



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 190

Le cancer du pancréas : Prise en charge thérapeutique expérience du centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/06/2019

PAR

Mlle. Meriem EL FATIHI

Née Le 01 Septembre 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer du pancréas – Chirurgie – Chimiothérapie

JURY

Mr. B. FINECH

PRESIDENT

Professeur de Chirurgie Générale

Mme. R. BELBARAKA

RAPPORTEUR

Professeur agrégée d'Oncologie

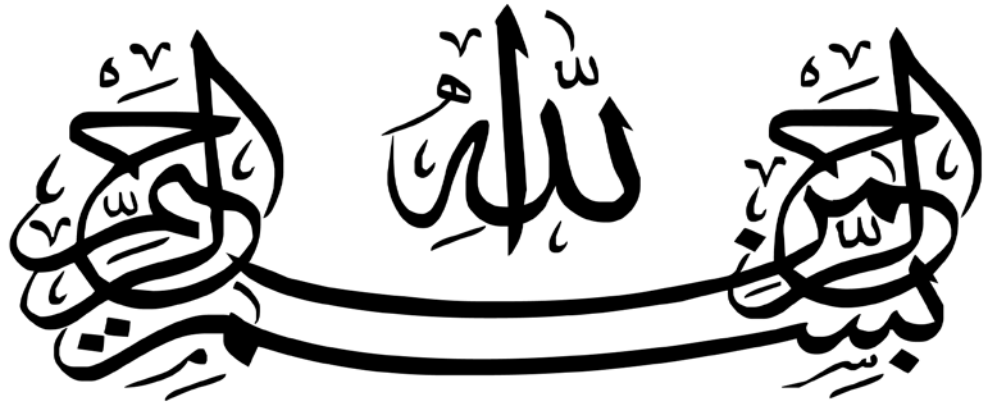
Mme. S. ALJ

Professeur agrégée de Radiologie

Mr. K. RABBANI

Professeur agrégé de Chirurgie Générale

JUGES



"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

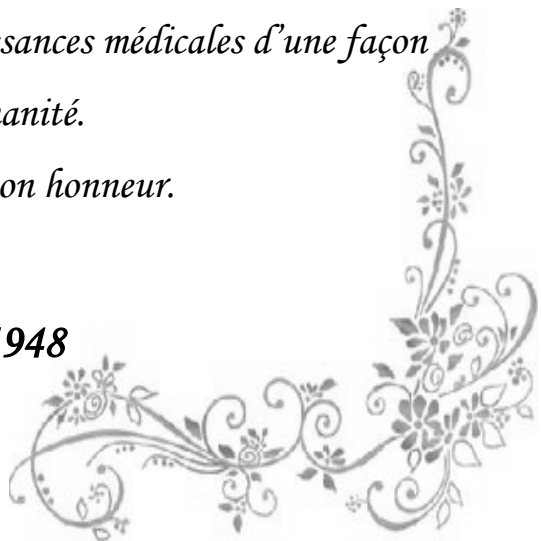
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISI Khalid	Traumato-orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUISS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie

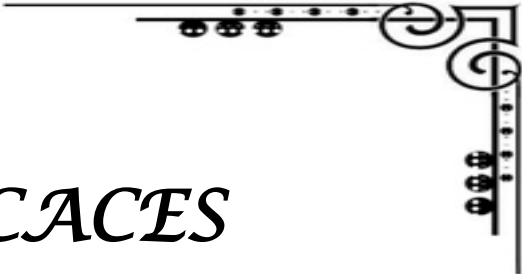
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie–obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro–entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio–organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie

BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie–réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto– rhino– laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



DÉDICACES

*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

*A Allah Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, Le tout puissant,
Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que
j'étais, Ce que je suis et ce que je serais Inchaallah. Soumission, louanges et
remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

A mon très cher père Mr Abdelmajid El Fatih :

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et
ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et
mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire,
l'ami et le conseiller. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne
de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as
inculqué. Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour me servir
d'exemple dans ma vie et dans l'exercice de ma profession. Que dieu, tout
puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu
demeures le flambeau illuminant mon chemin...*

A ma très chère mère Mme Khadija Ikhiouch :

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Tu m'as
donné la vie et l'envie de vivre, les plus précieux de tous les cadeaux. Sans
toi, chère maman, je ne suis qu'un corps sans âme. Tu incarnes la bonté, le
bonheur et la tendresse. Tu as toujours su donner et donner sans compter.
Dans tes bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là
sans toi ma chère maman. Oui ! C'est grâce à toi que je deviens médecin.
Pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce
long parcours, je ne peux qu'exprimer ma gratitude absolue. Ces quelques
mots ne sauront te prouver maman combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout
puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

A ma grand-mère maternelle Mme Rkia El Yousfi,

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières MIMTI. Je te dédie ce travail en espérant que dieu le tout puissant te procure santé et longévité.

À LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

J'aurai tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui. Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères. Puissent vos âmes reposent en paix, Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A mes très chères sœurs Fatima, Asmaa et son époux Mr Younes

Ezzouhir

Merci pour la joie que vous me procurez mes chères sœurette, merci infiniment pour votre soutien, votre aide et votre générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance. Vous m'avez toujours soutenue tout au long de mon parcours. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions nous rester unies et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.

A mes très chers frères Abdelhakim Abdessamad et Mohamed amine, A tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes, nos bêtises. Tout est gravé dans le plus profond de ma mémoire, témoin de notre amour et complicité Je vous remercie de m'avoir soutenu. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite aussi bien sur le plan professionnelle que personnelle. Je vous aime mes petits frères.

A mes petits bouts de choux Jourya et Yahya :

Vous êtes une source de bonheur et de douceur, Je remercie le bon Dieu de votre présence et je le prie de vous protéger, vous m'avez rendu la Tati MAMAM la plus heureuse du monde... Sachez bien que je serais toujours là pour vous et je vous aimerais toujours d'un amour inconditionnel.

A toute ma famille, oncles tantes et leurs conjoint(e), cousins et cousines maternels et paternels :

J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Je vous remercie toutes et tous pour votre support, tolérance et patience. J'ai toujours senti votre présence à mes côtés, je vous en suis reconnaissante. Recevez ce travail en signe de mon grand amour et affection.

A la famille Ezzouhír et tante Touría,

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A ma chère Dr.Yousra El Haíd,

Tu as été pour moi une sœur et une vraie amie sur qui je peux compter. Merci d'avoir toujours été présente et de m'avoir très souvent aidé à faire face à toutes les épreuves imposées par ce long parcours. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité reste éternelle.

A Mr. Raḥāl Sefianí et Mr Azíz El Haíd

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon profond respect. Je prie dieu de vous protéger et de vous procurer santé et bonheur.

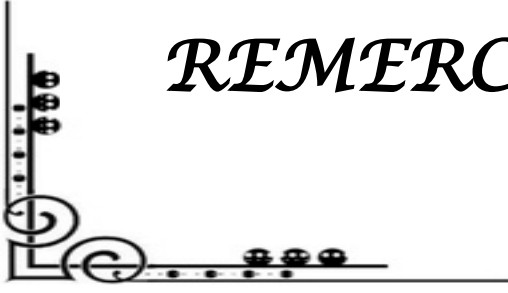
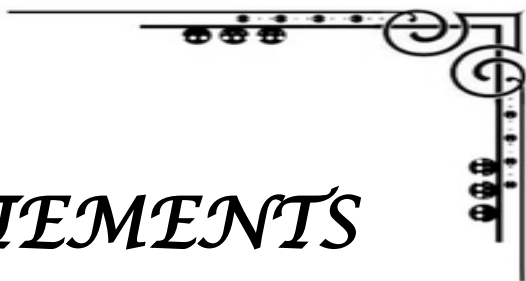
A mes très chères amis(e) et collègues :

Je ne peux vous citer tous et toutes, car les pages ne le permettraient pas, et je ne peux vous mettre en ordre, car vous m'êtes tous et toutes chères...

Vous étiez toujours là pour me reconforter et me soutenir dans les moments les plus durs. Merci, chers ami(e)s pour ce joli parcours que nous avons réalisé ensemble. Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon profond respect et vous souhaiter le bonheur, la joie et tout le succès du monde.

A tous mes enseignants de la maternelle au lycée et de la faculté de médecine de Marrakech

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur. A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



REMERCIEMENTS

A Notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur BENASSER FINECH

*Professeur de l'enseignement supérieur en chirurgie générale et
chef de service de chirurgie viscérale CHU Mohamed VI*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez
fait en acceptant la présidence de notre thèse. Votre sérieux, votre
rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites
et vos qualités humaines sont pour nous un objet d'admiration et un
exemple dans l'exercice de la profession.*

*Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de
notre profonde estime*

A Notre Maître et Rapporteur de thèse :

*Pr. RHIZLANE BELBARAKA Professeur agrégée et chef du service d'oncologie
médicale au centre d'oncologie hématologie, CHU Mohamed VI de Marrakech*

*Merci pour la qualité de votre encadrement, pour votre grande
disponibilité, et pour votre aide dans la réalisation de ce travail. J'ai eu la
chance et le grand plaisir de travailler sous votre direction, j'ai trouvé
auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance
avec sympathie. Votre sérieux et votre rigueur de travail, votre
dévouement sincérité et amour pour ce métier ; vos qualités humaines et
professionnelles nous servent d'exemple.*

*Veuillez accepter, cher Maître, mes sincères remerciements avec toute la
reconnaissance et l'appréciation que je vous témoigne.*

A Notre Maître et Juge de thèse :

Pr SOUMAYA ALJ

Professeur agrégée en radiologie à l'hôpital Ibn Tofaïl

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter aimablement de siéger dans notre jury. Vos compétences professionnelles, votre disponibilité et votre gentillesse suscitent respect et admiration.

Permettez-nous, cher Maître, de vous exprimer notre reconnaissance et notre respect à travers ce modeste travail.

A Notre Maître et Juge de thèse :

Pr KHALID RABBANI

Professeur agrégé en chirurgie générale CHU Mohammed VI Marrakech

Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre thèse. Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que

votre dévouement professionnel sans limites, sont pour nous un objet d'admiration et un exemple dans l'exercice de la profession. Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et notre profonde estime.

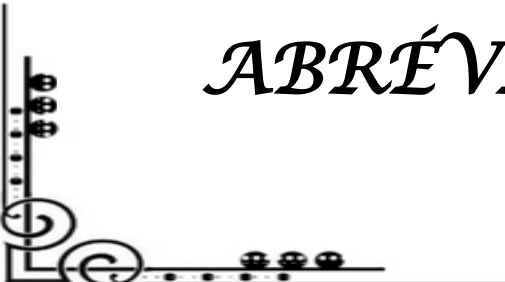
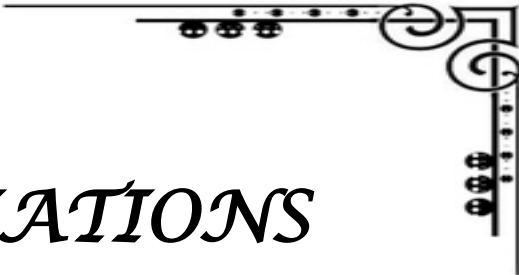
Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à A Docteur FADLI Je vous remercie de m'avoir, orienté, aidé et conseillé.

