



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+05363011101 +05363011101 +05363011101
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°0103/21

CANCER DU PANCRÉAS:
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE CHIRURGIE VISCÉRALE
DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL MEKNES
(à propos de 16 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/03/2021

PAR

Mlle. MERNISSI OUMAIMA

Née le 05 Novembre 1995 à Al Hoceima

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer – Duodéno pancréatectomie céphalique – pancréas

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM	PRÉSIDENT	
Professeur de L'enseignement supérieur – Chirurgie viscérale		
M. HASBI SAMIR	RAPPORTEUR	
Professeur agrégé de Chirurgie viscérale		
M. LOUASTE JAMAL	} JUGES	
Professeur de L'enseignement supérieur–Traumatologie–orthopédie		
M. BOULAHROUD OMAR		
Professeur agrégé de Neurochirurgie		
M. AFRICHA TAOUFIK	} MEMBRE ASSOCIE	
Professeur agrégé de Radiologie		
M. MENFAA MOHAMMED		
Professeur assistant de Chirurgie viscérale		

PLAN

ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	10
RAPPELS	12
I. Rappel anatomique	13
A. Anatomie descriptive	13
1. Configuration externe	13
2. Dimensions	14
3. Structure	16
B. Anatomie topographique	17
1. Moyens de fixité du pancréas	17
2. Les rapports du duodéno pancréas	17
3. Les rapports du pancréas gauche	19
C. La vascularisation-innervation du pancréas	22
1. Vascularisation artérielle	22
2. Vascularisation veineuse	25
3. Lymphatiques	27
4. Innervation	28
II. Rappel physiologique	30
A. Glande exocrines	30
B. Glande endocrines	30
C. Régulation de la sécrétion pancréatique	31
III. Rappel histologique	32
IV. Physiopathologie:	33
MATERIEL ET METHODES	34
I. Type d'étude	35
II. Population étudié	35
A. Critères d'inclusion	35
B. Critères d'exclusion	35
III. Méthodes	36

A.	Recueil des données	36
B.	Saisie et analyse des données	40
C.	Considérations éthiques	40
RESULTATS	41
I.	Données épidémiologiques	42
A.	Nombre total des patients	42
B.	Incidence des cas selon les années	42
C.	Répartition selon le sexe	43
D.	Répartition selon l'âge	44
E.	Antécédents	44
II.	Données cliniques	46
A.	Délai de consultation	46
B.	Signes fonctionnels	47
C.	L'examen clinique	48
III.	Données paracliniques	49
A.	Bilan biologique	49
B.	Bilan radiologique	50
C.	L'examen anatomo-pathologique	52
D.	Bilan d'extension	53
IV.	Traitement	55
A.	Les interventions pratiquées	55
B.	Les suites post opératoires	57
C.	Evolution et suivi	58
DISCUSSION	59
I.	Données épidémiologiques	60
A.	l'incidence	60
B.	Le sexe	62
C.	L'âge	62
D.	Les facteurs de risque	63
II.	Données cliniques	71
A.	Délai de consultation	71
B.	Signes fonctionnels	71

C.	L'examen clinique	73
III.	Données paraclinique	74
A.	Le bilan biologique	74
B.	Bilan radiologique	76
C.	L'examen histologique	81
IV.	Prise en charge thérapeutique	88
A.	Traitement à visée curative	90
B.	Traitement à visée palliative	103
C.	Traitement médical	111
V.	Pronostic et survie	112
A.	Facteurs pronostiques	112
B.	Survie.....	115
CONCLUSION		116
RESUME		118
BIBLIOGRAPHIE.....		124

ABREVIATIONS

AGD	: Artère Gastroduodénale
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
CPRE	: cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
DPC	: Duodéno pancréatectomie céphalique
FB	: Fistule biliaire
FP	: Fistule pancréatique
GAP	: Grande Artère Pancréatique
PDAC	: adénocarcinome canalaire pancréatique

PET	: Tomographie Par Emission De Positrons (Positron Emission Tomography)
PG	: Pancréatico-gastrique
PJ	: Pancréatico-jéjunale
PPPD	: Panctéaticoduodénectomie avec préservation du pylore
PT	: Pancréatectomie totale
RR	: Risque relatif
TC	: Tronc cœliaque
TDM	: Tomodensitométrie
TGC	: Tronc Gastro-Colique
VIP	: Vaso actif intestinal peptide
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: vue schématique antérieure du pancréas in situ après ablation de l'estomac, du colon transverse et du péritoine .

Figure 2 : Vue antérieure montrant la disposition des canaux pancréatiques .

Figure 3 : les rapports du duodéno-pancréas .

Figure 4 : les rapports du pancréas gauche.

Figure 5 : vue antérieure montrant la vascularisation artérielle du pancréas .

Figure 6 : vue postérieure montrant la vascularisation artérielle du pancréas .

Figure 7 : vue antérieure montrant la vascularisation veineuse du pancréas.

Figure 8 : le drainage lymphatique du pancréas .

Figure 9 : innervation du pancréas .

Figure 10 : incidence des cas selon les années

Figure 11 : Répartition des malades selon le sexe.

Figure 12 : répartition des cas selon l'âge

Figure 13 : Délai entre le début des symptômes et la découverte de la maladie .

Figure 14 : Les signes fonctionnels les plus rapportés par les patients.

Figure 15 : les différents examens biologiques réalisés et leur taux d'altération.

Figure 16 : les différents examens radiologiques réalisés chez nos malades

Figure 17: répartition des malades selon le stade de la maladie :

Figure 18 : Graphique illustrant le type des gestes chirurgicaux réalisés chez nos malades.

Figure 19 : l'augmentation de l'incidence du cancer du pancréas au cours des dernières décennies selon Globocan 2018

Figure 20 : Microbiopsie obtenue par biopsie sous écho-endoscopie (adénocarcinome du pancréas)

Figure 21 : aspects macroscopique des adénocarcinomes du pancréas :

Figure 22 : duodéno pancréatectomie céphalique : limites de résection en cas de conservation antropylorique (1) et en cas d'antrectomie (2).

Figure 23 : La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) ou intervention de Whipple :

Figure 24 : Curage ganglionnaire recommandé en cas de duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) (relais grisés)

Figure 25 : montage selon Child

Figure 26 : Résection de la queue du pancréas (généralement associée à une ablation de la rate : spléno-pancréatectomie caudale)

Figure 27 : essais de traitement néo-adjuvant chez les malades atteints de cancer du pancréas jugé résécable

Figure 28 : Essais randomisés ayant évalué la chimiothérapie adjuvante

Figure 29 : la pose d'une prothèse biliaire

Figure 30 : dérivations biliaire et duodénale

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients selon les antécédents

Tableau 2 : les symptômes les moins fréquents

Tableau 3 : le pourcentage des signes physiques du cancer du pancréas

Tableau 4 : Les résultats des marqueurs tumoraux en fonction du nombre de cas

Tableau 5 : récapitulatif des différents gestes réalisés aux malades

Tableau 6 : cancer du pancréas : comparaison avec d'autres registres [18] [19]

Tableau 7 : Histoire familiale et risque de cancer du pancréas [61]

Tableau 8 : Données cliniques des différentes séries (en %)

Tableau 9 : Données de l'examen clinique des différentes séries (en %)

Tableau 10 : La classification TNM AJCC 2017 (8ème version)

Tableau 11 : Synthèse des stades pTNM : La classification TNM AJCC 2017 (8ème version)

INTRODUCTION

Le Cancer du pancréas est le 12ème cancer classé au monde, et se place au cinquième rang des cancers digestifs. [15]

C'est une prolifération maligne au dépend des cellules du pancréas. Il est dominé par le cancer du pancréas exocrine. Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome canalaire. Son diagnostic est posé tardivement souvent au stade d'extension locorégionale ou à distance.

Le diagnostic de certitude est histologique et il est obtenu par l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse ou de prélèvements à distance en cas de lésion non résécable.

Aucun moyen de dépistage n'existe actuellement, 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. La résection chirurgicale de la tumeur est le seul traitement à visée curative de l'adénocarcinome du pancréas mais n'est réalisée que chez 20 % des patients. [1]

Le cancer du pancréas reste de très mauvais pronostic malgré les progrès thérapeutiques récents. Dans les formes opérables, environ 1 patient sur 5 survie à long terme. Dans les formes inopérables, la chimiothérapie ne fait qu'allonger la survie de quelques mois et la plupart des patients décèdent dans l'année. [2]

Les soins de support sont d'une grande importance pour préserver la qualité de vie des patients .

L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, paraclinique et la prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes pancréatiques à travers une étude rétrospective menée au sein du service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période allant du janvier 2016 au décembre 2019.

RAPPELS

I. Rappel anatomique (3,4) :

A. Anatomie descriptive :

1. Configuration externe : (figure 1)

Le pancréas est une glande irrégulière, de consistance ferme et grenue mais friable, de coloration rosé. Il est situé profondément en rétropéritonéale en avant des gros vaisseaux, allongé selon un axe oblique en haut et à gauche en direction du hile splénique. Concave vers l'arrière, il s'enroule sur le rachis entre la 12^{ème} vertèbre thoracique et la 3^{ème} vertèbre lombaire. On lui distingue quatre portions :

La tête : de forme grossièrement quadrilatère, littéralement encastrée dans le cadre duodénal, présente 4 bords:

- Le bord crânial, au niveau du premier duodénum, forme une gouttière nettement creusée, soulignée à son origine par 2 tubercules, l'un pré-duodénal ou l'autre rétro-duodénal, appelé aussi *tubercule omental*, ou *epiploïque*.
- Le bord droit est aussi en rapport étroit avec le deuxième duodénum. C'est là que s'abouchent les canaux pancréatiques.
- Le bord caudal est simplement au contact du troisième duodénum et se poursuit vers la gauche par une languette de tissu pancréatique qui s'engage en arrière des vaisseaux mésentériques : c'est le processus uncinatus ou petit pancréas de Winslow.
- Le bord gauche est en continuité avec l'isthme.

Le col ou isthme : portion légèrement rétrécie, échancrée, surtout au dépend du bord caudal, situé immédiatement en avant des vaisseaux mésentériques supérieurs.

Le corps : irrégulier et allongé

La queue : effilée, se rapproche du hile de la rate.

2. Dimensions :

- Une **longueur** moyenne de 12 à 20 cm.
- Une **hauteur** est de 6 cm, au niveau de la tête, de 3 cm au niveau du col et de 1 à 2 cm au niveau de la queue.
- Une **épaisseur** de 2 cm à 3cm (c'est donc une glande aplatie).
- Son **poids** est de 80 g.

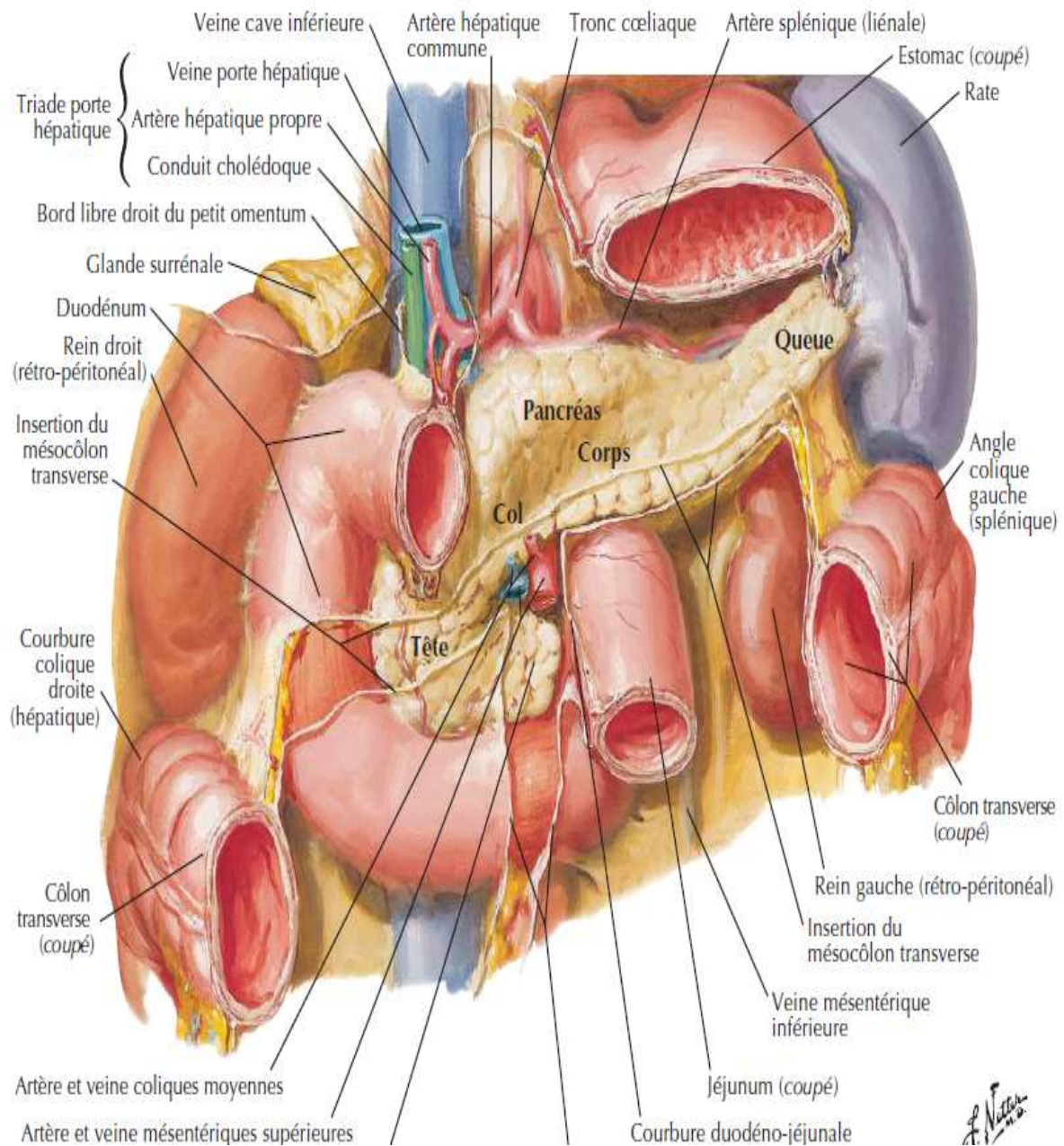


Figure 1: Vue schématique antérieure du pancréas in situ après ablation de l'estomac, du colon transverse et du péritoine. [5]

3. Structure :

a. Le parenchyme :

Le parenchyme exocrine se dispose en acini ; le parenchyme endocrine est composé d'îlots de Langerhans plus nombreux au niveau du corps et de la queue.

b. Les canaux pancréatiques : (figure2)

Le canal pancréatique principal (canal de Wirsung) parcourt toute la glande selon son grand axe. Il se jette au niveau du deuxième duodénum dans une petite cavité où débouche également le canal cholédoque : l'ampoule hépatopancréatique (de Vater), en formant sur la muqueuse de la face médiale de d2, la papille duodénale majeure ou *grande caroncule*.

L'ampoule hépatopancréatique est entourée de fibres musculaires lisses qui jouent un rôle de sphincter et empêchent un reflux du contenu du duodénum vers l'ampoule. La terminaison du canal pancréatique principal est également entourée de fibres musculaires qui jouent un rôle de sphincter.

Le canal pancréatique accessoire (anciennement, canal de santorini)

plus court, ne draine qu'une partie de la tête et débouche également dans le deuxième duodénum par un orifice situé au-dessus du précédent en formant la papille duodénale mineure ou *petite caroncule*.

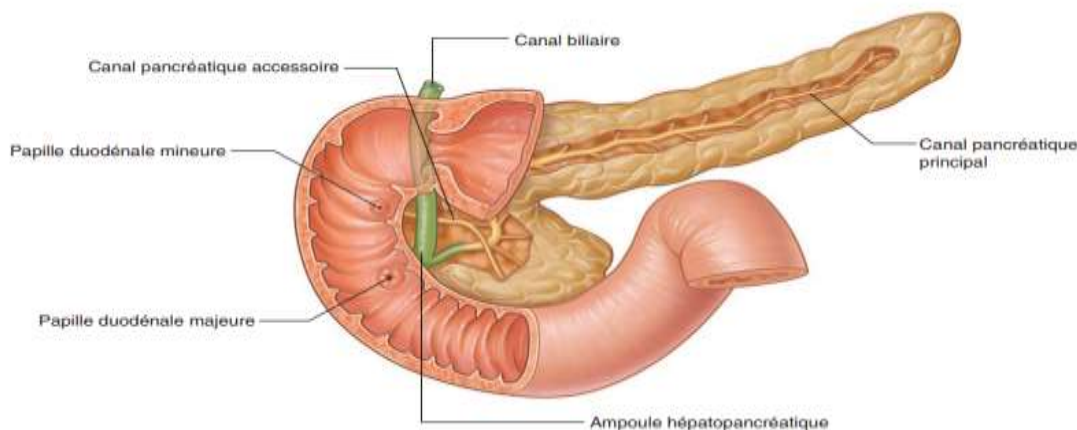


Figure 2 : Vue antérieure montrant la disposition des canaux pancréatiques(6)

B. Anatomie topographique :

1. Moyens de fixité du pancréas :

Les connexions duodéno pancréatiques :

- Le duodénum et la tête du pancréas ont entre eux des rapports de contiguïté extrêmement étroite.

La partie mobile du premier duodénum est séparée par de la face antérieure de la tête du pancréas par le prolongement droit de l'arrière cavité des épiploons. En revanche, le premier, le deuxième et le troisième duodénum adhèrent plus ou moins intimement au parenchyme pancréatique.

Enfin, le quatrième duodénum et l'angle duodéno jéjunal sont simplement au contact du processus uncinatus et du bord inférieur du corps du pancréas sans adhérence vraie.

- Le duodénum et le pancréas sont situées dans la même loge, limitée en avant par le péritoine pariétal postérieur et en arrière par les différentes zones d'accolement : fascia de TREITZ à droite accolant le duodénum et la tête du pancréas ; accolement du mésogastre postérieur à gauche accolant le corps pancréatique.

2. Les rapports du duodéno pancréas :

Les rapports à l'intérieur de la loge péritonéale (figure3)

A l'intérieur de la loge péritonéale, le duodéno pancréas contracte des Rapports 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 supérieurs
- les arcades vasculaires pancréatico duodénale

Les rapports en dehors de la loge péritonéale :

- En avant, le duodéno pancréas répond au mésocolon transverse
- Les rapports antérieurs sont donc à la fois sus et sous méso coliques

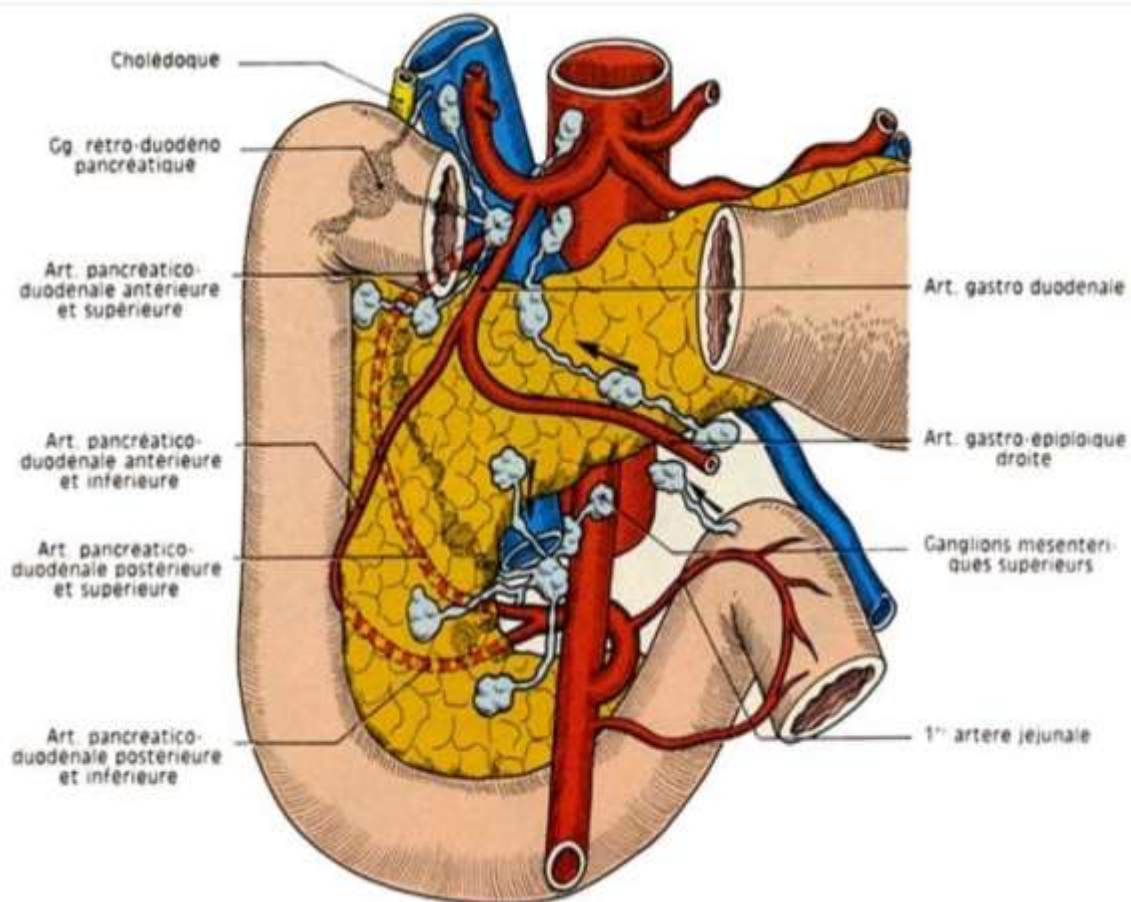


Figure 3 : les rapports du duodéno pancréas

3. Les rapports du pancréas gauche :

Comprenant le corps et la queue du pancréas, le pancréas gauche est entièrement sus mésocolique :

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

Le pancréas gauche est longé sur son bord inférieur par la racine du méso colon transverse. Au niveau de la queue, le pancréas pénètre entre les deux feuilletts antérieur et postérieur 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'arrière cavité des épiploons.

Les rapports à l'intérieur de la loge péritonéale : (figure4)

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

L'artère splénique : Née du tronc coeliaque, descend d'abord obliquement en bas et à gauche dans la région coeliaque de Luschka pour rejoindre le bord supérieur du corp 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 petites collatérales nées 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 :

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 pancréatico-splénique 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.

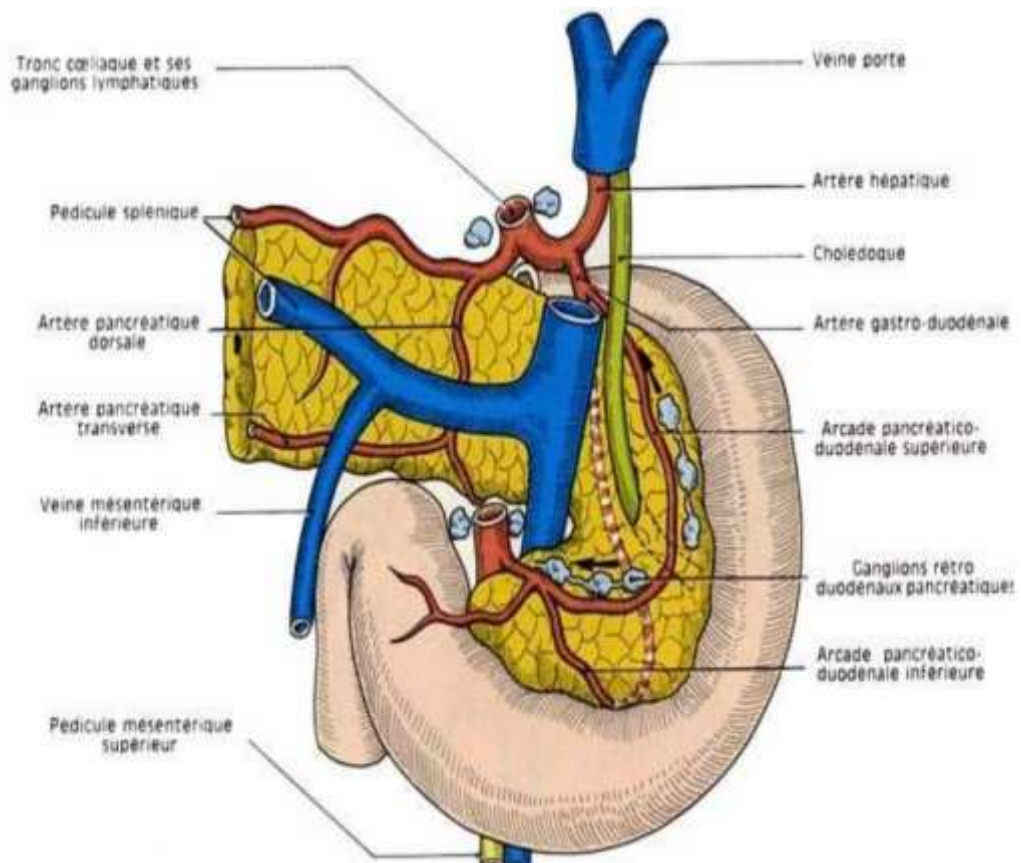


Figure 4 : les rapports du pancréas gauche

C. La vascularisation-innervation du pancréas :

1. Vascularisation artérielle : (figure5)

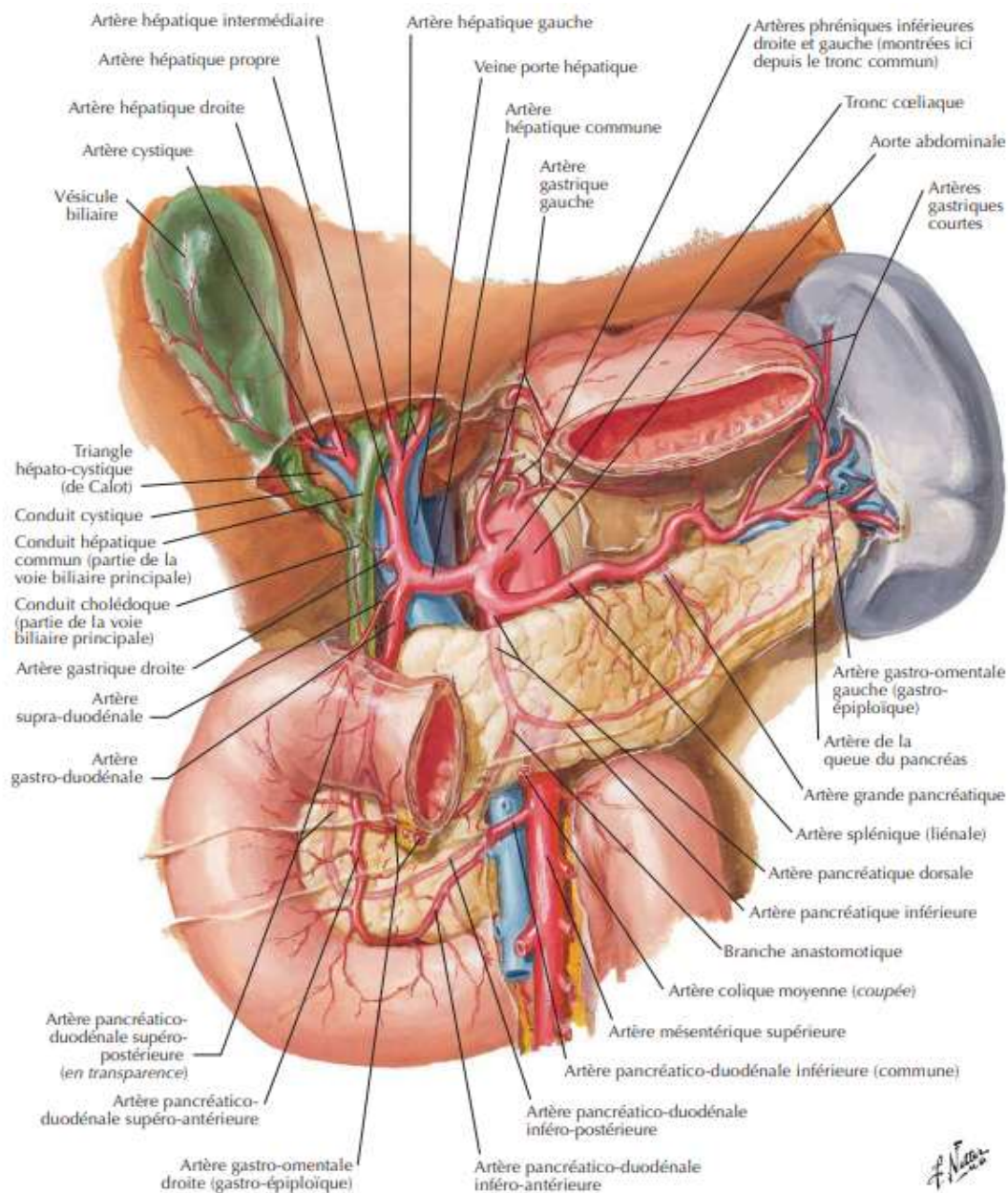


Figure 5 : vue antérieure montrant la vascularisation artérielle du pancréas du pancréas. (5)

Elle est différente entre le duodéno pancréas et le pancréas gauche :

Le duodéno-pancréas : est tributaire de l'artère gastroduodénale, branche de l'artère hépatique commune qui provient elle-même du tronc coeliaque (TC) et de l'artère mésentérique supérieure (AMS) .

