



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



Année 2017

Thèse N° 105/17

LE CANCER DE LA TÊTE DU PANCRÉAS :
aspect épidémiologique clinique thérapeutique et pronostic
à propos de 19 cas,
service de chirurgie générale et oncologie digestive A - CHU d'Oujda

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/05/2017

PAR

Mme. EL MIR SIHAM

Née le 23 Septembre 1990 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Ictère - cancer de la tête du pancréas - Duodenopancreatectomie céphalique - Réparation vasculaire
Complications

JURY

M. BOUZIANE MOHAMMED..... Professeur agrégé de Chirurgie Générale	PRESIDENT
M. SOUFI MEHDI..... Professeur agrégé de Chirurgie Générale	RAPPORTEUR
M. HOUSNI BRAHIM..... Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	} JUGES
M. BENJELLOUN EL BACHIR..... Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. EL BOUHADDOUTI HICHAM..... Professeur agrégé de Chirurgie Générale	

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION	5
ÉTUDE THÉORIQUE	8
I. Anatomie	9
II. Physiologie	24
III. anatomopathologie.....	26
IV. épidémiologie	32
V. Diagnostic	41
VI. Classification	62
VII. Traitement	64
VIII. surveillance	117
IX. pronostic	120
ÉTUDE PRATIQUE	121
I. Objectif	122
II. Patients et méthodes	122
III. Résultats	127
IV. Discussions	140
CONCLUSION	158
RÉSUMÉS	162
BIBLIOGRAPHIE	168

LISTE DES ABREVIATIONS

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
CCK	: Cholécystokinine
CT	: Computed Tomography (Scanner)
DPC	: Duodéno pancréatectomie céphalique
EUS	: Echographie Endoscopique (Endoscopic Ultrasounds)
FB	: Fistule biliaire

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

INTRODUCTION

Le cancer de la tête du pancréas est une prolifération maligne qui se fait au dépend des cellules du pancréas. Il est d'origine canalaire dans la majorité des cas.

L'adénocarcinome pancréatique représente 90% des tumeurs malignes de cet organe.

Le cancer de la tête du pancréas reste un véritable problème de santé publique.

A l'échelle mondiale, le cancer du pancréas se classe au 13e rang des cancers

Selon l'Institut national du Cancer (InCA), environ 9 000 nouveaux cas de cancer du pancréas sont recensés chaque année, en France [1].

L'ictère présent dans 90% des cas au moment du diagnostic, témoigne généralement d'un stade déjà avancé de l'affection.

L'échographie est l'examen de première intention et d'orientation en montrant une dilatation des voies biliaires intra hépatiques et extra hépatiques.

Les progrès récents de l'imagerie en coupe notamment avec l'arrivée de la TDM hélicoïdale ont considérablement fait reculer les indications de l'échoendoscopie dans le diagnostic et le bilan d'extension des cancers de la tête du pancréas ; l'EUS ne peut être proposé qu'en deuxième intention dans les cas difficiles [2]

La recherche de métastases, outre l'examen clinique, repose sur le scanner thoraco-abdominopelvien en coupes fines.

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

La résection chirurgicale est le seul traitement potentiellement curatif pour cet adénocarcinome, mais malheureusement toutes les tumeurs ne sont pas opérables 20% des patients sont atteints d'une tumeur jugée opérable, 30 % d'une tumeur localement évoluée inopérable et 50 % d'une maladie métastatique. [3]

Le traitement néo adjuvant par la chimiothérapie est sujette de discussion.

La chimiothérapie adjuvante est recommandée.

Le pronostic reste sombre n'ayant pas changé depuis 20 ans.

Le but de notre travail est de :

- Discuter les particularités épidémiologiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques dans notre contexte de cancer de la tête du pancréas exocrine.
- Evaluer l'opérabilité et la résecabilité chez les patients de notre série.
- Evaluer la survie actuarielle chez nos patients et delà le pronostic.

ETUDE THEORIQUE

I. RAPPEL ANATOMIQUE

Dans ce chapitre, nous allons nous attarder sur la description de l'anatomie de la loge duodéno-pancréatique [4,5]

1. La loge duodéno-pancréatique

Profondément située contre le plan pariétal postérieur, à la partie moyenne de la cavité abdominale, la loge duodéno-pancréatique est une loge péritonéale contenant principalement le duodénum et le pancréas qui sont étroitement solidaires.

Elle est limitée en avant par le péritoine pariétal postérieur et en arrière par le fascia de Treitz qui l'accolle au plan postérieur.

1.1. Le contenu de la loge duodéno-pancréatique

1.1.1 Le pancréas

a. Configuration externe du pancréas

Le pancréas est une glande qui prend la forme d'un têtard, aplatie d'avant en arrière avec une longueur moyenne chez l'adulte de 15 à 18 cm ; une hauteur de 6 cm au niveau de la tête, de 3 cm au niveau du col et de 1 à 2 cm au niveau de la queue; une épaisseur de 2 cm ; et pèse 80 g.

Il a un aspect lobulé, de couleur rose pâle, de consistance ferme, mais friable sous le doigt, richement vascularisé et non encapsulé.

Il s'allonge transversalement au-devant du rachis selon une direction oblique en haut et en latéral gauche.

On lui distingue classiquement quatre portions qui sont : la tête et l'isthme à droite, qui forment la partie fixe du pancréas et qui sont contenus dans la loge duodéno-pancréatique ; puis le corps du pancréas qui se prolonge à gauche par la queue.

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

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

Le col ou isthme : portion légèrement rétrécie, échanquée, surtout au dépend du bord caudal, située immédiatement en avant des vaisseaux mésentériques supérieurs. Elle relie la tête du pancréas à son corps.

Le corps : irrégulier et allongé.

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

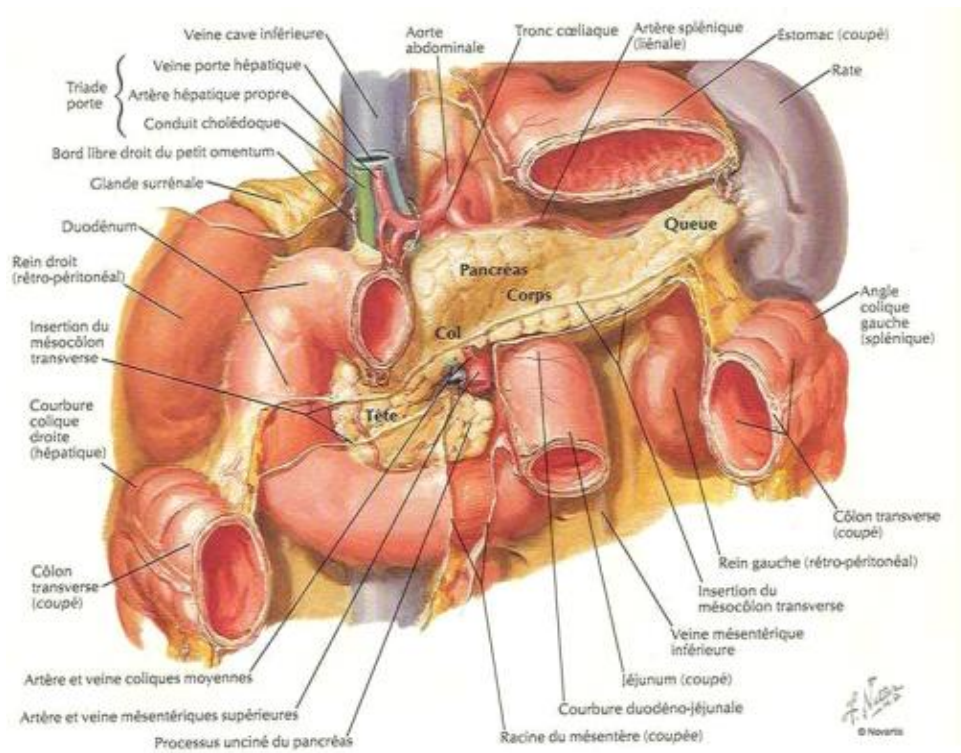


Figure 1 Vue schématique antérieure du pancréas in situ après ablation de l'estomac, du colon transverse et du péritoine. [6]

b. Les canaux pancréatiques

Le pancréas possède deux canaux excréteurs : Le canal de Wirsung et le canal de Santorini.

Le canal de Wirsung : C'est le canal le plus important, il parcourt toute la longueur du pancréas, drainant les sucs pancréatiques de la queue jusqu'à la tête. Au niveau de la tête du pancréas, le canal de Wirsung se dilate un peu pour former l'ampoule de Vater. Il y est rejoint par le canal cholédoque des voies biliaires : les sécrétions pancréatiques et la bile se mélangent avant de s'écouler dans l'intestin.

Au moment où le chyme intestinal pénètre dans le duodénum, le contenu de l'ampoule de Vater passe à travers un anneau musculaire, le sphincter d'Oddi, qui s'ouvre de manière réflexe.

Le canal de Santorini : Ce canal accessoire ne parcourt et ne draine que la tête du pancréas. Il se jette dans le duodénum par un orifice indépendant.

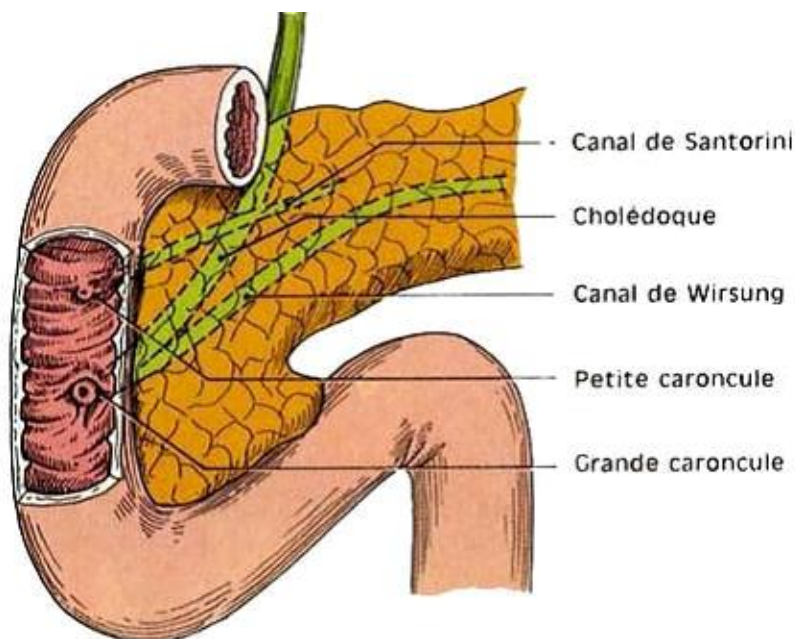


Figure 2 Vue schématique des canaux pancréatiques. [7]

1.1.2 Le duodénum

Le duodénum fait suite à l'estomac juste après le sphincter du pylore. Entouré sur lui-même, il décrit une boucle plus ou moins fermée : le cadre duodénal, d'une longueur moyenne de 30 cm et de calibre irrégulier entourant la tête du pancréas.

Il comporte quatre parties définissant ainsi trois angles et s'abouche dans le jéjunum au niveau de l'angle duodéno-jéjunal.

Ne sont situés dans la loge duodéno-pancréatique que la partie fixe du duodénum, à savoir : La portion fixe du D1 ou le tiers droit de cette portion, D2, D3 et D4.

Le premier duodénum ou la partie supérieure: Il fait suite au pylore au niveau du flanc latéral droit de la première vertèbre lombaire. Très court (5 cm), il est légèrement ascendant et à droite. Sa portion initiale postpylorique est mobile; elle présente un élargissement juste après le pylore, le bulbe duodénal, alors que sa portion terminale est fixe.

Le deuxième duodénum ou la partie descendante : Il fait avec la portion précédente un angle de moins de 90° (genu superius). Il mesure 10 cm et descend verticalement le long du rachis à hauteur des 4 premières vertèbres lombaires. C'est à son niveau que s'abouchent les conduits pancréatique et biliaire.

Le troisième duodénum ou la partie horizontale : Il fait avec la portion précédente un angle de 90° (genu inferius). Il mesure 7,5 cm et s'allonge transversalement au-devant du relief vertébral et des gros vaisseaux formant une sorte de billot. Cette partie est croisée par les vaisseaux mésentériques supérieurs (artère à gauche et veine à droite).

Le quatrième duodénum (2,5 cm) ou partie ascendante : Il mesure 2,5 cm. Il est vertical en crânial de L4 à L2 sur le flanc gauche du rachis, puis se poursuit par un

angle très aigu avec le jéjunum (angle duodéno-jéjunal ou angle de Treitz), qui est attaché au pilier gauche du diaphragme par le muscle suspenseur du duodénum.

Il est à noter que la totalité de D1 et les deux tiers supérieurs de D2 sont de situation sus-mésocolique, alors que le tiers inférieur de D2, et la totalité de D3 et D4 sont sous-mésocolique.

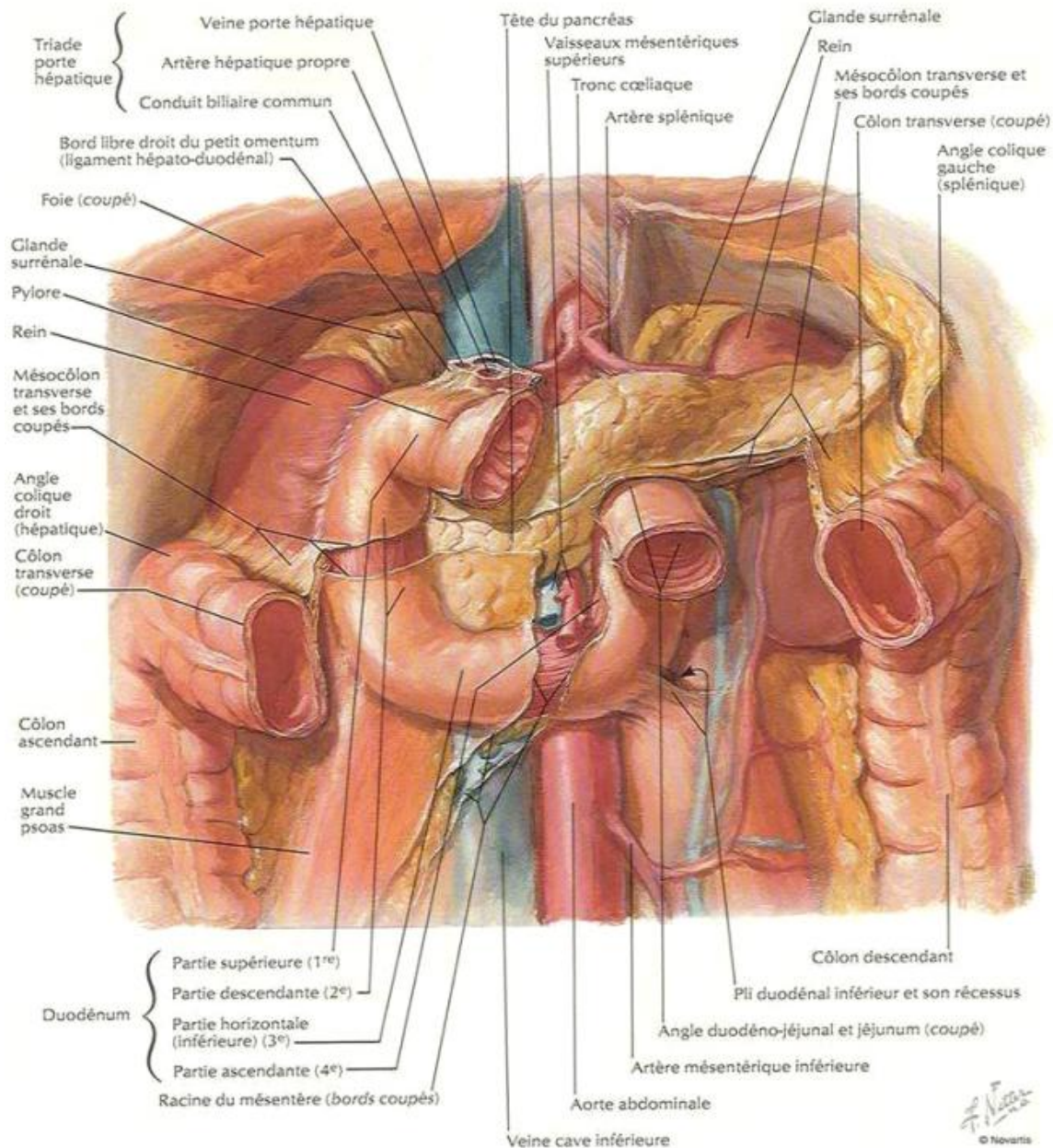


Figure 3 Vue schématique antérieure du duodénum in situ après ablation de l'estomac, du colon transverse et du péritoine.[6]

1.1.3 Le canal cholédoque

Le canal cholédoque, ou voie biliaire principale, naît de la jonction entre le canal cystique et le canal hépatique commun.

Il pénètre dans la loge duodéno-pancréatique en quittant le pédicule hépatique. Il croise ainsi la partie postérieure de D1, dont il est séparé par le tubercule omental, puis descend en arrière de la face postérieure de la tête du pancréas où il se creuse une gouttière en décrivant une courbe à concavité supérieure et droite.

Il se termine classiquement avec le canal de Wirsung dans l'ampoule de Vater, au niveau de la grande caroncule de D2.

1.2. Vascularisation et innervation

1.2.1 Les artères

Du point de vue artériel, le duodéno-pancréas est essentiellement tributaire de l'artère gastroduodénale, branche de l'artère hépatique commune qui provient elle-même du tronc coeliaque (TC), et de l'artère mésentérique supérieure (AMS). Les branches de ces deux artères s'anastomosent et forment deux arcades qui, grâce à leurs multiples rameaux, vont assurer la vascularisation de la tête du pancréas et du duodénum.

- L'arcade pancréatico-duodénale supérieure (ou postérieure) est formée par l'anastomose des artères pancréatico-duodénales supérieures droite et gauche, branches des artères gastroduodénale et mésentérique supérieure respectivement. Elle décrit une courbe à concavité gauche, passe en avant du cholédoque puis reste en arrière de la tête du pancréas.

- L'arcade pancréatico-duodénale inférieure (ou antérieure), quant à elle, est formée par l'anastomose des artères pancréatico-duodénales inférieures droite et gauche. La première, branche terminale de la gastroduodénale, croise la face antérieure du pancréas dans un trajet oblique en bas et à droite puis s'anastomose avec l'artère pancréatico-duodénale inférieure gauche branche de l'AMS.

Accessoirement, cette vascularisation peut être complétée par l'artère pancréatique dorsale qui peut prendre naissance soit de l'artère splénique ou de l'artère hépatique commune ou du TC.

Elle s'anastomose avec l'artère gastroduodénale pour former une arcade sous-isthmique qui émet l'artère pancréatique transverse située à la face postérieure du corps du pancréas.

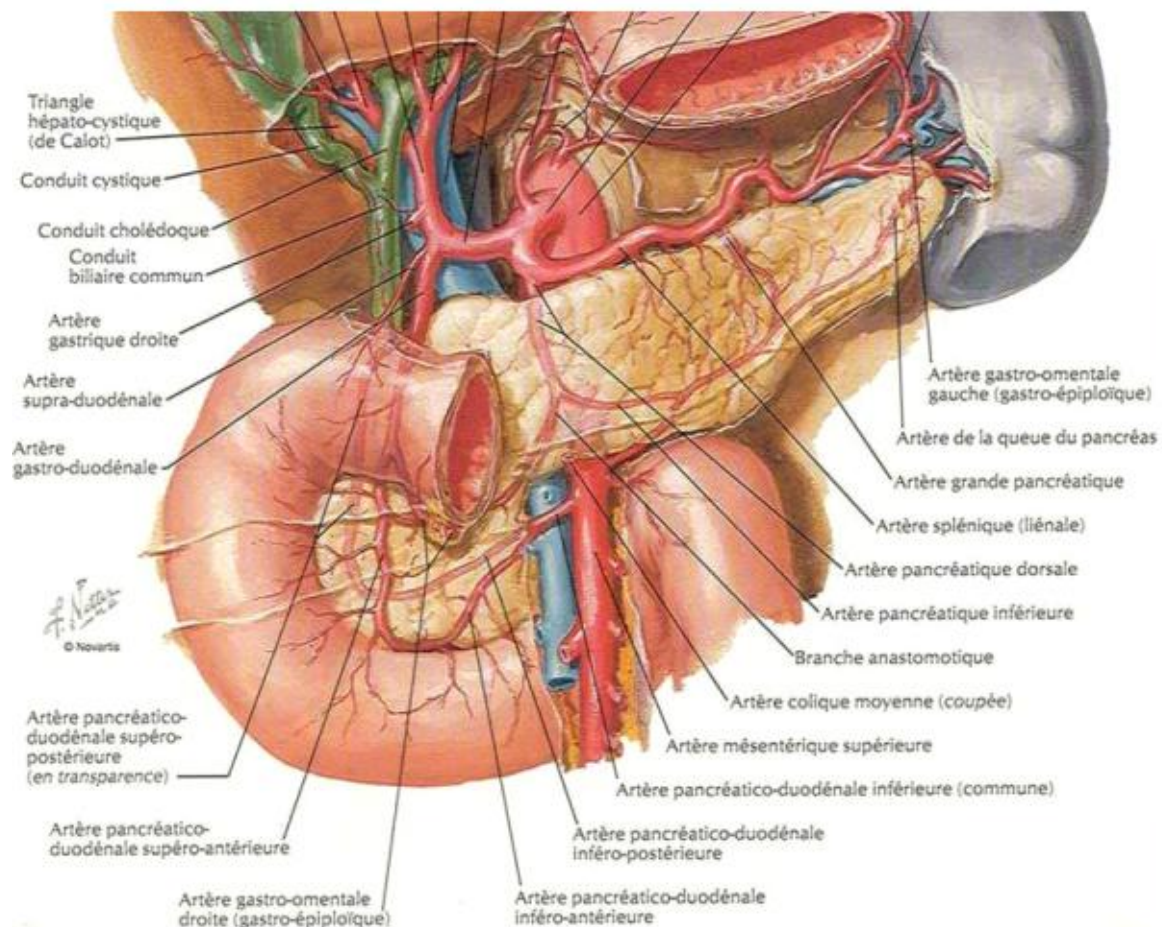


Figure 4 Vascularisation artérielle du duodéno-pancréas : Vue schématique antérieure après ablation de l'estomac. [6]

1.2.2 Les veines

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

- L'arcade veineuse pancréatico-duodénale supérieure (ou postérieure) dont le trajet suit celui de l'arcade artérielle, passe cependant en arrière du cholédoque. Elle est formée par l'anastomose des veines pancréatico-duodénales supérieures droite et gauche affluant respectivement des VP et VMS.
- L'arcade veineuse pancréatico-duodénale inférieure (ou antérieure) formée par l'anastomose de la pancréatico-duodénale inférieure droite qui chemine à la face postérieure, et de la veine pancréatico-duodénale inférieure gauche qui chemine à la face antérieure du pancréas.

