



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 236/16

CANCER DU PANCRÉAS EXOCRINE : FACTEURS DE RISQUE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT (A propos de 55 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/11/2016

PAR

Mme. TALBI ASMAE

Née le 12 MAI 1987 à OUJDA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du pancréas exocrine - Facteurs de risque - Chimiothérapie - Duodéno pancréatectomie

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Chirurgie Générale	
M. AMHAJJI LARBI	} JUGES
Professeur de Traumatologie	
M. TAHIRI MOULAY EL HASSAN	
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. BAZINE AZIZ	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant d'oncologie médicale	

Liste des abréviations

5-FU	: 5-Fluoro-Uracil
AGD	: Artère Gastroduodénale
AGED	: Artère Gastro-Epiploïque Droite
AGG	: Artère Gastrique Gauche
AHC	: Artère Hépatique Commune
AHP	: Artère Hépatique Propre
AMI	: Artère Mésentérique Inférieure
AMS	: Artère Mésentérique Supérieure
APC	: Artère Pancréatique Caudale
APD	: Artère Pancréatique Dorsale
APDI	: Artère Pancréatico-Duodénale Inférieure
APDIA	: Artère Pancréatico-Duodénale Inférieure Et Antérieure
APDIP	: Artère Pancréatico-Duodénale Inférieure Et Postérieure
APDM	: Arcade Pancréatico-Duodénale Moyenne
APDS	: Artère Pancréatico-Duodénale Supérieure
APDSA	: Artère Pancréatico-Duodénale Supérieure Et Antérieure
APDSP	: Artère Pancréatico-Duodénale Supérieure Et Postérieure
APT	: Artère Pancréatique Transverse
ASD	: Artère Supra-Duodénale
CT	: Computed Tomography (Scanner)
DPC	: Duodéno-Pancréatectomie Céphalique
EUS	: Echographie Endoscopique (Endoscopic Ultrasounds)
FDG	: Fluorodésoxyglucose
GAP	: Grande Artère Pancréatique

GEM	: Gemcitabine
LUS	: Echographie Laparoscopique (Laparoscopic Ultrasounds)
PET	: Tomographie Par Emission De Positrons (Positron Emission Tomography)
SUV	: Standardized Uptake Value
TC	: Tronc Coeliaque
TGC	: Tronc Gastro-Colique
US	: Echographie Trans-Abdominale (Ultrasonography)
VCI	: Veine Cave Inférieure
VMI	: Veine Mésentérique Inférieure
VMS	: Veine Mésentérique Supérieure
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

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
ÉTUDE THÉORIQUE.....	7
I. Anatomie	8
II. Rappel histologique.....	21
III. Epidémiologie	23
IV. Anatomopathologie	32
V. Diagnostic.....	38
VI. Classification.....	60
VII. Pronostic.....	62
VIII. Traitement	63
IX. Surveillance.....	105
ÉTUDE PRATIQUE	106
I. Objectif.....	107
II. Patients et méthodes	108
III. Résultats	116
IV. Discussions.....	143
CONCLUSION.....	159
RÉSUMÉ.....	164
ANNEXE.....	170
BIBLIOGRAPHIE	174

INTRODUCTION

Le cancer du pancréas, douzième cancer classé au monde au même pied d'égalité que le cancer rénal, avec 338.000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012, dont 178.000 sont des hommes et 168.000 sont des femmes (figure 01 et figure 02), il se place au cinquième rang des cancers digestifs [1].

Plusieurs facteurs de risque sont aujourd'hui évoqués dans la genèse de ce cancer, en particulier le tabagisme (risque multiplié de 2 à 3 fois). Le diabète de type II, l'alcool, l'obésité et le régime alimentaire riche en matières grasses sont également incriminés. Les personnes qui ont été atteintes de pancréatite chronique ont une forte disposition au développement du cancer du pancréas (risque multiplié de 15 fois) [2,3].

Les examens cliniques, radiologiques, et biologiques représentent un moyen d'orientation diagnostique mais le diagnostic du cancer du pancréas est histologique [3].

Le pronostic est très sombre et s'explique par un diagnostic tardif dû à une expression clinique asymptomatique de la maladie. L'unique traitement curatif est la chirurgie qui n'est possible que dans 20% des cas. La plupart des patients présentent un envahissement locorégional ou même métastatique lors du diagnostic. Tous stades confondus, la survie à 5 ans est de 5%. En cas de chirurgie suivie de chimiothérapie, elle est de l'ordre de 20% à 5 ans [3 ,4].

L'objectif de ce travail est d'étudier les facteurs de risque et les démarches diagnostiques et thérapeutiques du cancer du pancréas exocrine au sein des services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès.

ETUDE THEORIQUE

I. Anatomie

A. Anatomie descriptive

Le pancréas est une glande digestive accessoire, croisant plus ou moins transversalement la paroi abdominale postérieure, dans l'espace rétropéritonéal. Il est situé en arrière de l'estomac, et s'étend depuis le duodénum en direction de la rate. Sur la face antérieure se fixe le mésocolon transverse [5,6] (figure 01).

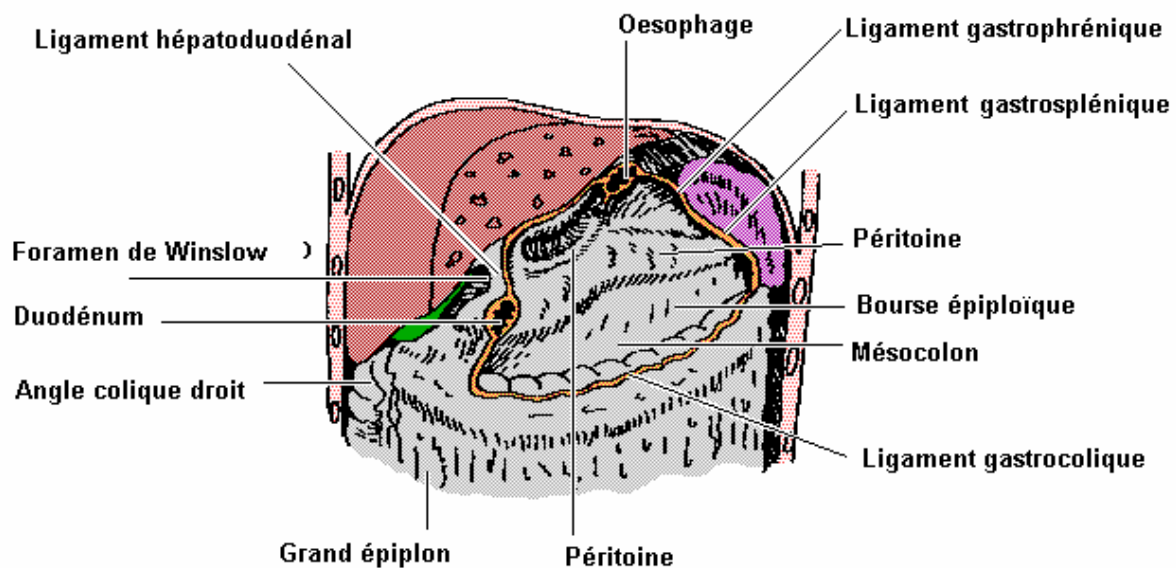


Figure 01 : Vue de la région péritonéale postérieure (adapté de Oberson) [7].

C'est une glande à la fois exocrine et endocrine située en regard de L1 et L2 du rachis, à cheval sur les étages sus et sous mésocolique, d'aspect compact et lobuleux, très voisin de celui des glandes salivaires, richement vascularisé, de forme généralement triangulaire à base droite et à sommet gauche, allongée transversalement dans l'abdomen en avant des gros vaisseaux prévertébraux et du rein gauche, aplati d'avant en arrière. On lui distingue classiquement quatre parties qui sont, de droite à gauche, la tête, le col, le corps et la queue [8].

1. Dimensions:

Le pancréas a environ 18 à 20cm de longueur pour une hauteur de 4 à 5cm au niveau de la tête, 3 à 4 cm au niveau du corps, et une épaisseur d'environ 2cm. Son poids est d'environ 80 grammes [8].

2. Structure:

Le pancréas est constitué d'une trame conjonctive entourant un parenchyme exocrine organisé de façon très semblable à celui des glandes salivaires et formé d'acinis qui se regroupent en lobules. Le parenchyme endocrine est réparti de façon irrégulière à l'intérieur de la glande sous forme d'îlots qui semblent plus abondants dans la partie gauche que dans la partie droite de la glande. Les voies excrétrices du parenchyme exocrine sont constituées par les canaux intra lobulaires se jetant eux même dans les canalicules venant se déverser dans les deux canaux excréteurs principaux : le canal de Wirsung (ductus pancréaticus) et le canal de Santorini (ductus pancréaticus accessorius) [8].

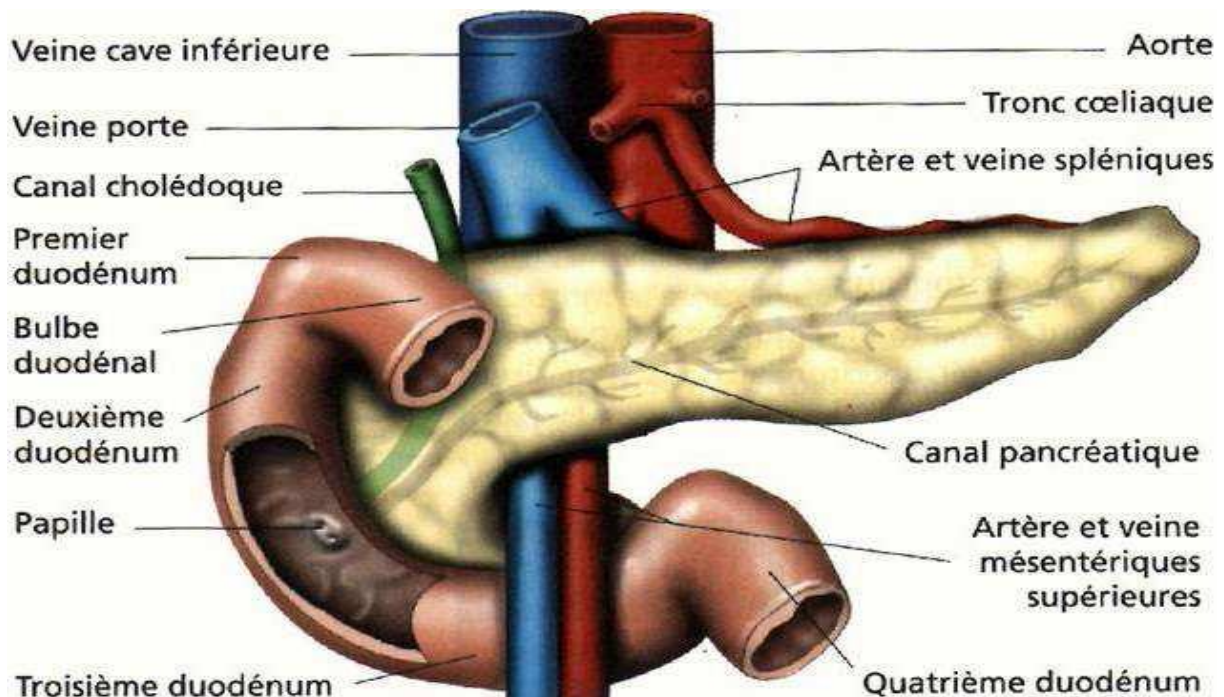


Figure 2: Rapports et situation du pancréas [8].

B. Moyens de fixité et rapports du pancréas :

Le pancréas est un organe remarquablement fixé, cette fixité est assurée par :

- Ses connections duodénales et biliaires (figures 3 et 4) ;
- La terminaison des canaux pancréatiques dans le duodénum ;
- Les amarrages vasculaires qui le rattachent à l'artère gastroduodénale, à l'artère splénique, à l'artère mésentérique supérieure, à la veine splénique, à la veine mésentérique supérieure et à la veine porte.

Le pancréas est accolé au plan postérieur par le fascia de Treitz à droite, le mésogastre postérieur à gauche, revêtu en avant par le péritoine pariétal postérieur définitif, croisé en avant par la racine du méso colon transverse qui croise la face antérieure de la tête puis longe le bord inférieur du corps et de la queue, par la racine du ligament gastrocolique qui descend verticalement sur la partie supérieure de la tête, enfin, par la partie haute du mésocolon droit accolé, qui se plaque à la partie antérieure de la partie inféro-droite de la tête. Seule la partie distale de la queue est entièrement péritonisée : elle s'engage en effet entre les deux feuillets de l'épiploon pancréatico-splénique et ses deux faces sont ainsi revêtues par le péritoine [8].

C. La vascularisation, l'innervation et le drainage lym-phatique :

1. La vascularisation artérielle :

a. Tête du pancréas

La tête du pancréas est encerclée par deux arcades, une antérieure et une postérieure [9], et parfois, selon certains auteurs, une moyenne [9]. Ces arcades sont formées en premier lieu par l'artère pancréatico-duodénale supérieure (APDS), issue d'une division de l'AGD (ou exceptionnellement depuis la branche gauche de l'artère hépatique), et par l'artère pancréatico- duodénale inférieure (APDI), issue de l'AMS (fig.11) [9,10]. Ces artères peuvent être considérées comme une boucle avec une origine supérieure et une autre inférieure [11,12]. A noter pourtant, que les arcades peuvent également être multiples (21% des cas) [13], mais que pour la simplification des explications, nous décrirons les arcades comme si elles étaient uniques.

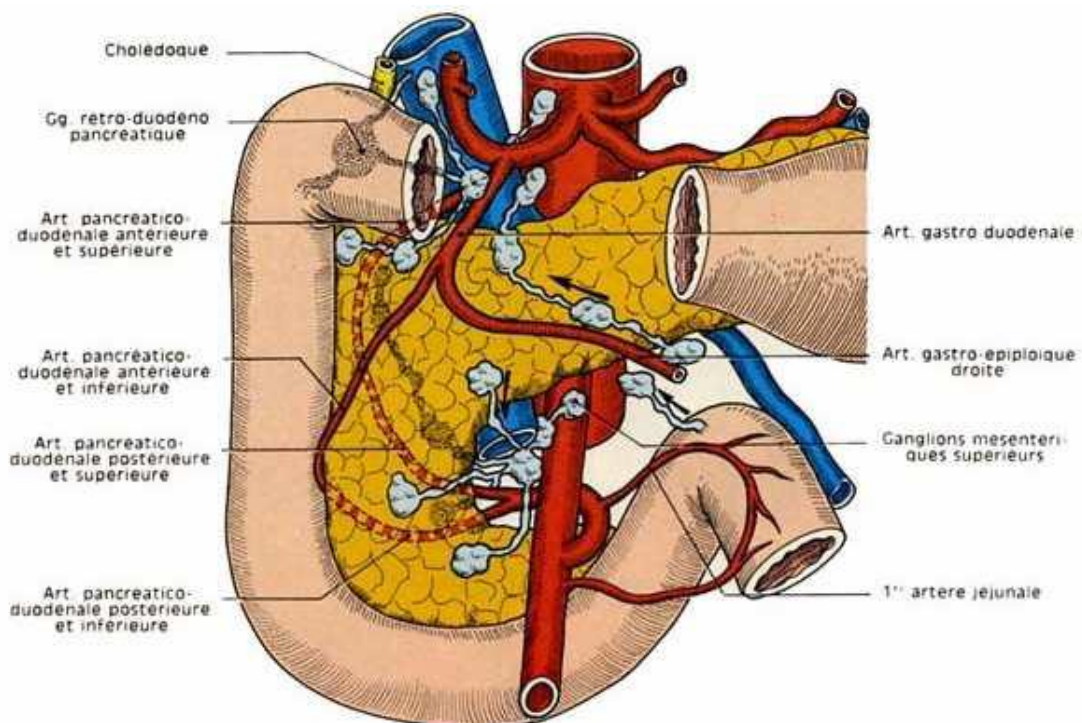


Figure 3 : Vue antérieure du duodéno-pancréas [8].

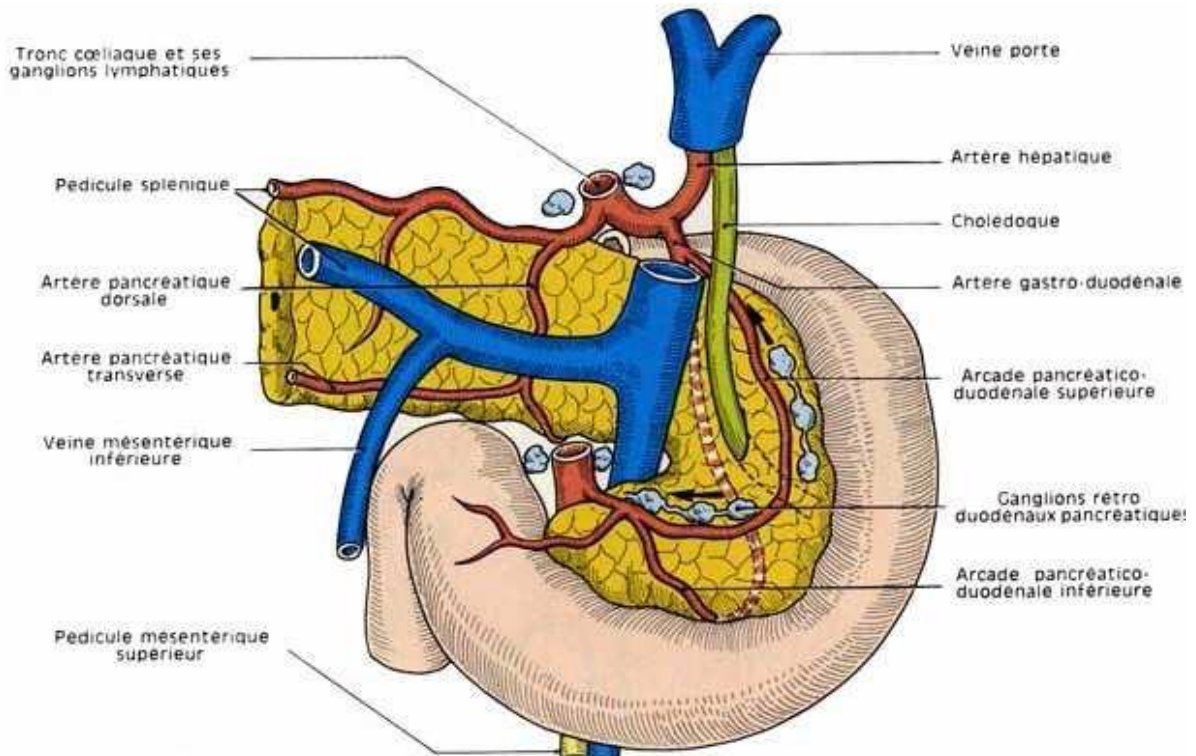


Figure 4: Vue postérieure du duodéno-pancréas [8].

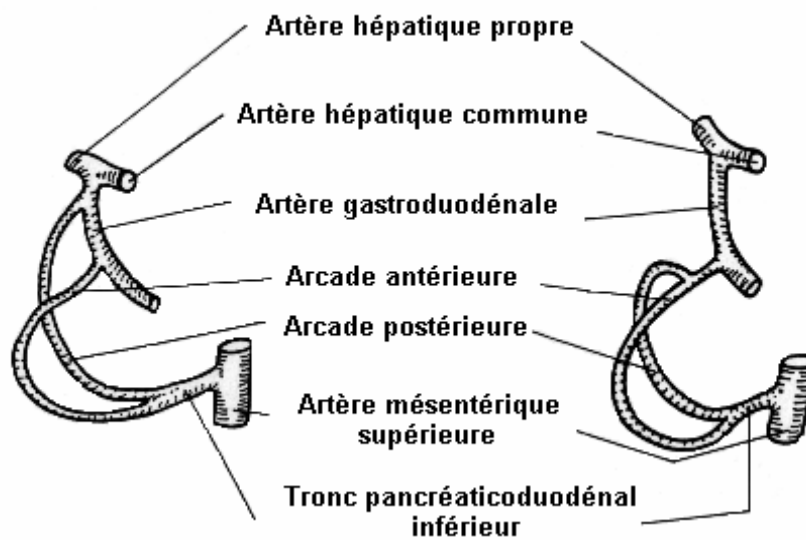


Figure 5: Arcades pancréatico-duodénales (adapté de VanDamme et al) [9].

Bien que les arcades pancréatico-duodénales demeurent la source vasculaire principale de la tête du pancréas, les gros troncs donnent quelques branches mineures jouant également un rôle : l'APD (arcade pré-pancréatique de Kirk), l'AHC (artères pancréatiques moyennes), l'AGD (petites artères pancréatiques), l'AMS (branches directe depuis la portion rétropancréatique de l'AMS), l'artère gastrique droite (dans 26% des cas), l'artère colique moyenne (processus uncinatus), l'artère gastro-épiploïque droite, l'artère hépatique droite accessoire ou remplaçante [14].

De (trop) nombreux noms ont été donnés au fil du temps aux artères formant ces arcades. Pour cette raison, nous suivrons la dénomination internationale [15], et lorsqu'elle fera défaut ou sera sujette à débat, nous choisirons la classification fonctionnelle, en premier lieu, souvent bien plus parlante dans la pratique clinique.

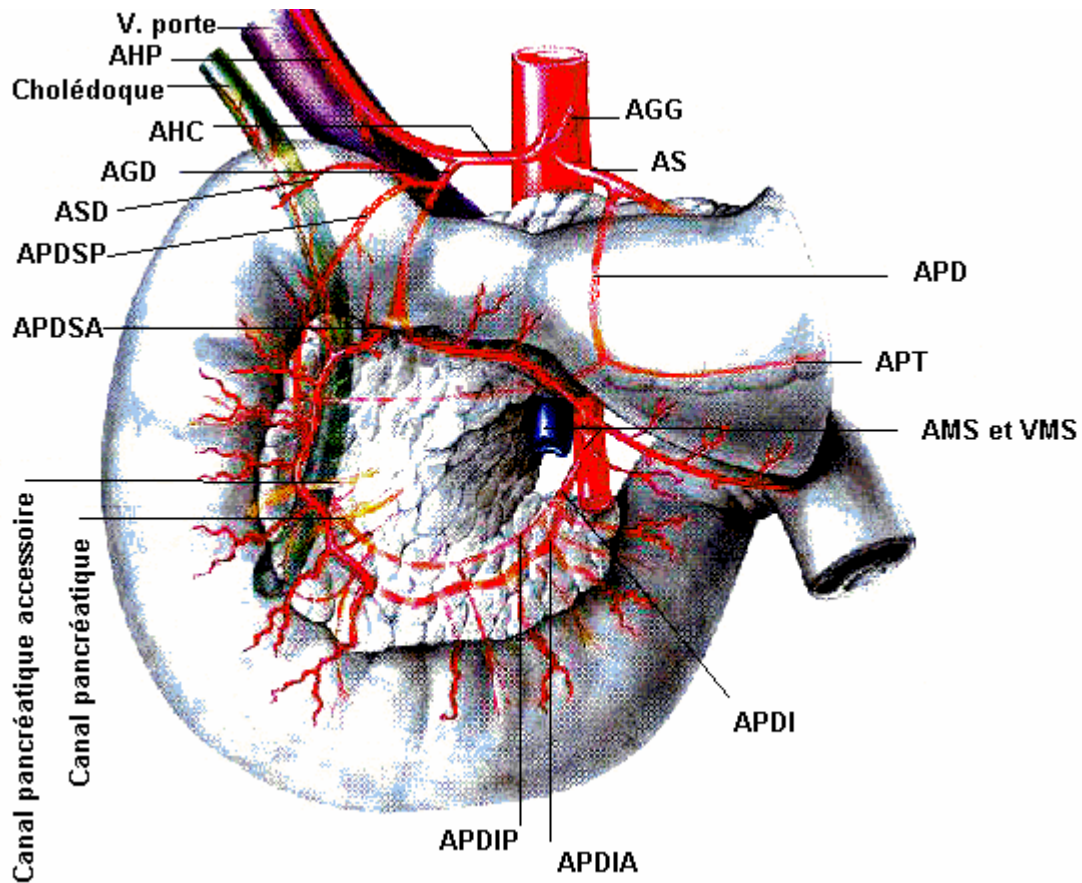


Figure 6 : Vue antérieure de la vascularisation pancréatique (adapté de Loeweneck et al) [16].

APDSA : artère pancréatico-duodénale supérieure antérieure ; APDSPA : artère pancréatico-duodénale supérieure postérieure ; ASD : artère supra-duodénale ; AGD : artère gastro-duodénale ; AHC : artère hépatique commune ; AGG : artère gastrique gauche ; AS : artère splénique ; APD : artère pancréatique dorsale ; APT : artère pancréatique transverse ; AMS : artère mésentérique supérieure ; VMS : veine mésentérique supérieure ; APDI : artère pancréatico-duodénale inférieure ; APDIP : artère pancréatico-duodénale inférieure postérieure ; APDIA : artère pancréatico-duodénale inférieure antérieure.

b. Corps du pancréas

Au niveau du col du pancréas, l'artère pancréatique dorsale (APD), grosse branche de l'artère splénique (AS), assure la vascularisation de la région. L'APD donne naissance à deux branches : une droite qui formera l'arcade pré-pancréatique de Kirk (double dans 10% des cas) avec une branche de l'artère pancréatico-duodénale supérieure antérieure (APDSA), et une gauche qui formera l'artère pancréatique transverse (APT) (figure 08) [17, 18].

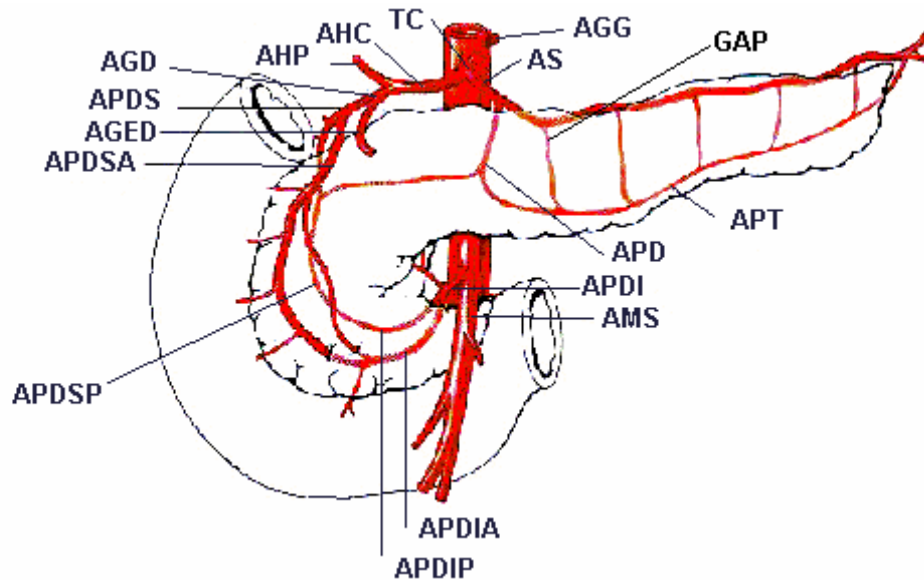


Figure 8 : Vascularisation du corps et de la queue du pancréas (modifié de Loeweneck et al) [18].

APDSP : artère pancréatico-duodénale supérieure postérieure ; APDSA : artère pancréatico-duodénale supérieure antérieure ; APDI : artère pancréatico-duodénale inférieure ; AGD : artère gastro-duodénale ; AHC : artère hépatique commune ; TC : tronc coeliaque ; AS : artère splénique ; AMS : artère mésentérique supérieure ; AGED : artère gastro-épiplique droite ; AGG : artère gastrique gauche ; APD : artère pancréatique dorsale ; GAP : grande artère pancréatique ; APT : artère pancréatique transverse.

En ce qui concerne le corps à proprement parler, l'AS donne naissance à une ou plusieurs GAP et à de multiples branches perpendiculaires, s'anastomosant avec l'APT [19, 20, 21].

2. Drainage veineux

Schématiquement, le drainage veineux de la région duodénale et de la tête pancréatique peut être divisé en 2 territoires : l'un antérieur et l'autre postérieur. Chacun de ces 2 territoires est drainé par 2 vaisseaux : les veines pancréatico-duodénales supérieure antérieure et inférieure antérieure (VPDSA et VPDIA) et les veines pancréatico-duodénales supérieure postérieure et inférieure postérieure (VPDSP et VPDIP) [22, 23, 24]. Pratiquement, le territoire postéro-supérieur se draine dans la veine porte, et le territoire antéro-inférieur se draine dans la VMS [16, 25, 26].

Le tronc gastro-colique de Henle (TGC) est sujet à plusieurs variations anatomiques, et n'est pas constant (46-89%). En règle générale, il correspond à la réunion de la veine gastro-épiploïque droite, de la veine colique supérieure droite et de la VPDSA (fig.18) [24, 25, 27].

La VPDSA, présente dans 98% des cas [28], draine la partie antéro-supérieure de la tête du pancréas et du duodénum. La veine peut être solitaire (50% des cas) ou multiple (avec un nombre variant de 2 à 5). La VPDIA est retrouvée dans 62% des cas, et draine la partie antéro-inférieure de la tête du pancréas. La VPDSP est considérée comme relativement constante (88%) [24,28], et représente la veine la plus importante pour la face postérieure du duodénum et de la tête du pancréas. La VPDSP se jette toujours dans le tronc de la veine porte, soit postérieurement, soit sur son bord droit. La VPDIP est retrouvée dans 86% des cas. Elle collecte la partie inféro-postérieure de la tête du pancréas et du duodénum. La VPDIP se jette dans la VMS (55%), la 1ère ou la 2e veine jéjunale (27%), la veine porte (5%) ou la veine iléo-

colique (2%) [29]. Dans 20% des cas, une veine pancréatique dorsale est retrouvée [30,31], formée de l'union de plusieurs branches veineuses pancréatiques [24] parenchymateuses.

Elle se jette directement dans la veine porte [20,23]. Cependant, malgré son nom, cette veine n'accompagne pas l'artère pancréatique dorsale [26].

En ce qui concerne le corps et la queue du pancréas, le drainage se fait principalement dans la veine splénique (VS), via de multiples (de 3 à 11) veines pancréatiques [24,31] (figure 9).

Dans 46-60% des cas, une veine pancréatique transverse est présente, et rarement elle est dupliquée. Elle se jette dans la veine mésentérique inférieure (VMI, 78%) (Figure 9), dans la VMS (17%) ou dans la veine colique moyenne (4%). D'autres veines participent au drainage de la région corporéo-caudale : la veine gastrique gauche, la veine gastrique postérieure, la VMI, le tronc portal,

la veine gastrique droite, la 1ère veine jéjunale et la veine gastro-épiploïque droite [30,31].

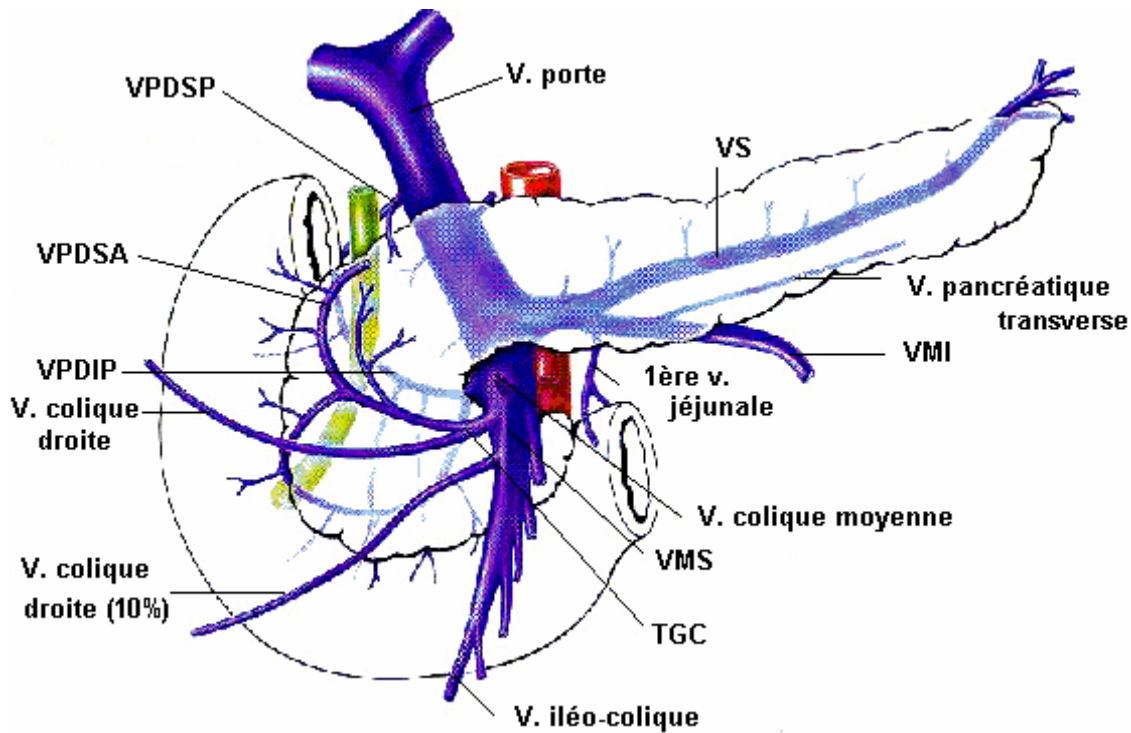


Figure 9 : Le drainage veineux du pancréas (modifié de Loeweneck et al) [31].

VPDIP : veine pancréatico-duodénale inférieure postérieure ; VPDSA : veine pancréatico-duodénale supérieure antérieure ; VPDSPP : veine pancréatico-duodénale supérieure postérieure ; VS : veine splénique ; VMI : veine mésentérique inférieure ; VMS : veine mésentérique supérieure ; TGC : tronc gastro-colique.

Concernant le col du pancréas, les veines du col, inférieures et supérieures, sont inconstantes, et se jettent principalement dans la VMS ou dans la veine porte [27, 28,31]. Enfin, des anastomoses porto-rétropéritonéales (veines de Retzius) existent en arrière du duodénum, formant un shunt porto-cave en cas d'hypertension portale [22].

3. Drainage lymphatique :

Les collecteurs lymphatiques du pancréas suivent les vaisseaux sanguins, et se terminent dans les ganglions pancréatico-spléniques, situés le long de l'artère splénique, ainsi que d'autres groupes ganglionnaires au niveau duodéno- pylorique. Finalement, ces ganglions se drainent dans les ganglions coeliaques, hépatiques et mésentériques supérieurs [22].

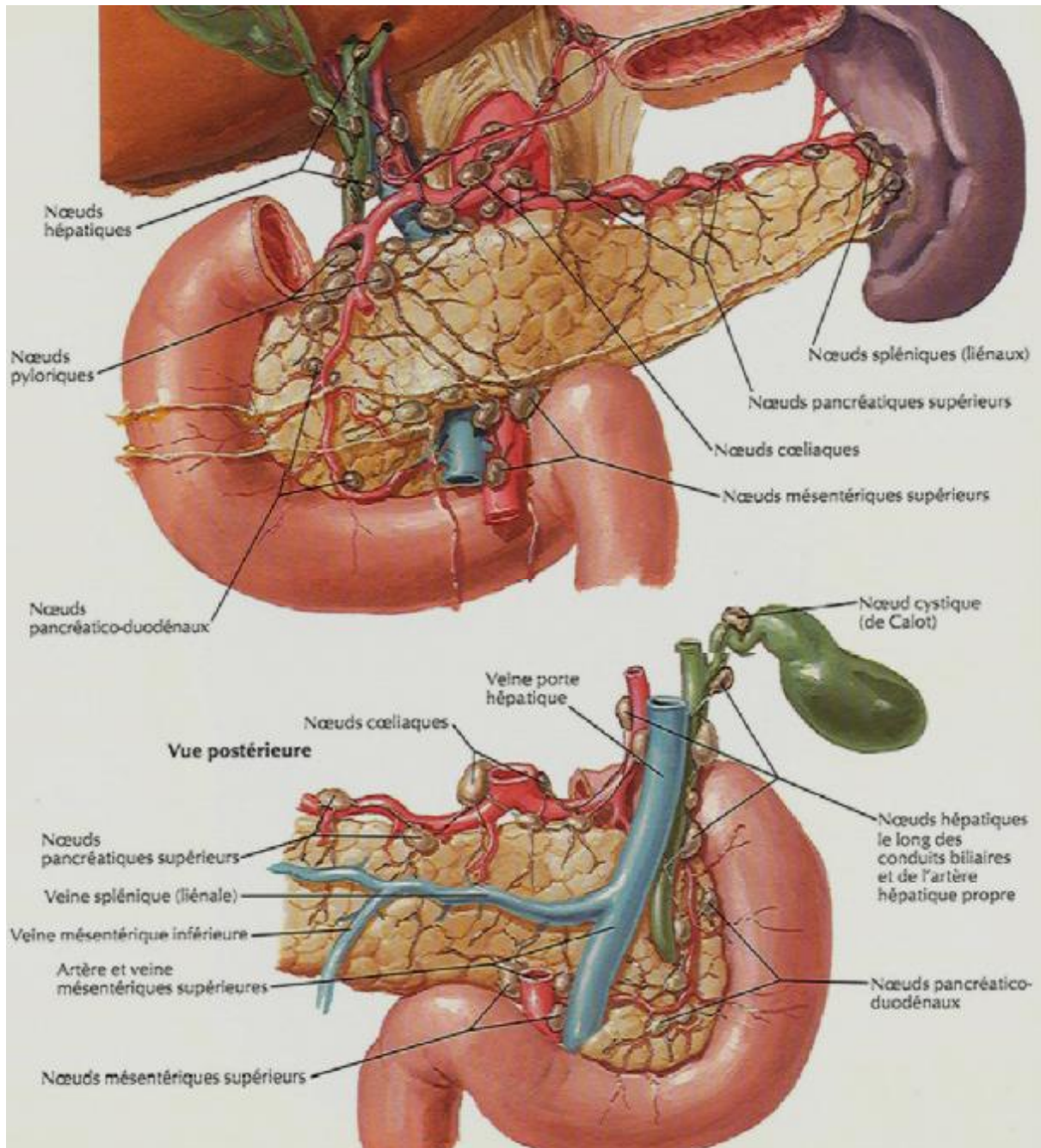


Figure 10 : le drainage lymphatique du pancréas [22].

4. Innervation :

Les nerfs du pancréas sont issus des nerfs vagues et splanchniques thoraciques. Les fibres (sympathiques et parasympathiques) nerveuses suivent les artères, depuis les plexus coeliaque et mésentérique supérieur [12].

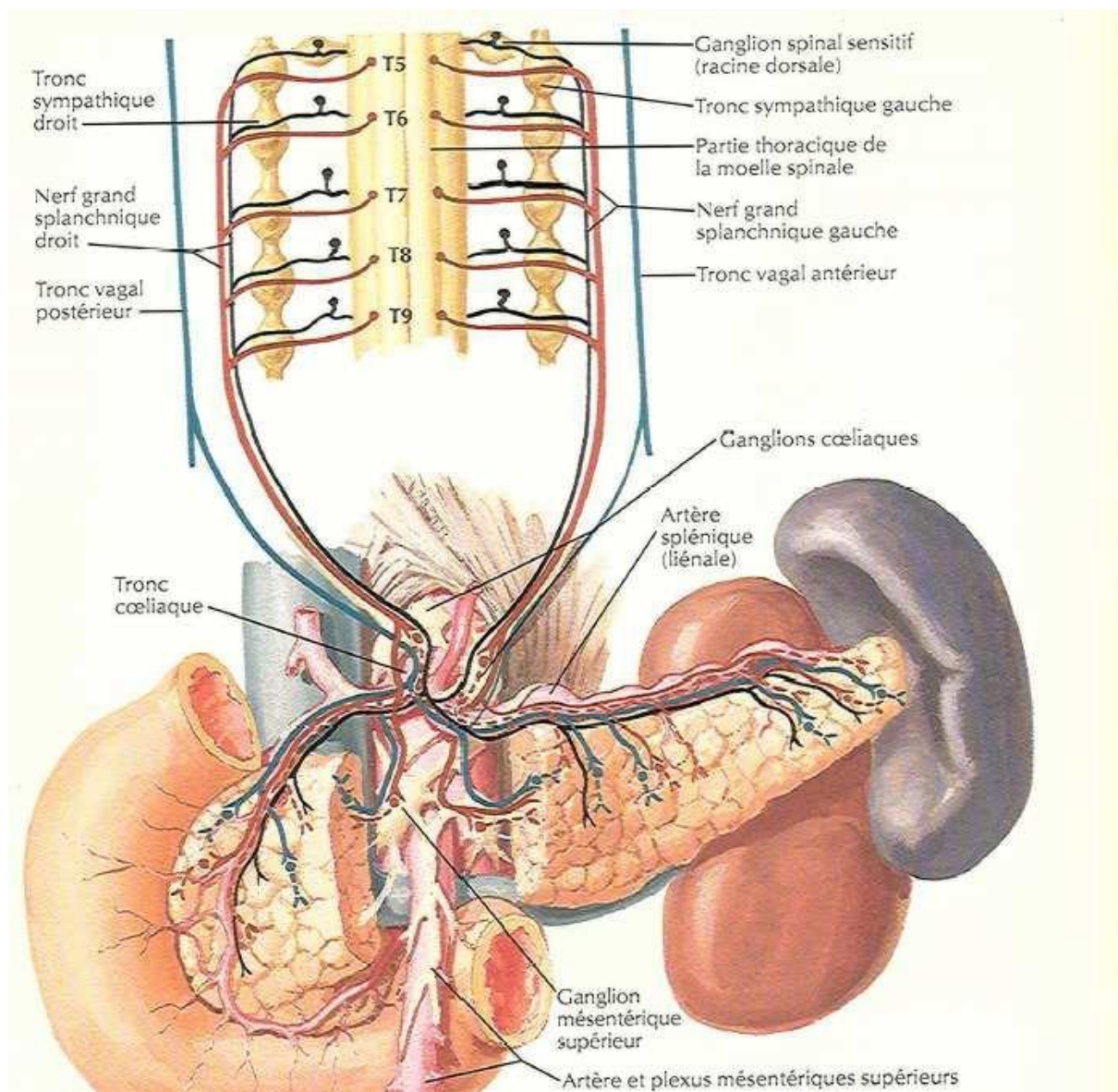


Figure 11: L'innervation du pancréas [12].

