ACTH (Adenocorticotrophic hormone). (26.27.28)

Dans notre étude 14 malades soit 70% étaient anémiques, et 11 (55%) ont présenté Une hyper-bilirubinémie.

2. Marqueurs biologiques tumoraux :

Aucun marqueur tumoral ne s'est imposé dans le diagnostic des cancers du pancréas.

➤ **CA 19-9 :**

Le CA 19-9 peut affiner le diagnostic mais il reste de faible spécificité et sensibilité. [28,29] Ce dernier était au-dessus des valeurs normales chez 55% de nos malades (n=11). Il semblerait que la valeur sérique du CA 19-9 serait proportionnelle à la masse tumorale. Cependant dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la taille de la tumeur et la valeur du CA 19-9 : Une tumeur de 4 cm avait un taux de CA 19-9 à 2131 fois la normale et paradoxalement une tumeur à 10 cm avait un taux de CA 19-9 normal.

➤ **ACE :**

La sensibilité de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est de 25 à 60% mais sa spécificité est très faible. (30)

Dans notre série 40% des cas (n=8) ont bénéficié d'un dosage de l'ACE qui était augmenté chez 62.5%(n=5) des cas.

B. Bilan radiologique :

1. Echographie abdominale :

L'échographie reste l'examen d'imagerie de première intention dans le bilan d'un ictère ou d'une douleur abdominale mais en matière de cancer du pancréas elle reste une technique de débrouillage devant conduire à la réalisation d'un examen TDM. Sa sensibilité pour le diagnostic de cancer du pancréas est en effet insuffisante, variant entre 55 et 90% selon les auteurs [31,32). Ses principales limites sont les tumeurs de petite taille <2cm, les tumeurs du pancréas gauche et les limites classiques de l'échographie (obésité, interpositions digestives). Elle peut montrer des signes directs : une masse hypoéchogène, à contours flous, déformant ou non les contours de la glande.

Dans notre série nous avons retrouvé une lésion en faveur de malignité dans 60% des cas (n=14). Ce résultat est proche de celui de Landi T et al [33] qui avait retrouvé une tumeur du pancréas dans 70% des cas et de celui de Bengue et al [33] dans 68,8% des cas. Cependant les signes indirectes ont été retrouvés chez 50% de nos malades (n=10) ce qui est discordant avec les données de la littérature (20%) [34]. Il faudra donc s'efforcer de rechercher: Une dilatation du canal de Wirsung (> 3mm) en amont de la lésion, une dilatation de la voie biliaire principale associée à une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques en cas de tumeur céphalique une atrophie parenchymateuse d'amont.

Elle participe aussi au bilan d'extension locorégional. Parfois (cancer localement très avancé, métastases hépatiques), elle permet de détecter les métastases hépatiques et les adénopathies coeliomésentériques lorsque la taille de ces dernières dépasse 10mm (28). Dans notre série elle a permis de détecter dans 20% des cas des métastases hépatiques et 5% une ascite.

2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM est l'examen fondamental pour le diagnostic et le bilan d'extension du cancer du pancréas. (35-36-37-38)

Les signes directs à rechercher sont un syndrome de masse focale tissulaire, hypo dense ou parfois iso dense spontanément avec déformation des contours de la glande et classiquement moins rehaussée par le contraste que le parenchyme sain adjacent. Les signes indirects sont représentés par une dilatation bicanalaire signe évocateur du diagnostic d'adénocarcinome du pancréas, une atrophie parenchymateuse en amont de l'obstacle tumoral, une infiltration de la graisse péri-pancréatique à proximité de la tumeur. Il peut s'y associer des images kystiques liées à une pancréatite d'amont(28).

La TDM permet de mieux explorer la totalité de l'abdomen (en particulier le foie à la recherche de métastases) et diagnostiqué L'envahissement artériel et veineux avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 80 à 91 % et de 89 à 100 %.(39) Cependant il n'est pas suffisamment sensible pour diagnostiquer les tumeurs de moins de 12mm.

Dans notre étude, tous nos patients ont bénéficié d'un examen tomодensitométrique thoraco-abdomino-pelvien qui a confirmé la présence de tumeur pancréatique.

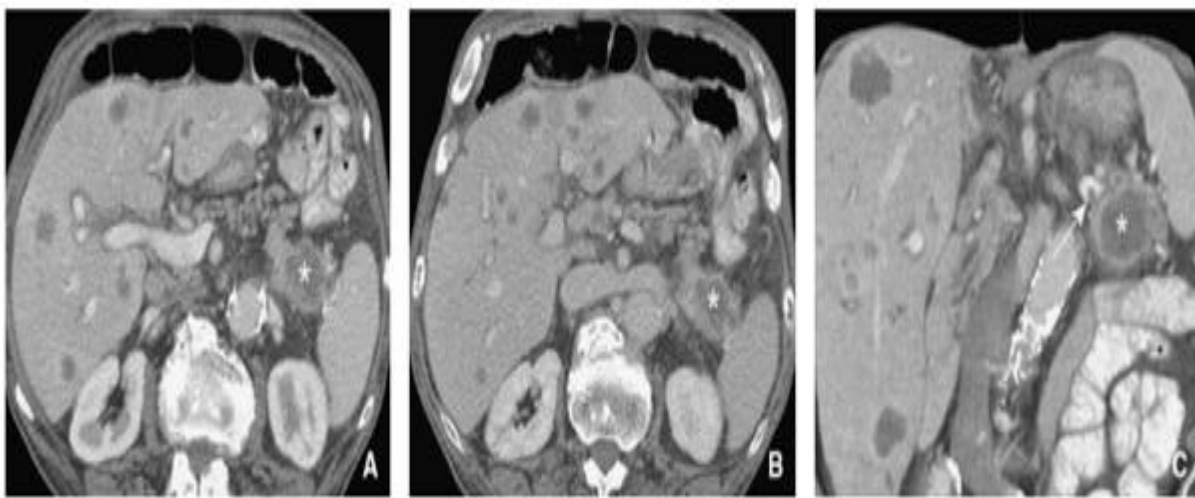


Figure 33 : tomодensitométrie bi phasique (A, B) d'un adénocarcinome canalaire de la queue du pancréas (astérisque)

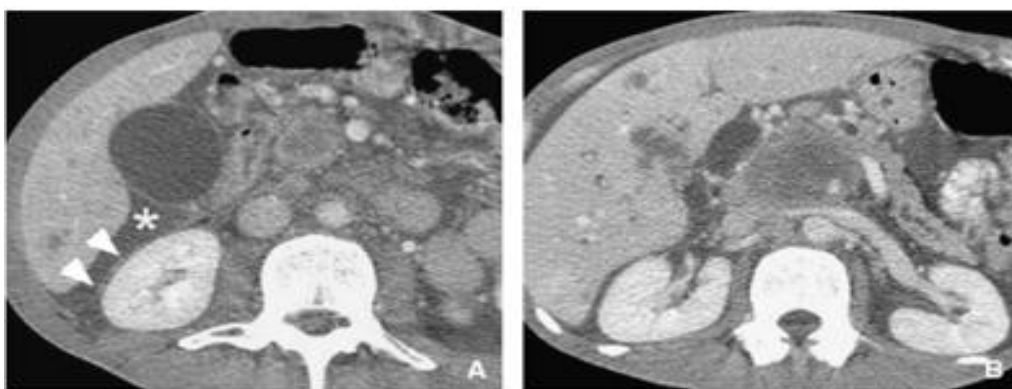


Figure 34 : tomодensitométrie a la phase hépatique d'un adénocarcinome de la tête du pancréas

3. *Echo-endoscopie :*

L'écho endoscopie a longtemps été considéré comme l'examen d'imagerie le plus précis pour établir le diagnostic et évaluer la résecabilité d'un cancer du pancréas (41-42-43-44).

Elle permet aussi un bilan d'extension locorégionale et plus précisément les rapports avec les vaisseaux mésentériques supérieurs, la veine porte et le tronc cœliaque.

Sa sensibilité, supérieure à 95 %, est indépendante de la taille de la tumeur [43,45]. Elle s'avère particulièrement performante dans le dépistage des petites tumeurs de <2cm et permet la réalisation de biopsies écho guidées.

L'aspect écho endoscopique typique d'un adénocarcinome du pancréas est celui d'une formation hypoéchogène, à limites irrégulières et d'écho structure grossière.

Elle a été réalisé chez 4 malades de la série soit 20% des cas, elle a permis d'individualiser la tumeur au niveau de la tête du pancréas avec une taille moyenne de 4 cm et de détecter une dilatation des voies biliaire.

4. *IRM abdominale :*

L'IRM ne fait pas partie du bilan systématique de diagnostic, d'extension et d'opérabilité des malades atteints de cancer du pancréas. Elle est réservée aux patients ayant une contre-indication à l'examen tomodensitométrique.

Elle a été réalisée chez 6 patients (30%) et a permis de visualiser la tumeur non vue à l'échographie et à la TDM abdominale chez un seul malade, chez qui la tumeur était inférieure à 2cm.