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

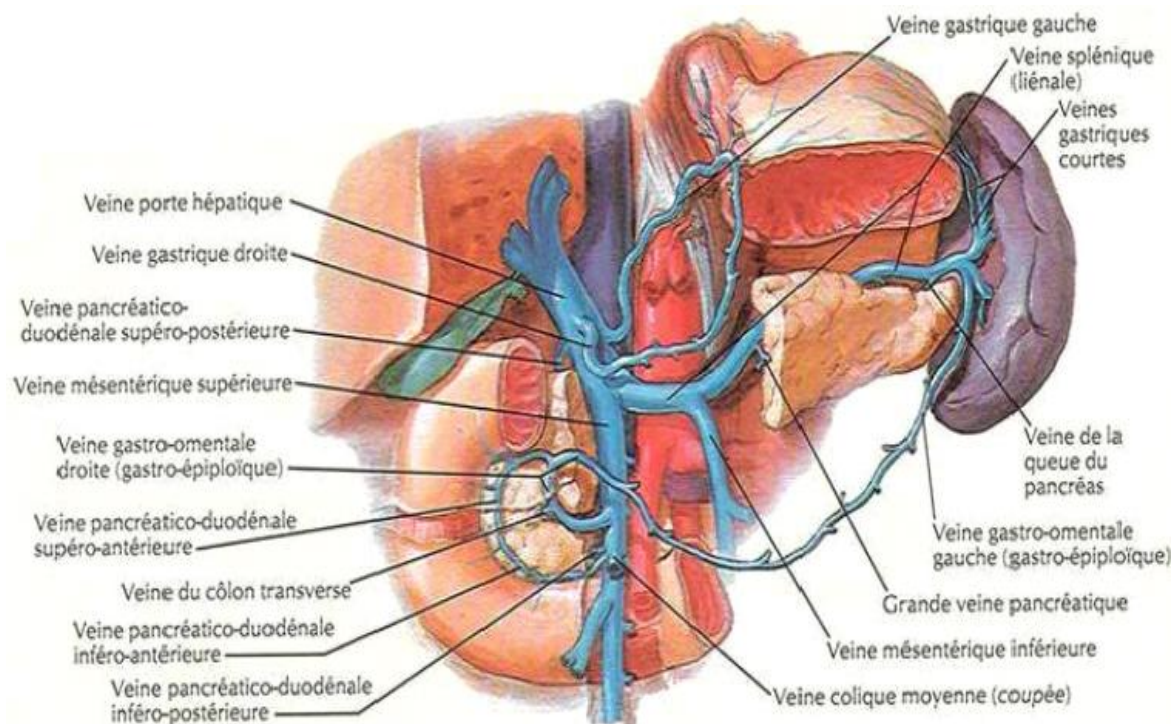


Figure 5 Vascularisation veineuse du duodéno-pancréas : Vue schématique antérieure avec ablation du corps et col du pancréas et de l'estomac. [6]

1.2.3 Les troncs lymphatiques

Le drainage lymphatique du pancréas est complexe car il est intimement lié au tractus intestinal, à l'arbre hépato-biliaire et à la rate. Les collecteurs lymphatiques suivent les vaisseaux sanguins.

La plupart se terminent dans les noeuds lymphatiques pancréatico-spléniques qui sont situés le long de l'artère splénique, mais certains autres rejoignent les noeuds lymphatiques pyloriques.

Les vaisseaux efférents de ces différents noeuds aboutissent aux noeuds lymphatiques coeliaques, hépatiques et mésentériques supérieurs.

Les vaisseaux lymphatiques du duodénum sont, eux aussi, satellites des artères. Les vaisseaux lymphatiques duodénaux antérieurs aboutissent aux noeuds lymphatiques pancréatico-duodénaux disséminés le long des artères pancréaticoduodénales supérieure et inférieure, ainsi qu'aux noeuds lymphatiques pyloriques qui sont situés le long de l'artère gastro-duodénale.

Les collecteurs lymphatiques postérieurs passent derrière la tête du pancréas et aboutissent aux noeuds lymphatiques mésentériques supérieurs. Tous les vaisseaux lymphatiques efférents des noeuds duodénaux aboutissent aux noeuds lymphatiques coeliaques.

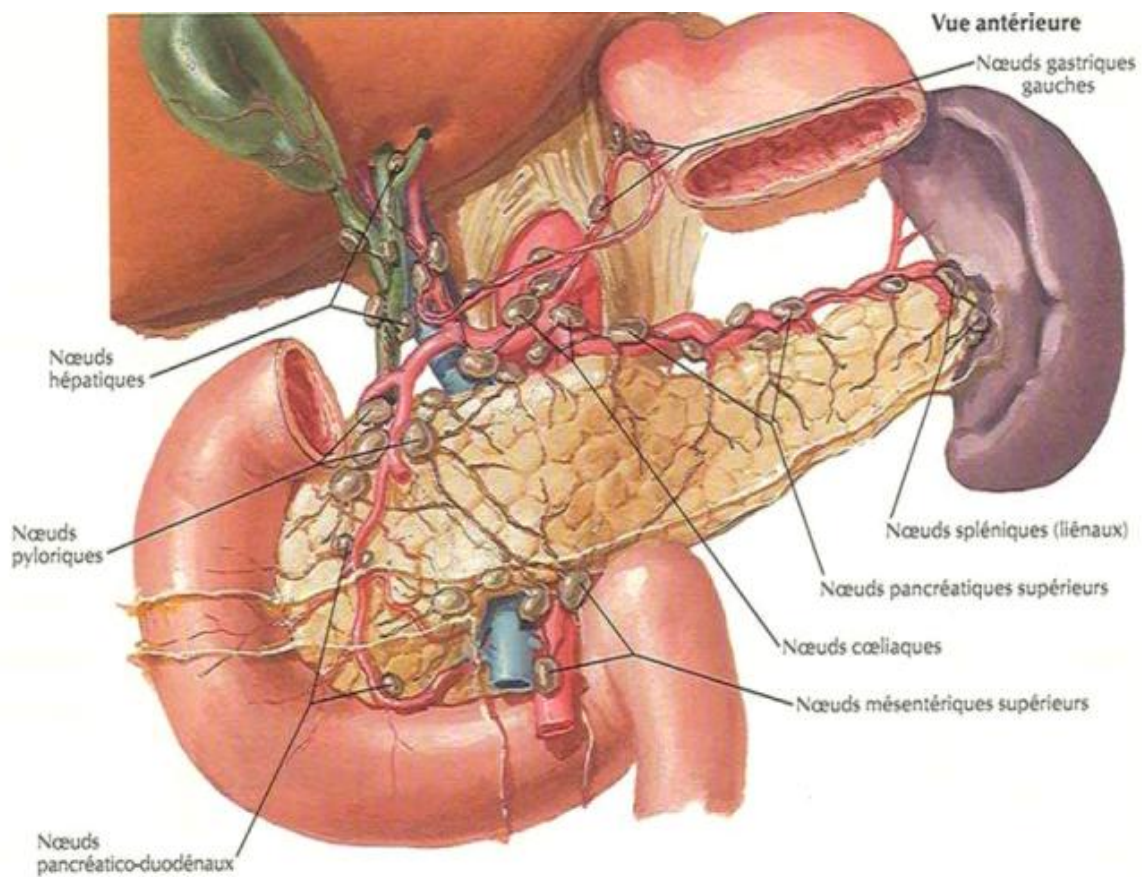


Figure 6 Vascularisation lymphatique du duodéno-pancréas : Vue schématique antérieure après ablation de l'estomac. [6]

1.2.4 Innervation

Le duodéno-pancréas reçoit une innervation double, sympathique et parasympathique, provenant du nerf vague et du plexus solaire. Il s'agit d'une innervation autonome dont les rameaux efférents sont adhérents aux ramifications artérielles.

Les rameaux qui proviennent du plexus solaire sont représentés par les deux ganglions semi-lunaires situés de part et d'autre de l'origine du tronc coeliaque, auxquels aboutissent les nerfs grands splanchniques et les branches de bifurcation du pneumogastrique droit. De ces ganglions et de leurs interconnexions partent de fins rameaux le long de la face antérieure de l'artère gastro-duodénale et de ses ramifications.

Les filets nerveux issus des ganglions mésentériques supérieurs et des interconnexions plexuelles forment un cordon nerveux satellite de l'artère et de ses branches.

Au niveau du duodénum, le plexus sous muqueux de Meissner et le plexus myentérique d'Auerbach constituent le système nerveux entérique intrinsèque. Ils sont responsables de l'intégration et la coordination de la motilité et les fonctions endocrine et sécrétoire.

1.3. Les rapports de la loge duodéno-pancréatique

Le duodéno-pancréas paraît pris dans une sorte de trame vasculaire, donc ses principaux rapports sont représentés par des troncs artériels, veineux et lymphatiques. Il entretient ainsi des rapports avec :

1.3.1 En arrière

La veine porte : Elle naît en arrière de la face postérieure de l'isthme pancréatique, un peu à droite de la ligne médiane à hauteur de la 2ème vertèbre ombaire par la réunion du tronc splénomésaraïque et de la VMS (après qu'elle ait croisé la face antérieure du 3ème duodénum et le processus uncinatus). De 10 à 15 mm de diamètre, la veine porte est plaquée à la face postérieure du pancréas dont

elle est rendue solidaire par le fascia de Treitz. Elle constitue au cours de la DPC un rapport éminent dangereux.

La veine cave inférieure : volumineuse, verticale, située un peu à droite de l'axe mésentérico-portal et recevant les deux veines iliaques droite et gauche, cette dernière croise la face antérieure de l'aorte.

Plus à gauche, l'aorte verticale répond à la face postérieure de l'isthme pancréatique et à la partie la plus interne du 3ème duodénum. Cette particularité impose l'isthme comme la limite gauche des pancréatectomies céphaliques.

L'artère mésentérique supérieure : Elle née de la face antérieure de l'aorte abdominale, en arrière de l'isthme pancréatique, et pénètre dans la loge duodéno-pancréatique en croisant le bord inférieur de l'isthme. Elle s'insinue ensuite entre le bord inférieur de l'isthme et la face antérieure du processus uncinatus, croise la face antérieure de ce processus puis la face antérieure du 3ème duodénum pour pénétrer dans la racine du mésentère.

L'AMS apparaît située dans un véritable quadrilatère veineux constituée en bas par la veine rénale gauche, à droite par la veine mésentérique supérieure, en haut par le tronc veineux spléno-mésaraïque, à gauche par la veine mésentérique inférieure : c'est le quadrilatère de Rogie.

La veine mésentérique supérieure: Alors que l'axe de l'AMS plonge vers l'aorte, celui de la VMS se poursuit en arrière de l'isthme, en croisant sa face postérieure. La veine mésentérique supérieure apparaît au niveau de la racine du mésentère, contre le flanc droit de l'artère homonyme, croise le 3ème et le crochet par devant, contourne la grande échancrure pour rejoindre la face dorsale sur laquelle elle marque son empreinte; elle rejoint à la hauteur du rebord supérieur le tronc veineux spléno-mésaraïque et de leur fusion naît la veine porte.

Le pédicule rénal: volumineuse veine rénale droite qui recouvre presque complètement l'artère rénale droite.

Le bassinot et l'uretère, à droite.

Les ganglions lymphatiques et nerveux inter-aortico-caves, à gauche.

1.3.2 En avant

Le duodéno-pancréas répond au mésocôlon transverse dont la racine croise transversalement D2 et la face antérieure de la tête du pancréas, divisant ainsi la région en 2 étages :

Etage sus-mésocolique où elle répond, à droite, à la face inférieure du foie et la vésicule biliaire ; et à gauche, à la portion mobile de D1 par l'intermédiaire de l'arrière cavité des épiploons.

Etage sous-mésocolique : A ce niveau les rapports de la loge se font avec :

- o Le pédicule mésentérique supérieur.
- o Le pédicule colique supérieur droit qui chemine dans le mésocôlon droit.
- o Le colon transverse et le grand épiploon, plus à distance, qui retombent en avant de la loge et la séparent de la paroi abdominale antérieure.

1.3.3 En haut

La loge duodéno-pancréatique répond au pédicule hépatique situé dans le bord libre du petit épiploon et constitué de la veine porte, la voie biliaire principale à sa droite, et l'artère hépatique à sa gauche.

1.3.4 En bas

Le duodéno-pancréas répond à la racine du mésentère, plus loin et à gauche au pédicule mésentérique inférieur.

1.3.5 A droite

La face inférieure du lobe droit du foie en haut et l'angle colique droit en bas.

1.3.6 A gauche

La tête et l'isthme du pancréas se prolongent à gauche par le corps et la queue du pancréas.

II. Rappel physiologique

Le pancréas est une glande amphicrine qui est à la fois exocrine et endocrine. Le tissu exocrine est plus abondant que le tissu endocrine (plus de 90% de la masse parenchymateuse).

1. Le pancréas exocrine

Le pancréas exocrine est responsable de la sécrétion du suc pancréatique qui est fait de deux constituants [8]

Une solution aqueuse alcaline riche en bicarbonate de sodium sécrétée par les cellules de la paroi des canaux pancréatiques.

Les enzymes pancréatiques sécrétées par les cellules acineuses et qui jouent un rôle majeur dans la digestion : l'amylase pancréatique pour la dégradation des glucides, la lipase pour celle des lipides et les enzymes protéolytiques pour celle des protides.

Les puissantes enzymes protéolytiques du suc pancréatique (comme le trypsinogène et les chymotrypsinogènes) sont sécrétées sous la forme de proenzymes inactives. Elles vont ensuite être converties en forme active selon une réaction en chaîne. La libération d'une petite quantité d'enzymes actives à l'intérieur du pancréas pourrait s'avérer désastreuse et digérer le pancréas.

La quantité sécrétée du suc pancréatique est d'environ 1500 ml par jour. La bile et les sécrétions intestinales sont également neutres ou alcalines et ces trois sécrétions neutralisent l'acide gastrique et élèvent le PH du contenu duodéal à 6-7. Lorsque le chyme arrive au niveau du jéjunum, son PH est presque neutre ; malgré tout, le contenu intestinal est rarement alcalin.

La régulation de la sécrétion pancréatique est contrôlée principalement par les hormones gastro-intestinales (la sécrétine et la cholécystokinine) et en partie par un mécanisme réflexe.

La production de la sécrétine est stimulée par la présence d'acide dans le duodénum. Elle agit sur les canaux pancréatiques pour déclencher la sécrétion d'une grande quantité du suc pancréatique très alcalin contenant beaucoup de HCO_3^- et peu d'enzymes afin de neutraliser cette acidité. Elle stimule aussi la sécrétion de la bile.

La libération de cholécystokinine (CCK), quant à elle, est stimulée essentiellement par la présence dans la lumière digestive de nutriments. Elle agit sur les cellules acineuses pour causer une libération des granules de zymogène produisant ainsi un suc pancréatique riche en enzymes qui vont dégrader ces nutriments. Cet effet dépend de la phospholipase C.

Comme la CCK, l'acétylcholine agit sur les cellules acineuses via la phospholipase C pour causer une décharge des grains de zymogène ; la stimulation des nerfs vagues déclenche aussi la sécrétion d'une petite quantité de suc pancréatique riche en enzymes. Certaines observations indiquent que le vague est responsable d'une sécrétion réflexe conditionnée de suc pancréatique déclenchée par la vue ou l'odeur des aliments. [8]

2. Le pancréas endocrine

Le pancréas endocrine est constitué d'ilots cellulaires appelés « ilots de Langerhans ». Ces derniers sont formés de plusieurs types de cellules sécrétant chacun une hormone différente. Les deux principales hormones sécrétées sont l'insuline et le glucagon qui contrôlent le métabolisme des glucides. L'insuline est une hormone hypoglycémisante sécrétée par les cellules B alors que le glucagon est une hormone hyperglycémisante sécrétée par les cellules A. Les autres hormones sécrétées par les cellules du pancréas endocrine sont : la somatostatine et le polypeptide pancréatique humain. Ce dernier inhibe la sécrétion pancréatique exocrine. [9]

III. ANATOMOPATHOLOGIE :

Les cancers de la tête du pancréas 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 [10, 11,12].

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 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 7)[13].



Figure 7 : Aspects macroscopiques d'un Adénocarcinome canalaire du pancréas[13].

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 limitant 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 8) [14].

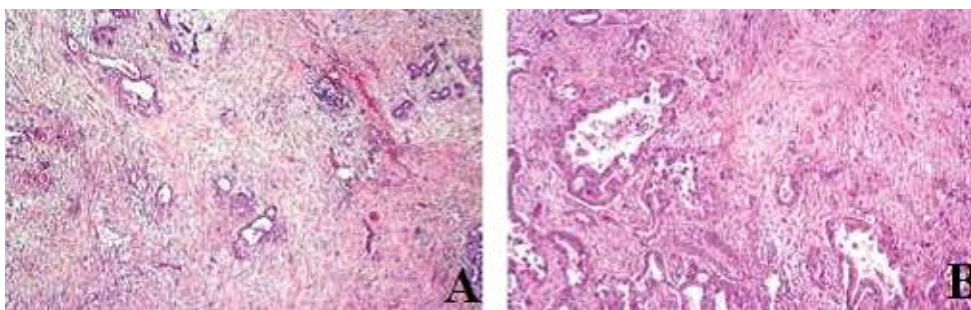


Figure 8 : Aspects microscopiques d'un Adénocarcinome canalaire du pancréas (A : bien différencié, B : peu différencié) [14]

Ø Variantes histologiques :

- ✓ Carcinome adénoquameux (3-4%) : Il associe deux contingents
- ✓ glandulaire et épidermoïde. Le contingent épidermoïde doit dépasser 30% de la tumeur.
- ✓ Carcinome indifférencié ou anaplasique (2-7%): Appelé également carcinome à cellules géantes, carcinome pléomorphe à grandes cellules et carcinome sarcomatoïde. Il se compose surtout de cellules de grande taille, éosinophiles, peu cohésives et pléomorphes, rondes à fusiformes. Le stroma est fibreux peu abondant.

Il se caractérise par une coexpression de la vimentine et de la cytokératine par les cellules tumorales.

- ✓ Carcinome indifférencié avec cellules géantes de type ostéoclastique:
- ✓ Variante rare du carcinome canalaire constituée de cellules fusiformes mêlées à des cellules géantes de type ostéoclastique non tumorales. Les cellules tumorales coexpriment focalement la cytokératine et la vimentine. 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 [12,14].

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 [14,15].

d. Cytogénétique :

Les anomalies génétiques observées dans les cancers du pancréas exocrinesont 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 [10,16].

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 [17].

3. Cystadénocarcinomemucineux :

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 cystadénocarcinomemucineux d'un adénocarcinome canalaire kystique ou d'une forme maligne de TIMP [18].

4. Carcinome intracanalair papillaire et mucineux invasif ou TIMP dégénérée

Le carcinome intracanalair papillaire et mucineux invasif survenant sur 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 [10].

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 [10].

6. Pancréatoblastome :

Tumeur rare de l'enfant faite de cellules blastiques uniformes d'agencement variable formant parfois des rosettes [11].

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 perinerveux emboles 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 [11,19].

B. Tumeurs non épithéliales :

1. Tumeurs conjonctives malignes:

Les tumeurs conjonctives malignes du pancréas sont exceptionnelles. Elles sont présentées par leiomyosarcomes et les tumeurs stromales malignes [11,20].

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 [12].

3. Tumeurs secondaires :

Les métastases pancréatiques sont l'apanage des tumeurs très évoluées 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 [12].

IV. EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer de la tête du pancréas, 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 [21]. 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 [21]. Selon les données nationales, à Rabat le cancer du pancréas se place au troisième rang des cancers digestifs chez les deux sexes [22], 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 [23]. 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 [24].

Le cancer de pancréas est un cancer à révélation tardive. La prévalence de survie au bout de 5 ans des personnes atteintes tout type confondu est estimée à 4,1 %.

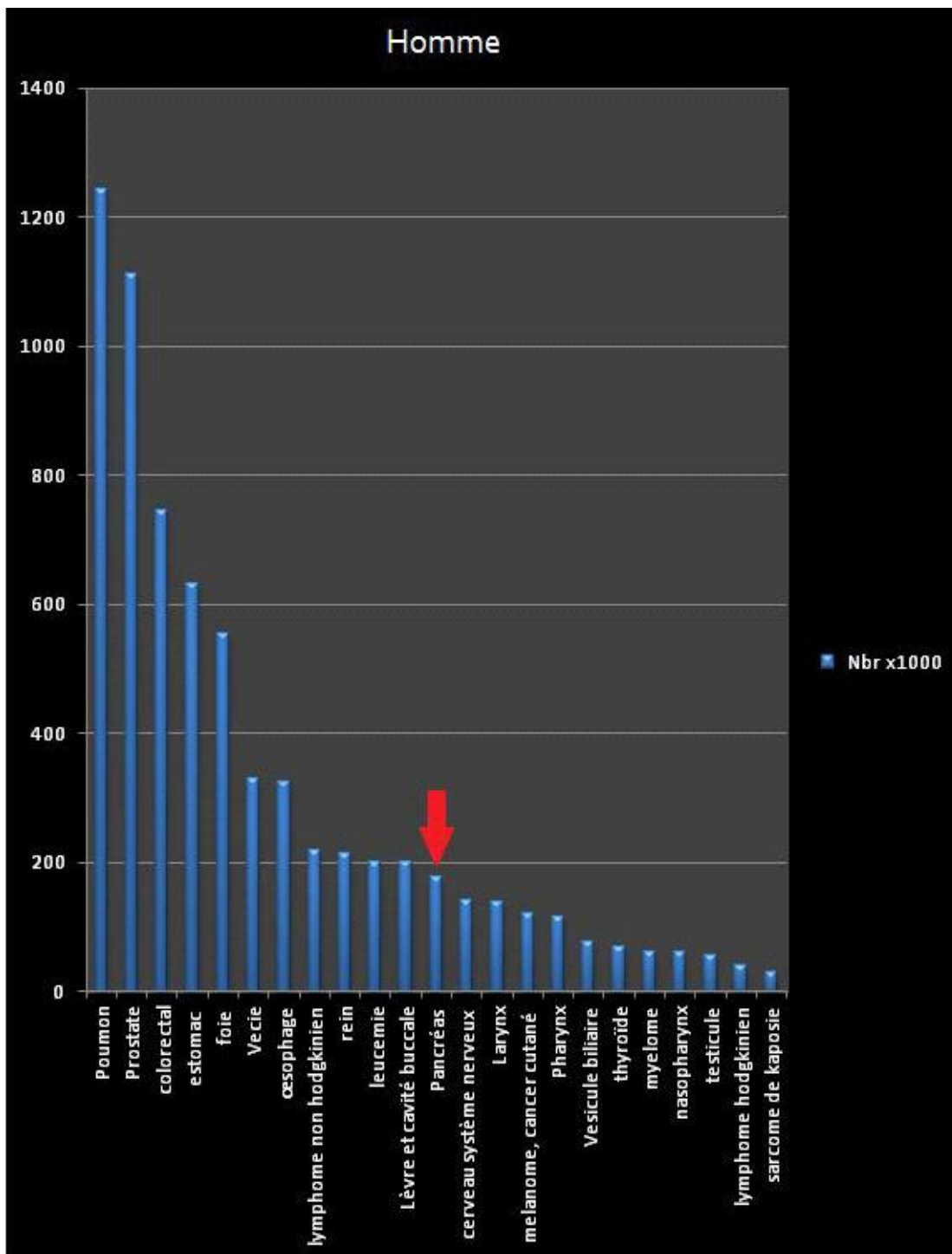


Figure 9 : Diagramme de la répartition mondiale des différents cancers en l'an 2012 chez l'homme [21]

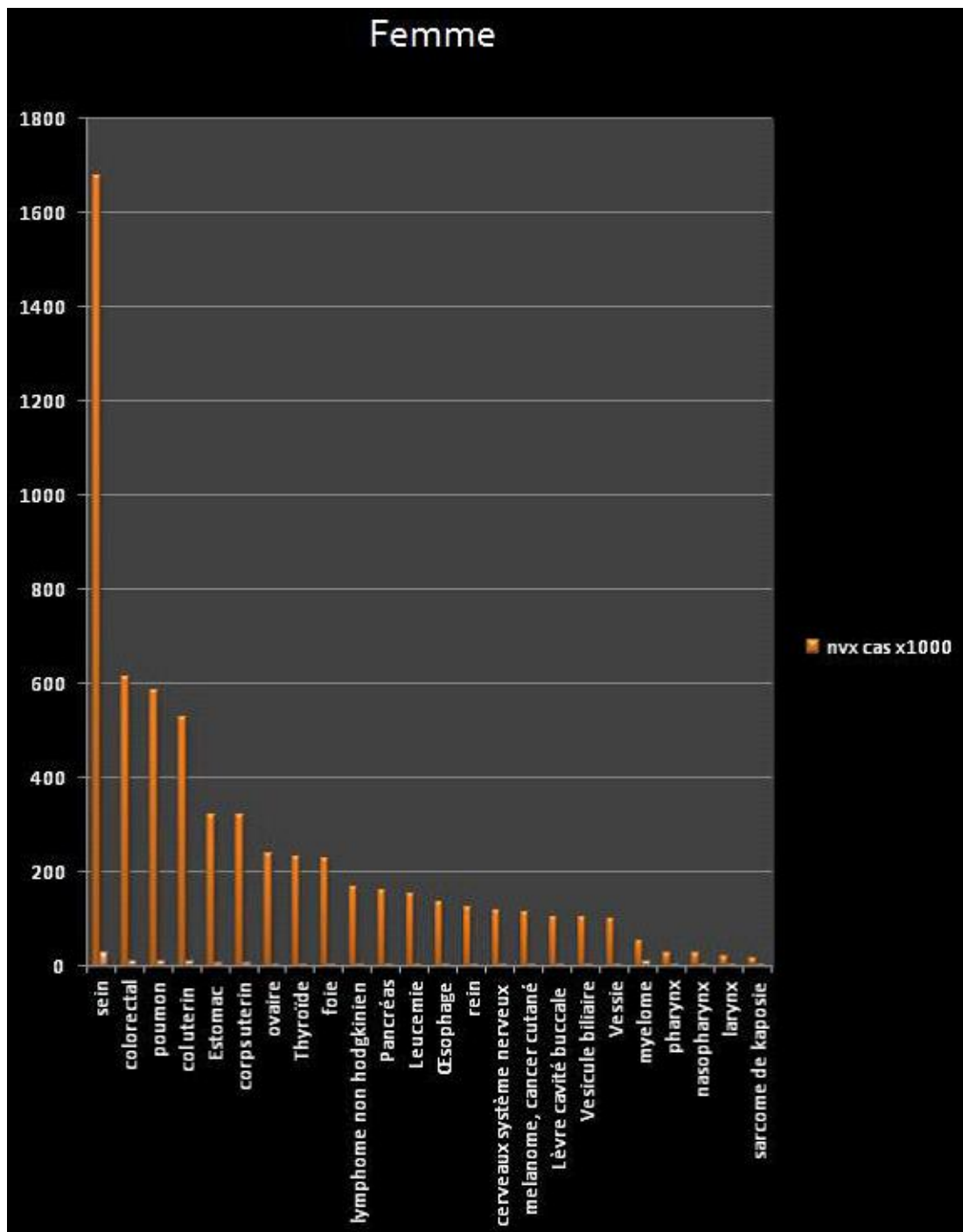


Figure 10 : Diagramme de la répartition mondiale des différents cancers en l'an 2012 chez la femme [21]

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 [25]. Plus de 90 % des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes canaux, qui sont classés en fonction de leur différenciation (bien/moyennement/peu différencié) [26].