A tout le personnel du service d'oncologie et de chirurgie viscérale au CHU

Mohamed VI Marrakech

A l'ensemble du personnel des laboratoires d'anatomie pathologique en privé ALFADL et ZOHOOR Alhadika alkobra

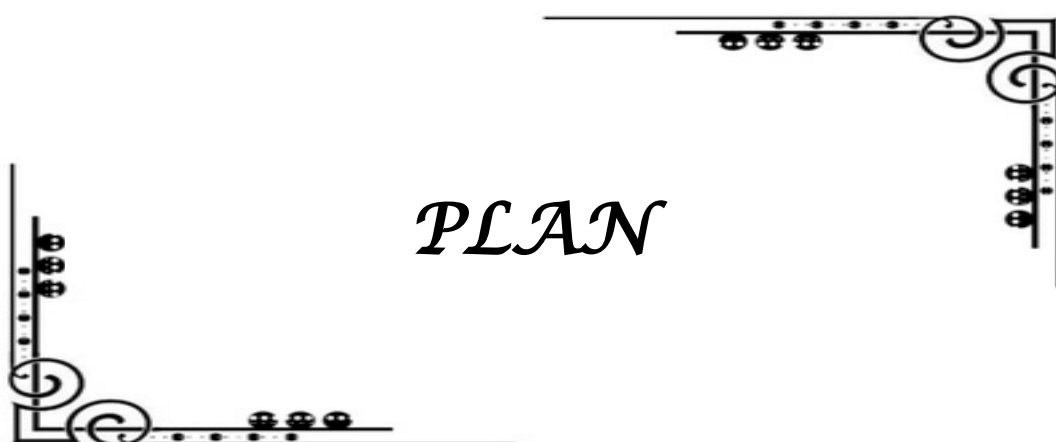
Pour votre accueil chaleureux et votre contribution inestimable à la réalisation de ce travail de thèse.



ABBREVIATIONS

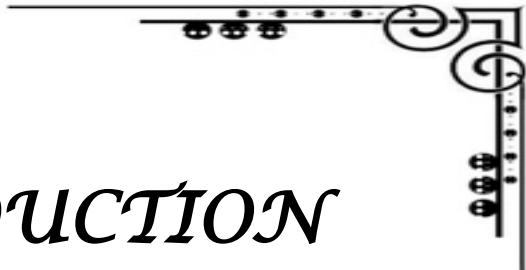
Liste des abréviations

HTA	: hypertension artériel
ACE	: antigène carcino-embryonnaire
ADK	: adénocarcinome
DPC	: duodénopancréatectomie céphalique
DPT	: duodénopancréatectomie totale
SPG	: spléno-pancréatectomie gauche
GEM	: gemcitabine
CAP	: capecitabine
IPP	: inhibiteurs de pompes à protons
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
MRP	: marge rétropéritonéale
CPRE	: cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
PDAC	: adénocarcinome canalaire du pancréas
LV	: leucovorine
SSP	: survie sans progression
EGFR	: Le récepteur de l'epidermal growth factor
MTEV	: maladie thrombo-embolique veineuse
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
HNF	: héparine non fractionnée



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	3
I. TYPE DE L'ETUDE	4
II. POPULATION ETUDIEE	4
1. Critères d'inclusion	4
2. Critères d'exclusion	4
III. METHODE	5
1. Le recueil des données à été fait à partir	5
2. Les variables étudiées	5
RÉSULTATS	6
I. Données épidémiologiques	7
1. Recrutement annuel	7
2. Répartition selon le sexe	8
3. Répartition selon les tranches d'âge	8
4. Répartition selon le sexe et l'âge	9
5. Origine géographique	10
6. Niveau socio-économique	10
7. Antécédents	10
II. DIAGNOSTIQUE POSITIF	12
1. Clinique	12
1.1 Délai de consultation	12
1.2 Signes fonctionnels	13
1.3 Examen clinique	14
2. Bilan biologique	16
3. Bilan radiologique	19
4. Endoscopie	22
5. Anatomie pathologique	22
6. Stadification	25
7. Métastases	25
III. TRAITEMENTS	26
1. Chirurgie	26
2. Traitement adjuvant	29
3. Traitement néo-adjuvant	30
4. Traitement palliatif	32
5. Traitement de support	35
IV. Evolution	38
1. Surveillance	38
2. Survie	38
DISCUSSION	40
I. Données épidémiologiques	41
1. L'incidence	41

2. Le sexe	43
3. L'âge	44
4. Niveau socio-économique	44
5. Facteurs de risque	45
II. Diagnostic positif	54
1. Clinique	54
2. Para-clinique	55
3. Diagnostic histologique	62
4. Stadification	68
5. Métastases	68
III. Traitement	69
1. Objectifs	69
2. Moyens	69
3. Indications	107
IV. pronostic	109
 CONCLUSION	 110
 RÉSUMÉ	 113
 ANNEXES	 120
 BIBLIOGRAPHIE	 128



INTRODUCTION

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

- 2 types : – cancer exocrine au dépend du pancréas exocrine.
 – cancer endocrine au dépend du pancréas endocrine.

La tumeur est le plus souvent localisée à la tête du pancréas (près de 70% des cas). Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome.

Le cancer du pancréas est rare avant 45 ans; son incidence augmente avec l'âge et la fréquence maximale se situe vers 75–80 ans.

Les facteurs de risque sont peu établis en dehors des antécédents familiaux et du tabac.

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

Les examens d'imagerie vont permettre de visualiser la tumeur du pancréas : échographie en première intention et surtout scanner ou échographie – endoscopique qui sont des examens plus sensibles. [1]

Le marqueur tumoral CA19–9, bien que non spécifique il est fréquemment élevé dans le cancer du pancréas. Il est surtout utile pour suivre l'efficacité des traitements.

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 de la tumeur est le seul traitement à visée curative de l'adénocarcinome du pancréas mais n'est réalisée que chez 20 % des patients. [2]

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

L'objectif de ce travail est de décrire et analyser le profil épidémiologique, clinique et la prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes pancréatiques ainsi que de rapporter l'expérience du CHU Mohamed VI Marrakech.

*PATIENTS
ET MÉTHODES*

I. TYPE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers des patients suivis au sein des services d'oncologie médicale et de chirurgie viscérale du CHU Mohamed VI de Marrakech. Cette étude étant étalée sur une période de 07ans, allant de Janvier 2012 au Décembre 2018.

II. POPULATION ETUDIEE

1. Critères d'inclusion :

- Adolescents et adultes ≥ 16 ans.
- Ayant eu un cancer du pancréas prouvé histologiquement.
- Suivi en collaboration entre le service d'oncologie médicale et de chirurgie viscérale.
- Ayant au moins accompli 03 consultations de suivi post thérapeutique.
- Dossiers complets exploitables.

2. Critères d'exclusion :

Sont exclus :

- Les tumeurs bénignes du pancréas.
- Les tumeurs neuroendocrines.
- Les dossiers sans preuve histologique.
- Les dossiers incomplets non exploitables.
- Les patients perdus de vue après moins de 03 consultations de suivi post thérapeutique.

III. METHODES

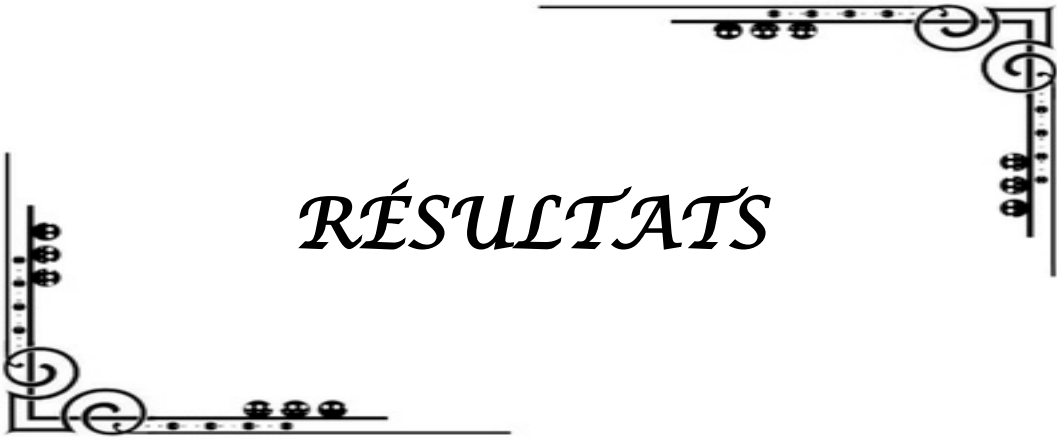
1. Le recueil des données à été fait à partir :

Des dossiers des patients à partir des archives du service d'oncologie médicale au niveau du COH (centre d'oncologie et hématologie) et du service de chirurgie viscérale au niveau de l'hôpital Errazi.

2. Les variables étudiées :

Nous avons noté les différentes données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives sur une fiche d'exploitation remplie pour chaque patient. (Annexe 1)

Les données ont été saisies et traitées par les logiciels *EPI INFO* et EXCEL, permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologique, clinique, para clinique et thérapeutiques des patients porteurs du cancer du pancréas.



RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Recrutement annuel :

Selon les critères d'inclusion, nous avons recensé 142 cas de janvier 2012 au Décembre 2018; avec une moyenne de 20.28 malades par an et avec des extrêmes allant de 7 à 41 malades par an.