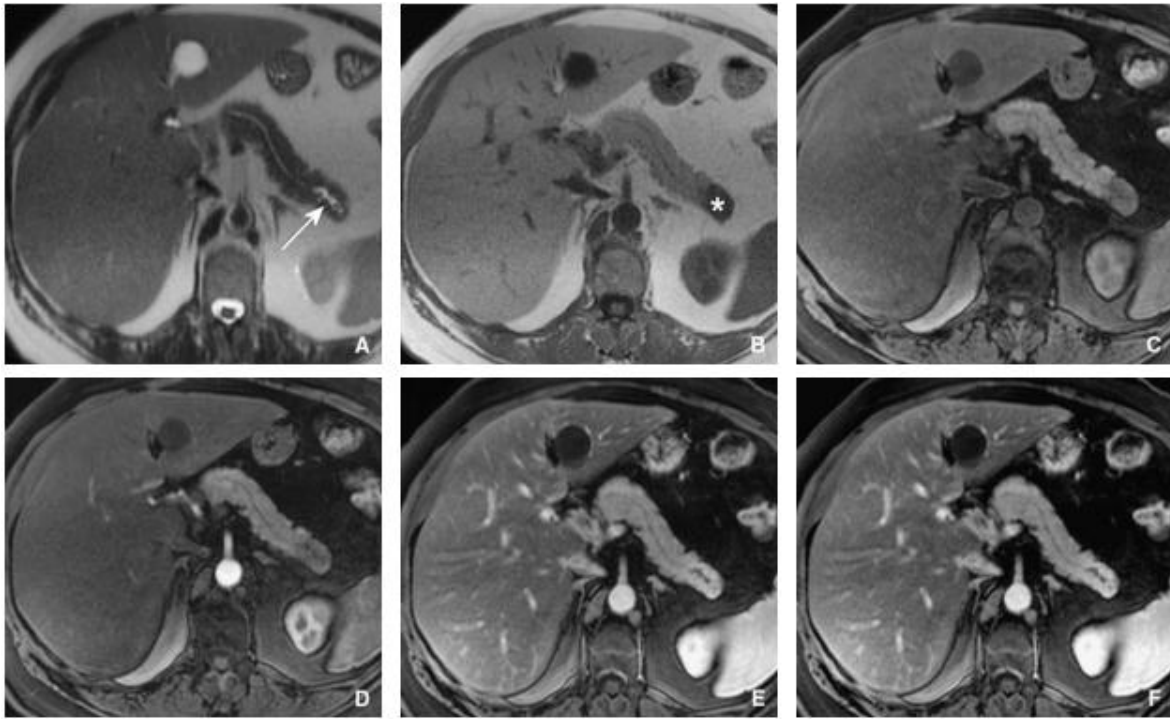


Figure 35 : Petit adénocarcinome canalaire du pancréas

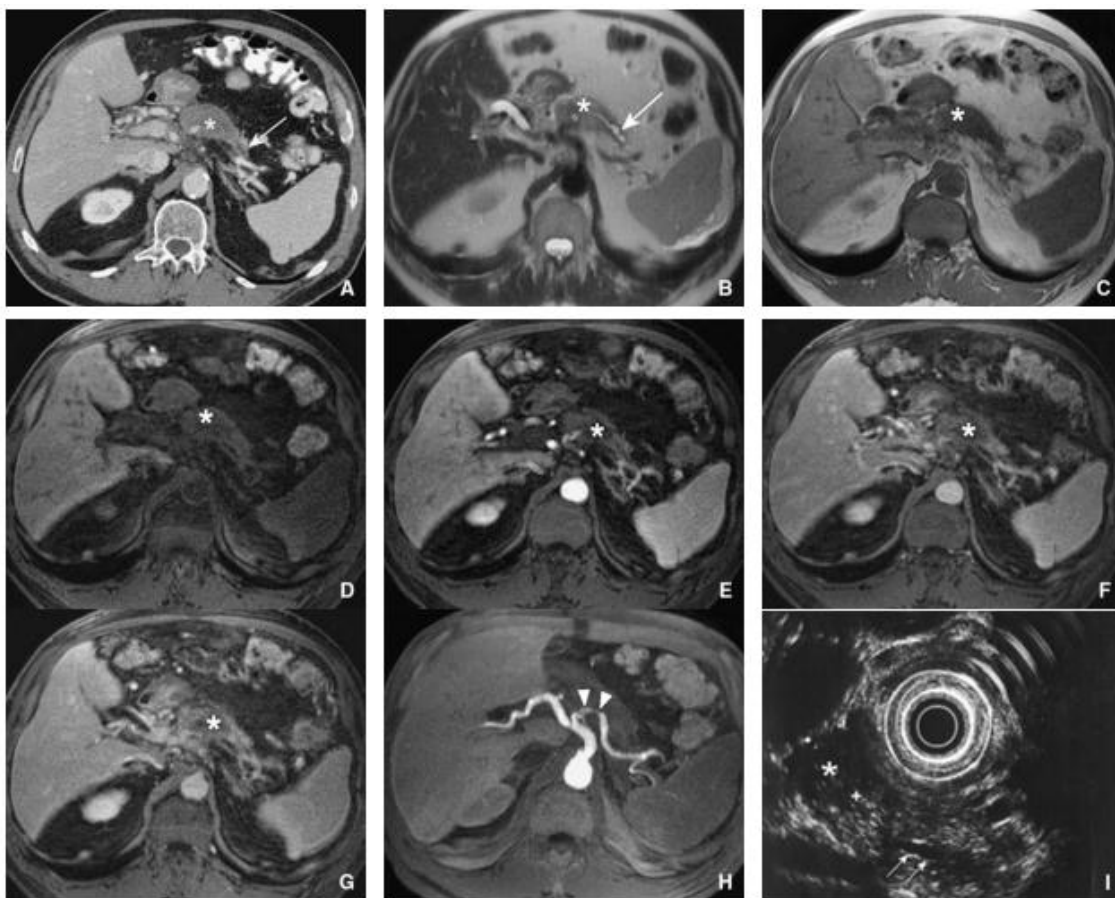


Figure 36 : Tomodensitométrie monophasique, imagerie par résonance magnétique et échocardiographie démontrant une tumeur du corps du pancréas.

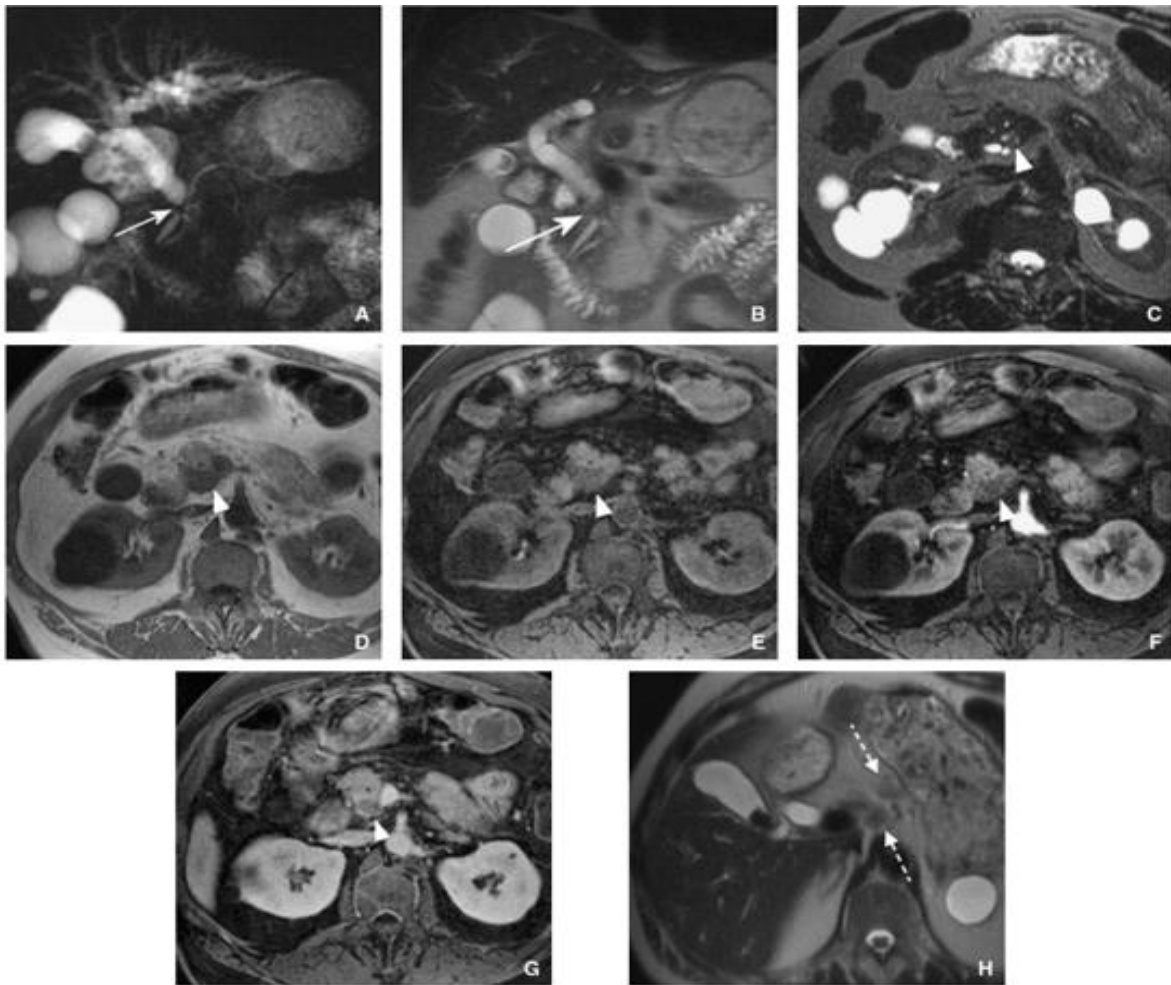


Figure 37 : La cholangiopancréatographie en projection (A) et en coupes (B) par imagerie par résonance magnétique démontre une dilatation des voies biliaires intra- et extrahépatiques.

5. PET-scan :

Elle visualise les tumeurs de plus de 10 mm de diamètre.

Sa spécificité pour différencier une tumeur d'un foyer inflammatoire de pancréatite chronique est très variable suivant les études (53 % à 93 %) [46].

Sa sensibilité est insuffisante pour le diagnostic de carcinose péritonéale (ce qui est discordant avec les résultats retrouvés dans notre étude) ou de petites métastases [47].

Réalisé chez un seul patient (5%) il a montré un hyper métabolisme pathologique de la queue de pancréas suspect d'un primitif à ce niveau, un épanchement péritonéale avec des nodules de carcinose également, présence d'adénopathies sus claviculaires et médiastinaux, et des lésions osseuses hyper métaboliques d'origine secondaire.