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 radio chimiothérapie 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 [27].

Epidémiologie analytique :

Les facteurs de risque de développement d'un cancer du pancréas peuvent être classés en deux groupes: modifiables et non modifiables [27] Tableau 11

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[28]. Les autres facteurs de risque modifiables sont le diabète, l'obésité, une alimentation riche en graisses, en viandes et pauvre en légumes et folates [29].

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 [30], 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.

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

Figure 11 : tableau qui montre les facteurs de risques du cancer de la tête du pancréas

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 [31]. 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 [32]. 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 [33]. La plus fréquemment retrouvée est la mutation du gène BRCA2, identifiée dans 5 à 17% des cas familiaux de cancer du pancréas [34]. 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 [35-36]. 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 [37]. 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 [38]. 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 [39,40]. 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 [41]. 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 [42].

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 [43], 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 [44]. 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 [45].

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 5 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 [46].

V. DIAGNOSTIC :

A. Diagnostic positif

1. Modes de révélation :

Les cancers de la tête 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 [47].

a. Modes habituels :

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 [47].

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 [48], 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 [49] 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 [48] 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 [50]. 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 [50]. 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 % [51] ;

- 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) [10, 11,47].

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 [52]. Ainsi, chez 5343 sujets asymptomatiques, le CA 19-9 était anormal chez 385 et seulement deux d'entre eux avaient un cancer du pancréas [53]. 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 [54]. 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.

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 [55]. 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) [47].

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 [12].

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 12). La sensibilité de cet examen dans le diagnostic est variable dans la littérature. Elle est comprise entre 55 et 90 % [56]. Les principales limites de l'échographie en dehors des limites techniques classiques sont : les tumeurs de taille inférieure à 2 cm et les lésions diffuses à tout ou une partie du pancréas.



Figure 12 : Adénocarcinome du pancréas en échographie; masse hypoéchogène déformant les contours de la glande (flèche) [12].

*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 13); une atrophie parenchymateuse en amont de l'obstacle et un pseudo-kyste secondaire à une pancréatite aiguë d'amont.

L'échographie a une excellente sensibilité pour la détection des deux premiers signes [57].

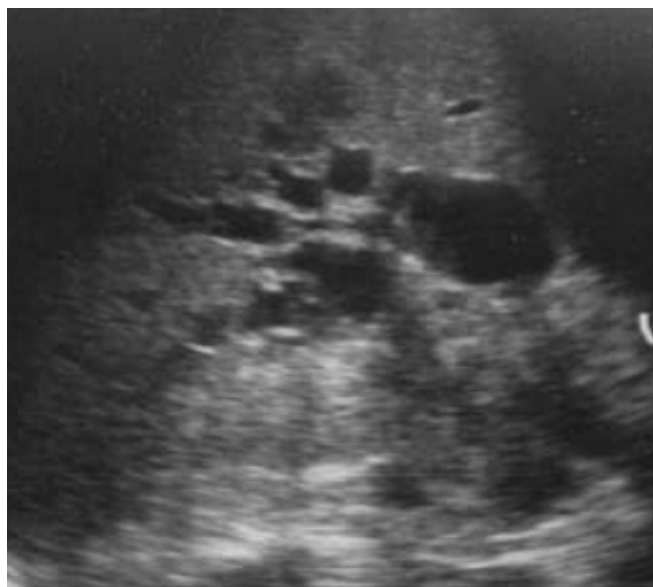


Figure 13 : Adénocarcinome de la tête du pancréas en échographie ; dilatation de la voie biliaire principale et des voies biliaires intrahépatiques [12].

β. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM est l'examen fondamental pour le diagnostic et le bilan d'extension du cancer du pancréas [58,59].

*** 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 [60].

*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 (figure 14). 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 [61-62].

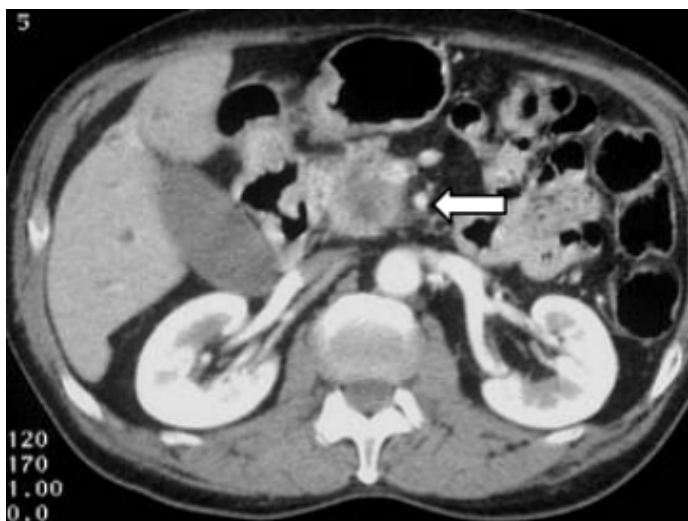


Figure 14 : Adénocarcinome de la tête du pancréas en TDM ; masse hypodense de la tête du pancréas (flèche) [12].

*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 15) 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 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 [63 ,64,65].



Figure 15 : Adénocarcinome de la tête du pancréas en TDM; dilatation de la voie biliaire principale et du canal pancréatique principal [12].

. 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 [66].

* 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 rapport 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 [67,68].

***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.

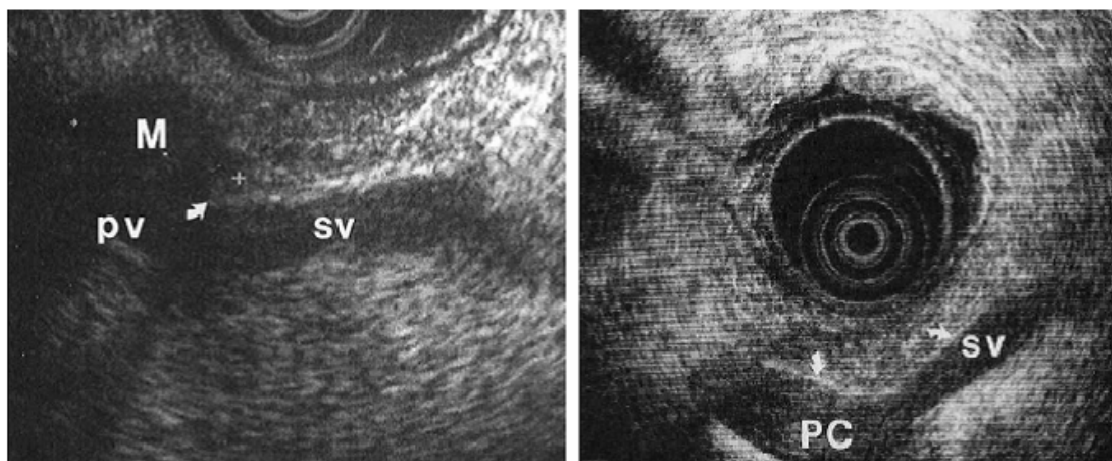


Figure 16 : Disparition de l'interface hyperéchogène (flèche), par infiltration tumorale (M). A droite, plan tissulaire normale (flèche).

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 oesogastroduodéal [12].

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 17). 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 [69].

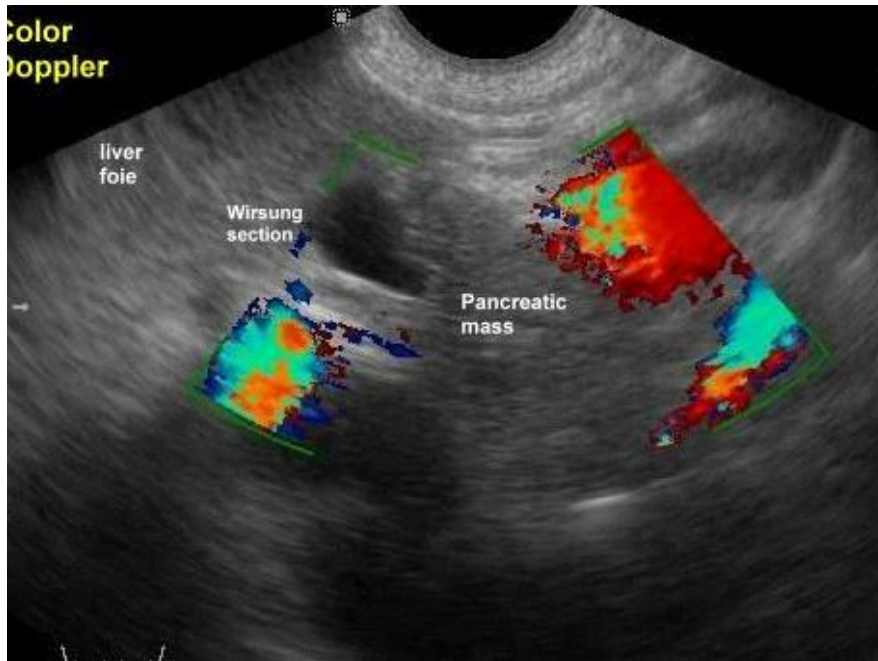


Figure 17 : Adénocarcinome de la tête du pancréas en Doppler couleur; La masse est en avant du confluent veineux porto-splénique [12].

*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 18) . 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.

* 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 [69].

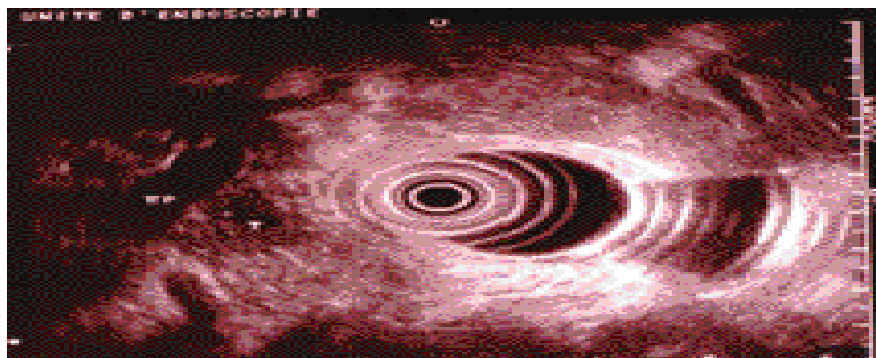


Figure 18 : Adénocarcinome de la tête du du pancréas en Echoendoscopie: T tumeur, TP tronc porte, Service d'exploration CHU Mohammed VI Oujda

*** IRM**

La sensibilité de l'IRM pour la prédiction d'envahissement vasculaire varie de 70 à 90% [66]. Aucune étude comparant l'IRM à la TDM hélicoïdale n'a démontré de supériorité significative dans le bilan d'extension locale.

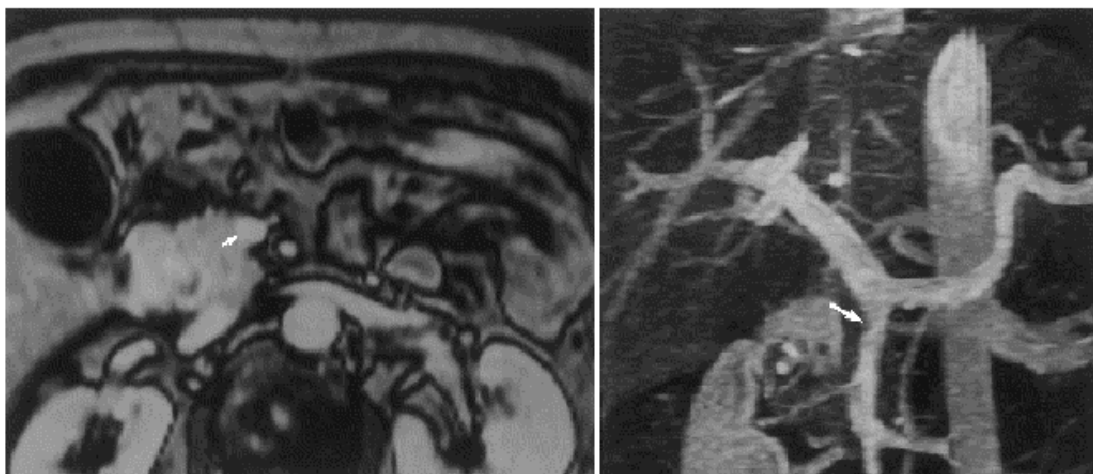


Figure 19 : IRM (T1) avec reconstruction en 3D, mettant en évidence une veine mésentérique supérieure (flèche) entourée sur 180 degrés par une tumeur pancréatique, avec une irrégularité à la reconstruction, signant l'invasion vasculaire.

β. Envahissement ganglionnaire :***Echographie**

Les ganglions coeliomésentériques 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 20) [64].



Figure 20: la fleche montre une adénopathie du hile hépatique [12.....].

***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 [66].

***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% [67]. 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 [65].

***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 21) débutante. Le scanner thoracoabdomino- pelvien en coupes fines recherche les métastases à distance [69].

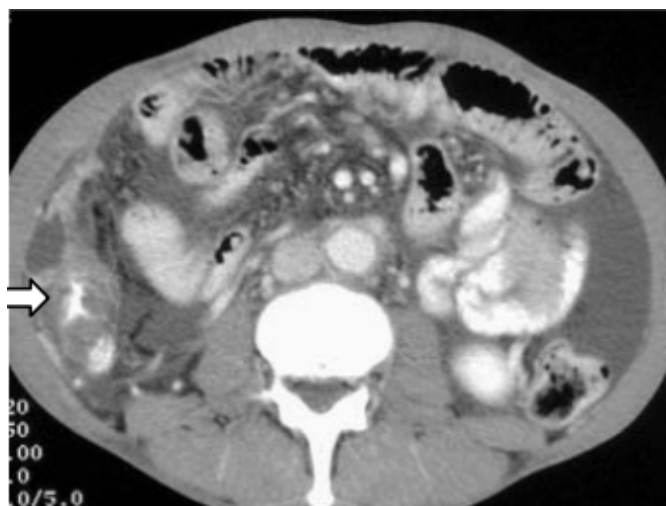


Figure 21: Adénocarcinome du pancréas en TDM ; ascite et épaissement péritonéal localisé au niveau de la gouttière pariéto-colique droite en rapport avec une carcinose péritonéale [12].

***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 [66].

***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 %) [70]. Sa sensibilité est insuffisante pour le diagnostic de carcinose péritonéale ou de petites métastases [71]. Sa place reste à valider.

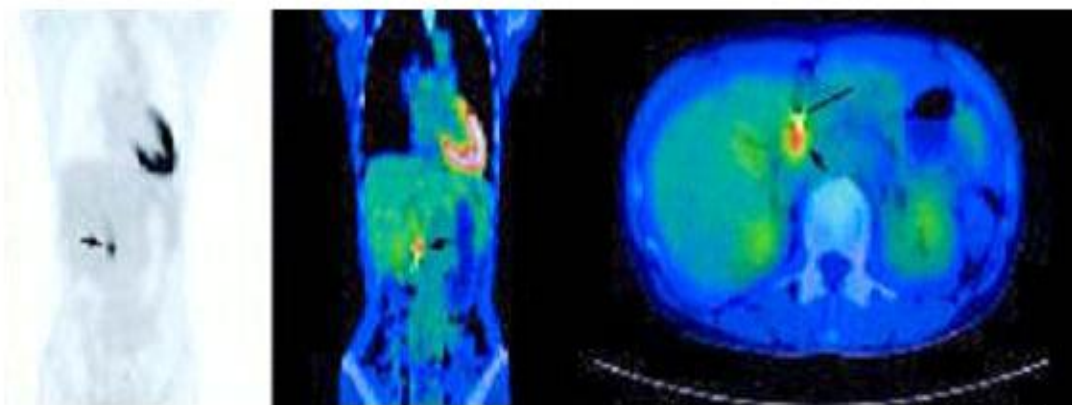


Figure 22 : TEP scanner montrant une émission pathologique au niveau de la tête du pancréas.

4. Preuve Histologique :

Un diagnostic histologique doit être obtenu lorsqu'un traitement non chirurgical est envisagé. 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 anatomopathologique 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 pseudo tumorale (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 [68]. Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de cancer et une 2^{ème} tentative de biopsie doit être proposée avant d'envisager une surveillance. Une ponction sous échoendoscopie pourra alors être privilégiée (VPN plus élevée) [72].

B. Diagnostic différentiel :

Il inclut des affections tumorales et non tumorales du pancréas et des espaces péripancréatiques [10,11].

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. Afin 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 duodénal, 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 adénocarcinomes 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, gastrointestinales, 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 [73,74].

Tumeur (T) :

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

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

Métastases viscérales (M) :

- Ø M0 : pas de métastase.
- Ø 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 :

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

VII. Traitement :

A. Buts :

Le but du traitement du cancer de la tête du pancréas est d'obtenir la guérison. Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible pour permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie [75].

B. Moyens :

1. Chirurgie :

a. Critères d'opérabilité et de résécabilité :

α . Critères d'opérabilité :

Il y a deux ordres de contre-indications opératoires [72]:

- 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...) [76] ;
- 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 [77].

β Critères de résécabilité :

On différencie trois groupes de patients selon la résécabilité de la tumeur

[73]:

- 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.

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

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

b. Traitement chirurgical à visée curative :

* Etendue de la résection :

- 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 voir 30 % [77,78] ; cependant, l'étude de l'Association française de chirurgie avait suggéré que la mortalité était plus élevée après DPT qu'après DPC [79], de plus le diabète après DPT est plus difficile à gérer, et il est responsable de plusieurs décès à distance de l'intervention [80,81], pour cela la DPT pour tumeur de la tête du pancréas reste réservé aux:

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

*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) [82], cette marge doit être marquée à l'encre de Chine sur la pièce d'exérèse [83] et ne peut être étudiée que si le pancréas « rétrovasculaire » est réséqué en totalité (Figure 22). L'examen de la MRP dans les séries récentes a révélé qu'elle était envahie dans 30 à 50 % des cas [84,85], cet envahissement divise la durée moyenne de survie par deux (10,6 contre 22,7 mois lorsque cette marge de résection est saine) [86]. 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.

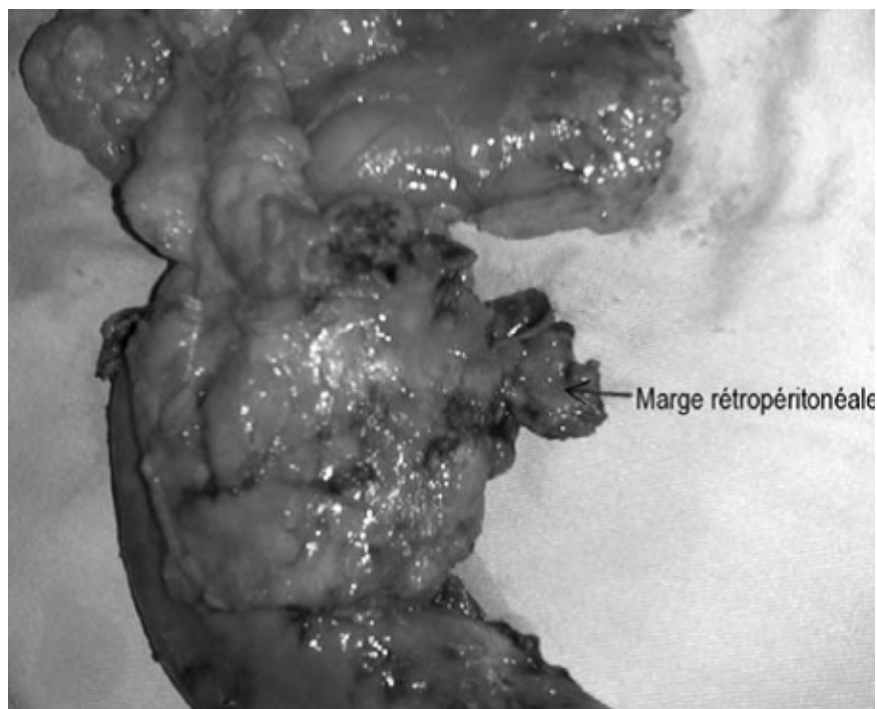


Figure 22: Pièce de DPC avec résection de la MRP [77].

c-La technique chirurgicale de la DPC

1.1. La technique classique de la DPC

La technique classique de la DPC comporte une résection selon Whipple effectuée « d'avant en arrière » suivie d'une reconstruction selon Child.