Les branches de ces deux artères s'anastomosent et forment deux arcades qui, grâce à leurs multiples rameaux vont assurer la vascularisation de la tête du pancréas et du duodénum .

L'arcade pancréatico-duodénale supérieure (ou postérieure) :

Elle est formée par l'anastomose de l'artère pancréatico-duodénale supérieure droite, branche de la gastroduodénale et de la pancréatico- duodénale 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-duodénale inférieure (ou antérieure) :

Elle est formée par l'anastomose de la pancréatico-duodénale inférieure (PDI) droite , branche de l'artère gastro duodénale et de la pancréatico-duodénale inférieure (PDI) gauche.

Accessoirement, la vascularisation du duodéno pancréas est complétée par l'artère pancréatique dorsale qui descend verticalement vers le bord inférieur du pancréas et se divise en deux branches l'une droite qui vascularise la tête du pancréas et s'anastomose parfois avec la pancréaticoduodénale supérieure et une branche gauche qui vascularise le pancréas gauche.

La pancréatique transverse peut établir une anastomose entre la vascularisation du pancréas droit et celle du pancréas gauche : l'arcade de KIRK. (figure 6)

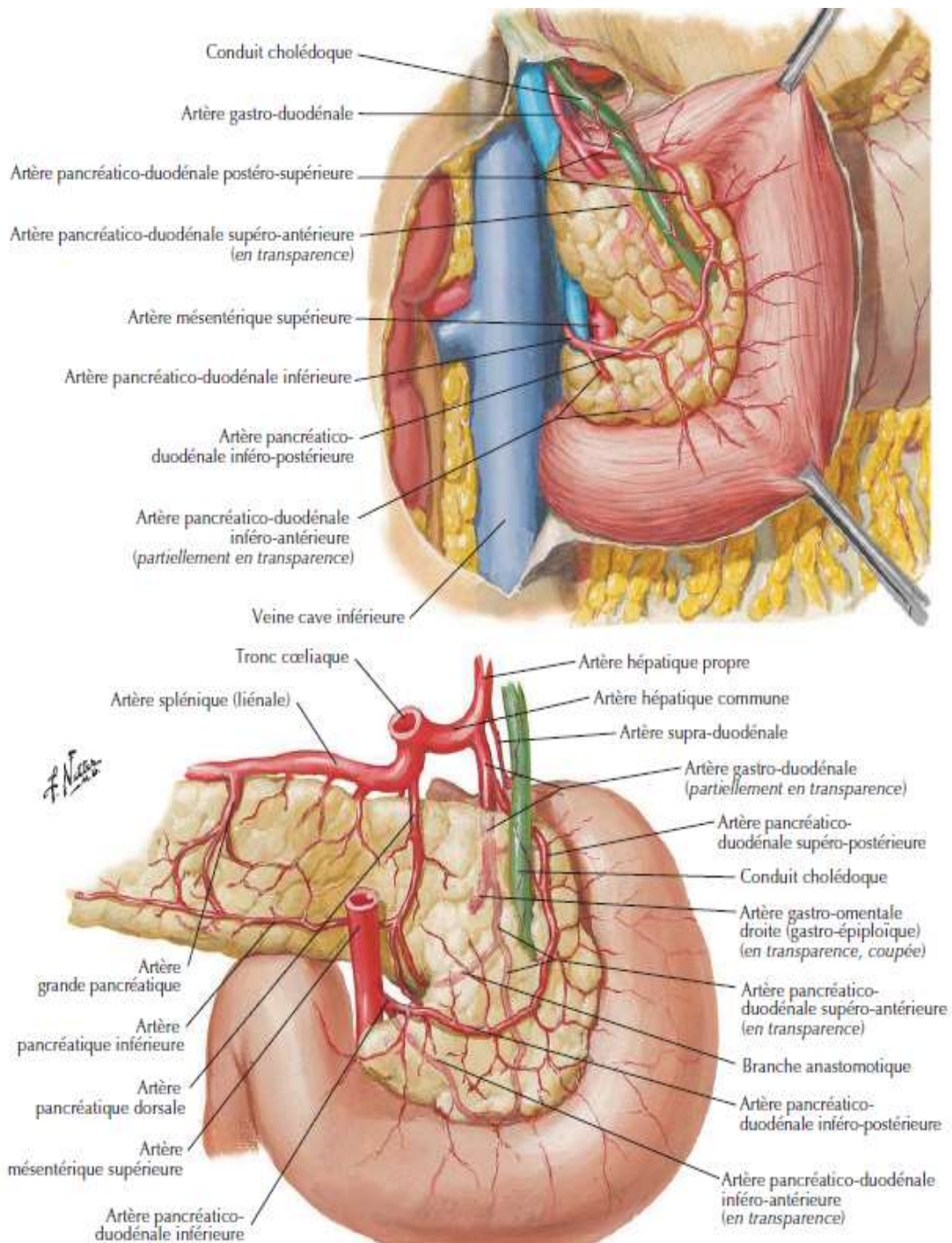


Figure 6 : vue postérieure montrant la vascularisation artérielle du pancréas. (5)

Le pancréas gauche :

Sa vascularisation est assurée essentiellement par l'artère splénique qui chemine sur le bord supérieur du pancréas et donne des rameaux descendants à la glande .

Le plus souvent cette vascularisation d'origine splénique est complétée par l'artère pancréatique transverse , branche de l'artère pancréatique dorsale.

2. Vascularisation veineuse : (figure 7)

Le duodéno-pancréas est tributaire du point de vue veineux de la veine porte (VP) et de la veine mésentérique supérieure (VMS). Ainsi, la vascularisation veineuse est assurée principalement par deux arcades veineuses pancréatico-duodénales homologues des arcades artérielles.

La veine porte prend naissance au niveau de la face postérieure de l'isthme du pancréas de l'union du tronc spléno-mésaraïque (réunion de la veine splénique et la veine mésentérique inférieure) et de la VMS . Elle est en contact intime avec le pancréas et son envahissement est précoce lors des cancers (dont seul 10% sont résécables).

Le drainage veineux du pancréas gauche est tributaire de la veine splénique qui recoit de nombreux petits rameaux amarrant la veine à la face postérieure de la glande.

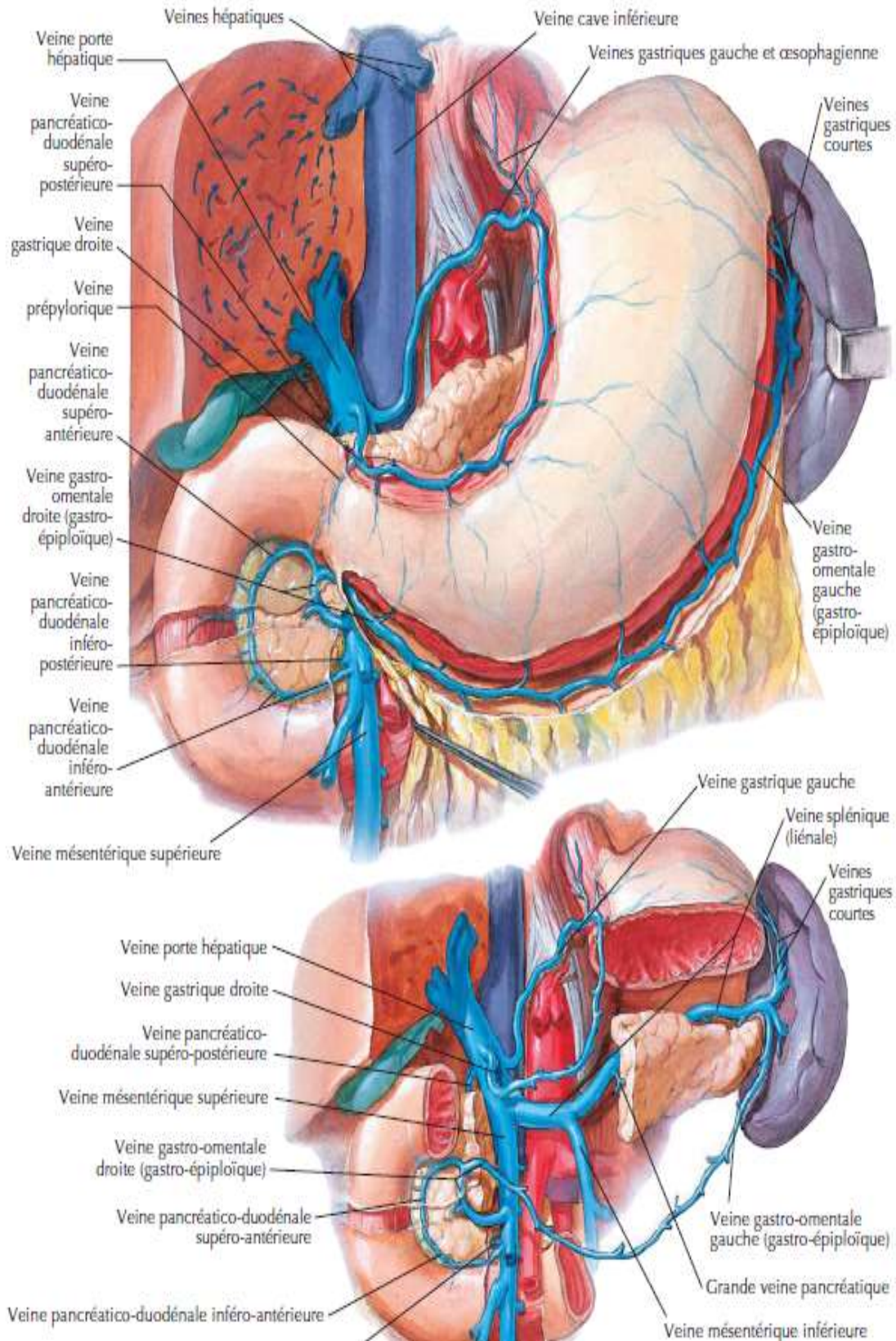


Figure 7 : vue antérieure montrant la vascularisation veineuse du pancréas. (5)

3. Lymphatiques : (figure 8)

Les lymphatiques du pancréas se groupent en quatre courant 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 supérieurs.
- Un courant postérieur droit qui se jette dans les ganglions pancréatico-duodénaux situées le long des arcades artérielles de la tête du pancréas.
- Un courant postérieur gauche qui se dirige vers le hile de la rate.

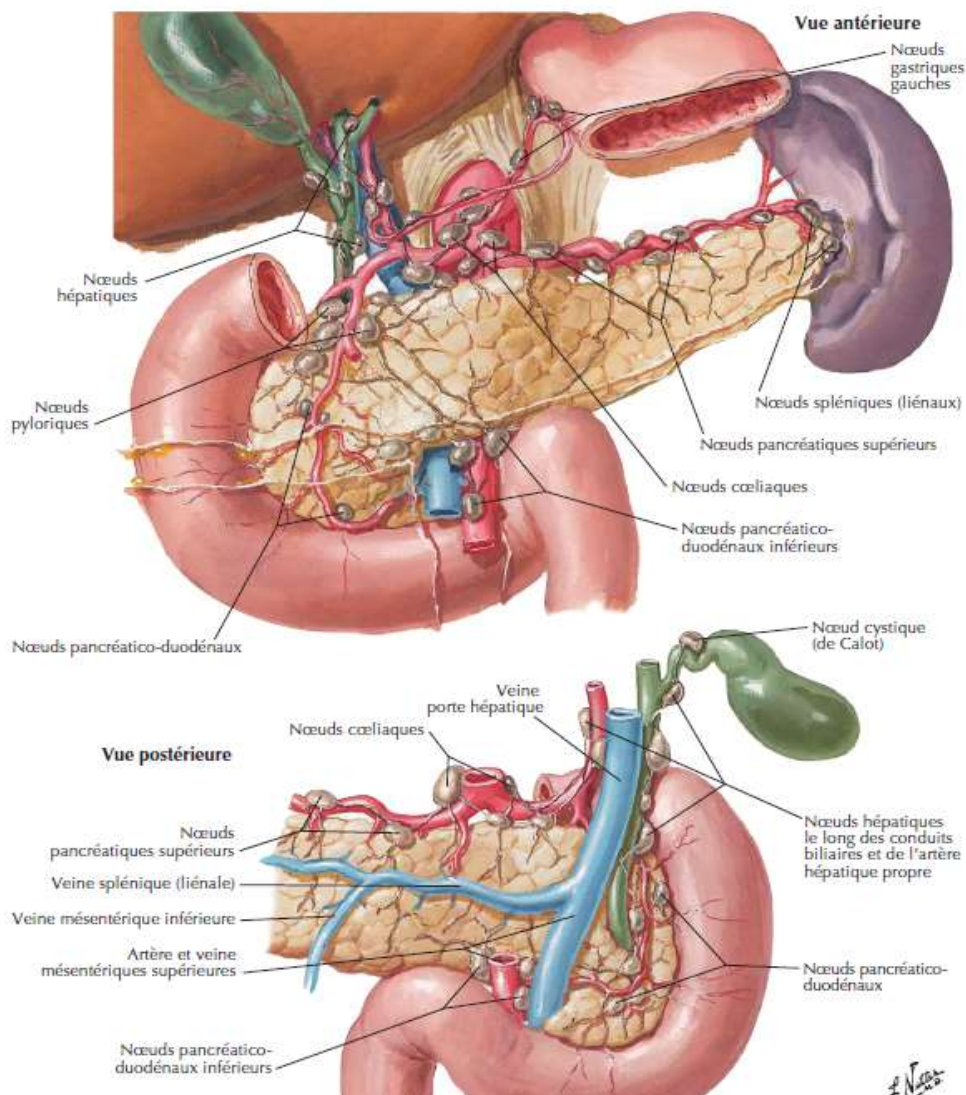


Figure 8 : le drainage lymphatique du pancréas (5)

4. Innervation : (figure9)

Le pancréas reçoit une innervation sympathique et parasympathique qui tient sous sa dépendance la sécrétion du pancréas et véhicule les influx nociceptifs.

L'innervation sécrétrice est regroupée en deux pédicules : coeliaque droit et coeliaque gauche.

L'innervation sensitive chemine dans les nerfs splanchniques et les racines postérieures des derniers nerfs rachidiens thoraciques.

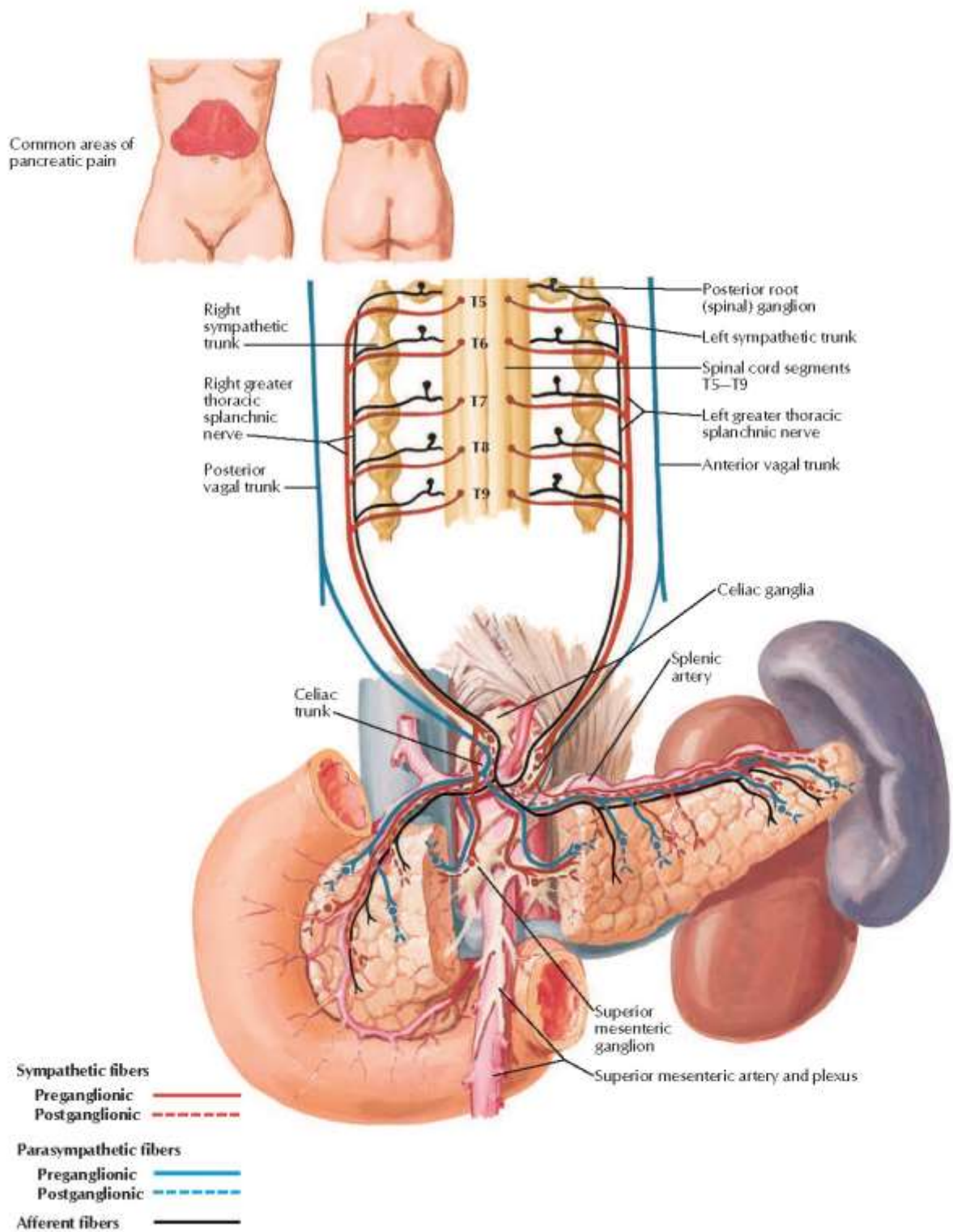


Figure 9 : innervation du pancréas (5)

II. Rappel physiologique :

A. Glande exocrines :

Fabriquent et libèrent le suc pancréatique (bicarbonate qui est un suc isotonique à raison de 1500 a 3000ml/jr) qui circule dans le canal pancréatique jusqu'au duodénum .il contient des enzymes qui aident à digérer les matières grasses, les glucides et les protéines contenus dans les aliments. Il existe trois principales enzymes :

- les amylases (digèrent les hydrates de carbone).
- les protéases (digèrent les protéines)
- les lipases (digèrent les graisses).

Lorsque ces enzymes sont produites en quantité insuffisante, le bol alimentaire arrive dans le côlon sans être suffisamment dégradé, ce qui entraîne des flatulences, des diarrhées et des crampes abdominales. [7 ,9]

B. Glande endocrines :

Sont regroupées en amas appelés les îlots de Langerhans qui fabriquent et libèrent deux hormones dans le sang qui aident à maîtriser le taux de sucre sanguin :

L'insuline : Sa fonction majeure est de réguler le taux de sucre dans le sang en permettant la pénétration du glucose dans les cellules du corps.

Lors des repas, le taux de sucre dans le sang augmente, provoquant un pic glycémique, ce qui stimule les cellules de Langerhans à sécréter l'insuline. L'insuline est déversée dans le sang et permet aux cellules du corps d'absorber le sucre du sang. Lorsque le taux sanguin se régule à nouveau, l'insuline est dégradée. [7,9]

Le glucagon joue le rôle inverse de l'insuline, à savoir qu'il intervient lorsque le taux de sucre sanguin diminue. Il induit le foie à utiliser les réserves de sucre pour en augmenter à nouveau le taux dans le sang. [7,9]

C. Régulation de la sécrétion pancréatique: [8]

- 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:

a. la phase céphalique :

Nerveuses cholinergiques entraîne la production d'enzymes et de bicarbonate.

b. la phase gastrique :

Provoquée par la distension de l'estomac, laquelle stimule la libération de gastrine qui favorise la sécrétion enzymatique par le pancréas.

c. 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.

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).

III. Rappel histologique : [11]

Le pancréas est constitué par l'association de deux types de tissus glandulaires situés au sein de lobules séparés par du tissu conjonctif.

- ✓ Le premier type de tissu glandulaire est représenté par les acini ; leur sécrétion exocrine (suc pancréatique) est déversée dans le tube digestif par l'intermédiaire d'un système de canaux excréteurs ramifiés et intervient dans les phénomènes de la digestion. Il constitue ce qu'il est convenu d'appeler le « pancréas exocrine ».
- ✓ Le deuxième type de tissu glandulaire est représenté par les îlots de LANGERHANS. Les cellules endocrines qui les constituent sont de trois types différents, chaque type cellulaire secrète une hormone différente directement déversée dans le sang et intervenant dans divers métabolismes. Ces îlots de LANGERHANS constituent ce que l'on appelle couramment le « pancréas endocrine ».

IV. Physiopathologie:

La situation actuelle du cancer du pancréas est préoccupante du fait de son agressivité. Malgré de nombreuses études, la genèse de ce cancer n'est pas encore totalement élucidée. Par conséquent, la mise en évidence des différents mécanismes prénéoplasiques qui initient la formation de ce cancer est essentielle dans la prise en charge précoce du patient. Actuellement, plusieurs lésions précancéreuses sont reconnues parmi lesquelles la voie des PanINs (pancreatic intraepithelial Neoplasias) qui sont des lésions microscopiques et dont la fréquence augmente avec l'âge. Chez la souris, l'activation du gène muté Kras (KrasG12D) permet de reproduire l'évolution de ces lésions en adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) . Il existe aux stades précoces de la maladie une version mutée de l'oncogène Kras alors qu'à des stades plus avancés, des suppresseurs de tumeurs comme INK4 (ou CDKN2A ou p16 ou ARF), TP53, SMAD4 et BRCA2 sont inactivés . [12]

Une étude publiée en 2012 [13] a montré que la voie Nupr1 / RelB / IER3 est nécessaire à la transformation de Kras. Les cellules cancéreuses pancréatiques ont une résistance remarquable face au stress cellulaire qui explique toute la difficulté d'action thérapeutique. C'est dû à la présence d'un stroma fibreux qui favorise la progression de la tumeur en limitant l'accès des traitements et des cellules immunitaires et une mauvaise vascularisation. Ces conditions favorisent alors une sélection de clones les plus agressifs. Cette capacité de résistance exceptionnelle est liée notamment à la protéine Nupr 1 qui est activée en situation de stress permettant la survie des cellules en inhibant l'apoptose grâce à une voie impliquant RelB (facteur de transcription) et IER3. Nupr 1 est retrouvée en grande quantité dans le cancer du pancréas.

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude :

C'est une étude mono centrique, rétrospective sur dossier réalisée dans le service de la chirurgie viscérale à l'hôpital militaire Moulay ISMAIL de Meknès, portant sur des cas de cancer du pancréas hospitalisés sur une période allant de 1 Janvier 2016 au 31 Décembre 2019 . Tous les cas ont été joints à travers des dossiers archivés classés cancer du pancréas.

II. Population étudié :

A. Critères d'inclusion :

- Adultes ≥ 20 ans.
- Ayant eu un adénocarcinome du pancréas prouvé histologiquement.
- Dossiers complets exploitables.

B. Critères d'exclusion :

Sont exclus :

- Les tumeurs bénignes du pancréas.
- Les tumeurs neuroendocrines.
- Les tumeurs kystiques du pancréas.
- Les dossiers sans preuve histologique.
- Les dossiers incomplets non exploitables

III. Méthodes :

A. Recueil des données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons tout d'abord obtenu du registre du service le nombre total des patients présentant une pathologie pancréatique au cours de la période analysée . Puis les données ont été recueillies à partir des dossiers cliniques et les comptes rendu opératoires.