II. Rappel histologique

Le pancréas est une glande mixte, endocrine et exocrine.

Le pancréas exocrine est constitué de cellules acineuses, formant des acinis regroupés en lobules, sécrétant les enzymes pancréatiques. Ces enzymes sont drainées par les canaux excréteurs qui se drainent par la suite dans les canaux intralobulaires qui regagnent les canaux interlobulaires. Ces derniers se déversent dans les canaux collecteurs puis finalement dans le canal de Wirsung [32,33,34].

Le pancréas endocrine ne correspond qu'à 1% de la masse pancréatique. Il est constitué des îlots de Langerhans, dispersés au sein du parenchyme pancréatique. Ces îlots sont constitués de différents types de cellules qui se distinguent par l'hormone qu'elles sécrètent (insuline, glucagon, somatostatine, polypeptide pancréatique [PP]) [33,35,36].

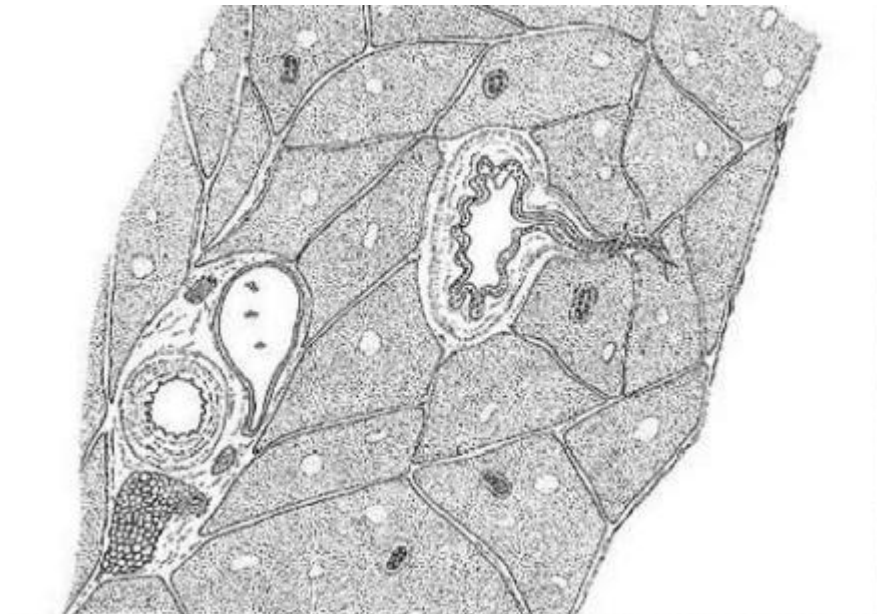


Figure 12: Histologie du pancréas avec des acini (exocrines), des canaux excréteurs et des îlots de Langerhans (endocrines) [33].

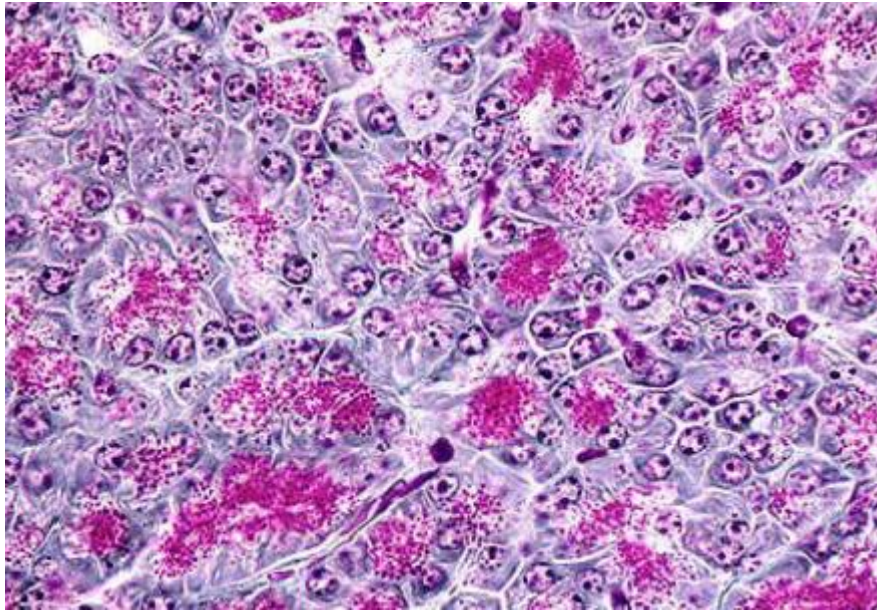


Figure 13 : Image montrant les acinus pancréatiques [33].

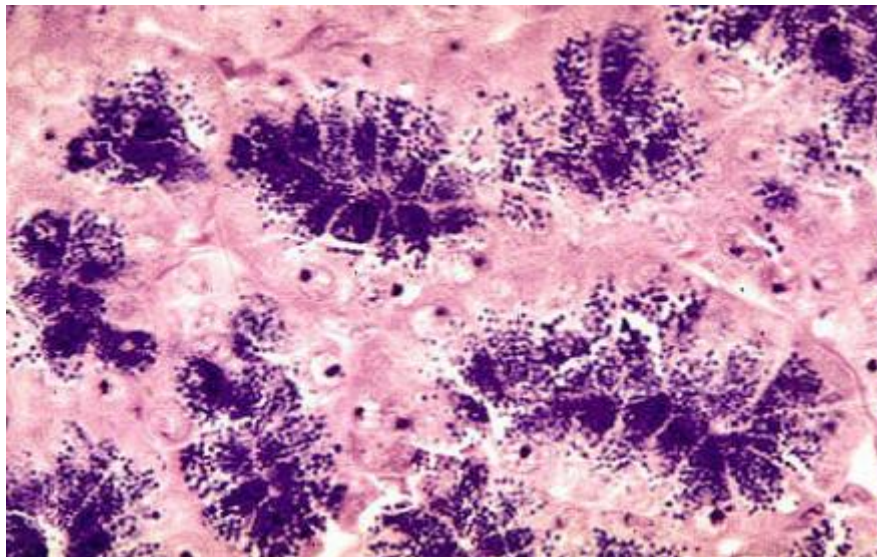


Figure 14:Image montrant le parenchyme pancréatique [33].

III. Epidémiologie :

A. Epidémiologie descriptive:

Le cancer du pancréas, douzième cancer classé au monde au même pied d'égalité que le cancer rénal, avec 338.000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012, dont 178.000 sont des hommes et 168.000 sont des femmes (figure 01 et figure 02), il se place au cinquième rang des cancers digestifs [37]. 55% des cas du cancer du pancréas se répandent dans les pays développés. L'Amérique du nord et l'Europe représentent la majeure partie alors que la plus basse incidence est en Asie et en Afrique [37].

Selon les données nationales, à Rabat le cancer du pancréas se place au troisième rang des cancers digestifs chez les deux sexes [38], alors qu'à Casablanca il se place au dernier rang des cancers digestifs loin derrière le rectum, l'estomac et le côlon avec une incidence de 1% chez l'homme et 1,9% chez la femme [39]. A Fès il représente 1,78% des cancers digestifs et 0,36% de l'ensemble de tous les cancers avec un sexe ratio de 4/1 [40].

Le cancer du pancréas est un cancer à révélation tardive car il n'apparaît qu'au stade de métastase surtout s'il s'agit d'une tumeur du corps du crochet ou de la queue qui se développent bien loin des voies biliaires, alors que les cancers de la tête du pancréas peuvent être diagnostiqués plus précocement [41]. La prévalence de survie au bout de 5 ans des personnes atteintes tout type confondu est estimée à 4,1 %.

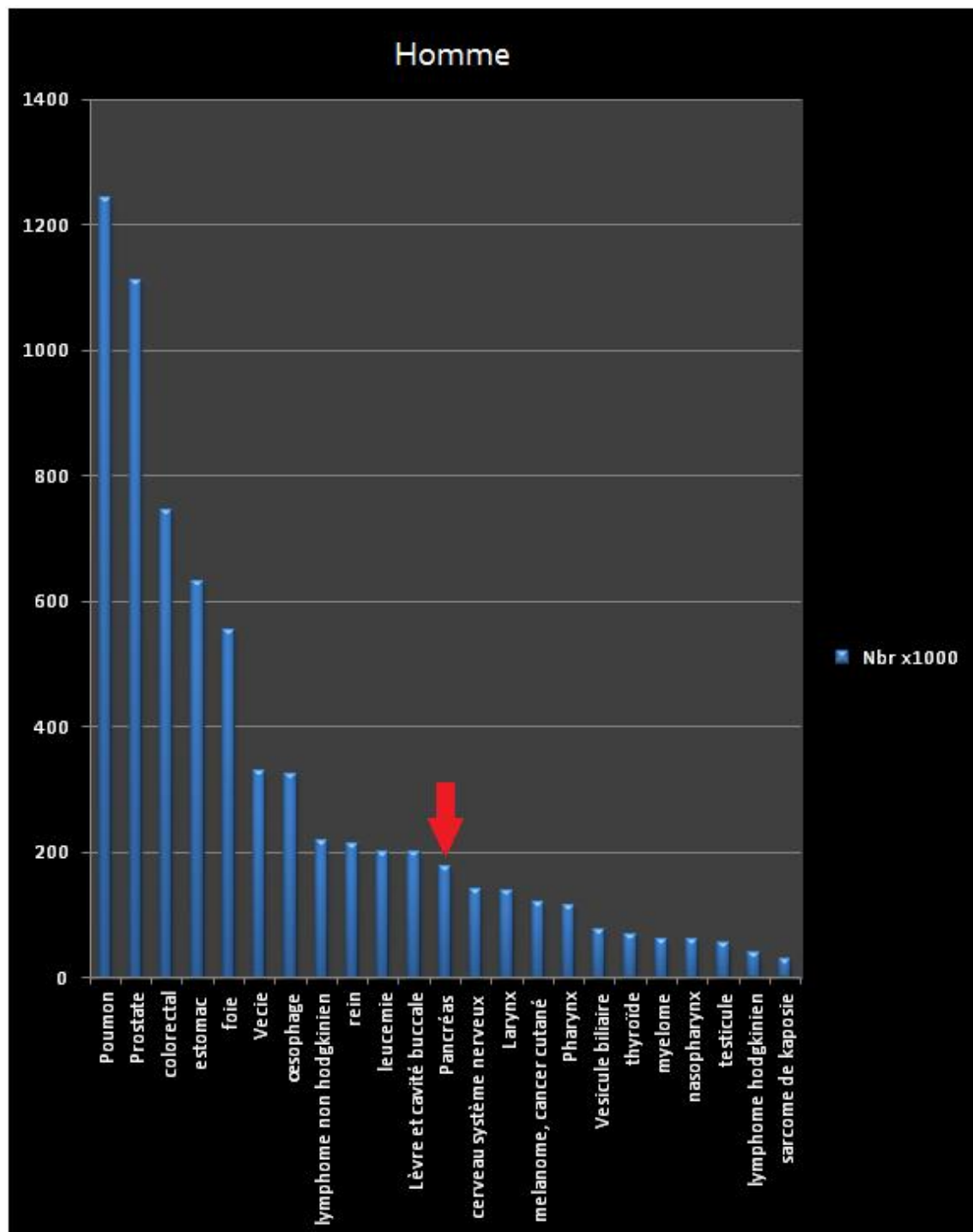


Figure 15 : Diagramme de la répartition mondiale des différents cancers en l'an 2012 chez l'homme [37]

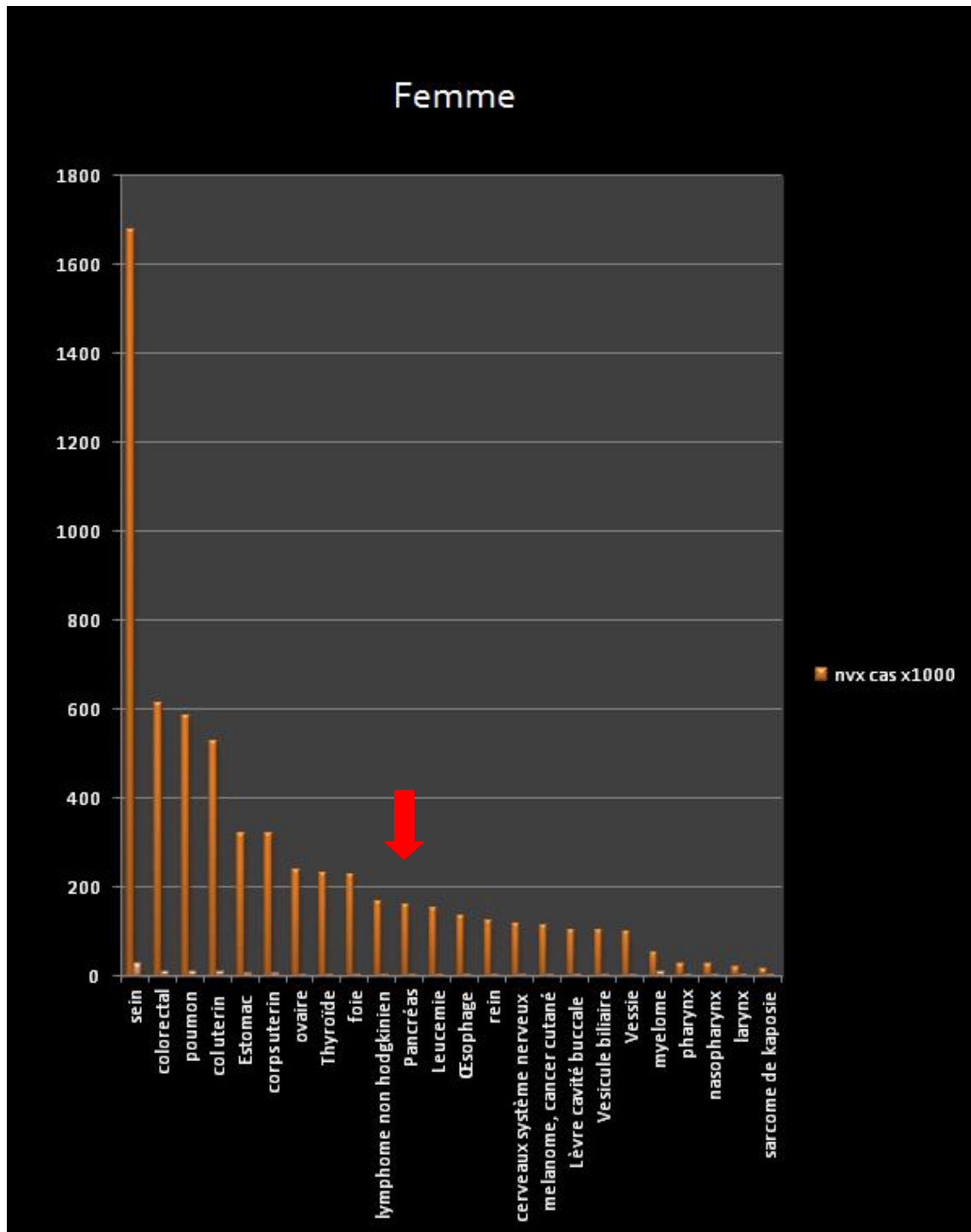


Figure 16 : Diagramme de la répartition mondiale des différents cancers en l’an 2012 chez la femme [37]

Le cancer du pancréas est classé parmi les cancers les plus meurtriers vu son diagnostic tardif mais vu également le caractère agressif des tumeurs pancréatiques, c'est un cancer qui est presque toujours mortel et représente la septième cause de mortalité par cancer au monde [42]. Plus de 90 % des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes canaux, qui sont classés en fonction de leur différenciation (bien/moyennement/peu différencié) [43].

La résection chirurgicale suivie d'un traitement adjuvant offre la seule option curative. Cependant, moins de 15% des patients présentent une tumeur résécable. La chimiothérapie est considérée comme un relai thérapeutique essentiel. La radiochimiothérapie est une autre approche thérapeutique proposée mais son rôle reste controversé. Malheureusement, le taux de survie à 5 ans des cas réséqués reste faible (~ 20%). Par conséquent, des efforts supplémentaires pour améliorer les résultats du traitement adjuvant paraissent nécessaires [44].

B. Epidémiologie analytique :

Les facteurs de risque de développement d'un cancer du pancréas peuvent être classés en deux groupes: modifiables et non modifiables [44] (tableau 1).

1. Facteurs de risque modifiables :

Parmi les facteurs de risque modifiables, le tabac est le plus important. En effet, il est estimé que 20% des tumeurs pancréatiques sont dues à la consommation de tabac [45]. Les autres facteurs de risque modifiables sont le diabète, l'obésité, une alimentation riche en graisses, en viandes et pauvre en légumes et folates [46]. Le diabète de type 2 peut être contrôlé (mesures hygiéno-diététiques, traitement médicamenteux) et éventuellement prévenu (campagnes de prévention alimentaire et d'hygiène de vie), voire guéri (régime, chirurgie bariatrique), en en faisant un facteur de risque potentiellement modifiable. Il a été extensivement étudié compte

tenu du rôle central que joue le pancréas dans le développement du diabète et de son rôle admis comme facteur de risque de développement de cancer en général. Une méta-analyse, parue en 2005 [47], a compilé les données de 36 études publiées entre 1976 et 2004 s'étant intéressées à un éventuel lien de causalité entre un diabète de type 2 et un cancer du pancréas. Les patients ayant développé un diabète dans les quatre ans précédant l'inclusion avaient 50% de risques de plus de développer un cancer du pancréas que ceux dont le diagnostic datait de plus de cinq ans (RR 2,1 vs 1,5; $p < 0,005$). Ces résultats suggèrent une association importante entre un diabète de novo et un cancer du pancréas, qu'il faut néanmoins relativiser compte tenu de la prévalence mondiale très élevée de diabète de type 2 et la faible incidence du cancer du pancréas.

Tableau 1 : Facteurs de risque du cancer du pancréas.

Facteurs de risque modifiables	Facteurs de risque non modifiables
<ul style="list-style-type: none"> • Tabac 	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse familiale positive pour: <ul style="list-style-type: none"> - Cancer du pancréas - Pancréatite chronique
<ul style="list-style-type: none"> • Obésité 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe masculin
<ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe sanguin non O
<ul style="list-style-type: none"> • Alimentation (riche en graisses et en viandes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ethnie afro-américaine
<ul style="list-style-type: none"> • Régime pauvre en folates 	<ul style="list-style-type: none"> • Age • Syndromes héréditaires: <ul style="list-style-type: none"> - Pancréatite héréditaire - Peutz-Jeghers - Lynch - Mélanome molaire multiple atypique familial - Forme familiale du cancer sein-ovaire

Par ailleurs, ce constat suggère que le diabète en soi n'est pas un facteur de risque de développement du cancer, mais plutôt un révélateur de la maladie, compte tenu du risque relatif de cancer du pancréas plus faible au-delà de cinq ans de durée du diabète par rapport aux cas de diabète récemment diagnostiqués.

2. Facteurs de risque non modifiables :

Les facteurs de risque non modifiables sont l'anamnèse familiale de cancer du pancréas et de pancréatite chronique, l'âge, le sexe masculin, les groupes sanguins «non O», et l'ethnie afro-américaine. Sept à dix pour cent des personnes atteintes de cancer du pancréas ont un proche apparenté au premier degré qui était malade également en en faisant un facteur de risque prépondérant [48]. Des études prospectives ont suivi des familles au sein desquelles un cas de cancer du pancréas a été diagnostiqué et ont démontré que les membres de la famille apparentés au premier degré avaient un risque augmenté de neuf fois de développer une tumeur pancréatique par rapport à la population générale. Ce risque est augmenté à 32 fois si trois ou plus des membres de la famille apparentés au premier degré étaient atteints de la maladie. Ce risque est d'autant plus grand que le cancer est survenu avant 50 ans [49]. Ces cas groupés de cancer des membres d'une même famille ont abouti au concept de Cancer Pancréatique Familial, ou Familial Pancreatic Cancer (FPC) en anglais, défini comme M2 cas d'adénocarcinome du pancréas au sein des membres apparentés au premier degré d'une famille. Plusieurs mutations ont pu être identifiées et associées à une augmentation du risque de cancer du pancréas [50]. La plus fréquemment retrouvée est la mutation du gène BRCA2, identifiée dans 5 à 17% des cas familiaux de cancer du pancréas [51]. D'autres mutations ont été identifiées, telles que PALB2, CDKN2A, STK11, PRSS1, BRCA2 et PALB2 codent pour une protéine impliquée dans la réparation de l'ADN. L'identification d'une telle mutation chez un patient atteint de cancer du pancréas a une implication importante

puisque ce type de cancer est hautement sensible aux inhibiteurs de la protéine PARP et aux agents alkylants [52-55]. De plus, plusieurs syndromes héréditaires sont associés au cancer du pancréas. La pancréatite héréditaire, associée à la mutation PRSS1, est caractérisée par des poussées récurrentes de pancréatite aiguë dès l'enfance. Ce syndrome s'accompagne d'un risque cumulé sur la vie de développer un cancer du pancréas de 40%. Dans ce groupe de patients, la consommation de tabac multiplie ce risque par deux et raccourcit le délai d'apparition du cancer de vingt ans [56]. Le syndrome de Peutz-Jeghers, associé à la mutation STK11, est une polypose rare à transmission autosomique dominante, à haute pénétrance. Les patients atteints sont à risque de développement de cancer dans plusieurs sites de la sphère digestive et extradiigestive. Le risque cumulé au long de la vie d'avoir un cancer du pancréas est de 36%, ce qui représente un risque 132 fois plus important que la population générale [57]. Le syndrome familial du cancer sein-ovaire a permis de comprendre le rôle des mutations touchant les gènes BRCA1 et BRCA2. La mutation du gène BRCA1 augmente le risque de développement de cancer du pancréas de 2,3 à 3,6 fois, alors que la mutation du BRCA2 l'augmente de trois à dix fois [58,59]. Deux autres syndromes ont été décrits et associés à une forte augmentation du risque de cancer du pancréas. Il s'agit des syndromes de Lynch et du mélanome molaire multiple atypique familial. Le premier est caractérisé par le développement précoce de cancers colorectaux chez les patients porteurs des mutations génétiques (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2). Ces patients sont sujets au développement d'autres cancers, dont celui du pancréas avec un risque relatif de 3,7% jusqu'à 70 ans, ce qui représente 8,6 fois le risque de la population générale [60]. Le mélanome molaire multiple atypique familial est un syndrome caractérisé par la présence de multiples naevus bénins, dysplasiques et de mélanomes et est associé à une mutation du gène p16/CDKN2A. Le risque de cancer du pancréas est

13 à 22 fois plus important que dans la population générale [61]. Finalement, la mutation du gène CFTR, dont l'expression phénotypique la plus répandue est la mucoviscidose, entraîne un risque accru de pancréatite récidivante souvent considérée comme idiopathique, et donc de cancer. Les patients souffrant de mucoviscidose ont rarement l'espérance de vie nécessaire au développement d'une telle néoplasie. Dans une revue récente belge [62], dans laquelle les auteurs ont recherché des mutations associées aux pancréatites récidivantes dans une cohorte de 351 patients avec pancréatite idiopathique, 17,4% étaient porteurs de mutations responsables de la pancréatite, dont 9,4% de CFTR. Cinq patients porteurs de mutation ont développé un cancer du pancréas dont quatre étaient CFTR positif.

3. Dépistage :

Le pronostic de survie des patients atteints d'un cancer du pancréas ne s'est pas amélioré malgré les progrès effectués dans la compréhension de la maladie. En effet, il était encore en 2012 de 6% à cinq ans, tous stades confondus [63]. Ce mauvais résultat s'explique entre autres par un diagnostic tardif à un stade avancé de la maladie. C'est de ce constat qu'est né l'intérêt du dépistage. Il se heurte à plusieurs obstacles. D'une part, la relativement faible incidence du cancer du pancréas rend le rapport coût-efficacité d'un programme de dépistage inefficace. D'autre part, l'absence de test performant, peu coûteux et non invasif, complique l'éventuelle mise en place d'un tel programme [64]. Néanmoins, si l'on sélectionne une population à haut risque de cancer du pancréas, le dépistage pourrait être coût-efficace, en dépit de modalités diagnostiques coûteuses et invasives et pour autant que le risque individuel actuariel soit 10-15%. Les transformations précancéreuses du pancréas sont bien connues. Les néoplasies pancréatiques intra-épithéliales (PanINs) ainsi que les néoplasies intraductales papillaires mucineuses (IPMNs) représentent les deux types de transformations précurseurs de malignité. Alors que

les IPMNs peuvent occasionnellement être détectées sous la forme de lésions kystiques du pancréas ou entraîner une dilatation du canal de Wirsung, les PanINs sont des lésions se développant au sein des petites ramifications des canaux pancréatiques de taille 15 mm, ne permettant pas leur détection par les modalités radiologiques actuelles. Ces modalités d'imagerie incluent le CT-scan, l'IRM et possiblement l'échoendoscopie [65].

IV. Anatomopathologie :

Les cancers du pancréas exocrine sont essentiellement représentés par les adénocarcinomes canaux. Ils comprennent également d'autres variétés, beaucoup plus rares, de tumeurs épithéliales malignes, qui sont les cystadénocarcinomes séreux et mucineux, le carcinome intra canalaire papillaire mucineux, le carcinome à cellules acineuses, le pancréatoblastome, et le carcinome solide et pseudopapillaire [66, 67,68].

A. Tumeurs épithéliales :

1. Adénocarcinome canalaire :

Il représente la variété la plus commune du cancer du pancréas.

a. Macroscopie :

Il siège dans 60 à 70% des cas au niveau de la tête du pancréas. Sa taille varie de 1,5 à 5 cm avec un diamètre moyen de 2,5 à 3,5 cm. Il se présente habituellement comme une néoformation ferme, mal limitée de coloration blanchâtre ou jaunâtre parfois kystique. Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont inhabituels (Figure 17) [69].



Figure 17 : Aspects macroscopiques d'un Adénocarcinome canalaire du pancréas [69].

b. Histologie :

Ø Adénocarcinome canalaire dans sa forme commune :

La plupart des adénocarcinomes canaux sont bien à moyennement différenciés. Ils se caractérisent par une prolifération tumorale infiltrante faite de structures glandulaires imitant plus ou moins les canaux pancréatiques et enserrées dans un abondant stroma desmoplastique. Les adénocarcinomes bien différenciés sont constitués de glandes de grande et de moyenne taille parfois séparés par des canaux résiduels non tumoraux. Des structures cribriformes et pseudopapillaires peuvent s'observer. Les cellules tumorales sont cylindriques mucosécrétantes souvent claires. Le noyau nucléolé présente peu d'atypies. Les mitoses sont rares (5/10 champs x 40). Dans les adénocarcinomes moyennement différenciés, les glandes sont plus petites et les atypies sont plus marquées. Les mitoses sont estimées de 6-10/10 champs x 40. La mucosécrétion est irrégulière. Plus rares, les adénocarcinomes peu différenciés réalisent des glandes de très petite taille mêlées à des cordons, des travées et des massifs tumoraux. Des foyers malpighiens, fusiformes ou anaplasiques peuvent s'observer mais ne doivent pas dépasser 20% de la tumeur. Des foyers hémorragiques et nécrotiques sont observés. Les atypies nucléaires sont très marquées et les mitoses sont estimées à plus de 10/10 champs x 40 (Figure 18) [70].

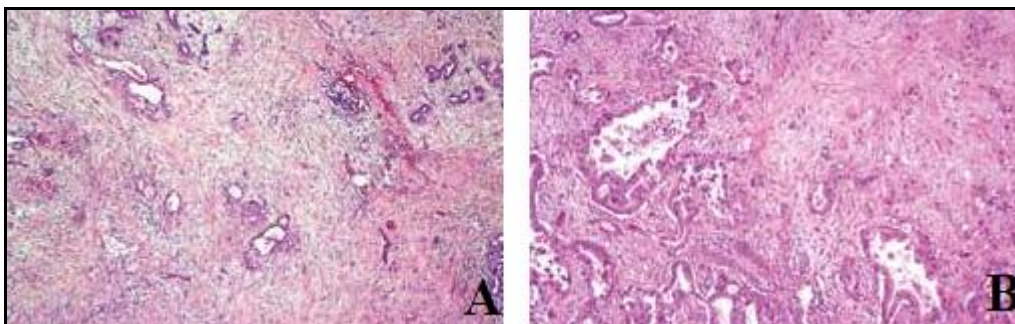


Figure 18 : Aspects microscopiques d'un Adénocarcinome canalaire du pancréas (A : bien différencié, B : peu différencié) [70]

Ø Variantes histologiques :

*Carcinome adénosquameux (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: Variante rare du carcinome canalaire constituée de cellules fusiformes mêlées à des cellules géantes de type ostéoclastique non tumorales. Les cellules tumorales co-expriment focalement la cytokératine et la vimentine. Par contre 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 châton: Adénocarcinome extrêmement rare exclusivement constitué de cellules tumorales en bague à châton.

*Carcinome mixte canalaire et endocrine : Exceptionnel, la composante endocrine doit représenter au moins le tiers de la tumeur [68,70].

c. Immunohistochimie :

Aucun marqueur immunohistochimique ne permet de trancher formellement en faveur de la nature pancréatique de l'adénocarcinome canalaire. Cependant les cellules tumorales expriment l'Antigène carcino-embryonnaire (ACE) et les cytokératines 7, 8, 18 et 19 [70,71].

d. Cytogénétique :

Les anomalies génétiques observées dans les cancers du pancréas exocrine sont représentées en premier lieu par la mutation du codon 12 du gène K-ras apparaissant très tôt dans la cancérogenèse pancréatique compte tenu de sa détection dans les tumeurs borderlines. Une mutation des gènes suppresseurs de tumeurs (p53, p16/MTS-1 et DPC-4/SMAD4) est également décrite. Leur mutation aboutit à la perte de leur fonction inhibitrice sur la prolifération cellulaire ce qui contribue à la progression tumorale [66,72].

2. Cystadénocarcinome séreux :

C'est une tumeur épithéliale maligne plurikystique mesurant de 2,5 à 12 cm. Elle réalise des papilles tapissées de cellules riches en glycogène se projetant dans des espaces kystiques. C'est une tumeur exceptionnelle dont uniquement 8 cas ont été rapportés dans la littérature. L'évolutivité lente de la tumeur fait qu'elle répond favorablement à la résection chirurgicale même lors de stades évolués [73].

3. Cystadénocarcinome mucineux :

Il s'agit d'une tumeur volumineuse siégeant habituellement au niveau du corps et de la queue du pancréas. Elle est macroscopiquement kystique, multiloculaire, à contenu mucineux et limitée par une pseudocapsule fibreuse d'épaisseur variable. Histologiquement, la malignité est attestée par la présence de foyers d'infiltration du stroma. En l'absence de zones résiduelles de cystadénome mucineux présentant des signes de dysplasie, il est difficile de distinguer le

cystadénocarcinome mucineux d'un adénocarcinome canalaire kystique ou d'une forme maligne de TIMP [74].

4. Carcinome intracanalair papillaire et mucineux invasif ou TIMP dégénérée :

Le carcinome intracanalair papillaire et mucineux invasif survenant sur une TIMP répond histologiquement au stade infiltrant. Il correspond à l'existence de cellules tumorales isolées ou groupées en amas au-delà de la membrane basale du canal. Dans les stades plus avancés la prolifération tumorale répond à un adénocarcinome mucineux. En l'absence de zones résiduelles de TIMP avec signes de dysplasie, il est difficile de le distinguer d'un cystadénocarcinome mucineux d'un adénocarcinome kystique [66].

5. Carcinome à cellules acineuses :

C'est une tumeur rare représentant moins que 1% des tumeurs pancréatiques. Elle est faite histologiquement de cellules de type acineux relativement monomorphes au cytoplasme granulaire PAS positif [66].

6. Pancréatoblastome :

Tumeur rare de l'enfant faite de cellules blastiques uniformes d'agencement variable formant parfois des rosettes [67].

7- Tumeur solide et pseudopapillaire maligne :

Sa présentation est identique à celle décrite avec les tumeurs borderlines. Les critères de malignité sont représentés par l'engainement périnerveux, les embols vasculaires et l'infiltration par contiguïté des tissus de voisinage.

8- Autres tumeurs :

Le carcinome oncocytaire, le cystadénocarcinome non mucineux pauvre en glycogène, le choriocarcinome, le carcinome à cellules claires, le carcinome à cellules ciliées, le carcinome micro glandulaire et le carcinome médullaire [67,75].

B. Tumeurs non épithéliales :

1. Tumeurs conjonctives malignes:

Les tumeurs conjonctives malignes du pancréas sont exceptionnelles. Elles sont représentées par les leiomyosarcomes et les tumeurs stromales malignes [67, 76].

2. Les lymphomes :

Le lymphome primitif du pancréas est très rare. Il représente moins que 0,5% des tumeurs pancréatiques. Ils sont habituellement de phénotype B : le lymphome diffus à petites cellules, le lymphome folliculaire, le lymphome B à grandes cellules. Enfin de ponctuels cas de lymphome T primitifs pancréa-tiques ont été rapportés [68].

3. Tumeurs secondaires :

Les métastases pancréatiques sont l'apanage des tumeurs très évoluées et sont généralement de découverte autopsique. Elles peuvent être de nature épithéliale ou non épithéliale. Cet envahissement métastatique peut se faire par contiguïté (à partir de l'estomac, du foie, des surrénales et du rétropéritoine), par voie lymphatique ou par voie hématogène [68].

V. Diagnostic :

A. Diagnostic positif

1. Modes de révélation:

Les cancers du pancréas sont souvent découverts à un stade évolué. Dans 50% des cas, ils sont diagnostiqués au stade métastatique et dans 35 % à un stade localement avancé [77].

a. Modes habituels :

* Dans les cancers de la tête du pancréas :

L'ictère cholestatique souvent prurigineux, sans fièvre ni frissons, sans douleurs abdominales de type biliaire est le mode de révélation le plus fréquent. L'ictère peut révéler un cancer de petite taille, mais le plus souvent le cancer est déjà localement évolué et/ou métastatique. Il s'y associe souvent une anorexie avec atteinte de l'état général. Le cancer peut aussi se manifester par des vomissements, soit révélateurs, soit plus souvent apparaissant lors de l'évolution et qui sont en rapport avec un envahissement duodénal. Lorsque le cancer est localisé au niveau du crochet du pancréas, l'ictère révélateur n'est pas constant [77].

*Tumeur localisée au corps ou à la queue du pancréas :

Il n'y a pas d'ictère et le diagnostic est souvent tardif, encore plus tardif qu'en cas de localisation céphalique, lorsque la masse tumorale est importante ou au stade métastatique. Des douleurs isolées ou associées à l'ictère sont présentes dans 80 % des cas. Au début, elles sont liées à l'hyperpression canalaire en amont de la tumeur puis à l'envahissement rétropéritonéal nerveux. Elles sont épigastriques à irradiation dorsale en arrière et à gauche, et classiquement calmées par la position penchée en avant. Elles sont particulièrement trompeuses lorsqu'elles sont

uniquement postérieures simulant une origine vertébrale. Une poussée de pancréatite aiguë révèle le cancer dans 15 % des cas.

b. Autres modes de révélation :

Ils peuvent être :

- une phlébite : les thromboses veineuses profondes sont fréquentes au cours du cancer du pancréas, qu'il s'agisse de thromboses révélatrices de la maladie ou survenant au cours de l'évolution. Dans une série récente [78], leur prévalence est de 26,7 %, intéressant les membres inférieurs et pouvant être bilatérales. Le risque de thrombose veineuse est augmenté lorsque la maladie est métastatique et en cas de syndrome biologique inflammatoire. Une autre étude [79] trouve des résultats voisins ; en cas de maladie métastatique, la fréquence de la thrombose veineuse est de 26 % et de 15 % en cas de cancer localement avancé. La thrombose peut aussi intéresser la veine de la chambre implantable utilisée pour la chimiothérapie. Les phlébites peuvent se compliquer d'embolies pulmonaires dont la prévalence dans la série suscitée [78] est de 4,4 %. Au cours de l'évolution, la découverte d'une embolie pulmonaire sur un examen tomodensitométrique réalisé pour évaluer l'efficacité de la chimiothérapie n'est pas exceptionnelle. Il importe de confirmer le diagnostic par un angioscanner thoracique et/ou un échodoppler veineux des membres inférieurs. Les événements thrombo-emboliques ont très vraisemblablement un poids important dans les causes de décès précoces, c'est-à-dire 3 mois après que le diagnostic a été posé et avant même que la chimiothérapie ait pu être entreprise [80]. Ainsi, 23,3 % de malades décèdent précocement ; la cause de leur décès est identifiée chez seulement 2,8 %, la moitié meurent de progression de leur maladie. Sous cette dénomination se cachent des causes thrombotiques au niveau des veines mésentériques, porte et des embolies pulmonaires [80]. Les études autopsiques confirment cette fréquence élevée d'embolies pulmonaires, dans les cancers du

pancréas en particulier. Ainsi, dans une étude comprenant 441 cancers du pancréas, 42 % ont une embolie pulmonaire, cause du décès dans 14 % [81] ;

- l'apparition d'un diabète ou l'aggravation d'un diabète ancien sont fréquentes;
- une diarrhée avec stéatorrhée par malabsorption liée à une insuffisance pancréatique exocrine est un mode de révélation plus rare.

2. Biologie :

a. Les explorations Standards :

En cas de tumeur céphalique, il existe très souvent une choléstase: élévation de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines, du cholestérol, de la 5' nucléotidase et de la 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 et 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) [66, 67,77].

b. les marqueurs tumoraux :

L'antigène CA 19-9 est un marqueur des tumeurs bilio-pancréatiques. C'est une glycoprotéine associée à un ganglioside située à la surface des membranes cellulaires et apparentée au déterminant du groupe Lewis. Les personnes ayant un groupe Lewis négatif ne sécrètent pas l'antigène CA 19-9. Il ne peut pas être dosé chez eux (valeur < 3 UI/l). Ceci concerne 7 à 10 % de la population. Il ne peut en aucun cas servir au dépistage du cancer du pancréas [82]. Ainsi, chez 5343 sujets

asymptomatiques, le CA 19-9 était anormal chez 385 et seulement deux d'entre eux avaient un cancer du pancréas [83]. Par ailleurs sa sensibilité est faible. Il est normal ou peu élevé dans les petites tumeurs. Il existe une corrélation entre le taux et l'importance de la tumeur. Ainsi, si on se réfère à la classification Tumor Nodes Metastases (TNM), les valeurs moyennes du CA 19-9 sont respectivement de 87 (extrêmes : 6-600), 400 (extrêmes : 3-2 500), 1 200 (extrêmes : 1-24 000) en cas de tumeur T1T2N0M0, T3N0M0, et N1 et/ou M1 [84]. Il est souvent élevé dans les cancers non résécables chirurgicalement, mais n'est en aucun cas un élément décisionnel, la non résécabilité étant établie à partir de critères morphologiques et non biologiques. Il est corrélé à la taille de la tumeur et a, malgré ces réserves, une valeur pronostique.

Le CA 19-9 n'est pas spécifique des cancers bilio-pancréatiques. Il peut être élevé dans d'autres cancers : côlon, estomac, carcinome hépatocellulaire. Le CA 19-9 n'est pas spécifique de l'origine néoplasique de l'ictère. Il peut être élevé dans toutes les cholestases. Cependant, les valeurs sont, en moyenne, moins élevées dans les cholestases non néoplasiques qu'en cas d'ictère néoplasique et la différence persiste après ajustement sur la bilirubine. Ainsi, la valeur moyenne du CA 19-9 est de 100 ± 78 dans les obstructions bénignes et de $2\ 126 \pm 1\ 494$ dans les obstructions malignes [53]. Chez les diabétiques, il est souvent modérément élevé et corrélé à l'élévation de l'hémoglobine glyquée. Le CA 19-9 n'est pas à proprement parler un marqueur tumoral puisqu'il peut être trouvé en grande quantité dans certains liquides en l'absence de toute tumeur. Ainsi le liquide de ponction de faux kystes du pancréas contient du CA 19-9 à des taux très élevés (800-11 600 U/ml) [77].