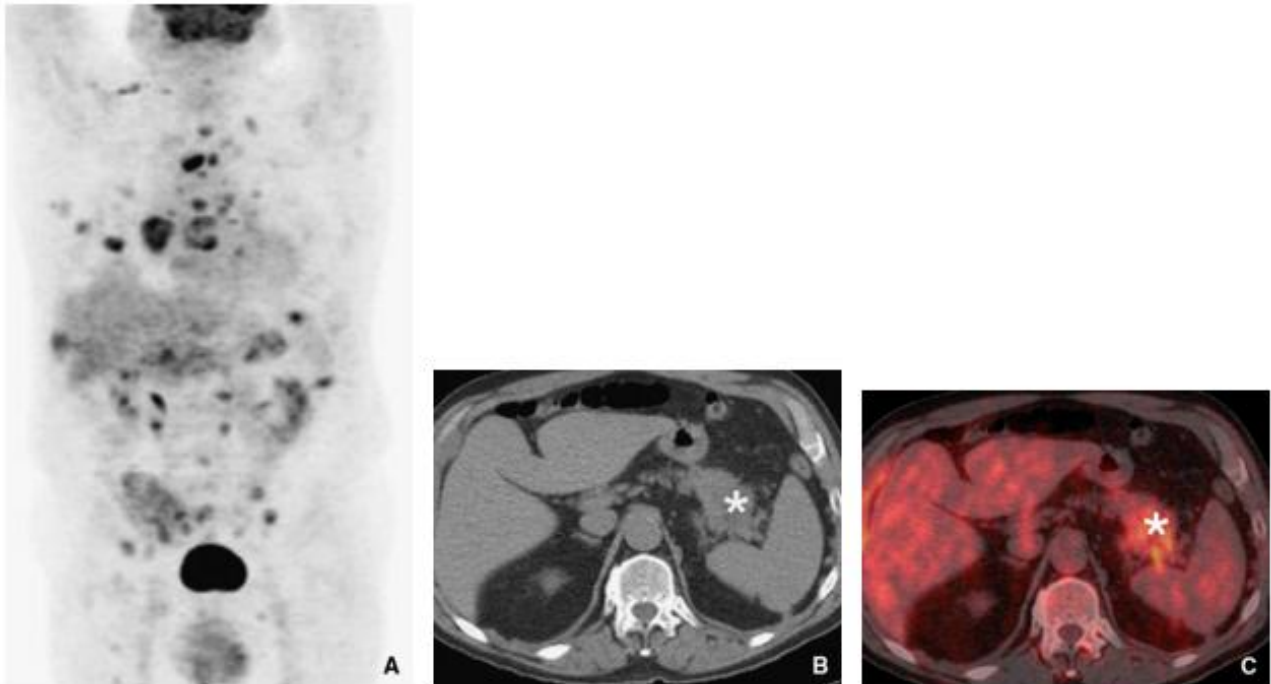


Figure 38 : Tomographie à émission de positrons (TEP) en projection du maximum d'intensité (A) chez un patient porteur d'une tumeur bronchique du lobe inférieur droit en dissémination diffuse. Les coupes tomodynamométriques (TDM) en contraste spontané (B) et la fusion TDM-TEP (C) démontrent une masse hypermétabolique de la queue du pancréas (astérisque), représentant une métastase intrapancréatique.

Tableau 6 : Intervalles de confiance à 95 % des valeurs diagnostiques des principaux examens d'imagerie dans la détection des tumeurs pancréatiques [66, 67, 68].

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
IRM	84 (78-89)	82 (67-92)
TDM	91 (86-94)	85 (76-91)
Échographie	76 (69-82)	75 (51-89)
Echographie avec contraste	87 (Ind)	94 (Ind)
échoendoscopie	77 (71-81)	92 (86-95)
TEP	90 (86-93)	76 (69-82)
TEP/TDM	90 (87-93)	76 (66-84)

IRM* : imagerie par résonance magnétique

TDM* : tomodensitométrie

TEP* : Tomographie par émission de positrons

Ind* : indéterminé.

Tableau 7 : Propriétés tissulaires des principaux composants des tumeurs pancréatiques par rapport au tissu sain en imagerie.

	TDM ^a	IRM ^a		Coefficient de diffusion	Échographie ^a	TEP ^a
		T1	T2			
Tissu tumoral	=/-	-	+	-	-	+++
Calcifications	+++	Variable	+++ Ombre acoustique	=		
Mucus	-	--	+++	++	- - - renforcement acoustique	-
Sang ^b	++	+++	+/-	++	+	-
Nécrose	-	-	++	++	- - - renforcement acoustique	-
Pancréatite	-	-	+	-	+/-	+
Fibrose	=	=/-	-	=	=	-

TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TEP : tomographie par émission de positrons.

- : structure en contraste négatif par rapport au tissu sain.

= : contraste tissulaire inchangé.

+ à +++ : structure de contraste positif d'intensité croissante par rapport au tissu sain.

^a En TDM, le contraste tissulaire s'exprime en termes de densité, en IRM en termes d'intensité de signal, en échographie en termes de réflectivité et en TEP en termes de métabolisme.

^b Se rapporte à un dépôt hémorragique subaigu.

6. Laparoscopie

La laparoscopie permet de détecter et de biopsier de petites métastases péritonéales et/ou hépatiques et de modifier la stratégie thérapeutique chez un nombre limité de patients avec tumeur supposée résécable à l'issue d'un bilan d'imagerie moderne et rigoureusement interprété (69).

Si elle n'est pas systématique, elle peut être discutée dans les cas suivants :

- avant la résection d'une volumineuse tumeur du corps ou de la queue,
- et/ou en cas de taux élevé de CA 19-9 (seuil > 130 à 400 U/mL),
- ou lorsqu'un traitement néoadjuvant ou d'induction est envisagé (70).

C. Diagnostic histologique :

Un diagnostic histologique doit être obtenu lorsqu'un traitement non chirurgical est envisagé, car 10 % des tumeurs malignes du pancréas ne sont pas exocrines et toutes les tumeurs du pancréas ne sont pas malignes.

Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de cancer et une 2ème tentative de biopsie doit être proposée avant d'envisager une surveillance.

Pour les cancers exocrines, les adénocarcinomes représentent 85 % des cas [48]. D'autres cancers sont moins fréquents : les cystadénocarcinomes, les TIPMP dégénérées et les lymphomes.

Dans notre série, tous nos patients avaient un adénocarcinome.

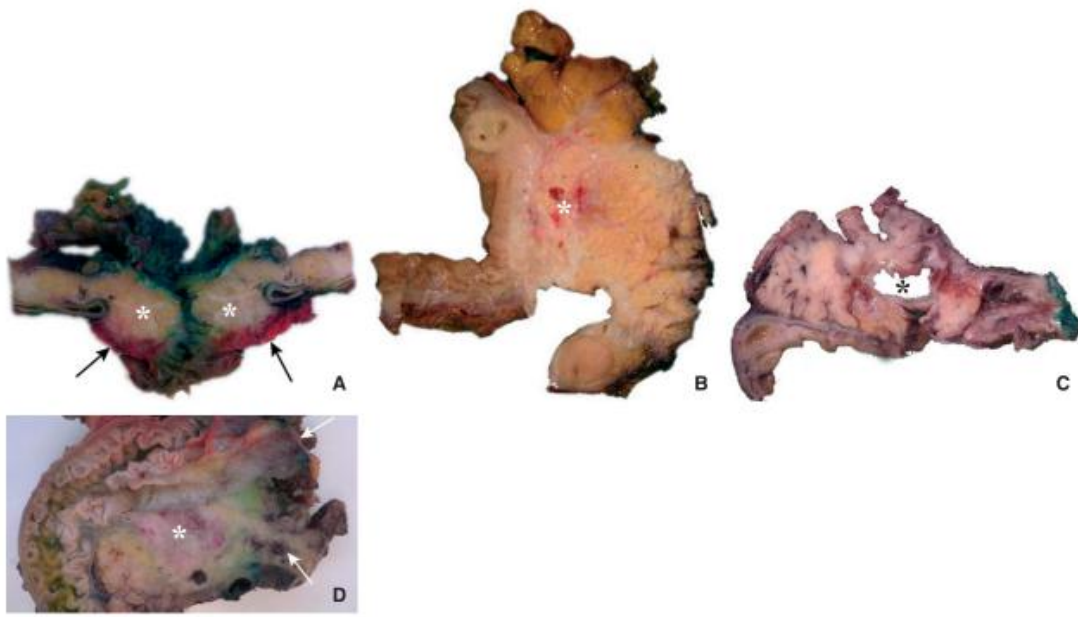


Figure 39 : aspects macroscopique des adénocarcinomes du pancréas

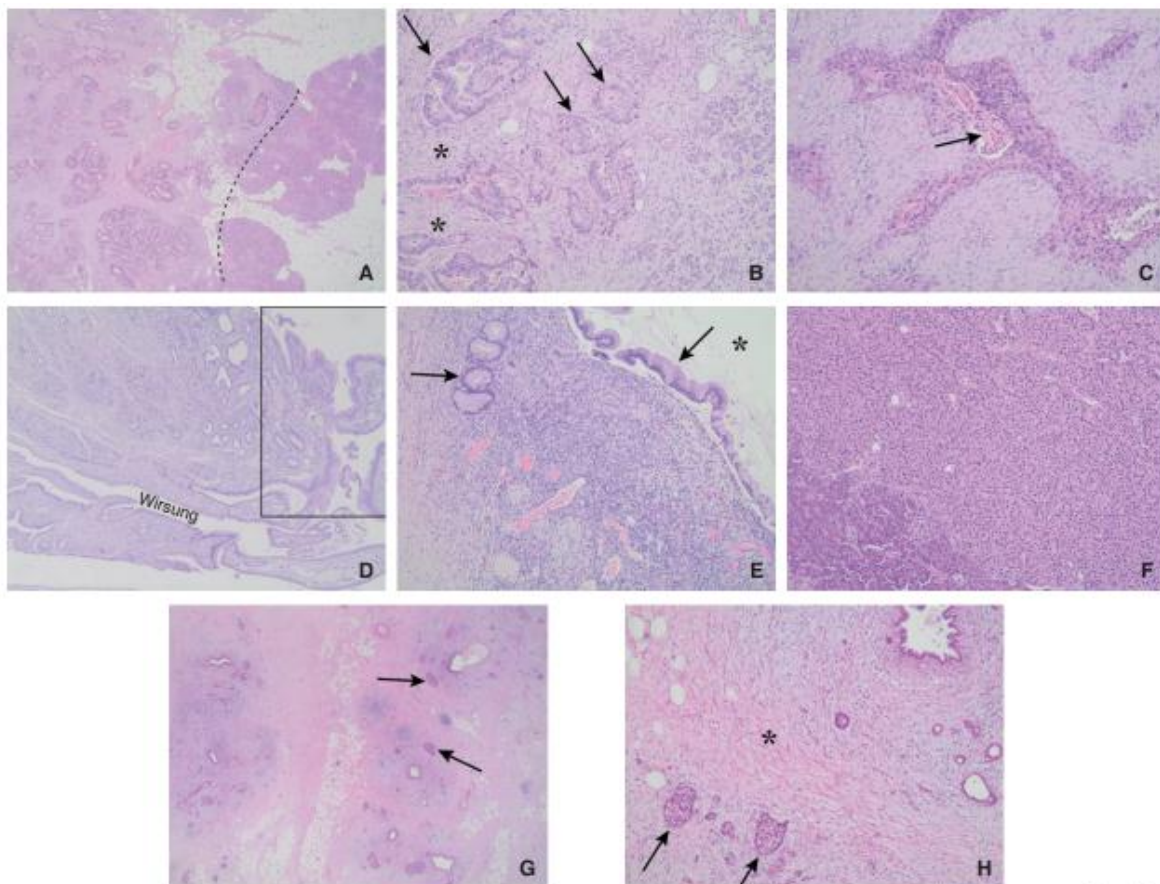


Figure 40 : aspects microscopique de différentes pathologies pancréatiques pouvant s'intégrer dans le diagnostic différentiel de l'adénocarcinome canalaire du pancréas

Tableau 8 : Types histologiques et fréquence relative des principales tumeurs du pancréas exocrine [71].