Tableau I : répartition des malades selon l'année de prise en charge

Année	Nombre	%	% par rapport au nouveaux cas
2012	7	4,9%	0.44%
2013	25	17,6%	1.46%
2014	10	7,0%	0.57%
2015	10	7,0%	0.58%
2016	27	19,0%	1.29%
2017	22	15,5%	1.01%
2018	41	28,9%	1.81%
Total	142	100%	1.06%

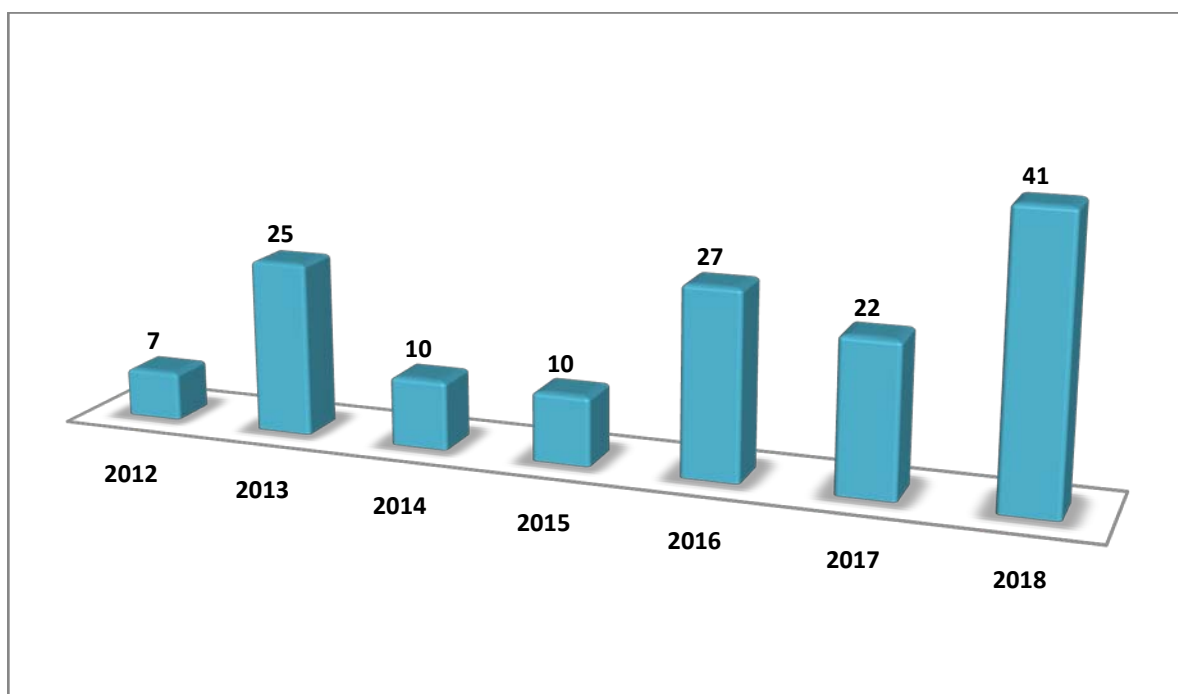


Figure1 : nombre de patients par année

2. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, on note une prédominance masculine, à savoir 80 hommes soit 56,3% pour 62 femmes (43,7%), avec un sexe ratio de 1,29. (Figure 2).

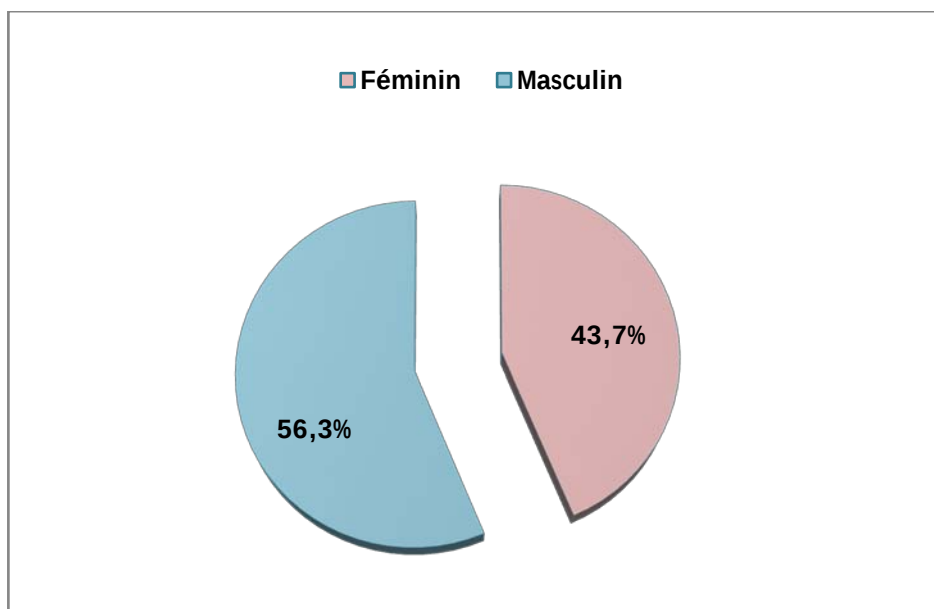


Figure 2 : Répartition des malades selon le sexe.

3. Répartition selon les tranches d'âge :

La moyenne d'âge des patients de cette étude était de 57.74 ans avec des extrêmes de 16 et de 86 ans. La majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de plus de 60 ans soit 55% des malades (figure:3).

Tableau II : Répartition des malades selon l'âge

Ages	Nombre	%
16-20	1	1%
20-30	0	0%
30-40	5	4%
40-50	17	12%
50-60	41	29%
>60	78	55%
total	142	100%

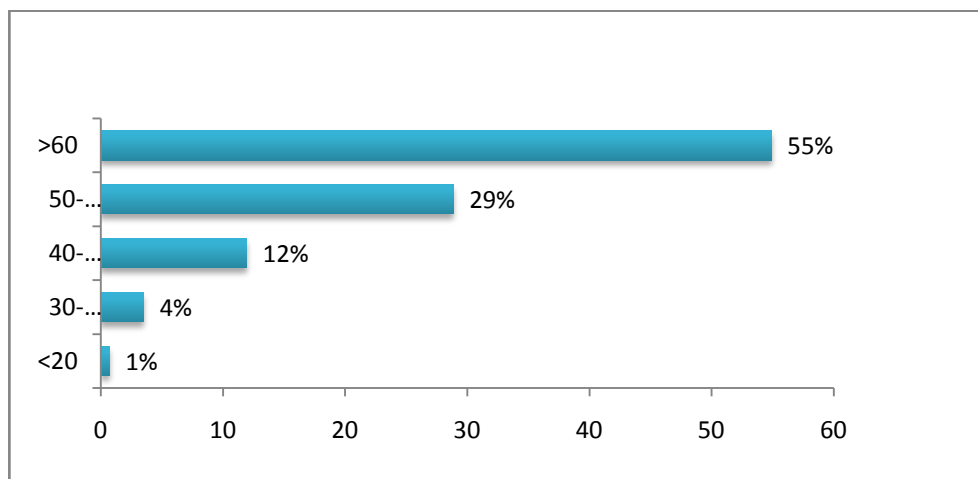


Figure 3 : Répartition des malades selon l'âge

4. Répartition selon le sexe et l'âge

Les malades de sexe masculin avaient tendance à présenter le cancer du pancréas plus tardivement 58.7% avaient plus de 60 ans, 26.2% entre 50 et 60 ans, 12.5% entre 40 et 50 ans et 2.5% entre 30 et 40 ans.

De même les femmes présentaient majoritairement le cancer du pancréas à un âge avancé : 50% avaient plus de 60 ans , 32.2% entre 50 et 60 ans, 11.3% entre 40 et 50 ans, 4.8% entre 30 et 40 ans et seulement 1.6% en moins de 20 ans.

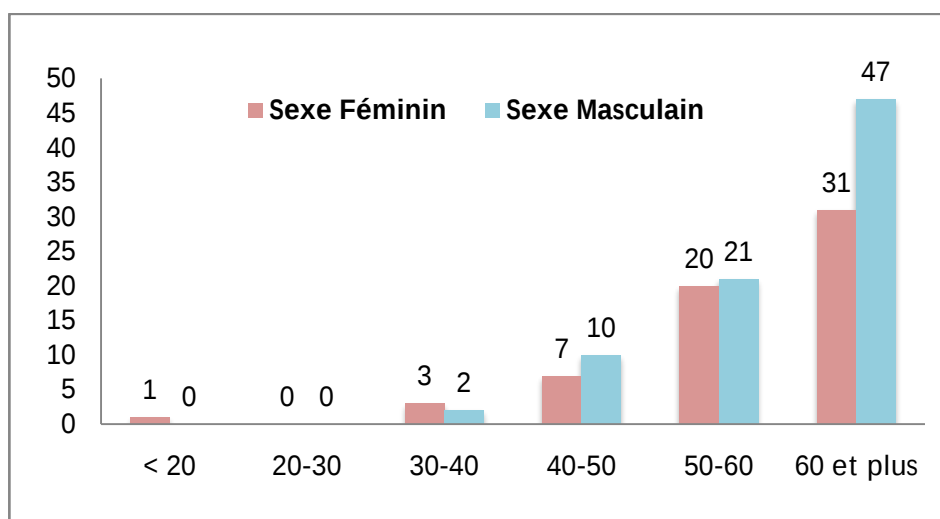


Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

5. Origine géographique :

-76 de nos malades sont d'origine urbaine soit 53.5 %

-66 de nos malades sont d'origine rurale soit 46.5 %

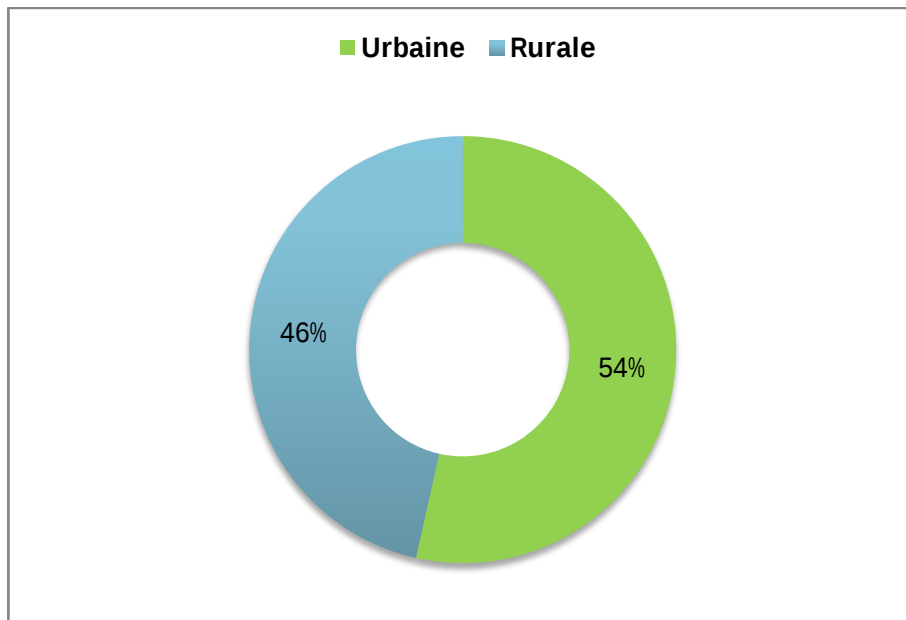


Figure 5 : Répartition des malades selon l'origine

6. Niveau socio-économique :

La majorité de nos patients avait un bas niveau socio-économique (86.62%), les autres patients étaient de niveau socio-économique moyen (13.38%)

7. Antécédents :

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

La notion de prise de cannabis a été retrouvée chez 2 patients (1.4%). Seulement 15 malades (10.6%) avaient des antécédents familiaux.