3. Radiologie :

a. Imagerie diagnostique :

Quelle que soit la méthode d'imagerie, le cancer du pancréas se manifeste par des signes directs et des signes indirects. Ces derniers peuvent être les seuls signes présents en cas de tumeur de petite taille [68].

α. L'échographie :

C'est l'examen d'imagerie de première intention dans le bilan de douleurs abdominales ou d'ictère. Elle permet d'établir le diagnostic positif de tumeur du pancréas et de participer au bilan d'extension locorégional.

*Signes directs :

L'adénocarcinome pancréatique se traduit typiquement en échographie par une formation hypoéchogène, à contours flous pouvant déformer ou non les contours de la glande (figure 19). La sensibilité de cet examen dans le diagnostic est variable dans la littérature. Elle est comprise entre 55 et 90 % [85]. Les principales limites de l'échographie en dehors des limites techniques classiques sont : les tumeurs de taille inférieure à 2 cm, les tumeurs situées dans le pancréas gauche et les lésions diffuses à tout ou une partie du pancréas.



Figure 19 : Adénocarcinome du corps du pancréas en échographie; masse hypoéchogène déformant les contours de la glande (flèche) [68].

*Signes indirects :

Ce sont une dilatation du canal de Wirsung (diamètre supérieur à 2 mm) en amont de la lésion; une dilatation de la voie biliaire principale et des voies biliaires intrahépatiques, lorsque la lésion se situe dans la tête du pancréas (figure 20); une atrophie parenchymateuse en amont de l'obstacle et un pseudo-kyste secondaire à une pancréatite aigue d'amont.

L'échographie a une excellente sensibilité pour la détection des deux premiers signes [86].

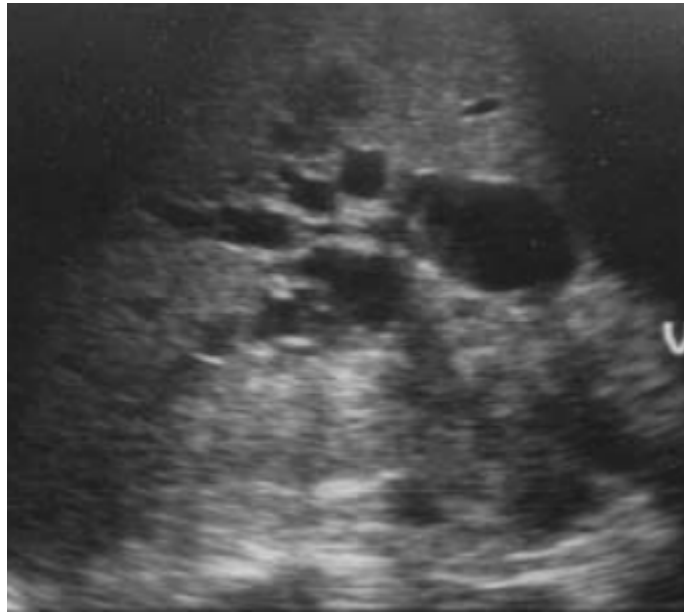


Figure 20 : Adénocarcinome de la tête du pancréas en échographie ; dilatation de la voie biliaire principale et des voies biliaires intrahépatiques [68].

β. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM est l'examen fondamental pour le diagnostic et le bilan d'extension du cancer du pancréas [87,88].

* Technique :

Les études récentes utilisent deux hélices pour l'étude du cancer du pancréas. La première centrée sur le pancréas utilise une collimation de 3 à 4 mm au temps de rehaussement pancréatique (45 secondes après le début de l'injection). La seconde a pour but l'étude du foie et de la cavité péritonéale au temps de rehaussement hépatique (70 secondes après le début de l'injection) et utilise une collimation de 5 à 7 mm. Le choix d'un temps pancréatique (débutant 40 à 45 secondes après l'injection) dans la première hélice, se justifie par un rehaussement maximal du pancréas et simultané de l'axe veineux mésentérique et des structures artérielles. La technologie des scanners multicoupes permet l'acquisition de coupes millimétriques

avec conservation d'une bonne résolution permettant d'obtenir des reconstructions vasculaires d'excellente qualité [89].

*Signes directs :

La sensibilité de la TDM est excellente dans la détection tumorale en matière de cancer du pancréas. Elle dépasse le plus souvent 90 %. L'adénocarcinome du pancréas se traduit typiquement par une masse hypodense au temps pancréatique de la TDM hélicoïdale (9, 17) (figure 21). Cependant ce caractère hypodense de la lésion n'est retrouvé que dans 80 à 90 % des cas. Le syndrome de masse peut être difficile à mettre en évidence en cas de tumeur de petite taille ne déformant pas les contours de la glande ou de tumeurs isodenses au pancréas [90-94].

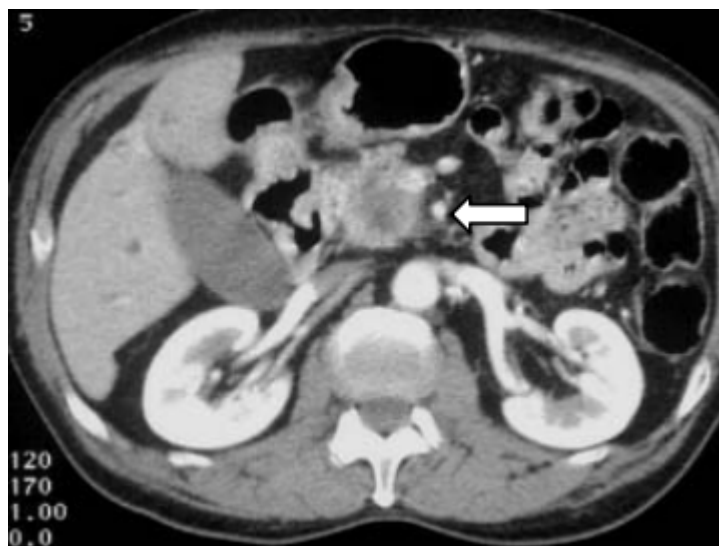


Figure 21 : Adénocarcinome de la tête du pancréas en TDM ; masse hypodense de la tête du pancréas (flèche) [68].

*Signes indirects :

Ces signes sont parfois isolés et dépendent du siège de la tumeur

- Dilatation des voies biliaires : Une dilatation des voies biliaires est visible dans 86 % des cas de tumeur céphalique. La dilatation de la voie biliaire principale (figure 22) est plus importante et plus fréquente que celle des voies biliaires intrahépatiques. Une dilatation de la vésicule biliaire est souvent associée.
- Dilatation du canal pancréatique : La dilatation du canal de Wirsung n'est pas constante. Elle est notée chez 88 % des patients en cas de tumeur céphalique et dans 50 % des cas environ dans les tumeurs corporeales. L'association des deux signes sus cités réalise le classique signe de dilatation bicanalaire très évocateur du diagnostic de cancer du pancréas (figure 29).
- Atrophie parenchymateuse d'amont : L'atrophie parenchymateuse d'amont est secondaire à l'obstruction canalaire. Elle se voit dans 82 % des cancers se présentant avec une dilatation du canal pancréatique principal. En pratique la présence d'une atrophie partielle du pancréas doit attirer l'attention sur l'éventuelle présence d'une tumeur pancréatique qui siègera alors à la jonction pancréas atrophique pancréas non atrophique.
- Pseudo-kyste d'amont : La présence d'un pseudo-kyste est secondaire à une pancréatite d'amont. C'est un signe indirect rare. Il n'est noté que dans 8 à 10 % des cas. Il peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une poussée de pancréatite aigue [93, 95,96].



Figure 22 : Adénocarcinome de la tête du pancréas en TDM; dilatation de la voie biliaire principale et du canal pancréatique principal [68].

Ω. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Les performances de l'IRM se sont améliorées avec les progrès techniques. Son principal avantage est de pouvoir faire une étude des canaux biliaires et pancréatiques grâce aux séquences de cholangio-pancréatographie par IRM ainsi qu'une imagerie vasculaire grâce aux séquences angiographiques [97].

* Technique :

Pour donner les meilleurs résultats diagnostiques, l'IRM doit répondre à plusieurs impératifs techniques : une machine à haut champ, des gradients puissants et rapides, l'utilisation d'antennes de surface dédiées. Les séquences utiles au diagnostic et au bilan d'extension du cancer du pancréas sont : les séquences en pondération T1 avec saturation de la graisse, les séquences d'imagerie rapide en écho de gradient pondérées en T1 après injection de chélates de gadolinium et les séquences pondérées T1 sans et avec injection de chélates de gadolinium.

*Résultats :

L'avantage de l'IRM est sa meilleure sensibilité (avoisinant 90%), par apport à l'échographie et à la TDM dans la détection des signes directs de tumeur pancréatique plus particulièrement dans les lésions de petite taille.

L'adénocarcinome pancréatique est hypo intense par rapport au pancréas sain sur les séquences en pondération T1 avec saturation de la graisse et sur les séquences rapides en écho de gradient après injection de chélates de gadolinium. Les études ayant conclu à la supériorité de l'IRM par rapport à la TDM en matière de détection tumorale, ont le défaut d'avoir comparé l'IRM à la TDM incrémentale. En ce qui concerne les signes indirects la sensibilité de la TDM dépasse celle de l'IRM, justifiant son utilisation de première intention pour le diagnostic de cancer du pancréas.

σ.Echo-endoscopie:

C'est un examen d'imagerie précis pour établir le diagnostic et le bilan d'extension d'un cancer du pancréas. Il était le premier concurrent de la TDM avant l'introduction du mode hélicoïdal. L'échoendoscopie est donc aujourd'hui un examen de troisième intention réservé à des indications particulières [98,99].

*Technique :

L'échoendoscopie utilise des sondes de haute fréquence permettant grâce à la proximité de la glande pancréatique d'avoir une image de haute résolution. L'étude de la tête du pancréas se fait par l'introduction de la sonde dans le duodénum. Celle du pancréas gauche s'effectue par voie transgastrique.

Comme toute technique d'imagerie, l'échoendoscopie a des limites. Elle ne permet pas de faire un bilan d'extension complet surtout en cas de recherche de métastases. L'examen est incomplet en cas de sténose digestive infranchissable ou

en cas de montage chirurgical digestif. C'est enfin un examen très opérateur dépendant.

*Résultats :

La sensibilité de l'échoendoscopie dans le diagnostic des adénocarcinomes du pancréas est supérieure à 90 %. Cet examen est particulièrement performant dans les lésions inférieures à 2 cm. L'aspect écho-endoscopique typique d'un adénocarcinome du pancréas est une formation hypoéchogène hétérogène à limites irrégulières. Les séries récentes ayant comparé l'échoendoscopie à la TDM hélicoïdale, montrent que les performances de la TDM se sont rapprochées de celles de l'échoendoscopie.

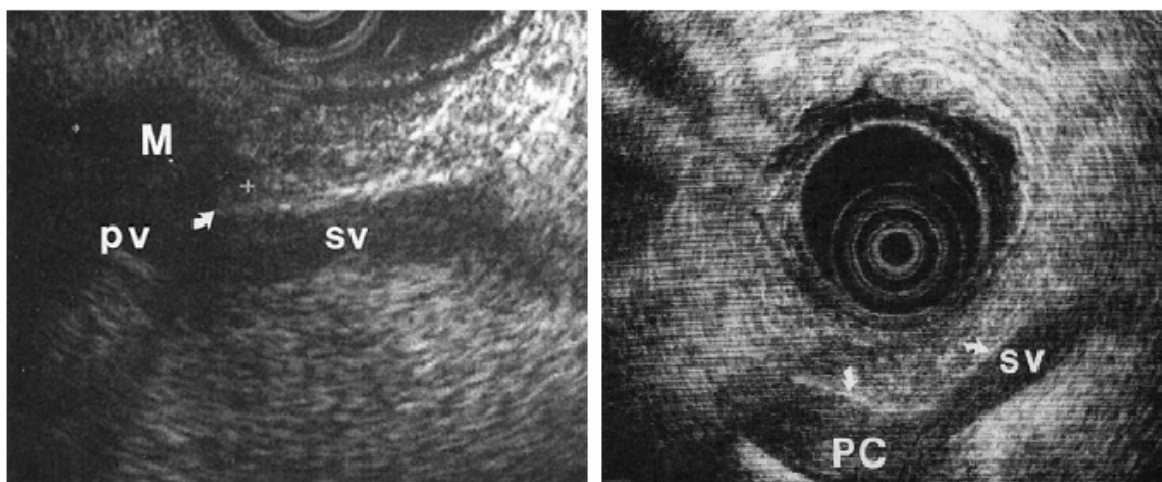


Figure 23 : Disparition de l'interface hyperéchogène (flèche), par infiltration tumorale (M). A droite, plan tissulaire normale (flèche).

M : masse tumorale ; PV : veine porte ; SV : veine splénique ; PC : confluent porte.

b. Bilan d'extension :

Le but de l'imagerie est de rechercher une contre-indication à l'exérèse. Les critères de non résecabilité sont différents d'un centre à l'autre et le choix des examens d'imagerie en est influencé. Les contre-indications les plus consensuelles à un geste d'exérèse à visée curative sont: la présence d'une carcinose péritonéale, de métastases hépatiques et un envahissement du tronc coeliaque, de l'artère hépatique ou de l'artère mésentérique supérieure. Les examens d'imagerie utilisés dans le bilan d'extension du cancer du pancréas sont nombreux: échographie, TDM, IRM, artériographie, transit œsogastroduodéal [68].

α. Envahissement vasculaire :

*Echographie :

Les critères d'envahissement vasculaire spécifique sont la déformation du vaisseau au contact de la tumeur, la thrombose ou l'englobement du vaisseau par la tumeur, un contact entre la tumeur et le vaisseau sur une longueur supérieure à 2 cm (figure 24). Les différentes études réalisées concernant l'envahissement vasculaire en échographie ne sont pas concordantes. En effet quelques unes ont montré une excellente sensibilité avoisinant 90%. Ces bonnes performances n'ont pas été confirmées par des études comparatives en particulier celles avec l'échoendoscopie [100].

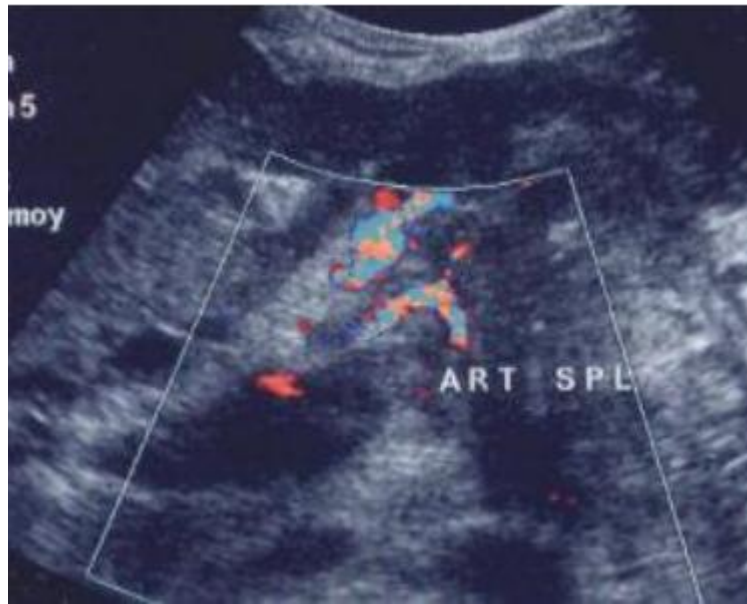


Figure 24 : Adénocarcinome du corps du pancréas en Doppler couleur; envahissement de l'artère splénique visible entourée de part et d'autre par la tumeur [68].

*TDM:

Les signes directs formels d'envahissement vasculaire par un adénocarcinome du pancréas en TDM sont : l'occlusion ou la thrombose; la sténose et l'englobement tissulaire circonférentiel des vaisseaux (figure 25) [101]. Les signes indirects d'envahissement vasculaire concernent l'envahissement veineux splénique ou mésentérique supérieur. Dans ce cas des collatéralités peuvent se développer à partir de la veine gastro-épiploïque ou à partir des arcades pancréatico-duodénales réalisant une hypertension portale segmentaire. L'existence d'une densification circonférentielle de la graisse péri-artérielle au niveau du tronc coeliaque ou de l'artère mésentérique supérieure est très fortement suspecte. Elle traduirait une diffusion tumorale au sein des lymphatiques péri-vasculaires. Les principales séries ayant évalué les performances de la TDM en mode hélicoïdal sont concordantes et montrent une sensibilité variant de 80 à 91% et une spécificité de 89 à 100 %. La

TDM est considérée aujourd'hui comme l'examen de référence pour le diagnostic d'envahissement vasculaire.



Figure 25 : Adénocarcinome du corps du pancréas en TDM; englobement des artères hépatique et splénique [68].

* Échoendoscopie

Les signes formels d'envahissement vasculaire sont: la présence d'un bourgeon tumoral endoluminal, l'absence de visualisation du vaisseau avec présence d'une circulation collatérale, l'engainement des vaisseaux par la tumeur. La sensibilité de l'échoendoscopie pour la prédiction de l'envahissement vasculaire est très élevée avoisinant 95%. Les séries récentes ayant comparé TDM hélicoïdale et échoendoscopie les trouvent équivalentes [100].

* IRM

La sensibilité de l'IRM pour la prédiction d'envahissement vasculaire varie de 70 à 90% [97]. Aucune étude comparant l'IRM à la TDM hélicoïdale n'a démontré de supériorité significative dans le bilan d'extension locale.

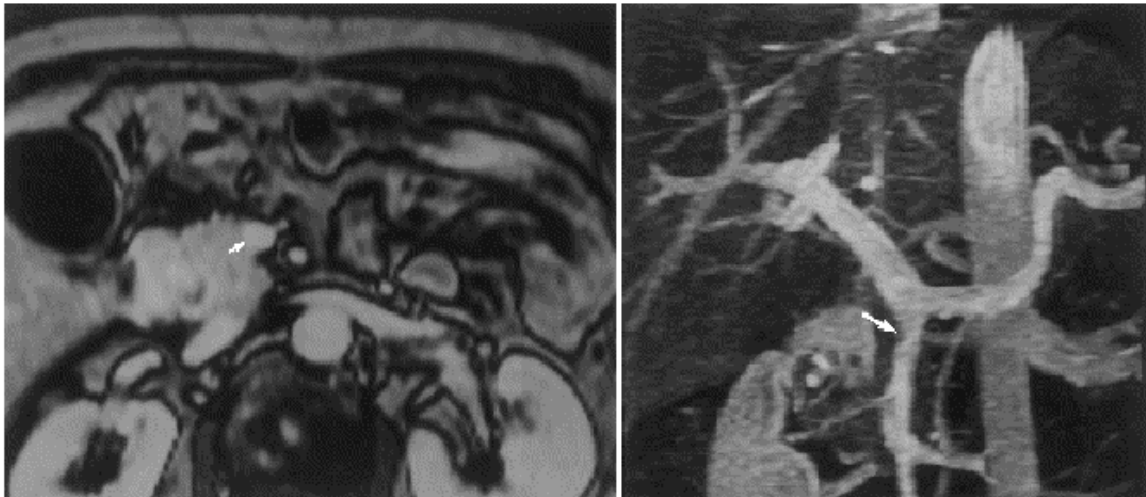


Figure 26 : IRM (T1) avec reconstruction en 3D, mettant en évidence une veine mésentérique supérieure (flèche) entourée sur 180 degrés par une tumeur pancréatique, avec une irrégularité à la reconstruction, signant l'invasion vasculaire.

β. Envahissement ganglionnaire :

*Echographie

Les ganglions cœliomésentériques ou pédiculaires sont considérés envahis lorsque leur petit axe est supérieur ou égal à 10 mm. L'échographie est peu performante dans la prédiction d'envahissement ganglionnaire vue sa faible sensibilité pour la détection des ganglions péri-pancréatiques.

*TDM

La sensibilité de la TDM pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire même en mode hélicoïdal reste très moyenne entre 54 et 77 %. La principale limite étant la détection des adénopathies péri-pancréatiques (figure 27) [95].



Figure 27: Adénocarcinome de la queue du pancréas en TDM; masse hypodense de la queue du pancréas associée à des adénopathies hilaires hypodenses et à une lésion hépatique secondaire [68].

*IRM

L'IRM ne constitue pas un bon examen pour l'étude de l'envahissement ganglionnaire. Sa résolution spatiale est encore moins bonne que celle de la TDM [97].

*Echoendoscopie

Les critères d'envahissement ganglionnaire à l'échoendoscopie sont: un petit axe supérieur à 5 mm; le caractère hypoéchogène du ganglion, des limites nettes et un aspect arrondi. La sensibilité de l'échoendoscopie pour prédire un envahissement ganglionnaire est estimée à 70% [98]. Elle constitue le meilleur examen pour la détection des adénopathies péri-pancréatiques.

Ω. Envahissement hépatique, péritonéal et à distance:

*Echographie

L'échographie permet la détection de 70 à 80% des métastases hépatiques ou péritonéales qui représentent une contre-indication formelle à une résection chirurgicale [96].

*TDM

L'envahissement hépatique est bien apprécié en TDM hélicoïdale avec une sensibilité de 75%. La sensibilité est beaucoup moins élevée pour des lésions de petite taille (de l'ordre de 2 à 8 mm). La TDM n'est pas un bon examen pour la détection de la carcinose péritonéale (figure 28) débutante. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien en coupes fines recherche les métastases à distance [100].

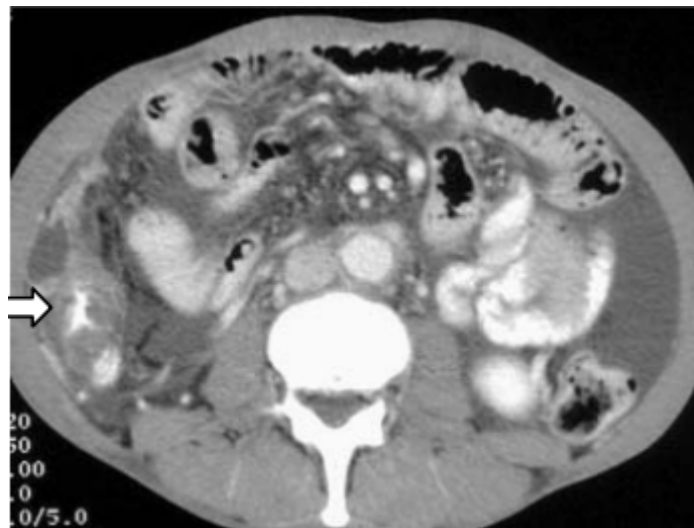


Figure 28: Adénocarcinome du pancréas en TDM ; ascite et épaissement péritonéal localisé au niveau de la gouttière pariéto-colique droite en rapport avec une carcinose péritonéale [68].

*IRM

L'IRM est performante dans la recherche de métastases hépatiques. Elle a les mêmes limites que la TDM pour la détection des lésions de petite taille [97].

*Échoendoscopie

L'échoendoscopie n'a pas de place dans l'étude de l'envahissement péritonéal et hépatique.

*Tomographie par émission de positron (TEP) au 18 fluoro-désoxy- glucose :

Son intérêt n'est pour l'instant démontré ni dans le diagnostic initial ni dans le bilan de résecabilité. Sa spécificité pour différencier une tumeur d'un foyer inflammatoire de pancréatite chronique est très variable suivant les études (53 % à 93 %) [102]. Sa sensibilité est insuffisante pour le diagnostic de carcinose péritonéale ou de petites métastases [103]. Sa place reste à valider.

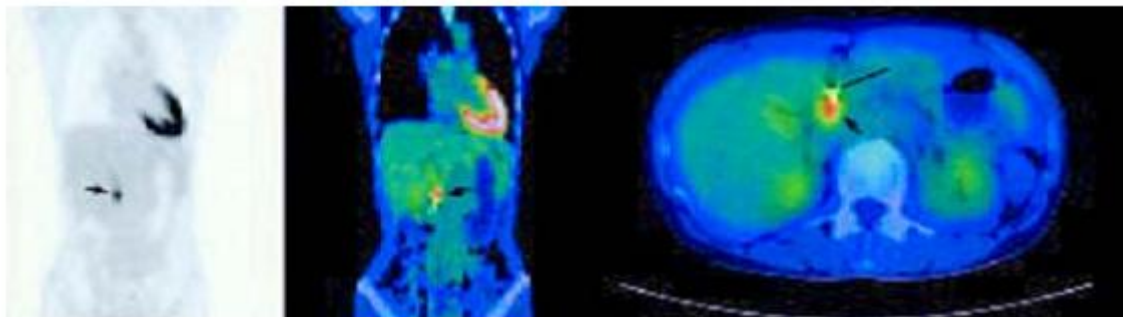


Figure 29 : TEP scanner montrant une émission pathologique au niveau de la tête du pancréas.

4. Preuve Histologique :

Un diagnostic histologique doit être obtenu lorsqu'un traitement non chirurgical est envisagé, car 10 % des tumeurs malignes du pancréas ne sont pas exocrines et toutes les tumeurs du pancréas ne sont pas malignes. Si le bilan préopératoire conclue que la tumeur est résécable et en absence de contre-indication opératoire il est préférable de ne pas réaliser de biopsie (sauf si on envisage un traitement néoadjuvant dans le cadre d'un protocole) afin d'éviter la morbidité du geste et le risque théorique de dissémination sur le trajet de l'aiguille. Lors de l'opération, le diagnostic histologique est obtenu par l'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse ou de prélèvements à distance en cas de lésion non résécable (ganglion, nodules de carcinose, métastase hépatique, éventuellement biopsie trans-duodénale pour la tête du pancréas). En cas de tumeur non résécable ou métastatique ou en cas de tumeur jugée résécable mais avec un fort doute diagnostique avec, par exemple, un nodule de pancréatite ou une pancréatite pseudotumorale (CA19.9 normal, état général conservé), un prélèvement à but diagnostique devra être réalisé. S'il existe une ascite accessible ou des métastases hépatiques, une ponction d'ascite avec cytologie ou une ponction biopsie hépatique à l'aiguille fine sous contrôle radiologique (échographie ou scanner) doivent être proposées en première intention car elles ne nécessitent pas d'anesthésie générale [99]. Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de cancer et une 2ème tentative de biopsie doit être proposée avant d'envisager une surveillance. Une ponction sous échoendoscopie pourra alors être privilégiée (VPN plus élevée) [104].

B. Diagnostic différentiel :

Il inclut des affections tumorales et non tumorales du pancréas et des espaces péripancréatiques [66,67].

1. Affections non tumorales :

a. Affections inflammatoires ou infectieuses :

La pancréatite chronique peut être associée à un nombre important de modifications morphologiques du pancréas. Lorsque ces changements se produisent de manière focale, il devient difficile à les différencier d'un cancer, d'autant plus que la réaction inflammatoire qui les accompagne est en outre responsable d'une hypertrophie des ganglions régionaux et parfois d'une atteinte vasculaire. Par ailleurs, les adénocarcinomes peuvent se développer dans le cadre d'une pancréatite chronique. La pancréatite auto-immune se manifeste le plus souvent par une hypertrophie diffuse du tissu pancréatique, associé à des sténoses et des irrégularités de la voie biliaire intra pancréatique, et surtout des canaux pancréatiques. L'absence des calcifications et d'envahissement vasculaire est constante. A fin d'éviter des recours indus à la chirurgie, le diagnostic doit être évoqué en présence d'un contexte clinique évocateur tel que l'existence d'une maladie auto-immune, l'absence de consommation d'alcool.

b. Variantes anatomiques :

Les variantes anatomiques du pancréas ne sont pas rares. À titre d'exemple, le pancréas divisum, qui résultent d'une fusion incomplète des canaux pancréatiques dorsaux et ventraux, peut être retrouvés chez près de 10% des sujets normaux. Le pancréas annulaire est en terme de fréquence la seconde anomalie congénitale du pancréas, caractérisée par un encerclement partiel ou complet du duodénum par du tissu pancréatique, susceptible en imagerie de simuler une masse de la tête du pancréas et de causer un rétrécissement de la lumière

duodénale et / ou des voies biliaires intra pancréatiques. Les autres variantes anatomiques, diverticule duodéal, duplication duodénale, kyste cholédocien, involution graisseuse segmentaire et la rate aberrante intra pancréatique, peuvent à des degrés divers simuler des tumeurs kystiques ou solides du pancréas.

c. Lésions vasculaires :

Anévrisme et pseudo anévrisme.

2. Affections tumorales :

a. Tumeurs ampullaires et péri ampullaires :

Les affections tumorales simulant le plus fréquemment les adénocarcinomes céphaliques sont les tumeurs ampullaires et péri ampullaires, qui incluent les ampullomes, les tumeurs de la voie biliaire principale et les tumeurs duodénales péri ampullaires. Elles se manifestent à un stade plus précoce que les adénocarcinomes et leur opérabilité est fréquente. Le pronostic de ces tumeurs après procédure de WHIPPLE est meilleur que celui des tumeurs pancréatiques.

b. Lymphomes :

Les lymphomes de la loge pancréatique résultent le plus souvent d'une atteinte rétro péritonéale primitive. Les lymphomes pancréatiques primitive sont rares et infiltrant, avec d'importantes adénopathies régionales. Sur le plan d'imagerie, la distinction entre une tumeur primitive et un envahissement secondaire peut être impossible. Les masses lymphomatoses sont le plus souvent solides mais fortement hypo vasculaires, l'envahissement vasculaire est rare. De même, l'envahissement ganglionnaire en dessous du niveau des veines rénales est très rare dans les adénocar-cinomes et constitue un signe distinctif avec les lymphomes.

c. Métastases :

Ne sont pas exceptionnelles .Les tumeurs qui métastasent le plus souvent dans le pancréas sont les tumeurs bronchiques, mammaires, gastro-intestinales, rénales, ainsi que les mélanomes et les sarcomes.

d. Autres tumeurs :

Les tumeurs des structures adjacentes au pancréas peuvent également envahir secondairement ou simuler de manière importante les tumeurs pancréatiques primitives.

VI. Classification :

La principale classification des adénocarcinomes pancréatiques repose sur la classification TNM. La dernière version date de 2009 et a été mise à jour par l'AJCC. 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 [105,106].

Tumeur (T) :

- Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
- Tis : carcinome in situ.
- T1 : tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre.
- T2 : tumeur limitée au pancréas supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre.
- T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc cœliaque ni l'artère mésentérique supérieure.
- T4 : tumeur étendue au tronc cœliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable).

Adénopathies (N) : l'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.

- Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales.
- N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale.
- N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux.

Métastases viscérales (M) :

- M0 : pas de métastase.
- M1 : présence de métastase(s) à distance.

NB : On rajoute dans cette dernière version de 2009 un item « R » correspondant au type de résection – complète R0 ou incomplète R1 – chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie. Il s'agit d'une classification « rTNM » définie par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

A partir de cette classification, l'AJCC a défini quatre stades :

- Stade O : Tis N0M0.
- Stade IA : T1, N0, M0.
- Stade IB : T2, N0, M0.
- Stade IIA : T3, N0, M0 Stade IIB : T1-3, N1, M0.
- Stade III : T4, tout N, M0.
- Stade IV : M1 quel que soit T et N.

VII. Pronostic :

Le pronostic est mauvais ; le plus souvent le cancer est diagnostiqué au stade de métastases ou à un stade localement évolué [77]. Sur l'ensemble des cancers du pancréas, la survie à 5 ans est inférieure à 3,5 %. Seuls 15 % des cancers peuvent bénéficier d'une résection à visée curative. Malgré cela, la majorité des patients meurent dans les 2 ans après la chirurgie. La survie à 5 ans des patients réséqués est inférieure à 20 % (Tableau 2) [80,107-110]. Parmi les patients qui n'ont pas été réséqués, la survie médiane est de 4 mois. Un malade sur quatre meurt 3 mois après que le diagnostic a été posé [111]. Après résection à visée curative, les facteurs prédictifs de survie sont le stade histologique et l'absence d'envahissement des marges de résection. Au plan histologique, après résection curative, un facteur important de survie prolongée est l'absence d'envahissement ganglionnaire, survie à 5 ans respectivement de 36 et 14 % en l'absence ou en présence de ganglions envahis [112]. Sont de pronostic défavorable, outre l'envahissement ganglionnaire, la positivité des marges de résection, le caractère indifférencié de la tumeur et une taille supérieure à 2 cm [113].

Tableau 2 : Survie à long terme des cancers du pancréas ayant eu une résection chirurgicale à visée curative [77].

Auteurs	Nombre de malades	Médiane de survie (mois)	Survie à 5 et 7 ans
Ahmad et al. [80]	116	16	19 et 11%
Cleary et al. [107]	123	14	15 et 4% (10 ans)
Winter et al. [108]	1175	18	18 et 11% (10 ans)
Han et al. [109]	123	15	12%

VIII. Traitement :

A. Buts :

Le but du traitement du cancer du pancréas exocrine est d'obtenir la guérison. Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible pour permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie [114].

B. Moyens :

1. Chirurgie :

a. Critères d'opérabilité et de résécabilité :

α. Critères d'opérabilité :

Il y a deux ordres de contre-indications opératoires [104]:

- Une probabilité de mortalité postopératoire supérieure à 10 %. C'est le cas s'il existe une défaillance viscérale (cardiaque, pulmonaire, rénale, cirrhose prouvée avec signe d'hypertension portale...) [115] ;
- La présence de métastases viscérales ou de carcinose péritonéale, compte tenu d'une probabilité de durée médiane de survie de 3 à 6 mois. La laparoscopie, en permettant la détection des métastases péritonéales ou de petites métastases hépatiques non détectées par le bilan d'imagerie (10 %-15 % des cas), peut réduire le nombre de laparotomies inutiles [116].

β Critères de résécabilité :

On différencie trois groupes de patients selon la résécabilité de la tumeur [105]:

- Résécable d'emblée : La tumeur est localisée au pancréas ou s'étend à la graisse péripancréatique, sans contact artériel. Le contact veineux est acceptable par

certaines équipes, tandis que d'autres préféreront proposer un traitement néoadjuvant avant chirurgie.

- Borderline : Ce groupe comporte toutes les lésions localement avancées qui pourraient devenir résécables après un traitement néoadjuvant efficace. Selon Anderson (8), les tumeurs borderline sont celles qui présentent une occlusion restructurable de la veine mésentérique supérieure ou du tronc porte, une atteinte artérielle sur moins de 180° au niveau de l'artère mésentérique supérieure ou une atteinte artérielle hépatique restructurable.

- Non résécable ou métastatique : Il s'agit des tumeurs localement avancées non résécables du fait d'un contact artériel important – mésentérique sur plus de 180 degrés, hépatique sans reconstruction possible – ou veineux porte sans reconstruction possible. De même, ce groupe englobe toutes les tumeurs métastatiques entrant donc d'emblée dans une prise en charge palliative.

Résécable d'emblée :

- Absence de métastase à distance
- Persistance d'un liseré graisseux entre la tumeur et les artères
- Absence d'extension à la veine mésentérique supérieure et au tronc porte

Potentiellement résécable, borderline :

- Atteinte uni ou bilatérale de la veine mésentérique supérieure ou du tronc porte
- Atteinte de l'artère mésentérique supérieure < 180°
- Atteinte de l'artère hépatique restructurable

Non résécable :

- Métastases à distance
- Atteinte de l'artère mésentérique supérieure > 180°
- Thrombose de la veine mésentérique supérieure ou du tronc porte non restructurable
- Atteinte de l'aorte ou de la veine cave inférieure

Classification chirurgicale de la NCCN de 2010 (112ème congrès français de chirurgie 2010 sur le cancer du pancréas).

b. Traitement chirurgical à visée curative :

* Etendue de la résection :

- Tumeurs de la tête pancréas : la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), avec examen extemporané sur la marge de résection, est le traitement de référence, 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 % [116,117] ; cependant, l'étude de l'Association française de chirurgie avait suggéré que la mortalité était plus élevée après DPT qu'après DPC [118], de plus le diabète après DPT est plus difficile à gérer, et il est responsable de plusieurs décès à distance de l'intervention [119,120], pour cela la DPT pour tumeur de la tête du pancréas reste réservé aux:

- o tumeurs intracanalaires papillaires et pancréatiques dégénérées;
- o tumeurs macroscopiquement multifocales;
- o tranche section DPC envahie;
- o pancréas friable.

- Tumeurs du corps et de la queue du pancréas: la spléno pancréatectomie caudale ou pancréatectomie caudale est le traitement de référence.

* Marges de résection :

L'étude des marges classiques, pancréatique distale, biliaire et gastrique ou duodénale, ne suffit pas, et il est actuellement recommandé d'étudier la « marge rétropéritonéale » (MRP) qui représente la lame tissulaire pancréatique qui se termine au bord droit et à la face postérieure de l'artère mésentérique supérieure (AMS) [121], cette marge doit être marquée à l'encre de Chine sur la pièce d'exérèse [122] et ne peut être étudiée que si le pancréas « rétrovasculaire » est réséqué en totalité (Figure 30). L'examen de la MRP dans les séries récentes a révélé qu'elle était envahie dans 30 à 50 % des cas [123,124], cet envahissement divise la durée

moyenne de survie par deux (10,6 contre 22,7 mois lorsque cette marge de résection est saine) [125]. Les difficultés techniques de résection de la MRP ont entraîné un changement des techniques de résection pancréatique, et le concept d'abord premier de l'AMS est apparu.

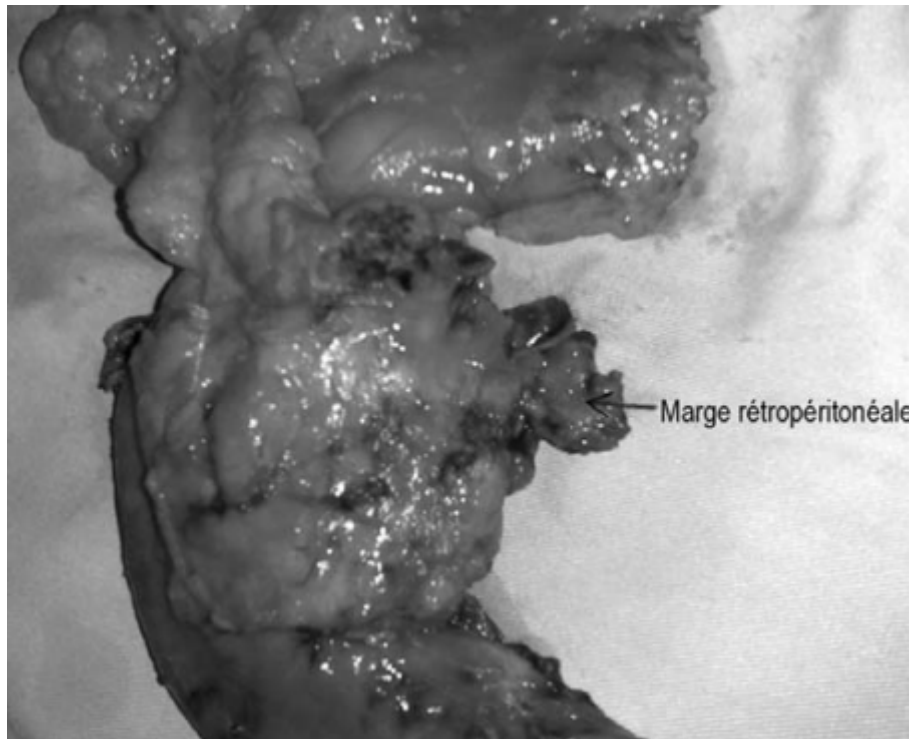


Figure 30: Pièce de DPC avec résection de la MRP [116].

*Abord premier de l'artère mésentérique supérieure (AMS) :

Les avantages de l'abord premier de l'AMS sont de :

- Commencer l'intervention par l'exploration des relais ganglionnaires situés à l'origine de l'AMS. En cas d'envahissement de ce groupe ganglionnaire, l'intervention est récusée, sauf s'il s'agit d'une tumeur endocrine ;
- Permettre la dissection en arrière de l'AMS et dégager ainsi progressivement l'axe veineux mésentéricoporte par son flanc droit ;
- Réaliser une exérèse complète de la MRP en pratiquant la dissection de droite à gauche et d'arrière en avant, à partir de la gaine de l'artère ;

- Faciliter le repérage et la dissection d'une artère hépatique anormale née de l'AMS.