Nous avons constitué, pour chaque patient inclus dans la série ; une base des données comprenant les informations suivantes :

IDENTITE :

Nom & Prénom :

Origine :

Age :

Sexe:

ANTECEDENTS :

Personnels :

Médicaux :

- | | | |
|---------------------------|-----|-----|
| • Diabète : | oui | non |
| • Pancréatite chronique : | oui | non |
| • | | |
| • Autres : | | |

Chirurgicaux :

Toxiques :

- | | | |
|----------------|-----|-----|
| • Tabagisme : | oui | non |
| • Alcoolisme : | oui | non |

Autres :

Familiaux :

CLINIQUE :

Motif de consultation :

Délai de consultation :

• **Examen clinique :**

❖ **Signes généraux :**

- | | | |
|--------------------|-----|-----|
| • AEG : | oui | non |
| • Perte de poids : | oui | non |
| • Fièvre : | oui | non |
| • Ictérique : | oui | non |

Autres :

❖ **Signes fonctionnels :**

- | | | |
|-----------------------------|-----|-----|
| Douleur abdominale : | oui | non |
| Prurit cutané : | oui | non |
| Stéatorrhée : | oui | non |
| Vomissement : | oui | non |
| Diarrhée : | oui | non |

Autres :

La palpation :

- | | | |
|------------------------------|-----|-----|
| Masse : | oui | non |
| Adénopathie : | oui | non |
| ○ Siège : | | |
| Hépatomégalie : | oui | non |
| Vésicule palpable : | oui | non |
| Lésions de grattage : | oui | non |

- **PARACLINIQUE :**

- **BIOLOGIE :**

Numération formule sanguine :

Globules blancs :	Normale	Elevée	Diminuée
Hémoglobine :	Normale	Elevée	Diminuée
Plaquettes :	Normale	Elevée	Diminuée
Glycémie :	Normale	Elevée	Diminuée
TP :	Normale	Elevée	Diminuée
TCA :	Normale	Elevée	Diminuée
Lipasémie :	Normale	Elevée	Diminuée
ASAT ALAT :	Normale	Elevée	Diminuée
Bilirubine libre :	Normale	Elevée	Diminuée
Bilirubine totale :	Normale	Elevée	Diminuée
Phosphatase alcaline :	Normale	Elevée	Diminuée
GGT :	Normale	Elevée	Diminuée
Ca 19-9 :	Normale	Elevée	Diminuée

ACE :

- **IMAGERIE**

Echographie abdominale :

Scanner abdominale :

Autre imagerie :

- **Traitement :**

- Chirurgie :

	oui	non
1. Dérivation	2. DPC	3. PT
- Voie d'abord :
- Type de résection :

- Type d'anastomose :
- Envahissement vasculaire :
 - VCI
 - AORTE
 - AMS VMS
 - TC
 - AH
- **Autre traitement :**

RESULTAT ANAPATH:**LES SUITES OPERATOIRES :**

Séjour au service de réanimation :

- Durée :
- Transfusion :

Les suites post opératoires immédiates :

- | | | |
|---------------|-----|-----|
| ● Décès : | oui | non |
| ● infection : | oui | non |
| ● lâchage : | oui | non |
| ● Fistule : | oui | non |

- Réintervention
- Autres :

Evolution :

- | | | |
|---------------------------|-----|-----|
| ● Récidive de la tumeur : | oui | non |
|---------------------------|-----|-----|
- La survie

B. 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.

C. 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 16 patients présentant un cancer du pancréas exocrine durant une période d'étude de 4 ans, au sein du service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

B. Incidence des cas selon les années :

Cette étude a inclus 16 patients atteints du cancer du pancréas. La répartition selon les années est illustrée par le graphique :

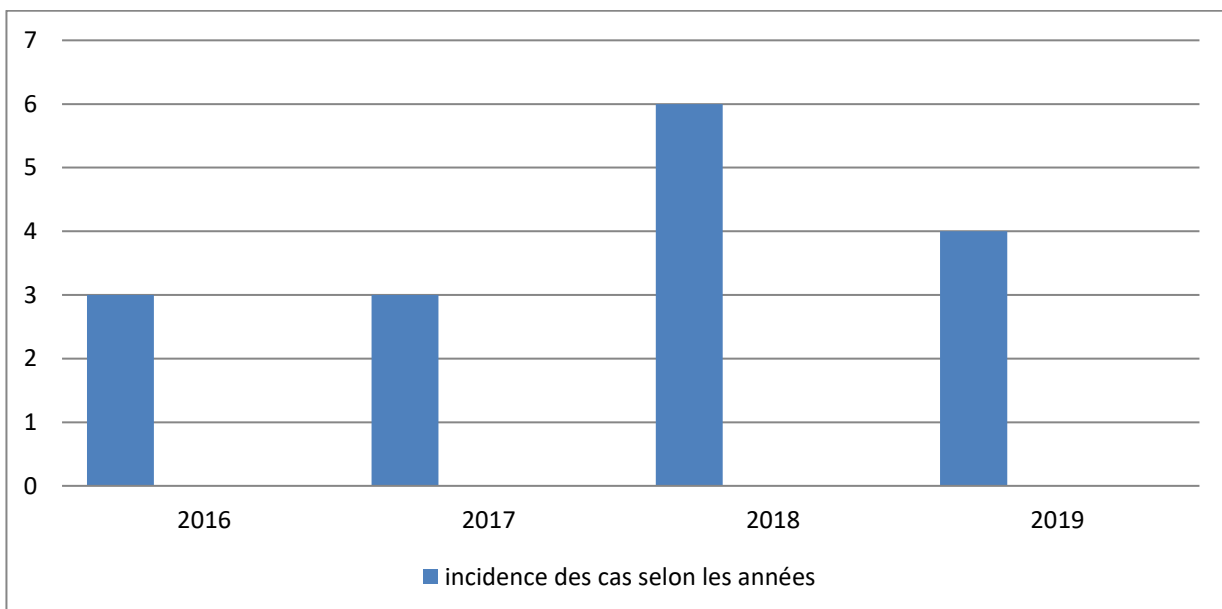


Figure 10 : incidence des cas selon les années

C. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, on note une prédominance masculine, à savoir 10 hommes soit (62.5 %) pour 6 femmes (37.5 %), avec un sexe ratio de 1,66. (Figure13)

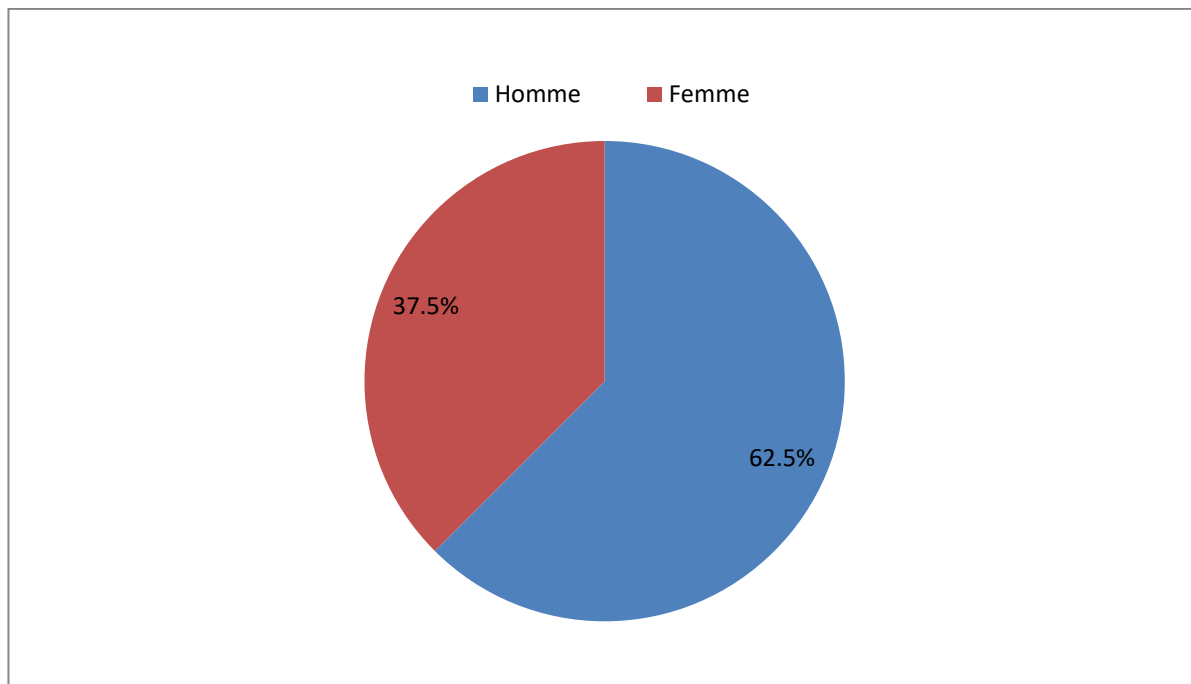


Figure 11 : Répartition des malades selon le sexe.

D. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge des patients de cette étude était de 63.8 ans avec des extrêmes de 43 et de 81 ans. La majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de plus de 60 ans .

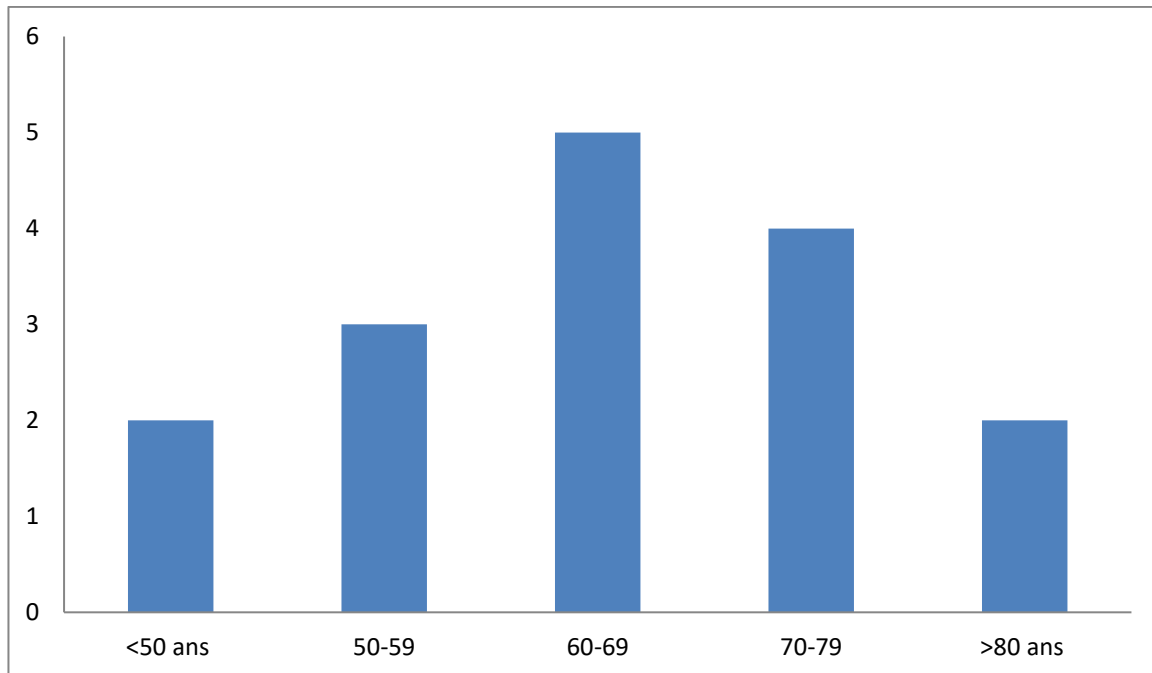


Figure 12 : répartition des cas selon l'âge

E. Antécédents :

1. Antécédants médicaux :

8 patients étaient diabétiques (50%).

Un patient présentait une HTA (6.25%) sous traitement antihypertenseur.

2. Habitudes toxiques :

4 patients étaient des tabagiques chroniques (25%)

2 patients étaient alcooliques chroniques (12.5%).

3. antécédents chirurgicaux :

2 patients opérés pour une cholécystectomie.

Un patient opéré pour une fistule anale.

Le diabète et le tabac étaient les facteurs les plus fréquemment rencontrés chez les patients ayant un cancer du pancréas exocrine, suivis de la cholécystectomie, l'HTA et l'exposition à l'alcool. Seulement 2 malades (12.5%) avaient des antécédents familiaux. Enfin aucun des facteurs de risque connus ou cités n'a été retrouvé chez 5 patients (31.2%).

Tableau 1 : Répartition des patients selon les antécédents

ATCDs pathologiques	Effectifs	Pourcentage
<u>ATCDs personnels médicaux</u>		
✓ Pancréatite chronique	0	0.0%
✓ Ulcère gastroduodénal	1	6.25%
<u>Comorbidités :</u>		
✓ Diabète	8	50%
✓ HTA	1	6.25%
✓ Cardiopathie	1	6.25%
✓ Obésité	1	6.25%
<u>Habitudes toxiques</u>		
✓ Alcool	2	12.5%
✓ Tabagisme	4	25%
✓ Cannabis	0	0%
<u>ATCDs personnels chirurgicaux</u>		
✓ Cholécystectomie	2	12.5%
✓ Fistule anale	1	6.25%
<u>ATCDs familiaux</u>		
✓ Diabète	4	25%
✓ Cancer	2	12.5 %
✓ Pancréatite chronique	0	0 %
<i>Sans antécédents particuliers</i>	5	31.2 %

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 9.7 mois (avec un maximum de 30 mois et un minimum de 15 jours).

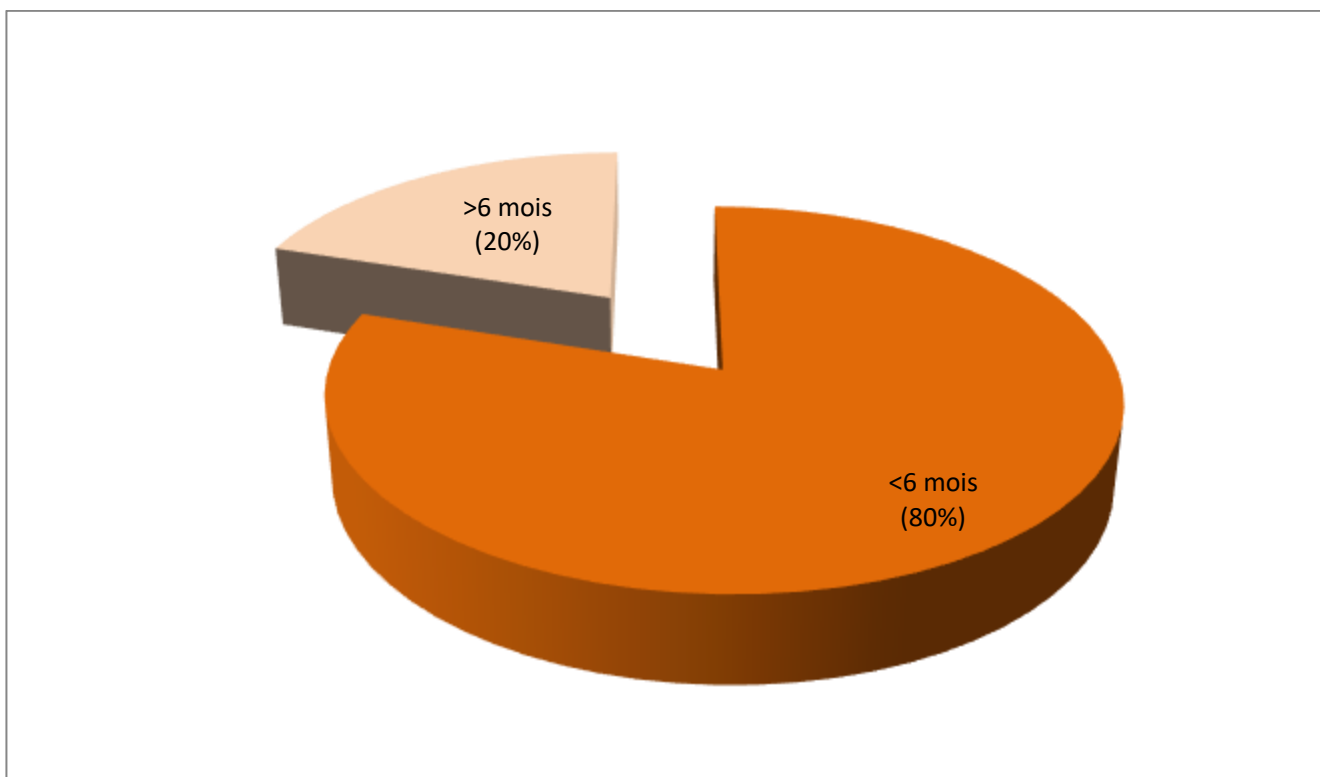


Figure 13 : Délai entre le début des symptômes et la découverte de la maladie.

B. Signes fonctionnels :

Le diagnostic est le plus souvent retardé du fait d'une expression clinique tardive de la maladie. Dans notre série, les symptômes fonctionnels révélateurs les plus fréquemment cités sont : l'ictère chez 10 (62.5%), AEG chez 12 (75%), les épigastralgies chez 8 (50%) , les nausées et vomissements chez 4 (25%), le prurit chez 4(25%). (Figure14)

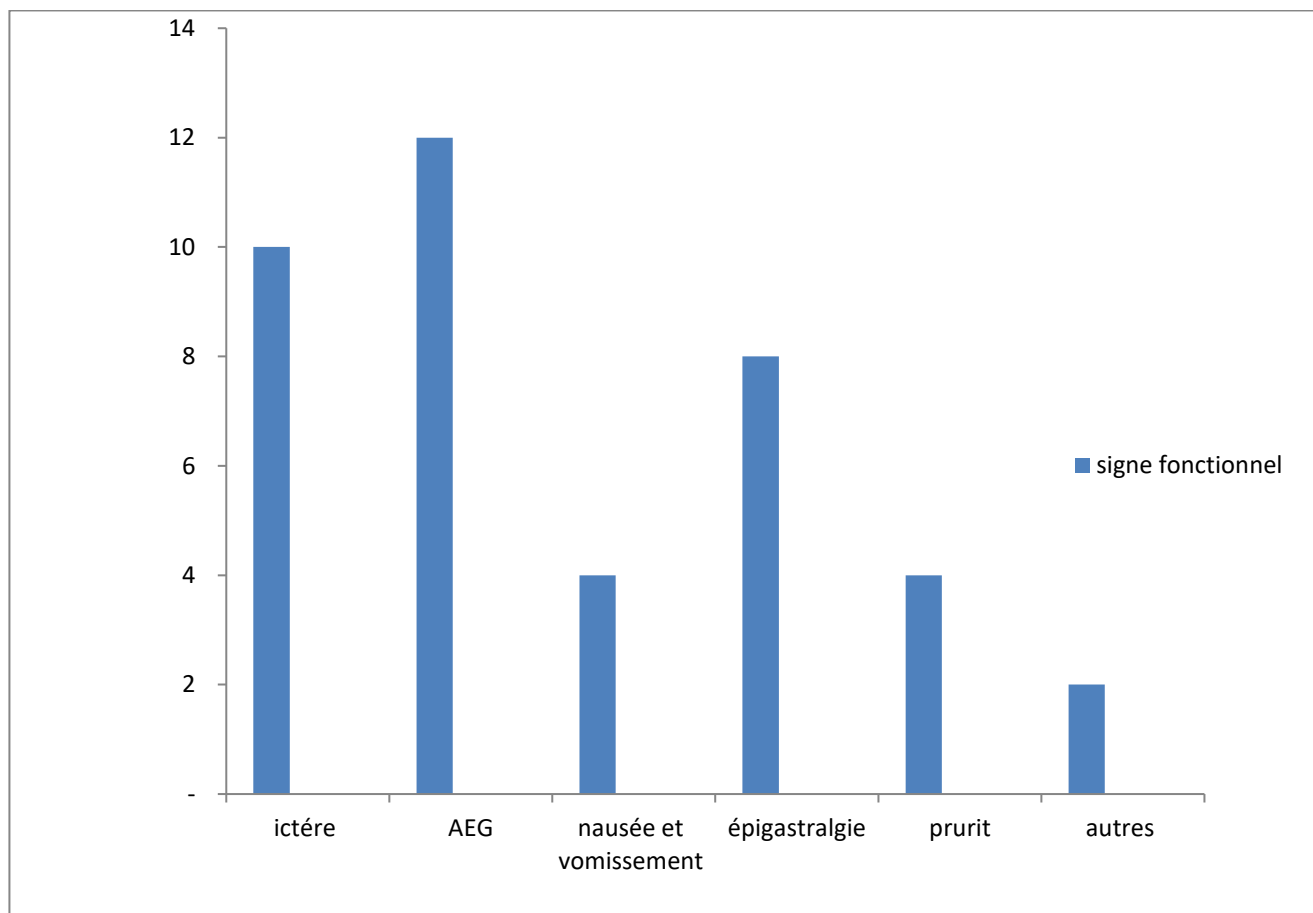


Figure 14 : Les signes fonctionnels les plus rapportés par les patients.

Autres signes étaient aussi présents mais moins fréquents :

Tableau 2 : les symptômes les moins fréquents

symptômes	Nombre de cas	fréquence
Fièvre	2	12.5%
Distension abdominale	1	6.25%
Douleur osseuse	1	6.25%
Signes digestifs (dyspepsie , pyrosis ...)	3	18.75%

C. L'examen clinique :

Dans notre étude L'examen clinique était pauvre et non spécifique, on a essayé de chercher les signes cliniques les plus évocateurs selon la littérature :

- L'état général selon l'échelle OMS : L'OMS était à 0 chez 2 cas , OMS 1 chez 8 cas, OMS 2 chez 4 patients, OMS 3 chez un patient et OMS 4 chez un patient.
- La sensibilité épigastrique a été retrouvée chez 8 cas de notre série.
- Une vésicule biliaire palpable chez un seul cas soit 6.25%
- La masse épigastrique a une faible fréquence estimée à 6.25%.
- L'hépatomégalie retrouvée a l'examen clinique chez 2 patients de notre série soit 12.5%.
- L'ascite a été retrouvé chez 1 cas soit 6.25% des cas.
- Aucun patient n'avait le ganglion de Troisier.

Tableau 3 : le pourcentage des signes physiques du cancer du pancréas.

	Sensibilité epigastrique	Vésicule biliaire palpable	hépatomégalie	Pli de dénutrition
Nombre de cas	8cas	1 cas	2cas	1 cas
fréquence	50%	6.25%	12.5%	6.25%

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, une protidémie, un bilan hépatique et un bilan d'hémostase et dont les résultats sont schématisés (figure17).

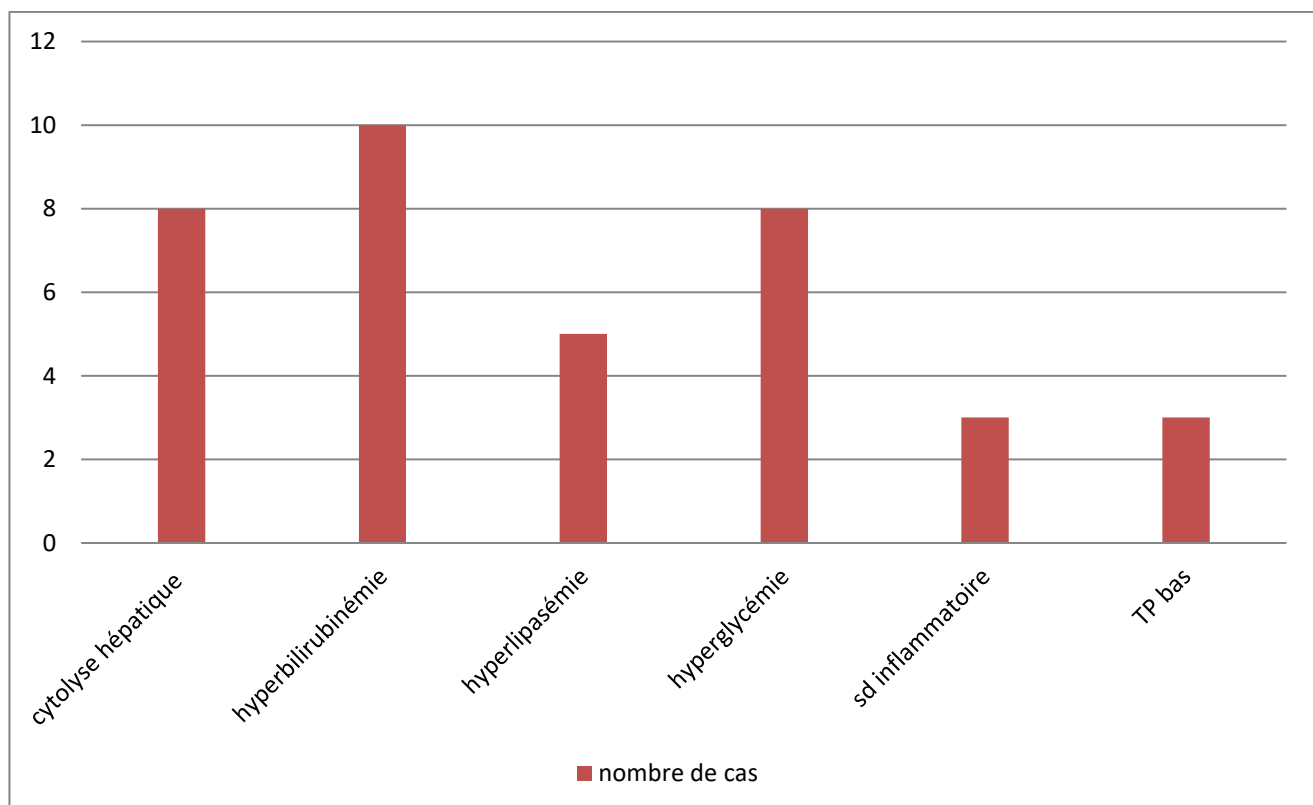


Figure 15 : les différentes examens biologique réalisés et leur taux d'altération .

Par ailleurs les marqueurs tumoraux ont été réalisés systématiquement sauf les patients opérés en urgences ,10 patients ont bénéficié d'un dosage du CA 19.9 qui était augmenté chez 8 malades et l'ACE qui était élevé chez 3 malades.

Tableau 4 : Les résultats des marqueurs tumoraux en fonction du nombre de cas

Marqueurs tumoraux élevés	Nombre de cas
CA19.9	08cas
ACE	03cas

B. Bilan radiologique :

L'imagerie du pancréas est une étape primordiale du diagnostic des tumeurs pancréatiques, elle permet de faire le diagnostic positif, d'évaluer la possibilité de résection tumorale, de faire le diagnostic histologique par la réalisation de biopsies radioguidées au niveau de la tumeur primitive ou d'un site métastatique. Elle permet également d'effectuer la surveillance chez les patients opérés, et dans certains cas de réaliser un traitement palliatif.

Les examens d'imagerie à disposition sont l'échographie, la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique, la CPRE, et l'écho-endoscopie.