Enfin aucun des facteurs de risque connus ou cités n'a été retrouvé chez 47 patients (33.1%) (Figure 6).

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

Tableau III : Répartition des malades selon les antécédents pathologiques

ATCDs pathologiques	Effectifs	Pourcentage
<u>ATCDs personnels :</u>		
✓ Cholécystectomie	18	12.7%
✓ Cancer	2	1.4%
✓ Ulcère gastro duodenal	1	0.7%
✓ Pancréatite chronique	0	0%
✓ Maladies parodontales	1	0.7%
<u>Comorbidités :</u>		
✓ Diabète	42	29.6%
✓ HTA	12	8.5%
✓ Cardiopathies	3	2.1%
✓ Hypothyroïdie	3	2.1%
✓ Asthme	1	0.7%
✓ TBK	3	2.1%
✓ Obésité	1	0.7%
<u>ATCDs familiaux :</u>		
✓ Diabète	0	0%
✓ Cancer	15	10.6%
✓ Pancréatite chronique	0	0%
<u>Toxiques :</u>		
✓ Tabac	37	26.1%
✓ Alcool	13	9.2%
✓ Canabisme	2	1.4%
Sans antécédents particuliers	47	33.09%

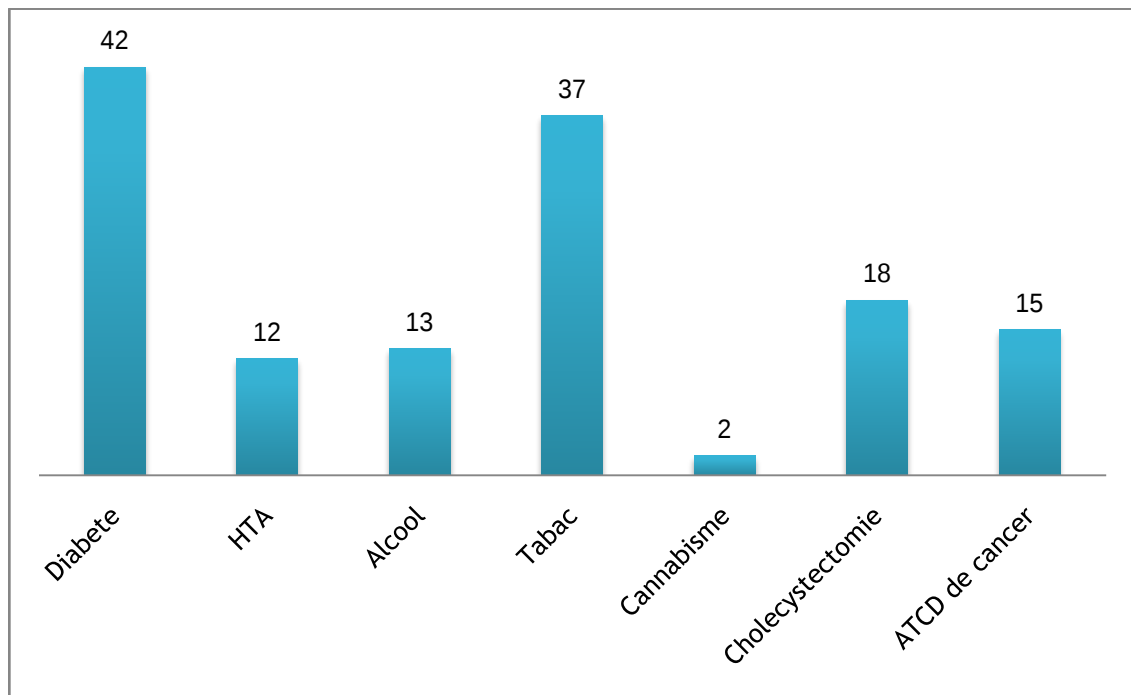


Figure 6 : Répartition des malades selon les antécédents pathologiques

* HTA : hypertension artérielle

*ATCD de cancer: antécédent de cancer

II. DIAGNOSTIQUE POSITIF

1. Clinique :

1.1. Délai de consultation :

- Le délai entre les premières manifestations cliniques et la découverte du cancer est variable. Dans notre série, nous avons constaté que seulement 30 malades ont consulté dans un délai supérieur à 6 mois alors que le délai diagnostique chez la majorité de nos patients était inférieur ou égale à 6 mois.
- Le délai moyen était de 10.2 mois (avec un maximum de 36 mois et un minimum de 15 jours).

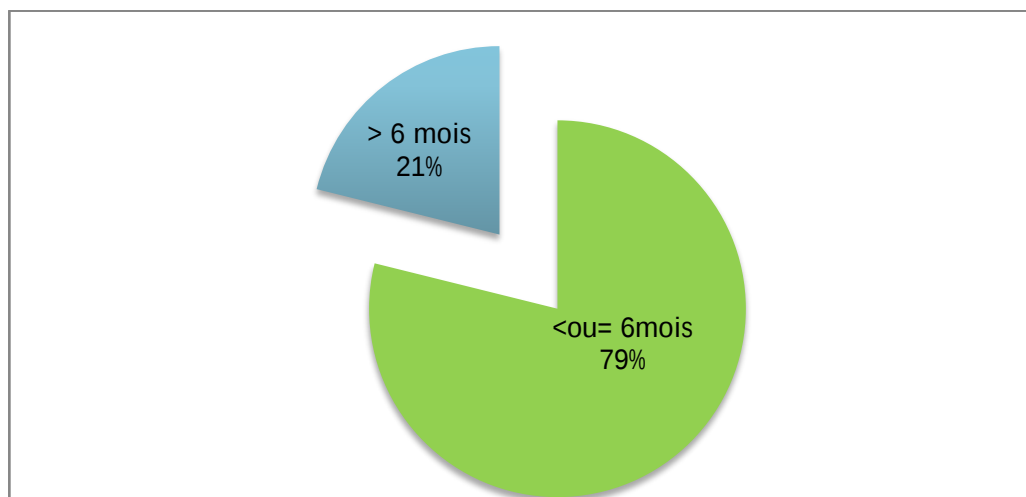


Figure 7 : décalage entre le début des symptômes et la découverte de la maladie

1.2. Signes fonctionnels :

Les symptômes cliniques étaient multiples mais dominés par l'amaigrissement chez 106 malades (74.6%), l'AEG chez 91(64.1%), les épigastalgies chez 89 (62.6%), l'ictère chez 75 (52,8%) ou encore le syndrome de choléstase chez 56 (39.4%), les nausées et vomissements chez 49 (34.5%), le prurit chez 27(19.01%). (Figure8)

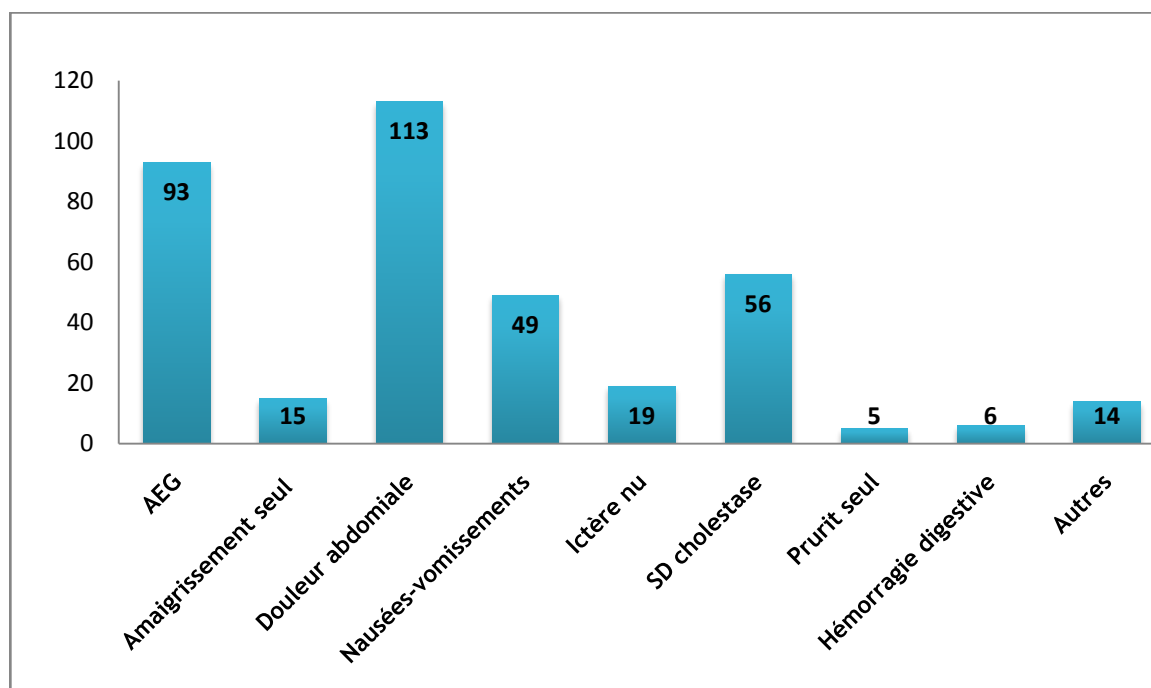


Figure 8 : les symptômes les plus rapportés par les malades.