Après un décollement du bloc duodéno pancréatique, un curage interaorticocave remontant jusqu'à l'abouchement de la veine rénale gauche est réalisé et envoyé pour examen extemporané (Figure 31). La présence d'un envahissement ganglionnaire à ce niveau constitue une contre-indication à l'exérèse. En arrière de l'isthme du pancréas, l'AMS est repérée à son origine au bord supérieur de la veine rénale gauche, disséquée et mise sur lacs (Figure 32). Au bord supérieur de la tête du pancréas, le pédicule hépatique est abordé après incision de la pars flaccida du petit épiploon. La voie biliaire est sectionnée au-dessus du confluent biliaire inférieur. Cette dissection de l'AMS, combinée à celle du pédicule hépatique, permet de repérer aisément une artère hépatique droite née de l'AMS. Tous les tissus situés immédiatement à droite de l'AMS sont sectionnés du haut vers le bas, afin d'obtenir une exérèse complète de la lame rétropéritonéale. On réalise alors la section gastrique et jéjunale, suivie du décroissement duodénomésentérique. Puis, on libère le pancréas du bord droit de la veine porte et de la veine mésentérique supérieure en liant toutes les veinules qui s'y jettent. Le dernier geste de l'exérèse est la section de l'isthme pancréatique [116].

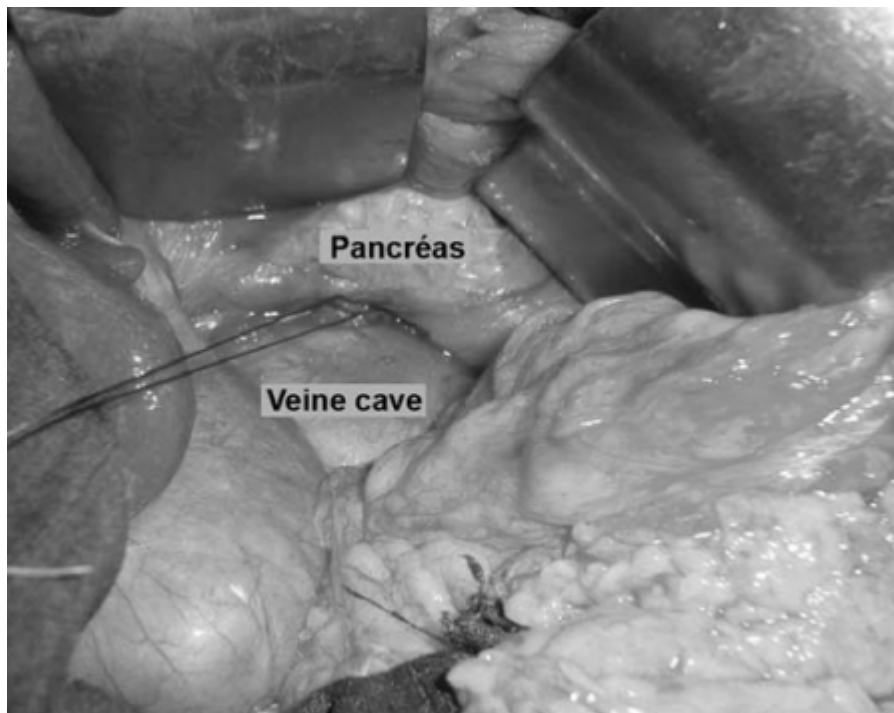


Figure 31: Décollement duodéno pancréatique, curage interaorticocave jusqu'à l'abouchement de la veine rénale gauche [116].

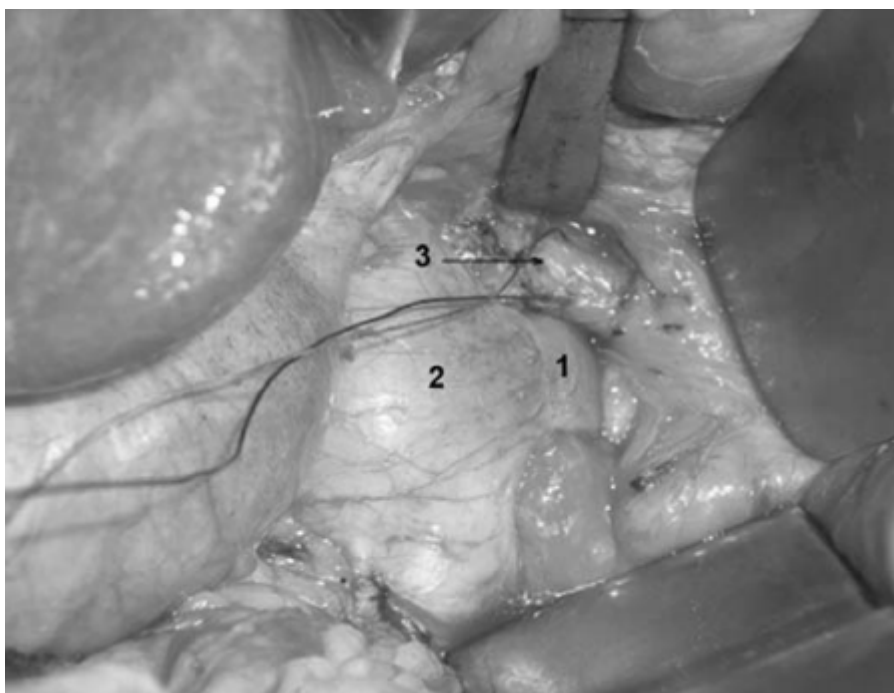


Figure 32: L'AMS repérée à son origine au bord supérieur de la veine rénale gauche et mise sur lacs. 1 : veine rénale gauche ; 2 : veine cave inférieure ; 3 : AMS [116].

*Curage ganglionnaire :

Le curage standard de la DPC emporte les ganglions juxtapancréatiques, alors que le curage extensif comprend les ganglions hépatiques, cœliaques, mésentériques supérieurs et pancréatiques. En 1999, Yeo et al. ont comparé deux groupes de malades [126], les uns ont bénéficié d'un curage standard, les autres d'un curage extensif (Tableau 3), cette étude semble indiquer que la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu n'augmente pas la morbidité et la mortalité opératoires et n'améliore pas la survie. Une méta-analyse récente de Michalski et al. [127] a confirmé l'absence de différence en matière de survie entre les deux techniques, avec une augmentation de la morbidité dans le groupe ayant bénéficié d'un curage étendu. Dans un essai italien [128], la survie des malades qui avaient des métastases ganglionnaires était meilleure après DPC étendu qu'après DPC standard.

Tableau 3: Morbimortalité selon le type de curage.

	Morbidité (%)	Mortalité (%)	Survie à 2 ans (%)	p
DPC standard 56 cas	34	5	39	NS
DPC + curage étendu 58 cas	40	3	48	NS

NS : non significatif.

*Anastomose pancréaticodigestive :

Les premières études [129] qui ont comparé l'anastomose pancréaticojéjunale à l'anastomose pancréaticogastrique ont suggéré que la seconde technique entraînait moins de fistule, cependant, la plupart des études récentes (Tableau 4) ont montré des taux de complications similaires dans les deux techniques.

Tableau 4: Taux de complications selon le type de montage [116].

Auteurs	Pancréatico jéjunale (%)	Pancréatico gastrique (%)	p
Seiler et al. [130]	11	12	NS
Masaji et al. [131]	15	16	NS
Yeo et al. [132]	16	13	NS

NS : non significatif.

*Conservation du pylore (CP) :

La CP au cours de la DPC pour adénocarcinome de la tête du pancréas est techniquement réalisable dans la plupart des cas. Elle ne compromet pas le caractère radical de l'exérèse en l'absence d'envahissement duodéal ou d'adénopathie péri-gastrique et ne modifie ni les taux de récurrence locorégionale ou d'évolution métastatique de la maladie, ni la durée de la survie. Les troubles de la vidange gastrique ne sont pas plus fréquents après CP. Dans deux essais incluant plus de 130 patients, il n'y avait pas de différence entre les deux techniques en matière de stase gastrique [133,134]. Enfin, le montage précolique de l'intestin grêle par rapport au montage transgastrique diminuerait ce risque de stase [131].

*Intubation de l'anastomose pancréaticojéjunale:

Une étude prospective comparative [135] a montré le bénéfice de l'intubation de l'anastomose pancréaticojéjunale (drain tuteur extériorisé en transjéjunal). Dans cette étude, le taux de fistules pancréatique était nettement plus bas (7 %) chez le groupe qui a bénéficié du drain tuteur versus 29 % chez le groupe sans drain tuteur.

c. Traitement chirurgical à visée palliative :

Le traitement chirurgical palliatif a pour but de traiter les symptômes de la maladie et peut consister en plusieurs gestes qui peuvent être associés au cours de la même intervention [68, 135,136].

α. Dérivations biliaires :

*Les anastomoses sur la voie biliaire principale:

Sont les anastomoses les plus fréquemment réalisées. Elles ne peuvent être envisagées que lorsque l'accès à voie biliaire principale est possible et n'est pas barré par une coulée ganglionnaire pédiculaire ou un important cavernome porte.

- Anastomose cholédoco-duodénale (figure 33) : Elle a l'avantage d'être de réalisation rapide utilisant 2 structures contiguës.
- Anastomose cholédoco-jéjunale (figure 34) : Elle est plus longue à réaliser, mais prévient les reflux alimentaires.



Figure 33 : Anastomose cholédoco-duodénale latéro-latérale [68].



Figure 34 : Anastomose cholédoco-jéjunale sur anse montée à la ROUX [68].

*Les anastomoses sur la vésicule biliaire :

Sont réalisées moins fréquemment et ne peuvent être envisagées qu'en l'absence d'envahissement de la convergence cystico-cholédocienne. Habituellement les anastomoses sur la vésicule biliaire ne sont réalisées que lorsque la voie biliaire principale n'est pas accessible.

- Anastomose cholécysto-duodénale (figure 35) : A l'avantage d'être la plus simple et la plus rapide à réaliser, le duodénum est incisé sur 2 à 3 cm.
- Anastomose cholécysto-jéjunale (figure 36) : Moins rapide, elle permet d'éviter la proximité de la tumeur qui pourrait rapidement envahir le montage.

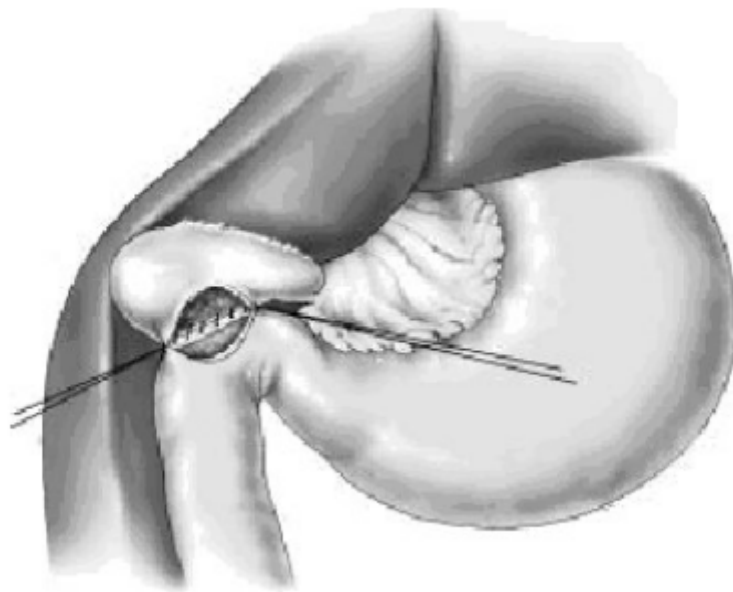


Figure 35 : Anastomose cholécysto-duodénale [68].



Figure 36 : Anastomose cholécysto-jéjunale [68].

β. Dérivation digestive :

Elle est réalisée par une anastomose gastro-jéjunale au point le plus déclive de l'estomac, mais aussi à distance du processus tumoral. Pour le cancer de la tête du pancréas, elle est réalisée si possible sur la face postérieure de l'estomac en transmésocolique, le plus près possible du pylore et de la grande courbure. Pour le cancer du corps ou de la queue envahissant le mésocolon transverse, l'anse jéjunale est passée en précolique (figure 37) et anastomosée sur la face antérieure de l'estomac.

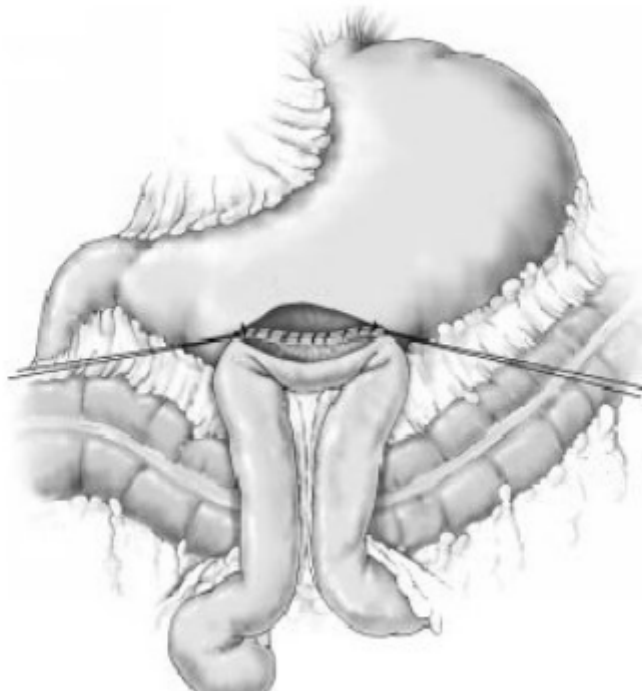


Figure 37 : Gastro-entéro-anastomose pré-colique [68]

Ω. Splanchnicectomies :

Consistent à une interruption de l'innervation splanchnique soit par section des nerfs à des niveaux différents de leur trajet, soit par neurolyse chimique.

Leur but est le traitement de la douleur. Plusieurs types de splanchnicectomies chirurgicales peuvent être proposés :

- Chimique : Lors d'une laparotomie pour chirurgie palliative, il est possible d'associer une splanchnicectomie chimique. Elle consiste en une injection de 20 cc de phénol à 6% ou d'alcool à 50% en rétropéritonéal de part et d'autre de l'aorte en s'assurant d'être en extravasculaire par une aspiration première.
- Chirurgicales : La splanchnicectomie doit être bilatérale pour être efficace sur la douleur. Elle peut être réalisée par voie abdominale ou thoracique.

2. Traitement endoscopique :

a. Drainage biliaire préopératoire (tumeur résécable) :

En 2010, une étude randomisée de non-infériorité de la chirurgie d'emblée (DPC) par rapport à un drainage de 4 à 6 semaines préopératoire (par Cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique (CPRE), voire transpariétal si échec) a montré sur 196 malades (94 malades dans le groupe chirurgie immédiate et 102 dans le groupe drainage préopératoire) que le drainage préopératoire entraînait significativement plus de complications sévères et globales et plus de réadmissions que si le malade était opéré d'emblée [136]. Le drainage biliaire préopératoire n'est donc pas recommandé en l'absence de traitement néoadjuvant et certains cas particuliers (angiocholite, long délai avant l'intervention, bilirubine ≥ 150 mg/l) [137,138]. Dans le cas d'un traitement néoadjuvant la pose de prothèse métallique courte est à privilégier à la pose de prothèse plastique pour limiter les complications infectieuses liées à l'obstruction ou à la migration précoce.

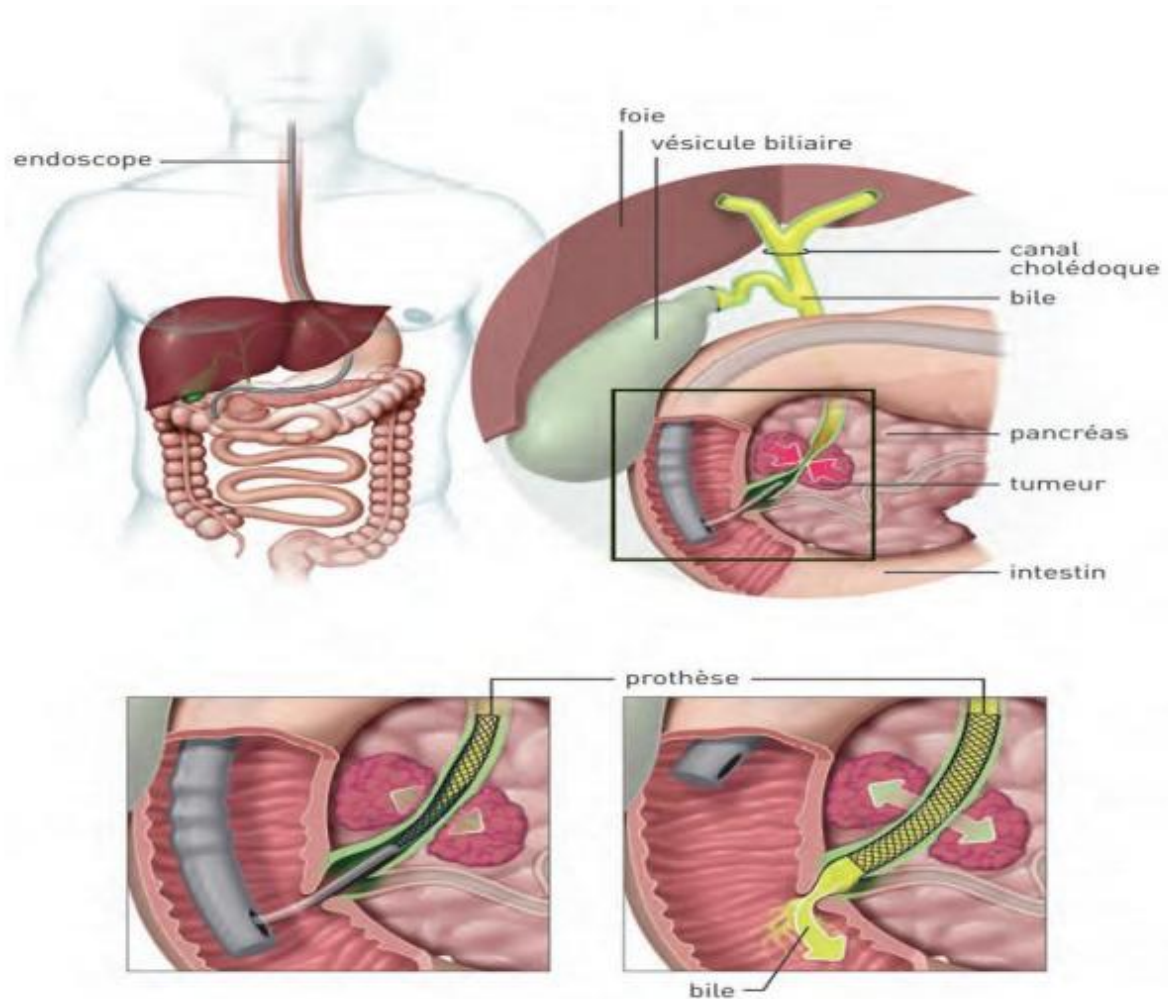


Figure 38a : Technique de pose d'une prothèse biliaire [67].

b. Drainage biliaire symptomatique et le traitement des sténoses duodénales (tumeur non résécable) :

Les prothèses biliaires et duodénales sont une alternative à la chirurgie palliative. Pour la sténose biliaire, il est préférable, quand un doute diagnostique existe, de mettre en place une prothèse plastique qui pourra être retirée en cas de lésion bénigne (pancréatite). Si son maintien prévisible est supérieur à 3 mois, l'utilisation de prothèses métalliques est souhaitable, car leur délai médian d'obstruction est plus long. Aucune étude ne permet de trancher actuellement sur l'avantage des prothèses métalliques couvertes par rapport aux non couvertes.

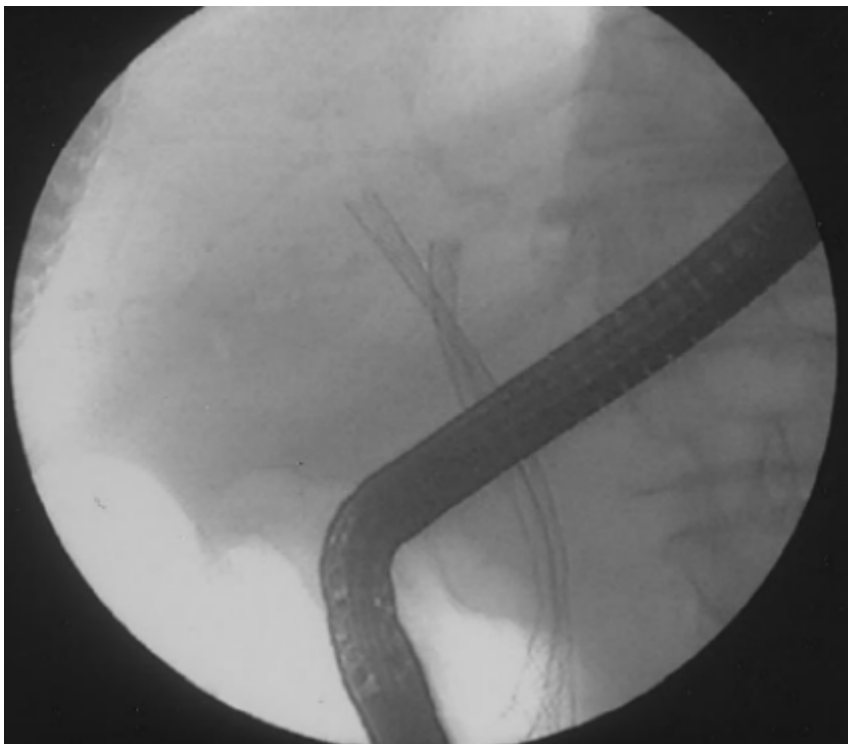


Figure 38b : Radiographie d'une double prothèse biliaire drainant les deux canaux hépatiques [68].

S'il existe une sténose duodénale, la mise en place d'une prothèse duodénale est réalisable dans environ 90 % des cas par des équipes expérimentées. Ces prothèses permettent, plus de 8 fois sur 10, de maintenir une alimentation orale jusqu'au décès du patient [139]. Avant la mise en place de la prothèse duodénale, il faut s'assurer de l'absence d'obstacle biliaire à drainer en priorité, en raison des

difficultés engendrées par la pro-thèse duodénale lors d'un drainage biliaire ultérieur.

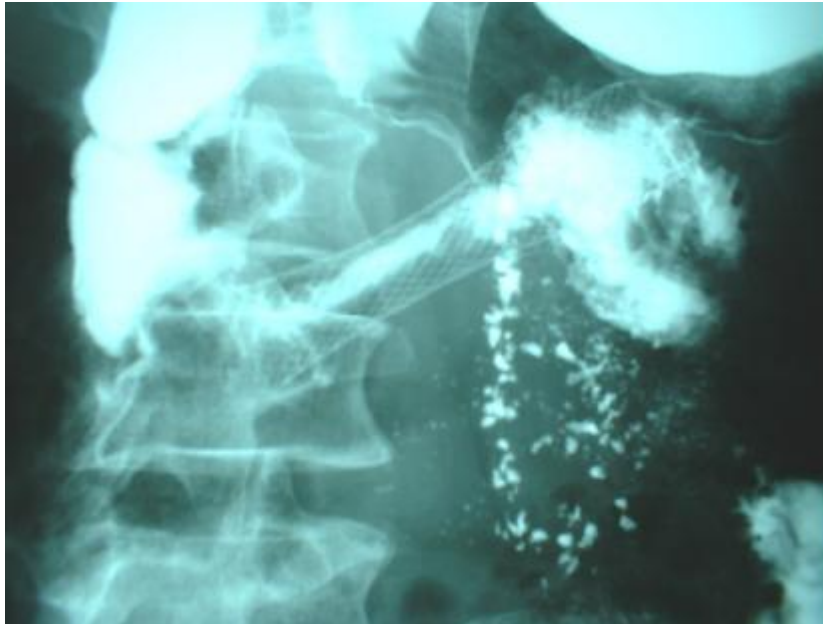


Figure 39 : Transit opaque à travers une prothèse duodénale [68].

Une méta-analyse (2436 patients) a comparé le traitement palliatif endoscopique au bypass chirurgical, la mise en place endoscopique de prothèse plastique (3 études) était associée à un taux plus faible de complications (RR=0,60), mais un taux plus élevé de récurrence de l'obstruction (RR=18,6) que la dérivation chirurgicale. La mise en place endoscopique de prothèse métallique (7 études) était associée à une réduction significative du risque de ré-obstruction à 4 mois (RR=0,44), ou avant le décès (RR=0,52), mais sans supériorité en termes de succès technique, de mortalité ou de complication. Ces données sont néanmoins anciennes et basées sur la pose de prothèses plastiques. L'utilisation systématique de prothèses métalliques, couvertes ou non, a modifié considérablement l'approche en faisant passer la moyenne de temps d'obstruction des prothèses de moins de 3 mois (prothèses plastiques) à plus de 6 mois (prothèses métalliques) [104,140].

3. Chimiothérapie :

a. La chimiothérapie dans les formes métastatiques :

α. Première ligne de traitement :

- Gemcitabine :

La gemcitabine est un analogue nucléosidique ayant une structure similaire à celle de la cytarabine. Elle est devenue le traitement de référence du cancer du pancréas (CP) avancé depuis l'étude de H.A. Burris et al. qui montrait une amélioration modeste de la survie et, surtout, un bénéfice clinique de la gemcitabine par rapport au 5-FU bolus [141, 142]. La gemcitabine est une prodrogue qui doit être d'abord phosphorylée par la désoxycytidine kinase (dCK) en gemcitabine monophosphate, puis diphosphate et triphosphate. La phosphorylation en gemcitabine monophosphate est l'étape limitant l'accumulation des métabolites actifs bien tri-phosphorés. Pour cette raison, une administration à taux fixe ("Fixed-Dose Rate" [FDR]) a été proposée afin de modifier la pharmacocinétique et d'augmenter les taux plasmatiques et intracellulaires de métabolites actifs. Ainsi, M. Tempero et al. ont randomisé 92 patients avec un CP avancé dans 2 groupes de traitement par gemcitabine : 2 200 mg/m² en administration i.v. sur 30 minutes ou 1 500 mg/m² administrés à un taux fixe de 10 mg/m²/mn pour le bras FDR. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP), identique dans les 2 bras. La SG était meilleure dans le bras FDR (8 versus 5 mois ; p = 0,013), mais au prix d'une toxicité plus importante (48,8 % de toxicités de grade 3-4 dans le bras FDR versus 26,5 % dans le bras contrôle) [143]. La gemcitabine est caractérisée par un index thérapeutique étroit. Son élimination hépatique dépend de la cytidine désaminase (CDA), enzyme clé de son métabolisme. Une étude récente a montré que les patients qui présentaient des toxicités sévères avaient une activité CDA plus basse que ceux ne présentant pas de toxicité ; elle a conclu qu'un dosage de

l'activité CDA pourrait être un marqueur simple pour distinguer les patients à risque de développer des toxicités sévères avec la gemcitabine [144]. Le transporteur principal de la gemcitabine est le hENT1 (human Equilibrative Nucleoside Transporter 1). Un travail récent a étudié hENT1 chez les patients inclus dans l'essai RTOG 9704. E. Giovannetti et al. ont constaté que l'expression de la protéine hENT1 par la tumeur était associée à de meilleures SG et SSR chez les patients qui recevaient de la gemcitabine en traitement adjuvant d'un CP, mais pas chez les patients recevant du 5-FU [145]. hENT1 serait donc un marqueur prédictif de l'efficacité de la gemcitabine dans le traitement adjuvant des CP réséqués. Ces 2 marqueurs, expression de hENT1 et activité de la CDA, pourraient donc être utilisés à l'avenir afin de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de la gemcitabine et d'améliorer l'index thérapeutique de cette molécule (figure 40).

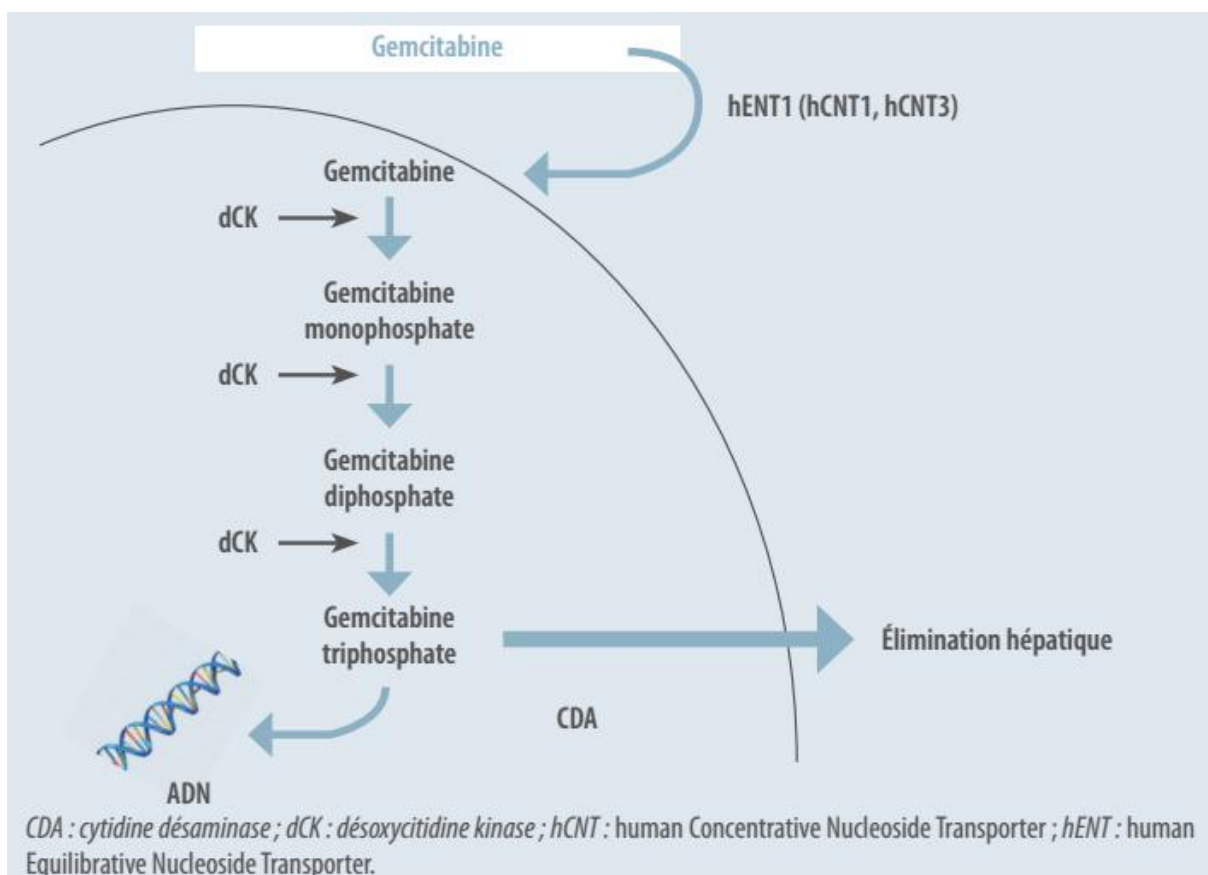


Figure 40: Métabolisme de la gemcitabine [141].

- Chimiothérapie à base de gemcitabine :

Comme la gemcitabine est devenue le traitement de référence du CP non résecable, de nombreuses études ont évalué cet analogue nucléosidique en association avec d'autres chimiothérapies afin d'améliorer le bénéfice clinique et la survie :

Ø Gemcitabine + 5-FU : Deux essais randomisés ont comparé la gemcitabine seule à l'association gemcitabine + 5-FU, avec des résultats négatifs. Le premier a randomisé 322 patients porteurs d'un CP avancé dans 2 bras recevant un traitement par gemcitabine avec ou sans bolus de 5-FU (600 mg/m²) [146]. Le second incluait 94 patients traités par gemcitabine avec ou sans 5-FU continu (200 mg/m²/j) [147]. Il n'y avait pas de différence entre les 2 bras en termes de SG et de taux de réponse, mais la SSP était meilleure dans le bras gemcitabine + 5-FU (p = 0,022) dans le premier essai.

Ø Gemcitabine + capécitabine : Deux essais de phase III ont comparé la gemcitabine seule à l'association gemcitabine + capécitabine. Dans l'étude de R. Herrmann et al. , il n'y avait de différence entre les 2 groupes ni sur la SG, ni sur la SSP, ni sur le taux de réponse, ni sur le bénéfice clinique. En revanche, une analyse post-hoc a montré une amélioration significative de la SG chez les patients en bon état général (indice de Karnofsky entre 90 et 100) avec l'association gemcitabine + capécitabine (10,1 versus 7,4 mois ; p = 0,014) [148]. L'essai de D. Cunningham et al. était également négatif en termes de SG, malgré une meilleure SSP et un meilleur taux de réponse avec l'association gemcitabine + capécitabine. Les auteurs ont alors complété l'étude par la réalisation d'une méta-analyse (non basée sur les données individuelles des patients) en combinant leurs résultats, ceux de l'étude de R. Herrmann et ceux d'une autre étude de phase II [149]. Ils ont obtenu un effectif de 935 patients, avec

une SG statistiquement meilleure chez ceux traités par l'association gemcitabine + capécitabine ($p = 0,02$) [150]. Une autre méta-analyse, cette fois basée sur les données individuelles des patients, a combiné 6 essais randomisés évaluant la gemcitabine en association à une fluoropyrimidine. La combinaison était associée à une SG statistiquement meilleure ($p = 0,03$) et ce résultat était plus marqué avec l'association gemcitabine + capécitabine qu'avec l'association gemcitabine + 5-FU [151].

Ø Gemcitabine + sels de platine Cinq essais randomisés de phase III ont évalué l'association gemcitabine + sel de platine. Dans 2 études italiennes, la gemcitabine était comparée à l'association gemcitabine + cisplatine. Dans la première, le taux de réponse et la SSP étaient significativement meilleurs dans le bras gemcitabine + cisplatine, mais pas la SG ou le bénéfice clinique [152]. Une deuxième étude, plus puissante, a alors été conduite, mais avec des résultats plus décevants [153]. V. Heinemann et al. ont obtenu les mêmes résultats [154]. C. Louvet et al. puis E. Poplin et al. ont obtenu des résultats similaires avec l'association GEMOX (gemcitabine, oxaliplatine). Dans la première étude, le bénéfice clinique, la SSP et le taux de réponse étaient significativement meilleurs dans le bras GEMOX, mais pas la SG [155], tandis que dans la seconde, les 3 bras (GEMOX, gemcitabine standard et gemcitabine FDR) étaient identiques en termes de SSP, de taux de réponse et de SG [156]. Dans leur méta-analyse, V. Heinemann et al. ont repris ces 5 essais et montré que l'association gemcitabine + sel de platine (oxaliplatine ou cisplatine) était meilleure en termes de SG que la gemcitabine seule ($p = 0,01$) [151].

Ø Gemcitabine en association avec d'autres chimiothérapies : L'association d'un inhibiteur de la topo-isomérase à la gemcitabine n'améliore pas son efficacité. Deux molécules ont été évaluées dans des essais randomisés qui se sont avérés négatifs : l'irinotécan et l'exatécan. De même, les taxanes ont donné des résultats décevants : pas d'amélioration de la survie et une toxicité plus sévère. La méta-analyse de V. Heinemann et al. a repris les données de 15 essais randomisés comparant la gemcitabine seule à une association de chimiothérapie à base de gemcitabine. Elle montre un bénéfice faible mais significatif des associations de chimiothérapies par rapport à la monothérapie. Ce bénéfice est principalement dû aux associations gemcitabine + sel de platine et gemcitabine + fluoropyrimidine ; il est plus marqué chez les patients en bon état général (ECOG 0-1) [151].

- Chimiothérapie sans gemcitabine :

Jusqu'à l'ASCO 2010, aucun protocole de chimiothérapie sans gemcitabine n'avait permis d'améliorer le pronostic du CP. Plusieurs chimiothérapies à base de sels de platine ont été évaluées dans des essais randomisés qui se sont avérés négatifs : le cisplatine en association avec la doxorubicine, le FUP (5-FU continu 1 000 mg/m²/j pendant 5 jours, cisplatine 100 mg/m²), l'association capécitabine + oxaliplatine. L'association oxaliplatine + 5-FU a permis d'observer des résultats encourageants dans une phase II randomisée mais, malheureusement, aucune phase III n'a suivi [157]. Le FOLFIRI.3 (irinotécan 90 mg/m² en perfusion de 60 mn à J1 et J3, acide folinique 400 mg/m² suivi d'une perfusion continue de 5-FU 2 000 mg/m² sur 46 h, toutes les 2 semaines) a donné des résultats encourageants en phase II sur 40 patients [158], avec 37 % de taux de réponse, une SSP de 6 mois et une SG de 12,1 mois. Une phase II randomisée versus gemcitabine est actuellement en cours. En 2010, les résultats de l'essai français PRODIGE 4/ ACCORD 11 ont été rapportés au congrès annuel de l'ASCO. Cet essai comparait le FOLFIRINOX (oxaliplatine 85

mg/m², irinotécan 180 mg/m², acide folinique 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² à J1 suivis d'une perfusion continue de 5-FU 2 400 mg/m² sur 46 h toutes les 2 semaines) à la gemcitabine en première ligne de traitement des CP métastatiques chez des patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) avec une bilirubinémie normale. Au total, 250 patients ont été inclus. Le taux de réponse, la SSP et la SG étaient très significativement meilleurs dans le bras FOLFIRINOX que dans le bras gemcitabine: respectivement, 27,6 versus 10,9%, 6,4 versus 3,4 mois et 10,5 versus 6,9 mois (p < 0,001). Le taux de toxicités de grade 3-4 était aussi statistiquement plus important dans le bras FOLFIRINOX : il s'agissait de toxicités digestives (diarrhée: 12,5 versus 1,6 %, nausées : 15,6 versus 6,3 %, vomissements : 17,2 versus 6,3 %), de fatigue (24 versus 14,3 %) et de toxicités hématologiques (neutropénie 47,9 versus 19,2 %, neutropénie fébrile 5,7 versus 0 %), ces dernières étant facilement prévenues par l'administration de G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor). Le FOLFIRINOX est donc le premier protocole de chimiothérapie à permettre une amélioration significative de la SG, de la SSP et du taux de réponse par rapport à la gemcitabine, au prix d'une toxicité plus importante mais gérable. Ce traitement devrait donc devenir le nouveau traitement de référence des CP métastatiques chez les patients en bon état général et avec une bilirubinémie normale [159].

- Thérapies ciblées

Deux inhibiteurs de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ont été évalués dans le CP : le cétuximab, un anticorps monoclonal chimérique dont les résultats encourageants en phase II ont été très décevants en phase III [160]; et l'erlotinib, un inhibiteur oral de tyrosine kinase HER1/EGFR qui a montré une augmentation significative de la SG et de la SSP en association avec la gemcitabine, par rapport à la gemcitabine seule, dans une phase III randomisée. La survenue d'un rash cutané était associée à un meilleur contrôle de la maladie

dans le bras gemcitabine + erlotinib. Malgré la significativité de cette étude, le gain en termes de SG était tellement faible (et au prix d'une toxicité plus importante) que la pertinence clinique de cette association reste discutée ; en pratique, l'erlotinib est peu utilisé aujourd'hui [161]. Malgré des résultats encourageants en phase II du bévacizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), les essais de phase III ont été décevants : l'un comparait gemcitabine + bévacizumab et gemcitabine seule, sans différence entre les 2 groupes en termes de SSP et de SG [162] ; l'autre comparait gemcitabine + erlotinib + bévacizumab à l'association gemcitabine + erlotinib + placebo, avec une meilleure SSP avec la trithérapie, mais sans différence de SG [163]. De nombreuses phases III et phases II randomisées ont évalué d'autres thérapies ciblées, comme le tipifarnib (inhibiteur de la farnesyltransférase), l'axitinib (un anti-VEGFR oral), l'enzastaurin (inhibiteur des voies PKC- β et PI3K/AKT), le CI-994 (inhibiteur oral de l'histone désacétylase), le cilengitide (anti-angiogénique), le PS-341 (inhibiteur de protéasome), le marimastat (inhibiteur oral de métalloprotéinase), le BAY 12-9566 (autre inhibiteur de métalloprotéinase) et le conatumumab (agoniste du death receptor 5). Cependant, toutes étaient négatives. Le masitinib, inhibiteur de tyrosine kinase dirigé contre c-KIT, PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) et FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3), l'AMG 479, un antagoniste du récepteur à l'IGF (Insulin like Growth Factor), et l'évérolimus, un inhibiteur oral de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) ont donné des résultats encourageants en phase II et sont, ou devraient bientôt être, évalués dans des phases III [141].