Elle comporte trois temps opératoires : Une exploration chirurgicale et un bilan des lésions, un temps d'exérèse et un temps de rétablissement de la continuité digestive.

Cette intervention dure en moyenne 4 à 6 heures, selon les difficultés locales. Elle doit être précédée d'une préparation préopératoire standard : une correction des troubles hydro-électrolytiques et glycémiques, une nutrition hypercalorique, un lavement colique, une sonde nasogastrique, une vitaminothérapie K, pour lutter

contre un éventuel déficit en vitamine K secondaire à l'obstruction biliaire, et une antibiothérapie prophylactique (céphalosporine de 2ème génération + métronidazole pendant les 24 premières heures).[87]

1.1.1 L'installation et la voie d'abord

Le malade est installé en décubitus dorsal, jambes serrées et bras écartés à 90°. Un billot peut être placé à la jonction dorsolumbale pour mieux exposer la région coeliale. L'opérateur se place à droite du malade et l'aide à gauche.

La voie d'abord classique et préférée est une incision transversale sous-costale droite prolongée vers la gauche car elle expose largement la totalité de la glande pancréatique, donne un accès idéal au foie et son pédicule et permet de faire un geste d'exérèse associé à l'étage sous mésocolique. Elle est également mieux tolérée au plan respiratoire et donne lieu à moins d'éventrations. L'incision médiane, parfois limitée à la région sus-ombilicale est réservée aux sujets longilignes et aux interventions qui ne présentent pas de difficultés particulières.[88]

Des résections pancréatiques céphaliques ont été réalisées par voie coelioscopique afin de confirmer la faisabilité de l'intervention par un abord mini-invasif et surtout pour rechercher une contre-indication à l'exérèse. Ceci permet d'éviter une laparotomie inutile.[89]

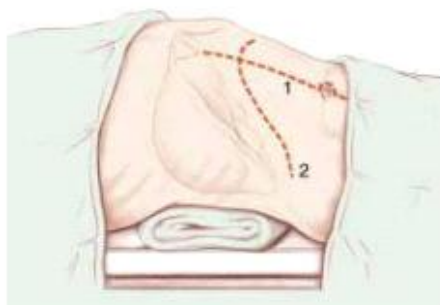


Figure 23 :Les voies d'abord de la DPC. (1) Incision sous-costale droite prolongée à gauche. (2) Incision médiane. [88]

1.1.2 La procédure chirurgicale [87, 88, 90]

a .*Exploration chirurgicale et bilan des lésions*

L'exploration chirurgicale est une étape indispensable mais doit s'efforcer de mobiliser le moins possible la tumeur. Son but est d'éliminer les contre-indications à la DPC qui sont essentiellement les métastases hépatiques et péritonéales passées inaperçues sur l'imagerie préopératoire ou l'envahissement d'un tronc artériel majeur (le TC, l'artère hépatique ou l'AMS).

Cette exploration comporte d'abord la palpation du foie et du pédicule hépatique, l'examen des coupes diaphragmatiques, de l'intestin, du mésentère et du cul de sac de Douglas.

Elle se poursuit par l'exposition de la tête et du corps du pancréas qui, en raison de sa localisation profonde dans l'abdomen, nécessite le décollement de certaines structures.

On commence par un décollement colo-épiploïque qui permet d'accéder à l'arrière cavité des épiploons et d'explorer la face antérieure du pancréas, le tronc veineux gastrocolique, le versant supérieur du mésocôlon transverse ainsi que les ganglions du pédicule mésentérique.

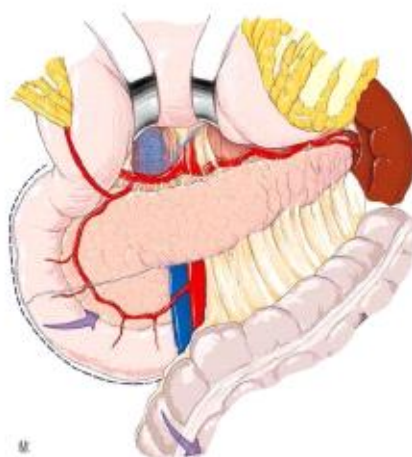


Figure 24 :La manoeuvre du décollement colo-épiploïque. [88]

L'exploration se poursuit par l'abaissement de l'angle colique droit avec libération du fascia prépancréatique et désinsertion de la racine du mésocôlon droit permettant ainsi l'exposition du *genus inferius* et de la troisième portion du duodénum dont la face antérieure doit être libérée de la face postérieure du pédicule mésentérique supérieur.

Ensuite, un décollement duodéno-pancréatique est effectué selon la manoeuvre de Kocher ce qui libère toute la face antérieure de la veine cave inférieure, la terminaison de la veine rénale gauche, la face antérieure de l'aorte et l'origine de l'AMS. Il permet donc la vérification de l'absence d'envahissement du plan vasculaire rétro-péritonéal ainsi que l'exploration et le prélèvement des ganglions interaortico-caves et préaortiques macroscopiquement suspects.

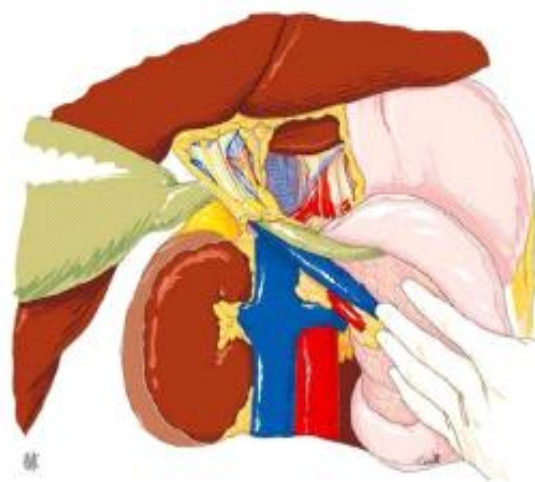


Figure 25 : La Manoeuvre de Kocher (décollement duodéno-pancréatique). [88]

Toutes les lésions suspectes de métastases doivent être prélevées et analysées par examen anatomopathologique extemporané dont le résultat positif contre-indique l'exérèse.

Une échographie per-opératoire permet parfois de découvrir des petites lésions métastatiques hépatiques passées inaperçues.

b. Le temps d'exérèse**Dissection du pédicule hépatique et cholécystectomie**

On commence par une cholécystectomie, après ligature et sections électives du canal cystique et de l'artère cystique, avant d'entamer la section de la voie biliaire principale (VBP) au niveau du canal hépatique commun et le curage ganglionnaire du pédicule hépatique. La cholécystectomie peut être faite en bloc avec la résection de la VBP et du confluent biliaire inférieur.

L'artère gastroduodénale est ensuite recherchée puis sectionnée.

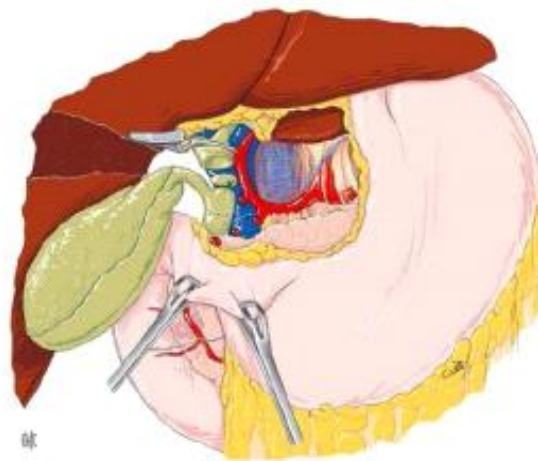


Figure 26 :La dissection du pédicule hépatique et la section de la VBP. [88]

Section gastrique

La section gastrique au niveau de la jonction antro-fundique, 5 et 8 cm du pylore, permet d'exposer la face antérieure de l'isthme pancréatique. Elle est réalisée soit par section-agrafage à la pince mécanique soit par section manuelle avec ligatures appuyées des vaisseaux sous-muqueux. Elle nécessite la ligature suivie de la section de l'artère coronaire stomacique à son origine.

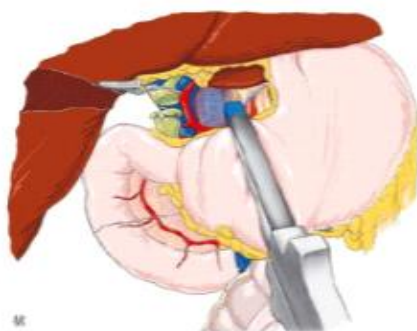


Figure 27 : L'antrectomie par section-agrafe. [88]

Section pancréatique

Elle s'effectue au niveau de l'isthme pancréatique en regard du bord gauche de l'axe mésentéricoportal. Cette section expose une tranche pancréatique qui nécessite un examen extemporané systématique en cas de lésion maligne. Un résultat positif rend nécessaire l'élargissement de l'exérèse vers la gauche, suivi d'un nouvel examen extemporané. L'hémostase doit être très soignée, au fil fin et à la pince à coagulation bipolaire.

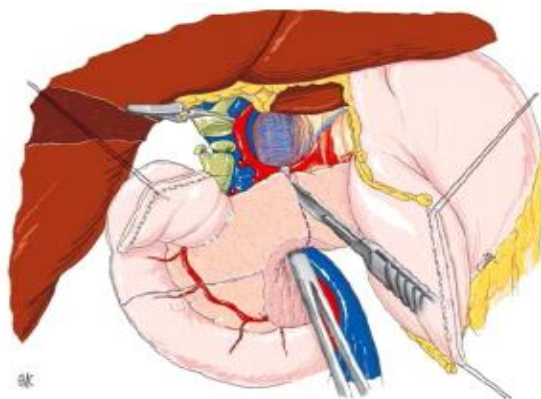


Figure 29 : La section de l'isthme pancréatique avec protection du plan veineux par une pince de Kelly. [88]

Section jéjunale

Le colon transverse est récliné vers le haut, exposant l'étage sous-mésocolique. La première anse jéjunale est sectionnée environ 15 cm en aval de l'angle duodénojéjunale. Le segment jéjunal libéré sera ensuite récupéré à l'étage sus-mésocolique en passant à droite et en arrière du pédicule mésentérique supérieur réalisant ainsi la manoeuvre dite du "décroisement".

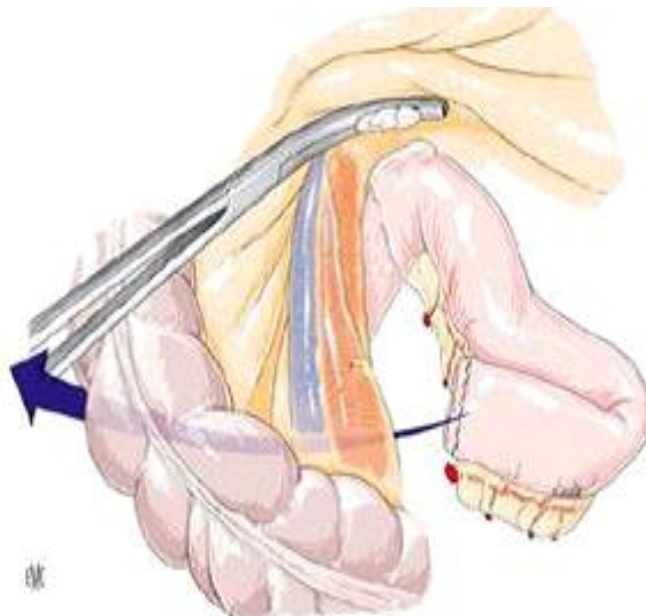


Figure 30 : Libération et décroisement de l'angle duodéno-jéjunal en arrière des vaisseaux mésentériques supérieures. [88]

Résection de la lame rétroportale

Il s'agit d'un feutrage lymphatique et nerveux compris entre le bord droit de l'AMS et le pancréas, dont la qualité d'exérèse est un facteur pronostic important après DPC. Cette résection se fait de bas en haut en mettant à nu le bord droit de l'AMS et permet l'ablation des ganglions mésentériques supérieurs dont l'envahissement a également une valeur pronostique.

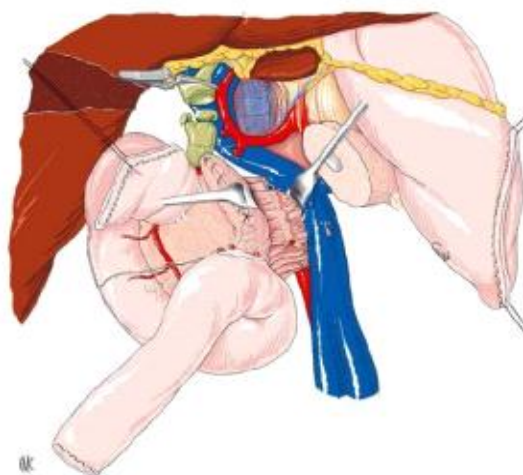


Figure 31 La section de la lame rétroportale. [88]

Après cette section de la lame rétroportale, l'ablation de la pièce opératoire est alors possible. Elle doit faire l'objet d'une préparation spécifique pour permettre un examen anatomopathologique précis.

c. Le rétablissement de la continuité digestive

La reconstruction des continuités pancréatique, biliaire et gastrique après DPC selon la technique de Child permet un brassage rapide des sécrétions bilio-pancréatiques avec le bol alimentaire. En effet, le jéjunum proximal draine successivement le pancréas, la voie biliaire et enfin l'estomac. On note donc 3 anastomoses : anastomose pancréatico-jéjunale, anastomose hépatico-jéjunale ou bilio-digestive et anastomose gastro-jéjunale.

L'anastomose pancréatico-jéjunale

C'est l'anastomose la plus délicate et qui présente le plus de complications post-opératoires car le pancréas sain est fragile et friable.

Elle peut être termino-terminale ou termino-latérale. On préfère plutôt cette dernière qui permet d'adapter l'ouverture jéjunale à la tranche pancréatique. Dans ce cas, l'ouverture de l'anse est réalisée sur le bord anti-mésentérique de l'anse jéjunale à 2 ou 3 cm de l'extrémité distale pour éviter un cul de sac trop long.

Elle est réalisée à points séparés ou au surjet de fil fin, lentement résorbable. En cas de pancréas friable, des points séparés semblent préférables à un surjet. Les noeuds doivent être modérément serrés pour éviter de couper le tissu pancréatique.

Quelques points de la suture antérieure et de la suture postérieure chargent les bords correspondant du canal de Wirsung.

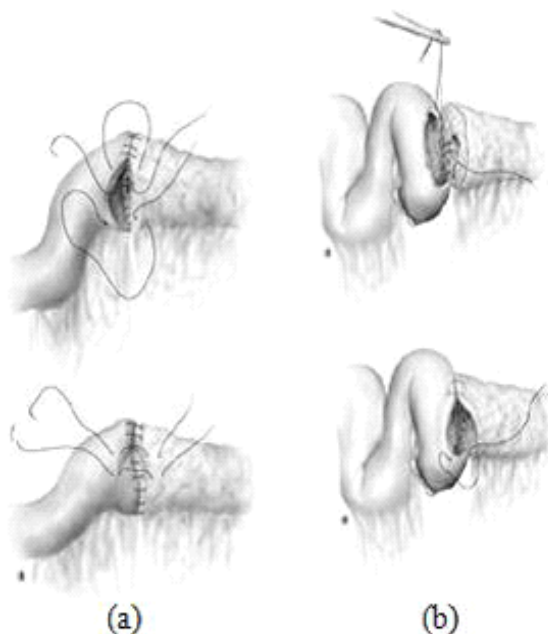


Figure 32 : Les types d'anastomose pancréatico-jéjunale. (a) Anastomose pancréatico-jéjunale termino-terminale. (b) Anastomose pancréatico-jéjunale termino-latérale. [87]

L'anastomose hépatico-jéjunale ou bilio-digestive

Elle est confectionnée en termino-latérale, 20 à 40 cm en aval de l'anastomose pancréatique-jéjunale afin de diminuer le reflux biliaire vers l'anastomose pancréatique et limiter la gravité d'une éventuelle fistule pancréatique. Elle est faite par un surjet ou des points séparés de fil fin monobrin lentement résorbable.

L'anastomose gastro-jéjunale

Il s'agit d'une anastomose termino-latérale, environ 30 à 40 cm en aval de l'anastomose hépatico-jéjunale. Elle est faite par suture extra-muqueuse au surjet de fil fin lentement résorbable. Selon le montage de Child, elle est faite en pré colique.

Le résultat obtenu à la fin de cette intervention après un montage classique de CHLID est présenté (figure 33)

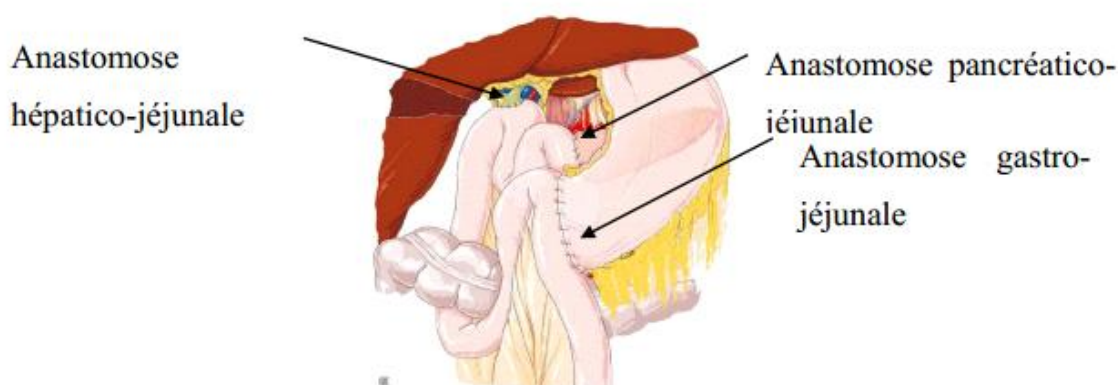


Figure 33 : La reconstruction digestive lors d'une DPC (Montage de Child). [88]

d. Drainage, péritonisation et fin de l'intervention

A la fin de l'intervention, deux drains siliconés avec lames multi-tubulées (drains Jackson-Pratt) sont mis en place afin de drainer la loge pancréatique et recueillir les liquides digestifs.

La fenêtre retro-mésentérique est fermée par des points en X afin d'éviter une incarceration du grêle mais sans induire une traction de la première anse vers le bas qui peut favoriser une fistule anastomotique. Les fermetures aponévrotique et cutanée sont sans particularité.

2. Les principales variantes de la DPC

La technique habituelle décrite précédemment s'applique à la majorité des cas. Toutefois, plusieurs variantes ont été introduites au cours des dernières années afin d'améliorer la radicalité de l'exérèse en cas de cancer, de limiter le risque de complications immédiates et/ou d'améliorer le résultat fonctionnel à distance. Elles peuvent concerner le sens ou l'étendue de l'exérèse ou encore les modalités de la reconstruction digestive. Nous n'allons décrire dans ce chapitre que les principales variantes, les autres seront abordées dans le chapitre « Les complications de la DPC » en fonction des complications qu'elles préviennent.

2.1 Selon le sens de l'exérèse : Exérèse « d'arrière en avant »

Dans l'exérèse classique « d'avant en arrière », la lame rétroportale est sectionnée en dernier, avec deux inconvénients : la tête du pancréas reste perfusée jusqu'à la fin de l'exérèse d'où le risque plus important d'hémorragie, l'envahissement de la lame rétroportale jusqu'à l'AMS et au TC (qui est normalement une contre-indication à l'exérèse) n'est découvert qu'en fin d'intervention. Cette modification dans le sens d'exérèse lors de la DPC a permis d'éviter ces inconvénients. Associée à un examen histologique extemporané systématique des ganglions coelio-mésentériques, elle est donc préférable à la DPC standard en cas de cancer. L'exérèse débute par la cholécystectomie puis la dissection de l'AMS qui est repérée à son origine au bord supérieur de la veine rénale gauche, puis par la section pas à pas de la lame rétroportale au bord droit de l'AMS, et est suivie par la libération de l'axe veineux mésentérico-porte du pancréas, une section jéjunale puis gastrique et enfin par la section de l'isthme pancréatique. Cette variante de la DPC permet en plus de repérer des variations anatomiques et notamment l'existence d'une artère hépatique droite naissant de l'AMS. [88, 91]

2.2 Selon l'étendue de l'exérèse

a. La DPC avec préservation pylorique

Dans cette technique décrite en 1980, le pylore est conservé et la continuité digestive est rétablie par une anastomose duodéno-jéjunale. La section du duodénum est réalisée à 2-3 cm du pylore.

Le but de cette variante de la DPC est de préserver la physiologie gastroduodénale et diminuer les séquelles fonctionnelles de l'antrectomie comme le syndrome du petit estomac, le dumping syndrome et la gastrite biliaire, tout en respectant les règles carcinologiques de curage ganglionnaire qui sont les mêmes pour les deux techniques.

Elle est contre-indiquée pour les tumeurs envahissant la partie haute de la tête du pancréas ou le duodénum proximal pour lesquels il existe un risque de résection incomplète (R1).[88, 92]

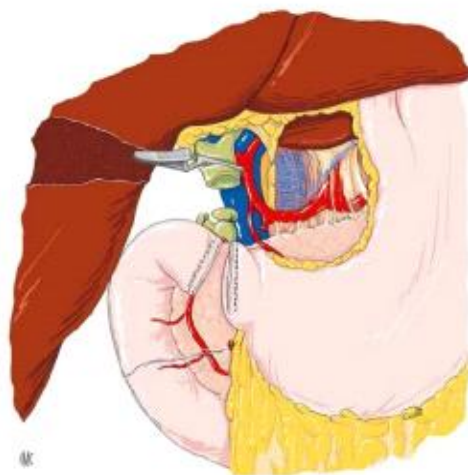


Figure 34 : La DPC avec préservation du pylore. [88]

b. La résection veineuse

En 1973, Fortner proposa l'élargissement de l'exérèse chez les patients ayant un envahissement tumoral du réseau veineux (veine mésentérique supérieure et veine porte) en ajoutant à la procédure classique une résection veineuse.

Cet envahissement veineux peut être évident sur l'imagerie préopératoire (angioscanner, IRM) ou diagnostiqué au moment de la dissection de la lame rétroportale. La décision d'effectuer une résection veineuse est basée sur l'examen histologique des lésions qui permet d'éliminer une simple atteinte inflammatoire et confirmer le caractère tumoral (dans environ 30% des résections, l'adhérence macroscopique entre la tumeur et la paroi veineuse n'est pas tumorale mais fibreuse).

La résection veineuse doit être suffisamment importante pour éviter les résections R1 mais doit également être la moins traumatique possible. Elle peut être partielle ou totale.

La résection partielle ne peut être indiquée que pour les adhérences de quelques millimètres de diamètre, la reconstruction dans ce cas se fait par suture avec ou sans pose de patch.