Autre signes étaient aussi présents mais moins fréquemment (tableau IV)

Tableau IV : les symptômes les moins fréquents

Symptômes	Fréquence
Distension abdominale	2.1%
Douleur osseuse	1.4%
Signes digestifs (Dyspepsie, Pyrosis, Plénitude gastrique)	2.8%
Fièvre	2.1%
Signes respiratoires (Dyspnée, Hémoptysie, Toux)	2.1%
Insomnie	0.7%
Sd polyuro polydypsique	0.7%

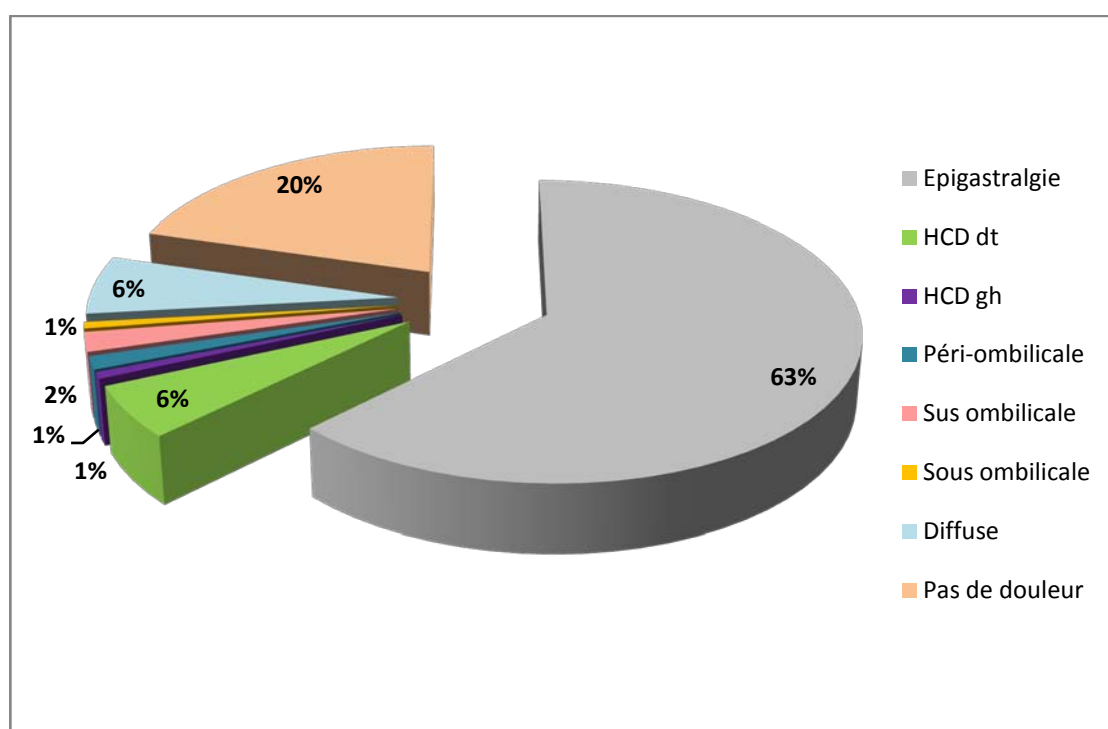


Figure 9 : Répartition de la douleur abdominale selon le type

*HCD dt : hypochondre droit

*HCD gh : hypochondre gauche

1.3. L'examen clinique :

A l'examen clinique, 110 malades (77.4 %) avaient un bon état général avec un OMS de (0,1 et 2) alors que 32 malades (22.5 %) avaient un mauvais état général (un OMS >3) (les grades OMS de l'état général : voir annexe)

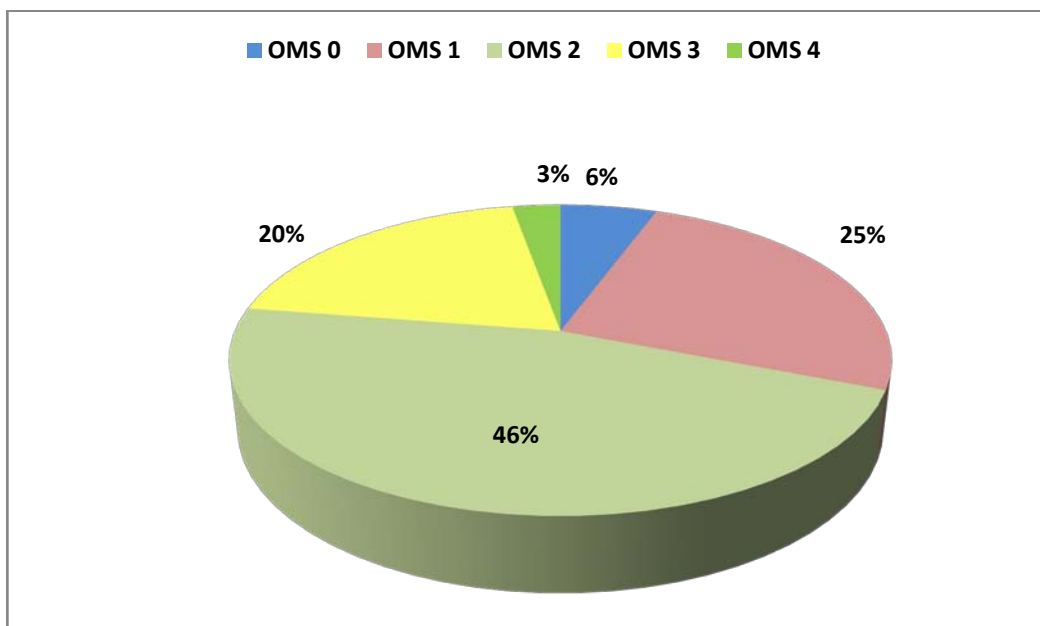


Figure 10 : distribution des patients selon OMS.

Les autres signes retrouvés chez nos patients sont présentés dans la (figure 9).

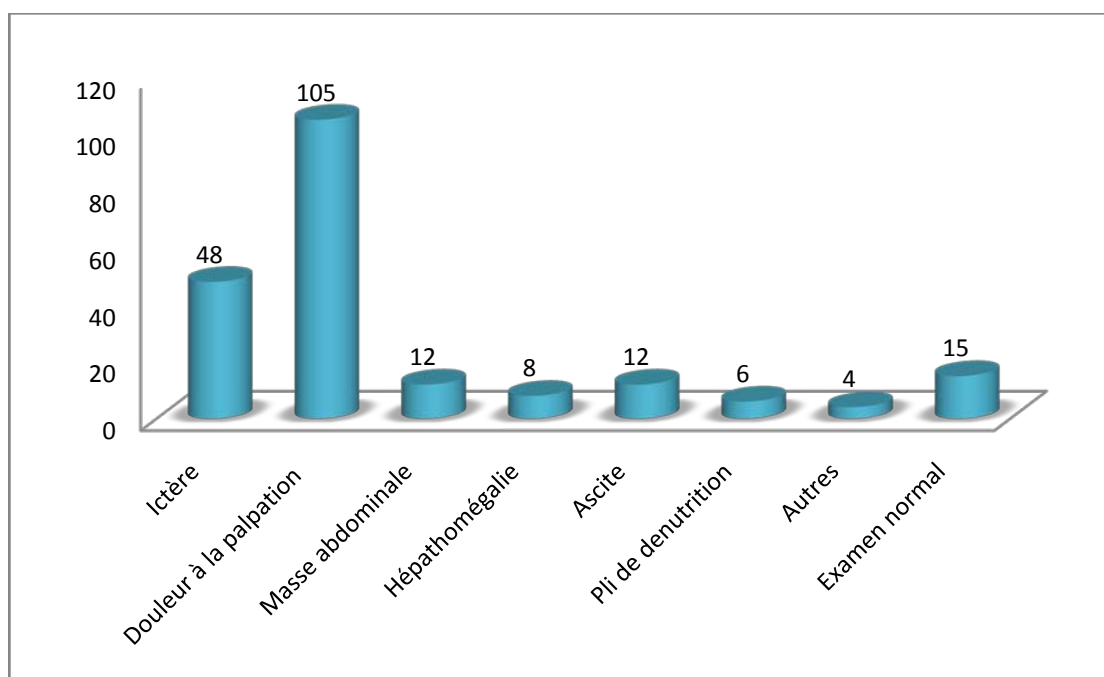


Figure 11 : Les principaux signes physiques retrouvés chez les patients.

*APD : Adénopathie.

*Autres : nodule sous cutané, œdème des membres inférieurs, hémiparésie droite, douleur à la palpation du rachis lombaire

2. bilan biologique

La majorité de nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique de base, comprenant une bilirubinémie, une NFS, une glycémie à jeun, un bilan inflammatoire et une protidémie (albuminémie), dont les résultats sont schématisés dans la (figure 12).

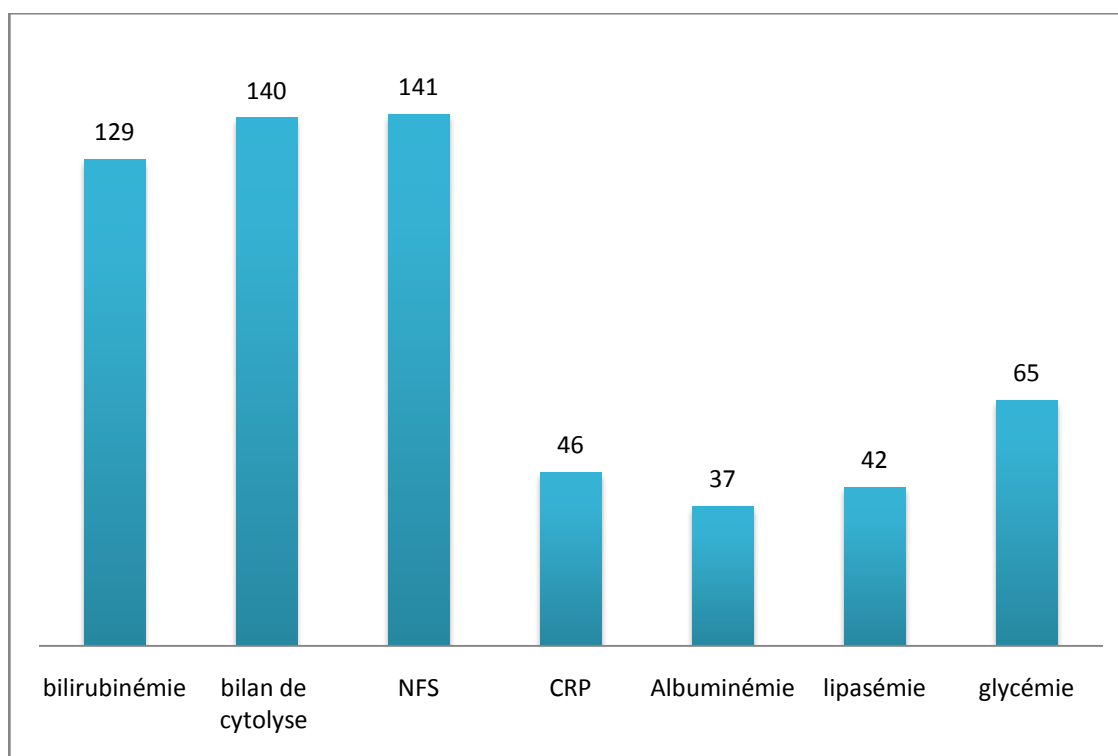


Figure 12 : bilan biologique de base réalisé chez nos malades

NFS : Numération formule sanguine

CRP : protéine C réactive

Dans notre étude 27 malades soit 19.01% étaient anémiques, et 85 (59.86%) ont présenté une hyper-bilirubinémie. Les différents grades d'anémie et d'hyper-bilirubinémie sont présentés dans les figures 13 et 14.