Tumeurs	pourcentage
Tumeurs d'origine canalaire	80%
Adénocarcinome canalaire	6%
Variantes de l'adénocarcinome canalaire	
Carcinome anaplasique	
Non différencié	
À grandes cellules pléiomorphes	
À cellules géantes de type ostéoclaste	
Adénocarcinome à cellules en bague à chaton	1%
Carcinome adénoquameux	4%
Carcinome mixte canalaire et endocrine	1%
Adénocarcinome microkystique	1%
Tumeur mucineuse kystique	1%
Tumeur papillaire mucineuse intracanaulaire	+/-3%
Tumeurs d'origine acinaire	
Adénocarcinome acinaire	+ /1%
Cystadénocarcinome papillaire	
Tumeurs d'histogenèse incertaine	
Pancréatoblastome	<1%
Tumeur pseudopapillaire	2%

D. Stadification :

La principale classification du cancer du pancréas repose sur la classification TNM AJCC 2017 (8ème version). Il s'agit d'une classification internationale permettant de proposer une prise en charge adaptée et reproductible à chaque stade de la maladie, et de définir un pronostic [49,50].

Tableau 9 – La classification TNM AJCC 2017 (8ème version)

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension	<i>Modifications par rapport à la 7^{ème} classification*</i>
<i>T1</i>	<i>Tumeur ≤ 2 cm</i> T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm T1c Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm	
<i>T2</i>	<i>Tumeur > 2 et ≤ 4 cm</i>	<i>Basée sur la taille et non pas sur l'invasion extra-pancréatique (avantage : plus objective, meilleure corrélation avec la survie)</i>
<i>T3</i>	<i>Tumeur > 4 cm</i>	
<i>T4</i>	Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune	Basée sur l'envahissement des artères et non pas la notion de résecabilité
Catégorie N	Adénopathies régionales (subdivision dans la nouvelle classification)	
<i>N0</i>	Pas de métastase ganglionnaire régionale	
<i>N1</i>	<i>1 à 3 ganglions régionaux métastatiques</i>	<i>Distinction N1/N2.</i>
<i>N2</i>	<i>≥ 4 ganglions régionaux métastatiques</i>	
Catégorie M	Métastases à distance (pas de changement)	
<i>M0</i>	Pas de métastase à distance	
<i>M1</i>	Présence de métastase(s) à distance	

*En italique : les modifications par rapport à l'édition précédente.

Tableau 10 – Synthèse des stades pTNM : La classification TNM AJCC 2017 (8ème version)

Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1-T3	N1	M0
Stade III	Tout T T4	N2 Tout N	M0 M0
Stage IV	Tout T	Tout N	M1

Dans notre étude Les tumeurs retrouvées chez les malades étaient toutes des stades IV.

E. Métastases :

L'adénocarcinome possède un tropisme important pour les gaines nerveuses au sein et au-delà de la glande, expliquant le fréquent envahissement de la graisse péripancréatique au stade de découverte. L'atteinte ganglionnaire à proximité ou à distance du pancréas est également précoce [51].

Les métastases extra-lymphatiques les plus fréquentes concernent le foie et le péritoine, le poumon étant l'organe extra-abdominal le plus souvent atteint [51]

Par ordre de fréquence, l'extension vasculaire arrive en tête (environ 40 %), suivie des métastases hépatiques (35 %) et péritonéales (15 %). [52,53]

L'extension locorégionale se fait au niveau de la voie biliaire principale, du tronc porte, de l'estomac, du duodénum, du mésocolon.

L'extension lymphatique se réalise d'abord au niveau péripancréatique puis le pédicule hépatique mésentérique supérieur et enfin cœliaque.

Les métastases viscérales touchent fréquemment le foie, le péritoine, les poumons et l'os. [54]

Les localisations métastatiques du cancer du pancréas chez nos malades étaient Principalement hépatique 60%, ganglionnaire 35%, carcinose péritonéale 15%, pulmonaire et osseuse avec 10% chacun.

F. Stadification pronostique

L'évaluation du patient (performance status [PS], état nutritionnel, comorbidités) est déterminante pour les possibilités thérapeutiques.

Les facteurs liés au patient et au volume tumoral métastatique jouent un rôle pronostique majeur.

L'altération de l'état général (PS ECOG \geq 2), un âge $>$ 65 ans, une albuminémie $<$ 35 g/L, une qualité de vie altérée, la présence de métastases synchrones et leur localisation hépatique, le nombre de sites métastatiques et un taux sérique élevé de CA 19-9 sont associés négativement à la survie (72).

IV. Prise en charge :

Les armes majeures du traitement des cancers utilisées contre le cancer du pancréas sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. En complément de ces traitements, il faut ajouter les techniques d'endoscopie digestive qui permettent de poser des prothèses.

Le but du traitement du cancer du pancréas est d'obtenir la guérison. Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible pour permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie.

La prise en charge thérapeutique des cancers du pancréas dépend du caractère résecable ou non de la tumeur. Les cancers résecables représentent seulement 10 à 20% des cancers du pancréas [55], alors que les cancers non résecables regroupent les cancers localement avancés (non métastatiques, mais non résecables) et les cancers métastasés, représentent 35% et 50% des cancers du pancréas respectivement.

Selon de nombreuses études, en présence d'un cancer du pancréas métastatique, on peut avoir recours aux options de traitement suivantes :

A. Chimiothérapie :

1. Chimiothérapie de première ligne

- La chimiothérapie par gemcitabine a été établie comme référence dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique en 1997, sur la base d'une étude de phase II randomisée ayant montré sa supériorité par rapport au 5-FU en termes de bénéfice clinique (74)
- Ensuite, de multiples études de phase II et III ont tenté d'améliorer les résultats de la gemcitabine, soit par modulation de sa pharmacocinétique, soit par association avec d'autres agents. Cependant, ni la perfusion de gemcitabine à un débit optimisé (fixed dose rate, FDR) (73), ni le CO-101, sa forme conjuguée à un lipide (75), n'ont montré de supériorité. Parallèlement, l'association à d'autres molécules de chimiothérapie ou de thérapies dites ciblées a aussi été décevante. Les résultats des méta-analyses regroupant ces essais ont montré que le bénéfice des doublets de chimiothérapie (en particulier, gemcitabine avec dérivés de platine ou capécitabine) était restreint aux patients en bon état général (PS 0-1) (76.77. 78.79.80). Les thérapies ciblées (notamment les anti-angiogéniques, les agents ciblant le récepteur de l'EGF, de l'IGF, les voies de Hedgehog et des MAP kinases) n'ont apporté aucun bénéfice de SG en association avec la gemcitabine versus gemcitabine seule, excepté pour l'association gemcitabine plus erlotinib, qui procurait un gain de SG statistiquement significatif mais cliniquement très modeste (< 1 mois) (81.82.83.84.85.86.87.88.89.90)

- L'inefficacité de l'erlotinib chez les patients ayant un adénocarcinome du pancréas localement avancé dans l'essai LAP07 est un argument supplémentaire contre son utilisation dans cette indication (91)
- En 2011, l'étude de phase III PRODIGE-4/ACCORD-11 a démontré la supériorité du schéma FOLFIRINOX par rapport à la gemcitabine (SG médiane : 11,1 contre 6,8 mois, $p < 0,001$) chez des patients âgés de moins de 75 ans avec PS 0-1 et taux de bilirubine $< 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) (92). Une plus grande fréquence d'événements indésirables a été observée dans le groupe FOLFIRINOX, dont 5,4% de patients ayant eu une neutropénie avec fièvre. Le FOLFIRINOX modifié (sans bolus de 5-FU +/- diminution de la dose d'irinotécan à 150 mg/m²) semble avoir un meilleur profil de tolérance et une efficacité maintenue au vu des études rétrospectives ultérieures (93). La place des stratégies de maintenance (allègement du FOLFIRINOX) après une période de contrôle tumoral, reste à préciser ; les résultats de l'étude de phase II randomisée PANOPTIMOX présentés à l'ASCO 2018 suggèrent que la maintenance par LV5FU2 après 4 mois de chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX pourrait être une option (94).
- En 2013, l'association de la gemcitabine au nab-paclitaxel a aussi montré une augmentation significative de la SG (médiane : 8,5 contre 6,7 mois, $p < 0,001$) en comparaison avec la gemcitabine seule dans l'étude de phase III MPACT (95).
- Il n'existe pas d'étude comparant directement ces deux associations ni de marqueur prédictif de réponse validé pour l'un ou l'autre de ces schémas.

2. Chimiothérapie de deuxième ligne

- Après progression sous une première ligne de chimiothérapie, la moitié environ des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas métastatique sont en mesure de recevoir une ou plusieurs ligne(s) ultérieure(s) (96). Seuls les patients restant dans un bon état général (PS ECOG 0-1) semblent en tirer un bénéfice.
- Après progression sous gemcitabine, les associations de 5-FU avec un platine (oxaliplatine ou cisplatine) ou l'irinotécan (forme standard ou nanoliposomale) ont été principalement étudiées (97. 98.99.100.101.102.103.104).
- L'association du nal-IRI (MM-398), avec le 5-FU et l'AF a montré une amélioration de la SG (médiane : 6,1 contre 4,2 mois, $p=0,012$) par rapport au 5-FU/AF seul dans une étude de phase III (NAPOLI-1) (102).
- Les données concernant l'association 5-FU et platine en deuxième ligne sont plus controversées : un essai de phase III randomisé (CONKO-003) avait montré une amélioration significative de la SG (médiane : 5,9 contre 3,3 mois, $p=0,010$) avec le schéma OFF (oxaliplatine, 5-FU, AF) par rapport au même schéma sans oxaliplatine (FF) (101). Ce bénéfice n'a pas été retrouvé avec le schéma FOLFOX6 modifié (mFOLFOX6) en comparaison avec le 5-FU/AF dans un autre essai de phase III (PANCREOX) (99). Cette absence de bénéfice pourrait s'expliquer par une toxicité plus marquée dans le bras mFOLFOX6 avec un plus grand nombre de patients sortis de l'étude en raison d'événements indésirables, et le recours plus fréquent à des lignes de traitement ultérieures après progression dans le bras 5-FU/AF.
- Les données concernant les traitements de deuxième ligne chez les patients atteints d'adénocarcinome du pancréas métastatique progressant sous FOLFIRINOX ou gemcitabine plus nab-paclitaxel sont limitées à des études rétrospectives (105; 106; 107).