La résection totale ou tronculaire est indiquée en cas d'envahissement englobant une plus grande partie du périmètre veineux, la reconstruction se fait par anastomose termino-terminale pour les résections courtes (< 7 cm de l'axe mésentérico-porte) ou par greffe (un greffon de la veine jugulaire interne, fémorale superficielle ou saphène) ou pose de prothèses pour les résections plus longues (> 7 cm de l'axe mésentérico-porte).[68, 73]

Une courte résection tronculaire est préférable à une suture latérale sténosante.[88, 93]

Plusieurs études ont comparés les risques et les bénéfices de cette opération et ont montré que la résection veineuse au cours des DPC n'augmente pas la mortalité post-opératoire ni la morbidité globale.[94, 95]

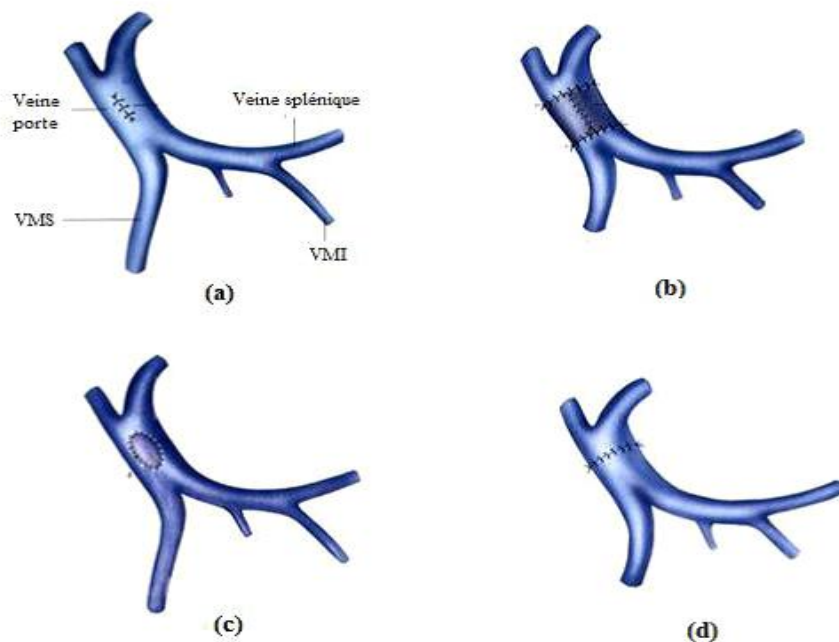


Figure 34 : Les Types de reconstruction après résection veineuse lors d'une DPC. (a) Suture simple. (b) greffe veineuse. (c) Patch veineux. (d) anastomose termino-terminale.

c. La lymphadénectomie étendue

La lymphadénectomie régionale classique de la DPC emporte les ganglions péripancréatiques antérieurs et postérieurs, hépatiques propres et communs, pédiculaires hépatiques, et ceux situés au bord droit du TC et de l'AMS : ce sont les relais ganglionnaires définis comme relais « N1 » par la classification TNM-UICC 2002.

Une lymphadénectomie élargie a été proposée afin d'augmenter la radicalité de la DPC. Elle emporte en plus de la précédente les relais situés au bord gauche du TC et de l'AMS et les ganglions aortico-caves jusqu'à l'origine de l'artère mésentérique inférieure.[88, 96]

Cependant, plusieurs essais randomisés ont montré que ce curage étendu n'augmente pas la survie en cas d'adénocarcinome pancréatique mais plutôt augmente la morbidité postopératoire et altère la qualité de vie, de plus la survie à 5

ans est nulle quand ces relais lymphatiques sont atteints.[97-98]De ce fait, le curage classique reste suffisant en cas d'adénocarcinome de la tête du pancréas.

2.3 Selon la technique de reconstruction

a. L'anastomose pancréatico-gastrique

L'anastomose pancréatico-gastrique est une alternative à l'anastomose pancréatico-jéjunale. Elle a été proposée dans le but de diminuer le taux des fistules pancréatiques postopératoires.

Elle est réalisée par une suture du moignon pancréatique à la face postérieure de l'estomac. Deux techniques d'anastomose pancréatico-gastrique ont été décrites: voie rétro-gastrique : suture directe entre la tranche pancréatique et la face postérieure de l'estomac voie trans-gastrique. : invagination du moignon pancréatique dans l'estomac.[88]

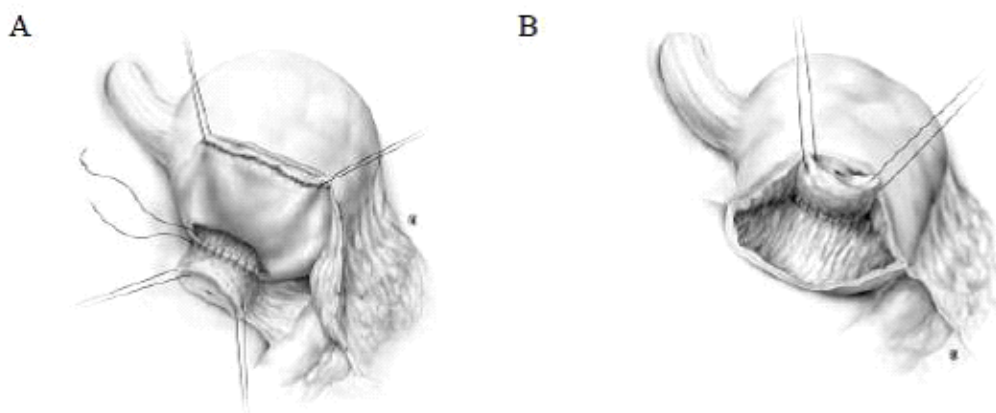


Figure 35 :L'anastomose pancréatico-gastrique. (A) Voie rétrogastrique. (B) Voie transgastrique. [87]

b. Le montage type Imanaga

C'est une variante de la DPC en cas de préservation du pylore. Son but est d'améliorer l'état nutritionnel en favorisant le brassage des sécrétions bilio-pancréatiques et des aliments, et de diminuer le reflux biliogastrique.

En cas d'anastomose pancréatico-jéjunale, l'ordre des anastomoses sur la première anse jéjunale est le suivant : duodéno-jéjunale termino-terminale, pancréatico-jéjunale termino-latérale et hépatico-jéjunale termino-latérale en respectant une distance d'environ 20 cm de jéjunum entre chacune des anastomoses.

En cas d'anastomose pancréatico-gastrique, l'anastomose duodéno-jéjunale termino-terminale est faite en premier, suivie 20 cm en aval de l'anastomose hépatico-jéjunale termino-latérale.[99]

c. L'absence d'anastomose pancréatique

Cette technique consiste à laisser le moignon pancréatique isolé sans anastomose avec l'axe digestif afin de supprimer tout ce qui peut donner une fistule pancréatique. Elle est réalisée soit en suturant la tranche pancréatique après ligature élective du canal de Wirsung ou après son occlusion à l'aide de colle biologique. Les produits injectés sont des matériaux synthétiques tels que la prolamine, le néoprène, et plus récemment la colle de fibrine.

La fermeture du moignon pancréatique permet de maintenir la fonction pancréatique endocrine mais supprime la fonction exocrine. Le patient doit donc prendre des extraits pancréatiques à vie.[88]

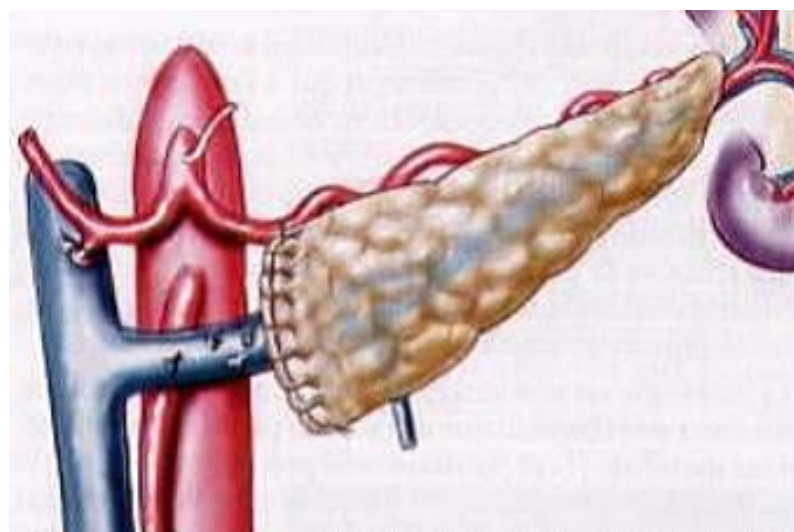


Figure 36 : Fermeture du moignon pancréatique sans anastomose. [88]

d. 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 [12, 100,101].

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 37) : Elle a l'avantage d'être de réalisation rapide utilisant 2 structures contiguës.

- Anastomose cholédoco-jéjunale (figure 38) : Elle est plus longue à réaliser, mais prévient les reflux alimentaires.



Figure 37 : Anastomose cholédoco-duodénale latéro-latérale [12].



Figure 38 : Anastomose cholédoco-jéjunale sur anse montée à la ROUX [12].

*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 39) : 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 40) : Moins rapide, elle permet d'éviter la proximité de la tumeur qui pourrait rapidement envahir le montage.

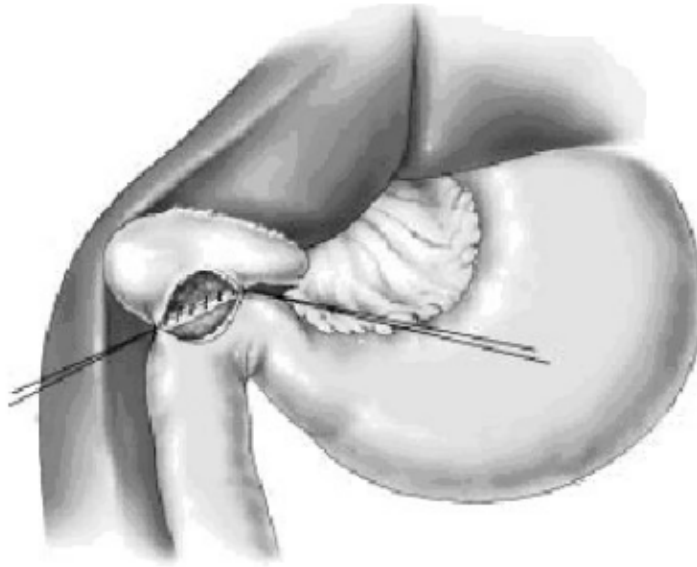


Figure 39 : Anastomose cholécysto-duodénale [12].



Figure 40 : Anastomose cholécysto-jéjunale [12].

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.

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.

e. Traitement endoscopique :**1.1. 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 [101]. 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) [102,103]. 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.

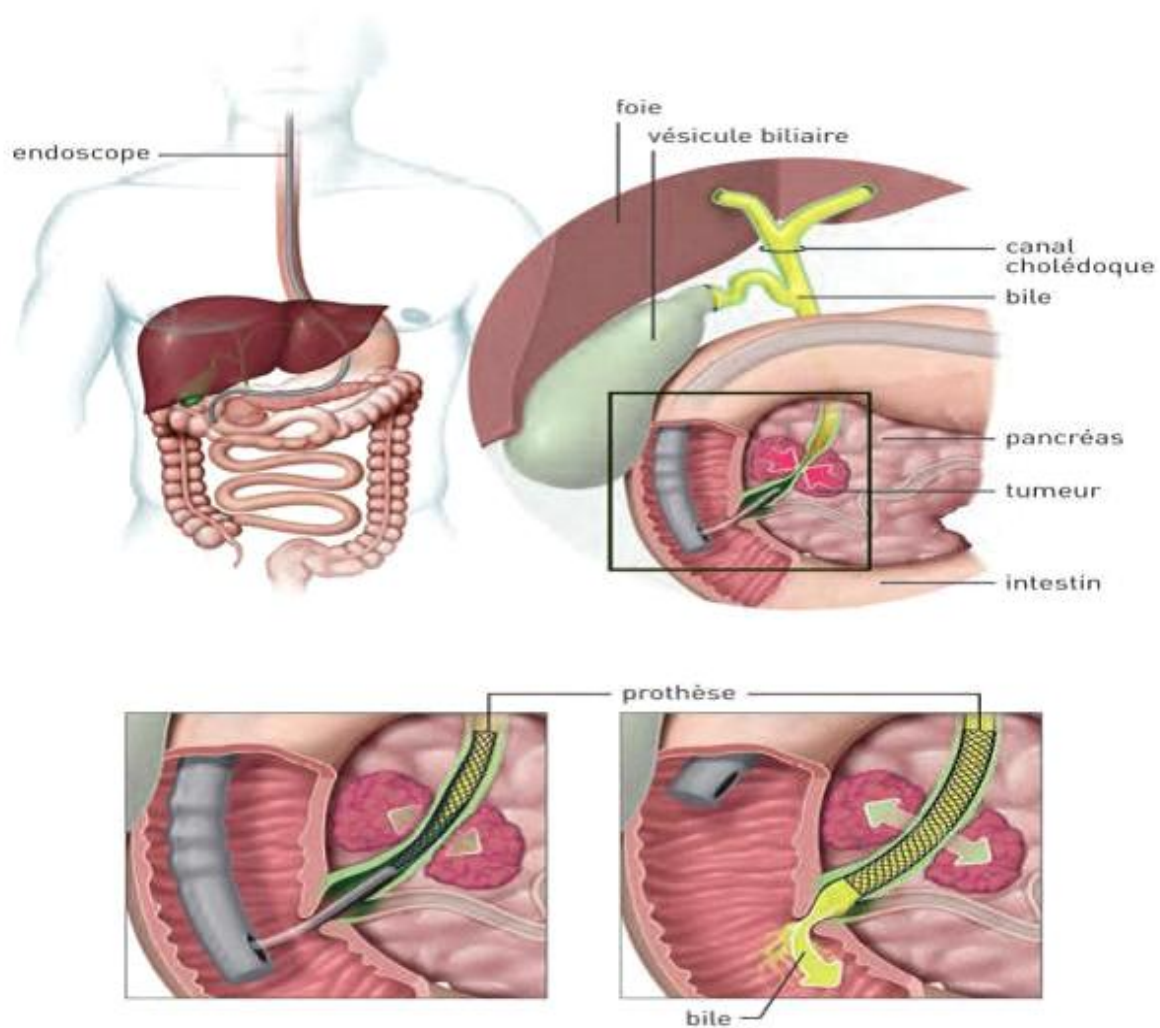


Figure 40 : Technique de pose d'une prothèse biliaire [11].

1.2. 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.

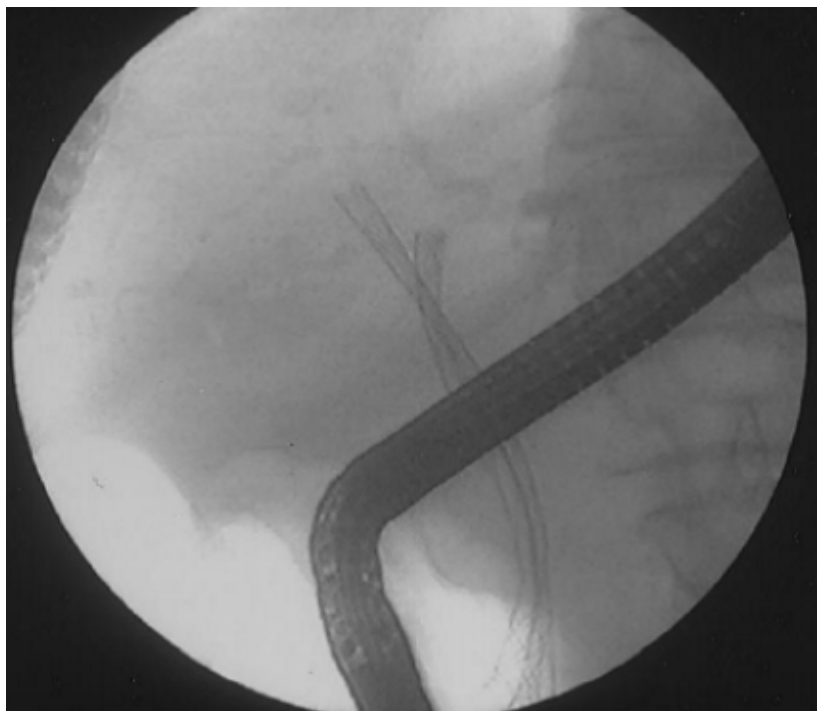


Figure 41 : Radiographie d'une double prothèse biliaire drainant les deux canaux hépatiques [12].

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 [104]. 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 prothèse duodénale lors d'un drainage biliaire ultérieur.

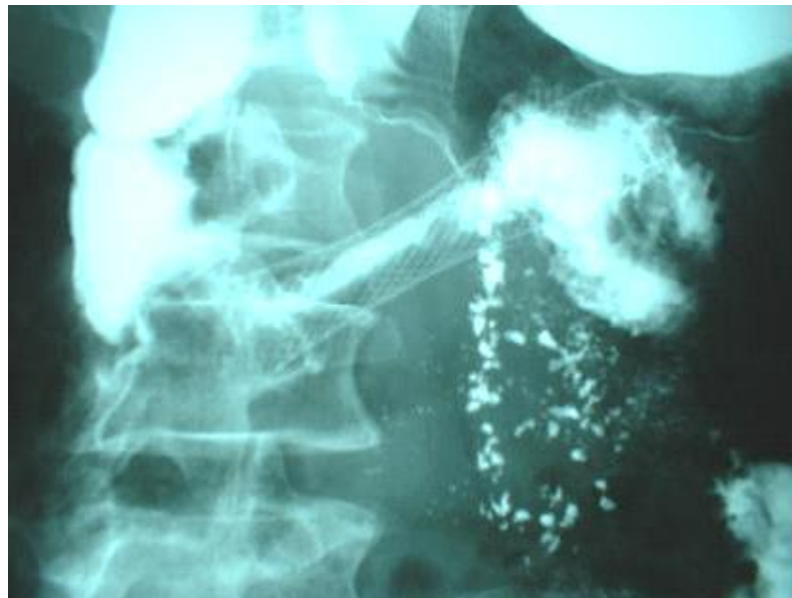


Figure 42 : Transit opaque à travers une prothèse duodénale [12].

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) [35,105].

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 [106, 107]. 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 triphosphorés. 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) [108]. 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 [109]. 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 [110]. 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 43).

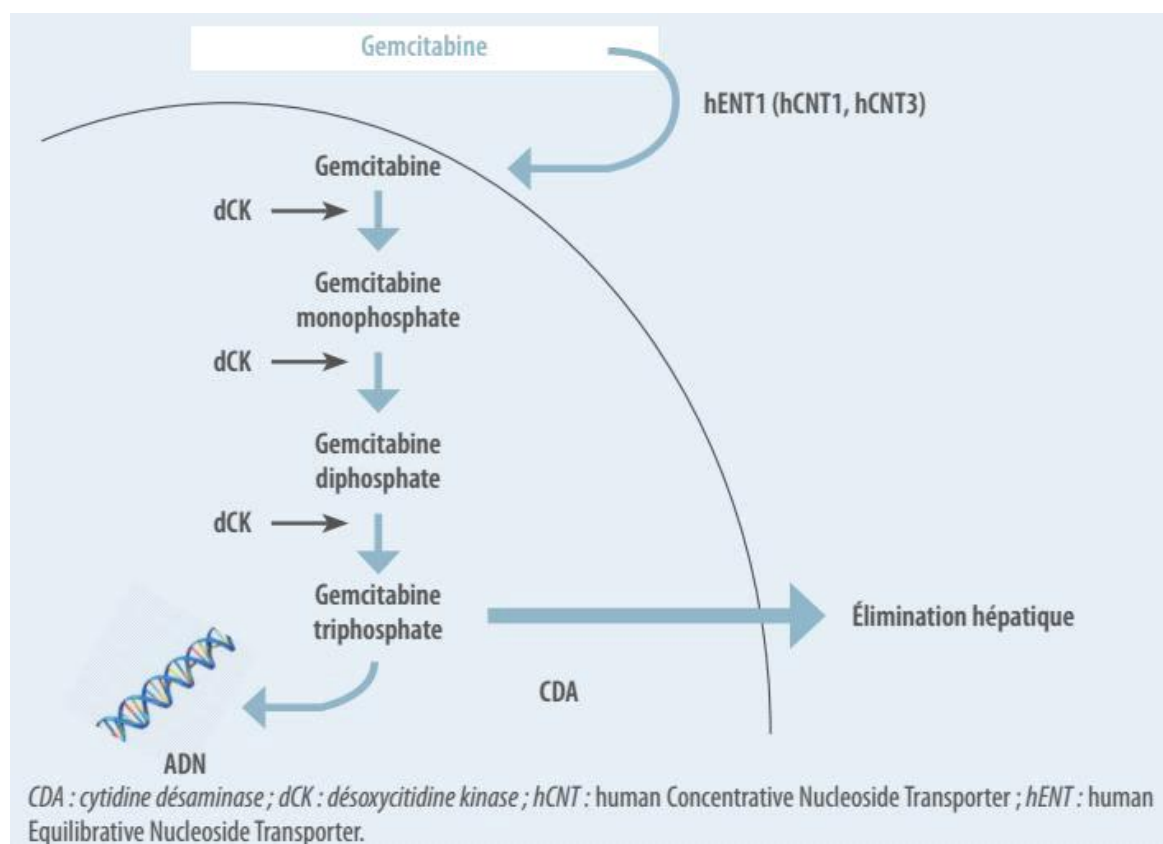


Figure 43: Métabolisme de la gemcitabine [106].

- 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 :

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 (200mg/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.

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) [111]. 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 [112]. Ils ont obtenu un effectif de 935 patients, avec une SG statistiquement meilleure chez

ceux traités par l'association gemcitabine + capécitabine ($p = 0,02$) [113]. 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 [114].

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 [115]. Une deuxième étude, plus puissante, a alors été conduite, mais avec des résultats plus décevants [116]. V. Heinemann et al. ont obtenu les mêmes résultats [117]. 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 [118], 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 [119]. 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 ($p = 0,01$) [114].

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 métaanalyse 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) [114].

- 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 1000 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 [120]. 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 [121], 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 [122].

- 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 [123]; 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 [124]. Malgré des résultats encourageants en phase II du bévacicumab, anticorps

monoclonal dirigé contre le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), les essais de phase III ont été décevants : l'un comparait

gemcitabine + bévacicumab et gemcitabine seule, sans différence entre les 2 groupes en termes de SSP et de SG [125] ; l'autre comparait gemcitabine + erlotinib + bévacicumab à l'association gemcitabine + erlotinib + placebo, avec une meilleure SSP avec la trithérapie, mais sans différence de SG [126]. 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 [106].

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 [127]. 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) [128]. 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 [129]. 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 [130]. 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 [131, 132]. 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 [133]. 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 [134]. 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 (RCTseule 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 [135]. 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 [136], dans lequel les patients recevaient un traitement par gemcitabine ou 5-FU avant et après une RCT adjuvante, et l'essai ESPAC-3 [137], 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 [138,139]. 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 [140]:

✓ 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 avancés des cancers du pancréas (LACP) [140, 141, 142]. 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 % ; $p < 0,02$) [140, 143, 144]. 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 [141].

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 [142]. 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) [141].

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 [140, 145]. Deux essais rétrospectifs ont étudié l'effet de la CRCT dans les LAPC [146, 147]. 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 ($n = 56$)

[146]. 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 CRCT.

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 [146]. 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; $p = 0,8$) [147].

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; $p = 0,055$) [148]. 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 résecables :

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 [149,150].

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 [151].

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 [152].

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 [153]. 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 [154, 155].

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 antioedémateuses (phénomènes inflammatoires et compressifs, syndromes subocclusifs, etc.). Les doses les plus adaptées aux situations rencontrées varient de 1 à 4mg/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®], zolédronate : [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 [156, 157]. 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 coeliaque : 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 [156]. Ses effets secondaires (douleur, diarrhée, hypotension orthostatique) sont limités lorsqu'elle est réalisée par un « algorithme » 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 [158]. 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 [152].

b. Complications thromboemboliques :

Les traitements anticoagulants chez les cancéreux constituent une véritable problématique [159]. 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 [160]. 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 [161]. 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

récidive thromboembolique dans cinq des huit méta-analyses disponibles [161-162]. 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) [143]. Cependant, en pratique, les AVK restent majoritairement utilisés [144]. 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) [163]. 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 [159]. 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 [165, 166]. 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 [167, 168]. 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 [169, 170]. 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 [171, 172]. 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 [173]. 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) [174]. 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 [164]. 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 [175, 176].