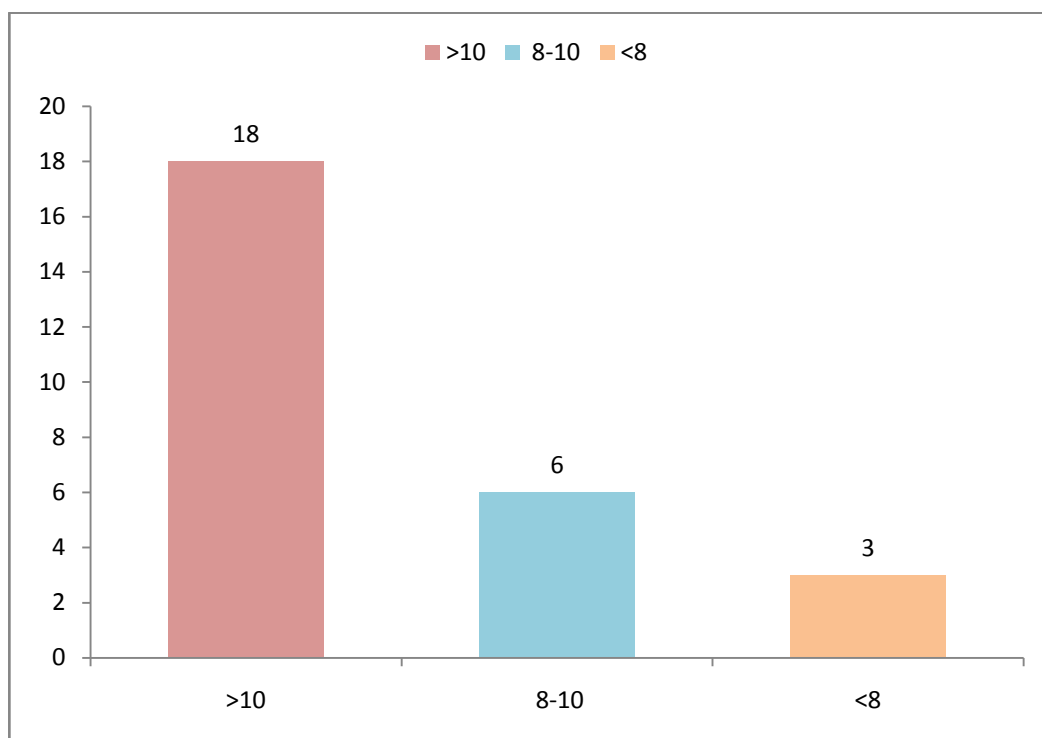


Figure 13: Répartition des cas selon le degré d'anémie

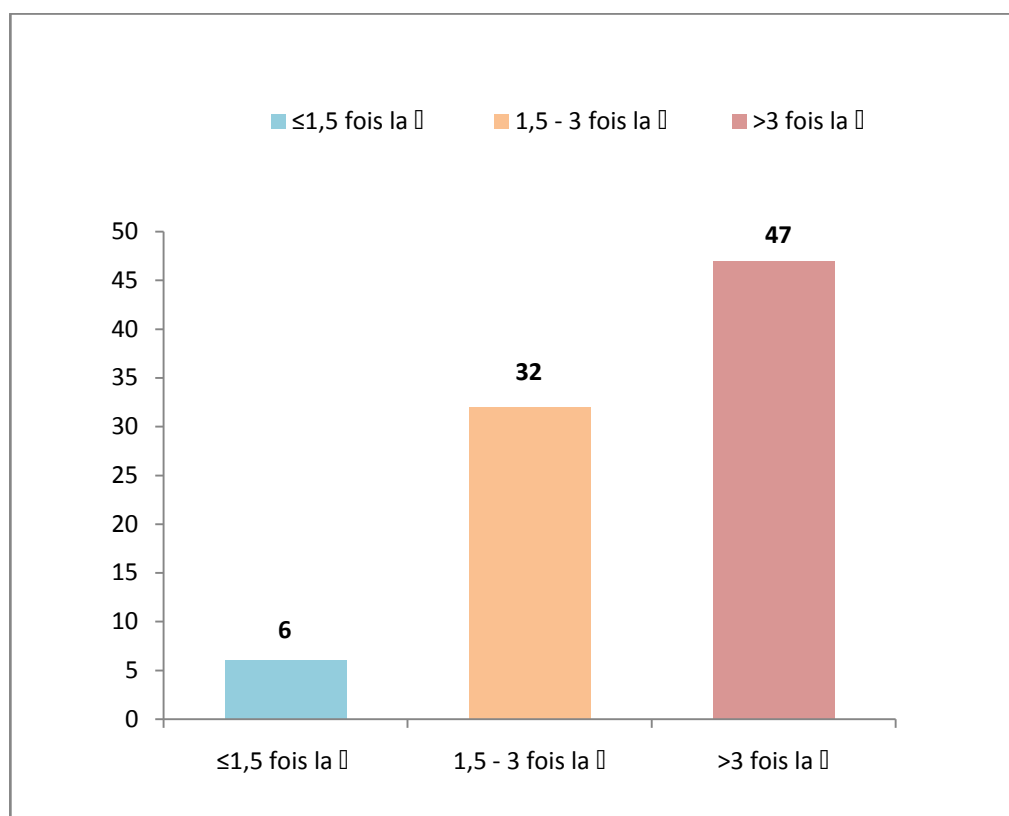


Figure 14: Répartition des malades selon le grade de l'hyper-bilirubinémie.

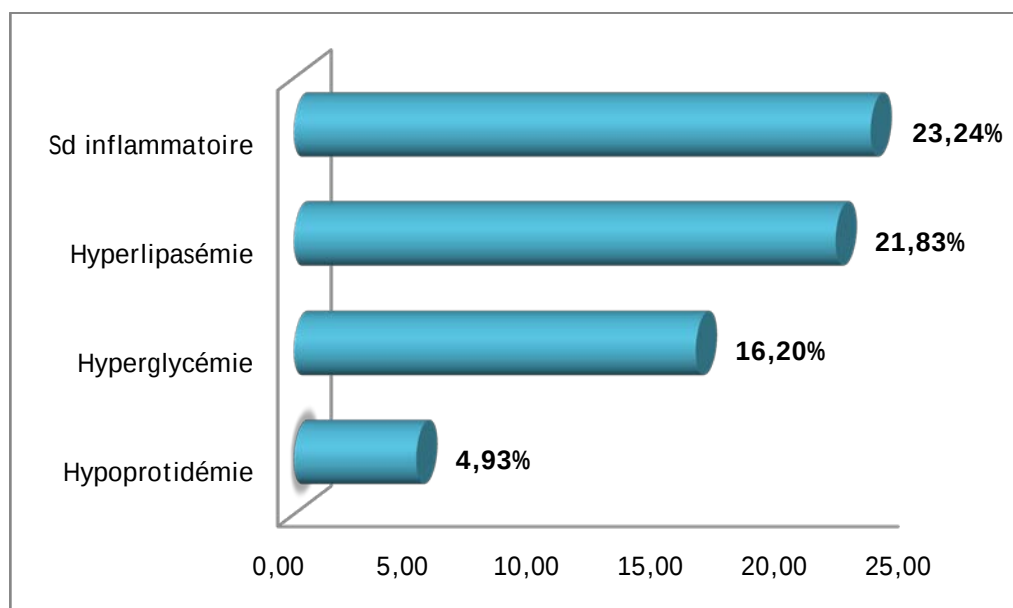


Figure 15: les différents examens biologiques réalisés et leurs taux d'altération

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

81 patients ont bénéficié d'un dosage du CA 19.9 qui était augmenté chez 71 malades. L'ACE, réalisé chez 57 malades, était élevé chez 33 malades.

Les différents grades du taux du CA19.9 sont présentés dans la figure 16.

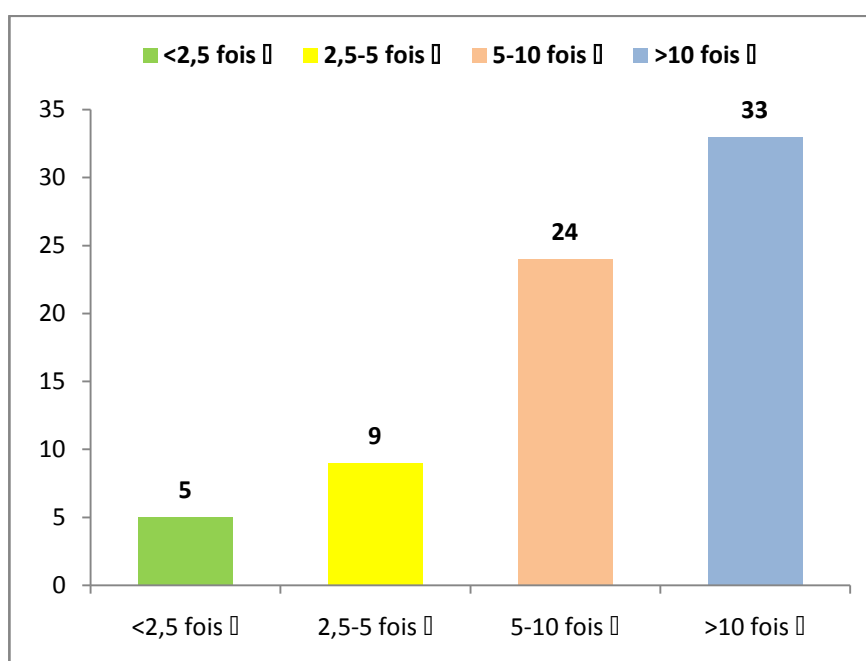


Figure 16 : distribution des cas selon le grade CA19.9.

3. Bilan radiologique :

3.1 Echographie abdominal :

Elle a été réalisée chez 96 malades (67.6 %) et a décrit une lésion tumorale en faveur de la malignité chez 88 patients (62 %).