Adénocarcinome du pancréas métastatique

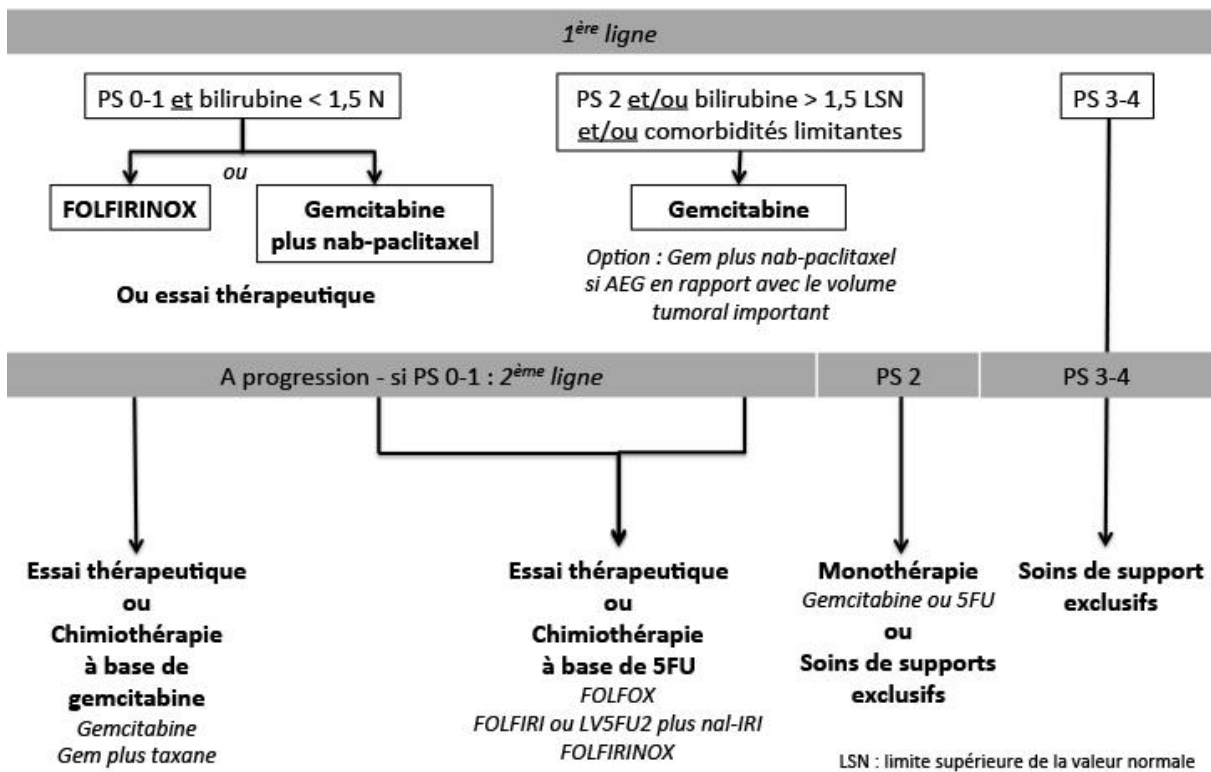


Figure 41 : Algorithme du Traitement pour adénocarcinome du pancréas métastatique

B. Traitement chirurgical et endoscopique :

- La chirurgie de dérivation n'a pas de place chez un patient asymptomatique.
- Un traitement endoscopique (prothèse biliaire et/ou duodénale) est à préférer chez les patients symptomatiques.
- En cas de découverte per-opératoire d'une contre-indication à un geste chirurgical curatif, il est licite, chez un patient ayant une sténose biliaire justifiant un drainage, de réaliser une anastomose cholédoco-duodénale, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco-jéjunale.
- La réalisation d'une gastro-jéjunostomie prophylactique pour mettre à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale ne semble pas justifiée.

- En cas d'obstruction digestive haute chez un patient non candidat à un geste chirurgical potentiellement curatif, un traitement endoscopique est à préférer en première intention (108).

C. Soins de support :

Les soins de support occupent une place centrale dans la prise en charge. Ils ont pour but d'améliorer la qualité de vie et la tolérance, et l'adhérence aux traitements anti-tumoraux.

Ils comprennent le traitement (109; 110):

- des obstructions biliaire et/ou digestive,
- de la douleur,
- des troubles anxieux et dépressifs,
- de la dénutrition et de la sarcopénie
- des complications thromboemboliques.

Une prévention primaire des complications thromboemboliques peut être indiquée chez les patients à haut risque selon le score de Khorana (111.112.113).

Par ailleurs, une irradiation hypofractionnée à visée antalgique ou hémostatique peut être envisagée en situation palliative.

Le bloc du plexus cœliaque guidé sous EE chez les patients atteints de douleur liée au cancer du pancréas non résécable peut être discuté en cas de douleurs réfractaires ou mal contrôlées par les traitements antalgiques standard en alternative à la radiothérapie à visée antalgique.

Dans notre série aucun malade n'a bénéficié d'un traitement chirurgical vu que tous nos patients avaient des tumeurs métastatiques.

Un drainage biliaire endoscopique par pose de prothèse a été réalisé chez 6 malades ayant un ictère cholestatique symptomatique. L'évolution a été marquée par une amélioration clinique chez tous les malades.

70% de nos patients (n=14) ont reçu une chimiothérapie palliative à base de gemcitabine pour améliorer la qualité de vie et allonger la survie.

25% de nos patients ont reçu une chimiothérapie de 2eme ligne.

(30%) de notre série (n=6) ont reçu uniquement les meilleurs soins de support du fait de leur état général altéré.

V. Survie :

Le pronostic est mauvais; le plus souvent le cancer est diagnostiqué au stade de métastases ou à un stade localement évolué. Sur l'ensemble des cancers du pancréas, la survie à 5 ans est inférieure à 3,5 %.

La médiane de survie des patients qui ont un cancer du pancréas métastatique est seulement de 4 mois [56]. Ces données de la littérature concordent avec les résultats de notre série. En effet, Le taux de survie à un an dans notre étude était de zéro avec une moyenne de survie de 4 mois.

CONCLUSION

A ce jour, le cancer du pancréas reste de pronostic très sombre malgré les progrès des traitements médicaux et chirurgicaux. Moins de 5% des patients porteurs d'un cancer du pancréas peuvent espérer une survie à 5 ans. Dans la plupart des cas il reste silencieux même à un stade avancé ou métastatique.

Dans le bilan initial, l'imagerie tient une place prépondérante et est surtout basée sur la TDM.

Le traitement ne s'est pas sensiblement amélioré au cours des dernières décennies et reste peu efficace sur la propagation de la tumeur et sur la durée de survie.

Pour les patients ayant un cancer du pancréas métastatique, la chimiothérapie, bien que modérément efficace, a démontré un effet palliatif.

La révolution de l'immunothérapie ne s'est malheureusement pas produite dans les tumeurs du pancréas, ceci probablement en raison d'une abondance de cellules immunitaires inhibitrices dans son stroma. L'intérêt d'explorer des alternatives thérapeutiques persiste, en particulier pour les patients atteints d'adénocarcinome du pancréas non résecable ou métastatique. Une approche multimodale pourrait être envisagée en vue d'améliorer le pronostic de ces patients. Des progrès dans la recherche fondamentale et clinique ouvrent la possibilité à de nouvelles modalités diagnostiques et thérapeutiques.

Les cellules adénocarcinomateuses du pancréas surexpriment les récepteurs de la neurotensine, qui pourraient être des cibles intéressantes en radiopharmaceutique. Des études à base d'analogues de la neurotensine ont été effectuées et ont démontré une efficacité sur des modèles murins. Une étude récente utilisant un antagoniste du récepteur de la neurotensine couplé à du 177-Lutécium a démontré une faisabilité et une réponse partielle chez des patients atteints de cancer du pancréas métastatique.

Le traitement de l'adénocarcinome du pancréas reste un défi et nécessite une approche multimodale et pluridisciplinaire. De nouvelles thérapies prometteuses sont explorées, mais des études prospectives sont encore nécessaires.

RESUME

Le Cancer du pancréas est une des tumeurs solides très agressive souvent découverte à un stade localement avancé ou métastatique, l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent avec environ 90% des cas d'atteinte maligne du pancréas.

Le cancer du pancréas représente 3% de tous les cancers et 10% des cancers digestifs et se caractérise par une gravité particulière et un pronostic extrêmement péjoratif. Dans la littérature, les taux de survie à 1 an et à 5 ans sont respectivement de 20% et moins de 5%, tandis que la médiane de survie des patients qui ont un cancer du pancréas métastatique est seulement de 4 mois. Il représente donc l'une des principales causes de décès liés au cancer dans les pays industrialisés, malgré les progrès de la thérapie médicale et des techniques chirurgicales.

L'objectif de ce travail est d'étudier les facteurs de risque, les démarches diagnostiques et thérapeutiques ainsi que le pronostic du cancer du pancréas exocrine métastatique.

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 20 cas de cancer du pancréas exocrine métastatique, colligés au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de cinq ans allant du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2019.

Les principaux facteurs de risque retenus dans notre étude étaient le tabac, l'alcool. Les principaux motifs de consultation étaient l'altération de l'état général, les épigastralgies et l'ictère.

L'examen clinique était généralement pauvre. Les signes biologiques sont souvent non spécifiques en dehors d'une cholestase biologique.

L'examen histologique était réalisé dans la majorité des cas à la suite d'une biopsie. Les biopsies réalisées étaient en majeure partie d'origine pancréatique 50%. Par ailleurs, Les métastases hépatiques biopsiées (radioguidé ou non) étaient à l'origine de 30% du matériel prélevé, les adénopathies profondes 5% et les nodules de carcinose 5%.

Les localisations métastatiques du cancer du pancréas chez nos malades étaient principalement hépatique 60%, ganglionnaire 35%, carcinose péritonéale 15%, pulmonaire et osseuse avec 10% chacun.

70% de nos patients ont reçu une chimiothérapie palliative pour améliorer la qualité de vie et allonger la survie.

Le taux de survie à un an dans notre étude était de zéro avec une moyenne de survie de 4 mois.

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most aggressive solid tumors often discovered at a locally advanced or metastatic stage. Adenocarcinoma is the most common histological type with approximately 90% of cases of malignant pancreatic disease.