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 [177]. 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 oeuvre [151].

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 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 lacyamémazine (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 méprobronate (Equanil®) et d'antidé-presseurs. 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 imiprami-niques pour une meilleure tolérance [178]. 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 [151].

C. Indications [35]:

1. Cancer de la tête du pancréas résécable :

a. Références :

- Duodéno pancréatectomie céphalique pour tumeur de la tête du pancréas (niveau de la recommandation : grade A)
- 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 [179,180,181] (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 de la tête 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

doubledérivation 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 gemcitabinecisplatine) 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 [182,183] (niveau de la recommandation : grade C).

c-Nouveauté :

L'électroporation irréversible est une nouvelle technique d'ablation tumorale permettant d'obtenir une apoptose cellulaire sans effet thermique de coagulation. Cette technique respecte en effet les canaux, les vaisseaux ou les nerfs situés dans la zone de traitement. Cet article fait un point sur cette nouvelle voie thérapeutique où le radiologue interventionnel a toute sa place.

L'indication majeure pour le pancréas reste néanmoins la lésion *borderline* ou localement avancée, sans extension métastatique.

Le but du traitement est d'entourer la tumeur par deux à six aiguilles . Le choix du nombre d'aiguilles dépend de la taille et de la forme de la lésion cible. La distance entre chaque aiguille ne doit pas excéder 2,5 cm et ne doit pas être inférieure à 1 cm. Toutes les aiguilles doivent être parallèles. Le positionnement correct des aiguilles est quelquefois difficile et nécessite une expérience préalable en technique d'ablation. Une méthode précise de guidage est aussi recommandée et dans ce but, il nous semble que le scanner est une méthode plus performante que l'échographie, même s'il existe de nombreuses descriptions de guidage échographique dans la littérature.

L'autre but du guidage est d'éviter de ponctionner des organes à risque mais une approche trans gastrique et trans hépatique est possible car les aiguilles sont fines (22 Gauge). Pour les structures vasculaires, le constructeur recommande une distance d'au moins 2 mm entre un gros vaisseau et l'aiguille afin d'éviter tout risque de blessure, mais également de brûlure, puisqu'il a été montré qu'une température de 62,8°C peut être atteinte dans un espace d'environ 0,5 cm autour de la pointe de l'aiguille.(186)

3. Cancer du de la tété 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 Tempero) [184,185], 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).

VIII. 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 [35].

L'évaluation radiologique de la réponse au traitement dans le cancer du pancréas non métastatique est un champ de recherche particulièrement difficile et intéressant où beaucoup de progrès sont encore à accomplir. Le cancer du pancréas est un des rares cancers où les critères habituels morphologiques sont peu performants dans l'évaluation de la réponse tumorale la chimiothérapie. La réponse histologique est en général sous-estimée par l'imagerie et la stratégie consistant à proposer une exploration chirurgicale devant toute maladie stable reste d'actualité. En cas de réponse radiologique, même partielle ou modérée, portant sur la taille tumorale ou les contacts entre la tumeur et les axes vasculaires péri-pancréatiques, une exploration chirurgicale aura tendance être proposée quelle que soit l'étendue de la maladie résiduelle, car il est probable que la réponse histologique soit sous-estimée par l'imagerie. Enfin, l'imagerie fonctionnelle certainement un rôle majeur à jouer dans cette indication, mais ceci doit être prouvé.



Patiente de 65 ans avec un diagnostic de cancer du pancréas porté en septembre 2013. Le scanner au temps portal dans un plan axial (a) montre une volumineuse masse centrée sur l'isthme pancréatique engainant et sténosant la confluence mésentérico-porte (flèche noire) et envahissant la lame rétro-porte avec un discret contact avec l'artère mésentérique supérieure (flèche blanche). Après traitement néoadjuvant (b), la tumeur diminue de taille, de même que les contacts avec la veine mésentérique et le tronc porte qui sont évalués maintenant à moins de 180° sur les reconstructions multiplanaires. La patiente a été opérée en mai 2014. La résection fut complète (R0) et la tumeur gradée pT2N0M0. La patiente est toujours vivante, sans récurrence. (187)

IX. PRONOSTIC :

Le pronostic est mauvais ; le plus souvent le cancer est diagnostiqué au stade de métastases ou à un stade localement évolué [47]. 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) [50,188-189]. 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 [190]. 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 [191]. 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 [192].

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%

Figure 45 : Survie à long terme des cancers du pancréas ayant eu une résection chirurgicale à visée curative [47].

PARTIE 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 de la tête du pancréas, au service de chirurgie générale A au centre hospitalier universitaire Mohammed VI Oujda à travers une étude rétrospective analysant tous les dossiers disponibles sur une période de deux ans allant du mois janvier 2015 jusqu'au mois décembre 2016.

II. PATIENTS ET METHODES :

Pour la réalisation de ce travail, on s'est basé sur le registre du service de chirurgie viscérale A et d'oncologie digestive au centre hospitalier universitaire Mohammed VI Oujda

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

Les critères d'inclusion	Les critères d'exclusion
Tout patient présenté aux formations sanitaires pour diagnostic pendant la période étalée de l'an 2015 jusqu'à la fin de l'an 2016.	Tout patient se présentant aux formations sanitaires hors la période déjà citée.
Les patients qui sont porteurs d'un cancer de la tête du pancréas.	Tout patient porteur de tumeur du du corps et de la queue du pancréas endocrine ou d'autre tumeur digestive ou extradiigestive.
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 les données recueillies ont été ensuite codées, saisies à l'aide du logiciel Excel Microsoft Office.

Fiche d'exploitation

IDENTITE

Nom & Prénom :

Origine :

Age : ans.

Profession :

Sexe: Masculin

Féminin

ANTECEDENTS

-Personnels :

Médicaux :

Tares associées : DIABETE : oui non NEPHROPATHIE : oui
non

 HTA : oui non CARDIOPATHIE : oui
non

AUTRES :

Chirurgicaux :

Toxiques :

 Tabagisme : oui non Alcoolisme : oui
non

Autres :

- Familiaux :

CLINIQUE

Motif de consultation :Délai de consultation :Examen clinique :

Signes généraux :

AEG : oui non . Perte de poids :
 oui non
 Fièvre : oui non . . ictérique : oui
 non

Autres :

Signes fonctionnels :

Douleur abdominale : oui non
 Les caractéristiques de la douleur :
 Prurit cutané : oui non . Stéatorrhée : oui
 non Vomissement : oui
 non diarrhée: oui non

Autres :

La palpation :

Masse (à préciser) : oui non
 Siège taille
 Adénopathie : oui non
 Siège
 Hépatomégalie : oui non
 Vésicule palpable : oui non

PARACLINIQUEBIOLOGIE :

Numération formule sanguine :

Globules blancs : Normale Elevée
 Diminuée Hémoglobine : Normale Elevée

Diminuée Plaquettes :	Normale			Elevée
Diminuée				
Glycemie :	Normale			Elevée
Diminuée				
TP :	Normale		Elevée	Diminuée
TCA :	Normale		Elevée	Diminuée
Lipasémie :	Normale		Elevée	Diminuée
ASAT ALAT :	Normale		Elevée	Diminuée
Bilirubine libre :	Normale		Elevée	Diminuée
Bilirubine totale :	Normale			Elevée
Diminuée				
Phosphatase alcaline :	Normale			Elevée
Diminuée				
GGT :	Normale		Elevée	Diminuée
Ca 19-9 :	Normale		Elevée	Diminuée
<u>IMAGERIE</u>				
<u>Echographie abdominale :</u>				
<u>Scanner abdominale :</u>				
<u>Autre imagerie :</u>				
L'INTERVENTION :				
Voie d'abord :				
Type de résection :				
Type d'anastomose :				
Envahissement vasculaire :	VCI	AORTE	AMS	VMS
TC	AH			
Marge de résection :	R0	R1		R2

Complication per opératoire

RESULTAT ANAPATH:

LES SUITES OPERATOIRES :

Séjour au service de réanimation :

Durée :

Transfusion :

Antalgiques :

Nutriment :

Retour au service de Chirurgie « A » à J

Durée du séjour post opératoire :

Les suites post opératoires immédiates :

Décès : non oui à j

Complication : non oui à j

Hémorragie : non oui

Fistule : non oui siège :

Gastroparésie : non oui

Autres :

Evolution :

Les signes cliniques :

La biologie :

Récidive de la tumeur : non oui

La survie :

Radiothérapie :

Chimiothérapie :

III .RESULTATS :

A. Epidémiologie :

1. Incidence

Notre série a comporté dix neuf (19) malades dont l'évolution au fil des deux années débutant de 08 malades en 2015 arrivant jusqu'à 11 malades en 2016.

2. Répartition selon le sexe :

L'étude a trouvé que les patients ayant un cancer du pancréas exocrine avaient presque la même répartition indépendamment du sexe 11H et8 F

3. Répartition selon les tranches d'âge :

La moyenne d'âge des patients de cette étude était de 64,8 ans avec 43 ans comme âge minimal et 82 ans au maximum. La majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de [67-68] ans soit 36,84% des malades

4. Répartition selon le sexe et l'âge

Les malades de sexe masculin avaient tendance à avoir la maladie plus précoce avec une moyenne de 65 ans

Tandis que les femmes présentaient majoritairement le cancer du pancréas à un âge plus tardive : 68 ans

5. L'exposition aux facteurs de risque :

Le diabète ,HTA, le tabac étaient les facteurs les plus fréquemment rencontrés chez les patients ayant un cancer du pancréas exocrine, suivis de l'exposition à l'alcool puis de la cholécystectomie et l'obésité. Aucun des malades n'avaient des antécédents familiaux. Enfin aucun des facteurs de risque connus ou cités n'a été retrouvé chez 30% des patients.

Dans notre étude, le tabac, l'alcool étaient tous des facteurs de risque proprement masculins. Les autres facteurs étaient répartis d'une manière variable

°Le diabète était un facteur de risque plus fréquent chez les malades de sexe féminin (75%) alors qu'il n'était présent que chez 25% des hommes atteints du cancer du pancréas.

°La cholécystectomie était un facteur de risque à prédominance féminine (100%)

B. DIAGNOSTIQUE POSITIF

1. Les motifs de consultation

Les symptômes cliniques étaient multiples mais dominés par l'ictère (94,7%), les épigastralgies (89,45%) l'amaigrissement et la fièvre (42,1%). Ainsi tous les malades présentaient au moins trois parmi les quatre symptômes sus-jacents sauf un patient chez qui le diagnostic a été de découverte fortuite, trois patients ont été pris en charge dans un tableau urgent d'angiocholite

Autres signes étaient aussi présents mais moins fréquemment :

Tableau : la fréquence selon le motif de consultation

MOTIF DE CONSULTATION	NOMBRE DE CAS(%)
l'ictère	94,7%
épigastralgie	89,45%
Amaigrissement	42,1%
Fièvre	42,1%
angiocholite	15,78%
découverte fortuite	5,26%

2. L'examen clinique :

Etait Normal chez 7 cas

Grosse vésicule chez 5 cas

3 cas (15.7%) avaient un état général altéré avec un OMS entre II et IV. Aucun patient n'avait ni HSMG ni ganglion de Troisier

Ascite perçu chez 3 cas et une masse épigastrique palpée chez 2 cas

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 le tableau

Tableau : résultats biologiques en fonction du nombre de cas

biologie	Nombre de cas
hyper bilirubinémie	18 cas
hyperglycémie	08 cas
anémie	03 cas
Sd inflammatoire	05 cas
hypo protidémie	05 cas
TP bas	06 cas

Par ailleurs les marqueurs tumoraux ont été réalisés systématiquement 84,2% sauf les patients opérés en urgences

16 patients ont bénéficié d'un dosage du CA 19.9 qui était augmenté chez 10 malades et l'ACE qui était élevé chez 5 malades.

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

Marqueurs tumoraux élevés	Nombres de cas
CA 19.9	10
ACE	5

4. Bilan radiologique :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une succession logique d'examens radiologiques commençant par l'échographie suivie d'un scanner

thoraco-abdomino-pelvien. Cette succession était pour la majeure partie (89,4%) largement suffisante pour orienter le diagnostic ainsi 42% des tumeurs ont été diagnostiquées à l'aide seulement de l'échographie et 47,4% des cas nécessitaient un complément par un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour établir le diagnostic.

Dans 36,8% des cas, on avait recours à l'angio-IRM (1,82%) afin de poser le diagnostic du cancer du pancréas, l'écho endoscopie réalisée chez deux patients, une biopsie était positive chez un cas

5. L'examen anatomo-pathologique

° L'examen histologique était réalisé à la suite :

- D'une biopsie : La biopsie était à l'origine de prélèvements analysés chez 08 cas soit 42,1% dont uniquement une était réalisée par voie endoscopique et chez 07 cas par voie chirurgicale
- D'une résection tumorale : L'examen histologique était réalisé sur un prélèvement issu d'une résection tumorale dans 57,89% des cas.

L'origine de la biopsie était variable et même multiple. Les biopsies réalisées étaient en majeure partie d'origine pancréatique 60,52%. Les métastases hépatiques étaient la source de 10,52% des biopsies. Les nodules de carcinose ont été moins fréquemment des sources des biopsies et représentaient respectivement 5,26% à l'occasion de deux laparotomies exploratrices.

Toutes les pièces ont été photographiées, marquées, orientées pour guider l'étude anatomopathologique

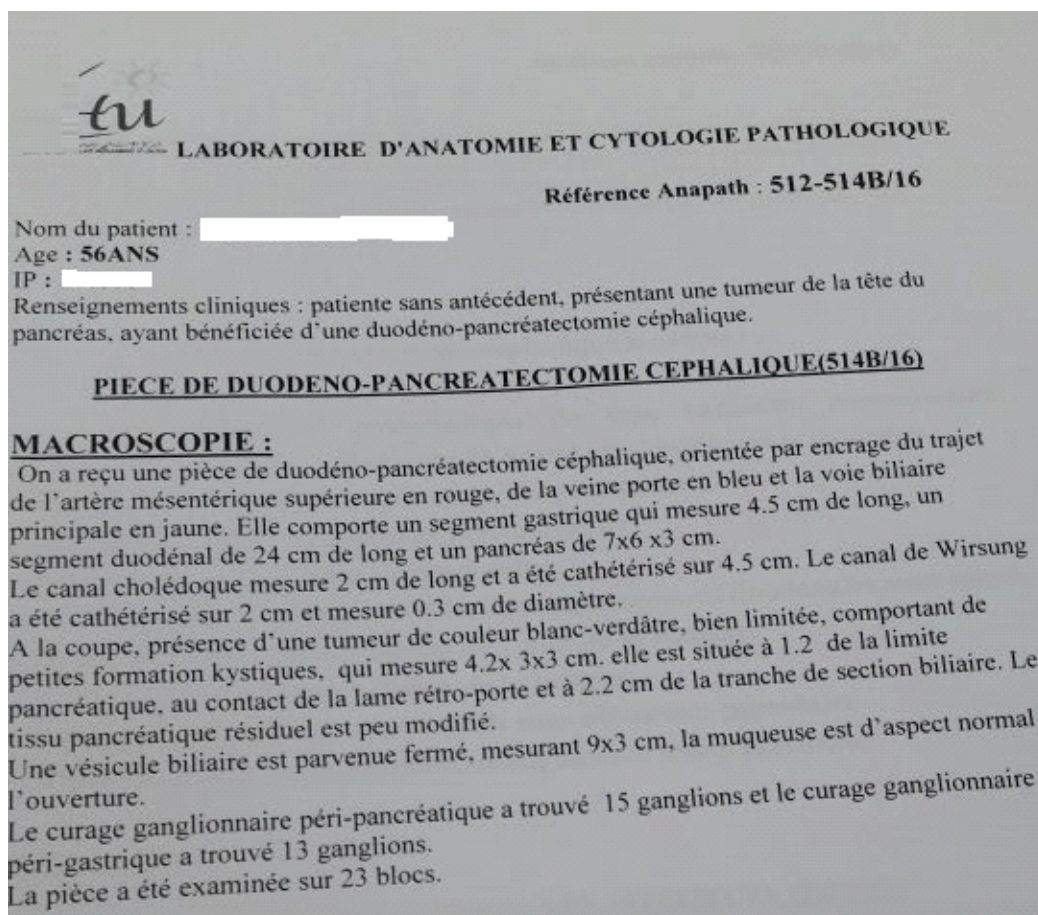


*Image orientée de pièce opératoire après une DPC, service de chirurgie générale A
,et compte rendu d'anatomoptahologie, CHU Mohammed VI*

En rouge : AMS,

En bleu : la veine porte

En jaune : la voie biliaire principale



Les tumeurs du pancréas retrouvées dans cette étude tous des adénocarcinomes. Ces adénocarcinomes étaient répartis en adénocarcinomes bien différenciés (63,15%), adénocarcinomes moyennement différenciés (26,31%), adénocarcinomes peu différenciés (10,52%).

6. La stadification :

Chaque tumeur était classée selon la classification TNM. Les tumeurs retrouvées chez les malades étaient en majeure partie des stades III (47,67% des cas). Les autres stades étaient moins fréquents : stade VI (32,33%), stade IIB (10,91%), stade IIA représente (7,27%) et IA (1,82%). Aucune tumeur n'a été classée IB dans notre étude.

C. TRAITEMENTS :

1. Résécabilité :

Les patients avec des tumeurs résécables représentaient la majeure partie (57,89 %). Les tumeurs borderline étaient 31,51% des cas. Finalement les tumeurs non résécables ne présentaient que 10,52 % de l'ensemble des tumeurs étudiées.

2 . Traitement chirurgical :

a. A visée curatif :

°Opérabilité / Résécabilité

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

Non résécables : chirurgie exploratrice dans le but curatif n'a été réalisée (10,52% des malades étudiés).

Borderline : chez les malades ayant des tumeurs dites borderline (31,51%), une réévaluation de la résécabilité tumorale était nécessaire après un traitement néoadjuvant.

Résécables : ce groupe rassemble des patients ayant des tumeurs d'emblée résécables (57,89%) et des patients opérable.

Les différentes méthodes chirurgicales utilisées pour résection tumorale.

DPC : La duodéno pancréatectomie totale 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 (81,81%) alors que 18,18% (soit 2 malades) ont bénéficié d'une lymphadénectomie étendue.

°la résection veineuse :

Quatre parmi les malades traités par chirurgie curative avaient un envahissement de la veine porte, deux entre eux en bénéficié d'une résection de la paroi latérale ,le troisième résection puis anastomose termino-terminale, le quatrième patient a bénéficié d'une résection complète de la veine porte avec mise en place d'une prothèse PTFE 7mm/70



*Image d'une pièce opératoire après une DPC : en bleu la veine porte réséquée
CHU Mohammed VI Oujda, service de chirurgie générale A*

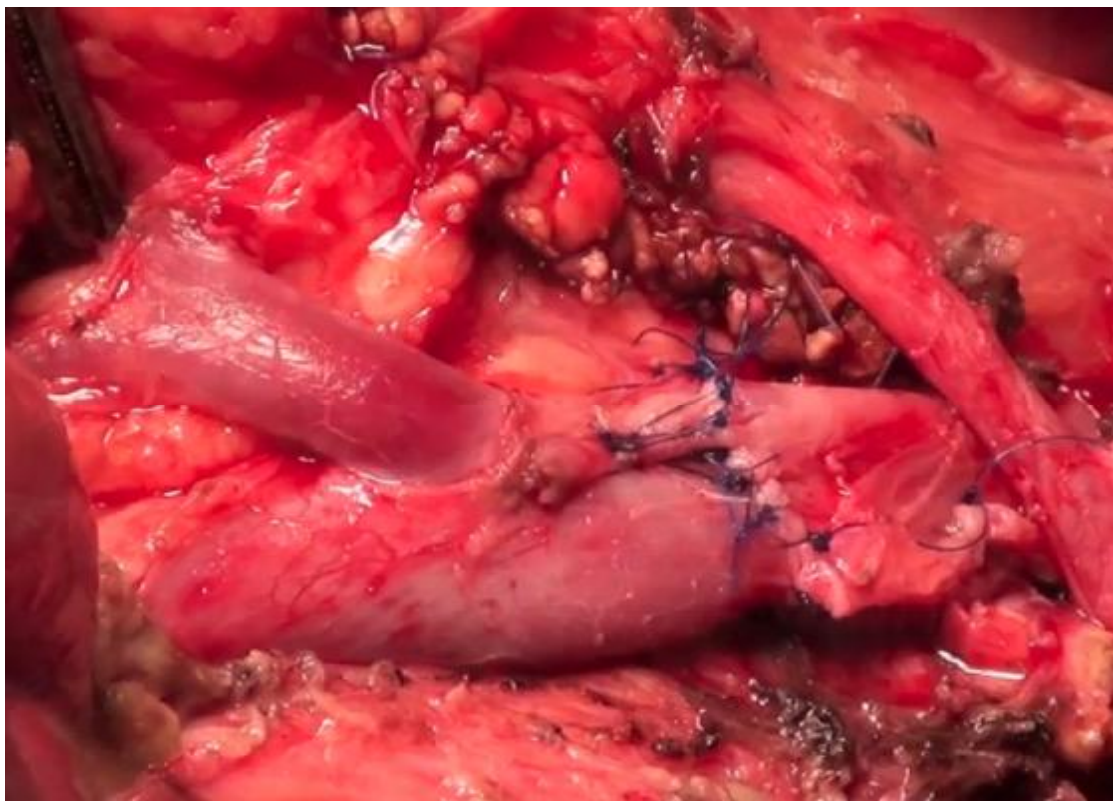


Image d'une pièce opératoire après une DPC : résection puis anastomose veineuse porte término-terminale