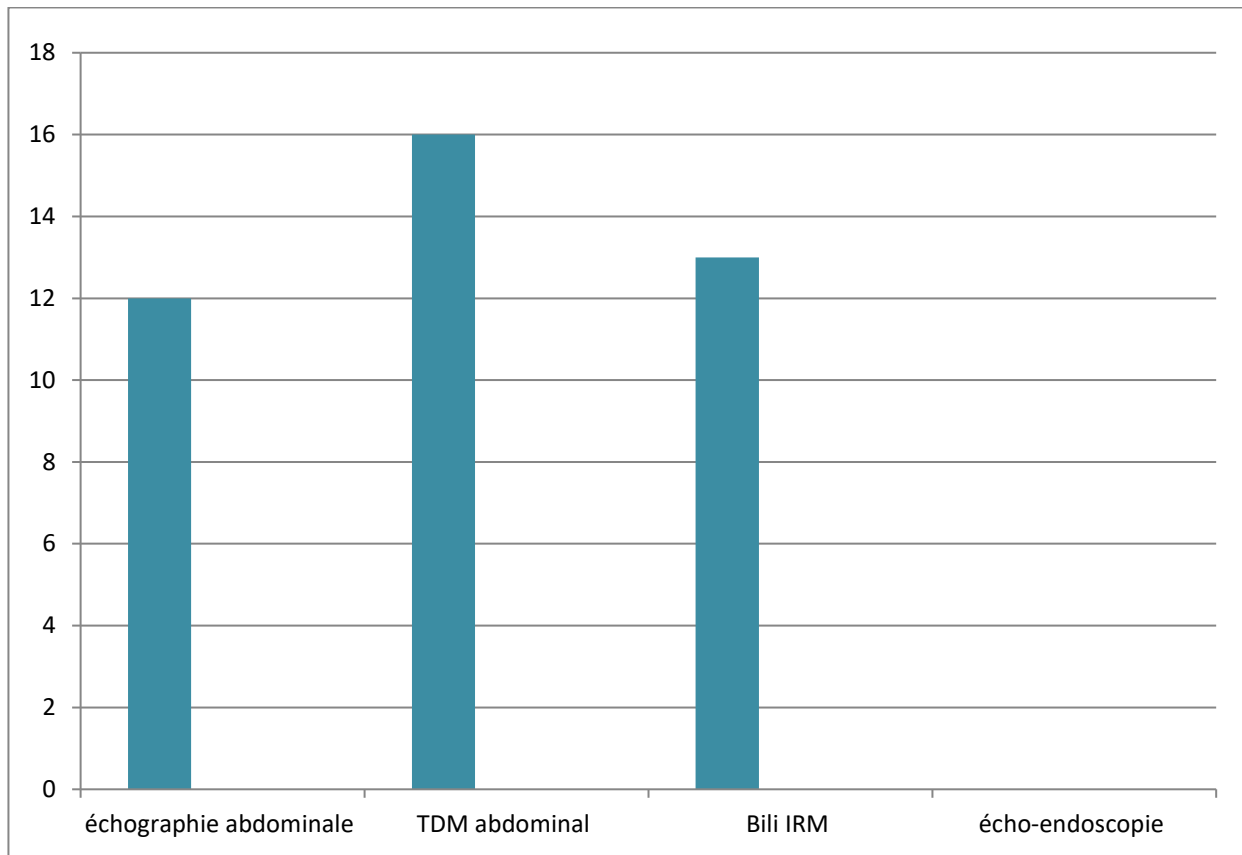


Figure 16 : les différents examens radiologiques réalisés chez nos malades

1. Echographie abdominal :

Elle a été réalisée chez 12 malades (75 %) et a décrit une lésion tumorale en faveur de la Malignité chez 10 patients (62.5%).

Chez 9 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 02 cas des métastases hépatiques et dans un cas une ascite.

2. TDM abdominal :

Tous nos patients (n=16) ont bénéficié d'un examen tomодensitométrique abdominal , qui a confirmé la présence de tumeur pancréatique dans 87.5% des cas , Elle a permis de préciser la taille, le siège, les rapports de la tumeur ,et la présence ou non de métastases hépatiques.

L'examen tomodensitométrique abdominal n'a pas révélé de lésion pancréatique dans 2 cas .

3. Bili IRM :

IRM permet l'évaluation non invasive du canal pancréatique et des voies biliaires, visualise la masse pancréatique, et permet de réaliser le bilan d'extension hépatique en caractérisant de façon très fine toute lésion présente au niveau du foie. Elle est très utile pour l'évaluation des tumeurs isodenses en tomodensitométrie. Dans notre série , elle a été réalisée chez 13 patients (81.25%) .

4. L'écho-endoscopie :

Elle a un rôle essentiel pour l'analyse de la structure, la recherche de petites tumeurs, et des adénomégalies locales ou le guidage d'une biopsie.

Dans notre série Elle n'a été réalisé chez aucun malade .

C. L'examen anatomo-pathologique :

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 68.75%. Les métastases hépatiques biopsiées (radioguidé ou non) étaient à l'origine De 12.5 % du matériel prélevé. Les adénopathies profondes 12.5% et les nodules de carcinose 6.25%.

2. Les types histologiques :

Les tumeurs du pancréas retrouvées dans cette étude étaient tous des Adénocarcinomes .

D. Bilan d'extension :**1. Extension locorégionale :**

Dans 87.5% des cas, les données de la TDM étaient suffisantes pour apprécier l'envahissement locorégionale des tumeurs.

L'envahissement de la veine mésentérique supérieure constitue le signe d'extension le plus fréquent chez nos patients retrouvés chez 02 cas. L'atteinte d'un tronc artériel majeur a été rapportée chez :

01 cas pour l'artère mésentérique supérieur

01 cas pour le tronc coeliaque

01 cas pour l'artère hépatique.

L'infiltration de la lame rétro porte, qui est également une contre-indication majeure à la chirurgie curative, n'a été retrouvée dans aucun cas de notre série. Du fait de sa localisation, le duodénum était le seul organe de voisinage envahi par la tumeur pancréatique, et cela chez 3 de nos patients.

2. Extension ganglionnaire :

L'extension ganglionnaire régional a été recensé chez 2 de nos malades soit 12.5% des cas.

Après les bilans réalisés on a pu stadifier nos patients :

STADES DE LA MALADIE

- ✚ 04 malades ont été diagnostiqués à un stade précoce.
- ✚ 10 malades ont été diagnostiqués à un stade localement avancé.
- ✚ 02 malades ont été diagnostiqués à un stade métastatique avec une localisation secondaire au niveau du foie .

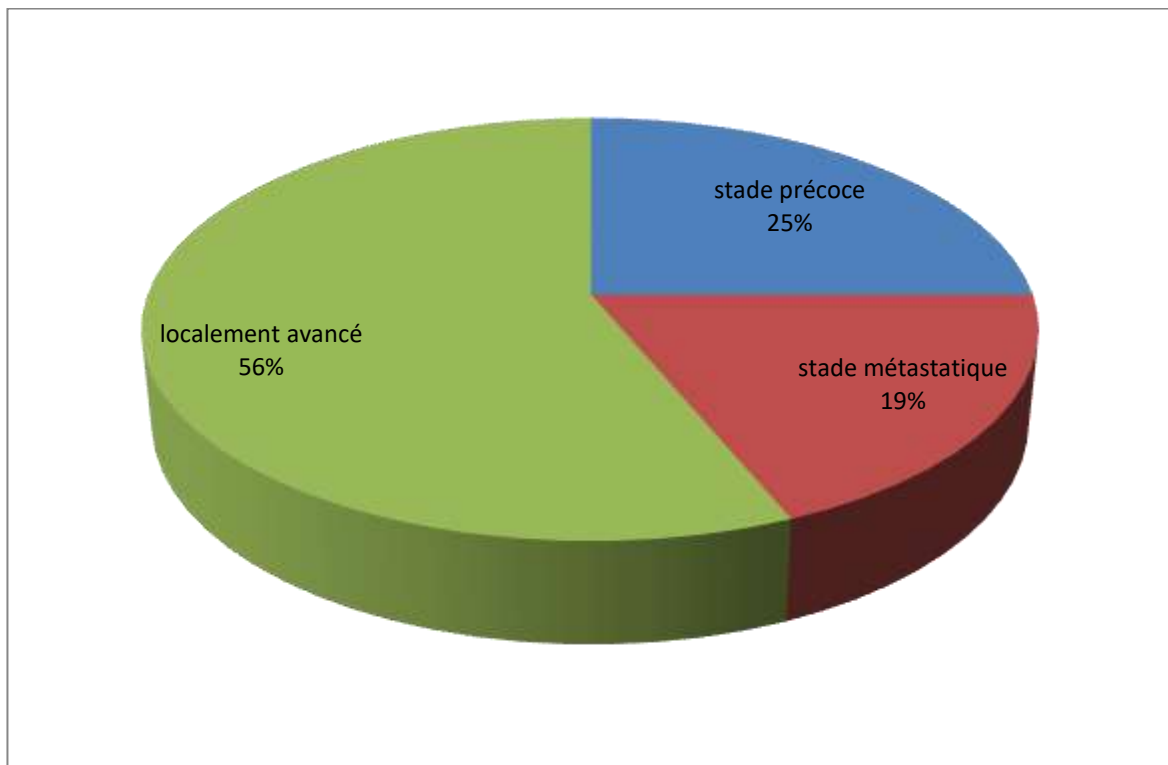


Figure17: répartition des malades selon le stade de la maladie

IV. Traitement

Sur 16 malades 13 ont été opérés soit 75% des patients inclus dans cette étude.

3 malades étaient récusés du fait d'une contre-indication d'ordre général à l'intervention (2 malades ayant eu un âge avancé, et le troisième malade avait une défaillance cardiaque) .

A. Les interventions pratiquées :

Dans notre série, la chirurgie d'exérèse n'était pas possible chez la majorité des patients, la plupart de nos malades ont été vus à un stade tardif ou seul un traitement palliatif était possible.

- Au cours de l'exploration :

- Un envahissement des organes de voisinage a été retrouvé chez 3 malades soit 23% de l'ensemble des malades opérés.
- Des métastases ganglionnaires chez 2 malades
- Une carcinose péritonéale chez un malade
- Un envahissement vasculaire chez un malade

- Une chirurgie de dérivation :

a été réalisée chez 8 malades soit 50% de l'ensemble des malades de la série et 61.5 % par rapport au nombre des malades opérés .

Ce traitement purement palliatif est en rapport avec la taille dépassant 7cm de la tumeur et un envahissement vasculaire.

- La voie d'abord était : laparotomie sous costale droite

Les gestes réalisés étaient :

- 7 Anastomoses cholédoco-duodénale latéro-latérales
- 1 Anastomose hépatico jéjunale

- Une chirurgie d'exérèse , duodenopancréatectomie céphalique :
a été réalisé chez 4 malades soit 25 % de l'ensemble des malades inclus dans la série et 30.77 % par rapport au nombre total des malades opérés .
 - Le type de résection était une DPC selon whipple
 - Les voies d'abord : laparotomies bi sous costale
 - Le rétablissement de continuité : selon child dans les 4 cas
 - La durée moyenne de l'intervention est de 6heures
 - Taille de la tumeur : 1 à 3cm
 - Transfusion sanguine : dans les 4 cas
- Une laparotomie avec biopsie ganglionnaire : réalisée chez un malade.
- CPRE avec pose d'une prothèse biliaire dans un but palliatif : 01 cas

Tableau 5 : récapitulatif des différents gestes réalisés aux malades :

	DPC	Dérivation	Laparotomie	Abstention
Nombre de cas	4	8	1	3
Pourcentage	25%	50%	6.25%	18.75%

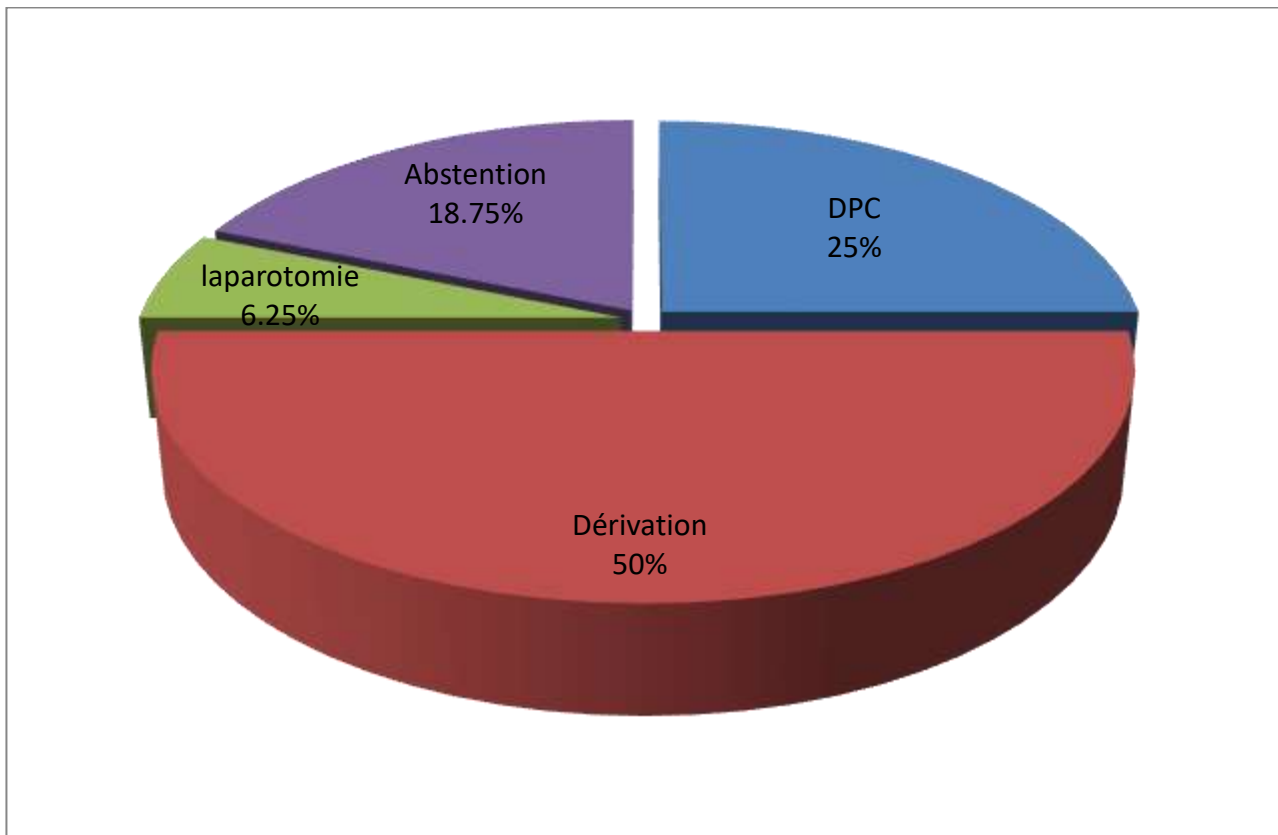


Figure18 : Graphique illustrant le type des gestes chirurgicaux réalisés chez nos malades.

B. Les suites post opératoires :

La DPC est une intervention chirurgicale efficace dans le traitement des adénocarcinomes de la tête du pancréas, mais elle reste grevée d'une morbidité postopératoire élevée. Tous les patients traités par DPC ont séjourné en post op au service de réanimation.

Les suites post opératoires étaient variables selon les malades, on note la présence :

✚ Chez les patients qui ont bénéficié d'une DPC :

Nous avons noté deux décès postopératoires ; le premier malade ayant bénéficié d'une DPC a présenté une fistule pancréatique qui a nécessité une réintervention chirurgicale vu l'installation d'une péritonite et d'un choc septique, l'évolution était défavorable pour ce patient (décès à j+5), le deuxième malade a

présenté une hémorragie post opératoire repris pour hémostase puis décédé en réanimation.

Le troisième malade a présenté également une fistule pancréatique mais avec une évolution favorable sous traitement médical.

Le quatrième malade n'a pas présenté de complications post opératoires.

Donc 50% des malades qui ont eu la DPC sont décédés et 50% survivent.

✚ Pour les autres malades : présence de fistules biliaires chez 3 d'entre eux.

✚ La plupart des patients ont été mis sous antibiothérapie pendant 10 jours

C. Evolution et suivi :

Il a été difficile d'apprécier l'évolution et la survie des malades en post opératoire.

Pour les malades qui ont bénéficié des gestes de dérivation, leur évolution a été marqué par la disparition de l'ictère après un mois de l'intervention, reprise de l'appétit et une amélioration clinique spectaculaire.

DISCUSSION

A la lumière de cette étude concernant 16 cas de cancer de pancréas nous constatons des particularités dans notre série aussi bien sur le plan épidémiologique, clinique, paraclinique, que thérapeutique.

I. Données épidémiologiques :

A. l'incidence :

L'incidence du cancer du pancréas a considérablement augmenté au cours des dernières décennies.

Ce cancer est un des rares en constante augmentation dans le monde: 458 918 cas ont été recensés en 2018, le nombre devrait atteindre 484 486 cas en 2020 (international agency for research on the cancer)

En France ,14 184 nouveaux cas estimés en 2018, dont 51 % chez l'homme. Malgré des progrès récents, ce cancer reste de très mauvais pronostic. L'adénocarcinome pancréatique pourrait devenir la deuxième cause de mortalité par cancer en 2030. [14]

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) [15].

Au Maroc (selon les registres des cancers), à Rabat le cancer du pancréas se place au Troisième rang des cancers digestifs [16], 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 [17].

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 6 : cancer du pancréas : comparaison avec d'autres registres [18] [19]

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 16 patients atteints de cancer de pancréas avec une moyenne de 4 malades par an et des extrêmes de 3 et 6 malades par an.

Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, pancreas, both sexes, all ages

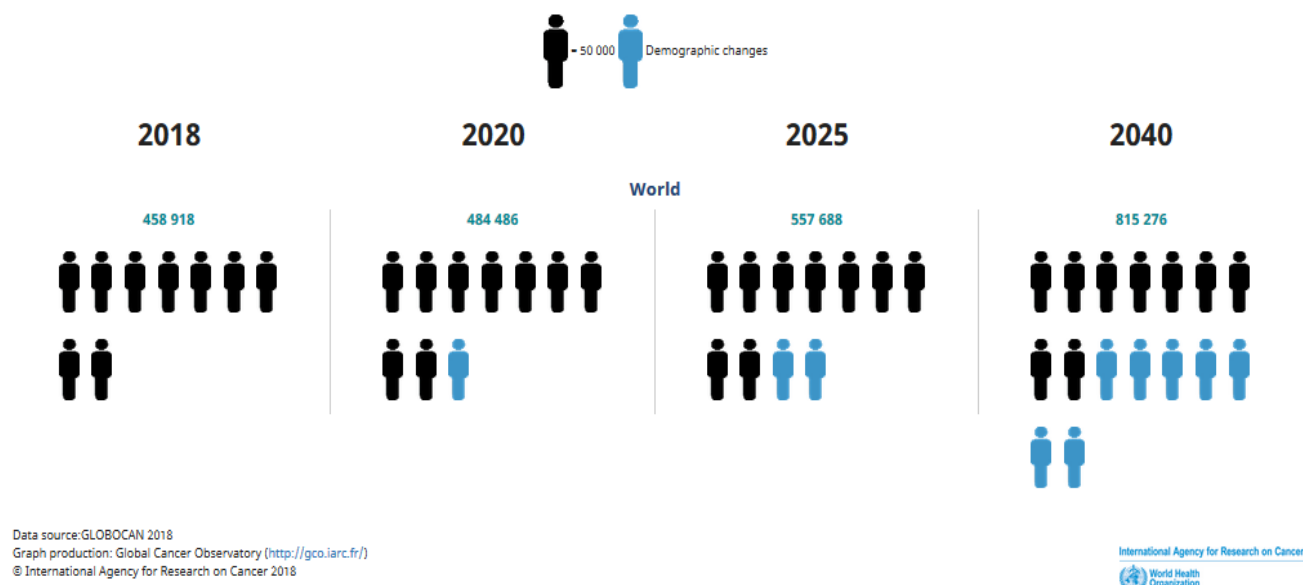


Figure 19 : l'augmentation de l'incidence du cancer du pancréas au cours des dernières décennies selon Globocan 2018

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 [20].

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 [21]. 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 [22].

Notre série comporte 10 hommes et 6 femmes avec un sexe ratio 1.66, ce chiffre se rapproche avec les données des pays occidentaux et ceux des registres nationaux qui notent une nette prédominance masculine.

C. L'âge :

Il est également important de noter que le cancer du pancréas est plus fréquent avec l'âge (75% des cas de cancer du pancréas apparaissent après 65 ans) (globacan2018) . Il est extrêmement rare avant l'âge de 30 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 [23,24].

Dans notre étude, l'âge est présenté probablement comme un facteur de risque du cancer du pancréas vu que l'âge moyen était de 63.8 ans ainsi que la majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de plus de 60 ans .

D. Les facteurs de risque :

L'étiologie du cancer du pancréas a fait l'objet d'études approfondies et fait l'objet de nombreuses méta-analyses et analyses groupées. Jusqu'à présent, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés et peuvent être divisés en deux catégories : modifiables et non modifiables [23]

- ✓ Facteurs de risque modifiables Comprennent le tabagisme, l'alcool, l'obésité, les facteurs alimentaires et l'exposition à des substances toxiques.
- ✓ Facteurs de risque non modifiables Comprennent le sexe, l'âge, l'origine ethnique, le diabète sucré, les antécédents familiaux de cancer du pancréas, les facteurs génétiques, les infections chroniques, le groupe sanguin non-O et la pancréatite chronique .

1. Tabac :

Le tabagisme est le principal facteur de risque environnemental d'adénocarcinome pancréatique avec un risque multiplié par 2 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Dans les pays industrialisés, on estime que 20 % des cancers du pancréas pourraient être attribués au tabac et que ce risque persiste au minimum 10 ans après l'arrêt de la consommation tabagique [15,16]. 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]. Dans l'étude cas-témoins de l'International Pancreatic Cancer Cohort Consortium [18], qui comprenait 1 481 cas et 1 539 témoins, le risque relatif (RR) était de 1,1 (IC à 95 % : 0,9-1,3) pour les ex fumeurs et 1,8 (IC à 95 % : 1,4-2,3) pour les fumeurs actuels. Des tendances significatives du risque ont été observées avec l'augmentation du nombre de cigarettes fumées et la durée d'exposition, le RR

étant de 1,75 pour 30 cigarettes ou plus fumées par jour et de 2,1 pour 50 années ou plus de tabagisme, alors que le RR pour ceux qui avaient cessé de fumer depuis >15 ans était similaire à celui des non fumeurs.

Le tabac paraît un facteur de risque important dans le développement du cancer du pancréas.

Selon notre étude, 25% des patients étaient tabagiques, c'est un facteur de risque proprement lié au sexe masculin vu la culture et les traditions relatives au Maroc.

2. Le 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) [26].

Dans notre étude le diabète était présent chez 50% des malades, trois cas étaient sous ADO et les autres sous insuline.

3. Alcool :

La consommation d'alcool est un facteur de risque prouvé de pancréatite chronique mais sa relation avec le risque d'adénocarcinome pancréatique reste très débattue : malgré de nombreuses études négatives, deux récentes méta-analyses suggèrent une association entre risque de cancer du pancréas et une consommation élevée d'alcool (RR : 1,22 ; IC 95 % : 1,12- 1,34), indépendamment de la consommation de tabac [27,28]. De nombreuses études ont porté sur l'impact de la consommation d'alcool sur le développement du cancer du pancréas mais jusqu'à présent, les résultats ont été variables [23,29,30].

Une analyse regroupée de 14 études de cohortes portant sur 2187 cas de cancer de pancréas a révélé un risque accru lorsque les patients consommaient > 30 g d'alcool par jour (RR : 1,22, 95 % IC : 1,03–1,45)[18].

La méta-analyse la plus récente a montré qu'une consommation faible ou modérée d'alcool n'est pas associée au risque de cancer du pancréas, cependant, chez ceux qui ont une forte consommation d'alcool, le risque de cancer du pancréas était de 15%. (RR : 1,15, 95 % IC :1.06–1.25 ; P = 0.001)[26].

Dans notre étude, la consommation d'alcool a été rapportée chez 12.5% des patients mais n'a pas été quantifiée . De même que le tabac, la consommation d'alcool étaient exclusivement liés au sexe masculin.

4. Pancréatite chronique :

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. 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 [26].

Quant à notre étude, la pancréatite n'a été retrouvée chez aucun malade.

5. Les cholécystectomisés :

Contrairement au cancer du foie, l'association entre le cancer du pancréas et la cholécystectomie était aussi importante que l'association avec les calculs biliaires [33, 34, 35, 36, 37]. Les rapports de côtes de cette association sont demeurés significatifs pendant plus de 4 ans après la cholécystectomie [38,39, 40,41]. Le risque du cancer du pancréas est 25% plus élevé chez les personnes atteintes de calculs biliaires (lithiase biliaire) versus personnes alithiasiques, une méta- analyse a montré que la lithiase biliaire et la pancréatite sont souvent associées. Le risque du cancer du pancréas ne peut être augmenté que peu de temps après le diagnostic des calculs biliaires, Le risque du cancer du pancréas est 23% plus élevé chez les personnes qui ont subi une cholécystectomie [27].

Les cholécystectomisés dans notre étude représentent 12.7% de l'ensemble des cas étudiés.

6. Obésité et surpoids :

L'obésité et le syndrome métabolique sont également associés à un risque accru d'adénocarcinome pancréatique. Les patients en surpoids et ayant un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² auraient une augmentation du risque de développer un adénocarcinome pancréatique, respectivement, de 10 % et de 20 % par rapport à un patient avec un indice de masse corporelle normal [42].

Au contraire, une activité physique régulière semble avoir un effet protecteur en réduisant ce risque de 11 % [43]. L'obésité est associée à un risque accru de plusieurs types de cancer, y compris cancer du pancréas [44]. Quelques études ont trouvé que l'obésité augmente l'incidence et la mortalité du cancer du pancréas [45,46]. Une étude réalisée par Li et al [47] a révélé qu'être en surpoids (indice de masse corporelle (IMC): 25,0 – 29,9 kg / m²) ou obèse (IMC \geq 30 kg / m²) au début de l'âge adulte est

associé à un risque plus élevé de cancer du pancréas. En outre, l'obésité à un âge plus avancé (30 à 79 ans) est associée à une baisse de la survie globale.

Selon une étude de l'American Cancer Society (ACS), Chez les deux sexes, le risque de cancer du pancréas chez les obèses était plus élevé (RR = 2,08) que chez les personnes ayant un IMC sain (18,5 – 24,9 kg/m²) [46]. Une méta-analyse récente a confirmé l'hypothèse selon laquelle l'obésité générale et abdominale sont toutes les deux associées à un risque accru de cancer de pancréas [48].

De plus, l'inactivité physique (qui peut contribuer à l'accumulation de graisse et au surpoids) a été associée à un risque élevé de cancer du pancréas.

Dans notre étude l'obésité était présente chez un seul cas (6.25%).

7. Facteurs alimentaires :

L'alimentation joue un rôle important dans la cancérogenèse pancréatique : les régimes hypercaloriques, en particulier riches en graisses, ont été rapportés comme des facteurs favorisant avec un risque multiplié par 2 à 4 pour certains régimes (consommation excessive de sel, viande fumée, fritures, barbecue) [49] alors que les régimes riches en fruits et légumes sont protecteurs avec une réduction du risque de l'ordre de 30 % chez les grands consommateurs [50]. Néanmoins, cet effet protecteur n'a pas été confirmé dans la large cohorte européenne European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) [51].

Les facteurs alimentaires ont un impact de 30 à 50 % sur le cancer du pancréas, et il est prouvé que certains aliments sont associés à des risques plus élevés alors que d'autres sont même protecteurs [52, 53]. La consommation de viandes rouges (surtout lorsqu'elles sont cuites à haute température), viandes transformées, cholestérol, aliments frits et d'autres aliments contenant des nitrosamines peuvent augmenter le risque de cancer du pancréas [54, 55]. Il est possible que les agents cancérigènes dans la viande et les nitrites ou les composés N-nitrosés qui sont

utilisés pour la conservation des viandes transformées sont impliqués dans le cancer du pancréas [56].

Il est intéressant de noter que deux études ont rapporté que la consommation fréquente de noix réduit considérablement le risque de cancer du pancréas chez la femme[58, 59]. De plus, dans une étude de cohorte en 2016 au Royaume-Uni, la mortalité par le cancer du pancréas a été plus faible pour les gens qui consomment peu de viande (environ 30 à 45 % de mortalité en moins), ainsi que les végétariens et les végétaliens (environ 50% de mortalité en moins) par rapport aux consommateurs réguliers de viande [60].