Pancreatic cancer represents 3% of all cancers and 10% of digestive cancers and is characterized by its particular severity and extremely poor prognosis. In the literature, the 1-year and 5-year survival rates are 20% and less than 5% respectively, while the median survival rate for patients with metastatic pancreatic cancer is only 4 months. It therefore represents one of the leading causes of cancer-related deaths in industrialized countries, despite advances in medical therapy and surgical techniques.

The objective of this work is to study the risk factors, diagnostic and therapeutic approaches and prognosis of metastatic exocrine pancreatic cancer.

We have conducted a retrospective study of 20 cases of metastatic exocrine pancreatic cancer collected in the Medical Oncology Department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes over a five-year period from January 1, 2015 to December 31, 2019.

The main risk factors in our study were tobacco and alcohol. The main reasons for consultation were altered general condition, epigastralgia and jaundice.

The clinical examination was generally poor. The biological signs are often non-specific apart from biological cholestasis.

Histological examination was performed in the majority of cases following a biopsy. The biopsies performed were mostly of pancreatic origin 50%. In addition, biopsied liver metastases (radio-guided or not) accounted for 30% of the material collected, deep adenopathies 5% and carcinosis nodules 5%.

The metastatic localizations of pancreatic cancer in our patients were mainly hepatic 60%, lymph node 35%, peritoneal carcinosis 15%, pulmonary and bone carcinosis with 10% each.

70% of our patients received palliative chemotherapy to improve quality of life and prolong survival.

The one-year survival rate in our study was zero with an average survival of 4 months.

ملخص :

سرطان البنكرياس هو أحد الأورام الصلبة الشديدة العدوانية التي توجد غالبًا في مرحلة متقدمة محليًا أو نقيليًا ، و السرطان الغدي هو النوع النسيجي الأكثر شيوعًا مع حوالي 90 ٪ من حالات تورط البنكرياس الخبيث.

يمثل سرطان البنكرياس 3٪ من جميع أنواع السرطان و 10٪ من سرطانات الجهاز الهضمي ويتميز بشدته الخاصة والتشخيص السيئ للغاية. في الأدبيات ، معدلات البقاء على قيد الحياة لمدة عام و 5 سنوات هي 20٪ وأقل من 5٪ على التوالي ، في حين أن متوسط بقاء المرضى المصابين بسرطان البنكرياس النقيلي هو 4 أشهر فقط. لذلك فهو أحد الأسباب الرئيسية للوفيات المرتبطة بالسرطان في البلدان الصناعية ، على الرغم من التقدم في العلاج الطبي والتقنيات الجراحية. الهدف من هذا العمل هو دراسة عوامل الخطر والأساليب التشخيصية والعلاجية بالإضافة إلى تشخيص سرطان البنكرياس الخارجي المنتشر

أجرينا دراسة بأثر رجعي لـ 20 حالة من حالات سرطان البنكرياس الخارجي النقيلي ، والتي تم جمعها في خدمة الأورام الطبية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس على مدى خمس سنوات من 1 يناير 2015 إلى 31 ديسمبر 2019 كانت عوامل الخطر الرئيسية التي تم الاحتفاظ بها في دراستنا هي التبغ والكحول. كانت الأسباب الرئيسية للاستشارة هي تدهور الحالة العامة وألم شرسوفي واليرقان.

كان الفحص السريري ضعيفًا بشكل عام. غالبًا ما تكون العلامات المختبرية غير محددة بصرف النظر عن الركود الصفراوي البيولوجي.

تم إجراء الفحص النسيجي في معظم الحالات بعد الخزعة. كانت معظم الخزعات التي تم إجراؤها من أصل 50 ٪ من البنكرياس. علاوة على ذلك ، كانت النقائل الكبدية المأخوذة من الخزعة (الموجهة بالأشعة أم لا) مسؤولة عن 30 ٪ من المواد التي تم جمعها ، واعتلال العقد اللمفية العميقة 5 ٪ والعقيدات السرطانية 5 ٪.

كانت المواقع المنتشرة لسرطان البنكرياس في مرضانا هي بشكل رئيسي الكبد 60٪ ، العقدة الليمفاوية 35٪ ، سرطان الصفاق 15٪ ، سرطان الرئة والعظام بنسبة 10٪ لكل منهما.

تلقى 70٪ من مرضانا العلاج الكيميائي الملطف لتحسين نوعية الحياة وإطالة فترة البقاء على قيد الحياة.

كان معدل البقاء على قيد الحياة لمدة عام واحد في دراستنا صفرًا بمتوسط بقاء لمدة 4 أشهر

ANNEXES

ANNEXES I : Fiche d'exploitation

Identité :

N° dossier :

N° téléphone :

Sexe : M F

Age :

Profession :

Origine :

Couverture médicale : Mutuelle des FAR CNOPS CNSS Autres **Antécédents Personnels :**

➤ Médicaux :

Diabète HTA
Obésité Pancréatite chronique
Cancers Allergie

➤ Toxique :

Alcool Tabac

➤ Chirurgicaux :

Cholécystectomie

Autres

Antécédents Familiaux :Diabète Cancer Autres**La symptomatologie :**

➤ Le début :

Ictère Epigastralgie AEG Amaigrissement Dépression TVP Dlr osseuse Vomissement troubles du transit ballonnement abdominal Hémorragie digestive autres

➤ Délai (symptômes –diagnostic) :

Bilan :

➤ Clinique :

Poids Taille IMC

Examen abdominopelvien : Normal Anormal

Examen ganglionnaire : gg de troisièr Oui Non

TR : Carcinose peritoneale Oui Non

OMI : oui non

Autres :

➤ Radiologique :

Echographie

TDM thoraco-abdomino-pelviene

Echo-endoscopie

IRM

Angio IRM

Laparoscopie

PET-Scan

Autres :

➤ Biologique :

Bilan hépatique

Bilirubinémie

Ionogramme

NFS

Glycémie

Syndrome inflammatoire

Albumine

ACE

CA 19-9

Autres :

Preuve histologique :

➤ Biopsie :

Date :

Origine du prélèvement :

Ganglion

Nodule de carcinose

Métastase hépatique

Pancréatique

Résultat :

➤ Pièce chirurgicale :

Date :

Type d'intervention :

Résultat :

Traitement :

- Stade de la tumeur :
 - Stade de la tumeur :
 - 0
 - IA
 - IB
 - IIA
 - IIB
 - III
 - IV
 - Métastases :

- La résecabilité : oui non
- Traitement néo-adjuvant : Chimiothérapie/Radiothérapie néo-adjuvantes
 - Protocole
 - Nombre de cures
 - Réponse :
 - Régression
 - Stabilisation
 - Progression
 - Effets indésirables
- Chirurgie :
 - Curative palliative
 - Geste :
 - Date :
- Traitement adjuvant : Chimiothérapie/Radiothérapie :
 - Protocoles
 - Nombre de cures
 - Effets indésirables
- Traitement palliatif :
 - Chimiothérapie palliative :
 - Chimiothérapie de 1ère ligne
 - Protocole :
 - Nombre de cure :
 - Réponse : Régression complète Partielle Progression Stabilisation Clinique

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radiologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
 - Effets indésirables :
 - Chimiothérapie de 2ère ligne
 - Protocole
 - Nombre de cure
 - Réponse : Régression complète Partielle Progression Stabilisation Clinique

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radiologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
 - Effets indésirables :

- TTT Médical :
 - Antalgiques (paracétamol, AINS)
 - Dérivés morphiniques
 - Corticothérapie
 - Fer
 - Magnésium
 - Antiémétiques
 - Antidépresseurs
 - Anticoagulants
 - Autres:

Surveillance :

- Rythme :
- Moyens :

Evolution :

- Date du diagnostic:
- Date du décès ou des dernières nouvelles :

Survie globale en mois :

ANNEXES II : échelle de l'OMS

Grade	Description
0	Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant ambuler, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulateur et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée.
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée.
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

ANNEXES III : PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

FOLFIRINOX

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5%,
puis acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5%,
puis après 30 min démarrer en Y irinotécan 180 mg/m² en 90 minutes,
puis 5-FU bolus 400 mg/m²
puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

FOLFIRINOX modifié (mFOLFIRINOX)

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5%,
puis acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5%,
puis après 30 min démarrer en Y irinotécan 150 mg/m² en 90 minutes,
puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

Gemcitabine plus nab-paclitaxel

nab-paclitaxel 125 mg/m² en perfusion de 30-40 min à J1,
puis gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1.

Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4 (J1, J8 et J15, 1 cycle = 4 semaines).

Gemcitabine (formes avancées)

1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1.

Traitement répété toutes les semaines (7 semaines/8 pour le premier cycle puis 3 semaines/4).

Gemcitabine FDR (formes avancées)

1500 mg/m² en perfusion de 150 min à J1.

Traitement répété tous les 14 jours.

Gemcitabine plus paclitaxel

paclitaxel 80 mg/m² en perfusion de 1 heure à J1,

puis gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1.

Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4 (J1, J8 et J15, 1 cycle = 4 semaines).

LV5-FU2 simplifié (formes avancées)

Identique à l'adjuvant

FOLFOX 4 simplifié (USA=FOLFOX 6 modifié)

Oxaliplatine + LV5-FU2 simplifié =

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5%

en Y de l'acide folinique au J1 du LV5-FU2 simplifié.

Traitement répété tous les 14 jours.

LV5-FU2 simplifié plus nal-IRI

Irinotécan nanoliposomal (nal-IRI) 80 mg/m² en perfusion de 90 minutes,

suivi de acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5

%, rincer puis 5-FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G5 %,

puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

FOLFIRI

Irinotécan (Campto®) + LV5-FU2 simplifié =

Irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5%

en Y de l'acide folinique au J1 du LV5-FU2 simplifié.