CHU Mohammed VI Oujda, service de chirurgie générale A

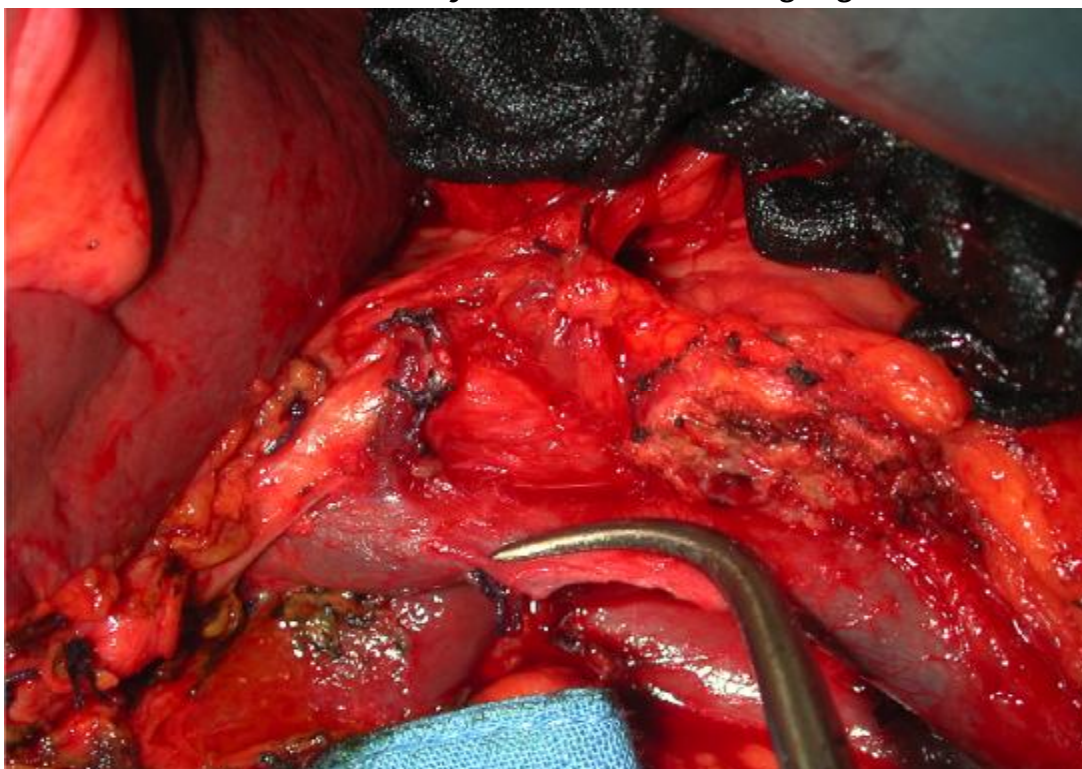
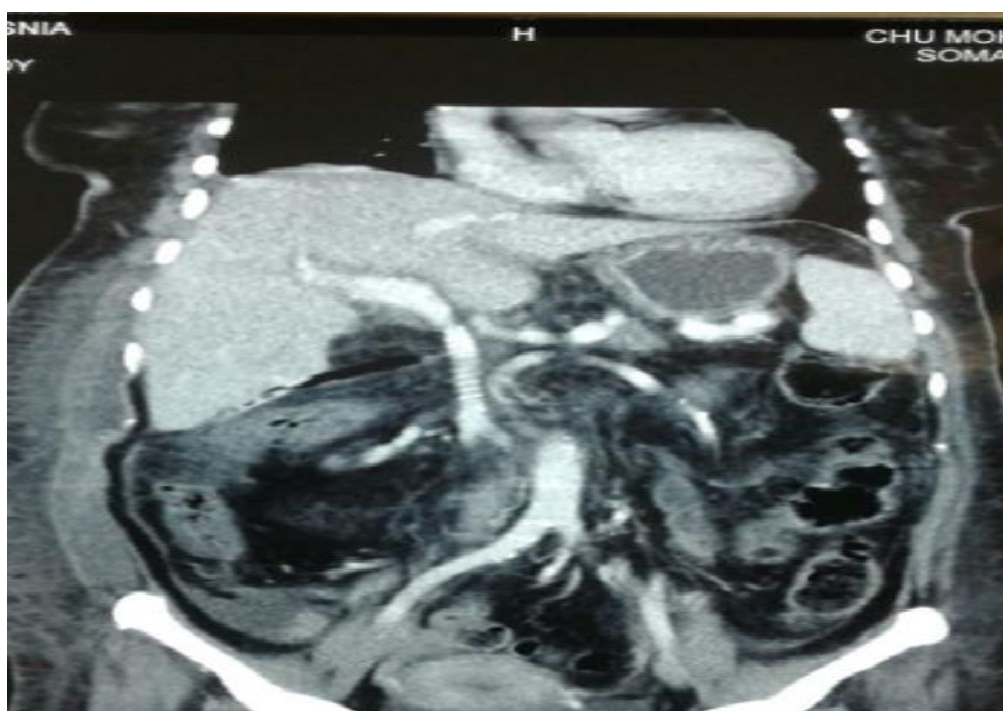


Image d'une pièce opératoire après une DPC : résection latérale puis réparation du tronc porte envahis par la tumeur

CHU Mohammed VI Oujda, service de chirurgie générale A



*Images scannographiques d'une tumeur de la tête du pancréas qui envahit le tronc porte, résection puis plastie par prothèse porte término-terminale
CHU Mohammed VI Oujda, service de chirurgie générale A*

°la marge de résection :

Tous les malades traités par chirurgie curative avaient une résection type R0.

b. A visée palliative

Dans notre étude 31.51% des patients ont reçu une chirurgie palliative :
dérivation bilio digestive

3 . La chimiothérapie/ La radiothérapie

a. Traitement adjuvant :

11 malades opérés, à l'exception de deux malades décédés en postopératoire, ont reçu un traitement adjuvant à base de Gemcitabine et Capécitabine.

b. Traitement néoadjuvant :

Le nombre des malades ayant reçu un traitement néoadjuvant était de l'ordre de 06 malades. La Gemcitabine en monothérapie a été utilisée chez 72% des patients .28% ont reçu une chimiothérapie ou une chimioradiothérapie néoadjuvantes dans le but de rendre leurs tumeurs 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 31.51% soit 6 patients)

4. 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 31.51% du total des patients et représentait 100% des patients avec des tumeurs non résécables et traités.

c. Le traitement de la sténose duodénale :

C'est un traitement réservé pour des patients présentant une sténose duodénale et qui sont inopérables. Dans notre étude, seulement un malade ont reçu un traitement de la sténose duodénale de l'ensemble de tous les patients soit 5.26%.

5. Traitement médical symptomatique :

a. les compléments alimentaires :

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

15,7% est le pourcentage des malades anémiques, mais n'ayant pas tous reçus un traitement carenciel car seulement 10% des patients l'ont reçus vu que l'anémie n'était pas toujours d'allure carencielle. Dans 5,26% des cas l'anémie était d'origine inflammatoire.

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 (80% des cas). La corticothérapie à forte dose était administrée chez 20% des malades.

d. traitement prophylactique :

Tous malades de notre série ont bénéficié d'un traitement protecteur contre l'ulcère gastrique ,le traitement était basé sur un IPP.

Tous nos malades ont bénéficié d'un traitement prophylactique contre les maladies thromboemboliques

Tous nos malades ont été mis sous Vit K

D . Survie :

Le taux de survie de nos patients porteurs de tumeurs pancréatiques (tout type confondu) à un an était de 15.7% et à 2 ans de 10.52%. La médiane de survie tout type confondu était de 09 mois. La médiane de survie des tumeurs jugées non résécables était de 04 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 14 mois.

E . Les complications de la DPC

La DPC est une intervention chirurgicale efficace dans le traitement des adénocarcinomes de la tête du pancréas, mais elle reste grevée d'une morbidité postopératoire élevée.

Tous les patients traités par DPC ont séjournés entre un et deux jours du post op au service de réanimation.

o Décès post op :

chez deux patients ,sepsis sur le membre inferieur à j+8 et arrêt cardiaque à j+20

o Gastroparésie :

Dans notre série La gastroparésie a été notée dans 10.52% des cas de DPC de bonne évolution sous traitement médical

o La fistule pancréatique :

Le dosage systématique de la lipasémie dans le drain à j5 , 26.31% de nos patients ont présenté ce type de complications qui a bien évolué sous traitement médical sauf un cas nécessitant une reintervention chirurgical j+45 ,trois anastomoses étaient étanches

o Hémorragie :

Dans notre série, l'hémorragie est survenue dans seulement un cas décédé.

o embolie pulmonaire :

Chez un cas à j45 post op de bonne évolution sous traitement médical

IV -DISCUSSION

A . Epidémiologie :

1. Incidence et répartition géographique :

Dans notre étude le cancer du pancréas représente 0,91% 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 8 malades en 2015 allant jusqu'à 11 malades en 2016.

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) [188].

3. Fréquence selon le sexe :

Pour le sexe, on note une nette prédominance masculine, toute fois le sexe ratio diminue avec l'âge [11].

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 [1].

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

[188].

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

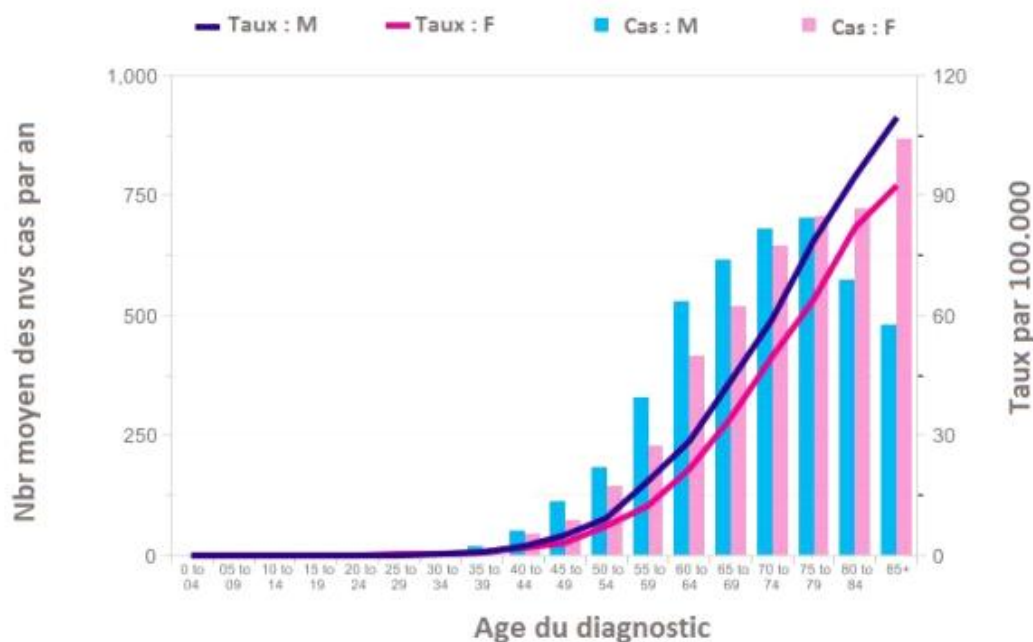


Figure 59 :L'évolution de taux des malades des deux sexes en fonction de l'âge

[188].

5. Facteurs de risque :

Ø 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 [189].

Dans notre étude l'âge est présenté probablement comme un facteur de risque du cancer du pancréas vu que 89,09% ont été âgés entre 50 ans et 80 ans et l'âge moyen des malades était 64,8 ans.

Ø Sexe

Les hommes sont environ 30% plus susceptibles de développer le cancer de la tête 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 [189].

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 57,89% de l'ensemble des patients étudiés.

Ø 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 [189].

Le tabac parait un facteur de risque important dans le développement du cancer du pancréas selon notre étude, 21,05% des patients étaient tabagiques, c'est un

facteur de risque proprement lié au sexe masculin vu la culture et les traditions relatives au Maroc.

Ø 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 [190].

Dans notre étude l'obésité était présente chez 15,78% des malades porteurs d'un cancer du pancréas avec une prédominance féminine car les 1/4 des patientes porteuses du cancer du pancréas étaient obèses.

Ø 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 [189].

Dans notre étude, la consommation de l'alcool a été rapportée chez 21,05% des patients, de même que le tabac et la consommation de l'alcool étaient proprement liés à l'homme dans cette étude. La consommation de l'alcool dans cette étude n'a pas été quantifiée chez les patients consommateurs.

Ø 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 [190].

Quand à notre étude, la pancréatite a été retrouvée chez deux 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 [190].

Les cholécystectomisés

Dans notre étude représentaient 10,52% de l'ensemble des cas étudiés et les malades de sexe féminin ayant eu une cholécystectomie représentaient 100% de l'ensemble de ces malades.

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) [190]. Le risque du cancer du pancréas peut être inférieur chez les utilisateurs de metformine versus non utilisateurs. Une méta-analyse a montré que le risque du cancer du pancréas peut être inférieur chez les utilisateurs d'insuline par rapport aux non-utilisateurs. Le risque du cancer de pancréas à court terme est plus élevé chez les patients traités par les sulfonylurés 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 [190].

Dans notre étude le diabète était présent chez 21,05% des malades, deux cas étaient sous ADO et les deux autres sous insuline.

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) [190].

Aucun cas de cancer de pancréas n'a été lié à des antécédents de néoplasie maligne dans notre étude.

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 [190]. Notre étude n'a pas montré une association entre l'hépatite virale C ou l'hépatite virale B et le cancer du pancreas.

- Helicobacterpylori (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.

La FOGD a été réalésée chez 7 cas dans notre étude dont 5 étaient porteuse de l' Helicobacterpylori .

Ø 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 [190].

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

Ø 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 [190].

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

Ø 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 [190].

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

Ø 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 [190]

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 [47].

Les symptômes principaux sont au nombre de trois : la douleur (surtout épigastrique), la perte de poids et la choléstase (ictère et prurit) [47]. Souvent, des nausées et des vomissements sont associés [48]. Malheureusement, ces symptômes sont tardifs, dans l'évolution de la maladie. Les tumeurs intra-épithéliales [50] sont le plus souvent asymptomatiques. Les douleurs dorsales persistantes sont associées à une infiltration rétropéritonéale des plexus nerveux splanchniques, et signent l'incurabilité [49]. L'ictère est un signe précoce dans les cancers péri-ampulaires, expliquant en partie le meilleur pronostic de ces tumeurs [51]. 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, tous les symptômes de mal digestion [51]. Les épisodes de pancréatites aiguës ou chroniques peuvent aussi être un mode présentation d'une tumeur pancréatique (5% des cas) [50, 51]. 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 [48]. 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 [50]. 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 Virchow ou de Troisier) ou au niveau péri-ombilical (ganglion de soeur Mary Joseph) peuvent être des signes de non résecabilité [51]. Parfois, on retrouve une masse abdominale palpable, une splénomégalie ou de l'ascite [47].

Dans l'étude actuelle, on a trouvé que les symptômes qui ramenaient les patients à consulter sont multiples mais dominés par l'ictère (94,7%), les épigastralgies (89,45%) l'amaigrissement et la fièvre (42,1%). Ainsi tous les malades présentaient au moins trois parmi les quatre symptômes sus jacents sauf un patient chez qui le diagnostic a été de découverte fortuite, trois patients ont été pris en charge dans un tableau urgent d'angiocholite .

Les autres symptômes sont plus rares : l'ascite, la douleur osseuse, l'oedème des membres inférieurs, la douleur de l'hypocondre droit, la constipation, la douleur abdominale, 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 mois s'écoulaient après l'apparition des premiers signes (intervalle allant de 7 jours jusqu'à 19 mois).

A l'examen clinique, 42,1% des patients avaient un état général altéré avec un OMS entre II et IV.

L'ictère était un signe rencontré chez 94,47% des patients de notre étude suivi par l'épigastrie qui était présent chez 89,47% , l'ascite chez 15,78% des malades. La masse épigastrique et le pli de dénutrition étaient décelées chez 10,52% de nos patients,

C. Imagerie :

L'échographie est l'examen de première intention. Elle permet, en cas d'ictère, d'affirmer qu'il s'agit d'une cholestase extrahépatique en montrant une dilatation de la voie biliaire principale qui vient buter sur une masse hypoechogène pancréatique visible de manière inconstante. Elle n'est pas sensible pour les tumeurs pancréatiques de moins de 15mm. Elle visualise parfaitement les métastases hépatiques [47].

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 [56]. 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 [58]. 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 %) [57]. Sa sensibilité est insuffisante pour le diagnostic de carcinose péritonéale ou de petites métastases [191]. La place du TEP scanner reste à valider. Dans notre étude, 42,1% (8cas) 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 47,36%(09 cas) des cas (insuffisante dans 20% des cas selon la littérature) et la situation nécessitait un complément par un scanner thoracoabdomino- pelvien pour pouvoir compléter le diagnostique. Dans deux cas, on avait recours à l'échoendoscopie et à l'angioloIRM 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 (57,89%). Tous ces patients étaient opérables. 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 [10]. La DPC a été réalisée chez 11 des cas ,dérivation chez deux 6 cas et exploration chez 2 cas .

Tous nos malades traités par chirurgie ont eu un curage ganglionnaire, dont la majeure partie des cas était un curage standard 09 cas(81.81%) alors que 18.18% (soit 2 malades) ont bénéficié d'une lymphadénectomie étendue. En effet la méta-analyse de Michalski et al. [197] 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 [193], 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, 6 patients ont reçu une chirurgie palliative : (soit 31,57%patients) dans le cadre du traitement de la sténose duodénale. Alors que la plupart des séries rapportent un taux de 60% à 70% de chirurgie palliative à base surtout de double dérivations biblio-digestives [194].

2. Le traitement endoscopique :

Dans notre étude, le pourcentage des malades recevant un drainage biliaire pour le traitement d'un ictère cholestatique était de 5,26% 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 [12].

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 d'un malade qui a maintenu son transit alimentaire normal après la mise en place de prothèse duodénales jusqu'à son décès.

3. La chimiothérapie/ La radiothérapie

a. Traitement adjuvant :

Tous nos malades opérés, à l'exception de deux malades décédés 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 [137].

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 [138,139].

b. Traitement néoadjuvant :

Dans notre étude, 6 malades, soit 31,57 % de l'ensemble des cas étudiés, ont reçu un traitement néoadjuvant à base de gemcitabine surtout dans 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 [147,148].

c. Traitement palliatif :

31,57% de nos patients (soit 06 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 [150], n'a été utilisé que chez les jeunes patients, en bon état général avec une fonction hépatique normale soit seulement 1 patient.

d . Les complications de la DPC

La DPC est une intervention chirurgicale efficace dans le traitement des adénocarcinomes de la tête du pancréas, mais elle reste grevée d'une morbidité postopératoire élevée.

Tous les patients traités par DPC ont séjournés entre un et deux jours du post op au service de réanimation.

o Gastroparésie :

La gastroparésie représente la principale complication des résections pancréatiques mais elle n'en est pas spécifique, elle peut se rencontrer aussi chez des patients diabétiques ou souffrant de troubles du système nerveux central. Sa prévalence est estimée à 20- 40% des patients après DPC.

Trois grades ont été retenus prenant en compte l'impact clinique et la prise en charge postopératoire.[195] :

- Grade A: Patient capable d'avoir une alimentation solide entre J7 et J14.
- Grade B: Maintien ou pose de la SNG entre J8 et J14 mais patient capable d'avoir une alimentation solide avant J21.

- Grade C: Maintien ou pose de SNG après J14 et patient incapable d'avoir une alimentation solide après J21

Dans notre série La gastroparésie a été notée dans 10.52% des cas de DPC de bonne évolution sous traitement médical

o La fistule pancréatique :

La fistule pancréatique (FP) représente la deuxième principale complication de cette chirurgie pancréatique. Son incidence varie entre 5 et 30% des patients opérés.[196] Elle reste liée à un taux de mortalité élevé.

En 2005, l'ISGPF (the International Study Group on PancreaticFistula) a défini la fistule pancréatique comme une fuite de liquide par l'intermédiaire d'un drain, placé en per-opératoire ou inséré en postopératoire, à partir du 3ème jour postopératoire avec un taux d'amylase trois fois celui de la limite supérieure du taux sérique normal, indépendamment de son volume ou de son débit.[198, 197]

Le seul facteur prédictif précoce indépendant de FP grave retrouvé était un rapport entre la lipase dans le liquide de drainage et la lipasémie au premier jour postopératoire (RL1) supérieur à 10,6 avec un odds ratio de 10,22 [(2,06-63,38) ; p = 0,0042]. La sensibilité de ce seuil dans la détection des FP graves était de 91% également lipasémie préopératoire normale était un facteur de risque indépendant, simple et objectif de FP après DPC. L'adjonction de la lipasémie préopératoire au « FistulaRisk Score » augmentait significativement sa performance, et permettait donc une évaluation plus précise des risques opératoires et l'adaptation des stratégies thérapeutiques.[213]

Dans notre étude le dosage systématique de la lipasémie dans le drain à j5 du post op 26.31% de nos patients ont présenté ce type de complications qui a bien évolué sous traitement médical sauf un cas nécessitant une réintervention chirurgicale j+45 ,trois anastomoses étaient étanches

o Hémorragie :

L'hémorragie post-pancréatectomie (HPP) est une complication qui survient rarement après la DPC (1% à 8% des patients opérés), mais elle reste la complication la plus létale. Son taux de mortalité varie de 11% à 38% [179]

La prévention de l'hémorragie précoce repose sur l'utilisation de techniques hémostatiques méticuleuses lors de l'intervention.

Un étude faite entre 2009 à 2015, 978 pancréatectomies ont été effectuées dans 4 centres. Parmi les 9 % qui ont présenté une hémorragie tardive (après 24 h) 63 % (n = 55) ont été traités par radiologie interventionnelle. Vingt ont bénéficié de la pose d'un stent (16 dans l'artère hépatique, 3 dans le tronc coeliaque et un dans l'artère mésentérique supérieure) [213]

La prévention de l'hémorragie massive retardée repose essentiellement sur :

- La surveillance étroite du patient, le diagnostic précoce et la prise en charge des complications postopératoires (infections, fistules pancréatiques ou biliaires...).
- la recherche de l'origine d'un saignement sentinelle en réalisant des investigations complémentaires, comportant un examen tomodensitométrique avec injection avec ou sans endoscopie, puis sa prise en charge. [200, 201, 202]
- le traitement d'un pseudo-anévrisme par l'angiographie interventionnelle. [203, 204]
- l'amélioration des techniques chirurgicales.[88, 205]

Dans notre série, l'hémorragie est survenue dans seulement un cas décédé.

o Complication septique :

Comme toute autre chirurgie abdominale, la DPC peut être suivie de complications septiques. Le risque de survenue de ces complications peut atteindre

14 à 35%[206,207] .On distingue les abcès intra-abdominaux et les infections de la plaie chirurgicale.

Le diagnostic de l'abcès repose sur une TDM, indiquée après la constatation de signes infectieux chez le patient, suivie d'une ponction de la collection. La présentation tomодensitométrique des abcès après DPC n'est pas différente de celle des abcès intra-abdominaux d'autre étiologie. Typiquement il s'agit d'une lésion hypodense, souvent hétérogène, à contenu hydro-aérique, parfois réhaussée en périphérie par l'injection de produit de contraste iodé. Là encore, il est souvent difficile de différencier ces collections abcédées des collections liquidiennes transitoires non infectées. La ponction guidée par l'imagerie (échographie ou TDM), souvent associée à un drainage à visée thérapeutique, est déterminante.[208] Après ce drainage, l'administration d'antibiotiques permet de traiter la plupart des abcès de manière efficace. Une reprise chirurgicale s'avère rarement nécessaire.

L'infection de la plaie chirurgicale ou site opératoire n'est pas non plus rare. Elle est favorisée par l'obésité [209] et les fautes d'asepsie. Sa prévention repose sur un ensemble de soins per-opératoires [210]

Aucun de nos patients n'a présenté cette complication

o L'angiocholite postopératoire

Dans la période postopératoire précoce, une angiocholite complique 5 % à 10 % des DPC.[211] Le diagnostic d'angiocholite dans les jours qui suivent une DPC n'est pas aisé étant donné les difficultés à interpréter le bilan biologique hépatique et à identifier l'origine d'une bactériémie. L'angiocholite est souvent liée à une sténose précoce de l'anastomose bilio-digestive, liée aux phénomènes inflammatoires et cicatricielles postopératoires ou à un problème technique qui peut être corrigé par une ré-intervention ou par dilatation du canal biliaire par voie endoscopique ou percutanée.[212]

Aucun de nos patients n'a présenté cette complication

E . 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 % [50]. Alors que la médiane de survie des patients qui n'ont pas été réséqués est seulement de 4 mois [212]. 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 15.7% et à 2 ans de 10.52 % avec une médiane de survie de 9 mois (tumeurs résécables = 14 mois). Enfin, seulement un patient est déclaré guéri de sa maladie néoplasique après chirurgie complète suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

CONCLUSION

A ce jour, le cancer de la tête 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 de la tête 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, 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, ont été cités comme facteurs de risque.