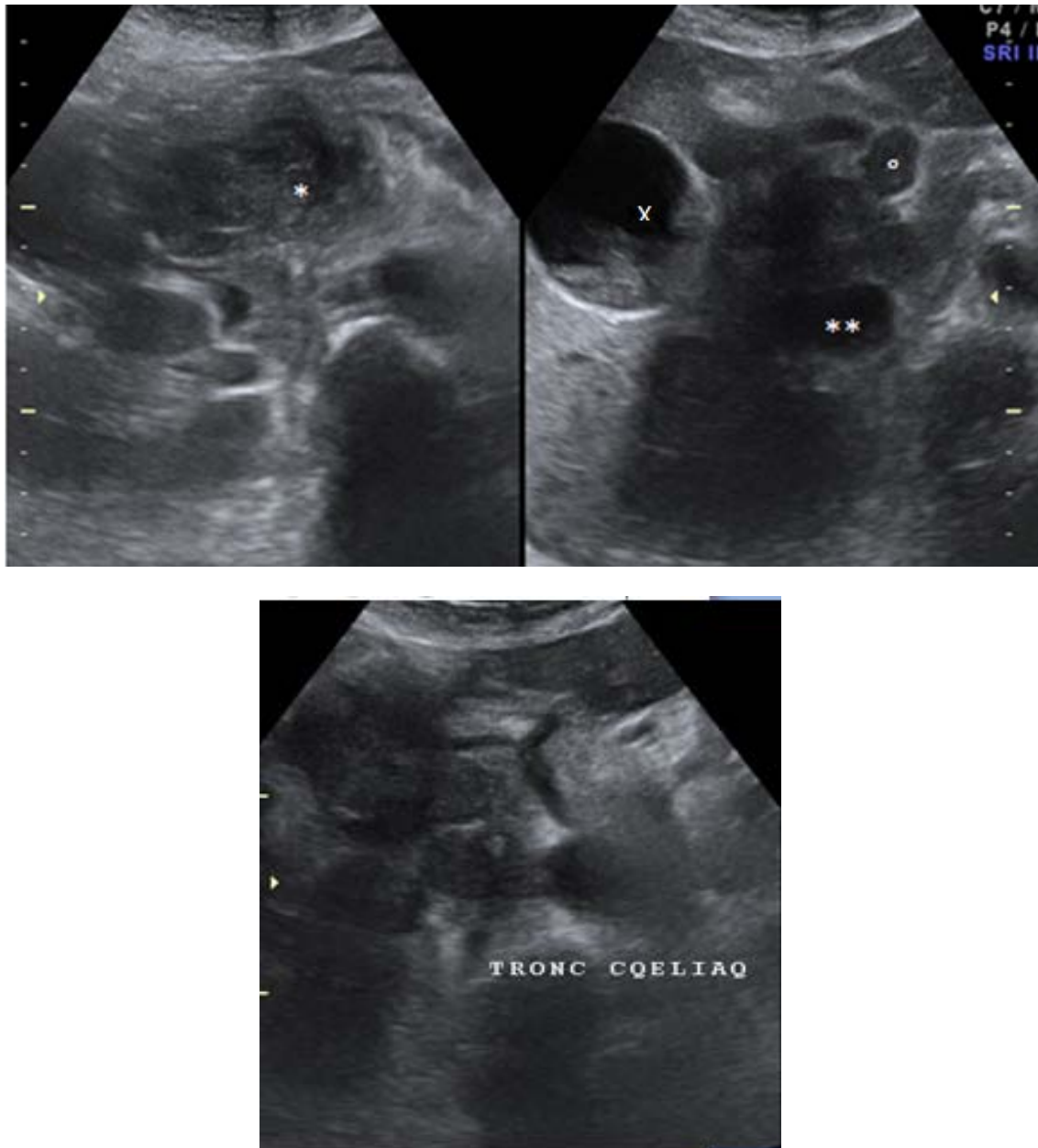


Figure 17 : Tumeur infiltrante de la tête du pancréas(*) avec dilatation de la VBP (**) et distension de la VB (x) .Il s'y associe des ADP pédiculaires(°) (cas du service de radiologie Ibn Tofail).

3.2 TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

132 patients (92.9 %) ont bénéficié d'un examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien chez qui il a confirmé la présence de tumeur pancréatique.

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

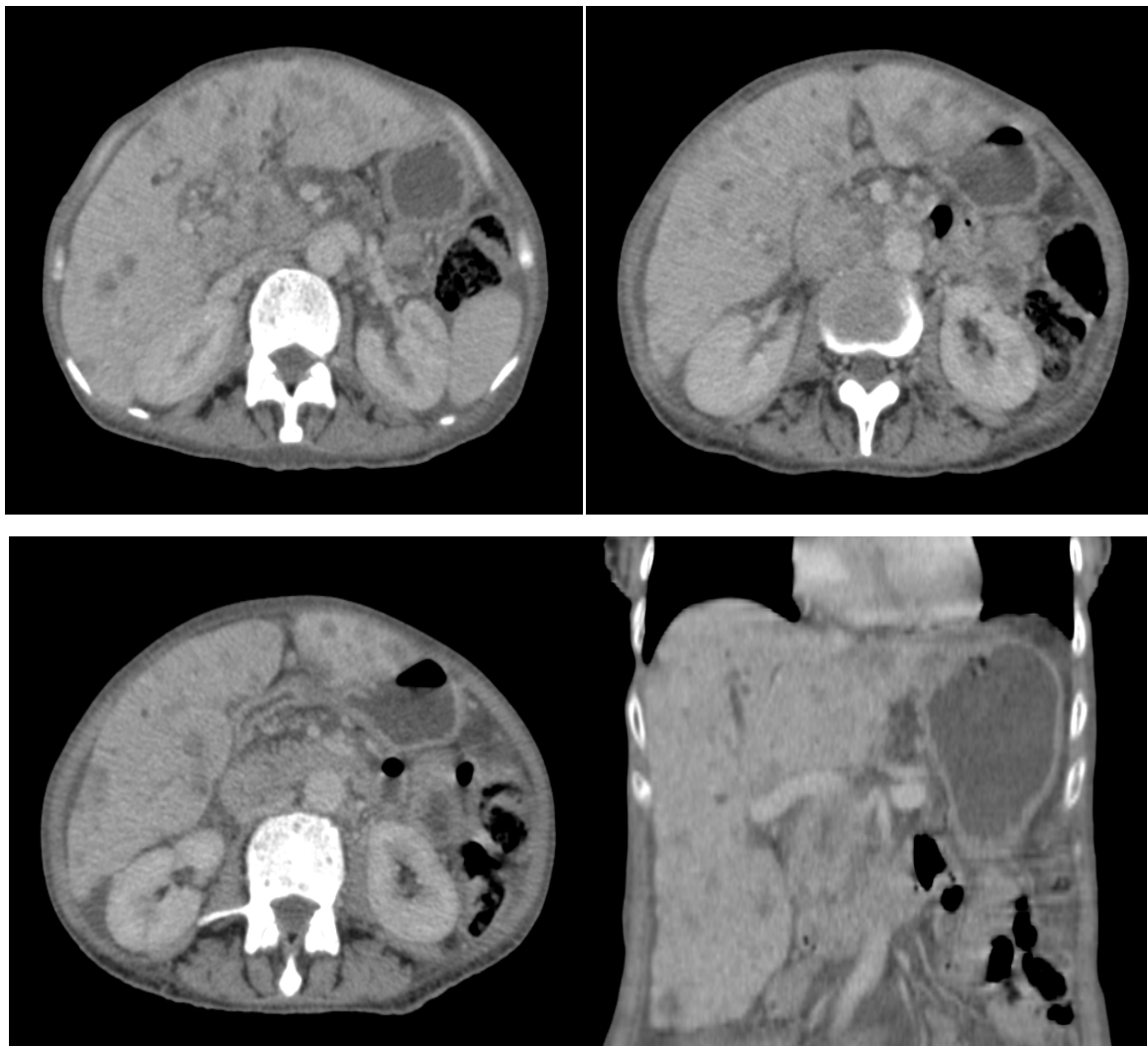


Figure 18 : Processus lésionnel de la tête du pancréas infiltrant localement, avec infiltration de la plaque hilaire. Il s'y associe une thrombose étendue de la VCI. Lésions nodulaire hépatiques d'allure secondaire. (cas du service de radiologie Ibn Tofail)

Le siège de la tumeur était dans 71.1% au niveau de la tête, 28.9% au niveau du corps, 15.5% au niveau de l'isthme ,10.6% au niveau de la queue.

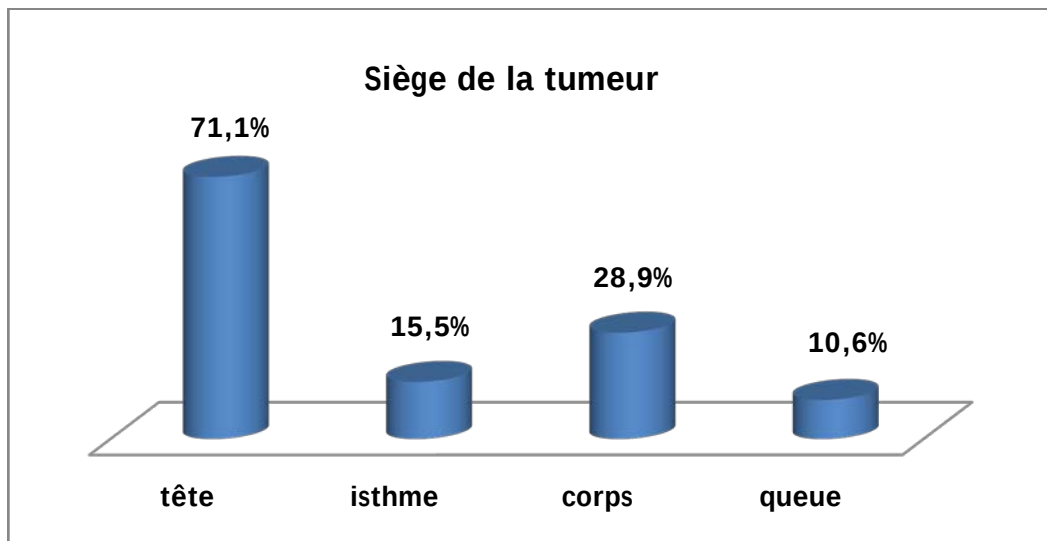


Figure 19 : répartition selon le siège de la tumeur.

3.3 IRM abdominale :

Elle a été réalisée chez 35 patients (24.6%) et a décrit une masse tumorale suspecte de malignité chez 34 malades (23.9%).

3.4 Echo-endoscopie :

Réalisée chez 7 malades (4.9%) et a montré dans tout les cas une lésion tumorale pancréatique en faveur de la malignité.

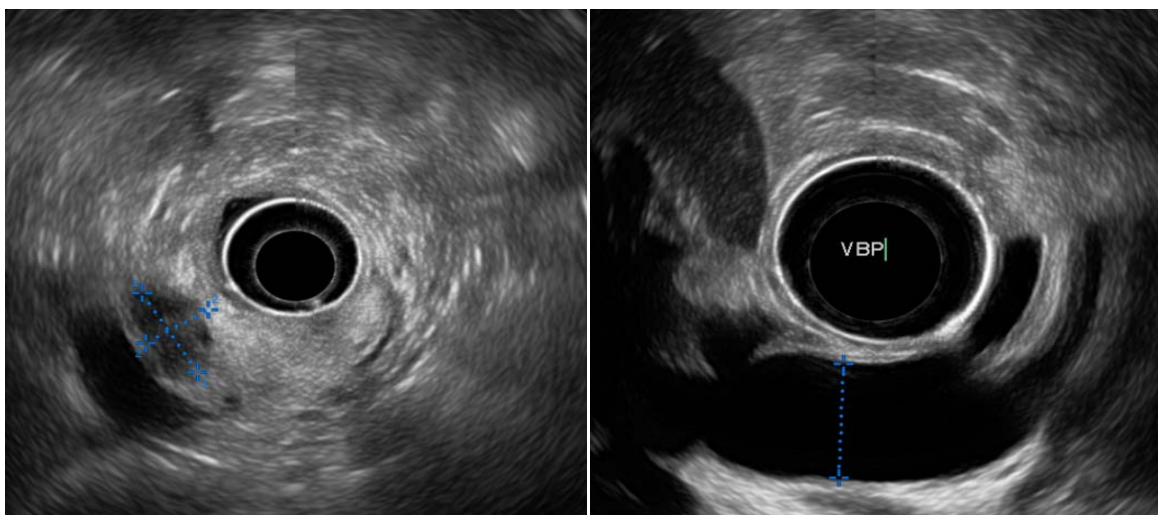


Figure 20 : tumeur de la tête du pancréas non visible au scanner. A l'écho endoscopie nodule hypoéchogène mesurant 12x18 mm avec dilatation VBP et VBIH (cas du professeur Difaa)

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

Réalisé chez un seul patient (0.7%) il a montré des adénopathies : cervicale basse retro-claviculaire gauche, médiastinales et abdominales et une atteinte médullaire.