Traitement répété tous les 14 jours.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) A. Bouchet, J.Cuilleret. Tome4_ 4eme édition : 1922-46.
- (2) Rouvier H. Anatomie humaine. Tome II. Editions Masson.1974
- (3) RANK H NETTER, M.D : Atlas d'anatomie humaine, 3ème édition Masson
- (4) CHEVREL J.P. : Anatomie clinique, Tome2.3ème édition Springer
- (5) N.Vaysse.physiologie du pancréas exocrine. Encycl med chir, hépatologie, 7-007-A-40, 2005.
- (6) Principes fondamentaux de gastroenterology, section 2; sécrétions pancréatiques. p:272-280.
- (7) D.Chtelain, J.F. Flejou ; Hôpital Saint_Antoine, Paris. Anatomie pathologique des cancers du pancréas exocrine – édition, 2004 : 11-24.
- (8) Li, D., and Jiao, L. Molecular epidemiology of pancreatic cancer. Int J Gastrointest cancer, 2003, 33: 3 _ 14.
- (9) Sohn, T.A., and Yeo, C.J. The molecular genetics of pancreatic ductal carcinoma: a review. Surg Oncol 2000,9 : 95 _101.
- (10) K.Aziz, D.Bonnet , Hepat-gastro-enterologie, Item 155, p147-159, Edition Elsevier Masson, 2008.
- (11) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394- 424
- (12) Registre des cancers de Rabat 2005 édition 2009.
- (13) REGISTRE DES CANCERS de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 - 2012
- (14) Registre Des Cancers NORD-TUNISIE Données 2004 - 2006
- (15) registre des tumeurs d'Alger année 2015 éditions 2018
- (16) Basé sur les recommandations de l'ESMO - v.2012.1

- (17) –Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56:159–75.
- (18) A.–B. Lowenfels, P. Maisonneuve, *Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer*, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006, 20: 197–209.
- (19) Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett* 2016; 381: 269–277 [PMID: 27461582 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.022]
- (20) Wood HE, Gupta S, Kang JY, Quinn MJ, Maxwell JD, Mudan S, Majeed A. Pancreatic cancer in England and Wales 1975–2000: patterns and trends in incidence, survival and mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1205–1214 [PMID: 16611282 DOI: 10.1111/j.1365–2036.2006.02860.x
- (21) Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, Coit DG, Fong Y, Chung S, et al. Pancreatic adenocarcinoma: the actual 5-year survivors. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:701–6.
- (22) Sgouros J, Maraveyas A. Excess premature (3-month) mortality in advanced pancreatic cancer could be related to fatal vascular thromboembolic events. A hypothesis based on a systematic review of phase III chemotherapy studies in advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol* 2008;47:337–46.
- (23) Facteurs pronostiques des cancers avancés du pancréas. Analyse multifactorielle et score prédictif de survie. *Analyse de chirurgie*. Vol (127)2000,7 :625–630.
- (24) LESUR G. SAUVANET A. LE VYP BELGHITTI ET BERNADES P. : Cancer du pancréas exocrine. *Encyclopédie Méd. Chirurgie (Paris France), hépatologie*, 7–106– A–1990, 10p
- (25) Buffet C. (2008) Explorations biologiques des tumeurs pancréatiques. *E.M.C. Hépatologie*. [Article 7–007–B–26] PP 1–6.

- (26) Achour N. Cancer du pancréas exocrine. Thèse en médecine n° 51, 2007. Faculté de médecine, Fès.
- (27) Billami W, Benbouziane C. Cancer du Pancréas. Thèse en médecine, 2015. Faculté de médecine, Tlemcen.
- (28) Buffet C. Cancer du pancréas exocrine : clinique, bilan diagnostique et préthérapeutique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7- 106- A- 12, 2009.
- (29) Petrowsky H, Clavien. (2005) should we deny surgery for malignant hepatopancreatico-biliary tumors to elderly patients. PA World J Surg. 29: pp1093-100.
- (30) Mr PIERRE SINALE SODIO CANCER DE LA TETE DU PANCREAS : PRISE EN CHARGE EN MILIEU CHIRURGICAL HOSPITALIER A BAMAKO
- (31) Campbell JP, Wilson SR. (1988) pancreatic neoplasms: how useful is evaluation with US? Radiology.167(2): pp 341-344.
- (32) EndoscRösch T, Lorenz R, Braig C, et al. (1991) Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis Gastrointest. 37(3): pp 347-352.
- (33) Bengue MM, Diouf ML, Pouye A, et al. (1999) Apport de l'échographie dans le diagnostic et pronostic du cancer du pancréas au Sénégal. JAİM 24 (4) : pp 225-229.
- (34) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. (2011) Folfirinox versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer (résumé). N Engl J Med. 364: pp 1817-26.
- (35) Megibow AJ. Pancreatic adenocarcinoma: designing the examination to evaluate the clinical questions. Radiology 1992;183:297-303.)
- (36) Warshaw AL, Fernandez Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 1992; 326:455-65.)

- (37) Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL et al. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg*
- (38) (Reznek RH, Stephens DH. The staging of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Radiol* 1993;47:373–81. 1994;167:104–11.
- (39) Zins M. Adénocarcinome du pancréas, bilan d'extension. In: *Traité de pancréatologie clinique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2005. p. 168–77.
- (40) Nishiharu T, Yamashita Y, Abe Y, et al. (1999) Local extension of pancreatic carcinoma: assessment with thin-section helical CT versus with breath-hold fast MR imaging--ROC analysis *Radiology*. 212(2): pp 445–452.
- (41) Rösch T, Lorenz R, Braig C et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991;37:347–52.)
- (42) Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1994; 190:745–51.
- (43) Palazzo L, Roseau G, Gayet B et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993;25:143–50.)
- (44) Tillou A, Schwartz MR, Jordan PH Jr. Percutaneous needle biopsy of the pancreas: when should it be performed? *World J Surg* 1996; 20:283–6.
- (45) Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. (1998) pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Roentgenol (AJR)* 170: pp 1315–22.
- (46) Coulibaly S, Kéïta K, Sissoko S.B, et al. (2013) Apport de l'échographie dans le diagnostic des tumeurs du pancreas au service de radiologie du chu du point g: *J Afr Imag Méd*. 5 (3): pp 164–1723.

- (47) Maire F, Sauvanet A, Trivin F, et al. (2004) Staging of pancreatic head adenocarcinoma with spiral CT and endoscopic ultrasonography: an indirect evaluation of the usefulness of laparoscopy. *Pancreatol.*4: pp 436–40.
- (48) Petrowsky H, Clavien. (2005) should we deny surgery for malignant hepatopancreatico–biliary tumors to elderly patients. *PA World J Surg.* 29: pp1093–100.
- (49) Jean– Pierre Lafourcade. Cancer du pancréas localement avancé : évaluation scanographique de la réponse tumorale après radio– chimiothérapie néo– adjuvante. *Human health and pathology.* 2014. < dumas– 01081669>
- (50) Exocrine and endocrine pancreas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 241– 9.
- (51) Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Tumors of the exocrine pancreas. In: *Atlas of tumor pathology, 2nd series, fascicle 19.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1984.
- (52) Becker V, Stömmer P. Pathology and classification of tumours of the pancreas. In: M Trede, DC Carter. *Surgery of the pancreas.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1993. p. 399–421.
- (53) Huguier M, Baumel H, Manderscheid JC et al. Les indications opératoires : résultats globaux de la chirurgie. In: H Baumel, M Huguier. *Le cancer du pancréas exocrine : diagnostic et traitement.* Paris : Springer–Verlag ; 1991. p. 63–73.
- (54) Mr.SAID Ali DouksiyeH. La tumeur pancréatique de plus en plus une réalité en milieu tropical; Au Mali : 06–M–31.
- (55) Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. (2007) Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer.* 110(1): pp 47–55.
- (56) Onco–bretagne, Thésaurus R2CD – Oncologie digestive– Version 2015, le cancer du pancres 36 sur 129.

- (57) Anatomy and Histological Organization of the Pancreas © 2012 Pearson Education, Inc. Pancreatic duct Body of pancreas The gross anatomy of the pancreas Lobule Tail Common bile duct Accessory pancreatic duct Head of pancreas Small intestine (duodenum)
- (58) FRANK H. NETTER, MD ATLAS D'ANATOMIE HUMAINE, 6eme edition.
- (59) LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE © CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson – Octobre 2014 Partie I : Les organes – Chapitre 7 : Pancréas – Page 1/17
- (60) Sarah M.Cowgill, M.D., Peter Mozzarellas, M.D. the genetics of pancreatic cancer, the American journal of surgery. 2003; 186: 279–286.
- (61) Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999—2007 by country and age: results of EURO CARE—5—a population-based study. Lancet Oncol 2014;15:23—34.
- (62) Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9—29.
- (63) U. Duran, D. Brisbois, R. Materne et al. Cancers du pancréas exocrine. EMC – Radiologie et imagerie médicale – abdominale – digestive 1. 2015 Elsevier Masson. 33-653-A-10.
- (64) Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Pancreatic cancer mortality in Europe: the leveling of an epidemic. Pancreas 2003;27:139-42.
- (65) Shimizu Y, Yasui K, Matsueda K, Yanagisawa A, Yamao K. Small carcinoma of the pancreas is curable: new computed tomography finding, pathological study and postoperative results from a single institute. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:1591-4.
- (66) Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CH. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:794-804.

- (67) Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran KW, Wermke W. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Dopplersonography. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1313–20.
- (68) Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:438–45.
- (69) Allen, Gurusamy, Takwoingi, Kalia, & Davidson, 2016; Fong et al. 2017.
- (70) Allen et al. 2016; Fong et al, 2017; Maithel et al., 2008
- (71) Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *Cancer staging manual*. Berlin: Springer; 2010.
- (72) T. Conroy et al., 2011; Gourgou-Bourgade et al., 2013; Taberero et al., 2015; Vernerey et al., 2015; Vernerey et al., 2016
- (73) Poplin, E., Feng, Y., Berlin, J., Rothenberg, M. L., Hochster, H., Mitchell, E., Benson, A. B., 3rd. (2009). Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 27(23), 3778–3785. doi:10.1200/JCO.2008.20.9007
- (74) Burris, H. A., 3rd, Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R., . . . Von Hoff, D. D. (1997). Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, 15(6), 2403–2413.
- (75) Poplin, E., Wasan, H., Rolfe, L., Raponi, M., Ikdhahl, T., Bondarenko, I., . . . Allen, A. (2013). Randomized, multicenter, phase II study of CO-101 versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: including a

- prospective evaluation of the role of hENT1 in gemcitabine or CO-101 sensitivity. *J Clin Oncol*, 31(35), 4453–4461. doi:10.1200/JCO.2013.51.0826
- (76) Bria, E., Milella, M., Gelibter, A., Cuppone, F., Pino, M. S., Ruggeri, E. M., . . . Giannarelli, D. (2007). Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. *Cancer*, 110(3), 525–533. doi:10.1002/cncr.22809
- (77) Ciliberto, D., Botta, C., Correale, P., Rossi, M., Caraglia, M., Tassone, P., & Tagliaferri, P. (2013). Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*, 49(3), 593–603. doi:10.1016/j.ejca.2012.08.019
- (78) Heinemann, V., Boeck, S., Hinke, A., Labianca, R., & Louvet, C. (2008). Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*, 8, 82. doi:10.1186/1471-2407-8-82
- (79) Sultana, A., Smith, C. T., Cunningham, D., Starling, N., Neoptolemos, J. P., & Ghaneh, P. (2007). Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 25(18), 2607–2615. doi:10.1200/JCO.2006.09.2551
- (80) Xie, D. R., Yang, Q., Chen, D. L., Jiang, Z. M., Bi, Z. F., Ma, W., & Zhang, Y. D. (2010). Gemcitabine-based cytotoxic doublets chemotherapy for advanced pancreatic cancer: updated subgroup meta-analyses of overall survival. *Jpn J Clin Oncol*, 40(5), 432–441. doi:10.1093/jjco/hyp198
- (81) Bramhall, S. R., Schulz, J., Nemunaitis, J., Brown, P. D., Baillet, M., & Buckels, J. A. (2002). A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 87(2), 161–167. doi:10.1038/sj.bjc.6600446