Selon notre étude, le cancer de la tête 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.

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, grosse vésicule).

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 la plupart des patients, l'hyperglycémie qui était soit préexistante (patient connu diabétique) soit de découverte fortuite, l'anémie retrouvée chez 3 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 quand le couple échographie/TDM n'étaient pas suffisants.

Le diagnostic du cancer de la tête du pancréas est un diagnostic histologique sur des biopsies ou sur une pièce de résection chirurgicale en majorité des adénocarcinomes bien différenciés.

Le traitement du cancer de la tête du pancréas était basé sur la chirurgie qui représentait le pilier du traitement radical, toutes les résections étaient R0. 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 parallèle aux traitements de fond, on avait recours aux soins de support qui présentent un pilier dans le traitement médical du cancer De la tête du pancréas .

La douleur est un maitre symptôme dont souffre une grande partie de nos malades ce qui a nécessité la prescription des antalgiques surtout les dérivés morphiniques. Les patients ont bénéficié d'un traitement prophylactique antiémétique et aussi des pathologies gastriques de stress et surtout traitement prophylactique des maladies thromboemboliques.

La médiane de survie de tous nos patients ne dépassait pas 9 mois et celle des patients à tumeurs non résecables arrivait seulement à 4 mois alors que les patients présentant des tumeurs résecables ayant bénéficié d'un traitement accouplant le traitement chirurgical, une chimiothérapie avec avaient une médiane de survie de 14 mois.

RESUMES

RESUME

Dans le monde, plus de 200 000 personnes meurent chaque année du cancer de la tête 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 de la tête 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.

L'objectif de ce travail est d'étudier les facteurs de risque et les démarches diagnostiques et thérapeutiques du cancer de la tête du pancréas au sein du service de chirurgie viscérale et d'oncologie digestive A au CHU Mohammed VI Oujda à travers une étude rétrospective analysant tous les dossiers sur une période de deux ans allant du mois janvier 2015 jusqu'au mois décembre 2016. Notre série a comporté dix neuf (19) malades dont la moyenne d'âge est de 64,8 ans avec un sexe ratio H/F = 1.37. Les principaux facteurs de risque retenus dans notre étude étaient le tabac, l'alcool. Les principaux motifs de consultation étaient l'altération de l'état général, les épigastalgies et l'ictère.

L'examen clinique était généralement pauvre. Les signes biologiques sont souvent non spécifiques en dehors d'une cholestase biologique. L'échographie et la TDM abdominales permettaient de suspecter le diagnostic dans 89,47% des cas. 63.15% des cancers étaient des adénocarcinomes bien différenciés. Le stade III représentait 47,67% des stades. Les tumeurs résécables soit d'emblée (57.89% des cas) ont bénéficié d'un traitement chirurgical à visée curative qui consistait dans 100% 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 09 mois et celle des patients à tumeurs non résécables arrivait seulement à 4 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 14 mois.

ABSTRACT

Worldwide, more than 200,000 people die each year from pancreatic head cancer. High rates of incidence and mortality are associated to this cancer in the developed countries.

Cancer incidence rates are almost equal to mortality rates.

Pancreatic head cancer is lately diagnosed due to its asymptomatic nature, and the absence of detection tests. Treatment has not improved significantly over the last few decades and it remains ineffective on the spread of the tumor and on the overall survival.

The purpose of this work is to study the risk factors and the diagnosis steps and treatment of pancreatic head cancer in the department of general surgery and digestive oncology (A) at the CHU Mohammed VI Oujda through a retrospective study analyzing all the files over a period of two years running from January 2015 to December 2016.

Our series included nineteen (19) patients whose average age is 64.8 years old with a sex ratio H / F = 1.37. The main risk factors in our study were tobacco and alcohol.

The main reasons for consultation were the alteration of the general condition, epigastralgia and jaundice.

Clinical examination was generally poor. Biological signs are often nonspecific apart from biological cholestasis.

Ultrasound and CT scan helped diagnosing in 89.47% of cases.

63.15% of the cancers were well differentiated adenocarcinomas. Stage III represented 47.67%.

Resectable Tumors represented 57.89% of the cases and Were treated with curative surgical treatment, which consisted in a cephalic duodenopancreatectomy. Surgical treatment was followed in most cases by gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. For patients with unresectable or metastatic tumors, they were given first-line palliative chemotherapy, usually based on gemcitabine, associated with a surgical or endoscopic biliary tract drainage procedure connecting the biliary duct system to the upper gastrointestinal tract in the case of symptomatic biliary and / or duodenal stenosis.

The overall survival of all our patients did not exceed 09 months and only reached 4 months with unresectable tumors

Patients with resected tumors who received treatment Coupling surgical treatment and chemotherapy had a overall survival of 14 months.

مطى

في جميع أنحاء العالم، أكثر من 200000 شخص يموتون سنويًا جراء الإصابة ببطنان رأس البنكرياس. أعلى معدلات الإصابة الوفيات المرتبطة بها بالبطنان في بلدنا لم تقدم معدلات الإصابة بالبطنان كناد تكون مساهمة المعدل الوفيات يتم تشخيص بطنان رأس البنكرياس في وقت متأخر غير قابل للتعويض ويغاب الفوز. لم يتطور العلاج بشكل كبير خلال العقود الماضية لحدوثه في وقت مبكر أو مع العلاج. والهدف منه ذا العمل هو دراسة عوامل الخطر وطرق التشخيص والعلاج لبطنان رأس البنكرياس داخل مصلحة الجراحة الباطنية وجراحة أورام الجهاز الهضمي بمستشفى الجامعة محمد السادس الجديدة من خلال رسالة ترقية لي موه أمين من يناير 2015 إلى ديسمبر 2016 تضمنت الدراسة تسعة عشر (19) مريضًا متوسط عمرهم هو 64.8 عامًا مع نسبة الجنس الذكري هي 57.89%.

عوامل الخطر الرئيسية في دراسةتنا كان التدخين والكحول وانتفاخ البطن والبطنان في وقت مبكر هو المد اللعامة والأم البطنان وكان حيث أن المرض السريري له موهامو مواضع البلمة تكوّن العلامات البيولوجية غرض استهداف الكود الصفاوي البيولوجي.

الموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي لبطنان هما في تشخيص المرض عند 89.47% من الحالات. التشخيص كان في المرحلة الثالثة عند 47.67% من الحالات.

57.89% من الحالات كانت جراحية حيث خضعت 100% لعمليه جراحية بقصد العلاج، والتي تمثّلت في استئصال البنكرياس والإثنا عشرية. أعقب العلاج الجراحي في معظم الحالات العلاج الكيماوي (جيد (سيدي تابين) وفيما يتعلق بالمرض إلى ذينغ انون من الأورام الخبيثة والعللاج الكيماوي (سيدي تابين) وجراحات تخويلية في حالة تضيق القنوات الصفراوية و / أو الإثنا عشرية.

لقد أوزم متوسطًا للحياة عند جميع المرضى 09 أشهر عند الأورام الخبيثة والعللاج الكيماوي (سيدي تابين) 14 شهرًا.

REFERENCES

- [1] - l'Institut national du Cancer (InCA), France Publié le 20/03/2017
- [2] - Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (10/2016) 97, 565—573
- [3] - Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publie par Elsevier Masson SAS 2016 ,chapitre 23
- [4]-A. Bouchet, J. Cuilleret. Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle, Tome 4: L'abdomen, la région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée. Éditions Masson 1991.
- [5]-Keith L. Moore, Arthur F. Dalley. Anatomie médicale: Aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck 2001.
- [6]-Frank H.Netter, Atlas d'anatomie humaine, 5ème édition, Elsevier-Masson 2011.
- [7]-www.hepatoweb.com
- [8]-Lauralee Sherwood. Physiologie humaine: A human perspective. 2ème Edition, De Boeck 2906 ; pages 486-488.139
- [9]-Michel Lacombe, Abrégé d'anatomie et des physiologies humaines.
- [10] Achour N. Cancer du pancréas exocrine. Thèse en médecine n° 51, 2007.Faculté de médecine, Fès.
- [11]Billami W, Benbouziane C. Cancer du Pancréas. Thèse en médecine, 2015.Faculté de médecine, Tlemcen.
- [12] <http://www.atc.org.tn/fichiers/KPANCREAS.PDF>. Consulté le: 15/06/2016.
- [13]<http://www.pubcan.org/cancer/3813/ductal-adenocarcinoma/macroscopy>. Consulté le: 16/06/2016.
- [14]<http://www.pubcan.org/cancer/3813/ductal-adenocarcinoma/histopathology>. Consulté le: 16/06/2016.
- [15]Hruban RH, Fukushima N. Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. Mod Pathol. févr 2007;20Suppl 1:S61-70.

- [16] Wood LD, Hruban RH. Pathology and molecular genetics of pancreatic neoplasms. *Cancer J.* déc 2012;18(6):492-501.
- Cancer du pancréas exocrine: Facteurs de risque, diagnostic et traitement.
- [17] Demetter P, D'Haene N, Verset L, Nagy N. Pancreatic adenocarcinoma: general histological overview. *Acta Chir Belg.* avr 2013;113(2):71-6.
- [18] 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.
- [19] Dunne RF, Hezel AF. Genetics and Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* août 2015;29(4):595-608.
- [20] Hackeng WM, Hruban RH, Offerhaus GJA, Brosens LAA. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *Diagn Pathol.* 2016;11(1):47.
- [21] 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.
- [22] M. ATazi, N. Benjaafar, A. Erraki, Registre des cancers de Rabat de l'année 2005. Edition 2009.
- [23] A. Benider, M. Bennani Othmani, M. Harif et al. Registre des cancers de la région du grand Casablanca. Année 2004, édition 2007.
- [24] K. Aittaleb, A. Riffi Amarti, K. Elghazi, O. Mesbahi, Registre d'épidémiologie des cancers de Fès. 2012.
- [25] Chatelain D, Fléjou JF. Pancréatectomie pour adénocarcinome canalaire pancréatique : facteurs pronostiques, recommandations de rédaction des comptes rendus. *Ann Pathol* 2002 ; 22 : 422-32.

- [26] 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.
- [27] Bochatay, L., Girardin, M., Bichard, P., & Frossard, J. L. (2014). Cancer pancréatique en 2014: épidémiologie et dépistage. *Rev Med Suisse*, 1582, 1585.
- [28] Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607-20.
- [29] Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-83.
- [30] Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634-8.
- [31] Raimondi S. Epidemiology of pancreatic cancer: An overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:699-708.
- [32] 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.
- [33] Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:635-74.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.

- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Giardello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
- [40] The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1310-6.
- [41] 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.
- [42] Kastrinos F, Muherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302:1790-5.
- [43] Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, et al. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *FamCancer* 2008;7:103-12.
- [44] 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.
- [45] Shin EJ, Canto MI. Pancreatic cancer screening, *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:143-57.

- [46] 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 thepancreas? *Pancreas* 2009; 38:e137-50.
- [47] Buffet C. Cancer du pancréas exocrine : clinique, bilan diagnostique et préthérapeutique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-106-A-12,2009.
- [48] Mitry E, Taleb-Fayad R, Deschamps A, Mansencal N, Lepère C, Declety G, et al. Risk of venous thrombosis in patients with pancreatic adenocarcinoma. *GastroenterolClinBiol* 2007;31:1139-42.
- [49] KhoranaAA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *LancetOncol* 2004;5:655-63.
- [50] 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.
- [51] Ogren M, Bergqvist D, Wåhlander K, Eriksson H, Sternby NH. Trousseau's Syn drome - what is the evidence? A population-based autopsy study. *ThrombHaemost* 2006;95:541-5.
- [52] Lévy P. Adenocarcinoma of the pancreas: are CA 19-9 assays useful? *Presse Med* 2008;37:88-94.
- [53] 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.
- [54] 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.

- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] Zins M. Adénocarcinome du pancréas, bilan d'extension. In: *Traité de pancréatologie clinique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2005. p. 168-77.
- [59] 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.
- [60] Brugge WR. Optimizing methods for the diagnosis of pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:869-70.
- [61] Société nationale française de gastroentérologie. Cancer du pancréas exocrine : recommandations. Thésaurus – cancérologie. <http://www.snfge.org>.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.

- [65] Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer recent controversies and current practice. *Gastroenterology* 2005; 128: 1626-41.
- [66] Gallix BP. Magnetic resonance imaging of the pancreas: value and limits. *GastroenterolClin Biol.* 2003;27 (5 Suppl):B57-62.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] Moutardier V, Giovannini M, Magnin V, Viret F, Lelong B, Delperro JR. How to improve treatment of resectable pancreatic adenocarcinomas? Surgical resection, histopathological examination, adjuvant therapies. *GastroenterolClinBiol* 2004.;28:1083-91.
- [70] 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]
- [71] 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.
- [72] <http://www.tncc.org/>. Chapitre 9 : Cancer du pancréas. Consulté le : 18/06/2016.

- [73] Jean-Pierre Lafourcade. Cancer du pancréas localement avancé : évaluationscanographique de la réponse tumorale après radio-chimiothérapie néoadjuvante. Human health and pathology. 2014. <dumas-01081669>
- [74] 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, pp241-9.
- [75] <https://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/traitements-cancers.pdf>. Consulté le: 19/06/2016.
- [76] Huguier M, Mason N. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. Am J Surg 1999;177:257-65.
- [77] 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.
- [57] 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.
- [78] Launois B, Franci J, Bardaxoglou E, et al (1993) Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of theportal vein and multicentric cancer. World J Surg 17:122-7
- [79] 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
- [80] 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
- [81] 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.

- [82] 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
- [83] Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (2002) *Cancer Staging Manual*. 6th ed Springer Verlag, Berlin, 157-64
- [84] 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
- [85] 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
- [86] 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
- [87] Jaeck D., Boudjema K., Bachellier P., et al. Exérèses pancréatiques céphaliques; Duodénopancréatectomie céphalique (DPC). *Ecycl Med Chir ; Techniques chirurgicales – Appareil digestif ; 40-880B ; 1998.*
- [88] Lacaine F, Sauvanet A. *Chirurgie du pancréas et de la rate, Techniques chirurgicales –Appareil digestif. EMC 2009.*
- [89] Palanivelu C, Jani K, Senthilnathan P, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: technique and outcomes. *J Am Coll Surg* 2007, 205: 222-30.
- [90] Sastre B., Ouassi M., Pirro N., Cosentino B., Sielezneff I. La duodénopancréatectomie céphalique à l'ère de la médecine factuelle, *Ann chirurgie*, 2005, 130, N°5 ; 295-302.

- [91] C. Partensky. Abord premier de l'artère mésentérique supérieure au cours de la duodéno pancréatectomie céphalique. *J Chir* 2008;145:6.
- [92] C. Partensky, P. Champetier. Technique de la duodéno pancréatectomie céphalique avec conservation pylorique. *Journal de chirurgie viscérale* 1999, vol 136 - N° 4.
- [93] Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973; 73:307-320.
- [94] Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long- terme survival in 136 patients. *Ann Surg* 2008; 247 (2): 300-309.
- [95] Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: A united kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg* 2013; 218 (3): 401- 411.
- [96] AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition, Exocrine pancreas, 2002:157-64.
- [97] Pedrazzoli S, Di Carlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of pancreas. A multicenter, prospective, randomized study. *Ann Surg* 1998; 228:508-17.
- [98] Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma—part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1191-1204.
- [99] Hishinuma S, Ogata Y, Matsui J, Ozawa I. Evaluation of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy with the Imanaga reconstruction by hepatobiliary and gastrointestinal dual scintigraphy. *Br J Surg*. 1999 Oct;86(10):1306-11.

- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, Harrison LE, Blumgart LH, Brennan MF. Apreoperative biliary stent is associated with increased complications afterpancreatoduodenectomy. *Arch Surg.* 1998 ;133:149-54
- [103] Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH et al. Preoperative biliary drainage for cancerof the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010 ;362 :129-37.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] Trouilloud I, Taïeb J. Medical treatment of pancreatic adenocarcinoma. *La Lettre du Cancérologue* 2011, 10 (3): 169-174.
- [107] 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.

- [108] 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.
- [109] 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.
- [110] Giovannetti E, Del Tacca M, Mey V et al. Transcription analysis of humane equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine. *Cancer Res* 2006;66(7):3928-35.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] 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.

- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] 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.
- [120] 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.

- [121] 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.
- [122] 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.
- [123] 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.
- [124] 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.
- [125] 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.
- [126] 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.

- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] 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 randomized strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut* 2010;59(11): 1527-34.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120(8):899-903.
- [134] 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.

- [135] 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.
- [136] 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.
- [137] Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD et al. ESPAC-3(v2): a multicenter, international, open-label, 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.
- [138] Conférence de presse. Chemotherapy Combination With Capecitabine Extends Survival After Pancreatic Cancer Surgery. *Asco*. 3 juin 2016.
- [139] 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.
- [140] 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.
- [141] 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.

- [142] 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.
- [143] 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
- [144] 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.
- [145] 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.
- [146] 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.
- [147] 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.
- [148] 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.*
- [149] 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*

- [150] 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.
- [151] 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.
- [152] Laval, G., Béziaud, N., Granger, V., Durand, A., Liatard, K., & Rebischung, C. (2010). Soins de support en oncologie digestive: règles de bonne pratique. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 2010 ; 17(4), 35-47.
- [153] Béziaud N, Pellat JM, Villard ML, Liatard K, Laval G. Opioides forts et douleurs liées au cancer : Quelles galéniques et quelles équivalences ? *Méd Pal* 2009 ; 8 : 27-34.
- [154] Attal N. Traitements de la douleur neuropathique. *Presse Med* 2008 ; 37 (2 Pt 2) : 346-53.
- [155] Beziaud N, Laval G, Rostaing S. Traitement de la douleur chez le patient adulte relevant de soins palliatifs. *Rev Prat* 2009 ; 59 : 799-808.
- [156] 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.
- [157] JM, Alibeau JP, Béziaud N, Jacquot C, Payen JF. Analgésie périmédullaire dans la douleur cancéreuse. *Douleurs* 2009 ; 10 : 26-37.
- [158] 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.

- [159] 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.
- [160] 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.
- [161] 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.
- [162] 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.
- [163] 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.
- [164] 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.
- [165] Meyer G. Les anticoagulants allongent-ils la survie des patients cancéreux ? *Pathologie Biologie* 2008 ; 56 : 233-8.
- [166] 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.
- [167] Meyer G. Les anticoagulants allongent-ils la survie des patients cancéreux ? *Pathologie Biologie* 2008 ; 56 : 233-8.

- [168] Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, Vink R, Buller HR. The effects of Un fractionated heparin on survival in patients with malignancy – a systematic review. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 1600-4.
- [169] 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.
- [170] 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.
- [171] Agnelli G, Becattini C. Clinical and economic aspects of managing venous thromboembolism in the outpatient setting. *Semin Haematol* 2001 ; 38 (Suppl. 5) : S58-66.
- [172] Blatter W, Kreis N, Blatter IK. Practicability and quality of outpatient management of acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2000 ; 32 : 855-60.
- [173] 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.
- [174] 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.
- [175] Vucic N, Ostojic R, Sviricic T. Treatment of deep vein thrombosis with oral anticoagulants in patients with malignancy: prospective cohort study. *CroatMed J* 2002 ; 43 : 296-300.
- [176] 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

- [177] 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.
- [178] Barriere J, Cherikh F, Pringuey D, Milano G, Ferrero JM. Les antidépresseurs : enjeux et perspectives cliniques en cancérologie. *Bull Cancer* 2008 ; 95 : 1103-11.
- [179] Kimura W. Surgical anatomy of the pancreas for limited resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 473-9.
- [180] Item 305 (ex item 155) – Tumeurs du pancréas Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2013.
- [181] The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1310-6.
- [182] 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.
- [183] 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.
- [184] 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.
- [185] Shin EJ, Canto MI. Pancreatic cancer screening, *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:143-57.
- 186 *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (10/2016) 97, 574—581
- 187 *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2016)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2016.07.011>

- [188] 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.
- [189] 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.
- [190] 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.
- [161] 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.
- [192] 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.
- [188] Kastrinos F, Muherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302:1790-5.
- [189] Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, et al. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *Fam Cancer* 2008;7:103-12.
- [190] 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.
- [191] Barthet M, Moutardier V, Marciano S. Adenocarcinomas of the pancreas: how best to evaluate resectability? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:216-21.

- [192] 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
- [193] Pedrazzoli S, Dicarlo 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
- [194] Geboes K, Geboes KP, Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 1-14.
- [195] Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR et al. Delayed Gastric Emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; 142:761-8.
- [196] Pratt W, Callery M, Vollmer C. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg* 2008, 32:419-428.
- [197] T. Hackert, J. Werner, M-W. Buchler. Postoperative pancreatic fistula. *The Surgeon* 2011; 211-217.
- [198] Bassi C, Dervenis C, Butturini G et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138:8-13.
- [199] Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH) – an international group of pancreatic surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007; 142:20-5.
- [200] Koukoutsis I, Bellagamba R. et al. Haemorrhage following Pancreaticoduodenectomy: Risk Factors and the Importance of Sentinel Bleed. *Dig Surg* 2006; 23:224-228.

- [201] G. Rajarathinam, D.G. Kannan, V. Vimalraj, A. Amudhan et al. Post pancreaticoduodenectomyhaemorrhage: outcome prediction based on new ISGPS Clinical severity grading. *HPB*, October 2008, Vol 10, p 363-370.
- [202] O.Turrini, V. Moutardier, J. Guiramand, et al. Hemorrhage after duodenopancreatectomy : Impact of neoadjuvant radiochemotherapy and experience with sentinel bleeding. *World J Surg* 2005, Vol 29, p 212-216.
- [203] Didier Roulin, Yannick Cerantola, Nicolas Demartines, Markus Schäfer. Systematic Review of Delayed Postoperative Hemorrhage after Pancreatic Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, June 2011, Vol 15, p 1055-1062.
- [204] Atsuyuki Maeda, Tomoki Ebata, Hideyuki Kanemoto, Kazuya Matsunaga et al. Omental Flap in Pancreaticoduodenectomy for Protection of Splanchnic Vessels. *World Journal of Surgery*, September 2005, Volume 29, Issue 9, pp 1122-1126.
- [205] S.H. Choi, H.J Moon, J.S Heo, J.W Joh, Y. Il Kim. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. Vol 199, August 2004, P 186-191.
- [206] De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;244:931-937.
- [207] Gouma DJ, van Geenen RC, van Gu-lik TM et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg*.2000;232:786-795.
- [208] Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Pancreaticoduodenectomy: role of interventional radiologists in managing patients and complications. *J Gastrointest Surg* 2003;7:209-19.
- [209] Michael G. House, Yuman Fong, Dean J. Arnaoutakis, Rohit Sharma et al. Preoperative Predictors for Complications after Pancreaticoduodenectomy: Impact of BMI and Body Fat Distribution. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. February 2008, Volume 12, Issue 2, pp 270-278.

- [210] Harish Lavu, Matthew J. Klinge, Leonard J. Nowcid, Herbert E. Cohn et al. Perioperative Surgical Care Bundle Reduces Pancreaticoduodenectomy Wound Infections. *Journal of Surgical Research*. Volume 174, Issue 2, 15 May 2012, Pages 215-221.
- [211] Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s : pathology, complications and outcomes. *Ann Surg* 1997 ; 226 : 248-260.
- [212] Schumacher B, Othman T, Jansen M, et al. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic therapy (PTT) in patients with definite benign anastomotic strictures after hepaticojejunostomy. *Endoscopy*. 2001 May;33(5):409-15.
- [212] 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.
- [213] Communications orales / *Journal de Chirurgie* – Vol. 153 – Hors-série 1 – Septembre 2016 – A9-A36