β. Deuxième ligne de traitement :

Une étude rétrospective a montré que 45 % des patients présentant un CP métastatique recevaient 2 lignes de chimiothérapie et que 21 % en recevaient 3 ou plus. Dans cette étude, le nombre de lignes de chimiothérapie reçues était un facteur pronostique corrélé à la survie [164]. Cependant, peu d'études de phase III ont évalué l'efficacité d'une deuxième ligne de traitement dans les CP résistants à la gemcitabine. Le rubitecan, un inhibiteur de la topo-isomérase I, et le glufosfamide ont été comparés aux meilleurs soins de support : ni l'un ni l'autre n'a amélioré significativement la survie. Seule l'association oxaliplatine + 5-FU a montré un bénéfice en termes de survie dans l'essai de phase III CONKO 003. Cette étude comparait initialement un bras traité par un protocole OFF (5-FU + oxaliplatine) à un bras contrôle recevant les meilleurs soins de support chez des patients progressant après une chimiothérapie à base de gemcitabine. Le bras contrôle a été fermé après l'inclusion de seulement 46 patients (sur les 165 prévus), car les praticiens étaient réticents à inclure les patients dans un bras sans traitement. Les résultats de cette cohorte étant encourageants, le schéma de l'essai a été modifié pour comparer le bras OFF à un bras recevant du 5-FU seul, et l'étude a pu être poursuivie. Les résultats ont été publiés en 2008 lors de l'ASCO : la SSP et la SG étaient significativement meilleures dans le bras OFF (13 versus 9 semaines, $p = 0,012$; 26 versus 13 semaines, $p = 0,014$, respectivement) [165]. Une autre étude de phase III a comparé la séquence LV5FU2 + cisplatine suivis d'un traitement par gemcitabine à la progression à la séquence inverse. La SG et la SSP n'étaient pas différentes dans les 2 groupes, mais la tolérance était meilleure dans le bras recevant de la gemcitabine en première ligne. Le LV5FU2 + cisplatine semble donc être efficace et bien toléré en deuxième ligne de traitement du CP métastatique [166]. Résultat intéressant : plus de la moitié des patients recevaient les 2 lignes de traitement

programmées. Un essai de phase II randomisé a comparé le mFOLFOX (oxaliplatine 85 mg/m² à J1, acide folinique 400 mg/m², 5-FU en perfusion de 48 h 2 000 mg/m²) au mFOLFIRI.3 (irinotécan 70 mg/m² à J1 et J3, acide folinique 400 mg/m² à J1, 5-FU continu 2 000 mg/m² sur 48 h toutes les 2 sem.) en deuxième ligne de traitement du CP chez 61 patients. Ces 2 protocoles semblaient bien tolérés et paraissaient offrir une certaine efficacité en deuxième ligne de traitement du CP, après échec de la gemcitabine [167]. En résumé, les sels de platine en association avec le 5-FU sont les seuls traitements qui ont montré une supériorité par rapport aux soins de support après échappement à la gemcitabine, mais l'irinotécan pourrait également être une alternative.

b. La chimiothérapie dans les formes localisés résecables :

Il n'y a que 2 études de phase II qui ont évalué la chimiothérapie seule (sans radiothérapie) dans le traitement néoadjuvant du CP [168, 169]. Même si leurs résultats sont encourageants, le nombre de patients inclus (55 pour la première et 28 pour la seconde) et le schéma de ces travaux (sans bras contrôle) ne permettent pas de conclure quant à l'intérêt d'une telle approche. Il y a davantage de données disponibles concernant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un CP. L'étude du GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) a été le 1er essai randomisé prospectif suggérant une amélioration de la survie avec une radiochimiothérapie (RCT) postopératoire à base de bolus de 5-FU (5 fluoro-uracile), mais le nombre de patients inclus dans ce travail était limité [170]. La RCT a néanmoins été considérée comme le traitement adjuvant de référence du CP jusqu'à la publication des résultats de l'essai ESPAC-1 [113]. Cette étude a comparé, par un plan factoriel 2 × 2, la chirurgie seule, la RCT, la RCT suivie de FUFOL (5-FU, acide folinique) et le schéma FUFOL en traitement adjuvant du CP. Seuls les bras chimiothérapie adjuvante (RCT puis FUFOL et FUFOL seul) présentaient une survie globale (SG)

statistiquement meilleure que celle des autres groupes (20,1 versus 15,5 mois ; $p = 0,009$), tandis que la survie était moins bonne chez les patients traités par RCT (RCT seule et RCT puis chimiothérapie) par rapport à ceux n'en ayant pas reçu (15,9 versus 17,9 mois ; $p = 0,05$). Plus récemment, les résultats de l'essai CONKO-001, comparant la chimiothérapie adjuvante par gemcitabine à la chirurgie seule, ont été rapportés [171]. La survie sans récurrence (SSR), objectif principal de l'étude, était significativement meilleure dans le groupe traité. Deux essais randomisés ont comparé le 5-FU et la gemcitabine dans le traitement adjuvant des CP réséqués : l'essai RTOG 97-04 [172], dans lequel les patients recevaient un traitement par gemcitabine ou 5-FU avant et après une RCT adjuvante, et l'essai ESPAC-3 [173], comparant le 5-FU à la gemcitabine sans autre traitement adjuvant. Dans les 2 études, aucune différence de survie n'a été mise en évidence entre les 2 traitements, mais la toxicité était plus importante avec le 5-FU qu'avec la gemcitabine. De plus, de petits essais ont évalué d'autres chimiothérapies, comme le cisplatine ou la mitomycine C, dans le traitement adjuvant des CP, avec des résultats négatifs. Au final, il n'y a actuellement pas de consensus concernant le traitement néoadjuvant des CP résécables, bien que les résultats des essais préliminaires soient prometteurs. D'autres études complémentaires sont nécessaires. Pour le traitement adjuvant, la gemcitabine est actuellement le traitement de référence après résection d'un CP. Elle permet une amélioration de la SSR et de la SG, même après une résection R1. En cas de contre-indication à la gemcitabine, le 5-FU peut être une alternative. Dernièrement, les résultats de l'essai ESPAC-4, comparant la gemcitabine à l'association gemcitabine + capécitabine dans le traitement adjuvant des CP après résection R0 ou R1, ont été présentés à l'ASCO 2016 [174,175]. L'essai ESPAC-4 a inclus 732 patients dont l'adénocarcinome pancréatique, à un stade suffisamment précoce, avait pu être réséqué. Dans les 12 semaines suivant la

chirurgie, les patients opérés ont été randomisés pour recevoir soit de la gemcitabine seule, soit de la gemcitabine associée à la capécitabine pendant 6 mois. La survie globale médiane était de 28 mois dans le bras « association de chimiothérapie » vs. 25,5 mois avec la gemcitabine seule. Mais, surtout, la survie globale estimée à 5 ans était respectivement de 28,8 % vs. 16,3 %, soit 12 % d'augmentation de chance d'être vivant à 5 ans avec l'association des deux molécules.

c. La chimiothérapie dans les formes localement avancées non résécables :

Dans les CP localement avancés non résécables, la chimiothérapie a été évaluée selon plusieurs stratégies [176]:

*Chimiothérapie seule ;

*Radiochimiothérapie (RCT) première (avec ou sans chimiothérapie adjuvante) ;

*Chimiothérapie d'induction avec consolidation par RCT.

Sa place dans ces formes sera alors discutée dans le chapitre « Radiothérapie ».

4. Radiothérapie :

a. Dans les formes localement avancées non résécables :

α. Radiochimiothérapie (RCT) versus Radiothérapie externe seule (RTE) :

Plusieurs essais randomisés et 2 méta-analyses ont confirmé la supériorité de la RCT sur la RTE dans les formes localement avancées des cancers du pancréas (LACP) [176, 177,178]. La méta-analyse rapportée par A. Sultana et al. a inclus seulement les essais randomisés, alors que l'étude de la Cochrane Collaboration a également inclus les séries historiques. L'étude de A. Sultana et al. rapportaient une diminution de 31 % des décès liés au cancer après RCT. La RTE ne peut pas être recommandée pour le traitement des LACP, sauf situation particulière.

β.RCT versus chimiothérapie seule :

La RCT a été comparée à la chimiothérapie dans 5 essais randomisés. Trois de ces essais ont été publiés dans les années 1980 et seul l'essai du Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) montrait un bénéfice de la RCT (survie à 1 an : 41 versus 19 % ; $p < 0,02$) [176,179,180]. Parmi les essais plus récents, l'essai français FFCD-SFRO a randomisé les patients entre chimiothérapie par gemcitabine et RCT (60 Gy avec cisplatine et 5-FU en concomitant) suivie d'une chimiothérapie par gemcitabine [181].

La SG était inférieure dans le bras RCT (8,6 versus 13 mois ; $p = 0,03$) et le taux de toxicité de grade 3-4 était plus élevé dans le bras RCT (66 versus 40 %). L'étude de phase III randomisée ECOG E4201 comparait une chimiothérapie par gemcitabine à une RCT à base de gemcitabine (50,4 Gy avec gemcitabine 600 mg/m²/sem. en concomitant) suivie de gemcitabine [182]. L'essai a été fermé après l'inclusion de 74 patients sur les 316 prévus à cause d'un recrutement trop lent. La SG médiane était meilleure dans le bras RCT (11 versus 9,2 mois ; $p = 0,04$). Le taux de toxicité de grade 4 était plus élevé dans le bras RCT (41,2 versus 5,7 % ; $p < 0,0001$). Ces résultats sont à interpréter avec précaution du fait du faible nombre de patients inclus.

Une méta-analyse de ces essais, incluant les résultats préliminaires de l'essai FFCD-SFRO mais pas ceux de l'essai ECOG E4201, a conclu que la SG n'était pas différente après traitement par chimiothérapie et par RCT dans les LAPC (HR = 0,79 ; IC95 : 0,32-1,95) [177].

Ω. RCT seule versus chimiothérapie ou chimiothérapie suivie de RCT:

RCT (traitement de la maladie locale) et chimiothérapie (traitement de la maladie systémique) sont complémentaires. Une chimiothérapie suivie d'une RCT (C-RCT) est une approche thérapeutique prometteuse. Trente pour cent des patients atteints d'un LAPC ayant des métastases occultes au moment du diagnostic, une chimiothérapie d'induction pourrait aider à sélectionner ceux sans évolution métastatique précoce qui pourraient ensuite bénéficier d'un traitement locorégional par RCT. Dans une étude de phase II incluant 25 patients traités par RCT après 6 cycles de gemcitabine et de cisplatine, la survie médiane était de 13,5 mois pour l'ensemble des patients et de 17 mois pour les patients ayant reçu les 2 phases du traitement [176, 183]. Deux essais rétrospectifs ont étudié l'effet de la C-RCT dans les LAPC [184, 185]. Dans le premier, 181 patients ont reçu une chimiothérapie d'induction à base de gemcitabine ; 128 malades sans progression tumorale à la première évaluation ont reçu une RCT avec une dose totale de 55 Gy avec 5-FU (n = 72), ou continué la même chimiothérapie (n = 56) [184]. Dans l'analyse finale, la survie sans progression (SSP) [10,8 versus 7,4 mois] et la SG (15 versus 11,7 mois) étaient significativement améliorées dans le bras C-RCT. Le second essai a comparé une chimiothérapie d'induction (gemcitabine avec ou sans cisplatine) suivie d'une RCT à une RCT seule chez 323 patients [185]. Les patients qui ont reçu la séquence C-RCT avaient une meilleure survie (11,9 versus 8,5 mois; $p < 0,001$). Pour explorer le rôle de la RCT de consolidation, une étude de phase III internationale, LAP 07, a randomisé 442 patients atteints de LAPC. La première randomisation comparait 4 mois de chimiothérapie d'induction par gemcitabine versus gemcitabine et erlotinib. Les 269 patients sans progression tumorale après 4 mois de chimiothérapie étaient ensuite randomisés entre RCT (54 Gy avec capécitabine 1 600 mg/m² x 2/j en concomitant) et 2 nouveaux cycles de la

même chimiothérapie. La SG n'était pas différente entre les 2 bras (15,2 versus 16,4 mois, dans les bras RCT et chimiothérapie, respectivement; $p = 0,8$) [186]. Cependant, les patients du bras RCT avaient significativement moins de progressions locales et un temps sans traitement plus long, ce qui se traduisait par un allongement de la SSP proche de la significativité (9,9 versus 8,4 mois; $p = 0,055$) [187]. Le contrôle local est un objectif important pour le traitement car il pourrait se traduire par une amélioration de la qualité de vie avec un contrôle de la douleur, une prévention de l'ictère ou de l'obstruction de la vidange gastrique. Des analyses sont en cours pour identifier un sous-groupe de patients qui pourrait potentiellement bénéficier d'une RCT après chimiothérapie d'induction.

b. Dans les formes localisés résécables :

L'association de radiothérapie et de chimiothérapie (RT-CT) avec du 5-FU n'est plus un standard thérapeutique en France, depuis la publication de l'essai ESPAC1 qui a montré que la RCT (5FU) était délétère et que la chimiothérapie seule par 5-FU et acide folinique (AF) selon le schéma de la Mayo améliorait significativement la survie globale (SG) (19,7 vs 14 mois ; $p = 0,0005$). Les résultats définitifs de l'essai et ne portant que sur les patients inclus dans le plan factoriel 2X2 (survie à 5 ans : 21 % dans le bras chimiothérapie vs 8 % dans le bras sans chimiothérapie ; $p = 0,009$), confirment ce bénéfice [188,189].

c. Dans les formes métastatiques :

La radiothérapie a un intérêt uniquement palliatif dans les CP métastatiques ; elle est indiquée en cas de métastases osseuses (effet antalgique, prévenir ou consolider le traitement chirurgical d'une fracture pathologique, lever une compression médullaire) et/ou cérébrales symptomatiques [190].

5. Soins de support :

Les soins de support sont représentés par « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques lorsqu'il y en a » (DHOS 2005/101 – www.sante.gouv.fr). A la prise en compte des symptômes physiques s'ajoutent, celle de la souffrance psychosociale et existentielle du patient ainsi que les soins et accompagnement de fin de vie, si la maladie évolue malgré les traitements anticancéreux. Les soins de support sont avant tout une coordination avec nécessaire organisation des compétences de recours, principalement : médecins (nutritionniste, psychiatre, douleur et soins palliatifs), infirmier(e)s d'annonces, psychologues, assistant(e)s social(e)s, kinésithérapeutes, diététicien(ne)... L'approche globale du patient impose une bonne connaissance de la maladie, des traitements anticancéreux utilisés et des événements et symptômes intercurrents plus ou moins directement liés au cancer et à son traitement. L'attitude préventive est capitale et justifie de protocoles maintenant bien établis tels que ceux concernant les nausées et vomissements chimio-induits et l'utilisation à bon escient des facteurs de croissance. Le risque important de dénutrition nécessite une collaboration étroite avec les nutritionnistes et diététicien(ne)s ; la fréquence des douleurs peut amener à solliciter des équipes spécialisées. Dans tous les cas, une démarche évaluative est essentielle pour aboutir à un traitement symptomatique efficace. Les aspects psychologiques et éthiques sont présents tout au cours du suivi, la question de la poursuite ou non d'une chimiothérapie palliative s'impose lorsque le patient est en fin de vie. Le travail en équipe facilitera les choix les plus adaptés dans une dynamique du « prendre soin » et de l'accompagnement indissociable de l'approche biomédicale [191].

a. Douleurs :

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons est très large. Le bon usage des opioïdes forts est bien codifié avec de nombreux médicaments et formes galéniques maintenant disponibles sur le marché [192]. Pour la prise en charge des accès douloureux paroxystiques (ADP) d'apparition rapide, en trois à cinq minutes, et de durée courte, la cinétique d'action du fentanyl est beaucoup plus adaptée (par rapport à celle des autres opioïdes actuellement à notre disposition par voie orale, morphine, oxycodone). Plusieurs galéniques de fentanyl pour les ADP sont ainsi déjà commercialisées (transmuqueux, voies orale et sublinguale) ou en cours de développement (transmuqueux, voie nasale, comprimés solubles, comprimés mucoadhésifs). L'administration d'un morphinique par pompe type PCA permettant au patient de s'auto-administrer des suppléments morphiniques en plus d'une dose de fond continue est aussi intéressante. En revanche, si la morphine constitue le gold standard chez le patient cancéreux douloureux, son efficacité est relative pour l'antalgie des douleurs neuropathiques. Les antidépresseurs imipraminiques (amitriptyline : Laroxyl®, 15-50 mg/j) et les antiépileptiques (gabapentine : Neurontin®, 1200-3600 mg/j ; prégabaline : Lyrica®, 150-600 mg/j) constituent les traitements de référence bien que leur efficacité reste partielle [193, 194]. L'habitude française tend à utiliser le clonazépam (Rivotril®) mais il n'a jamais fait l'objet d'étude contrôlée permettant de confirmer son efficacité et il n'est plus recommandé. Il ne faut pas négliger également l'importance des coantalgiques. Les stéroïdes sont largement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-œdémateuses (phénomènes inflammatoires et compressifs, syndromes subocclusifs, etc.). Les doses les plus adaptées aux situations rencontrées varient de 1 à 4 mg/kg/j, en préférant des cures courtes (< 10 jours) ou en recherchant la dose minimale efficace. Les antispasmodiques anticholinergiques (butylbromure de

scopolamine, scopolamine, tiémonium) sont essentiellement utilisés pour leur puissante action sur le tube digestif (occlusion...). Les bisphosphonates (clodronate [Clastoban®], pamidronate [Arédia®], zolédrone : [Zometa®], etc.) inhibent l'activité ostéoclastique et, en réduisant la résorption osseuse, contribueraient à l'antalgie des douleurs par métastases osseuses. Lorsque les thérapeutiques pharmacologiques antalgiques s'avèrent inefficaces ou mal tolérées, il faut avoir recours à des techniques d'analgésie interventionnelle radiologique (infiltration, alcoolisation, cimentoplastie, radiofréquence) ou anesthésique, type analgésie périmédullaire [195, 196]. Les douleurs solaires liées aux tumeurs pancréatiques et gastriques envahissant le plexus sympathique font par exemple partie des douleurs cancéreuses les plus invalidantes et difficiles à traiter. Elles sont une très bonne indication à une neurolyse cœliaque : 80 % des patients sont soulagés au long cours et une réalisation précoce de la neurolyse, voire même anticipée, avant une infiltration tumorale massive de l'espace rétropéritonéal médian, améliore l'efficacité notamment par une meilleure diffusion du produit neurolytique [195]. Ses effets secondaires (douleur, diarrhée, hypotension orthostatique) sont limités lorsqu'elle est réalisée par un « algoradiologue » interventionnel expérimenté. La plainte douloureuse lorsqu'elle persiste au-delà d'une approche large, concertée, avec un travail d'accompagnement vient rappeler les limites du système médical tout autant que la crise existentielle liée au cancer et particulièrement présente en fin de vie. Face à l'intrication somatopsychique, E. Ferragut rappelle la fonction capitale que peut jouer la douleur comme rempart contre une souffrance psychique encore plus intolérable, non élaborée et non verbalisée, la douleur ayant alors une réelle valeur protectrice du sujet [197]. La médiation corporelle par la relaxation peut faciliter chez certains patients la verbalisation et ouvrir à une approche psychothérapique. Lorsque la douleur est réfractaire et que la souffrance existentielle est majeure, la

question de la sédation peut se poser dans le cadre d'une réflexion collégiale et consensuelle [191].

b. Complications thromboemboliques :

Les traitements anticoagulants chez les cancéreux constituent une véritable problématique [198]. Pour les risques du traitement lui-même, le patient atteint d'un cancer est à la fois plus à risque thrombotique et hémorragique qu'un patient sans cancer. Alors, qu'il est sous traitement anticoagulant pour une pathologie thromboembolique, un patient avec cancer a deux à trois fois plus de risque de récidiver une thrombose et trois à six fois plus de risque d'avoir un événement hémorragique majeur qu'un patient sans cancer [199]. À l'arrêt du traitement anticoagulant, l'incidence cumulée à 12 mois de récurrence thromboembolique veineuse et de saignement chez les patients avec cancer est de 20,7 % (6,8 % chez les patients sans cancer) et 12,4 % (4,9 % chez les patients sans cancer), respectivement [200]. L'efficacité des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et des antivitamine K (AVK) dans le traitement initial des thromboses survenant dans un contexte de cancer a été démontré en terme de rapport bénéfice/risque sur la réduction de récurrence d'accidents thromboemboliques, par rapport au nombre d'accidents hémorragiques induits ou aggravés. Les HBPM apparaissent plus efficaces et mieux tolérées que les AVK, avec une réduction de l'incidence des événements hémorragiques majeurs et du taux de récurrence thromboembolique dans cinq des huit méta-analyses disponibles [200-207]. Les recommandations internationales de l'American College of Chest Physicians (ACCP) 2004 préconisent, en première intention, l'utilisation des HBPM pour le traitement initial d'une TVP (trois à six mois) chez un patient atteint de cancer (Grade 1A) [208]. Cependant, en pratique, les AVK restent majoritairement utilisés [209]. La durée optimale du traitement par AVK pour prévenir les récurrences chez les patients avec cancer est

encore débattue : elle est le plus souvent prolongée au-delà de six mois quand la maladie est évolutive, en raison du risque persistant de récurrence thrombotique. Cette recommandation est à pondérer avec le risque hémorragique individuel. Pour ces patients, il est recommandé de poursuivre l'anticoagulation au long cours ou jusqu'à guérison du cancer (Grade 1C) [208]. Dans tous les cas, la durée de traitement doit prendre en compte le rapport bénéfice/risque hémorragique du traitement par anticoagulant et la qualité de vie. A titre d'exemple, il est peu probable que les anticoagulants apportent un bénéfice à un patient ayant un cancer très évolué à haut risque hémorragique [198]. L'analyse des cinq études randomisées qui ont évalué l'influence des AVK sur la survie de malades atteints de cancer ne montre pas de différence de mortalité entre le groupe traité par AVK et le groupe témoin [210, 211]. Dans une revue systématique de la littérature consacrée à ce sujet, Smorenburg et al. ont sélectionné huit études évaluant les effets de l'héparine non fractionnée (HNF) sur la survie de malades atteints de cancer [212, 213]. Seules trois de ces études étaient des essais randomisés. L'essai rapporté par Lebeau et al. dans le cancer bronchique à petites cellules a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de la survie dans le groupe HNF. La survie médiane du groupe traité par HNF étant de 317 jours, significativement plus longue que celle du groupe témoin qui n'était que de 261. Les malades traités par l'héparine avaient également un meilleur taux de réponse complète après chimiothérapie [214, 215]. Par rapport aux AVK, les HBPM ont l'avantage de la simplicité d'utilisation et de l'absence de nécessité de surveiller l'activité thérapeutique dans le cas général : en raison de la prédictibilité de la biodisponibilité après injection sous-cutanée, la réponse anticoagulante n'est pas modifiée par le régime alimentaire ni par les médicaments associés. Par ailleurs, elles peuvent être administrées (voie sous-cutanée), même en cas de troubles digestifs. Les HBPM ont une action plus rapide

que les AVK, permettant une plus grande flexibilité, en cas d'interruption du traitement pour procédure invasive. En revanche, l'administration d'HBPM se fait par voie sous-cutanée alors que les AVK sont utilisables par voie orale. Cette administration peut se faire à domicile, par le patient ou une infirmière, avec une bonne tolérance et une faible incidence d'événements indésirables [216, 217]. Le suivi de l'anticoagulation est essentiel pour optimiser le rapport bénéfice/risque du traitement. Le seul moyen disponible pour mesurer l'activité anticoagulante d'une HBPM est la mesure de l'activité anti-Xa. Cependant, elle n'est prédictive ni du risque thrombotique ni du risque hémorragique [218]. La mesure de l'activité anti-Xa est réservée à la détection d'une accumulation dans les situations fréquemment associées à ce risque : insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml par minute), poids extrême (inférieur à 40 kg ou supérieur à 100 kg), âge très avancé, hémorragie et inefficacité thérapeutique. Elle peut également être proposée chez les patients avec chimiothérapies associées à un risque de thrombopénie. Dans tous les cas, avant d'initier un traitement par HBPM, la clairance de la créatinine doit être estimée selon la formule de Cockcroft, à partir d'un poids récent du patient et d'une mesure de la créatinine plasmatique récente, particulièrement au-delà de 75 ans. L'utilisation des HBPM est contre-indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml par minute). Elle est déconseillée à dose préventive dans l'insuffisance rénale sévère et à dose curative dans l'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de l'ordre de 30 à 60 ml par minute). Au cours du suivi, la clairance devra être estimée à nouveau en cas de déshydratation ou administration de traitement néphrotoxique. En France, seule la surveillance de la numération plaquettaire est recommandée systématiquement dans le cadre d'un traitement par HBPM. On s'assurera avant l'instauration du traitement de l'absence de thrombopénie par la

numération plaquettaire. Le risque d'une thrombopénie induite par l'héparine, potentiellement grave et susceptible de se manifester ou de se compliquer par la survenue de thromboses, est faible avec les HBPM. La surveillance de la numération plaquettaire doit être réalisée avant le début du traitement ou au plus tard dans les premières 24 heures. Ensuite, la fréquence recommandée est de deux fois par semaine pendant la durée du traitement, puis une fois par semaine au-delà d'un mois de traitement. Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) ou thrombopénie à un taux inférieur à 100 000 plaquettes par millimètre cube doit théoriquement faire évoquer le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine. La thrombo-cytopénie induite par la chimiothérapie se produit typiquement six à dix jours après l'administration de la chimiothérapie et dure pendant quelques jours avant restauration des plaquettes à leur taux normal. Le type et la dose de chimiothérapie ont un impact sur la sévérité de la thrombopénie et sur la durée nécessaire à la guérison. Moins fréquemment, les patients avec cancer peuvent aussi avoir une thrombocytopénie, en rapport avec d'autres médicaments ou en conséquence de leur cancer sous-jacent. Quand les patients ont une thrombopénie survenant après administration de la chimiothérapie, ils sont à risque hémorragique. La thrombopénie confère un risque de saignement, dont le risque dépend de la sévérité et de la durée de la thrombopénie. Quand le nombre de plaquettes chute sous 20 000 à 50 000, 10 000 à 20 000 et moins que 10 000 par microlitre, le risque de saignement majeur monte à environ 5 à 6 %, à 10 % et 20 à 40 %, respectivement. Le risque hémorragique dépend également du mécanisme de la thrombopénie et de la maladie causale. La surveillance de l'activité anticoagulante des AVK est assurée par la mesure de l'INR (International Normalized Ratio) [219]. Le meilleur rapport bénéfice/risque du traitement par AVK dans la pathologie veineuse thromboembolique a été observé avec des INR entre deux et trois. Les

recommandations préconisent un INR cible à 2,5 dans la maladie thromboembolique veineuse en général et chez le patient avec cancer en particulier [209]. L'importance du suivi de l'INR et du respect de l'INR cible sont rappelés dans l'étude prospective de Vucic N et al. où six mois après le début d'un traitement par AVK pour une TVP chez des patients avec cancer, le thrombus disparaissait plus fréquemment, chez les patients avec un INR plus élevé et moins souvent chez ceux avec un INR plus bas [220, 221].

c. Fatigue :

Symptôme très fréquent subjectif et désagréable, la fatigue est le plus souvent plurifactorielle : anémie, troubles métaboliques, déshydratation et/ou dénutrition, et toutes causes liées à des traitements, en particulier la chimiothérapie et la radiothérapie. Notons aussi l'influence d'une douleur mal soulagée, de l'anxiété ou d'un état dépressif et la part de l'immobilité et du déconditionnement physique. A chaque étiologie, une proposition. Parmi les traitements symptomatiques, retenons l'importance des stéroïdes en cure courte de 5 à 10 jours (0,5 à 1 mg/kg/jour de prednisone oral ou équivalent) et un possible développement dans cette indication du modafinil (Modiodal®), normalement réservé à la narcolepsie avec ou sans cataplexie et aux hypersomnies idiopathiques et du méthylphénidate (Ritaline®) indiqué dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans. Pour ce dernier, on peut commencer, sur ordonnance sécurisée, par 10 à 20 mg per os, le matin, chez le patient adulte atteint de cancer évolutif non terminal, (indice de performance de Karnofsky \geq 50%) se plaignant de fatigue quantifiée à 5 ou plus sur 10 à l'échelle numérique simple et sans traitement étiologique possible [222]. Nous proposons par ailleurs aux patients des mobilisations passives ou actives en fonction de leur état, des exercices physiques adaptés, avec ou sans aide technique, pour conserver une autonomie le plus

longtemps possible (gestes de la vie courante, exercices d'équilibre, marche...) des massages et parfois des séances de relaxation. Soutien et accompagnement font aussi partie des moyens à mettre en œuvre [190].

d. Symptômes neuropsychiques :

Pour les états confusionnels, surtout fréquents dans les cancers évolués, la démarche évaluative et étiologique est capitale permettant de corriger quand cela est possible les causes iatrogènes (opiacés, psychotropes, sevrage en benzodiazépine etc.) ou organiques (fécalome, globe vésical, sepsis, troubles biochimiques, métastases cérébrales, etc.). D'une manière générale, seule la confusion avec agitation justifiera d'un traitement symptomatique le plus souvent par un neuroleptique ou par une benzodiazépine si l'angoisse domine. L'halopéridol, peu sédatif, est souvent efficace même à petite dose 0.5 à 1 mg/8 à 12 heures per os, en SC ou en IV. En cas d'insuffisance, on utilisera le tiapride (Tiapridal® : 25, 50 ou 100 mg per os en SC ou IV toutes les 8 heures) ou la cyamémazine (Tercian® : 25, 50 ou 100 per os en SC ou IM toutes les 8 heures), l'un et l'autre moins sédatifs que la lévomépromazine (Nozinan® : 12, 25, 50 mg per os, en SC/8 heures ou en IM toutes les 8 heures). La lozapine (Loxapac®) est très efficace en urgence à raison de 25 à 50 mg per os, SC ou IV toutes les 8 heures. Les mouvements dépressifs (plutôt que de véritables états dépressifs) avec tristesse, perte de l'estime de soi et ralentissement psychomoteur existent en tant que symptômes de la phase constitutive du processus d'adaptation à la maladie. Tout comme l'anxiété, ils font partie du vécu normal d'une personne menacée par la maladie grave. La présence et le soutien apporté par les proches et les professionnels de la santé ainsi que l'approche corporelle par le toucher, les massages et la relaxation ne suffisent pas toujours, imposant alors l'usage d'anxiolytiques, principalement les benzodiazépines, l'hydroxyzine (Atarax®) ou le

méprobromate (Equanil®) et d'antidépresseurs. Sur ce dernier point, les auteurs soulignent l'intérêt des IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) et des IRSNA (... et de la noradrénaline) en première intention, à efficacité comparable aux imipraminiques pour une meilleure tolérance [223]. Chez le patient très angoissé, les neuroleptiques à propriété anxiolytique comme le tiapride (Tiapridal®) ou la cyamémazine (Tercian®) peuvent aussi être utilisés et sont particulièrement intéressants en ambulatoire. Le midazolam (Hypnovel®) est souvent utilisé en milieu hospitalier, notamment la nuit, en continu avec des posologies qui dépendent principalement de l'intensité de l'angoisse mais aussi de l'utilisation conjointe ou non d'autres psychotropes : le plus souvent entre 0,25 à 1 mg/h de midazolam par voie SC ou IV [190].

C. Indications [104]:

1. Cancer du pancréas résécable :

a. Références :

°Duodéno pancréatectomie céphalique pour tumeur de la tête du pancréas (niveau de la recommandation : grade A) ou spléno pancréatectomie gauche en cas de tumeur du corps ou de la queue (niveau de la recommandation : grade B) sans lymphadénectomie étendue.

°Chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de gemcitabine (1000 mg/m² en 30 min J1, J8, J15 ; J1 = J28) (niveau de la recommandation : grade A).

b. Options :

°Chimiothérapie adjuvante par 5-FU et acide folinique [31,32,59] (6 cycles selon le schéma FU/FOL de la Mayo Clinic) (niveau de la recommandation : grade A).

°Chimiothérapie adjuvante par 12 cycles de LV5FU2 simplifié en remplacement du FUFOL Mayo Clinic (niveau de la recommandation : avis d'experts).

°En cas de marge positive (résection R1 ou R2), une association radiochimiothérapie (50,4 gy avec 5-FU en perfusion continue ou capécitabine) peut se discuter après une phase de chimiothérapie (gemcitabine ou 5-FU/AF) (niveau de la recommandation : avis d'expert).

2. Cancer du pancréas localement avancé (non métastatique et non résécable) :

a. Références :

°Chimiothérapie comme pour les cancers du pancréas métastatiques (niveau de la recommandation : grade A).

b. Options :

°En cas d'ictère, double dérivation chirurgicale ou endoprothèse(s) biliaire métallique. Pour les patients avec une estimation de durée de vie supérieure ou égale à 6 mois (absence de métastase viscérale et absence de carcinose) une double

dérivation chirurgicale (avec une éventuelle alcoolisation coeliaque à visée antalgique) peut être discutée. Pour les patients avec une estimation de durée de vie inférieure à 6 mois, un traitement endoscopique des obstructions biliaire ou duodénale par prothèse(s) métallique(s) est préférable (avis d'expert).

° Association de gemcitabine avec un sel de platine (GEMOX ou gemcitabine-cisplatine) pour les patients avec un indice de performance 0, dans le but de discuter d'une résection secondaire quand tumeur border line.

° Chimiothérapie suivie d'association radiochimiothérapie (dose entre 50 et 60 Gy en association avec du 5FU) en l'absence de progression sous chimiothérapie [60,15] (niveau de la recommandation : grade C).

3. Cancer du pancréas métastatique :

a. Références :

α.Première ligne :

° FOLFIRINOX : association d'oxaliplatine (85 mg/m²), d'irinotécan (180 mg/m², d'acide folinique (400 mg/ m²) et de 5FU bolus (400 mg/ m²) suivie de 5FU en perfusion continue sur 46h (2,4g/m²). Ce traitement doit être réservé aux patients OMS 0 ou 1, sans pathologie coronarienne et ayant une bilirubine normale ou subnormale (< 1,5 fois la normale) : (niveau de la recommandation : grade A).

° Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4 (schéma de Burris) (niveau de la recommandation : grade A).

° Gemcitabine 1000 mg/m² en 30 minutes à J1 une fois par semaine et erlotinib (100 mg par jour) (niveau de la recommandation : grade B).

° Pas de chimiothérapie et traitement symptomatique si le patient est âgé ou en mauvais état général (OMS 3-4) (niveau de la recommandation : grade C).

β.Deuxième ligne :

°Pas de traitements de référence.

b. Options :

α.Première ligne :

°Gemcitabine en monothérapie (1500 mg/m² 3 semaines sur 4 avec un rythme d'administration de 10 mg/m²/minute (FDR ou Fixed Dose Rate= schéma de Tempo) [49,64], en étant vigilant sur l'hémato-toxicité (niveau de la recommandation : avis d'expert).

β.Deuxième ligne :

°Chimiothérapie par une association d'acide folinique, de 5FU et sel de platine : OFF : (niveau de la recommandation : grade B)

°FOLFOX (niveau de la recommandation : avis d'expert)

°LV5FU-cisplatine (niveau de la recommandation : avis d'expert).

IX. SURVEILLANCE:

• Après traitement à visée curative (résection chirurgicale):

Ø Examen clinique tous les 3 à 6 mois.

Ø Les examens paracliniques (échographie abdominale + radio de thorax ou scanner thoracoabdominopelvien, bilan biologique dont dosage du CA19.9) seront demandés soit en fonction des symptômes, soit systématiquement tous les 6 mois (pas de consensus)

• Après traitement palliatif :

Ø Les examens paracliniques seront demandés en fonction des symptômes ou selon les protocoles dans les essais thérapeutiques et/ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie [104].

ETUDE PRATIQUE

I. Objectif :

L'objectif de ce travail est d'étudier les facteurs de risque, les moyens diagnostiques, les démarches thérapeutiques ainsi que les aspects évolutifs du cancer du pancréas exocrine au sein des services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès à travers une étude rétrospective analysant tous les dossiers disponibles sur une période de cinq ans allant du mois janvier 2011 jusqu'au mois décembre 2015.

II. Patients et méthodes :

Pour la réalisation de ce travail, on s'est basé sur le registre du service de chirurgie viscérale et celui du service d'oncologie médicale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès.

Le tableau suivant présente les critères d'inclusion et les critères d'exclusion :

Tableau 5: Les critères d'inclusion et d'exclusion lors de la sélection des patients.

Les critères d'inclusion	Les critères d'exclusion
Tout patient présenté aux formations sanitaires pour diagnostic pendant la période étalée de l'an 2011 jusqu'à la fin de l'an 2015.	Tout patient se présentant aux formations sanitaires hors la période déjà citée.
Les patients qui sont porteurs d'un cancer du pancréas exocrine.	Tout patient porteur de tumeur du pancréas endocrine ou d'autre tumeur digestive ou extradigestive.
Les patients âgés de plus de 16 ans.	On a exclu l'étude du cancer du pancréas exocrine chez les enfants les nourrissons et les nouveau-nés.
Les patients chez qui une preuve histologique a été conçue.	Tout patient n'ayant pas eu de preuve histologique.

Le recueil des informations a été réalisé au moyen d'une fiche d'exploitation standardisée anonyme (Figure 41), les données recueillies ont été ensuite codées, saisies à l'aide du logiciel Excel Microsoft Office, puis validées pour être analysées par le logiciel Epi info version 7.

Informations personnelles & Antécédents

§ Nom :

§ Prénom :

§ Sexe : M F

§ Age :

§ Profession :

§ Région :

§ Antécédents Personnels :

 Médicaux : Diabète Obésité HTA

 Hépatite virale Syndrome métabolique

 Ulcère GD Maladies parodontales

 Pancréatite chronique Allergie

 Cancers

 Toxique : Alcool Tabac Cannabisme

 Chirurgicaux : Cholécystectomie

 Autres :

 Gynéco-obstétricaux

§ Antécédents Familiaux :

 Diabète Cancers Pancréatite chronique

La symptomatologie

Le début :

Epigastralgie Ictère AEG Amaigrissement

Dépression TVP Dlr osseuse

Vomissements Ballonnement abdominal

Autres :

Examens

§ Cliniques :

- EG : IMC :.....
- OMS :.....
- Karnofsky :.....
- Masse épigastrique
- Ictère
- Plis de dénutrition
- APD
- Sensibilité
- Hépatomégalie
- Autres :.....

§ Radiologie :

Résultat(+)

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Echographie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TDM thoraco-abdomino-pelvienne | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Echo-endoscopie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| IRM | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Angio IRM | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Laparoscopie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autres : | | |

§ Biologiques :

Résultat(+)

- | | | |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Bilirubinémie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| NFS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Glycémie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Syndrome inflammatoire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Albumine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Les marqueurs tumoraux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ACE | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CA 19-9 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Autres :.....

§ Preuve histologique

Après biopsie

Date :

Origine du prélèvement :

Ganglion

Nodule de carcinose

Métastase hépatique

Pancréatique

Après chirurgie

Date :

Type d'intervention :

Résultat :

.....

Traitement

§ Stade de la tumeur :

0

IA

IB

IIA

IIB

III

IV Métastases.....

§ La résecabilité :

Résécable

Borderline

Non résécable

§ Drainage biliaire préopératoire (tumeur résécable)

§ Traitement néoadjuvant : (Borderline) Chimiothérapie/Radiothérapie néoadjuvantes

Protocole.....

Nombre de cures

Réponse :

Régression

Stabilisation

Progression

Effets indésirables

§ Chirurgie : (résécable, borderline devenant résécable)

○ Résection

DPC

Pancréatectomie totale

SPG

○ Reconstruction (anastomose)

Pancréatico gastrique

Pancréatico jéjunale

○ Conservation pylorique

○ Curage ganglionnaire

Standard

Lymphadénectomie étendue

§ Traitement adjuvant :

○ Chimiothérapie/Radiothérapie :

Protocoles.....

Nombre de cures.....

Réponse :

Complète

Partielle

Stabilisation

Progression

Ø Intervalle de progression.....

Effets indésirables

§ Traitement palliatif :(tumeur non résécable ou borderline devenant non résécable)

○ Chimiothérapie palliative :

 ü Chimiothérapie de 1^{ère} ligne

 Protocole.....

 Nombre de cure.....

 Réponse (+)

 Effets indésirables.....

 ü Chimiothérapie 2^{ème} ligne

 Protocole.....

 Nombre de cure.....

 Réponse (+)

 Effets indésirables

○ Chirurgie (réponse) :

 Ictère

 Sténose duodénale

○ Alcoolisation du plexus coélique

 Chirurgicale

 Radiologique

○ Endoscopie :

 Prothèse plastique

 Prothèse métallique

 Réponse (+)

 Ictère

 Sténose duodénale

○ Médicale : Réponse+

Antalgiques (paracétamol, AINS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dérivés morphiniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corticothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magnésium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiémétiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antidépresseurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anticoagulants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minoxidil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres:.....		