Dans l'étude présente, les dossiers n'ont fourni aucune information concernant le régime alimentaire des patients.

8. Facteurs génétiques :

Le risque du cancer du pancréas est plus élevé chez les personnes atteintes des tumeurs des voies aérodigestives, gynécologiques, urologiques, ou d'autres cancers du sein, du testicule et de l'estomac. Cela peut refléter des facteurs de risque partagés avec le premier cancer (le tabac, les conditions génétiques), ou en relation avec le traitement du premier cancer (exemple de la radiothérapie, la chimiothérapie) [27].

Les cancers du pancréas héréditaires représentent environ 10 % des adénocarcinomes pancréatiques et peuvent être scindés en trois entités [61] : tableau 7.

Les cancers syndromiques (15 à 20 % des formes familiales), liés à une mutation génétique identifiée à transmission autosomique dominante. C'est le cas de la mutation BRCA2 (et BRCA1), qui outre l'augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire, augmente le risque de développer un adénocarcinome pancréatique avec un risque relatif allant de 2 à 10 en fonction du nombre d'apparentés atteints et

de l'âge. On notera également le syndrome de Peutz–Jegghers avec un risque 132 fois supérieur à la population générale, le syndrome Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM), le syndrome de Lynch (RR : 4–8) et le syndrome ataxie–télangiectasie liée à la mutation du gène ATM.

Les cancers pancréatiques non syndromiques ou cancers pancréatiques familiaux (85 % des formes familiales) sont définis par la présence d'au moins deux cas chez les apparentés au premier degré, sans qu'aucune mutation spécifique ne soit identifiée. Dans ce cas, le risque de développer un adénocarcinome pancréatique est corrélé au nombre d'apparentés atteints : le risque relatif passe de 4–6 s'il existe un ou deux apparentés à plus de 32 en présence d'au moins trois cas dans l'entourage.

La pancréatite chronique héréditaire (< 1 %), liée à la mutation du gène PRSS1/SPINK1, se manifeste par des poussées récurrentes de pancréatite aiguë. Dans cette population, le risque d'adénocarcinome pancréatique est multiplié d'un facteur 50 à 60 par rapport à la population générale, d'autant plus lorsqu'il est associé à une consommation tabagique.

Tableau 7 : Histoire familiale et risque de cancer du pancréas [61]

	Gène(s)	Risque Relatif
Cancers syndromiques		
Sein-ovaire	BRCA2 +/-BRCA1	2 à 10
Pancréatite héréditaire	PRSS1	50 à 60
Lynch	hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS 2	4 à 8
FAMMM	p16, CDKN2A	10 à 25
Peutz-Jeghers	LKB1, STK11	132
Cancers non syndromiques		
2 apparentés au premier degré	Inconnus	4 à 6
≥ 3 apparentés au premier degré		32

Dans notre étude 2 cas avaient des antécédents familiaux de cancers .

9. Infections :

+ Hépatite :

Le risque de cancer du pancréas est 20–60% plus élevé chez les personnes atteintes d'une infection chronique à l'hépatite B, contre les personnes hépatite B négatif. L'hépatite C peut également augmenter le risque du cancer du pancréas, mais la preuve reste incertaine [27].

Dans notre étude aucun cas d'hépatite virale n'a été trouvé.

+ Helicobacter pylori (H. pylori)

Le risque de cancer du pancréas est 56% plus élevé chez les personnes atteintes d'une infection à H. pylori, par rapport aux personnes non infectées.

Aucune information n'a été rapportée par notre étude concernant la relation entre l'infection à l' Helicobacter pylori et le développement du cancer du pancréas.

+ Porphyromonas gingivalis / maladie parodontale

Le risque du cancer du pancréas est plus élevé chez les personnes atteintes des maladies parodontales ou souffrantes de la perte dentaire. Une étude cohorte qui a porté sur le porphyromonas gingivalis (c'est une bactérie qui cause la maladie parodontale) a montré qu'elle peut être impliquée dans le développement de ce cancer [27].

Aucune information n'a été rapportée dans notre étude concernant l'existence de la maladie parodontale.

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 9.7 mois, ce retard de consultation peut être expliqué par l'évolution discrète de la maladie et l'automédication.

B. Signes fonctionnels :

Le pancréas est un organe profond. De ce fait les tumeurs pancréatiques sont caractérisées par leur latence clinique. Actuellement, il n'existe aucun outil de dépistage efficace disponible qui peut être recommandé en dehors d'une population à haut risque, par exemple, les patients avec une hérédité du cancer du pancréas[62].

Les symptômes principaux sont au nombre de trois :

- ✓ la douleur (surtout épigastrique) ;
- ✓ la perte de poids
- ✓ et la choléstase (ictère et prurit) [62].

✚ Les douleurs épigastriques : 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 50% des malades. Dans l'étude de Baumel et Huguier on retrouve la douleur comme facteur pronostic des cancers du pancréas avancé, elle était associée à un plus mauvais pronostic de survie. L'équipe du Mémorial 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. [64].

- ✚ L'ictère : 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. Surtout, il favorise la dénutrition et l'asthénie. , notre série se caractérise par le taux élevé d'ictère, présent chez 62.5% des malades. Il présente le premier motif de consultation chez 62.5% de nos malades.
- ✚ Le syndrome cachectique : Il est particulièrement fréquent dans le cancer du pancréas. Il est responsable d'une altération rapide de l'état général. Le cancer du pancréas est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé chez un patient dont l'état général se dégrade rapidement [3].

Tableau 8 : Données cliniques des différentes séries (en %)

	O.Bouglouga(togo) 66	Said Ali (Mali) 67	Asmaa (Fès) 68	Notre série
Ictère	80	-	54.54	62.5%
Douleur abdominale	87	77.3	65.45	50%
AEG	97	81.8	72.7	75%

Dans notre série, l'altération de l'état général a été notée dans 75% des cas, les épigastries dans 50 %, et l'ictère dans 62.5 % des cas, constituant ainsi les signes fonctionnels les plus représentés, ce qui concorde avec les données des autres séries déjà mentionnées.

Les autres symptômes sont plus rares : l'ascite, la douleur osseuse, l'oedème des membres inférieurs, la douleur de l'hypocondre droit, la constipation, la douleur abdominale, l'asthénie profonde, l'hématémèse, les mélénas, la douleur périombilicale, la stéatorrhée, le ballonnement abdominal, les brûlures mictionnelles, les lombalgies, la colique hépatique et les diarrhées.

Les thromboses veineuses paranéoplasiques dans le contexte d'un syndrome de Trousseau sont également évocatrices car l'adénocarcinome du pancréas favorise les phénomènes thrombotiques, et doivent faire rechercher une origine néoplasique lorsque la cause de la thrombose n'est pas claire [63]. Parfois, on retrouve des troubles neuropsychiatriques d'apparition récente.

Une dépression est souvent associée, elle précède l'annonce du diagnostic et parfois est même le premier symptôme.

C. L'examen clinique :

- 87.5 % des cas avaient un bon état général avec un OMS de (0,1 et 2) alors que 12.5 % des cas avaient un mauvais état général (un OMS > 3)

Tableau 9 : Données de l'examen clinique des différentes séries (en %)

	Said Ali (Mali) (65)	PIERRE SINALE SODIO (bamaco) (67)	Asmaa(Fès) (66)	Notre série
Sensibilité épigastrique	-	-	76.36	50
Ascite	-	-	9.1	6.25
Masse épigastrique	63.6	61.5	27.7	6.25
Hépatomégalie	59.1	19.2	20	12.5

on peut retrouver aussi une vésicule biliaire palpable associée à un ictère (signe de Courvoisier) . De plus, des adénopathies palpables au niveau supra-claviculaire (ganglion de Virshow ou de Troisier) ou au niveau péri-ombilical (ganglion de soeur Mary Joseph) . Dans notre étude l'examen clinique a révélé une vésicule biliaire palpable et n'a révélé aucune adénopathie.

III. Données paraclinique :

A. Le bilan biologique :

1. Les explorations Standards :

En cas de tumeur céphalique, il existe très souvent une choléstase : élévation de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines et de cholestérol, des 5' nucleotidases et des gamma-GT. Les transaminases sont normales ou très peu élevées, et le taux de prothrombine est abaissé. Les enzymes pancréatiques sont normales ou modérément élevées sauf en cas de pancréatite associée. Il peut exister une anémie, soit de type inflammatoire, soit par carence martiale en cas de l'envahissement duodéal. 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 (Adenocortitrophic hormone). [62.68.69]

En cas de cancer corporéo-caudal, les examens biologiques le plus souvent non pathologiques n'ont aucune spécificité. [62]

Dans notre étude 62.5% des cas ont présenté une hyper-bilirubinémie, dans 18.75% un syndrome inflammatoire, hyperlipasémie dans 31.25%, hyperglycémie dans 50%, une cytolysé hépatique dans 50% des cas et un TP bas dans 18.75% des cas.

2. Dosage des marqueurs tumoraux

✓ Antigène carbohydate 19-9 (CA 19-9) :

Est élevé dans 80 % des cas. C'est le marqueur le plus utilisé, surtout lors de la surveillance évolutive. Son élévation a une valeur pronostic Chez les patients symptomatiques, il peut aider à confirmer le diagnostic et à prédire le pronostic et la récurrence après la résection. [70]

Cependant, l'antigène CA19-9 n'est pas spécifique de tumeurs pancréatiques ; il ne constitue donc pas un outil de dépistage individuel suffisant pour les patients asymptomatiques.

L'antigène CA19-9 a une sensibilité limitée de 50 % à 75 % et une spécificité de 80 % à 85% ; il ne peut faire la distinction entre le cancer et la pancréatite chronique et éventuellement d'autres états pathologiques avec inflammation chronique. [71]

✓ Antigène carcino-embryonnaire (ACE) :

Est élevé dans 60 -70 % des cas des cancers pancréatiques avec un taux sérique supérieur à 2,5 ng/ml. La sensibilité de l'antigène carcino- embryonnaire (ACE) est de 25 à 60% mais sa spécificité est très faible. [67]

Il n'a pas de valeur diagnostique car son dosage est en effet peu sensible et non spécifique ; mais il présente un intérêt dans la surveillance. [68]

Dans notre série 56.25% des cas ont bénéficié d'un dosage du CA19.9 qui était augmenté dans 50% des cas. L'ACE, réalisé chez 50% des cas, était élevé dans 18.75% des cas.

B. Bilan radiologique :

1. Echographie abdominale :

L'échographie est l'examen de première intention. Elle permet, en cas d'ictère, d'affirmer qu'il s'agit d'une choléstase extrahépatique en montrant une dilatation de la voie biliaire principale qui vient buter sur une masse hypodense pancréatique visible de manière inconstante. La sensibilité de l'échographie pour la détection du cancer du pancréas varie entre 50 et 90 % selon la taille et le siège de la tumeur, l'expérience de l'opérateur et les conditions d'examen. [72]

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, elle a été réalisée dans 75 % des cas et a décrit une lésion tumorale en faveur de malignité dans 62.5% des cas (n=10). 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.

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 coeliomésenteriques lorsque la taille de ces dernières dépasse 10mm [28]. Dans notre série elle a permis de détecter dans 6.25% des cas des métastases hépatiques et dans 6.25% une ascite.

2. Examen tomодensitométrique :

La TDM est l'examen fondamental pour le diagnostic et le bilan d'extension du cancer du pancréas. [73,74,75] . Il visualise le plus souvent la tumeur sous l'aspect d'une masse hypodense ; plus rarement le cancer est iso-intense au parenchyme pancréatique normal et difficile à détecter. La dilatation bicanalaire du canal de

Wirsung et du cholédoque lorsque la tumeur est de siège céphalique est très évocatrice du diagnostic. En amont de la tumeur, le pancréas est souvent atrophique. Il peut s'y associer des images kystiques liées à une pancréatite d'amont. [62]

L'examen tomodensitométrique n'est cependant pas suffisamment sensible pour diagnostiquer les tumeurs de moins de 10 mm. Il est supérieur à l'échoendoscopie pour le bilan des grosses tumeurs (plus de 2-3 cm). L'envahissement artériel et veineux est diagnostiqué avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 80 à 91 % et de 89 à 100 % [76]. L'examen a une excellente sensibilité pour diagnostiquer les métastases hépatiques, couplé dans le même temps avec un examen tomodensitométrique du thorax à la recherche de métastases pulmonaires, mais est moins sensible que l'échoendoscopie pour le diagnostic de carcinose péritonéale. [62]

Dans notre étude tous nos patients ont bénéficié d'un examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien, qui a confirmé la présence de tumeur pancréatique et a précisé sa taille, son siège et ses rapports ainsi que la présence ou non de métastases.

3. Echo endoscopie :

20 % à 30 % des cancers du pancréas de diamètre inférieur ou égal à 20 mm sont méconnus par le scanner . Dans ce cas, une écho-endoscopie doit alors être réalisée car sa sensibilité (≥ 95 %) est indépendante de la taille de la tumeur [80]. Entre les mains d'opérateurs performants, la normalité d'une écho-endoscopie permet d'éliminer de manière quasi certaine le diagnostic de cancer du pancréas. Elle est plus performante dans l'analyse de l'envahissement veineux porto-mésentérique que la TDM et permet de détecter les petites tumeurs de moins de 2cm dans 17,2% des cas. [78].

De plus , La Biopsie guidé sous écho endoscopie est aujourd'hui la meilleure technique pour obtenir l'histologie d'une masse pancréatique avec une sensibilité de 85-87 % . [79].

Mais une biopsie négative n'exclut pas totalement le diagnostic de cancer. Il faut, chaque fois que la suspicion de malignité est forte, discuter une nouvelle ponction dans les semaines qui suivent le premier geste, couplée à l'EES de contraste ou à d'autres techniques d'imagerie suivant le contexte [81].

Dans notre série aucun patient n'a bénéficié d'une écho endoscopie, car elle n'était pas disponible .

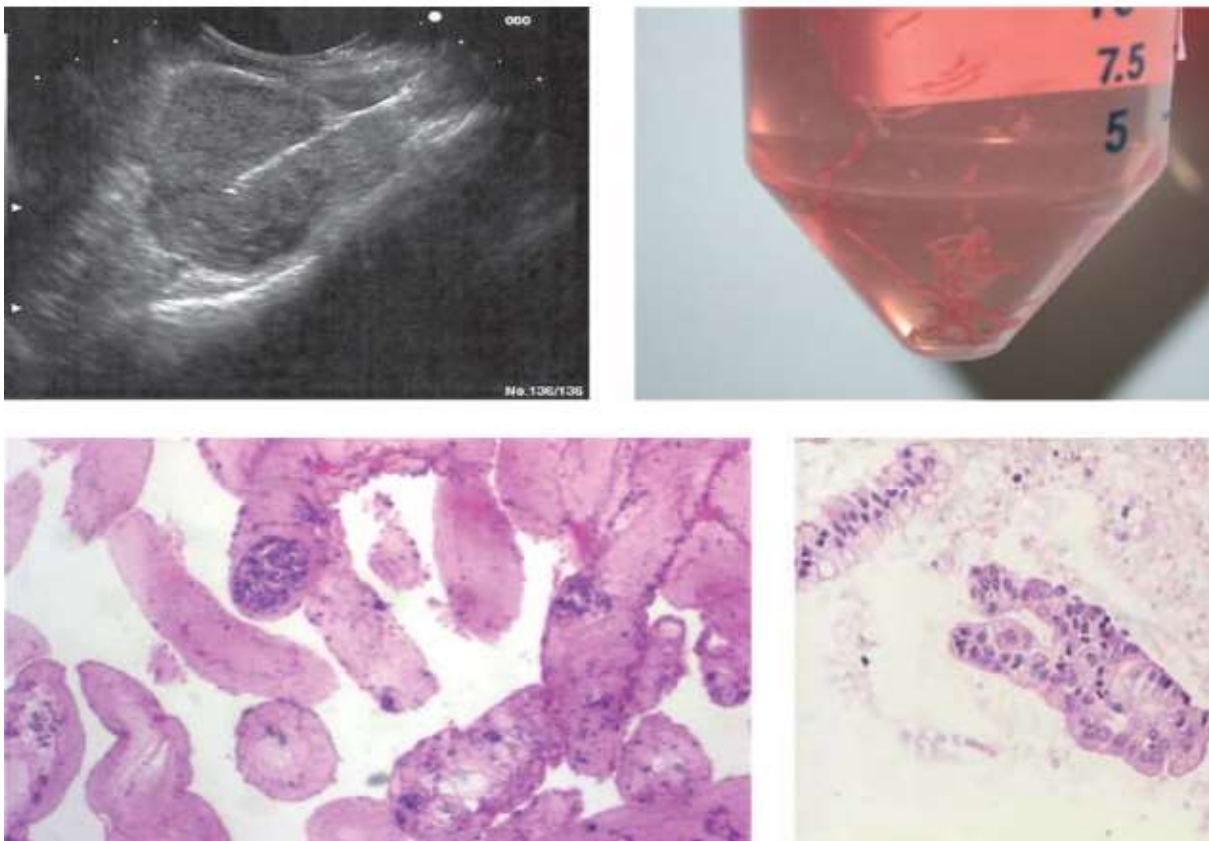


Figure 20 : Microbiopsie obtenue par biopsie sous écho-endoscopie (adénocarcinome du pancréas)

4. IRM abdominale :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec des séquences de cholangiopancréatographie est une alternative aussi sensible et spécifique que la TDM pour le bilan diagnostique et d'extension de l'adénocarcinome pancréatique à l'étage abdominal, mais est moins utilisée en raison de son coût et de sa disponibilité plus limitée [82].

- ✓ Elle a une valeur ajoutée pour le diagnostic des lésions pancréatiques isodenses, non ou mal visibles en TDM, et les lésions hépatiques trop petites pour être caractérisées ou de nature indéterminée.
- ✓ Il est recommandé de réaliser une IRM hépatique au diagnostic de toute tumeur pancréatique localisé (résécable, de résécabilité limite ou localement avancé après traitement d'induction) avant chirurgie pour s'assurer de l'absence de métastases hépatiques infra-centimétriques.
- ✓ L'IRM de diffusion est plus sensible que la TDM pour détecter les petites métastases hépatiques et permet d'éviter une laparotomie inutile chez 12% des patients ayant un adénocarcinome pancréatique présumé résécable [83].

Dans notre étude, elle a été réalisée chez 13 patients (81.25%) et a permis de visualiser la tumeur non vue à l'échographie et à la TDM abdominale chez un malade, chez qui la tumeur était inférieure à 2cm.

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

Elle visualise les tumeurs de plus de 10 mm de diamètre. Sa sensibilité pour le diagnostic varie selon les études ; elle est discrètement supérieure à l'examen tomодensitométrique dans certaines études [84], l'examen tomодensitométrique lui est supérieur dans le bilan d'extension.

Bien que le TEP scan visualise les métastases situées dans tous les territoires, il ne fait pas partie du bilan du cancer du pancréas. Il est surtout utilisé en cas de suspicion de récurrence après exérèse chirurgicale de la tumeur et pourrait, chez des patients sélectionnés, être utilisé pour faire le diagnostic différentiel entre cancer et pancréatite chronique.

Dans notre étude, il n'a été réalisé chez aucun patient .

6. CPRE :

Elle n'est pas utilisée à but diagnostique mais thérapeutique. Avant la pose d'une prothèse biliaire, elle visualise la sténose bicanalaire avec la dilatation des deux canaux biliaire et pancréatique en amont de la tumeur avec un stop complet au niveau de la voie biliaire au-dessus de la tête du pancréas. [62]

Dans notre étude , la CPRE a été réalisé dans un seul cas .

7. La laparoscopie :

Il 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 [85].

- 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 [86].

Dans notre étude, il n'a été réalisé chez aucun patient .

C. L'examen histologique :

- ✓ En cas de tumeur résécable chez un patient opérable, la biopsie préopératoire n'est pas indiquée. Si elle est nécessaire (traitement néoadjuvant), la preuve histologique de malignité sera fournie par ponction sous écho endoscopie ou sous laparoscopie plutôt que par voie transpariétale. [88].
- ✓ Quand la tumeur n'est pas résécable du fait d'un envahissement locorégional ou de métastases à distance, une biopsie de la tumeur la plus facilement accessible est réalisée : biopsie hépatique à l'aiguille fine sous contrôle échographique ou scannographique en cas de métastase hépatique, biopsie pancréatique sous contrôle scannographique ou échoendoscopique selon les possibilités locales et l'accessibilité de la tumeur. Ces gestes potentiellement douloureux sont à réaliser au mieux sous anesthésie générale [88].

Dans le cas des tumeurs résecables, l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse est essentiel, au même titre que la qualité de l'exérèse, et doit être standardisé : un nombre suffisant de ganglions (10) et l'étude des marges sont indispensables. La marge pancréatique distale (tranche de section) doit faire l'objet d'un examen extemporané afin d'étendre, si nécessaire, la duodéno pancréatectomie.

La marge pancréatique postérieure à laquelle s'ajoutent les marges vasculaires (lit de la VMS et de la veine porte, lit de l'AMS) constituent la marge rétropéritonéale. Celle-ci doit être marquée à l'encre de Chine sur pièce fraîche. Dans ces conditions d'analyse, 50 à 80 % des pièces d'exérèse ont des marges envahies ou « R1 » [90, 91].

Cet envahissement des marges est un facteur pronostique indépendant de récurrence locale et de survie dans plusieurs études multivariées ou essais randomisés [87, 89, 90, 92].

Une étude australienne récente montre que la survie à long terme est meilleure chez les patients ayant une marge de résection saine à plus de 1,5 mm [93].

En résumé, les deux facteurs pronostiques indépendants les plus forts sont l'envahissement ganglionnaire et l'envahissement de la marge rétropéritonéale [87]

1. Aspect macroscopique :

L'adénocarcinome céphalique du pancréas se présente classiquement sous l'aspect d'une tumeur solide squirreuse et infiltrante presque toujours accompagnée de phénomènes inflammatoires au sein du pancréas adjacent. La nécrose centrale et la dégénérescence mucineuse ne sont cependant pas rares dans les variantes et peuvent donner à la tumeur un aspect kystique. Ces remaniements chroniques peuvent également se compliquer d'hémorragies et de calcifications intratumorales.

Sa taille varie de 1,5 à 5 cm avec un diamètre moyen de 2,5 à 3,5 cm [62].

2. Aspect microscopiques :

a. Forme classique

Sur le plan microscopique le processus tumoral prend naissance des canaux pancréatiques. Il a une architecture tubulée et trabéculée et est composée de cellules cylindriques ou arrondies au cytoplasme clair ou éosinophile, au noyau élargi, nucléolés, parfois irrégulier et hyper chromatique, avec une activité mitotique variée.

Il peut être bien, moyennement ou peu différencié. L'adénocarcinome, bien ou moyennement différencié, est le plus commun. Reproduisant plus ou moins la morphologie cellulaire ou structurale d'un tissu glandulaire exocrine.

L'immunophénotype classique est le suivant : CK7+, CK19+, CK20-, MUC1+, MUC2-, MUC3+, ACE+, avec une surexpression de p53 [62].

b. Variantes de l'adénocarcinome [62].**▪ Carcinome adénoquameux (3-4%)**

Il associe deux contingents, glandulaire et épidermoïde. Le contingent épidermoïde doit dépasser 30% de la tumeur.

▪ Carcinome indifférencié ou anaplasique (2-7%)

Appelé également carcinome à cellules géantes, carcinome pléomorphe à grandes cellules et carcinome sarcomatoïde. Il se compose surtout de cellules de grande taille, éosinophiles, peu cohésives et pléomorphes, rondes à fusiformes. Le stroma est fibreux peu abondant. Il se caractérise par une coexpression de la vimentine et de la cytokératine par les cellules tumorales.

▪ Carcinome indifférencié avec cellules géantes de type ostéoclastique

C'est une variante rare du carcinome canalaire constituée de cellules fusiformes mêlées à des cellules géantes de type ostéoclastique non tumorales. Les cellules tumorales coexpriment focalement la cytokératine et la vimentine. Cependant les cellules géantes sont positives à la vimentine, au CD68 et au CD56 attestant leur nature macrophagique.

▪ Carcinome mucineux non Kystique (1-3%)

Appelé également carcinome colloïde ou gélatineux dans lequel plus de 50% du tissu tumoral est fait de plages de mucines partiellement tapissées de cellules tumorales cubiques et mucosécrétantes.

▪ Carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton

Adénocarcinome extrêmement rare exclusivement constitué de cellules tumorales en bague à chaton.

- **Carcinome mixte canalaire et endocrine**

Exceptionnel, la composante endocrine doit représenter au moins le tiers de la tumeur.

Dans notre série, tous nos patients avaient un adénocarcinome.

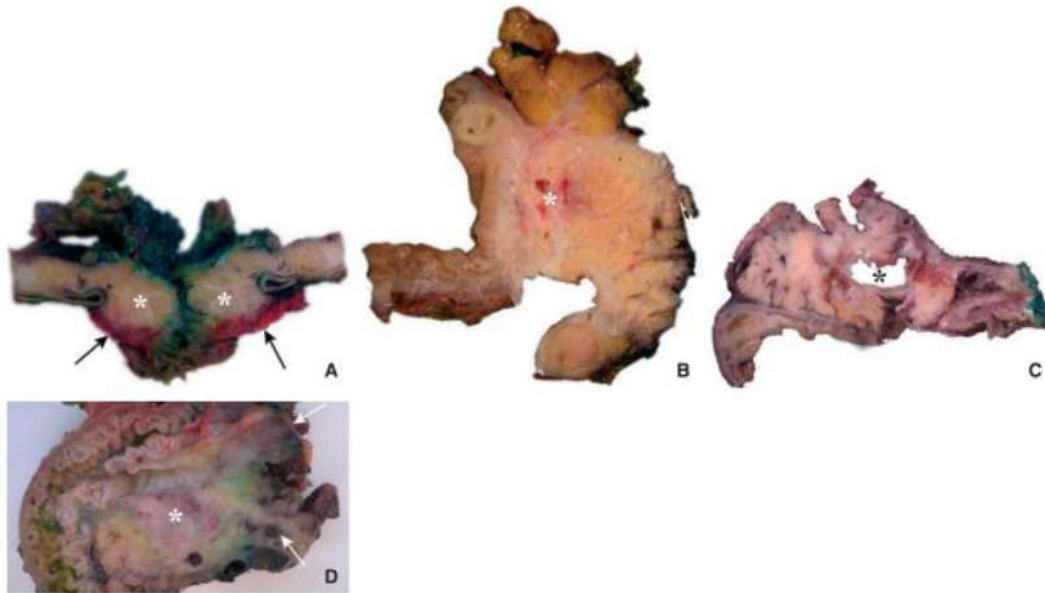


Figure 21 : Aspects macroscopiques des adénocarcinomes du pancréas :

3. Classification TNM:

La principale classification des adénocarcinomes pancréatiques repose sur la classification TNM. 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 [168,169]. Classification clinique TNM (8ème édition 2017)

Tableau 10 : 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 (<i>pas de changement</i>)	
<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 11 : Synthèse des stades pTNM : La classification TNM AJCC 2017 (8^{ème} 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	N2	M0
	T4	Tout N	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Les tumeurs retrouvées dans notre étude étaient en majeure partie des stades IV: 62.5% des cas. Les autres stades étaient moins fréquents : stade III dans 25% des cas, stade IIB chez 6.25%, stade IIA représente 6.25% .Aucune tumeur n'a été classée IA et IB dans notre étude.