- (82) Catenacci, D. V., Junntila, M. R., Karrison, T., Bahary, N., Horiba, M. N., Nattam, S. R., . . . Kindler, H. L. (2015). Randomized Phase Ib/II Study of Gemcitabine Plus Placebo or Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*, 33(36), 4284–4292. doi:10.1200/JCO.2015.62.8719
- (83) Fuchs, C. S., Azevedo, S., Okusaka, T., Van Laethem, J. L., Lipton, L. R., Riess, H., . . . Carrato, A. (2015). A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial. *Ann Oncol*, 26(5), 921– 927. doi:10.1093/annonc/mdv027
- (84) Goncalves, A., Gilibert, M., Francois, E., Dahan, L., Perrier, H., Lamy, R., . . . Raoul, J. L. (2012). BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*, 23(11), 2799–2805. doi:10.1093/annonc/mds135
- (85) Harder, J., Ihorst, G., Heinemann, V., Hofheinz, R., Moehler, M., Buechler, P., . . . Geissler, M. (2012). Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 overexpressing metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 106(6), 1033–1038. doi:10.1038/bjc.2012.18
- (86) Kindler, H. L., Ioka, T., Richel, D. J., Bennouna, J., Letourneau, R., Okusaka, T., . . . Van Cutsem, E. (2011). Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*, 12(3), 256–262. doi:10.1016/S1470-2045(11)70004-3
- (87) Kindler, H. L., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Sutherland, S., Schrag, D., Hurwitz, H., . . . Goldberg, R. M. (2010). Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III

- trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol*, 28(22), 3617–3622. doi:10.1200/JCO.2010.28.1386
- (88) Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J., Figer, A., Hecht, J. R., Gallinger, S., . . . National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2007). Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 25(15), 1960–1966. doi:10.1200/JCO.2006.07.9525
- (89) Philip, P. A., Benedetti, J., Corless, C. L., Wong, R., O'Reilly, E. M., Flynn, P. J., . . . Blanke, C. D. (2010). Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group–directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol*, 28(22), 3605–3610. doi:10.1200/JCO.2009.25.7550
- (90) Philip, P. A., Goldman, B., Ramanathan, R. K., Lenz, H. J., Lowy, A. M., Whitehead, R. P., . . . Blanke, C. D. (2014). Dual blockade of epidermal growth factor receptor and insulin–like growth factor receptor–1 signaling in metastatic pancreatic cancer: phase Ib and randomized phase II trial of gemcitabine, erlotinib, and cixutumumab versus gemcitabine plus erlotinib (SWOG S0727). *Cancer*, 120(19), 2980–2985. doi:10.1002/cncr.28744
- (91) Hammel, P., Huguet, F., van Laethem, J. L., Goldstein, D., Glimelius, B., Artru, P., . . . Group, L. A. P. T. (2016). Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(17), 1844–1853. doi:10.1001/jama.2016.4324
- (92) Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouche, O., Guimbaud, R., Becouarn, Y., . . . Intergroup, P. (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 364(19), 1817–1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923

- (93) Mahaseth, H., Brucher, E., Kauh, J., Hawk, N., Kim, S., Chen, Z., . . . El-Rayes, B. F.(2013). Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*, 42(8), 1311–1315. doi:10.1097/MPA.0b013e31829e2006
- (94) Dahan, L., Phelip, J. M., Le Malicot, K., Williet, N., Desrame, J., Volet, J., . . . Francois, E. (2018). FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first–line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35–PANOPTIMOX). *J Clin Oncol*, 36 suppl, abstr 4000.
- (95) Von Hoff, D. D., Ervin, T., Arena, F. P., Chiorean, E. G., Infante, J., Moore, M., . . . Renschler, M. F. (2013). Increased survival in pancreatic cancer with nab–paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*, 369(18), 1691–1703. doi:10.1056/NEJMoa1304369
- (96) Walker, E. J., & Ko, A. H. (2014). Beyond first–line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: an expanding array of therapeutic options? *World J Gastroenterol*, 20(9), 2224–2236. doi:10.3748/wjg.v20.i9.2224
- (97) Chen, L. T., Von Hoff, D. D., Li, C. P., Wang–Gillam, A., Bodoky, G., Dean, A. P., . . . Bayever, E. (2015). Expanded analyses of napoli–1: Phase 3 study of MM–398 (nal–IRI), with or without 5–fluorouracil and leucovorin, versus 5–fluorouracil and leucovorin, in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine–based therapy. *J Clin Oncol*, 33(suppl 3), abstr #234.
- (98) Dahan, L., Bonnetain, F., Ychou, M., Mitry, E., Gasmı, M., Raoul, J. L. . . . Federation Francophone de Cancerologie, D. (2010). Combination 5–fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2–CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut*, 59(11), 1527–1534. doi:10.1136/gut.2010.216135

- (99) Gill, S., Ko, Y. J., Cripps, C., Beaudoin, A., Dhesy–Thind, S., Zulfiqar, M., . . . Moore, M. (2016). PANCREOX: A Randomized Phase III Study of 5–Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second–Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine–Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2016.68.5776
- (100) Neuzillet, C., Hentic, O., Rousseau, B., Rebours, V., Bengrine–Lefevre, L., Bonnetain, F., . . . Hammel, P. (2012). FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum–salts. *World J Gastroenterol*, 18(33), 4533–4541. doi:10.3748/wjg.v18.i33.4533
- (101) Oettle, H., Riess, H., Stieler, J. M., Heil, G., Schwaner, I., Seraphin, J., . . . Pelzer, U. (2014). Second–line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine–refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO–003 trial. *J Clin Oncol*, 32(23), 2423–2429. doi:10.1200/JCO.2013.53.6995
- (102) Wang–Gillam, A., Li, C. P., Bodoky, G., Dean, A., Shan, Y. S., Jameson, G., . . . Group, N.–S. (2016). Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine–based therapy (NAPOLI–1): a global, randomised, open–label, phase 3 trial. *Lancet*, 387(10018), 545–557. doi:10.1016/S0140–6736(15)00986–1
- (103) Yoo, C., Hwang, J. Y., Kim, J. E., Kim, T. W., Lee, J. S., Park, D. H., . . . Lee, J. L. (2009). A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second–line therapy in patients with gemcitabine–refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 101(10), 1658–1663. doi:10.1038/sj.bjc.6605374
- (104) Zaanan, A., Trouilloud, I., Markoutsaki, T., Gauthier, M., Dupont–Gossart, A. C., Lecomte, T., . . . Taïeb, J. (2014). FOLFOX as second–line chemotherapy in

- patients with pretreated metastatic pancreatic cancer from the FIRGEM study. *BMC Cancer*, 14, 441. doi:10.1186/1471-2407-14-441
- (105) Assaf, E., Verlinde-Carvalho, M., Delbaldo, C., Grenier, J., Sellam, Z., Pouessel, D., ... Culine, S. (2011). 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology*, 80(5-6), 301-306. doi:10.1159/000329803
- (106) Lee, M. G., Lee, S. H., Lee, S. J., Lee, Y. S., Hwang, J. H., Ryu, J. K., . . . Woo, S. M. (2013). 5-Fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer who have progressed on gemcitabine-based therapy. *Chemotherapy*, 59(4), 273-279. doi:10.1159/000356158
- (107) Portal, A., Arbaud, C., Bachet, J. B., Bonnetain, F., Dahan, L., Dreanic, J., . . . de la Fouchardière, C. (2015). Gemcitabine et nab-paclitaxel en 2ème ligne de chimiothérapie palliative après FOLFIRINOX chez des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique : cohorte prospective multicentrique de l'AGEO. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, abstr P256.
- (108) Ducreux, M., Cuhna, A. S., Caramella, C., Hollebecque, A., Burtin, P., Goere, D., . . . Committee, E. G. (2015). Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v56-68. doi:10.1093/annonc/mdv295
- (109) Pelzer, U., Opitz, B., Deutschinoff, G., Stauch, M., Reitzig, P. C., Hahnfeld, S., . . . Riess, H. (2015). Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol*, 33(18), 2028-2034. doi:10.1200/JCO.2014.55.1481

- (110) Tempero, M. A., Malafa, M. P., Behrman, S. W., Benson, A. B., 3rd, Casper, E. S., Chiorean, E. G., . . . Freedman-Cass, D. A. (2014). Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, 12(8), 1083–1093.
- (111) Farge, D., Bounameaux, H., Brenner, B., Cajfinger, F., Debourdeau, P., Khorana, A. A., . . . Kakkar, A. (2016). International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*, 17(10), e452–e466. doi:10.1016/S1470–2045(16)30369–2
- (112) Khorana, A. A., Carrier, M., Garcia, D. A., & Lee, A. Y. (2016). Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 41(1), 81–91. doi:10.1007/s11239–015–1313–4
- (113) Pelzer, U., Opitz, B., Deuschinoff, G., Stauch, M., Reitzig, P. C., Hahnfeld, S., . . . Riess, H. (2015). Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO–004 Trial. *J Clin Oncol*, 33(18), 2028–2034. doi:10.1200/JCO.2014.55.1481



المملكة المغربية Royaume du Maroc

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/151

سنة 2020

سرطان البنكرياس الخارجي المنقل
تجربة المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 20 حالة)
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/10/14

من طرف

السيد صلاح الدين ستيل

المزداد في 1995/02/22 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان البنكرياس التنقلي - العلاج الكيميائي - البقاء على قيد الحياة

اللجنة

الرئيس	السيد عمر بوقايدى لغزوي أستاذ مبرز في
المشرف	السيد عزيز بازين أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
الأعضاء	السيد محمد الفتوحى أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
	السيد طريق زيدي أستاذ مبرز في علم الأشعة
	السيد سمير حسبي أستاذ مبرز في الجراحة العامة