Survie

Trt radical : tumeur résécable

Trt palliatif : tumeur non résécable

Figure 41 : Fiche d'exploitation

III .Résultats :

A. Epidémiologie :

1. Incidence

Notre série a comporté Cinquante cinq (55) malades dont l'évolution au fil des années, était d'allure crescendo, débutant de 7 malades en 2011 arrivant jusqu'à 14 malades en 2015 (Figure 42) :

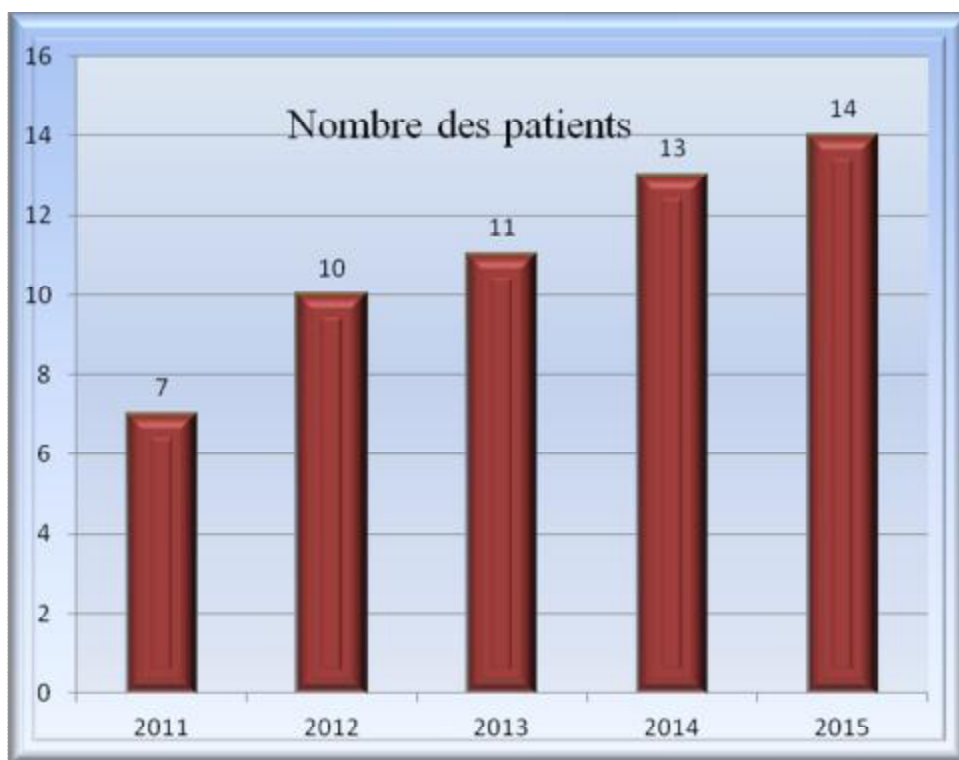


Figure 42 : L'évolution des nombres des patients de l'an 2011 à l'an2015.

2. Répartition selon le sexe :

L'étude a trouvé que les patients ayant un cancer du pancréas exocrine étaient en majeure partie des hommes (78,18%) alors que les femmes ne présentaient que 21,81% de l'ensemble de tous les malades (Figure 43).

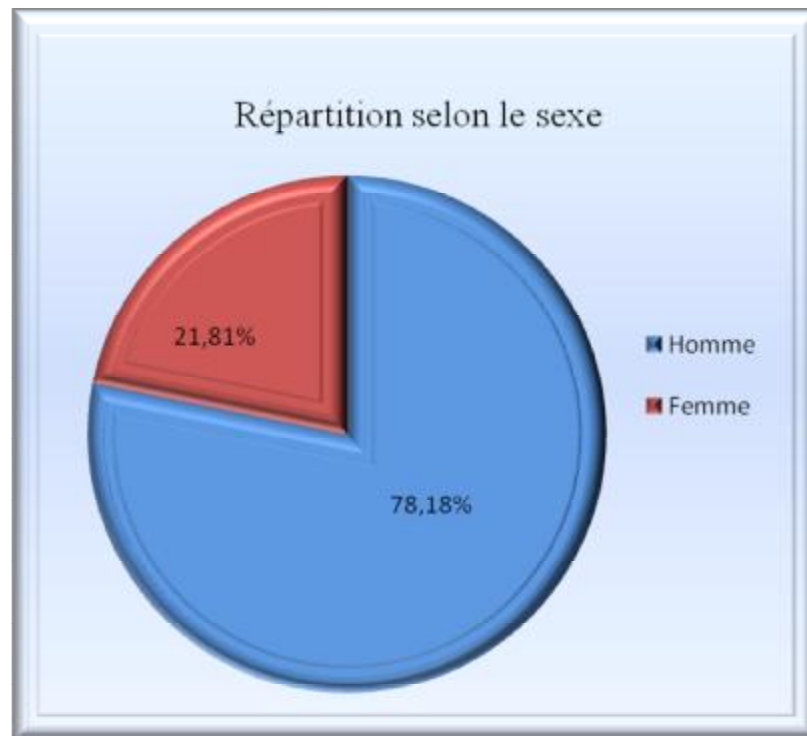


Figure 43 : Répartition des patients en fonction du sexe.

3. Répartition selon les tranches d'âge :

La moyenne d'âge des patients de cette étude était de 60,35 ans avec 38 ans comme âge minimal et 89 ans au maximum. La majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de [50-60] ans soit 45,45% des malades (figure 44).

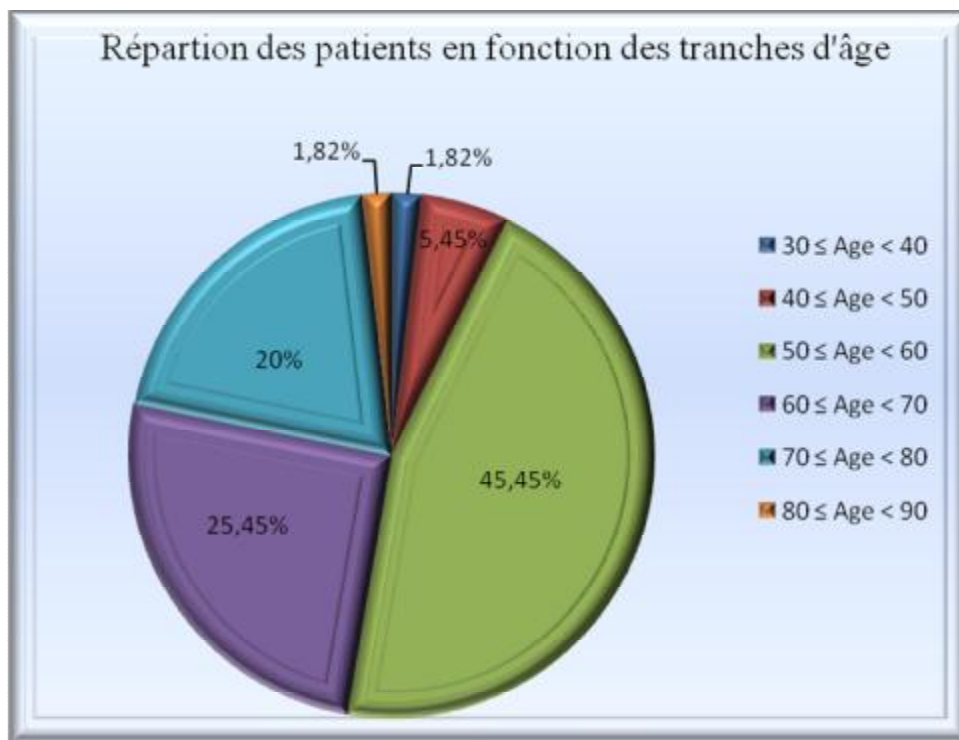


Figure 44 : Répartition des patients en fonction de l'âge.

4. Répartition selon le sexe et l'âge

Les malades de sexe masculin avaient tendance à avoir la maladie plus précocement : 53,48% entre 50 et 60 ans, 23,25% entre 60 et 70 ans et 13,95% entre 70 et 80 ans (figure 45).

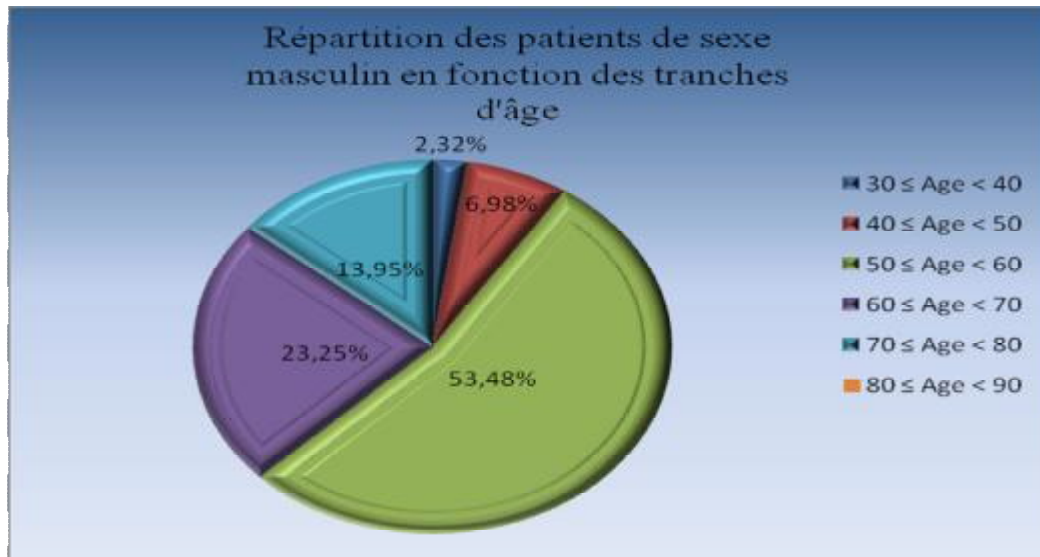


Figure 45 : La répartition des patients de sexe masculin selon l'âge.

Tandis que les femmes présentaient majoritairement le cancer du pancréas à un âge plus avancé : 41,67 entre 70 et 80 ans, 33,33% entre 60 et 70 ans, 16,66% entre 50 et 60 ans et seulement 8,33% entre 80 et 90 ans (figure 46).

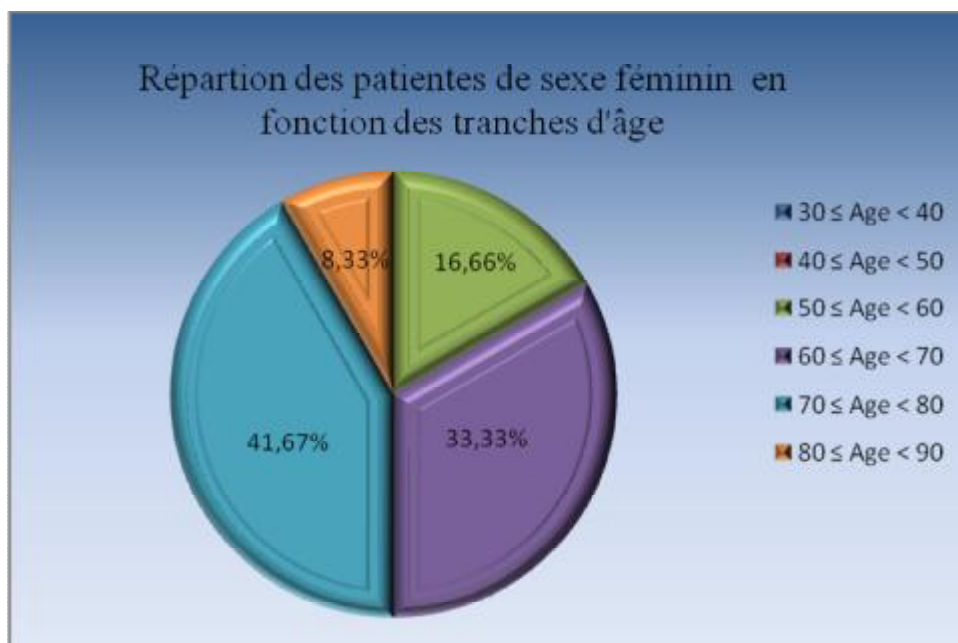


Figure 46 : Présentation des patients à sexe féminin selon les tranches d'âge.

5. L'exposition aux facteurs de risque :

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. 9,1% des patients avaient une surcharge pondérale. Le cannabisme était présent chez 7,27% des patients. Seulement 1,82% des malades avaient des antécédents familiaux. Enfin aucun des facteurs de risque connus ou cités n'a été retrouvé chez 45,45% des patients (figure 47).

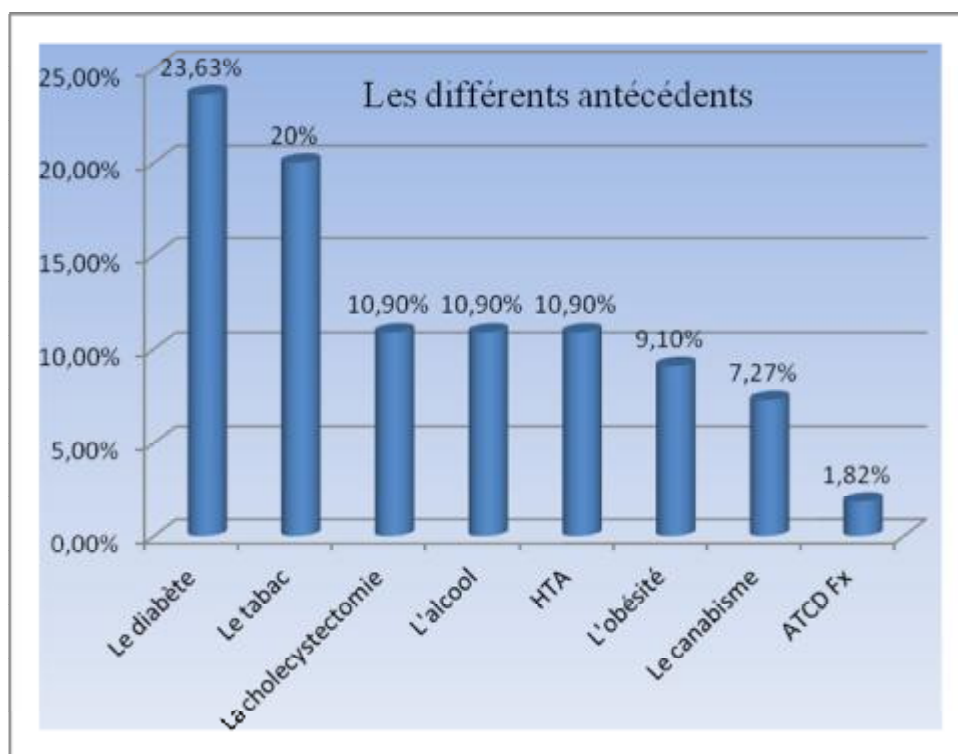


Figure 47 : La répartition des différents antécédents pathologiques.

* HTA : hypertension artérielle

Dans notre étude, le tabac, l'alcool et le cannabisme étaient tous des facteurs de risque proprement masculins. Les autres facteurs étaient répartis d'une manière variable (Figure 48) :

°Le diabète était un facteur de risque plus fréquent chez les malades de sexe féminin (41,66%) alors qu'il n'était présent que chez 18,60% des hommes atteints du cancer du pancréas.

°L'obésité était un facteur de risque plus fréquent chez les femmes (25%) que chez les hommes (4,65%).

°La cholécystectomie était un facteur de risque à prédominance féminine (25%) et seulement 6,98% des hommes avaient un antécédent de cholécystectomie.

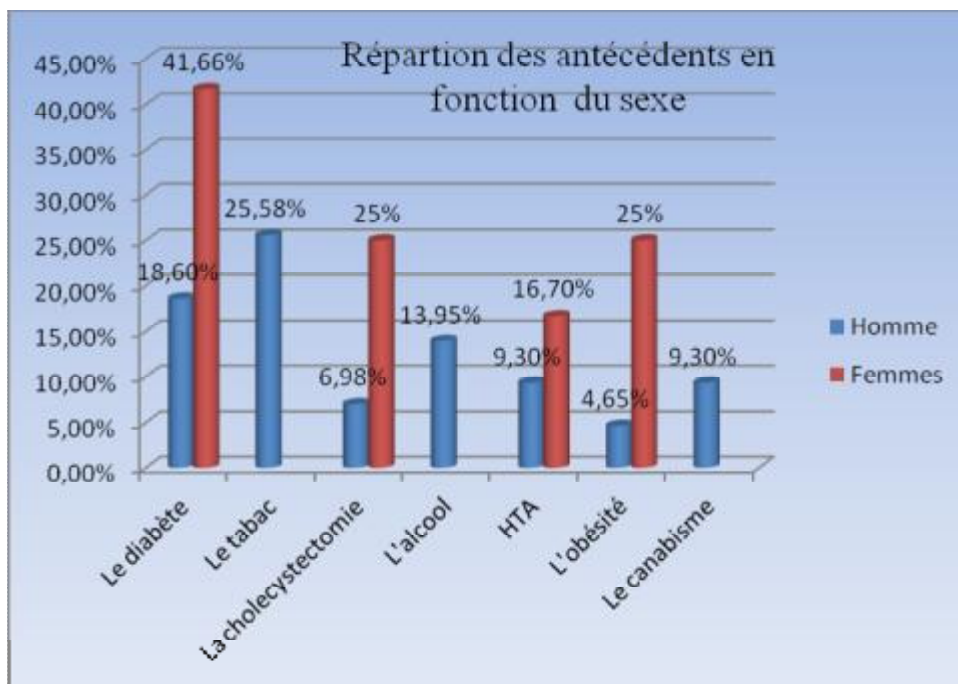


Figure 48 : La répartition des facteurs de risque en fonction du sexe.

B. DIAGNOSTIQUE POSITIF

1. Les motifs de consultation

Les symptômes cliniques étaient multiples mais dominés par l'AEG (72,7%), l'amaigrissement (69,1%), les épigastralgies (65,45%), l'ictère (54,54%) ou encore les vomissements (18,18%). Ainsi, 71% des malades présentaient au moins trois parmi les quatre symptômes suivants : l'AEG, l'amaigrissement, les épigastralgies, ou encore l'ictère (figure 49).

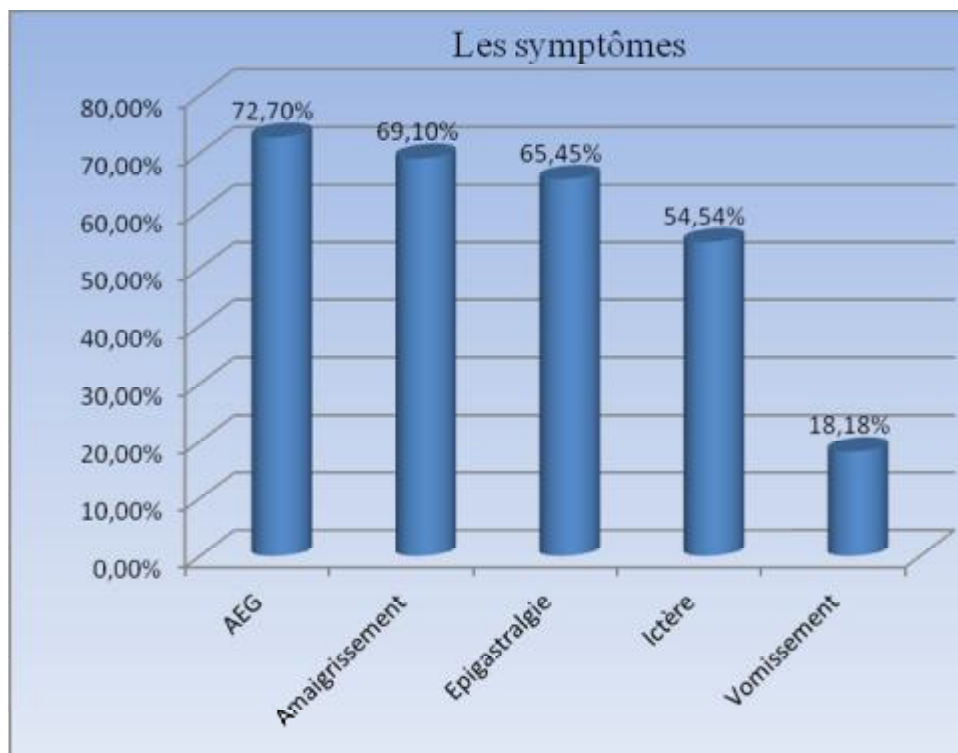


Figure 49 : Les symptômes les plus rapportés par les patients

Autre signes étaient aussi présents mais moins fréquemment (tableau 6) :

Tableau 6 : Autres symptômes cliniques moins fréquents.

Symptômes	Fréquence
Ascite	5,45%
Douleur osseuse	1,82%
OMI	1,82%
Douleur de l'HDT	5,45%
Constipation	1,82%
Douleur abdominale	3,64%
Cachexie	1,82%
Asthénie profonde	5,45%
Hématémèse	1,82%
Méléna	1,82%
Douleur périombilicale	3,63%
Stéatorrhée	1,82%
Masse thyroïdienne	1,82%
Ballonnement abdominal	1,82%
Brûlure mictionnelle	1,82%
Lombalgies	1,82%
Colique hépatique	1,82%
Diarrhée	1,82%

OMI : œdème des membres inférieurs HCD : l'hypocondre droit

2 . L'examen clinique :

A l'examen clinique, 18 .18% des patients avaient un état général altéré avec un OMS entre II et IV. Les autres signes retrouvés chez nos patients sont présentés dans la figure 50.

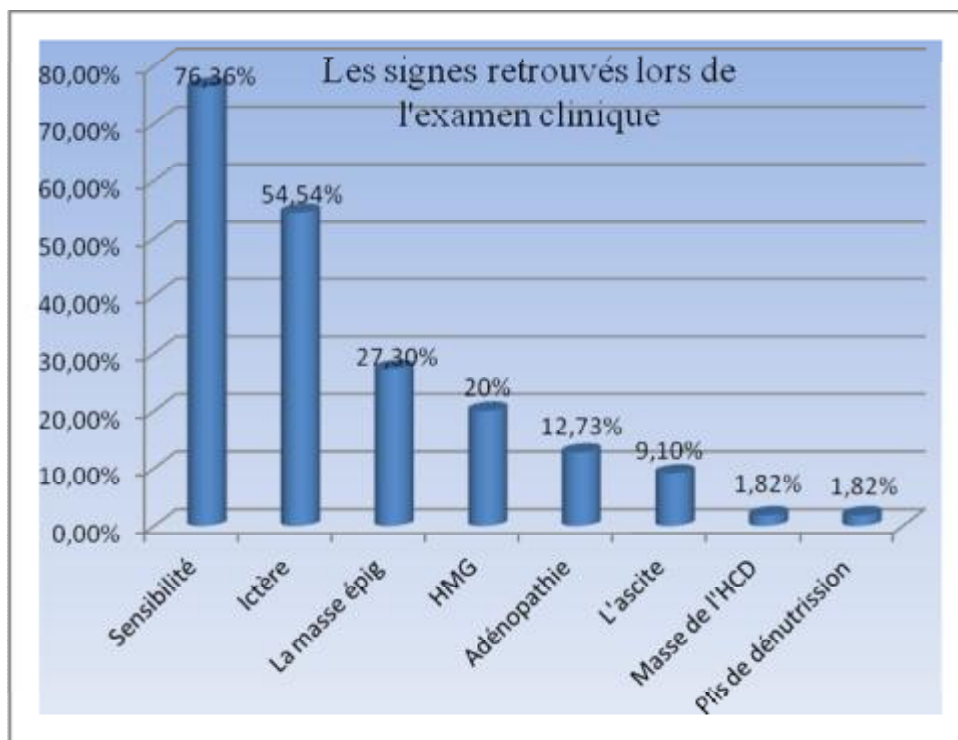


Figure 50 : Les différents signes physiques retrouvés chez les patients.

HMG : L'hépatomégalie APD : Adénopathie HCD : L'hypocondre droit

3. L'examen biologique

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique de base, comprenant une bilirubinémie, une NFS, une glycémie à jeun, un bilan inflammatoire et une protidémie (albuminémie), dont les résultats sont schématisés dans la figure 51.

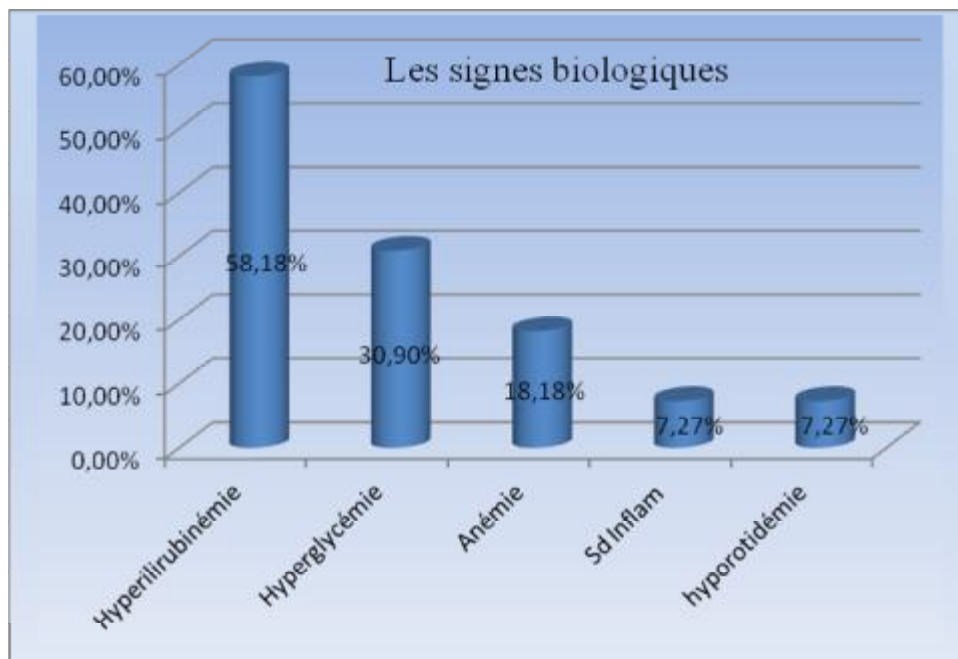


Figure 51 : les différents examens biologiques réalisés et leurs taux d'altération.

NFS : Numération formule sanguine ; CRP : C réactive protéine ; VS : vitesse de sédimentation

Par ailleurs les marqueurs tumoraux n'ont pas été réalisés systématiquement. 45 patients ont bénéficié d'un dosage du CA 19.9 qui était augmenté chez 34 malades. L'ACE, réalisé chez 41 malades, était élevé chez 28 malades.

4. Bilan radiologique :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une succession logique d'examen radiologiques commençant par l'échographie suivie d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Cette succession était pour la majeure partie (96,36%) largement suffisante pour orienter le diagnostic ainsi 70,91% des tumeurs ont été diagnostiquées à l'aide seulement de l'échographie et 25,45% des cas nécessitaient un complément par un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour établir le

diagnostic. Dans 3,64% des cas, on avait recours à l'échoendoscopie (1,82%) et à l'angiIRM (1,82%) afin de poser le diagnostic du cancer du pancréas.

5. L'examen anatomo-pathologique

° L'examen histologique était réalisé soit à la suite :

* D'une biopsie : La biopsie était à l'origine de 69,1% des prélèvements analysés. L'origine de la biopsie était variable et même multiple (figure 52 a). Les biopsies réalisées étaient en majeure partie d'origine pancréatique 60,52%. Les métastases hépatiques étaient la source de 52,63% des biopsies. Les nodules de carcinose, les nodules sus-claviculaires et les adénopathies ont été moins fréquemment des sources des biopsies et représentaient respectivement : 7,89% ; 5,26% ; et 2,63%.

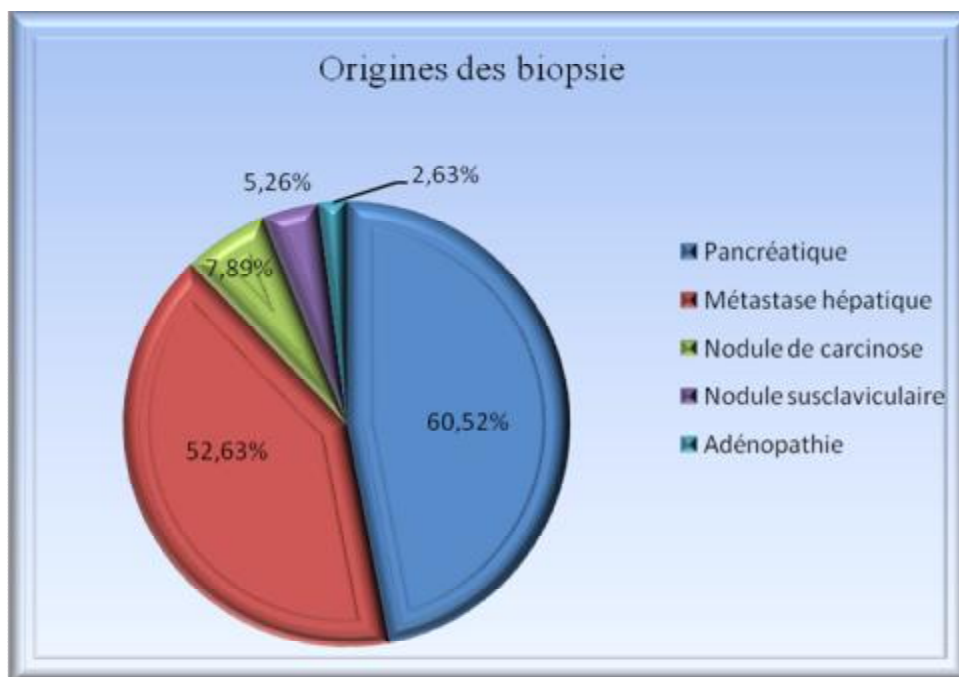


Figure 52a : L'origine des différents prélèvements sujets d'une étude histologique.

* D'une résection tumorale: L'examen histologique était réalisé sur un prélèvement issu d'une résection tumorale dans 29,1% des cas. La résection tumorale a différé selon le type d'intervention (figure 52 b) : Une DPC dans 62,5%, une pancréatectomie totale et une SPG (spléno pancréatectomie globale) dans 18,75% des cas chacune.

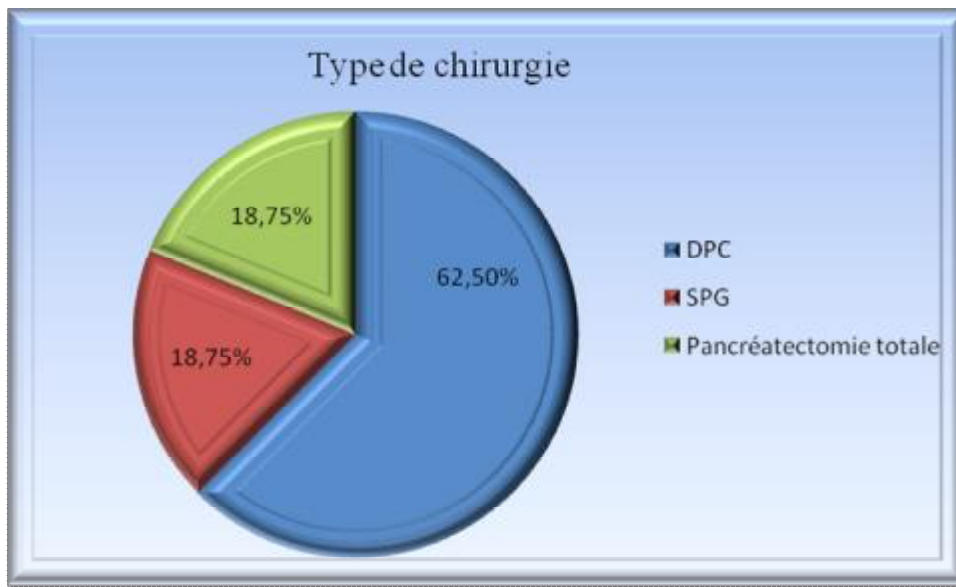


Figure 52b : Les méthodes chirurgicales aboutissant aux prélèvements histologiques.

DPC : La duodéno pancréatectomie totale SPG : La spléno pancréatectomie gauche.

*Ou même à l'occasion d'une laparotomie exploratrice: Réalisée une seule fois soit 1,82% des cas.

° Les tumeurs du pancréas retrouvées dans cette étude (figure 53) étaient en majeure partie des adénocarcinomes (90,91% des tumeurs). Ces adénocarcinomes étaient répartis en adénocarcinomes peu différenciés (45,45%), adénocarcinomes moyennement différenciés (29,1%), adénocarcinomes bien différenciés (16,36%), adénocarcinome canalaire et mucineux (1,82%) et adénocarcinome à petites cellules (1,82%). Les autres types histologiques notamment le léiomyosarcome, le carcinome non différencié CGOL (cellules géoclastes like), et le cystadénocarcinome mucineux représentaient 1,82% chacun.

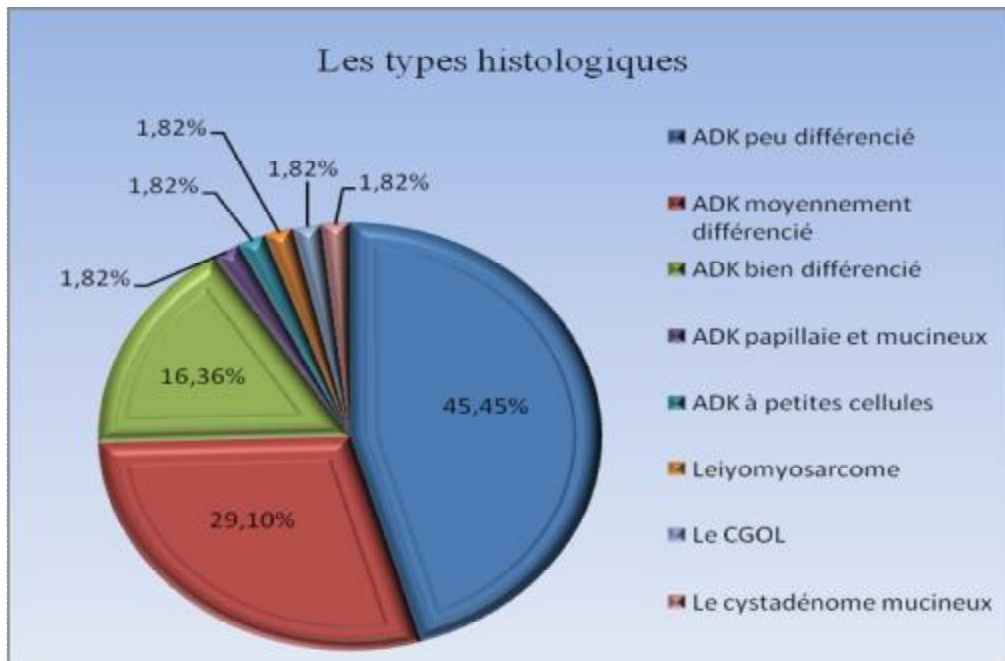


Figure 53 : Les différents types histologiques de l'ensemble des tumeurs étudiées.

ADK : adénocarcinome CGOL : cellules géoclastes like.

6. La stadification :

Chaque tumeur était classée selon la classification TNM (figure 54). Les tumeurs retrouvées chez les malades étaient en majeure partie des stades IV (47,27% des cas). Les autres stades étaient moins fréquents : stade III (32,73%), stade IIB (10,91%), stade IIA représente (7,27%) et IB (1,82%). Aucune tumeur n'a été classée IA dans notre étude.

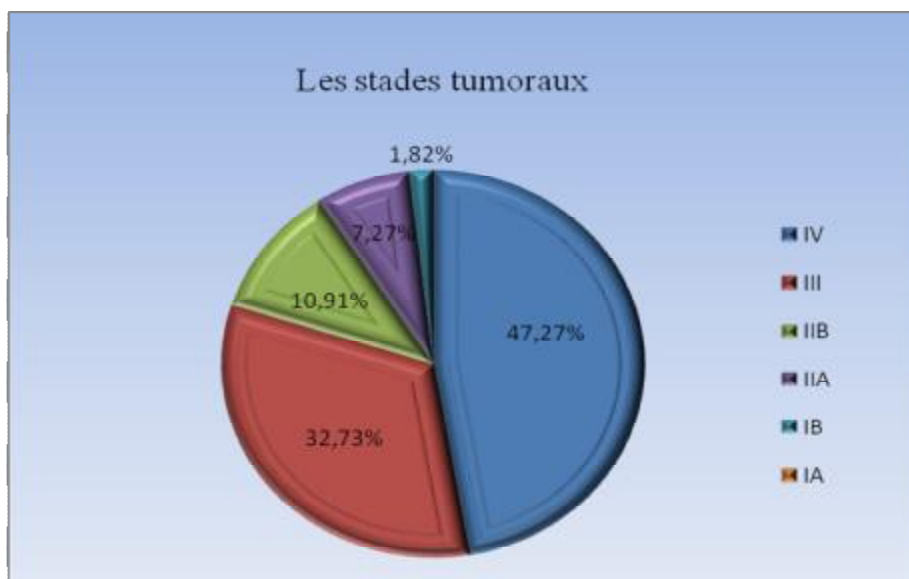


Figure 54 : la représentation des différents stades tumoraux.

C. TRAITEMENTS :

1. Résécabilité :

Les patients avec des tumeurs non résecables représentaient la majeure partie (47,27%). Les tumeurs borderline étaient 32,72% des cas. Finalement les tumeurs résecables ne présentaient que 20% de l'ensemble des tumeurs étudiées (figure 55).

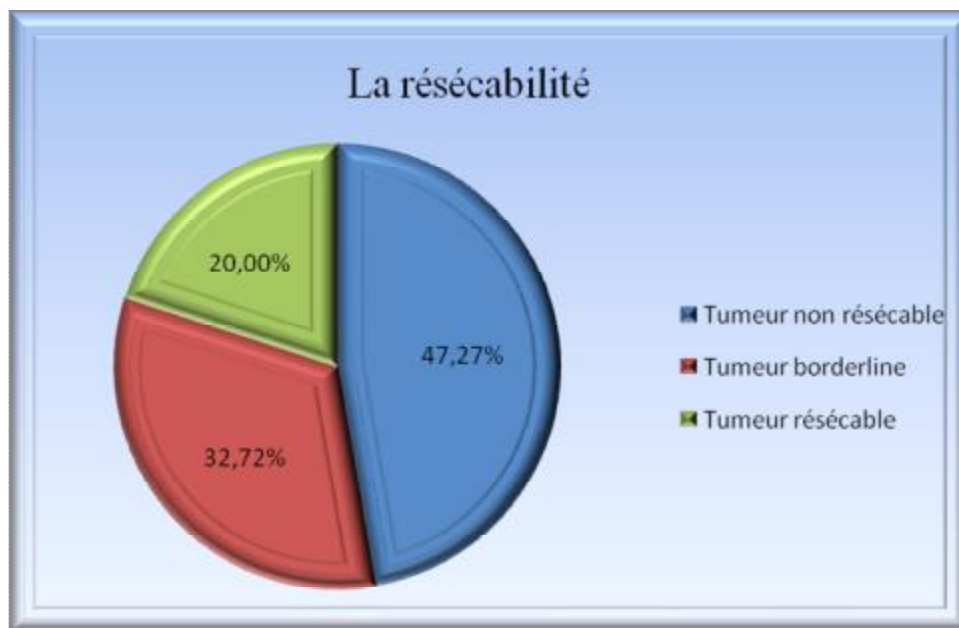


Figure 55 : Les taux de résecabilité tumorale.

2 . Traitement chirurgical :

a. A visée curatif :

°Opérabilité / Résécabilité

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

Non résecables : Aucune chirurgie dans le but curatif n'a été réalisée (47,27% des malades étudiés).

Borderline : chez les malades ayant des tumeurs dites borderline (32,72%), une réévaluation de la résecabilité tumorale était nécessaire après un traitement néoadjuvant. Parmi ces patients, six (soit 10,91%) ont été reclassés en malades ayant des tumeurs résecables.

Résécables : ce groupe rassemble des patients ayant des tumeurs d'emblée résécables (20%) et des patients ayant des tumeurs borderlines reclassées résécables après un traitement néoadjuvant (10,91%). Tous ces patients étaient opérables sauf un seul malade qui avait une tumeur résécable mais il n'était pas opérable.

°Types de résection

La DPC a été réalisée dans 62,50% des cas (soit chez 10 malades), la SPG et la pancréatectomie totale dans 18,75% chacune (soit 3 malade chacune).