4. 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 [94].

Les métastases extra-lymphatiques les plus fréquentes concernent le foie et le péritoine, le poumon étant l'organe extra-abdominal le plus souvent atteint [94]. Par ordre de fréquence, l'extension vasculaire arrive en tête (environ 40 %), suivie des métastases hépatiques (35 %) et péritonéales (15 %). [95,96] Extension locorégionale : se fait au niveau de la voie biliaire principale, du tronc porte, de l'estomac, du duodénum, du mésocolon.

Extension lymphatique : se réalise d'abord au niveau péripancréatique puis le pédicule hépatique , mésentérique supérieur et enfin coeliaque.

Métastases viscérales : touchent fréquemment le foie, le péritoine, les poumons et l'os. [65] Les localisations métastatiques du cancer du pancréas chez nos malades étaient principalement hépatique 12.5% des cas .

5. 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 [97].

IV. Prise en charge thérapeutique :

❖ Définition de la résécabilité :

La résécabilité fait l'objet de consensus ; ce sont les rapports de la tumeur avec les structures vasculaires principalement portales et cœlio-mésentériques qui en déterminent les limites.

Les classifications s'accordent sur le caractère résécable en l'absence d'atteinte vasculaire et non résécable lorsque le contact artériel est de plus de 180° de circonférence. En revanche, la définition d'une résécabilité incertaine, dite borderline, reste sujette à des interprétations. L'atteinte de l'axe veineux porto-mésentérique peut ne pas contre-indiquer la chirurgie s'il est possible de réséquer le segment atteint avec une reconstruction [98].

Classification des tumeurs du pancréas à l'issue du bilan morphologique, selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014 qui est actuellement la classification la plus utilisée en France [98] :

Résécable :

- ✓ Pas de métastases à distance
- ✓ Persistance d'un liseré graisseux autour du tronc cœliaque (TC) et de l'artère mésentérique supérieure (AMS)
- ✓ Veine mésentérique supérieure (VMS), veine porte (VP) libres

Borderline :

- ✓ Atteinte artère mésentérique supérieure (AMS) contact < 180°
- ✓ Atteinte artère hépatique commune < 180° ou engainement sur un court segment
- ✓ VMS/VP : envahissement avec distorsion veineuse/ rétrécissement et/ou occlusion mais :reconstructible

- ✓ Tronc cœliaque pas de contact ou d'engainement

Non résécable :

- ✓ Métastase à distance, ou
- ✓ Atteinte AMS $> 180^\circ$ et /ou atteinte TC
- ✓ Atteinte aortique
- ✓ Thrombose VMS/VP non réparable

Dans notre étude les cancers pancréatiques ont été répartis en trois groupes :

- ✚ Résécables : ce groupe rassemble des patients ayant des tumeurs d'emblée résécables 25% et un patient ayant tumeurs borderline reclassées résécables après un traitement néoadjuvant . un de ces patients était non opérable à cause de son âge avancé .
- ✚ Non résécables : Aucune chirurgie dans le but curatif n'a été réalisée dans 78.9% des cas.
- ✚ Borderline : chez un malade ayant tumeur dite borderline , une réévaluation de la résécabilité tumorale était nécessaire après un traitement néoadjuvant; puis reclassé en tumeurs résécables.

❖ **Contre-indications opératoires :**

Elles sont de deux ordres : la présence de métastases viscérales (hépatiques, péritonéales ou pulmonaires), compte tenu de la durée de survie qui est de 3 à 6 mois, contre-indique la chirurgie [1] une tumeur dont on prévoit la non-résécabilité est également une contre-indication à la chirurgie étant donné l'alternative possible au traitement chirurgical de dérivation biliaire et/ou digestive qu'est la pose de prothèses biliaire et/ou duodénale en cas de nécessité.

Une prévision de mortalité élevée du fait de comorbidités et un âge physiologique avancé sont des contre-indications à la chirurgie.

Pour les malades correctement sélectionnés, la mortalité n'est pas différente chez les malades de moins et de plus de 70 ans. En revanche, chez les malades non sélectionnés, la mortalité est très supérieure après 70 ans (16,6 %) par comparaison à un âge inférieur à 60 ans (6,1 %) [99].

A. Traitement à visée curative :

1. Chirurgie curative :

La chirurgie à visée curative est le seul espoir réel de guérison, mais malheureusement n'est possible que chez 10 % des patients. Cela est justifié soit du fait qu'il s'agit d'une maladie déjà métastatique ou d'une extension locorégionale (notamment vasculaire) [100].

En 1935, Whipple [101] décrivait la première excision radicale de la tête du pancréas. Les autres interventions proposées sont la pancréatectomie totale et la spléno-pancréatectomie caudale ou gauche.

1.1. La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) ou intervention de Whipple :

➤ But du traitement :

Le but de l'exérèse d'un adénocarcinome de la tête du pancréas est d'obtenir l'exérèse complète d'une tumeur localisée, avec des marges saines de résection.

L'idéal est d'obtenir une chirurgie R0, définie par une distance entre les marges de résection et la tumeur supérieure à 1 mm, en raison de son meilleur pronostic avec une survie médiane comprise entre 30 et 40 mois. La marge de résection la plus importante en termes de pronostic est la marge rétro-vasculaire, constituée par la lame rétroporte [102].

➤ Principes du traitement :

○ Avant la résection :

Il est utile de connaître la disposition artérielle coeliomésentérique qui peut obliger à des gestes techniques programmés et adaptés (artère hépatique droite naissant de l'artère mésentérique supérieure et la sténose du tronc coeliaque par ligament arqué).

Au cours de la laparotomie, il est indispensable d'apprécier la résécabilité par l'exploration de l'espace rétropéritonéal, du pédicule hépatique et de l'axe mésentérico-porte.

La résection comporte selon WHIPPLE :

- ✓ Cholécystectomie et dissection du pédicule hépatique ;
- ✓ Section de l'artère gastroduodénale et curage inter-aortico-cave après avoir vérifié qu'il s'agit bien d'une artère gastroduodénale et non pas d'une artère hépatique propre issue de l'aorte ou de l'AMS, et s'assurer que l'artère gastroduodénale n'est pas une voie de suppléance de la vascularisation hépatique, à partir de l'AMS ;
- ✓ Section gastrique : Elle comporte soit une résection gastrique (antrectomie;10 cm en amont du pylore) ou une section au niveau du premier duodénum (2 à 3 cm du pylore) si l'on décide de conserver le pylore. La DPC selon Whipple emporte le tiers distal de l'estomac ;
- ✓ Section pancréatique : Elle s'effectue au niveau de l'isthme pancréatique en regard du bord gauche de l'axe mésentérico-porte ;
- ✓ Section jéjunale : La première anse jéjunale est sectionnée environ 15 cm en aval de l'angle duodéno-jéjunale ;
- ✓ Section de la lame rétroporte: La qualité d'exérèse de la LRP est un facteur pronostic important après DPC ;

- ✓ L'ablation de la pièce opératoire est alors possible. Elle doit faire l'objet d'une préparation spécifique pour permettre un examen anatomopathologique précis [102].

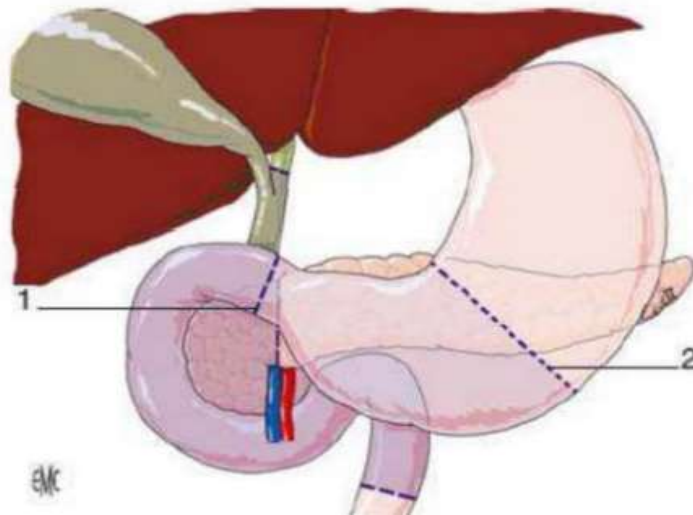


Figure 22 : duodéno pancréatectomie céphalique : limites de résection en cas de conservation antropylorique (1) et en cas d'antrectomie (2).

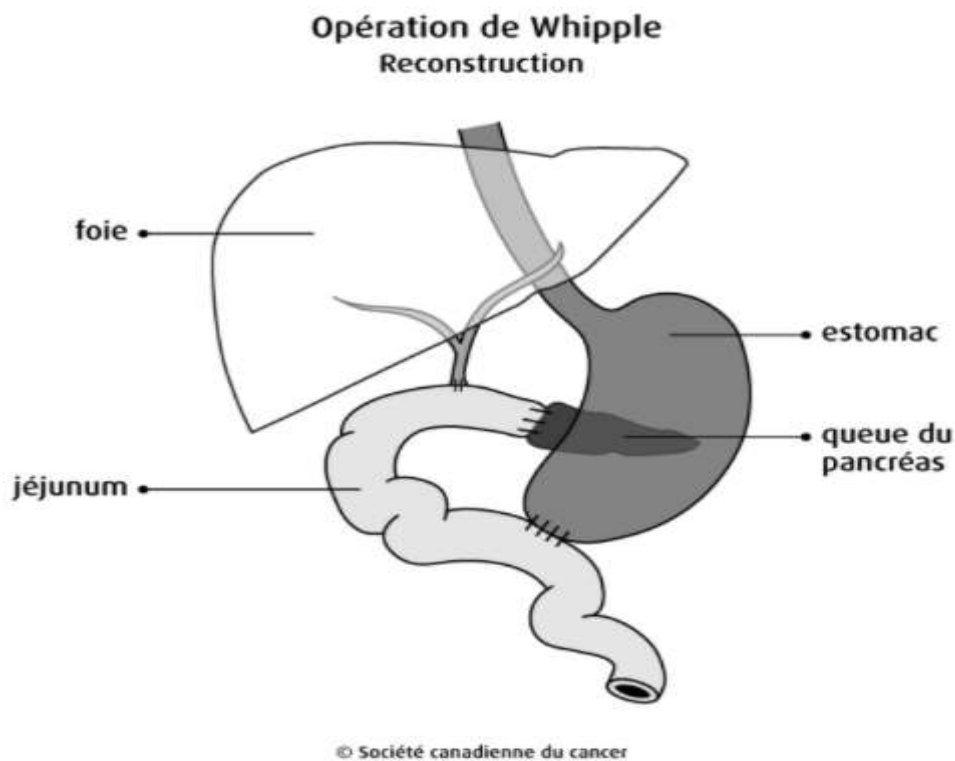


Figure 23 : La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) ou intervention de Whipple :

- Au cours de la résection :

Un curage ganglionnaire, emportant au moins 15 ganglions(104) et les relais 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a, et 17b (Figure24), et une résection de la lame rétroporte mettant à nu le bord droit de l'artère mésentérique supérieure doivent être réalisés. Une chirurgie plus agressive, avec lymphadénectomie étendue et/ou résection artérielle en bloc, n'améliore pas la survie à long terme et n'est pas recommandée (105).

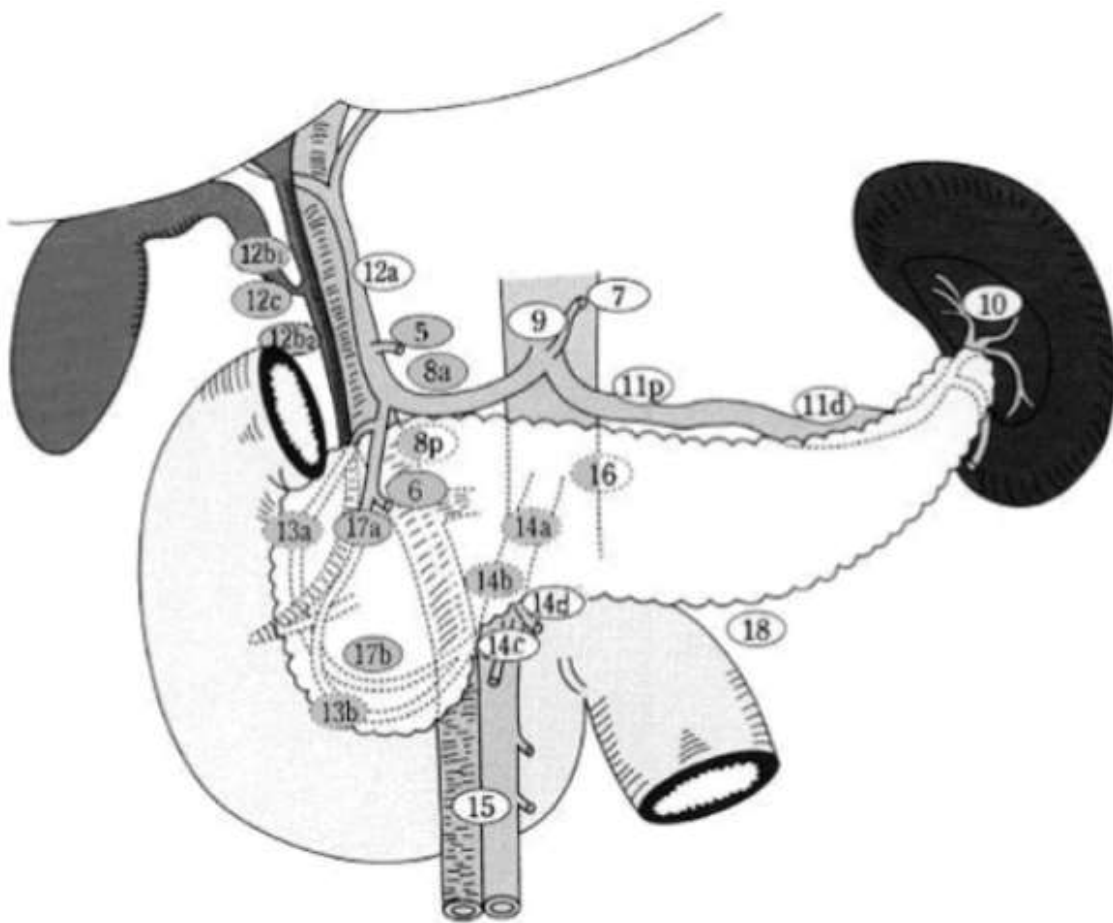


Figure 24 : Curage ganglionnaire recommandé en cas de duodénopancréatectomie céphalique (DPC) (relais grisés)

- Après la résection :

La DPC comporte le rétablissement de la continuité digestive, biliaire et pancréatique. Il existe de multiples variantes pour la réalisation de ces trois anastomoses dont la technique la plus utilisée est le montage de CHILD .(Figure 25).

Ce dernier comporte trois anastomoses :

- ✓ Anastomose pancréatico-jéjunale
- ✓ Anastomose hépatico-jéjunale : Elle est confectionnée 20 à 30 cm en aval de la précédente. Le canal hépatique commun est implanté sur le bord anti-mésentérique de l'anse.
- ✓ Anastomose gastro-jéjunale : Elle est réalisée à au moins 40 cm en aval de l'anastomose biliaire pour éviter toute tension. Lorsque la brèche mésocolique ne peut être réalisée, l'anastomose peut être confectionnée en situation pré-colique [103].

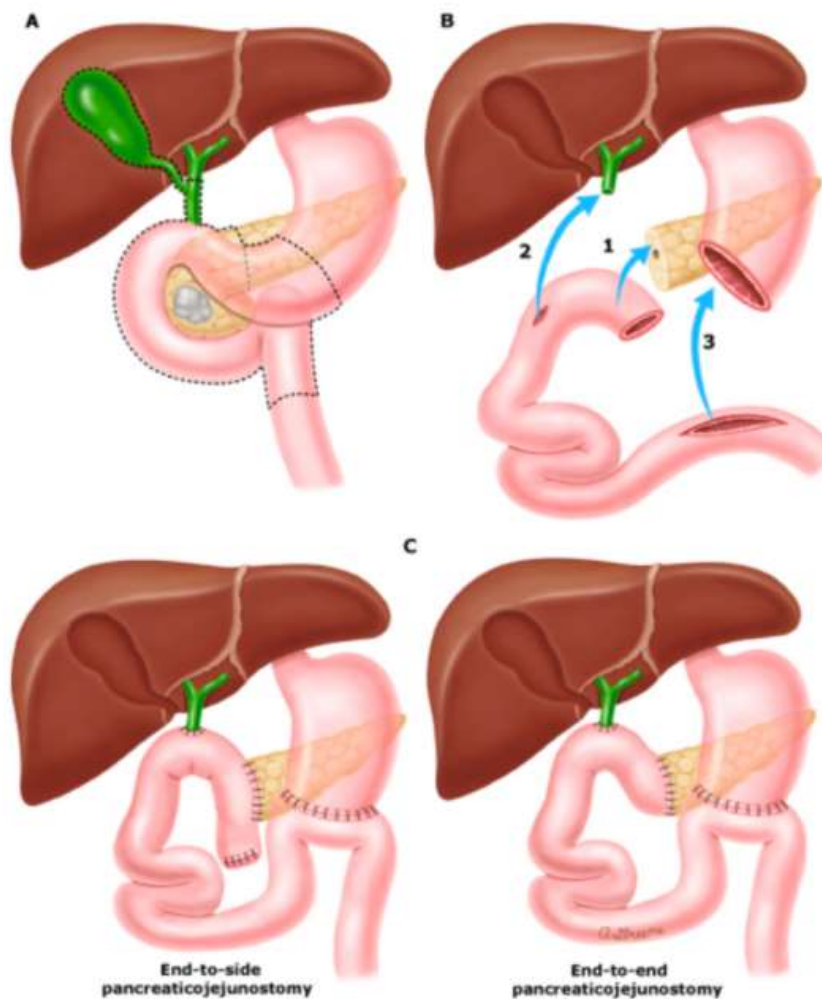


Figure 25 : montage selon Child

○ Résection veineuse :

En cas de résection veineuse, la reconstruction de l'axe mésentéricoportal précède le montage digestif, réalisée soit par une anastomose termino-terminale (avec growth factor), soit par l'interposition d'un greffon veineux si nécessaire [103].

▪ **Radicalité de la résection selon AJCC Cancer Staging**

Après DPC il faut apprécier la qualité de la résection :

- ✓ R0 : résection complète macroscopiquement et microscopiquement (marges négatives)
- ✓ R1 : marges positives en microscopie
- ✓ R2 : résidu macroscopique.

- ✓ Ces données ne font pas partie de la classification TNM mais ont une importance pronostique [103].

➤ Complications de la DPC :

Parmi toutes les complications potentielles de la DPC, il faut citer :

a. Les complications précoces

▪ Fistules pancréatiques

Dans la plupart des séries, une fistule de l'anastomose pancréatique complique 10 à 15 % des DPC [107, 108, 109, 110]. Ceci est cohérent avec nos résultats (12,5%).

Le diagnostic de fistule pancréatique est aujourd'hui souvent porté cliniquement, devant un drainage chirurgical productif, avec élévation du taux d'amylase au sein du liquide [119].

Trois degrés de sévérité (A, B, C) sont décrits en fonction de la répercussion clinique de la FP. Dans le grade A, la FP est transitoire et n'a pas de répercussion clinique. Le séjour hospitalier n'est pas prolongé. Dans le grade B, un traitement complémentaire est nécessaire. Ce traitement consiste généralement à remettre le patient à jeun, souvent sous nutrition parentérale totale, avec un traitement prolongé d'octréotide. Le drainage pancréatique peut être conservé ou remplacé afin de diriger la fistule à la peau et d'éviter la constitution d'une collection intra-abdominale. On y adjoint si nécessaire un traitement antibiotique en cas d'infection. La FP de grade C se traduit par des répercussions systémiques, avec état septique et/ou dysfonction d'organe. Une réintervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire. Il existe trois stratégies chirurgicales [106].

Pancréatite aiguë du pancréas restant

Une pancréatite aiguë nécrosante corporéo-caudale est observée dans 2 à 3% des cas [109, 111]. En effet, dans une étude récente, la réalisation systématique d'un scanner 2 et 6 jours après l'intervention retrouvait une pancréatite aiguë dans 25 % des cas [112]. En effet, une élévation transitoire des enzymes pancréatiques sériques est très fréquente dans les 3 ou 4 premiers jours postopératoires [113]. Sa survenue est favorisée par le caractère sain du pancréas restant (absence de pancréatite chronique ou de pancréatite d'amont). Les formes nécrosantes peuvent être graves et exposent à un risque de surinfection et d'abcès abdominal, dont le traitement repose sur le drainage chirurgical ou parfois radiologique.

- **Troubles de la vidange gastrique et gastroparésie**

Ils se traduisent par des vomissements post-prandiaux à la réalimentation. Actuellement la gastroparésie correspond à l'impossibilité de l'ablation de la sonde naso-gastrique au-delà du 10ème jour post opératoire et ou l'impossibilité de la reprise de l'alimentation orale au-delà du 14ème jour post-opératoire. Le traitement repose sur l'aspiration nasogastrique et les prokinétiques à type d'érythromycine intraveineux (250 mg x 3/j-)[114,115].

- **Autres complications précoces**

Une hémorragie intra-péritonéale précoce (24 à 72 heures après l'intervention), intervient avec une incidence de 2 à 12 %, et des taux de mortalité allant de 18 à 38%. C'était le cas d'un de nos patients (6.25%).

Des complications ischémiques graves, dans le territoire du tronc coeliaque ou de l'artère mésentérique supérieure, sont possibles si une sténose proximale a été méconnue sur l'un de ces vaisseaux ; l'ischémie est alors la conséquence de l'interruption de la suppléance empruntant les arcades duodéno-pancréatiques [116,117].

b. Les complications tardives**▪ Hémorragie post pancréatectomie tardive**

Parmi les causes classiques d'hémorragie post pancréatectomie tardive se trouvent les érosions vasculaires dans le cadre d'une fistule pancréatique, la formation et la rupture d'un pseudo-anévrisme sur l'un des axes artériels disséqués et préservés, ou une ulcération anastomotique. L'HPP peut s'exprimer dans la lumière intestinale (suite à un saignement sur une ligne de suture ou un ulcère) ou en extraluminal, dans la cavité abdominale [93].

▪ Récidive tumorale

La principale complication à distance après DPC pour adénocarcinome de la tête du pancréas est la récurrence tumorale, qui survient le plus souvent dans la cavité abdominale. La récurrence siège au niveau de :

- ✓ La loge de résection pancréatique,
- ✓ Le foie,
- ✓ Le péritoine et l'anastomose gastro-jéjunale ou l'anastomose biliodigestive pouvant se traduire par une occlusion, une angiocholite ou un ictère [109, 118].

1.2. Pancreatectomie totale :

La pancréatectomie totale reste donc réservée aux patients pour lesquels la tumeur affleure la limite de résection pancréatique des DPC et l'existence des foyers carcinomateux multiples [120].

la duodéno pancréatectomie totale (DPT) a l'avantage théorique, d'une part, d'éviter les problèmes du pancréas restant et, d'autre part, de traiter un cancer multicentrique qui a pu être estimé à 25 voire 30 % [121] ; cependant, l'étude de l'Association française de chirurgie avait suggéré que la mortalité était plus élevée

après DPT qu'après DPC [122], de plus le diabète après DPT est plus difficile à gérer, et il est responsable de plusieurs décès à distance de l'intervention [123,124].

1.3. La spléno pancréatectomie caudale ou gauche :

Elle est proposée dans les localisations du corps et de la queue. Elle comporte une résection du corps et de la queue du pancréas, des vaisseaux spléniques et de la rate, et une suture de la tranche pancréatique au niveau de l'isthme. [65] les manifestations symptomatiques tardives expliquent la fréquence des tumeurs évoluées. La SPG est donc souvent palliative. [125]

Elle comprend les temps suivants :

- ✓ Section du ligament gastro-colique et ouverture de l'arrière cavité des épiploons
- ✓ Luxation de la rate de l'hypochondre gauche et décollement du mésogastre postérieur
- ✓ Extériorisation de la rate et exposition de la face postérieure du pancréas
- ✓ Ligature des vaisseaux spléniques à droite de la section pancréatique
- ✓ Section pancréatique et Suture de la tranche ou anastomose jéjunale. [68]

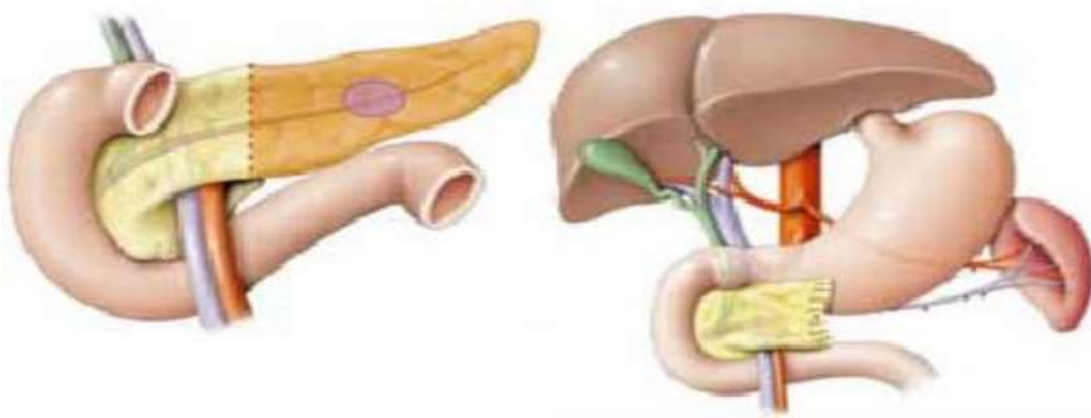


Figure 26 : Résection de la queue du pancréas (généralement associée à une ablation de la rate : spléno-pancréatectomie caudale) [171].

2. Traitement adjuvant :

✓ Radio-chimiothérapie néoadjuvante :

Il est clairement reconnu que les patients doivent être sélectionnés pour la chirurgie selon la probabilité d'obtenir ou pas une résection histologique complète (R0). En cas de doute ou de risque élevé d'avoir une résection incomplète (R1), la réalisation d'un traitement d'induction par chimio ± radiochimiothérapie est maintenant recommandée [115], le but du traitement d'induction étant d'augmenter la probabilité de résection R0 et de sélectionner les patients rapidement évolutifs pour leur éviter une chirurgie inutile et morbide. Les principales contraintes étant la nécessité d'obtenir une preuve histologique avant tout traitement néo adjuvant, et le traitement de l'ictère par drainage biliaire. Ces deux gestes doivent être réalisés dans les plus brefs délais pour ne pas retarder la prise en charge.

Le tableau ci-dessous représente 5 séries comparatives entre les différents essais néoadjuvants réalisés chez des patients candidats à une chirurgie curative :

AUTEUR	N malades	Chimiothérapie	Irradiation	Résection Chirurgicale	Réponse histologique complète	Survie globale (mois)	Survie en cas de résection (mois)	Survie sans résection (mois)
White	53	5FU/MMC/ cisplatine	45 Gy/S	53 %	7 %		22	
Pisters	35	Paclitaxel	30 Gy/R-IO	80 %	0 %	12	19	10
Moutardier	61	5-FU /cisplatine	30 Gy/SC-45/S	65 %	7 %	13	26,6	8,6
Mornex	41	5-FU /cisplatine	50 Gy/S	63 %	4 %	11,5	12,5	8,1
Talamonti	20	Gemcitabine	36 Gy/S	85 %	5 %			
Viret	34	Docetaxel	45 Gy/S	68 %	6 %	14	Non atteinte	
Varadhachary	87	Gemcitabine/ cisplatine	30 Gy/S	79 %			21	10

Figure 27 : essais de traitement néo-adjuvant chez les malades atteints de cancer du pancréas jugé résécable [126,127, 128, 129, 130, 131, 132].

✓ Chimiothérapie adjuvante :

L'essai ESPAC-1 est une étude randomisée qui a montré l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante. Cet essai a comparé, chez 289 patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas en résection macroscopiquement complète, une chimiothérapie postopératoire par 5-FU-AF pendant six mois (chimiothérapie seule ou radiochimiothérapie suivie d'une chimiothérapie) à une absence de chimiothérapie (observation ou radiochimiothérapie). Il a montré une amélioration significative de la survie à cinq ans chez les patients ayant reçu une chimiothérapie postopératoire par rapport à ceux n'ayant pas reçu ce traitement (21 versus 8 %) [133].

La gemcitabine qui a été longtemps le standard de première ligne pour les adénocarcinomes pancréatiques métastatiques a été évaluée en adjuvant dans une étude randomisée (CONKO-001) comparant la gemcitabine en postopératoire pendant six mois à un bras chirurgie seule chez près de 370 patients [170]. Les résultats montraient une amélioration significative de la survie globale à cinq ans (21% dans le bras gemcitabine contre 9 % dans le bras observation) et de la survie sans rechute à cinq ans (16 % dans le bras gemcitabine contre 6,5 % dans le bras observation).

	<i>n</i>	Survie médiane (mois)	Survie à 5 ans (%)
ESPAC-1			
5-FU-AF ^a	147	20,1	21
Observation	142	15,5	8
CONKO-001			
Gemcitabine	179	22,8	21
Observation	175	20,2	9
ESPAC-3			
5-FU-AF ^a	551	23	22
Gemcitabine	537	23,6	22 ^b
JASPAC-01			
S1	187	Non atteinte	70
Gemcitabine	191	25,9	53
CONKO-005			
Gemcitabine + erlotinib	219	24,6	28
Gemcitabine	217	26,5	19

^a Schéma FUFOL Mayo Clinic.
^b Estimation.

Figure 28 : Essais randomisés ayant évalué la chimiothérapie adjuvante

[133,134,135,136,137]

En conclusion, la chimiothérapie adjuvante est un standard après résection chirurgicale d'un adénocarcinome pancréatique. Selon le Thésaurus national de cancérologie digestive, deux options sont possibles : la gemcitabine et l'association 5- FU-AF pendant six mois. En France, le schéma LV5FU2 est généralement préféré au FUFOL Mayo Clinic pour réduire la toxicité [1].

B. Traitement à visée palliative :

1. Chirurgie palliative :

Elle est réservée aux patients ayant une tumeur non résecable de la tête du pancréas. Elle est destinée à supprimer la rétention biliaire et l'obstruction éventuelle du deuxième duodénum par la tumeur [134].

Méthodes chirurgicales palliative :

- a. Dérivations biliaires :** Elles sont pratiquées chez des malades ictériques dans le seul intérêt d'améliorer leur qualité de vie. Dans ce cadre on pourra réaliser une anastomose cholédocoduodénale si la tumeur envahit peu la voie biliaire ou si la survie est brève, et une anastomose cholédocojéjunale dans les autres cas [135].
- b. Dérivations digestives :** Au moment du diagnostic, 30 % à 50 % des patients présentent des nausées et/ou des vomissements évocateurs d'obstruction duodénale [136]. Celle-ci est préférentiellement traitée par une dérivation digestive, telle la gastro-jéjunostomie. Cette dernière permettra de court-circuiter la sténose duodénale ou antrale préexistante.
- c. Double dérivation (DD) :** Lorsque la chirurgie d'exérèse des tumeurs n'est pas possible la dérivation biliaire chirurgicale reste certe une option thérapeutique et il est alors discuté, en l'absence de signe de sténose digestive, l'utilité d'y associer une gastro-entérostomie ou autrement dit l'intérêt d'une double dérivation. En plus une sténose digestive est observée dans 15 à 30% des cas après une anastomose biliodigestive, raison de plus en faveur de la DD [134].
- d. Splanchnicectomie :** Si les dérivations bilio-digestives sont une alternative des tumeurs non résecables de la tête du pancréas, ce n'est pas le cas pour les localisations corporéo-caudales. En fait cette dernière limite les

possibilités; tout au plus on peut réaliser une splanchnicectomie lorsque les nerfs sont accessibles. Ce geste pourra diminuer les manifestations douloureuses dont se plaignent les patients [137]. Il consiste à une interruption de l'innervation splanchnique soit par section des nerfs à des niveaux différents de leurs trajets, soit par neurolyse chimique.

Dans notre série 13 cas soit 81.25% ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Chez 4 cas soit 25% , la chirurgie était dans un but curatif : La DPC a été réalisée dans 25% des cas, la SPG et la DPT dans aucun cas , tandis que dans 50% des cas la chirurgie était palliative à type de : dérivation cholédoco-duodénale et cholécystectomie, dérivation gastro-jéjunale , jéjunostomie d'alimentation.

2. Traitement endoscopique :

Une tumeur, située dans la tête du pancréas, peut perturber la digestion des aliments et constitue parfois un obstacle qui empêche le transit de se faire correctement. Lorsque la tumeur ne peut pas être enlevée par chirurgie, la pose d'une prothèse biliaire et /ou digestive est alors indiquée.

Il s'agit d'un traitement palliatif destiné à supprimer la cholestase comme alternative à la chirurgie palliative. Elle consiste à la mise en place d'une endoprothèse biliaire au niveau de la voie biliaire principale et d'une prothèse duodénale (en cas de sténose duodénale).

Ces prothèses permettent une alimentation orale et de faire régresser l'ictère et améliorent la qualité de vie du patient. Le drainage biliaire a des indications sélectives:

- Bilirubinémie > 250 à 300 micromol/L ;
- Angiocholite ;
- Prurit invalidant ;
- Traitement néoadjuvant ou d'induction.

Le drainage biliaire endoscopique doit être préféré au drainage chirurgical et l'utilisation de courtes prothèses expansibles est préférable à celles de prothèses plastiques [102].

a. La prothèse biliaire :

But :

- Soulager les symptômes invalidants (prurit, ictère) ;
- Rétablir les fonctions digestives et améliorer l'état général ;
- Prévenir ou traiter les complications infectieuses [138].

Principe :

Le traitement endoscopique des sténoses des voies biliaires repose sur l'utilisation de prothèses plastiques ou métalliques auto-expansibles mises en place au moment de la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) [139].

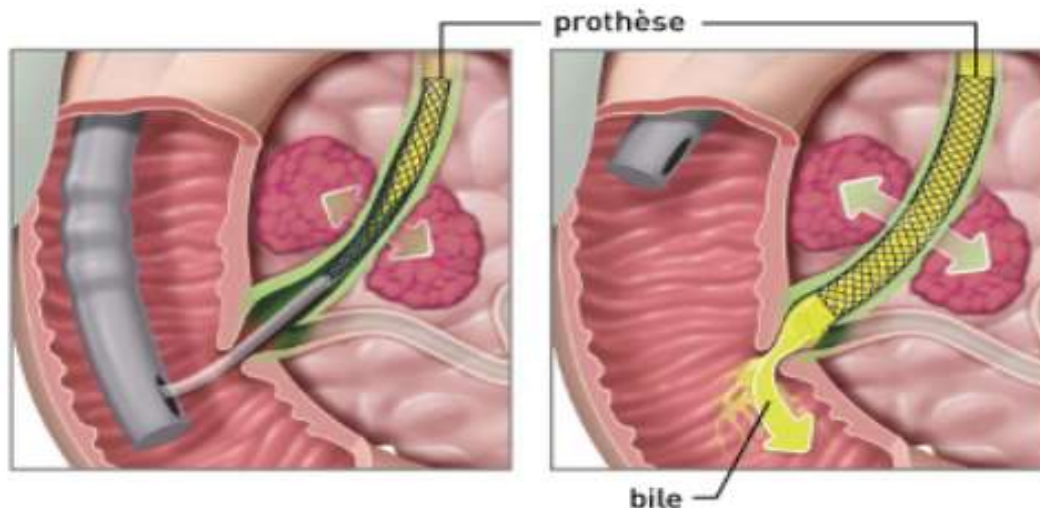


Figure 29 : la pose d'une prothèse biliaire

Types de prothèses :

➤ Les prothèses en plastique :

Les prothèses biliaires en plastique ont été utilisées depuis leur développement dans les années 1980 et sont maintenant commercialement disponibles dans une grande variété de diamètres, longueurs et formes (figure 48) [14].

Les avantages : Les principaux avantages de l'utilisation de prothèses biliaires en plastique dans les obstructions biliaires malignes, c'est qu'elles sont efficaces, ont des coûts moins élevés et peuvent être retirées ou échangées [140].

Inconvénients : Les prothèses biliaires en plastique ont un inconvénient majeur: l'obstruction des prothèses par du sédiment biliaire, équivalent à la lithiase pigmentaire brune, est inéluctable et survient dans un délai médian d'environ 4 mois; on estime à 30 % à 3 mois et 70 % à 6 mois le taux d'obstruction symptomatique des prothèses plastiques [141] Cet inconvénient a pour conséquence un taux élevé de ré-interventions endoscopiques pour remplacement des prothèses. Environ la moitié des patients avec obstruction biliaire maligne traitée avec de prothèse biliaire en plastique nécessitera un changement de prothèse [142].

➤ **Prothèses métalliques :**

Les premières prothèses métalliques auto-extensibles ont été insérées par voie endoscopique en 1990. Le principe de ces endoprothèses est d'obtenir un calibre important après leur largage au niveau de la sténose biliaire [143].

Avantages : [143] Le diamètre est leur atout principal. Le calibre interne obtenu après expansion est de l'ordre de 8 à 10 mm. Ces prothèses ont donc une durée de perméabilité significativement plus longue que celle des prothèses plastiques : environ de 6 à 9 mois.

La structure discontinue des prothèses métalliques non couvertes est intéressante pour leur utilisation au niveau du hile et des voies biliaires intrahépatiques permettant ainsi le drainage des voies biliaires collatérales. Certaines ont été dessinées pour permettre leur entrecroisement au niveau du hile.

Inconvénients [144]:

- Inextirpabilité une fois posée : l'indication doit être bien évaluée.
- Cout unitaire : très supérieur à celui des prothèses plastique (8 à 10 fois).
- Possibilité d'envahissement du treillis de la prothèse par la tumeur qui peut aussi la dépasser aux deux extrémités.

- Pour les prothèses métalliques couvertes, le film plastique semble favoriser très faiblement leur migration, et le risque de cholécystite en cas d'implantation basse du canal cystique [145].

Choix de prothèse :

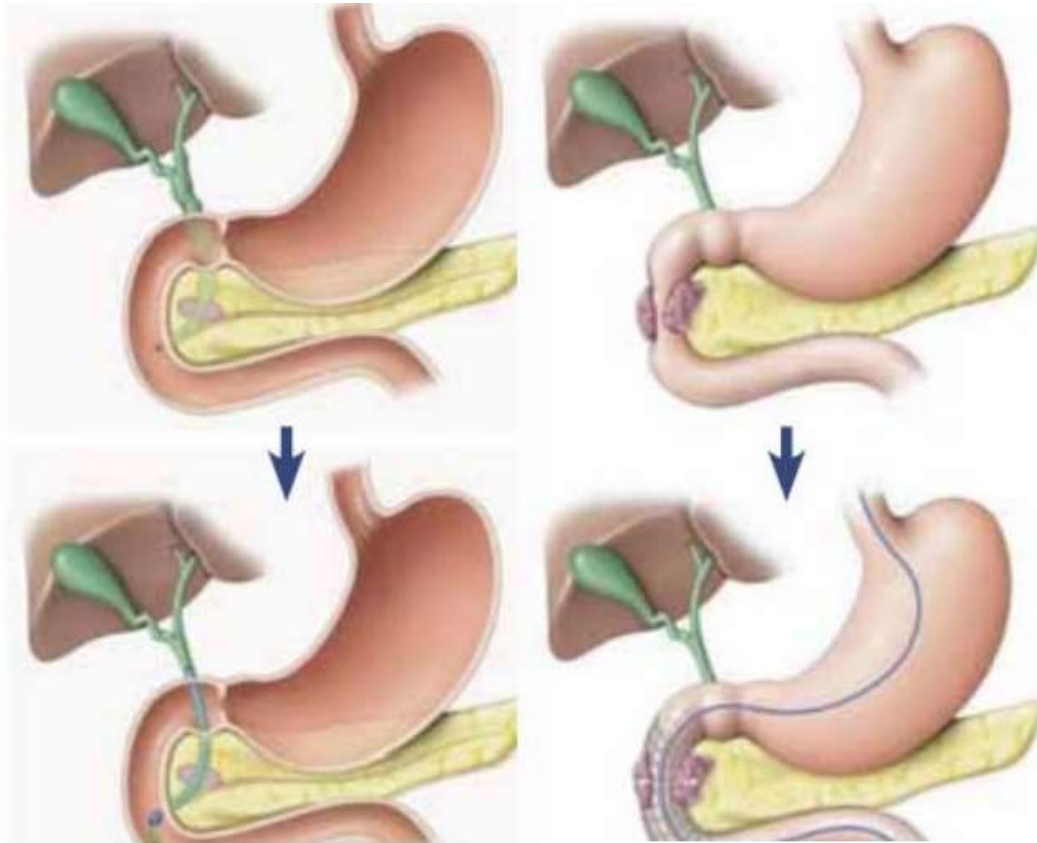
Le choix d'un appareillage par prothèse métallique ou plastique est souvent délicat. En effet, les données de la littérature ne permettent pas d'avoir une position tranchée, différents facteurs (espérance de vie [146,147], taille de la tumeur [148], cout-efficacité, La durée de survie attendue et la certitude diagnostique) peuvent influencer la décision, et il est fréquent que celle-ci ne puisse être prise qu'en cours de procédure endoscopique.

De nombreuses études ont montré la supériorité globale des SEMS (self-expandable metallic stent) par rapport aux prothèses en plastique en termes de perméabilité et l'amélioration de la qualité de vie des patients. À l'heure actuelle, il n'existe pas de type idéal de prothèses métalliques car les prothèses métalliques découverts et couverts ont leurs propres avantages et limites.

Dans le drainage palliatif, il n'est pas rentable d'utiliser les SEMS chez les patients avec une espérance de vie plus courte compte tenu de leurs couts par rapport aux prothèses en plastique. De ce fait, L'utilisation de prothèse en plastique est préférable pour les patients qui ont une survie estimée à moins de 4 mois.

b. La prothèse duodénale :

Dans certaines situations, c'est le duodénum, qui est bloquée par la présence de la tumeur, ce qui empêche le transit de se faire correctement. L'intervention consiste alors à mettre en place une prothèse duodénale ; c'est un tuyau qui maintient ouvert l'intestin et permet le passage des aliments en provenance de l'estomac. Cette intervention s'effectue le plus souvent par endoscopie, comme pour une prothèse biliaire. [149]



Dérivation biliaire par endoscopie (ou radiologique).

Une prothèse en plastique ou en métal est insérée dans la voie biliaire, de façon à lever la sténose occasionnée par la tumeur

Dérivation duodénale par voie endoscopie (ou radiologique). Une prothèse en métal posée dans le duodénum à travers le rétrécissement occasionné par la tumeur pour permettre à nouveau un passage correct des aliments

Figure30 : dérivations biliaires et duodénales [171]

c. Complications :

Par ordre de fréquence, les complications précoces sont représentées par l'infection, la pancréatite aiguë, la perforation. L'angiocholite est principalement due à une insuffisance de drainage en cas de bile de stase épaisse ; liée au caractère prolongée de l'obstruction.

La morbidité endoscopique est significativement plus faible que celle de la dérivation chirurgicale. Les complications tardives sont dominées par l'obstruction des prothèses, la cholécystite ou la migration observée dans 0,5 % de cas chacun.

[149]

3. Chimiothérapie palliative :

L'intérêt de la chimiothérapie chez les patients ayant des tumeurs localement avancée ou métastatiques est avant tout palliative. Le but est donc le prolongement de la survie avec un état général le plus satisfaisant possible. Le choix du traitement de chimiothérapie sera basé sur l'état général du patient. La gemcitabine est proposée lorsque l'état général est altéré ou l'âge trop avancé, alors qu'un traitement plus intensif, comme le folfirinox [150] ou la gemcitabine en association avec le NABpaclitaxel [151], est privilégiée chez les patients en bon état général [152].

C. Traitement médical :

Aucun traitement médical n'a fait sa preuve à part ceux qui consistent à soulager la douleur intense qui caractérise le cancer du pancréas [154]. De nouveaux modes d'administration morphinique et une chimiothérapie spécifique peuvent améliorer cette prise en charge.

La neurolyse ou bloc cœliaque sous écho-endoscopie :

L'alcoolisation guidée par écho-endoscopie sous anesthésie générale est une technique simple, réalisable au cours même du bilan d'extension et de résecabilité. Elle peut remplacer la voie percutanée guidée par échographie ou scanner. En effet, elle permet de positionner précisément une aiguille à l'origine du tronc cœliaque sur l'aorte et d'injecter localement 20 ml d'alcool absolu. Cette technique peut être réalisée en ambulatoire chez les sujets en bon état général [153].

L'indication principale est un meilleur contrôle de la douleur avec une réduction des doses d'antalgiques (en particulier pour réduire les effets secondaires des morphiniques tels que la somnolence et la constipation). Si nécessaire, l'intervention peut être répétée. Elle permet de réduire significativement les scores de douleurs et l'usage d'opiacés chez des patients avec des cancers du pancréas inopérables.

V. Pronostic et survie :

A. Facteurs pronostiques

1. Facteurs pronostiques liés au malade

- Âge et sexe :

Ni l'âge ni le sexe ne semblent avoir d'influence sur la survie à long terme.

Deux études seulement ont mis en évidence une différence significative de survie à cinq ans, en défaveur des malades âgés de plus de 70 ans [155].

- État général et comorbidités :

Les comorbidités, qu'elles soient évaluées globalement par le score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) ou considérées individuellement (antécédents cardiaques, respiratoires, rénaux, ou obésité), si elles peuvent influencer la morbi-mortalité précoce, ne semblent pas influencer clairement la survie à cinq ans après résection [156, 157].

2. Facteurs pronostiques liés au traitement

- Préservation pylorique

La réalisation d'une DPC avec préservation pylorique peut théoriquement compromettre le caractère carcinologique de la résection. Elle diminue en effet l'étendue du curage ganglionnaire en réduisant significativement le nombre de ganglions prélevés, notamment péripyloriques, et expose au risque de sectionner le duodénum en zone microscopiquement envahie [158]. Toutefois, une méta-analyse récente de Diener et al. [159] concluait à l'absence de différence concernant les suites opératoires et la survie après DPC qu'il y ait eu préservation du pylore ou non [160].

- Curage ganglionnaire

Quatre essais randomisés et deux méta-analyses récentes ont montré que la lymphadénectomie étendue, n'améliorait pas significativement la survie à long terme[160]. La présence d'un envahissement ganglionnaire para-aortique a un pronostic équivalent à celui d'une métastase viscérale et la chirurgie, même avec un curage ganglionnaire étendu, n'apporte alors aucun bénéfice de survie [161].

- Résection vasculaire

Les techniques de résection vasculaire avec reconstruction sont associées à une morbidité élevée et n'améliorent pas la survie [162].

3. Facteurs pronostiques liés à la tumeur

- Marqueurs tumoraux

Plusieurs études ont analysé l'impact de l'évolution du taux sérique de CA 19-9 et ont conclu que la normalisation de ce marqueur en postopératoire était associée à une meilleure survie globale et sans récurrence [155].

- Taille de la tumeur et stade American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Le volume tumoral : la survie est significativement supérieure lorsque le diamètre tumoral est inférieur ou égale à 2 cm [155].

- Différenciation tumorale

Les résultats des différentes études ne sont pas tous convergents, mais la majorité d'entre eux sont en faveur d'une association statistiquement significative entre tumeur bien différenciée et pronostic favorable.

Par ailleurs, d'autres caractéristiques histologiques que le grade de différenciation ont un impact pronostique : la présence de nécrose étendue (> 25 % de la tumeur) et de foyers de fibrose serait associée à une diminution de la survie [162].

- Extension ganglionnaire

Même si le siège, le nombre et la taille des adénopathies métastatiques ne sont que rarement précisés, l'existence de métastases ganglionnaires est un facteur de mauvais pronostic reconnu, et ce indépendamment du mécanisme de l'atteinte ganglionnaire (métastase ou invasion directe) [163].

- Emboles vasculaires veineux et périnerveux

Une quinzaine d'études ont étudié l'impact de l'invasion veineuse et/ou périnerveuse sur la survie à cinq ans après résection [164]. La majorité d'entre elles montrent une association entre présence de ces critères histologiques et mauvais pronostic.

Le travail de Helm et al. [165], ayant pour objectif d'améliorer la valeur prédictive sur la survie du staging AJCC en incorporant des critères histologiques, a montré que ni l'invasion veineuse ni l'invasion nerveuse n'influençaient significativement la survie.

- Marges de résection

L'impact négatif de marges de résection R1 sur la survie a bien été démontré par la majorité des études, aussi bien en analyse univariée que multivariée [166, 167].

B. Survie :

Le pronostic du cancer du pancréas est mauvais, la survie à 5 ans est inférieure à 3,5 % et celle des patients réséqués est inférieure à 20 % [172]. Alors que la médiane de survie des patients qui n'ont pas été réséqués est seulement de 4 mois [173]. Dans notre série , concernant la DPC la survie à un an était de 6.25% . Pour les patients qui ont bénéficié d'un geste de dérivation l'appréciation de la survie était difficile à cause du nombre élevé des perdus de vue .

CONCLUSION

Le cancer du pancréas reste un cancer à pronostic fâcheux, la survie est très faible car il est généralement diagnostiqué à un stade tardif.

L'étude actuelle vient traiter les différents facteurs de risque, le diagnostic, et le traitement de ce cancer. Les données de l'étude ont montré que le cancer du pancréas est plus fréquent chez les malades de sexe masculin et cela ne se contredit pas avec la littérature qui rapporte que le cancer du pancréas est un cancer à prédominance masculine. Selon notre étude, le cancer du pancréas est diagnostiqué généralement à un stade tardif vu son caractère insidieux, le délai moyen de consultation était de 9.7 mois.

L'examen radiologique de première intention est l'échographie abdominale qui est souvent capable de suspecter le diagnostic du cancer du pancréas. Le scanner est de grand apport pour nous informer sur l'envahissement locorégional et à distance.

Le diagnostic du cancer du pancréas est un diagnostic histologique sur des biopsies ou sur une pièce de résection chirurgicale.

La chirurgie reste le seul traitement permettant une guérison. Un diagnostic et un bilan d'extension précis sont impératifs pour une prise en charge adaptée des patients ayant un cancer du pancréas.

Devant ce pronostic médiocre , la radio chimiothérapie semble offrir des solutions prometteuses , tant en situation adjuvante que néo adjuvante , en terme d'amélioration de survie chez les patients porteurs de tumeurs d'emblée opérable .

La survie et le confort des patients dépendent , outre des traitements anticancéreux , du control adéquat de la douleur , de l'ictère d'un meilleur état nutritionnel et d'un support psychologique efficace , ce qui laisse un immense champ d'investigation pour améliorer le pronostic de ce cancer qui reste aujourd'hui quasi toujours mortel .

RESUME

Résumé

Le cancer du pancréas est un véritable problème de santé publique. C'est le 3ème cancer digestif au Maroc et la 5ème cause de mortalité avec un taux d'incidence entre 1.08% et 2.4 sur les registres nationaux.

L'adénocarcinome pancréatique est l'entité anatomopathologique la plus fréquente avec environ 90% des cas d'atteinte maligne du pancréas . Le diagnostic est le plus souvent réalisé à un stade avancé, du fait d'une expression clinique tardive de la maladie. Seuls 10 à 20 % des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est résécable.

L'objectif de ce travail est de décrire le profil épidémiologique, diagnostique et la prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes pancréatiques ainsi que de rapporter l'expérience du service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès à travers une étude rétrospective étalée sur une période de 04 ans, allant de 1 Janvier 2016 à Décembre 2019 .

Notre série a comporté 16 malades dont la moyenne d'âge est de 63.8 ans avec un sexe ratio H/ F = 1.66 . Les principaux facteurs de risque retenus dans notre étude étaient le diabète et le tabac.

Sur le plan clinique , notre série se caractérise par un taux élevé d'altération d'état général présent chez 75 % des malades, suivi d'ictère objectivé chez 62.5% des malades.

Les explorations paracliniques étaient représentées essentiellement par l'échographie et la TDM, qui ont posé le diagnostic du cancer dans 62.5 et 87.5% respectivement. Les signes biologiques sont souvent non spécifiques en dehors d'une cholestase biologique en cas de cancer céphalique. Le CA 19- 9 paraissait un facteur sensible du cancer du pancréas.

Sur le plan histologique, tous nos patients avaient un adénocarcinome pancréatique .

La majorité de nos patients ont consulté à un stade tardif où seulement un geste palliatif était possible ; les interventions ainsi pratiquées étaient : 4 DPC , 8 dérivations biliodigestives et une laparotomie exploratrice . Nous déplorons 2 décès post-opératoires après une DPC. Le traitement chirurgical était suivi dans la majorité des cas d'une chimiothérapie adjuvante à base de gemcitabine. La survie à long terme était difficile à apprécier étant donné que la plupart de nos patients ont été perdus de vue.

Abstract

Pancreatic cancer is a real public health problem. It is the 3rd digestive cancer in Morocco and the 5th cause of mortality with an incidence rate between 1.08% and 2.4 on national registries. Pancreatic adenocarcinoma is the most frequent anatomopathological entity with about 90% of cases of malignant pancreatic cancer.

Diagnosis is most often made at an advanced stage, due to late clinical expression of the disease. Only 10 to 20% of patients are diagnosed at a stage where the tumor is resectable. The objective of this work is to describe the epidemiological and diagnostic profile and therapeutic management of pancreatic adenocarcinomas and to report on the experience of the visceral surgery department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes through a retrospective study spread over a period of 04 years, from January 2016 to December 2019. Our series included 16 patients with an average age of 63.8 years with a sex ratio H / F = 1.66 .