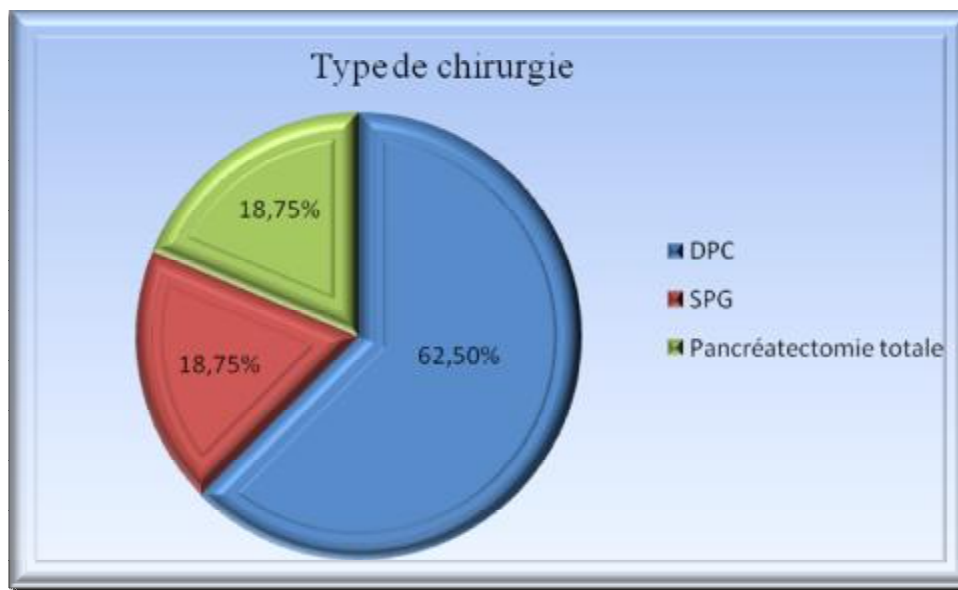


Figure 56: Les différentes méthodes chirurgicales utilisées pour résection tumorale.

DPC : La duodéno pancréatectomie totale SPG : La spléno pancréatectomie gauche.

°La conservation pylorique :

Aucun de nos malades n'a eu une conservation pylorique.

°Le curage ganglionnaire :

Tous les malades traités par chirurgie ont eu un curage ganglionnaire, dont la majeure partie des cas était un curage standard (87,5%) alors que 12,5% (soit 2 malades) ont bénéficié d'une lymphadénectomie étendue.

b. A visée palliative

Dans notre étude, 9,1% des patients ont reçu une chirurgie palliative : 3,64% (soit 2 patients) dans le cadre du traitement de la sténose duodénale et 5,45% (soit 3 patients) dans le cadre de l'alcoolisation chirurgicale du plexus coeliaque.

3 . La chimiothérapie/ La radiothérapie

a. Traitement adjuvant :

Tous les malades opérés, à l'exception d'un malade décédé en post-opératoire, ont reçu un traitement adjuvant dont les différents protocoles sont présentés par la figure 57.

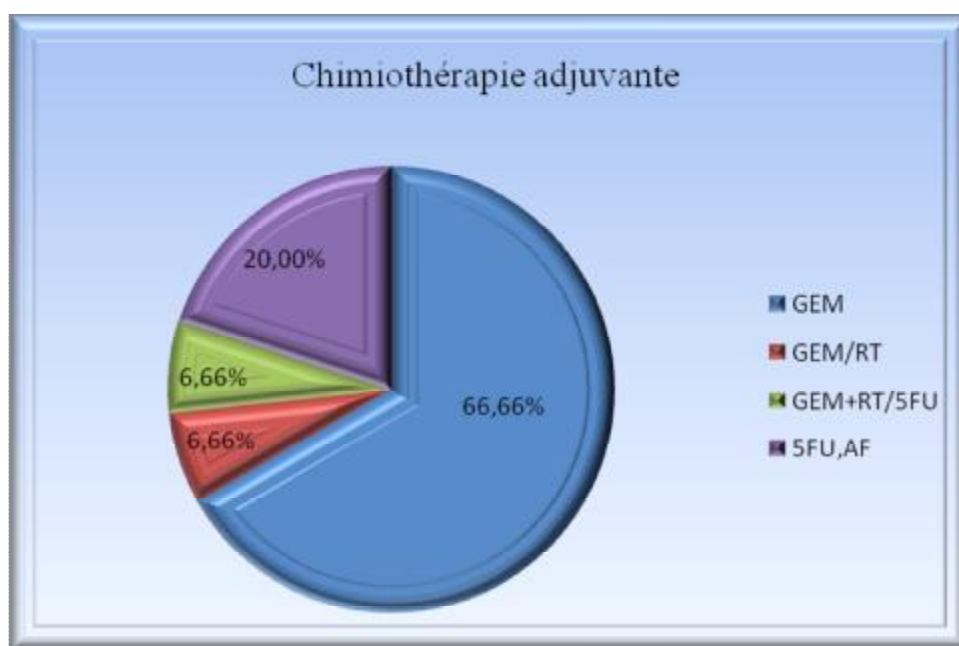


Figure 57 : Les différents protocoles de chimiothérapie/chimioradiothérapie adjuvante.

AF : Acide folinique

5FU : 5 Fluorouracil

GEM :Gemctabine

RT :

Radiothérapie.

Le tableau 7a représente chaque protocole de chimiothérapie ou de chimioradiothérapie utilisées dans le cadre adjuvant ainsi que leurs résultats :

Tableau 7a : Les différents protocoles de chimiothérapie ou de radiochimio-thérapie utilisés dans le traitement adjuvant.

Traitement	Protocole	Nombre de patients	%	Effets indésirables	Résultats
GEM	1000mg/m ² J1,J8,J14 3 semaines sur 4 pendant 6 cycles.	10 patients	66,66%	-Vomissement grade I et II. -Neutropénie grade I et II. - Mucite grade I et II.	10% des patients (1patients) a présenté une rémission complète. 30% ont présenté une stabilisation puis une progression. 60% ont présenté une progression.
GEM+RT	Gemcitabine 1000mg/m ² J1,J8,J14 3 semaines sur4 pendant 2cycles puis une radiothérapie continue 50,4 Gy avec gemcitabine hebdomadaire pendant les 5semaines de radiothérapie.	1 patient	6,66%	-Vomissement grade II -Neutropénie grade II	Une stabilisation puis progression.

GEM+RT/ 5FU	Gemcitabine 1000 mg / m ² IV pendant 30 min par semaine pendant 3 semaines puis une chimioradiothérapie simultanées après 1-2 semaines du traitement par la gemcitabine: 5fluoro-uracil (FU) 250 mg/ m ² / jour perfusion continue pendant l'irradiation : Radiothérapie 1,8 Gy / jour pour un total de 50,4 Gy; puis 3-5 semaines après radio-chimiothérapie: gemcitabine 1000 mg / m ² IV pendant 30 min par semaine; tous les 28 jours pendant trois cycles.	1 patient	6,66%	-Neutropénie grade II (neutropénie fébrile). -Vomissement grade II. -Diarrhées.	Chimiothérapie délétère: arrêt du traitement.
5FU,AF	Schéma de Mayo	3patients	20%	-Mucite grade I et II. -Diarrhée.	33,33% des patients (1 patient) a présenté une rémission complète. 66,66% des patients (2 patients) ont présenté une progression.
5FU,RT	-	-	-	-	-

GEM : Gemcitabine

5FU : 5 Fluorouracil

AF : Acide folinique

RT :

Radiothérapie

Les effets indésirables rapportés par les patients ayant des tumeurs résécables traités par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitantes, leurs grades ainsi que le nombre des patients qu'ils les ont présentés sont mentionnés dans le tableau 7b:

Tableau 7b : les effets indésirables rapportés par les patients traités par les différents protocoles.

Protocole	Effet indésirable	Grade (OMS)	Nombre de patient
GEM	Vomissement	Grade I et II.	2
		Grade I et II	2
	Neutropénie Mucite	Grade I et II	2
GEM/RT	Vomissement	Grade II	1
	Neutropénie	Grade II	1
GEM/5FU+RT	Neutropénie Vomissements Diarrhée	Grade II Grade II	1
5FU+AF	Mucite	Grade I et II.	2
	Diarrhée.		1

b. Traitement néoadjuvant :

Le nombre des malades ayant reçu un traitement néoadjuvant était de l'ordre de 16 malades (29,1 % de l'ensemble des cas étudiés) (figure 58). La Gemcitabine en monothérapie a été utilisée chez 43,55% des patients. Un quart des patients a reçu le 5FU en association à la radiothérapie. La Gemcitabine suivie d'une radiochimiothérapie utilisant le 5 FU en association à la radiothérapie a été utilisée chez 18,75% des patients. Finalement, la Gemcitabine a été utilisée en association avec un sel de platine dans 12,5% des cas.

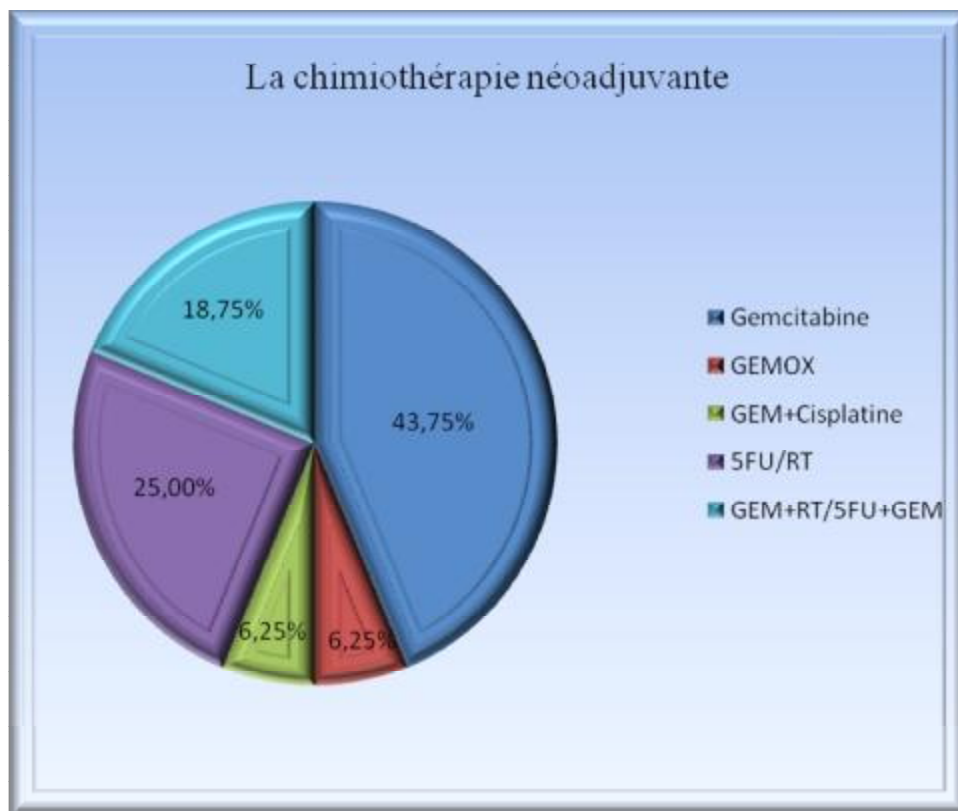


Figure 58 : Les différents protocoles utilisés dans le cadre d'une chimiothérapie néoadjuvante.

AF : acide folinique 5FU : 5fluorouracil GEMOX : Gemcitabine +Oxaliplatine
RT : Radiothérapie

Le tableau 8 présente les différents effets indésirables liés à chaque protocole :

Tableau 8 : les effets indésirables rapportés par les patients traités par chimiothérapie dans le cadre néoadjuvant.

Le protocole	Effet indésirable	Grade(OMS)	Nombre de patients
GEM	Neutropénie	I et II	2
GEM + Oxaliplatine	Diarrhée	-	1
GEM +Cisplatine	-	-	-
GEM+RT/5FU+GEM	Vomissements	I et II	2
	Neutropénie	I	1
5FU/RT	Mucite	I et II	2
	Diarrhée	-	1

GEM : Gemcitabine 5FU : 5 Fluorouracil RT :Radiothérapie

16 patients ont reçu une chimiothérapie ou une chimioradiothérapie néoadjuvantes dans le but de rendre leurs tumeurs résécables, mais seulement 5 patients (soit 31,25 des patients ayant eu un traitement néoadjuvant) ont présenté une régression tumorale permettant ainsi de reclasser leurs tumeurs en résécables. Alors que 11 patients (soit 68,75% des patients traités dans ce cadre) ont été reclassés en patients ayant des tumeurs non résécables.

c. Traitement palliatif :

Les patients ayant des tumeurs non résécables ont reçu une chimiothérapie palliative pour améliorer la qualité de vie et allonger la survie. Leur pourcentage était de 60% des patients (soit 33 patients) à savoir que 4 patients de notre série porteurs de tumeurs non résécables ont été perdus de vue.

Les patients de notre étude ayant des tumeurs non résécables ont reçu une chimiothérapie palliative dite de première ligne (n'ayant pas été précédée par un autre traitement) et leur pourcentage était de 60% comme déjà suscité.

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

Dans notre étude, 75,75% des patients traités par chimiothérapie palliative ont présenté -malgré la chimiothérapie administrée- une progression tumorale nécessitant ainsi un traitement de deuxième ligne, mais ne le recevant pas tous vue que 3 malades ont été perdus de vue et 6 patients ont présenté un état général altéré ce qui est incompatible avec l'administration d'une chimiothérapie de deuxième ligne.

Tableau 9a : La présentation des différents protocoles de chimiothérapie palliative réalisés en première ligne.

Chimiothérapie palliative de première ligne					
Traitement	Protocole	Nombre de malade	%	Effets indésirables	Résultats
GEM	Schéma de Burris : 1000mg/m ² de Gemcitabine en perfusion de 30 minutes 7 semaines/8 puis 3 semaines/4.	8patients	24,24%	Neutropénie grade I et II. Vomissements grade I et II. Nausées.	1patient (soit 12,5%) ont présenté une stabilisation. 7 patients soit(87,5%) ont présenté une progression tumorale.
	Schéma de Tempero : 1500mg/m ² de Gemcitabine pendant 150 minutes (FDR 10mg/m ² /min).	4 patients	12,12%	Neutropénie grade I et II. Vomissements grade I et II. Anémie grade I.	1 patient (soit 20%) ont présenté une régression tumorale. 3patients (soit 75%) ont présenté une progression tumorale.
GEMOX	1000mg/m ² de Gemcitabine en perfusion pendant 30minute j1 et j15 +Oxaliplatine 85mg/m ² en j1 et j15 tous les 28 jours.	2patients	6,06%	Neutropénie grade I. Vomissement grade I. Nausées. Alopécie.	Progression tumorale.
GEM+ Cisplatine	Gemcitabine 1000 mg/m ² IV pendant 30 min en j1 et j15 plus Cisplatine 50 mg/ m ² IV pendant 1 h les jours 1 et 15; tous les 28 jours.	3patients	9,1%	Vomissements grade I et II. Nausées Alopécie	1patient (soit 33,33%) ont présenté une stabilisation tumorale. 2patients(soit 66,66%) ont présenté une progression tumorale.
GEM+ l'Erlotinib	Gemcitabine 1000 mg /m ² IV hebdomadaire pour 7 semaines plus erlotinib 100 mg par jour les jours 1-56, suivi par une semaine d'arrêt; puis gemcitabine 1000 mg / m ² IV les jours 1, 8, et 15 tous les 28 jours plus erlotinib 100 mg par jour les jours 1-28 pendant quatre cycles.	5patients	15,15%	Eruptions cutanées Diarrhées Asthénie profonde Anémie grade I et II	2 patients (soit40%) ont présenté une régression tumorale. 1 patient (soit 20%) a présenté une stabilisation. 2patients (soit 40%) ont présenté une progression tumorale.

<p>GEM+ Capécitabine</p>	<p>Gemcitabine 1000 mg / m² IV par semaine pendant 3 semaines; tous les 28 jours; capécitabine 1660 mg par semaine / m² / jour pendant 3 semaines; tous les 28 jours.</p>	<p>3 patients</p>	<p>9,1%</p>	<p>Érythème palmoplantaire Diarrhée Mucite grade I et II Nausées Vomissements grade I</p>	<p>1 patient (soit 33,33%) a présenté une régression. 2 patients (soit 66,66%) ont présenté une progression tumorale.</p>
<p>FOLFIRINOX</p>	<p>5-FU / AF, irinotécan et oxaliplatine) : oxaliplatine 85 mg / m² IV le jour 1 plus irinotécan 180 mg / m² IV le jour 1 plus Acide folinique 400 mg / m² IV le jour 1, suivi de 5-FU 400 mg / m² IV bolus le jour 1 et 2400 mg / m² en perfusion IV pendant 46 h les jours 1 et 15.</p>	<p>8 patients</p>	<p>24,24%</p>	<p>Asthénie profonde++ Diarrhées. Neutropénie grade II et III. Neutropénie fébrile. Vomissements grade II.</p>	<p>1 patient (soit 12,5%) a présenté une régression. 7 patients (soit 87,5%) ont présenté une progression tumorale.</p>

Tableau 9b : La présentation des différents protocoles de chimiothérapie palliative réalisés en deuxième ligne.

Chimiothérapie deuxième ligne					
Traitement	Protocole	Nombre de patient	%	Effets indésirables	Résultats
5FU,AF, Oxaliplatine	OFF : 2g/m2 de 5FU sur 24h+ 200mg/m2 de l'AF sur 30 min à J1, J8, J15, J22 + 85mg/m2 d'Oxaliplatine en 2h à J1, J8, J22 avec J1=J42.	4patients	25%	Neurotoxicité : paresthésie des Extrémités et dysesthésie laryngopharyngée. Diarrhée Toxicité hépatique Nausées Vomissements grade I et II. Mucite I.	Arrêt du traitement pour deux patients. Deux patients ont été perdus de vue.
FOLFOX 4	85mg/m2 d'Oxaliplatine en perfusion de 2h en J1+ 200mg/m2 d'AF en perfusion de 2h en J1,J2+ 400mg/m2 du 5FU en bolus en J1,J2+ 600mg/m2 du 5FU en perfusion sur 22h.	6patients	37,5%	Vomissements grade I, II et III. Nausées. Diarrhées. Mucite grade I et II.	Deux patients ont présenté une stabilisation. Arrêt du traitement pour deux patients. Deux patients ont été perdus de vue.
5FU,AF, Cisplatine	LV5FU2-CDDP : 200mg/m2 d'AF en perfusion de 2h + 400mg/m2 du 5FU en bolus suivi 2400mg/m2 du 5FU en perfusion sur 46h avec 50mg/m2 de Cisplatine en perfusion sur 2h, toutes les 2 semaines.	6patients	37,5%	Vomissements grade I, II et III. Nausées. Mucite grade I et II. Asthénie profonde.	Quatres patients ont été perdus de vue. Un patient a présenté une stabilisation. Un patient a présenté une progression tumorale malgré le traitement.

3. Le traitement endoscopique :

a. Le drainage biliaire préopératoire :

Le drainage biliaire préopératoire n'a été réalisé chez aucun malade de notre série.

b. Le drainage biliaire symptomatique :

Ce drainage est utilisé chez les patients avec des tumeurs non résécables et avec des taux de bilirubine augmentés. Dans notre étude, le pourcentage des malades recevant ce genre de traitement était de 12,72% du total des patients et représentait 21,21% des patients avec des tumeurs non résécables et traités.

c. Le traitement de la sténose duodénale :

C'est d'un traitement réservé pour des patients présentant une sténose duodénale et qui sont inopérables. Dans notre étude, seulement deux malades ont reçu un traitement de la sténose duodénale soit 3,64% de l'ensemble de tout les patients soit 6,06% suivis pour des tumeurs non résécables.

4 . Traitement médical symptomatique :

a. les compléments alimentaires :

L'anémie ferriprive est pratiquement la seule maladie carencielle pour laquelle nos malades ont été traités.

18,18% est le pourcentage des malades anémiques, mais n'ayant pas tous reçus un traitement carenciel car seulement 10,91% des patients l'ont reçus vu que l'anémie n'était pas toujours d'allure carencielle. Dans 7,27% des cas l'anémie était d'origine inflammatoire.

La carence en magnésium n'a été décelée chez aucun malade de notre étude (carence dans le cadre d'insuffisance rénale causée par la toxicité de la chimiothérapie).

b. Traitement antidépresseur :

Aucun des malades de notre série n'a reçu un traitement antidépresseur.

c. Traitement de la douleur :

La majorité des patients porteurs du cancer du pancréas étaient mis sous antalgiques en particulier des dérivés morphiniques (38,18% des cas). La corticothérapie à forte dose était administrée chez 9,1% des malades et 3,64% des malades ont bénéficié d'une alcoolisation radiologique du plexus coeliaque.

d. traitement prophylactique :

Quelques malades de notre série ont bénéficié d'un traitement protecteur contre l'ulcère gastrique (5 patients soit 9,1%), le traitement était basé sur un anti H2.

Aucun de nos malades n'a bénéficié d'un traitement prophylactique contre les maladies thromboemboliques (les malades de notre série n'ont pas été mis sous l'héparine de bas poids moléculaire).

D . Survie :

Le taux de survie de nos patients porteurs de tumeurs pancréatiques (tout type confondu) à un an était de 18,18% et à 2 ans de 9,1%. La médiane de survie tout type confondu était de 8 mois. La médiane de survie des tumeurs jugées non résécables était de 5, 8 mois. Les patients porteurs de tumeurs dites résécables (ou des tumeurs borderlines devenant résécables) ayant bénéficié d'une résection chirurgicale suivie d'un traitement adjuvant avaient une médiane de survie de 13 mois. Deux patients ont présenté une rémission complète sans récurrence soit 3.64% de l'ensemble des patients de cette étude.

IV. Discussion

A . Epidémiologie :

1. Incidence et répartition géographique :

Dans notre étude le cancer du pancréas représente 0,96% de l'ensemble de tout les cancers, de plus ce cancer a présenté une augmentation au fil des années, l'évolution du nombre des malades était d'allure crescendo débutant 7 malades en 2011 allant jusqu'à 14 malades en 2015.

2. Fréquence selon l'âge :

Indépendamment du rôle de facteurs environnants, le risque du cancer du pancréas augmente avec l'âge. Il constitue un facteur de mauvais pronostic pour la prise en charge du patient, essentiellement la prise en charge chirurgicale (DPC) [67].

3. Fréquence selon le sexe :

Pour le sexe, on note une nette prédominance masculine, toute fois le sexe ratio diminue avec l'âge [67].

4. Impact âge / sexe :

Le tableau et le graphe suivants montrent, comme dans notre étude, que le cancer du pancréas apparait plus précocement chez les hommes que chez les femmes [62].

Tableau 10 : La répartition des malades des deux sexes selon des tranches d'âge

[62].

Intervalle d'âge	Cas		Taux	
	M	F	M	F
0 à 04	0	1	0.0	0.0
05 à 09	0	0	0.0	0.0
10 à 14	0	1	0.0	0.0
15 à 19	2	1	0.1	0.1
20 à 24	1	3	0.1	0.1
25 à 29	3	4	0.1	0.2
30 à 34	6	6	0.3	0.3
35 à 39	20	16	0.9	0.7
40 à 44	52	44	2.2	1.9
45 à 49	113	76	5.0	3.3
50 à 54	183	147	9.2	7.3
55 à 59	329	228	18.5	12.5
60 à 64	528	415	28.6	21.6
65 à 69	617	519	43.2	34.1
70 à 74	681	644	58.9	49.7
75 à 79	702	707	78.4	64.0
80 à 84	573	721	94.9	82.2
85+	482	867	109.4	92.6
Tout âge	4289	4399	13.9	13.8

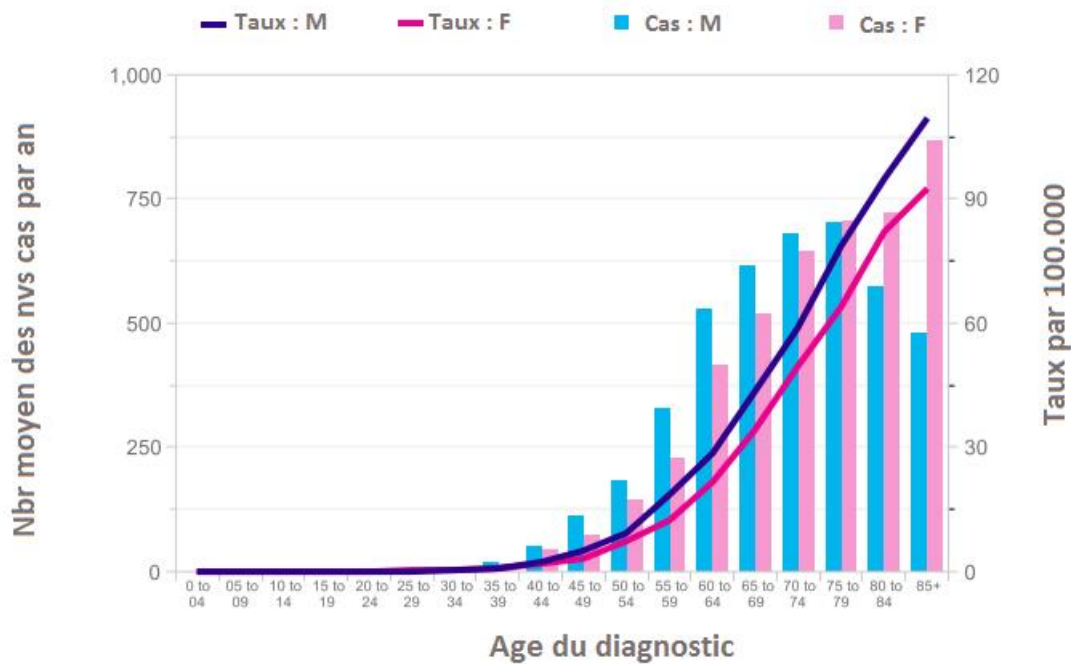


Figure 59 :L'évolution de taux des malades des deux sexes en fonction de l'âge

[62].

5. Facteurs de risque :

▼ Âge

Le cancer du pancréas est plus fréquent chez les personnes âgées. Le risque de développer un cancer du pancréas augmente avec l'âge. Presque tous les patients sont âgés plus de 45ans. Environ les deux tiers sont âgés au moins de 65 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 71 ans [63].

Dans notre étude l'âge est présenté probablement comme un facteur de risque du cancer du pancréas vu que 90,09% ont été âgés entre 50 ans et 80 ans et l'âge moyen des malades était 60,35 ans.

▼ Sexe

Les hommes sont environ 30% plus susceptibles de développer le cancer du pancréas que les femmes. Cela peut être dû, au moins en partie, à l'usage du tabac plus élevé chez les hommes, ce qui augmente le risque de ce cancer. Cette

différence a été plus prononcée dans le passé lorsque l'usage du tabac était beaucoup plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, mais l'écart a diminué ces dernières années [63].

De même que cette étude vient de rapporter que le sexe masculin était probablement un facteur de risque tout en sachant que les patients de sexe masculin représentaient 78,18% de l'ensemble des patients étudiés.

▼ Tabac

La consommation du tabac et du tabac sans fumée est classée par l'IARC (International Agency For Research On Cancer) comme élément causal du cancer pancréatique (relation cause effets par une étude cohorte). On estime que 29% des cancers du pancréas au Royaume-Uni sont lié au tabac et au tabagisme [63].

Le tabac paraît un facteur de risque important dans le développement du cancer du pancréas selon notre étude, 20% des patients étaient tabagiques et 25,58% des hommes étaient des fumeurs, c'est un facteur de risque proprement lié au sexe masculin vu la culture et les traditions relatives au Maroc.

▼ Le surpoids et l'obésité:

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

Le risque du cancer augmente de 10% par 5 unités d'augmentation de l'IMC, une méta-analyse a montré que le risque du cancer du pancréas augmente de 11% avec l'augmentation du tour de taille par 10cm, et augmente de 19% pour 0,1 unité de taille-hanches.

Les estimations montrent qu'environ 19% des cas de cancer du pancréas aux Etats-Unis peut être évité en ayant un poids et un IMC correctes [61].

Dans notre étude l'obésité était présente chez 9,1% des malades porteurs d'un cancer du pancréas avec une prédominance féminine car les 1/4 des patientes porteuse du cancer du pancréas étaient obèses.

▼ Alcool

Le risque du cancer du pancréas est 22% plus élevé chez les personnes qui consomment trois boissons alcoolisées ou plus par jour, et 60% plus élevé chez les personnes qui consomment cinq boissons alcoolisées ou plus par jour, par rapport à ceux qui consomment moins d'une boisson alcoolisée par jour. L'association a peu varié selon le sexe [63].

Dans notre étude, la consommation de l'alcool a été rapportée chez 10,9% des patients et 13,95% des hommes porteurs du cancer du pancréas étaient alcooliques, de même que le tabac et la consommation de l'alcool étaient proprement liés à l'homme dans cette étude. La consommation de l'alcool dans cette étude n'a pas été quantifiée chez les patients consommateurs.

▼ Conditions et traitements médicaux

La pancréatite

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

grave commençant dès la jeunesse. La pancréatite héréditaire est due à une mutation affectant le gène du trypsinogène PRSS1 [61].

Quand à notre étude, la pancréatite n'a pas été retrouvée chez aucun de nos malades.

Les calculs biliaires

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 augmentées que peu de temps après le diagnostic des calculs biliaires, (probablement en raison de l'activité augmenté de l'enquête dans cette période et / ou les calculs biliaires étant un symptôme précoce de cancer du pancréas). Le risque du cancer du pancréas est 23% plus élevé chez les personnes qui ont subi une cholécystectomie [61].

Les cholécystectomisés dans notre étude représentaient 10,9% de l'ensemble des cas étudiés et les malades de sexe féminin ayant eu une cholécystectomie représentaient 25% de l'ensemble des femmes porteuses de cancer du pancréas, tout en sachant que les calculs biliaires et la cholécystite sont des pathologies relativement féminines.

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) [61]. Le risque du cancer du pancréas peut être inférieur chez les utilisateurs de metformine versus non utilisateurs. Une méta-analyse à montré que le risque du cancer du pancréas peut être inférieur chez les utilisateurs d'insuline

par rapport aux non-utilisateurs .Le risque du cancer de pancréas à court terme est plus élevé chez les patients traités par les sulfonyles et aucun risque n'a été lié à l'usage thiazolidinediones. Le risque de cancer du pancréas est 58% plus élevé chez les femmes présentant un syndrome métabolique (caractérisé par la surcharge pondérale / obésité, l'utilisation d'insuline inefficace (résistance à l'insuline), le diabète et l'hypertension), par rapport à la population générale, le risque du cancer du pancréas n'augmente pas à l'association du diabète au syndrome métabolique chez le sexe masculin [61].

Dans notre étude le diabète était présent chez 23,63% des malades mais aucune information n'a été fournie concernant le type de traitement utilisé dans la prise en charge de cette maladie.

Antécédent de cancer

Le risque du cancer du pancréas est plus élevé chez les personnes atteintes des tumeurs des voies aérodigestives, gynécologiques, urologique, 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) [61].

Aucun cas de cancer de pancréas n'a été lié à des antécédents de néoplasie maligne dans notre étude. Par ailleurs, chez une seule patiente un cancer du sein s'est développé simultanément avec le cancer pancréatique.

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 [61]. Notre étude a montré que l'hépatite virale C a été associée au cancer du pancréas dans 5,45% et l'hépatite virale B était présente dans 3,63% des cas.

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 (annexes 4) (c'est une bactérie qui cause la maladie parodontale) a montré qu'elle peut être impliquée dans le développement de ce cancer [61].

Aucune information n'a été rapportée par notre étude concernant la relation entre les maladies parodontales et le développement du cancer du pancréas.

▼ Les rayonnements ionisants

Le Thorium-232 et ses produits de désintégration, les rayons X et les rayons gamma sont classés par l'IARC comme causes de cancer de pancréas. Le risque de mortalité par cancer du pancréas n'a pas augmenté chez les personnes exposées à la bombe atomique (l'étude a porté sur les survivants). On estime que 2% des cancers du pancréas chez les hommes au Royaume-Uni, et de 4% chez les femmes, sont liés à la radiothérapie pour cancer [61].

Quand à notre étude, les rayonnements ionisants ne figurent pas parmi les informations fournies par les dossiers.

▼ La taille

La grande taille chez les adultes est classée par la WCRF et la AICR comme une cause probable du cancer de pancréas. La grande taille implique probablement des facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux et nutritionnels, qui peuvent être impliqués indirectement dans le développement du cancer du pancréas [61].

Aucune donnée n'a été présentée concernant la relation entre la taille et le développement du cancer pancréatique dans notre étude.

▼ Les expositions professionnelles

On estime que 0,01% des cancers du pancréas en Grande-Bretagne sont liés à une exposition professionnelle à l'acrylamide (utilisé dans l'industrie de la teinture, des tissus et la fabrication du papier; également trouvé dans les aliments). L'exposition à certains pesticides, à des colorants et à des produits chimiques utilisés dans le raffinage du métal peuvent augmenter le risque de développer un cancer du pancréas [61].

Dans l'étude présente, les dossiers n'ont fourni aucune information correspondant aux expositions professionnelles.

▼ Allergies

Certaines recherches suggèrent que le risque de cancer du pancréas peut être inférieur si les personnes avaient tendance à avoir certains types d'allergies telles que l'eczéma mais l'explication reste mal connue [61]

Les allergies ne sont pas recherchées comme facteurs de risques dans notre étude, en conséquent aucune information n'a été fournie.

B. Diagnostic clinique :

Le cancer du pancréas est souvent diagnostiqué à un stade avancé de la maladie. 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 [77].

Les symptômes principaux sont au nombre de trois : la douleur (surtout épigastrique), la perte de poids et la choléstase (ictère et prurit) [77]. Souvent, des nausées et des vomissements sont associés [78]. Malheureusement, ces symptômes sont tardifs, dans l'évolution de la maladie. Les tumeurs intra-épithéliales [80] sont le plus souvent asymptomatiques. Les douleurs dorsales persistantes sont associées à une infiltration rétropéritonéale des plexus nerveux splanchniques, et signent l'incurabilité [79]. L'ictère est un signe précoce dans les cancers péri-ampoulaire, expliquant en partie le meilleur pronostic de ces tumeurs [81]. L'ictère survenant dans les localisations corporeo-caudales est témoin le plus souvent de métastases hépatiques ou hilaires [81]. L'apparition récente d'un diabète (6-68%), surtout sans anamnèse familiale l'apparition ou l'aggravation d'un diabète chez un homme de plus de 40 ans doit toujours faire évoquer un adénocarcinome du pancréas, tout

comme les symptômes de mal digestion [81]. Les épisodes de pancréatites aiguës ou chroniques peuvent aussi être un mode présentation d'une tumeur pancréatique (5% des cas) [80, 81]. Des 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 [78]. 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.

Le cancer pancréatique peut se révéler par des états fébriles d'origine indéterminée [80]. Enfin en ce qui concerne les signes physiques, on peut retrouver une vésicule biliaire palpable associée à un ictère (signe de Courvoisier dans 25% des cas). De plus, des adénopathies palpables au niveau supra-claviculaire (ganglion de Virshow ou de Troisier) ou au niveau péri-ombilical (ganglion de sœur Mary Joseph) peuvent être des signes de non résécabilité [81]. Parfois, on retrouve une masse abdominale palpable, une splénomégalie ou de l'ascite [77].

Dans l'étude actuelle, on a trouvé que les symptômes qui ramenaient les patients à consulter sont multiples mais dominés par l'AEG, l'amaigrissement, les épigastralgies et l'ictère ou encore les vomissements et sont représentés par des pourcentages qui sont respectivement : 72,7%, 69,1%, 65,45%, 54,54% et finalement 18,18% ce qui ne se contredit pas avec la théorie. Les autres symptômes sont plus rares : l'ascite, la douleur osseuse, l'œdème des membres inférieurs, la douleur de l'hypocondre droit, la constipation, la douleur abdominale, la cachexie, 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. Par contre le cancer du pancréas n'a été révélé chez aucun cas par une dépression.

Le cancer du pancréas est un cancer insidieux donc les patients au moment du diagnostique se présentent déjà à un état avancé, et d'après l'étude les patients tardaient à consulter car en moyenne 3,65 mois s'écoulaient après l'apparition des premiers signes (intervalle allant de 10 jours jusqu'à 18 mois).

A l'examen clinique, 18,18% des patients avaient un état général altéré avec un OMS entre II et IV.

La sensibilité était un signe rencontré chez 76,36% des patients de notre étude suivi par l'ictère qui était présent chez 54,54%. La masse épigastrique était décelée chez 27,7% de nos patients, l'hépatomégalie chez 20%, les adénopathies chez 12,73% et l'ascite chez 9,10% des malades. La masse de l'hypocondre droit et le pli de dénutrition étaient présents dans 1,82% des cas chacun.

C. Imagerie :

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. Elle n'est pas sensible pour les tumeurs pancréatiques de moins de 15 mm. Elle visualise parfaitement les métastases hépatiques [77].

Si l'échographie ne montre pas bien le pancréas (20 % des cas) ou ne permet pas de voir la tumeur, le diagnostic radiologique repose sur le scanner spiralé avec injection ou l'écho-endoscopie (EE). Le scanner spiralé doit être préféré en première intention à l'écho-endoscopie car il n'est pas invasif et permet de mieux explorer la totalité de l'abdomen (en particulier le foie) à la recherche de métastases. Sa

sensibilité est de 90 % pour le diagnostic de cancer du pancréas. Cependant, 20 % à 30 % des cancers du pancréas de diamètre inférieur ou égal à 20 mm sont méconnus par cet examen. Dans ce cas, une écho-endoscopie doit alors être réalisée car sa sensibilité (≥ 95 %) est indépendante de la taille de la tumeur [85]. 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. L'angio-IRM avec séquence ultra-rapide est une alternative au scanner spiralé [87]. L'intérêt de la scintigraphie au FDG (TEP scanner) n'est pour l'instant démontré ni dans le diagnostic initial ni dans le bilan de résecabilité. Sa spécificité pour différencier une tumeur d'un foyer inflammatoire de pancréatite chronique est très variable suivant les études (53 % à 93 %) [86]. Sa sensibilité est insuffisante pour le diagnostic de carcinose péritonéale ou de petites métastases [92]. La place du TEP scanner reste à valider.

Dans l'étude actuelle, 70,76% des tumeurs ont été diagnostiquées à l'aide de l'échographie ce qui ne se contredit pas avec la littérature mais elle n'était pas suffisante dans plus de 26% des cas (insuffisante dans 20% des cas selon la littérature) et la situation nécessitait un complément par un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour pouvoir compléter le diagnostique. Dans deux cas, on avait recours à l'échoendoscopie pour un patient et à l'angioIRM pour un autre afin de poser le diagnostic du cancer du pancréas.

D . Traitement :

1. Traitement chirurgical :

a. A visée curative

Dans notre série, on avait des tumeurs d'emblée résécables (20%) et des tumeurs borderlines reclassées résécables après un traitement néoadjuvant (10,91%). Tous ces patients étaient opérables sauf un seul malade qui avait une tumeur résécable mais il n'était pas opérable. Alors que selon les données de la littérature, le taux de résécabilité varie entre 10% et 25% selon les études et l'expérience de l'équipe chirurgicale [66].

La DPC a été réalisée dans 62,50% des cas (soit chez 10 malades), la SPG et la pancréatectomie dans 18,75% chacune (soit 3 malade chacune). Tous nos malades traités par chirurgie ont eu un curage ganglionnaire, dont la majeure partie des cas était un curage standard (87,5%) alors que 12,5% (soit 2 malades) ont bénéficié d'une lymphadénectomie étendue. En effet la méta-analyse de Michalski et al. [127] a confirmé l'absence de différence en matière de survie entre les deux techniques, avec une augmentation de la morbidité dans le groupe ayant bénéficié d'un curage étendu. Alors que dans un essai italien [128], la survie des malades qui avaient des métastases ganglionnaires était meilleure après DPC étendu qu'après DPC standard.

b. A visée palliative

Dans notre étude, seulement 9,1% des patients ont reçu une chirurgie palliative : 3,64% (soit 2 patients) dans le cadre du traitement de la sténose duodénale et 5,45% (soit 3 patients) dans le cadre de l'alcoolisation chirurgicale du plexus coeliaque. Alors que la plupart des séries rapportent un taux de 60% à 70% de chirurgie palliative à base surtout de double dérivations biblio-digestives [66]. Ce faible taux est expliqué probablement expliqué par le fait qu'on a eu recours au traitement endoscopique pour pallier aux sténoses biliaires et ou duodénales.

2. Le traitement endoscopique :

Dans notre étude, le pourcentage des malades recevant un drainage biliaire pour le traitement d'un ictère cholestatique était de 12,72% du total des patients. Ils ont eu recours à la mise en place de prothèses métalliques dont l'avantage est de réduire le risque de ré-obstruction par rapport aux prothèses plastiques [68]. Effectivement, aucun cas de ré-obstruction sur prothèse biliaire n'a été noté. Dans notre série, le traitement endoscopique de la sténose duodénale était réservé aux patients présentant une sténose duodénale et qui sont inopérables. Il s'agissait de deux malades qui ont maintenu leur transit alimentaire normal après la mise en place de prothèse duodénales jusqu'à leur décès.