The main risk factors retained in our study were diabetes and smoking. Clinically, our series was characterized by a high rate of alterations in general condition present in 75% of the patients, followed by objective jaundice in 62.5% of the patients. The paraclinical explorations were represented mainly by ultrasound and CT scan, which led to the diagnosis of cancer in 62.5% and 87.5% respectively. Biological signs are often non-specific apart from biological cholestasis in cephalic cancer.

CA 19- 9 appeared to be a sensitive factor in pancreatic cancer. Histologically, all our patients had pancreatic adenocarcinoma. The majority of our patients were seen at a late stage where only palliative procedures were possible; the procedures performed were: 4 pancreaticoduodenectomy , 8 bile duct shunts and an exploratory laparotomy. We regretted 2 post-operative deaths after pancreaticoduodenectomy.

Surgical treatment was followed in the majority of cases by adjuvant gemcitabine-based chemotherapy. Long-term survival was difficult to assess as most of our patients were lost to follow-up.

ملخص

سرطان البنكرياس مشكلة صحية عامة حقيقية. إنه ثالث سرطان هضمي بالمغرب وخامس سبب للوفاة بنسبة حدوث تتراوح بين 1.08% و 2.4 في السجلات الوطنية.

سرطان البنكرياس الغدي هو الكيان المرضي الأكثر شيوعًا مع ما يقرب من 90% من حالات تورط البنكرياس الخبيث. غالبًا ما يتم التشخيص في مرحلة متقدمة ، بسبب التعبير السريري المتأخر للمرض. يتم تشخيص 10-20% فقط من المرضى في مرحلة يكون فيها الورم قابلاً للاستئصال.

الهدف من هذا العمل هو وصف الملف الوبائي والتشخيصي والإدارة العلاجية لأورام البنكرياس الغدية وكذلك تقديم تقرير عن تجربة قسم جراحة الأحشاء في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس من خلال دراسة بأثر رجعي من يناير 2016 إلى ديسمبر 2019.

تضمنت سلسلتنا 16 مريضًا بمتوسط عمر 63.8 عامًا مع نسبة جنس $M / F = 1.66$ كانت عوامل الخطر الرئيسية التي تم الاحتفاظ بها في دراستنا هي مرض السكري والتبغ.

سريريًا ، تتميز سلسلتنا بارتفاع معدل التدهور في الحالة العامة الموجودة في 75% من المرضى ، يليه اليرقان الذي يصيب 62.5% من المرضى.

تمثلت الفحوصات السريرية بشكل رئيسي في الموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي ، والتي شخّصت السرطان في 62.5 و 87.5% على التوالي. غالبًا ما تكون العلامات المخبرية غير محددة بصرف النظر عن الركود الصفراوي البيولوجي في سرطان الرأس. يبدو أن CA 19-9 عامل حساس في الإصابة بسرطان البنكرياس.

من الناحية النسيجية ، كان جميع مرضانا مصابين بسرطان غدي في البنكرياس.

تمت استشارة غالبية مرضانا في مرحلة متأخرة ؛ كانت التدخلات التي تم إجراؤها على هذا النحو: 4 إجراءات وبيبل و 8 اشتقاقات هضمية حيوية و بضع البطن الاستكشافي. يلي العلاج الجراحي في معظم الحالات العلاج الكيميائي المساعد. كان من الصعب تقييم البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل حيث فقد معظم مرضانا للمتابعة.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Société nationale française de gastroentérologie.
Cancer du pancréas exocrine : recommandations. Thésaurus - cancérologie.
<http://www.snfge.org>.
- [2]. Méga Guide Stages IFSI © 2015, Elsevier Masson SAS.
- [3]. Bouchet, J. Cuilleret. Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle,
Tome 4: 4ème édition :1922-46 .
- [4]. Rouvier H . Anatomie humaine. Tome 2 .Editions Masson.1974
- [5]. FRANK H NETTER, M.D : Atlas d'anatomie humaine, 3ème édition Masson
- [6]. Gray's anatomie 2015 , abdomen p :320 , figure 4.100
- [7]. société canadienne du cancer : cancer du pancréas <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/pancreatic/anatomy-and-physiology/?region=on>
- [8]. Principes fondamentaux de gastroenterology, section 2; sécrétions pancréatiques. p:272-280.
- [9]. Achour Najia Thèse cancer du pancréas 2007 Faculté de médecine Fès.
- [10]. S. Jenny Ligue suisse contre le cancer
https://assets.krebsliga.ch/downloads/2066_1.pdf
- [11]. LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE © CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014 Partie I : Les organes - Chapitre 7 : Pancréas - Page 1 /17
- [12]. Garcia MN, Grasso D, Lopez-Millan MB, Hamidi T, Loncle C, Tomasini R, et al. IER3 supports KRASG12D-dependent pancreatic cancer development by sustaining ERK1/2 phosphorylation. J Clin Invest. 2014;124(11):4709-22.
- [13]. Hamidi T, Algül H, Cano CE, Sandi MJ, Molejon MI, Riemann M, et al. Nuclear protein 1 promotes pancreatic cancer development and protects cells from stress by inhibiting apoptosis. J Clin Invest. 2012;122(6):2092-103.

- [14]. Rahib L et al. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancréas Cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74(11):2913–2921
- [15]. 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
- [16]. Registre des cancers de Rabat 2005 édition 2009.
- [17]. REGISTRE DES CANCERS de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008– 2012
- [18]. Registre Des Cancers NORD–TUNISIE Données 2004 – 2006
- [19]. registre des tumeurs d’Alger année 2015 éditions 201
- [20]. Basé sur les recommandations de l’ESMO – v.2012.1
- [21]. 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.
- [22]. A.–B. Lowenfels, P. Maisonneuve, *Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006, 20: 197–209.
- [23]. 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]
- [24]. 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]

- [25]. 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
- [26]. 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.
- [27]. Kastrinos F, Muherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302:1790–5.
- [28]. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62(3):339–47.
- [29]. Ben Q, Wang K, Yuan Y, Li Z. Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study. *Int J Cancer*. 2011;128(5):1179–1186.
- [30]. Xiao M, Wang Y, Gao Y. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e75559
- [31]. Wang Y, Zhang FC, Wang YJ. *Helicobacter pylori* and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4449–54
- [32]. Schulte A, Pandeya N, Fawcett J, et al. Association between *Helicobacter pylori* and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2015;26:1027–35

- [33]. Chow WH, Johansen C, Gridley G, et al. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas, *Br J Cancer* , 1999, vol. 79 3-4(pg. 640-644)
- [34]. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Risk of pancreatic cancer associated with cholelithiasis, cholecystectomy, or gastrectomy, *Dig Dis Sci* , 1996, vol. 41 6(pg. 1065-1068)
- [35]. Ko AH, Wang F, Holly EA. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California, *Cancer Causes Control* , 2007, vol. 18 8(pg. 809-819)
- [36]. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study, *Am J Gastroenterol* , 2007, vol. 102 12(pg. 2696-2707)
- [37]. Ye W, Lagergren J, Nyrén O, et al. Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: a cohort study in Sweden, *Gut* , 2001, vol. 49 5(pg. 678-681)
- [38]. Leticia Nogueira Neal D. Freedman Eric A. Engels Joan L. Warren Felipe Castro Jill Koshiol *American Journal of Epidemiology*, Volume 179, Issue 6, 15 March 2014, Pages 731-739
- [39]. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al.
Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer, *Br J Cancer* , 1999, vol. 80 11(pg. 1830-1837)
- [40]. Ekblom A, Yuen J, Karlsson BM, et al.
Risk of pancreatic and periampullar cancer following cholecystectomy, *Dig Dis Sci* , 1996, vol. 41 2(pg. 387-391)
- [41]. Silverman DT.
Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews, *Teratog Carcinog Mutagen* , 2001, vol. 21 1(pg. 7-25)

- [42]. Klein AP, Lindstrom S, Mendelsohn JB, Steplowski E, Arslan AA, Bueno-de Mesquita HB, et al. An absolute risk model to identify individuals at elevated risk for pancreatic cancer in the general population. *PLoS One* 2013;8(9):e72311.
- [43]. Behrens G, Jochem C, Schmid D, Keimling M, Ricci C, Leitzmann MF. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2015;30 (4):279–98
- [44]. Davoodi SH, Malek-Shahabi T, Malekshahi-Moghadam A, Shahbazi R, Esmaeili S. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer. *Iran J Cancer Prev.* 2013;6(4):186–194.
- [45]. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(3):519– 523.
- [46]. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625–1638.
- [47]. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, Abbruzzese JL. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA.* 2009;301(24):2553–2562.
- [48]. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Cade JE, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012;23(4):843–852
- [49]. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2012;106(3):603–7.

- [50]. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and pancreatic cancer risk: a quantitative systematic review. *Pancreas* 2009;38(2): 168–74.
- [51]. Vrieling A, Verhage BA, van Duijnhoven FJ, Jenab M, Overvad K, Tjønneland A, et al. Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2009;124(8):1926–34
- [52]. Michaud DS, Skinner HG, Wu K, Hu F, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):518–524.
- [53]. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):186–198.
- [54]. Lightsey D. Comment on 'Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: metaanalysis of prospective studies'. *Br J Cancer.* 2012;107(4):754–755.
- [55]. Stolzenberg-Solomon RZ, Cross AJ, Silverman DT, Schairer C, Thompson FE, Kipnis V, Subar AF, et al. Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(12):2664–2675.
- [56]. Beaney AJ, Banim PJR, Luben R, Lentjes MAH, Khaw KT, Hart AR. Higher meat intake is positively associated with higher risk of developing pancreatic cancer in an age-dependent manner and are modified by plasma antioxidants: a prospective cohort study (EPIC-Norfolk) using data from food diaries. *Pancreas.* 2017;46(5):672– 678.
- [57]. Paluszkiwicz P, Smolinska K, Debinska I, Turski WA. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of casecontrol and cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(1):60–67.

- [58]. Bao Y, Hu FB, Giovannucci EL, Wolpin BM, Stampfer MJ, Willett WC, Fuchs CS. Nut consumption and risk of pancreatic cancer in women. *Br J Cancer*. 2013;109(11):2911–2916.
- [59]. Wu L, Wang Z, Zhu J, Murad AL, Prokop LJ, Murad MH. Nut consumption and risk of cancer and type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Nutr Rev*. 2015;73(7):409–425.
- [60]. Appleby PN, Crowe FL, Bradbury KE, Travis RC, Key TJ. Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(1):218–230
- [61]. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62(3):339–47.
- [62]. Buffet C. Cancer du pancréas exocrine : clinique, bilan diagnostique et préthérapeutique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-106-A-12, 2009.
- [63]. Mitry E, Taleb-Fayad R, Deschamps A, Mansencal N, Lepère C, Declety G, et al. Risk of venous thrombosis in patients with pancreatic adenocarcinoma.
- [64]. Facteurs pronostiques des cancers avancés du pancréas. Analyse multifactorielle et score prédictif de survie. *Analyse de chirurgie*. Vol (127)2000,7 :625–630.
- [65]. Mr. SAID Ali Douksiye H.
La tumeur pancréatique de plus en plus une réalité en milieu tropical; Au Mali : 06-M-31.
- [66]. Mme. TALBI ASMAE
Cancer du pancréas exocrine: Facteurs de risque, diagnostic et traitement
Thèse N° :236/ 1

- [67]. Mr PIERRE SINALE SODIO CANCER DE LA TETE DU PANCREAS :
PRISE EN CHARGE EN MILIEU CHIRURGICAL HOSPITALIER A BAMAK
- [68]. Achour N.
Cancer du pancréas exocrine. Thèse en médecine n° 51, 2007. Faculté de médecine, Fès.
- [69]. Billami W, Benbouziane C.
Cancer du Pancréas. Thèse en médecine, 2015. Faculté de médecine, Tlemcen
- [70]. National Comprehensive Cancer Network.
NCCN clinical practice guideline in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2014.
- [71]. Safi F, Roscher R, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer HP, Beger HG.
High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas*. 1987;2(4):398-403
- [72]. Bengue MM, Diouf ML, Pouye A, et al. (1999) Apport de l'échographie dans le diagnostic et pronostic du cancer du pancréas au Sénégal. *JAIM* 24 (4) : pp 225-229.
- [73]. Megibow AJ. Pancreatic adenocarcinoma: designing the examination to evaluate the clinical questions. *Radiology* 1992;183:297-303.)
- [74]. Warshaw AL, Fernandez Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:455-65.) 75(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*
- [75]. Reznick RH, Stephens DH. The staging of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Radiol* 1993;47:373-81. 1994;167:104-11.

[76]. Zins M.r

Adénocarcinome du pancréas, bilan d'extension. In: Traité de pancréatologie clinique. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2005. p. 168-77.

[77]. Tamm EP, Bhosale PR, Lee JH. Pancreatic ductal adenocarcinoma: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR* 2007;28:330-8.

[78]. ZERTITI.S

Apport de l'écho-endoscopie dans les cancers du pancréas. Thèse en médecine faculté de médecine .rabat n 99/2018

[79]. M. Wangermez. Endoscopic ultrasound of pancreatic tumors. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2016; Volume 97, Issue 12, Pages 1287- 1295.

[80]. Gong T, Hu D, Zhu Q. Contrast-enhanced EUS for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;76:301-9.

[81]. Lehrer R, Boeken T, Hong L, Granier S, Bouattour M, Hammel P. Le bilan diagnostique du cancer du pancréas. *Hépatogastro* 2017; 24 : 791- 7.

[82]. Bipat, S., Phoa, S. S., van Delden, O. M., Bossuyt, P. M., Gouma, D. J., Lameris, J. S., & Stoker, J. (2005). Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*, 29(4), 438-445*

[83]. Marion-Audibert, A. M., Mabrut, J. Y., Zins, M., Sauvanet, A., Souquet, J. C., Sa Cunha, A., . . . Rode, A. (2014). Intérêt de l'IRM de diffusion dans le bilan préthérapeutique de l'adénocarcinome pancréatique potentiellement résécable. *Journées Francophones d'Hépatogastroenterologie et d'Oncologie Digestive*, abstr P135.

- [84]. Wakabayashi H, Nishiyama Y, Otani T, Sano T, Yachida S, Okano K, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14:64–9
- [85]. Allen, V. B., Gurusamy, K. S., Takwoingi, Y., Kalia, A., & Davidson, B. R. (2016). Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD009323. doi:10.1002/14651858.CD009323.pub3
- [86]. Maithel, S. K., Maloney, S., Winston, C., Gonen, M., D'Angelica, M. I., Dematteo, R. P., . . . Allen, P. J. (2008). Preoperative CA 19–9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 15(12), 3512–3520. doi:10.1245/s10434-008-0134-5
- [87]. Lilian Schwarz(1), Antonio Sa Cunha Les critères de résecabilité des adénocarcinomes pancréatiques en 2014 HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive 727 vol. 21 n8 9, novembre 2014
- [88]. M. Nadrigny Cancer du pancréas ; Traitement de l'adénocarcinome du pancréas et de l'ampoule de Vater *Gastro-entérologue*, Vol.8-n°2-avril-mai-juin 2008
- [89]. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007 ; 246 : 52–60.
- [90]. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006 ; 93 : 1232–7.

- [91]. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2855–62.
- [92]. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ; 304 : 1073–81.
- [93]. David Petermann, Riadh Ksontini, Nermin Halkic, Nicolas Demartines
Duodéno pancréatectomie céphalique : indications, résultats et prise en charge des complications *Rev Med Suisse* 2008; volume 4.1563–1566
- [94]. 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.
- [95]. 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.
- [96]. 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
- [97]. T. Conroy et al., 2011; Gourgou-Bourgade et al., 2013; Tabernero et al., 2015; Vernerey et al., 2015; Vernerey et al., 2016
- [98]. Dahan L. Traitements adjuvants des cancers du pancréas. *Hépatogastro* 2017; 24 : 808–812.
- [99]. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF.
Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222:638–45.

- [100]. B. Dousset, N. Molinier. Chirurgie d'exérèse de l'adénocarcinome pancréatique : limites et actualités. – Service de Chirurgie, Hôpital Cochin. Réunion annuelle de Pathologie Digestive de l'Hôpital Cochin Vendredi 4 Février 2000.
- [101]. Whipple AO, Parson WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935 ; 102: 763–79
- [102]. Sauvanet A. Adénocarcinome du pancréas : quels patients opérer ? *Hépatogastro* 2017 ; 24 : 798–807.
- [103]. Jaeck, K. Boudjema, P. Bachellier, JC. Weber, T. Asensio, P. Wolf.
Exérèses pancréatiques céphaliques : Duodéno pancréatectomies céphaliques (DPC).
EMC, Techniques chirurgicales, Appareil digestif. Elsevier, Paris 40–880–B.
- [104]. Tol, J. A., Gouma, D. J., Bassi, C., Dervenis, C., Montorsi, M., Adham, M., . . . International Study Group on Pancreatic, S. (2014). Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 156(3), 591–600. doi:10.1016/j.surg.2014.06.016
- [105]. Martin, R. C., 2nd, Scoggins, C. R., Egnatashvili, V., Staley, C. A., McMasters, K. M., & Kooby, D. A. (2009). Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes. *Arch Surg*, 144(2), 154–159. doi:10.1001/archsurg.2008.547
- [106]. Bachet JB.
Prise en charge des tumeurs du pancréas localement avancées.
Hépatogastro et oncologie digestive 2017; 24 : 813–822.

- [107]. De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M et al.
Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy.
Ann Surg 2006; 244:931–937.
- [108]. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM et al.
Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume.
Ann Surg 2000;232:786–795.
- [109]. Adam U, Makowiec F, Riediger H, Schareck WD, Benz S, Hopt UT.
Risk factors for complications after pancreatic head resection.
Am J Surg 2004;187:201–208.
- [110]. de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ.
Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy
Br J Surg 2005;92:1117–1123.
- [111]. Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann Surg 2006; 244:10–15.
- [112]. Raty S, Sand J, Nordback I.
Detection of postoperative pancreatitis after pancreatic surgery by urine trypsinogen strip test. Br J Surg 2007;94:64–69.
- [113]. Guillat C, Faucheron JL, Balique JG et al.
Histoire naturelle du moignon pancréatique après duodéno pancréatectomie céphalique.
Ann Chir 2002;127:467– 476.

- [114]. Park YC, Kim SW, Jang JY, Ahn YJ, Park YH.
Factors influencing delayed gastric emptying after pylorus-preserving
pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2003;196:859–865.
- [115]. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al.
Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis,
treatment and
follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v56—68.
- [116]. Blanc T, Cortes A, Goere D et al.
Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: when surgery is still indicated?
Am J Surg 2007
- [117]. Kim AW, McCarthy WJ, Maxhimer JB et al.
Vascular complications associated with pancreaticoduodenectomy adversely
affect clinical outcome.
Surgery 2002;132: 738–744.
- [118]. Johnson PT, Curry CA, Urban BA, Fishman EK.
Spiral CT following the Whipple procedure: distinguishing normal
postoperative findings from complications.
J Comput Assist Tomogr 2002;26:956–61.
- [119]. O. Mouaqit · F. El Alami · M. Chourak et al. Le cancer de la tête du pancréas
vu aux urgences : aspects cliniques et thérapeutiques *J. Afr. Cancer* (2009)
1:217–222
- [120]. Ph. LEVY, Ph. RUSZNIEWSKI.
Tumeurs du pancréas exocrine. In Pierre Godeau, Serge Herson, Jean-Charles
Piettes,.....,
Traité de Médecine. Paris : Médecine-science/Flammarion 2004 : 1302–1309

- [121]. Launois B, Franci J, Bardaxoglou E, et al (1993)
Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer. *World J Surg* 17:122-7
- [122]. Baumel H, Hugier M, Manderscheid JC, et al (1994)
Result of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study of the French Association of Surgery. *Br J Surg* 81:102-7
- [123]. Van Herden JA, McIlrath DC, Ilstrup DM, et al (1988)
Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: an update. *World J Surg* 12:658-62
- [124]. Bilings BJ, Christein JD, Harsen WS, et al (2005)
Quality of life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? *J Gastrointest Surg* 9:1059-66
- [125]. Baulix, J., & Delpero, J. R. (2000).
Traitement chirurgical du cancer du pancréas : les exérèses à visée curative. *Annales de Chirurgie*, 125(7), 609-617
- [126]. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, Lee C, Anscher MS, Paulson EK, et al.
Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:758-65.
- [127]. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Crane CN, et al.
Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002;20:2537-44.

- [128]. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, Viret F, Hennekinne-Mucci S, Goncalves A, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:437-43.
- [129]. Mornex F, Girard N, Scoazec JY, Bossard N, Ychou M, Smith D, et al. Feasibility of pre-operative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 (in press).
- [130]. Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF, Wayne JD, Attaluri V, Colletti LM, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:150-8.
- [131]. Viret F, Ychou M, Moutardier V, Magnin V, Rouanet P, Monges G, et al. Preoperative radiotherapy and docetaxel in respectable pancreatic adenocarcinoma : a phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:4099.
- [132]. Varadhachary G, Evans D, Cran C, Xiong H, Lee J, Pisters PW, et al. Interim results of preoperative gemcitabine plus cisplatin followed by rapid fractionation chemoradiation for resectable pan
- [133]. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-10
- [134]. 99 Y. Bouhnik, P. Valleur.
Cancer du pancréas exocrine. In Raymond Jian, Robert Modigliani,....., Hépto-gastro-entérol. Paris : Ellipses, 2001 : 360-372

- [135]. Permert J, Larson J, Westermarck GT, Herrington MK, Christmanson L, Pour PM, et al.
Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 313–8.
- [136]. Singh SM, Longmire WP, Reber HA.
Surgical palliation for pancreatic cancer: the UCLA experience. *Surg Clin North Am* 1990 ; 212 : 132–9.
- [137]. LESUR G, SAUVANET A, LEVY P, BELGHITI J, BERNADES P.
Cancer du pancréas exocrine. *Encycl Med Chir (Paris– France), Hépatologie*, 7-106-A-10, 1995, 12 p.
- [138]. Prat F. place de l'endoscopie interventionnelle dans la prise en charge thérapeutique du cholangiocarcinome. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue – Vol. X – n° 8 – septembre–octobre 2007*
- [139]. Maire F Sauvanet A. Palliation of biliary and duodenal obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer: Endoscopy or surgery?. *Journal of VisceralSurgery*. 2013;150(3):S27–S31.
- [140]. Smith, M. T. "Endoscopic and Percutaneous Biliary Drainage Procedures: Role in Preoperative Management, Diagnosis, and Palliation." *Multimodality Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer*. Springer International Publishing, 2016.51–70.
- [141]. Prat F, De Baere T, Pelletier G. Traitement instrumental non chirurgical des pathologies biliaires intra- et extrahépatiques. *EMC – Hépatologie*. 2004;1(1):15–34.
- [142]. Stern N, Sturgess R. Endoscopic therapy in the management of malignant biliary obstruction. *Eur J SurgOncol*. 2008;34 :313–7.

- [143]. Escourrou J, Laugier R, Heresbach D, Arpurt J, Barrioz T, Barthet M et al. Consensus en endoscopie digestive (CED). *ActaEndoscopica*. 2009;39(2):116– 121.
- [144]. Rey JF et al, Recommandation de la société française d'endoscopie digestive : protheses biliaires *Endoscopy* 2002; 34: 181–185
- [145]. Fumex F, Coumaros D, Napoleon B, Barthet M, Laugier R, Yzet T et al. Similar performance but higher cholecystitis rate with covered biliary stents: results from a prospective multicenter evaluation. *Endoscopy*. 2006;38(8):787– 792.
- [146]. McDougall NI, Edmunds SE. An audit of metal stent palliation for malignant biliary obstruction. *J GastroenterolHepatot*2001 ; 16 (9) : 1051–4.
- [147]. Wagner HJ, Knyrim K, Vakil Net al. Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial.*Endoscopy* 1993 ; 25 (3): 213– 8.01
- [148]. Prat F, Chapat O, Ducot B et al. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline.*Gut* 1998 ; 42 (1) : 76–80.
- [149]. INCa .
Les traitements du cancer du pancréas, collection Guides patients Cancer info, INCa, décembre 2012.
- [150]. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1817–25.
- [151]. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab–paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1691–703.
- [152]. NCCN clinical practice guidelines in oncology. In: Pancreaticadenocarcinoma. Version 2; 2015.

- [153]. D.Francon, M.Giovannini. Prise en charge de la douleur du cancer du pancréas. Edition scientifique et médicale Elsevier.2000
- [154]. Bouhnik Y, Valleur P, Raymond Jian, Robert Modigliani,....Cancer du pancréas exocrine. Hépatogastroentérol.2001. Paris: Ellipses: 360–372
- [155]. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma.A systematic review of the literature. JOP 2008;9(2):99–132.
- [156]. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? Ann Surg 2008;247(3):456–62.
- [157]. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2009;13(7):1337–44.
- [158]. Iacono C, Accordini S, Bortolasi L, Facci E, Zamboni G, Montresor E, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: extended versus standard procedure. World J Surg 2002;26(11):1309–14.
- [159]. Diener MK, Heukafer C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Buchler MW, et al. Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Syst Rev 2008;(2):CD006053
- [160]. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma — part 3: update on 5-year survival. J Gastrointest Surg 2005;9(9):1191–204

- [161]. Farnell MB, Aranha GV, Nimura Y, Michelassi F. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence. *J Gastrointest Surg* 2008;12(4):651—6.
- [162]. Delpero JR, Paye F, Bachellier P. Cancer du Pancréas. Monographies de l'Association Française de Chirurgie. Paris: Wolters Kluwer France; 2010
- [163]. Konstantinidis IT, Deshpande V, Zheng H, Wargo JA, Fernandez-del Castillo C, Thayer SP, et al. Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010;14(2):261—7.
- [164]. Schwarz RE, Keny H. Preoperative platelet count predicts survival after resection of periampullary adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001;48(41):1493—8.
- [165]. Helm J, Centeno BA, Coppola D, Melis M, Lloyd M, Park JY, et al. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer. *Cancer* 2009;115(18):4080—9.
- [166]. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91(5):586—94.
- [167]. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10(9):1199—210
- [168]. 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>61

- [169]. 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..
- [170]. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 297: 267–77
- [171]. Le cancer du pancréas en questions © Fondation A.R.CA.D –Aide et Recherche en CAncérologie Digestive
- [172]. Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Haller DG, Morris JB, Williams NN, et al. Longterm survival after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma Am J Gastroenterol 2001;96:2609–15.
- [173]. 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.

أطروحة رقم 21/103

سنة 2021

سرطان البنكرياس:
تجربة مصلحة الجراحة الباطنية بالمستشفى
العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصد 16 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/02

من طرف

الانسة مرنيسي أميمة
المزدادة في 05 نونبر 1995 بالحسيمة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب
الكلمات المفتاحية

سرطان - استئصال الاثني عشر والبنكرياس الرأسي - بنكرياس

اللجنة

الرئيس السيد شوحو عبد الكريم

أستاذ التعليم العالي في الجراحة الباطنية

المشرف السيد حسبي سمير

أستاذ مبرز في الجراحة الباطنية

أعضاء { السيد الواسطي جمال

أستاذ التعليم العالي في جراحة العظام

..... السيد بولهرود عمر

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ والأعصاب

..... السيد أفريشة توفيق

أستاذ مبرز في علم الأشعة

عضو مشارك السيد منفعة محمد

أستاذ مساعد في الجراحة الباطنية