3. La chimiothérapie/ La radiothérapie

a. Traitement adjuvant :

Tous nos malades opérés, à l'exception d'un malade décédé en postopératoire, ont reçu un traitement adjuvant à base de gemcitabine en particulier qui est le standard depuis la publication des résultats de l'essai ESPAC-3 [173]. L'association d'une radiothérapie adjuvante a été décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour 13,32 % patients ayant eu une chirurgie R1 ou R2. Actuellement, depuis juin 2016, il y'a un nouveau standard qui est l'association de la gemcitabine à la capécitabine pendant 6 mois avec une augmentation de la survie globale de 12 % à 5 ans par rapport à la gemcitabine seule [174,175].

b. Traitement néoadjuvant :

Dans notre étude, 16 malades, soit 29,1 % de l'ensemble des cas étudiés, ont reçu un traitement néoadjuvant à base de gemcitabine surtout (seule ou en association à un sel de platine ou à la radiothérapie) dont le but de rendre résécable les tumeurs borderline. L'association d'une RCT à une chimiothérapie d'induction à

base de gemcitabine a été faite avant la publication des résultats LAP 07 qui n'ont pas mis de bénéfice à cette association ni en SG ni en SSP [186,187].

c. Traitement palliatif :

60% de nos patients (soit 33 patients) ayant des tumeurs non résécables ont reçu une chimiothérapie palliative de première ligne à base de gemcitabine pour la plupart. Le FOLFORINOX, le standard depuis la publication des résultats de l'essai français PRODIGE 4/ ACCORD 11 en 2010 [189], n'a été utilisé que chez les jeunes patients, en bon état général avec une fonction hépatique normale soit seulement 8 patients. Enfin seulement 16 malades ont pu recevoir une chimiothérapie de deuxième ligne, après progression sous une chimiothérapie de première ligne, car souvent l'état général ne le permet pas. Cette chimiothérapie de deuxième ligne était surtout à base d'une association de 5FU et d'un sel de platine. Actuellement après avoir été détrôné par le folforinox en première ligne, la gemcitabine est devenu le standard en deuxième ligne.

D . 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 % [80]. Alors que la médiane de survie des patients qui n'ont pas été réséqués est seulement de 4 mois [111]. Ces données de la littérature concordent avec les résultats de notre série. En effet, Le taux de survie à un an dans notre étude était de 18,18% et à 2 ans de 9,1% avec une médiane de survie de 8 mois (Tumeurs non résécables = 5,8 mois, tumeurs résécables = 13 mois). Enfin, seulement deux patients sont déclarés guéris de leur maladie néoplasique après chirurgie complète suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

CONCLUSION

A ce jour, le cancer du pancréas reste un cancer à pronostic fâcheux, la survie des patients atteints de ce cancer est très faible car il est généralement diagnostiqué à un stade tardif, donc impropre à la chirurgie.

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. Ceci peut être expliqué par l'exposition masculine à un certain nombre de produits cancérigènes notamment le tabac et l'alcool. Elle a révélé également que le cancer du pancréas apparaissait chez les hommes beaucoup plus précocement que chez les femmes cela probablement est dû à l'exposition des patients de sexe masculin à des facteurs de risque « propre aux hommes » notamment le tabac, l'alcool et le cannabis vu les traditions et les coutumes de notre région. Les facteurs de risque connus du cancer du pancréas sont multiples: alcool, tabac, cholécystectomie, diabète, obésité, viande rouge, viande transformé, matières grasses, aliments riches en fructose, pancréatite, ulcère gastroduodénale, facteurs génétiques, hépatites, maladies parodontales, pancréatite chronique, rayonnements ionisants, expositions professionnelles, et allergie, mais à qui on n'a pas prouvé l'effet directe de causalité à l'exception du tabagisme. En outre ces facteurs de risque ne sont pas tous recherchés chez nos malades (selon les informations fournies par les dossiers), et seul le tabac, l'alcool, la cholécystectomie, le diabète, l'âge, le sexe, l'obésité, la pancréatite chronique ont été cités comme facteurs de risque.

Selon notre étude, le cancer du pancréas est un cancer diagnostiqué généralement à un stade tardif vu son caractère insidieux, de plus l'étude a trouvé que les patients tardent à consulter et surtout lorsqu'il s'agit de symptômes non

spécifiques tels que la douleur, la perte du poids, l'anorexie, l'amaigrissement ou l'asthénie alors que l'apparition de l'ictère poussait les patients à consulter plus précocement (en moyenne 2 mois).

Notre étude a montré que l'examen clinique des patients atteints du cancer du pancréas est généralement pauvre en dehors des manifestations d'envahissement tumoral (l'ascite, les adénopathies, l'hépatomégalie).

En ce qui concerne les examens biologiques on a trouvé qu'ils ne sont ni sensibles ni spécifiques notamment la bilirubinémie qui a été augmentée chez environ 58% des patients, l'hyperglycémie qui était soit préexistante (patient connu diabétique) soit de découverte fortuite, l'anémie retrouvée chez 18% des patients. Par ailleurs, les marqueurs tumoraux en particulier le CA19-9 étaient des facteurs pronostiques de la maladie.

Nous avons trouvé également que le premier examen radiologique de première intention était l'échographie abdominale qui est souvent capable de suspecter le diagnostic du cancer du pancréas. Le scanner était de grand apport pour nous informer sur l'envahissement locorégional et à distance. On avait recours à l'échoendoscopie et l'angio-IRM dans seulement 3,64% des cas quand le couple échographie/TDM n'étaient pas suffisants.

Le diagnostic du cancer du pancréas est un diagnostic histologique sur des biopsies ou sur une pièce de résection chirurgicale. Les adénocarcinomes représentaient la majorité des tumeurs du pancréas exocrine (plus de 90,91% des cas).

L'étude a révélé également que les tumeurs du pancréas diagnostiquées sont en majeure partie des tumeurs du stade IV (à peu près 47,27%) ce qui rend la prise en charge thérapeutique de plus en plus délicate. Le traitement du cancer pancréatique était basé sur la chirurgie qui représentait le pilier du traitement radical, le type de

résection variait en fonction de la localisation primitive du cancer, de sa taille et de l'envahissement locorégionale. La DPC représentait la méthode chirurgicale la plus utilisée dans cette étude. Les traitements endoscopiques notamment le drainage biliaire et le traitement de la sténose duodénale ont été réservés aux tumeurs non résecables symptomatiques avec un risque opératoire élevé.

La chimiothérapie (seule ou en association à la radiothérapie) représente un relai thérapeutique incontournable et un complément élémentaire, utilisé en adjuvant suite à la chirurgie pour les tumeurs résecables, la Gemcitabine représente le traitement de choix soit en monothérapie soit en association avec d'autres agents. La chimiothérapie a été utilisée également en néoadjuvant pour les tumeurs dites borderlines dans le but de rendre ces tumeurs résecable. En situation palliative, La Gemcitabine seule ou en association à d'autres agents était le traitement de référence en première ligne, suivie du protocole folforinox réservé aux patients jeunes, en bon état général et avec une fonction hépatique normale. En cas de chimiothérapie de deuxième ligne, l'Acide folinique en association avec le 5 Flurouracile était le traitement de référence soit en association à l'Oxaliplatine soit au Cisplatine.

En parallèle aux traitements de fond, on avait recours aux soins de support qui présentent un pilier dans le traitement médical du cancer du pancréas exocrine. La douleur est un maître symptôme dont souffre une grande partie de nos malades ce qui a nécessité la prescription des antalgiques surtout les dérivés morphiniques. La corticothérapie ainsi que l'alcoolisation chirurgicale ou radiologique du plexus coeliaque trouvent aussi leur place dans le traitement de la douleur. Les patients ont bénéficié d'un traitement prophylactique antiémétique et aussi des pathologies gastriques de stress mais aucun traitement prophylactique des maladies thromboemboliques n'a été prescrit.

La médiane de survie de tous nos patients ne dépassait pas 8 mois et celle des patients à tumeurs non résécables arrivait seulement à 5 mois alors que les patients présentant des tumeurs résécables ayant bénéficié d'un traitement accouplant le traitement chirurgical, une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie concomitante avaient une médiane de survie de 13 mois.

RESUMES

Résumé

Dans le monde, plus de 200 000 personnes meurent chaque année du cancer du pancréas. Les plus forts taux d'incidences et de mortalité liée à ce cancer se trouvent dans les pays développés. Les taux d'incidence du cancer sont presque égaux aux taux de mortalité. Le cancer du pancréas est diagnostiqué tardivement vu son caractère asymptomatique, et vu l'absence de tests de dépistage. Le traitement ne s'est pas sensiblement amélioré au cours des dernières décennies et reste peu efficace sur la propagation de la tumeur et sur la durée de survie. Par conséquent, la prévention pourrait jouer un rôle important dans la réduction de la mortalité liée au cancer du pancréas.

L'objectif de ce travail est d'étudier les facteurs de risque et les démarches diagnostiques et thérapeutiques du cancer du pancréas exocrine au sein des services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès à travers une étude rétrospective analysant tous les dossiers disponibles sur une période de cinq ans allant du mois janvier 2011 jusqu'au mois décembre 2015.

Notre série a comporté Cinquante cinq (55) malades dont la moyenne d'âge est de 60,35 ans avec un sexe ratio H/F = 3,58. Le principal facteur de risque retenu dans notre étude était le tabac. Les principaux motifs de consultation étaient l'altération de l'état général, les épigastalgies et l'ictère. L'examen clinique était généralement pauvre. 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. L'échographie et la TDM abdominales permettaient de suspecter le diagnostic dans 96,91% des cas. 90,10% des cancers du pancréas exocrine étaient des adénocarcinomes. Le stade IV

représentait 47,27% des stades. Les tumeurs résécables soit d'emblée (20% des cas) ou après un traitement néoadjuvant (10,91% des cas) ont bénéficié d'un traitement chirurgical à visée curative qui consistait dans 62,50% des cas en une duodéno pancréatectomie céphalique. Le traitement chirurgical était suivi dans la majorité des cas d'une chimiothérapie adjuvante à base de gemcitabine. Concernant les patients ayant des tumeurs non résécables ou métastatiques, ils ont reçu une chimiothérapie palliative de première ligne à base généralement de gemcitabine associée à une dérivation bilio-digestive chirurgicale ou endoscopique en cas de sténose biliaire et / ou duodénale symptomatique.

La médiane de survie de tous nos patients ne dépassait pas 8 mois et celle des patients à tumeurs non résécables arrivait seulement à 5 mois alors que les patients présentant des tumeurs résécables ayant bénéficié d'un traitement accouplant le traitement chirurgical, une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie concomitante avaient une médiane de survie de 13 mois.

Abstract

Every single year, more than 200.000 human beings die due to pancreatic cancer. The most powerful incidence and mortality's rate is linked to this kind of cancer are mostly found in developed countries. Incidence's rate is almost equal to the death's rate. Pancreatic cancer is usually diagnosed tardily due to its asymptomatic character, and also lack of screening -tests. The treatment hasn't really improved these last decades and even not that effective on both how the tumor is spreading and the patient's survival. Therefore, its prevention can be really important when it comes to reducing the amount of mortality that's related to pancreatic cancer.

The main reason behind this work is to look into risk factors, diagnostic and therapeutic steps of exocrine pancreatic cancer within visceral surgery services and Medical Oncology of the military hospital Moulay Ismail, Meknès through a retrospective study which analyzes all the available records over a five years period from January 2011 to December 2015.

Our series included Fifty five (55) patients whose average age was 60.35 years with a sex ratio M / F = 3.58. The main risk factor used in our study was tobacco. The main reasons for consultation were the deterioration of general condition, the epigastric pain and also jaundice. Clinical examination was generally poor. Biological signs are often nonspecific outside a biological cholestasis when we're talking about a cephalic cancer. The CA 19-9 seemed for pancreatic cancer as a sensitive factor. Ultrasound and abdominal CT allowed suspecting the diagnosis in 96.91% of cases. 90.10% of exocrine pancreatic cancers are adenocarcinomas. IV stage represented 47.27% of stadiums. The resectable tumors present 20% of cases. Or after a neoadjuvant treatment (10, 91% cases) has actually benefited of a surgical

treatment with a curative intent which was consisted in 62.50% of cases in a pancreaticoduodenectomy. The surgical treatment was followed in most cases by adjuvant gemcitabine-based chemotherapy.

Regarding those patients with unresectable or metastatic tumors, they received palliative chemotherapy first-line gemcitabine based generally associated with surgical biliodigestive or endoscopic bypass in a biliary stricture case and / or symptomatic duodenal. The median survival of all patients was not more than eight months and that of unresectable tumors in patients only went for 5 months while the median survival of all patients was not more than eight months and that of unresectable tumors in patients only came to 5 months.

ANNEXE

La classification TNM (AJCC 2009, 7ème version) [105,106]

Tumeur (T) :

Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

Tis : carcinome in situ

T1 : tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre

T2 : tumeur limitée au pancréas supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre

T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure.

T4 : tumeur étendue au tronc coeliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable).

Adénopathies (N) : L'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.

Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales

N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

Métastases viscérales (M) :

M0 : pas de métastase,

M1 : présence de métastase(s) à distance

Synthèse : les stades

Stade 0 : Tis N0M0

Stade IA : T1, N0, M0

Stade IB : T2, N0, M0

Stade IIA : T3, N0, M0

Stade IIB : T1-3, N1, M0

Stade III : T4, tout N, M0

Stade IV : M1 quel que soit T et N.

Score OMS

Tableau 11 : Score OMS selon les recommandations mondiales [224].

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
3	Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence

Indice de KarnofskyTableau 12 : Indice ou l'échelle de Karnofsky pour l'évaluation de l'état général du patient [225].

Capable de mener une activité normale.	100%	Normal, pas de signe de maladie
	90%	Peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie totalement autonome.
	80%	Peut mener une activité normale, mais avec efforts, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome.
Incapable de travailler, capable a vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels une assistance variable et nécessaire	70%	Peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler.
	60%	Nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome.
	50%	Nécessite une aide suivie de soins médicaux fréquents, semi autonome.
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	40%	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers.
	30%	Sévèrement handicapé, dépendant.
	20%	Très malade soutient actif, absence totale d'autonomie.
	10%	Moribond, processus fatal progressant rapidement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 16/04/2016.
- [2] Huggett, M.T., Pereira, S.P. (2011) Diagnosing and managing pancreatic cancer. *Practitioner*, 255, 21-25/2-3.
- [3] Lafitte, M. (2012). Adénocarcinome canalaire pancréatique, mécanisme moléculaire et approche thérapeutique (Doctoral dissertation, Bordeaux 2).
- [4] Koorstra, J.B., Hustinx, S.R., Offerhaus, G.J. & Maitra, A. (2008) Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatology*, 8, 110-125.
- [5] Moore KL, Dalley AF. Anatomie Médicale. éd. de Boeck Université, 2001.
- [6] Pansky B. Anatomy of the pancreas: emphasis on blood supply and lymphatic drainage. *Int J Pancreatol* 1990; 7: 101-8.
- [7] Oberson JC. DAVID, a computer-aided atlas of sectional MRI/CT/US anatomy. éd. Schering Diagnostic, 1996.
- [8] A.Bouchet, J.Cuilleret. Anatomie topographique, descriptive fonctionnelle, Tome 4-4^{ème} édition : 1922-46.
- [9] Van Damme JP, Bonte J. Vascular anatomy in abdominal surgery. éd. Georg Thieme, 1990.
- [10] Geboes K, Geboes KP, Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 1-14.
- [11] Cavdar S, Sehirli U, Pekin B. Celiacomesenteric trunk. *Clin Anat* 1997; 10: 231-4.
- [12] Mellièrè D. Variations des artères hépatiques et du carrefour pancréatique. *J Chir* 1968; 95: 5-42.

- [13] Kosaka M, Horiuchi K, Nishida K, Taguchi T, Murakami T, Ohtsuka A. Hepatopancreatic arterial ring: bilateral symmetric typology in human celiacomesenteric arterial system. *Acta Med Okayama* 2002; 56: 245-53.
- [14] Ailawadi G, Cowles RA, Stanley JC, Eliason JL, Williams DM, Colletti LM, Henke PK, Upchurch GR. Common celiacomesenteric trunk: aneurysmal and occlusive disease. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1040-3.
- [15] Carles J, Midy D, Saric J, Videau J. Anatomic basis of vascular distribution in combined removal of liver and pancreas. *Surg Radiol Anat* 1994; 16: 325-8.
- [16] Loeweneck H, Feifel G. *Lanz Wachsmuth: Praktische Anatomie; Bauch.* éd. Springer, 2004. 87 22. Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, Mosca S. The arterial blood supply of the pancreas: a review. I. The superior pancreaticoduodenal and the anterior superior pancreaticoduodenal arteries. An anatomic and radiological study. *Surg Radiol Anat* 1995; 17: 97-106.
- [17] Chong M, Freeny PC, Schmiedl UP. Pancreatic arterial anatomy: depiction with dualphase helical CT. *Radiology* 1998; 208: 537-42.
- [18] Kimura W, Hirai I, Yamaguchi H, Wakiguchi S, Murakami G, Kimura Y. Surgical anatomy of arteries running transversely in the pancreas, with special reference to the superior transverse pancreatic artery. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 973-9.
- [19] Superior mesenteric artery. *Surg Radiol Anat* 1996; 18 [Suppl I]: S6-11.
- [20] Nagai H. Configurational anatomy of the pancreas: its surgical relevance from ontogenetic and comparative-anatomical viewpoints. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 48-56.
- [21] Zuckerman L. *A new system of anatomy. A dissector's guide and atlas.* éd. Oxford University press, 1981.

- [22] Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, Civeli L, Mosca S. The arterial blood supply of the pancreas: a review. II. The posterior superior pancreaticoduodenal artery. An anatomic and radiological study. *Surg Radiol Anat* 1996; 18: 1-9.
- [23] Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, Orazioli D, Bastianini A. The arterial blood supply of the pancreas: a review. IV. The anterior inferior and posterior pancreaticoduodenal arteries, and minor sources of blood supply. An anatomical review and radiologic study. *Surg Radiol Anat* 1997; 19: 203-12.
- [24] Donatini B. A systemic study of the vascularisation of the pancreas. *Surg Radiol Anat* 1990; 12: 173-80.
- [25] Falconer CWA, Griffiths E. The anatomy of the blood vessels in the region of the pancreas. *Br J Surg* 1950; 37: 334-44.
- [26] Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, Civeli L, Mosca S. The arterial blood supply of the pancreas: a review. III. The inferior pancreaticoduodenal artery. An anatomical review and radiological study. *Surg Radiol Anat* 1996; 18: 67-74.
- [27] Mourad N, Zhang J, Rath AM, Chevrel JP. The venous drainage of the pancreas. *Surg Radiol Anat* 1994; 16: 37-45.
- [28] Crabo LG, Conley DM, Graney DO, Freeny PC. Venous anatomy of the pancreatic head: normal CT appearance in cadavers and patients. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 1039-45.
- [29] Lange JF, Koppert S, van Eyck CHJ, Kazemier G, Kleinrensink GJ, Godschalk M. The gastrocolic trunk of Henle in pancreatic surgery: an anatomo-clinical study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 401-3.
- [30] Takamuro T, Oikawa I, Murakami G, Hirata K. Venous drainage from the posterior aspect of the pancreatic head and duodenum. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1998; 75: 1-8.

- [31] Kimura W. Surgical anatomy of the pancreas for limited resection. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000; 7: 473-9.
- [32] Item 305 (ex item 155) – Tumeurs du pancréas Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2013.
- [33] W. KÜHNEL. Atlas de Poche d'Histologie. 2ème édition française. Médecine-Sciences Flammarion, Paris. 1997.
- [34] J. POIRIER, J.L. RIBADEAU DUMAS, M. CATALA, J.M. ANDRÉ, R.K. GHERARDI & J.-F. BERNAUDIN. Histologie moléculaire, Texte et Atlas. Masson éd., Paris. 1999.
- [35] J. RACADOT & R. WEILL. Histologie dentaire. 2è éd. Masson. 1973. M. ROSS & al. Histology, a Text and Atlas. 3rd ed. Williams and Wilkins, Baltimore. 1995.
- [36] A. STEVENS & J.S. LOWE. Human histology. 2nd ed. Mosby, London. 1997.
- [37] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 16/01/2015.
- [38] M. ATazi, N.Benjaafar, A.Erraki, Registre des cancers de Rabat de l'année 2005.Edition 2009.
- [39] A.Benider, M.Bennani Othmani, M.Harif et al. Registre des cancers de la région du grand Casablanca. Année 2004, édition 2007.
- [40] K.Ait taleb, A.Riffi.Amarti, K.Elghazi, O.Mesbahi, Registre d'épidémiologie des cancers de Fès. 2012.
- [41] Huguier M, Mason N. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. Am J Surg 1999;177:257-65.

- [42] Chatelain D, Fléjou JF. Pancréatectomie pour adénocarcinome canalaire pancréatique : facteurs pronostiques, recommandations de rédaction des comptes rendus. *Ann Pathol* 2002 ; 22 : 422-32.
- [43] Compton CC, Henson DE. Protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 1997 ; 121 ; 1129-35.
- [44] Klöppel G, Lindenthal G, von Bülow M, Kern HF. Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinoma in relation to growth and prognosis: studies in xenografted tumors and clinico-histopathological correlations in a series of 75 cases. *Histopathology* 1985 ; 9 : 841-56.
- [44] Bochatay, L., Girardin, M., Bichard, P., & Frossard, J. L. (2014). Cancer pancréatique en 2014: épidémiologie et dépistage. *Rev Med Suisse*, 1582, 1585.
- [45] Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607-20.
- [46] Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-83.
- [47] Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634-8.
- [48] Raimondi S. Epidemiology of pancreatic cancer: An overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:699-708.
- [49] Brune KA, Lau B, Palmisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:119-26.
- [50] Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:635-74.

- [52] Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The prevalence of BRCA 2 mutation in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:342-6.
- [53] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.
- [54] Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumors with inhibitors of poly (ADP-ribose)polymerase. *Nature* 2005;434:913-7.
- [55] van der Heijden MS, Brody JR, Dezentje DA, et al. In vivo therapeutic responses contingent on Fancon anemia/BRCA2 status of the tumors. *Clin Cancer Res* 2005;11:7508-15.
- [56] Villarroel MC, Rajeshkumar NV, Garrido-Laguna I, et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: PALB2 gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2011;10:3-8.
- [57] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000;84:565-73.
- [58] Giardello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
- [59] The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1310-6.
- [60] Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1365-72.
- [61] Kastrinos F, Muherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302:1790-5.

- [62] Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, et al. Pancreatic cancer and the FAMMMsyndrome. *FamCancer* 2008;7:103-12.
- [63] Hamoir C, et al. Clinical and morphological characteristics of sporadic genetically determined pancreatitis as compared to idiopathic pancreatitis: Higher risk of pancreatic cancer in CFTR variants. *Digestion* 2013;87: 229-39.
- [64] Shin EJ, Canto MI. Pancreatic cancer screening, *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:143-57.
- [65] Steinberg WM, Barkin JS, Bradley EL, et al. Should patients with a strong family history of pancreatic cancer be screened on a periodic basis for cancer if the pancreas? *Pancreas* 2009; 38:e137-50.
- [66] Achour N. Cancer du pancréas exocrine. Thèse en médecine n° 51, 2007. Faculté de médecine, Fès.
- [67] Billami W, Benbouziane C. Cancer du Pancréas. Thèse en médecine, 2015. Faculté de médecine, Tlemcen.
- [68] <http://www.atc.org.tn/fichiers/KPANCREAS.PDF>. Consulté le: 15/06/2016.
- [69] <http://www.pubcan.org/cancer/3813/ductal-adenocarcinoma/macroscopy>. Consulté le: 16/06/2016.
- [70] <http://www.pubcan.org/cancer/3813/ductal-adenocarcinoma/histopathology>. Consulté le: 16/06/2016.
- [71] Hruban RH, Fukushima N. Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Mod Pathol.* févr 2007;20 Suppl 1:S61-70.
- [72] Wood LD, Hruban RH. Pathology and molecular genetics of pancreatic neoplasms. *Cancer J.* déc 2012;18(6):492-501.

- [73] Demetter P, D'Haene N, Verset L, Nagy N. Pancreatic adenocarcinoma: general histological overview. *Acta Chir Belg.* avr 2013;113(2):71-6.
- [74] Esposito I, Konukiewitz B, Schlitter AM, Klöppel G. Pathology of pancreatic ductal adenocarcinoma: facts, challenges and future developments. *World J Gastroenterol.* 14 oct 2014;20(38):13833-41.
- [75] Dunne RF, Hezel AF. Genetics and Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* août 2015;29(4):595-608.
- [76] Hackeng WM, Hruban RH, Offerhaus GJA, Brosens LAA. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *Diagn Pathol.* 2016;11(1):47.
- [77] Buffet C. Cancer du pancréas exocrine : clinique, bilan diagnostique et préthérapeutique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-106-A-12, 2009.
- [78] Mitry E, Taleb-Fayad R, Deschamps A, Mansencal N, Lepère C, Declety G, et al. Risk of venous thrombosis in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:1139-42.
- [79] KhoranaAA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004;5:655-63.
- [80] Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Haller DG, Morris JB, Williams NN, et al. Long-term survival after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma *Am J Gastroenterol* 2001;96:2609-15.
- [81] Ogren M, Bergqvist D, Wåhlander K, Eriksson H, Sternby NH. Trousseau's syndrome - what is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006;95:541-5.
- [82] Lévy P. Adenocarcinoma of the pancreas: are CA 19-9 assays useful? *Presse Med* 2008;37:88-94.

- [83] Chang CY, Huang SP, Chiu HM, Lee YC, Chen MF, Lin JT. Low efficacy of serum levels of CA 19-9 in prediction of malignant diseases in asymptomatic population in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2006; 53:1-4.
- [84] Malesci A, Tommasini MA, Bonato C, Bocchia P, Bersani M, Zerbi A, et al. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1987;92:60-7.
- [85] 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.
- [86] Katz MH, Savides TJ, Moossa AR, Bouvet M. An evidence-based approach to the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Pancreatol* 2005;5:576-90.
- [87] Zins M. Adénocarcinome du pancréas, bilan d'extension. In: *Traité de pancréatologie clinique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2005. p. 168-77.
- [88] Ho JM, Darcy SJ, Eysselein VE, Venegas R, French SW, Stabile BE. Evolution of fine needle aspiration cytology in the acute diagnosis of pancreatic neoplasms. *Am Surg* 2007;73:941-4.
- [89] Brugge WR. Optimizing methods for the diagnosis of pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:869-70.
- [90] Société nationale française de gastroentérologie. Cancer du pancréas exocrine : recommandations. *Thésaurus – cancérologie*. <http://www.snfge.org>.
- [91] 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.

- [92] Barthet M, Moutardier V, Marciano S. Adenocarcinomas of the pancreas: how best to evaluate resectability? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:216-21.
- [93] Lall CG, Howard TJ, Skandarajah A, DeWitt JM, Aisen AM, Sandrasegaran K. New concepts in staging and treatment of locally advanced pancreatic head cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1044-50.
- [94] Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékété F et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993 ; 25 : 143-50.
- [95] Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I et al. Pancreatic tumors : comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Roentgenol (AJR)* 1998 : 170 : 1315-22.
- [96] Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer : recent controversies and current practice. *Gastroenterology* 2005; 128: 1626-41.
- [97] Gallix BP. Magnetic resonance imaging of the pancreas: value and limits. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27 (5 Suppl):B57-62.
- [98] Maire F, Sauvanet A, Trivin F, Hammel P, O'Toole D, Palazzo L, et al.. Staging of pancreatic head adenocarcinoma with spiral CT and endoscopic ultrasonography: an indirect evaluation of the usefulness of laparoscopy. *Pancreatology.* 2004;4:436-40.
- [99] Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000 ; 46 : 244-9.

- [100] Moutardier V, Giovannini M, Magnin V, Viret F, Lelong B, Delpero JR. How to improve treatment of resectable pancreatic adenocarcinomas? Surgical resection, histopathological examination, adjuvant therapies. *Gastroenterol Clin Biol* 2004.;28:1083-91.
- [101] Furhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, Cleary KR, Martin RG, Fenoglio CJ, et al. Thin-section, contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 1994, 167: 104-13
- [102] Pery C, Meurette G, Ansquer C, Frampas E, Regenet N. Role and limitations of (18)F-FDG positron emission tomography (PET) in the management of patients with pancreatic lesions. *J Gastroenterol*. 2010 Jul 16. [Epub ahead of print]
- [103] 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.
- [104] <http://www.tncd.org/>. Chapitre 9 : Cancer du pancréas. Consulté le : 18/06/2016.
- [105] 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>
- [106] 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.
- [107] Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg* 2004;198:722-31.

- [108] 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: 1199-210.
- [109] Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas* 2006; 32:271-5.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995;221:721-31.
- [113] Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200-10.
- [114] <https://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/traitements-cancers.pdf>. Consulté le: 19/06/2016.
- [115] Huguier M, Mason N. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. *Am J Surg* 1999;177:257-65.

- [116] Maire F, Sauvanet A, Trivin F, Hammel P, O'Toole D, Palazzo L, et al.. Staging of pancreatic head adenocarcinoma with spiral CT and endoscopic ultrasonography: an indirect evaluation of the usefulness of laparoscopy. *Pancreatology*. 2004;4:436-40.
- [116] Lahmidani S, Tijami F, Jalil A. Actualité de la chirurgie du cancer du pancréas. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 2009, 1 ; 4 : 212-216.
- [117] 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
- [118] 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
- [119] 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
- [120] 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.
- [121] Richelme H, Michetti C, Birtwisle Y, et al (1986) Section of the right retropancreatic pedicle during duodenopancreatectomy of the head. Technical modality. *Ann Chir* 40:401-4
- [122] Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (2002) *Cancer Staging Manual*. 6th ed Springer Verlag, Berlin, 157-64
- [123] Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al (1993) Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 217:144-8

- [124] Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al (1995) Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 221:721–31
- [125] Luttges J, Vogel I, Menke M, et al (1998) The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Arch* 433:237–42
- [126] Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al (1999) Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. *Ann Surg* 229:613–24
- [127] Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al (2007) Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 94:265–73
- [128] Pedrazzoli S, Dicarolo V, Dionigi R, et al (1998) Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. A multicenter, prospective, randomised study. *Ann Surg* 228:508–17
- [129] Icar P, Dubois F (1988) Pancreaticogastrostomy following pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 207:253–6
- [130] Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al (2005) Randomised clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection — long-term results. *Br J Surg* 92:547–56
- [131] Masaji T, Hiroshi T, Manabu K, et al (2006) Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of the prospective, randomised, controlled trial. *Ann Surg* 243:316–20.

- [132] Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, et al (1993) Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 218:229-38
- [133] Tran KTC, Smeenk HG, Van Eijck CHJ, et al (2004) Pylorus preserving pancreatico duodenectomy versus standard Whipple procedure. A prospective, randomised, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 240:738-45.
- [134] Roder JD, Stein HJ, Böttcher KA, et al (1999) Stented versus nonstented pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. A prospective study. *Ann Surg* 229:41-8
- [135] Weber J.C, Gonzales N, Bachellier P, Wolf P et Jaeck D. Traitement chirurgical palliative des cancers du pancréas. *Encycl Méd Chir. Elsevier SAS, Paris, Techniques chirurgicales -Appareil digestif, 40-894, 2000.*
- [136] A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg.* 2002 ;236:17-27. Review.
- [137] Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, Harrison LE, Blumgart LH, Brennan MF. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg.* 1998 ;133:149-54
- [138] Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010 ;362 :129-37.
- [139] Maire F, Hammel P, Ponsot P, Aubert A, O'Toole D, Hentic O, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. *Am J Gastroenterol* 2006;101:735-42.

- [140] Moss AC, Morris E, Leyden J, Mac Mathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cochrane Database Syst Rev. Cancer Treat Rev* 2007;33(2): 213-21.
- [141] Trouilloud I, Taïeb J. Medical treatment of pancreatic adenocarcinoma. *La Lettre du Cancérologue* 2011, 10 (3): 169-174.
- [142] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as firstline therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2403-13.
- [143] Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3402-8.
- [144] Ciccolini J, Dahan L, André N et al. Cytidine deaminase residual activity in serum is a predictive marker of early severe toxicities in adults after gemcitabine-based chemotherapies. *J Clin Oncol* 2010;28(1):160-5.
- [145] Giovannetti E, Del Tacca M, Mey V et al. Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine. *Cancer Res* 2006;66(7):3928-35.
- [146] Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3270-5.

- [147] Di Costanzo F, Carlini P, Doni L et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer* 2005; 93(2):185-9.
- [148] Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2212 - 7.
- [149] Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pur H et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003; 14(1):97-104.
- [150] Cunningham D, Chau I, Stocken DD et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5513-8.
- [151] Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8:82.
- [152] Colucci G, Giuliani F, Gebbia V et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94(4):902-10.
- [153] Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1645-51.

- [154] Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3946-52.
- [155] Louvet C, Labianca R, Hammel P et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3509-16.
- [156] Poplin E, Feng Y, Berlin J et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3778-85.
- [157] Ducreux M, Mitry E, Ould-Kaci M et al. Randomized phase II study evaluating oxaliplatin alone, oxaliplatin combined with infusional 5-FU, and infusional 5-FU alone in advanced pancreatic carcinoma patients. *Ann Oncol* 2004;15(3):467-73.
- [158] Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T et al. FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2007;18(3):498-503.
- [159] Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/ leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ ACCORD 11 trial. *ASCO* 2010: abstr. 4010.

- [160] Philip PA, Benedetti J, Corless CL et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3605-10.
- [161] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1960-6.
- [162] Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010;28(22):3617-22.
- [163] Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2231-7.
- [164] Bachet J, Mitry E, Lièvre A et al. Second- and third-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: feasibility and potential benefits in a retrospective series of 117 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33(10-11):1036-44.
- [165] Pelzer U, Kubica K, Stieler J et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *ASCO* 2008: abstr. 4508.
- [166] Dahan L, Bonnetain F, Ychou M et al. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut* 2010;59(11): 1527-34.

- [167] Yoo C, Hwang JY, Kim J et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009;101(10):1658-63.
- [168] Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007;14(7):2088-96.
- [169] Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26(15):2526-31.
- [170] Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120(8):899-903.
- [171] Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(3):267-77.
- [172] Regine WF, Winter KA, Abrams RA et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(9):1019-26.
- [173] Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD et al. ESPAC-3(v2): a multicenter, international, openlabel, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *ASCO* 2009: abstr. LBA4505.
- [174] Conférence de presse. Chemotherapy Combination With Capecitabine Extends Survival After Pancreatic Cancer Surgery. *Asco*. 3 juin 2016.

- [175] ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. ASCO session orale 6 juin 2016. Résumé LBA4006.
- [176] Huguet F, Meillan N, Javle M, Mukherjee S. Definitive chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: an overview. *La Lettre du Cancérologue* 2015, 14 (4) : 223-228.
- [177] Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18):2607-15.
- [178] Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD002093.
- [179] Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M, Maksymiuk A, MacFarlane JK. Multi-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pancreas: a prospective randomized trial. *J Can Assoc Radiol* 1981;32(3):164-5
- [180] Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(10):751-5.
- [181] Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000 01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19(9):1592-9.

- [182] Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4105-12.
- [183] Ko AH, Quivey JM, Venook AP et al. A phase II study of fixed-dose rate gemcitabine plus low-dose cisplatin followed by consolidative chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):809-16.
- [184] Huguet F, Andre T, Hammel P et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25(3):326-31.
- [185] Krishnan S, Rana V, Janjan NA et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110(1):47-55.
- [186] Hammel P, Huguet F, Van Laethem J et al. Randomized multicenter phase III study in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: gemcitabine with or without chemoradiotherapy and with or without erlotinib - LAP 07 study. *ASCO® 2013: abstr. e14619.*
- [187] Huguet F, Hammel P, Vernerey D et al. Impact of chemoradiotherapy (RCT) on local control and time without treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) included in the international phase III LAP 07 study. *ASCO® 2014: abstr. 4001*
- [188] Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffit D, Berger H, Lacaine F, Link K et al. ESPAC-1: a european, randomized study to assess the roles of adjuvant chemotherapy (5-FU+ folinic Acid) and adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. *Lancet* 2001 ;358 :1576- 85.

- [189] Neoptolemos JP, D.D. Stocken, H Fries, C. Bassi, J.A. Dunn, H Hickey, H. Beger, L. Fernandez-Cruz, C. Dervernis, F. Lacaine, M. Falconi, P. Pederzoli, A. Pap, D. Spooner, D.J. Kerr, M. Büchler, for the European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210
- [190] Gallocher, Olivier et Bachaud, Jean-Marc. Place de la radiothérapie dans la prise en charge palliative des patients cancéreux. *Medecine palliative*, 2003, vol. 2, no 6, p. 307-319.
- [191] Laval, G., Béziaud, N., Granger, V., Durand, A., Liatard, K., & Rebischung, C. (2010). Soins de support en cancérologie digestive: règles de bonne pratique. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 2010 ; 17(4), 35-47.
- [192] Béziaud N, Pellat JM, Villard ML, Liatard K, Laval G. Opioides forts et douleurs liées au cancer : Quelles galéniques et quelles équi-analgésies ? *Méd Pal* 2009 ; 8 : 27-34.
- [193] Attal N. Traitements de la douleur neuropathique. *Presse Med* 2008 ; 37 (2 Pt 2) : 346-53.
- [194] Beziaud N, Laval G, Rostaing S. Traitement de la douleur chez le patient adulte relevant de soins palliatifs. *Rev Prat* 2009 ; 59 : 799-808.
- [195] Kastler B, Barral F, Sarlieve P, Aubry S, Jacamon M, Hadjidekov G, et al. Nouvelles techniques interventionnelles radiologiques dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse : infiltration, alcoolisation, vertébroplastie, cimentoplastie, radiofréquence bipolaire. *Algoradiologie interventionnelle de la douleur cancéreuse. Douleur et Analgésie* 2007 ; 20 : 27-42.
- [196] Pellat JM, Alibeu JP, Béziaud N, Jacquot C, Payen JF. Analgésie périmédullaire dans la douleur cancéreuse. *Douleurs* 2009 ; 10 : 26-37.

- [197] Ferragut E, Cain J, Chevalier F, Danan M, Decourt P, Dufour J, et al. La dimension de la souffrance chez le malade douloureux chronique. Ed Masson, 1995 : 1-27.
- [198] Mahé I, Bosquet A, Medjkane A, Bal dit Sollier C, Drouet L. Surveillance des traitements anticoagulants chez les patients atteints de cancer. *Pathologie Biologie* 2008 ; 56 : 239-44.
- [199] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002 ; 100 : 3484-8.
- [200] Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, et al. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 601-7.
- [201] Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, et al. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a metaanalysis. *Am J Med* 1996 ; 100 : 269-77.
- [202] Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Buller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 947-52.
- [203] Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Lowmolecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 800-9.

- [204] Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A metaanalysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 181-8.
- [205] Rocha E, Martinez-Gonzalez MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica* 2000 ; 85 : 935-42.
- [206] Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 175-83.
- [207] Mismetti P, Quenet S, Levine M, et al. Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *Chest* 2005 ; 128 : 2203-10.
- [208] Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004 ; 126 (Suppl. 3) : S401-28.
- [209] Wittkowsky AK. Barriers to the long-term use of low-molecular weight heparins for treatment of cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 2090-1.
- [210] Meyer G. Les anticoagulants allongent-ils la survie des patients cancéreux ? *Pathologie Biologie* 2008 ; 56 : 233-8.

- [211] Smorenburg SM, Vink R, Otten HM, Swaneveld F, Buller HR. The effects of vitamin K-antagonists on survival of patients with malignancy: a systematic analysis. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 1586-7.
- [212] Meyer G. Les anticoagulants allongent-ils la survie des patients cancéreux ? *Pathologie Biologie* 2008 ; 56 : 233-8.
- [213] Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, Vink R, Buller HR. The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancy – a systematic review. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 1600-4.
- [214] Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. « Petites Cellules » Group. *Cancer* 1994 ; 74 : 38-45.
- [215] Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Lowmolecularweight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 789-99.
- [216] Agnelli G, Becattini C. Clinical and economic aspects of managing venous thromboembolism in the outpatient setting. *Semin Haematol* 2001 ; 38 (Suppl. 5) : S58-66.
- [217] Blatter W, Kreis N, Blatter IK. Practicability and quality of outpatient management of acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2000 ; 32 : 855-60.
- [218] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004 ; 126 (Suppl. 3) : S188-203.
- [219] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004 ; 126 : S204-33.

- [220] Vucic N, Ostojic R, Sviric T. Treatment of deep vein thrombosis with oral anticoagulants in patients with malignancy: prospective cohort study. Croat Med J 2002 ; 43 : 296-300.
- [221] Maleb A, Messaoudi N. La maladie thromboembolique veineuse chez le cancéreux : physiopathologie et thérapeutique. Sang Thrombose Vaisseaux 2011; 23 (1) : 34-40 doi:10.1684/stv.2011.0570
- [222] Laval G, Paris A. Méthylphénidate et asthénie en soins palliatifs chez le patient cancéreux : essai multicentrique randomisé versus placebo en double aveugle. Bull Cancer 2008 ; 95 : 241-6.
- [223] Barriere J, Cherikh F, Pringuey D, Milano G, Ferrero JM. Les antidépresseurs : enjeux et perspectives cliniques en cancérologie. Bull Cancer 2008 ; 95 : 1103-11.
- [224] <http://gastromeaux.free.fr/Scores/oms.htm> mise à jour le 17-04-2015.
- [225] http://www.oncoprof.net/Generale2000/g06_Classification/sch00_etatgeneral/sch00_eg01.html. mise à jour le 17-04-2016.