3.6 Angio-scanner :

Fait chez 2 malades (1.4%), objectivant une atteinte vasculaire de la veine porte, du tronc veineux spléno-mésaraïque et de l'artère hépatique.

4. Endoscopie :

4.1 Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) :

Réalisée chez 17 malades (12%).

5. Anatomo- pathologique

5.1 Méthodes de prélèvement :

L'examen histologique était réalisé soit à la suite :

a. D'une biopsie :

La biopsie était à l'origine de 82.4% des prélèvements analysés. L'origine de la biopsie était variable et même multiple (figure 21).

Les biopsies réalisées étaient en majeure partie d'origine pancréatique 49.3%.

Les métastases hépatiques biopsiées (radioguidé et peropératoire) étaient à l'origine de 26.8% du matériel prélevé. Les adénopathies profondes 10.6% et les nodules de carcinose 2.8%.

À noter que le diagnostic histologique a été établie à partir de biopsies provenant d'autres sites moins fréquents et représentaient 4.2% : bronches 1.4%, plèvre 1.4%, duodénum 0.7%.

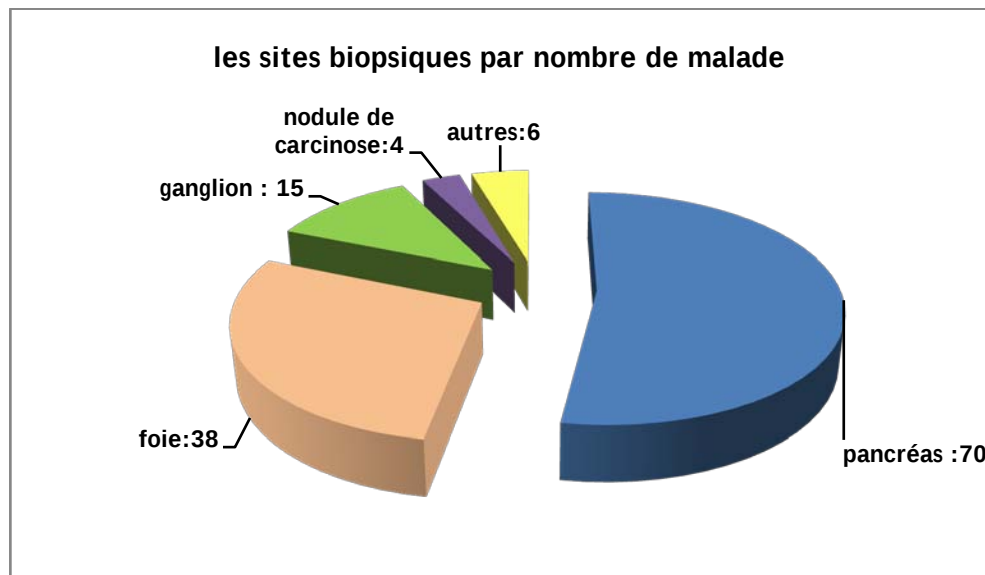


Figure 21 : L'origine des différents prélèvements sujets d'une étude histologique

b. D'une pièce opératoire :

L'examen histologique était réalisé sur pièce opératoire chez 30 malades (21.12%) des cas.

c. Ou même à l'occasion d'une laparotomie exploratrice :

Réalisée une seule fois soit 0.7% des cas.

d. Autre :

Prélèvement cytologique du liquide d'ascite 0.7%.

5.2 les types histologiques :

Les tumeurs du pancréas retrouvées dans cette étude (Figure22) étaient en majeure partie des **adénocarcinomes canaux** (96.5% des tumeurs).

Ces adénocarcinomes étaient répartis en adénocarcinomes moyennement différenciés (62%), adénocarcinomes peu différenciés (16.9%), adénocarcinomes bien différenciés (14.1%), adénocarcinome mucineux (1.4%), adénocarcinome à cellules claires (0.7%), et adénocarcinomes de type acinaire (0.7%).

Les autres types histologiques notamment le carcinome indifférencié, le carcinome exocrine, les tumeurs pseudopapillaires et solides et le carcinome intracanaux papillaire représentaient respectivement 0.7% ,1.4%, 1.4%, 0.7%.

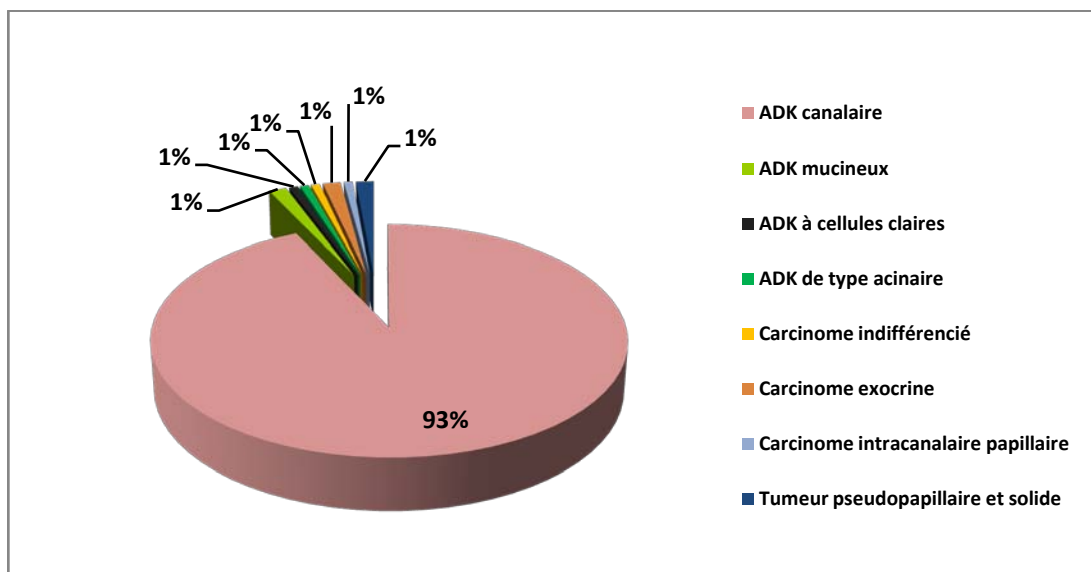


Figure 22: Les différents types histologiques de l'ensemble des tumeurs étudiées

ADK : adénocarcinome

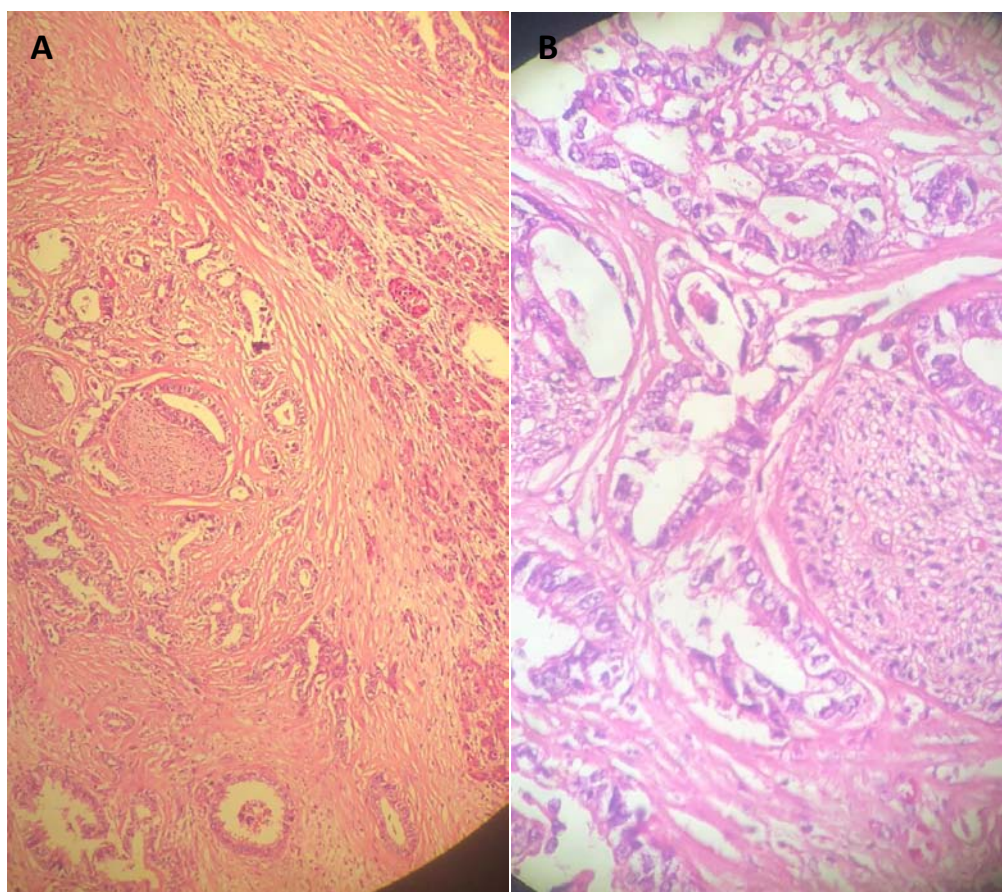


Figure 23 : ADK du pancréas infiltrant avec engagement perinerveux A : faible grossissement x 100 /B : fort grossissement G x 400 (notre série)

6. La stadification :

Chaque tumeur était classée selon la classification TNM 7^{ème} édition 2009.

Les tumeurs retrouvées chez les malades étaient en majeure partie des stades IV 87 patients (61.3% des cas).

Les autres stades étaient moins fréquents : stade III chez 18 patients (12.7%), stade IIB chez 16 patients (11.3%), stade IIA représente (14.1%) soit 20 malades et IA chez un seul patient (0.7%).

Aucune tumeur n'a été classée IB dans notre étude.

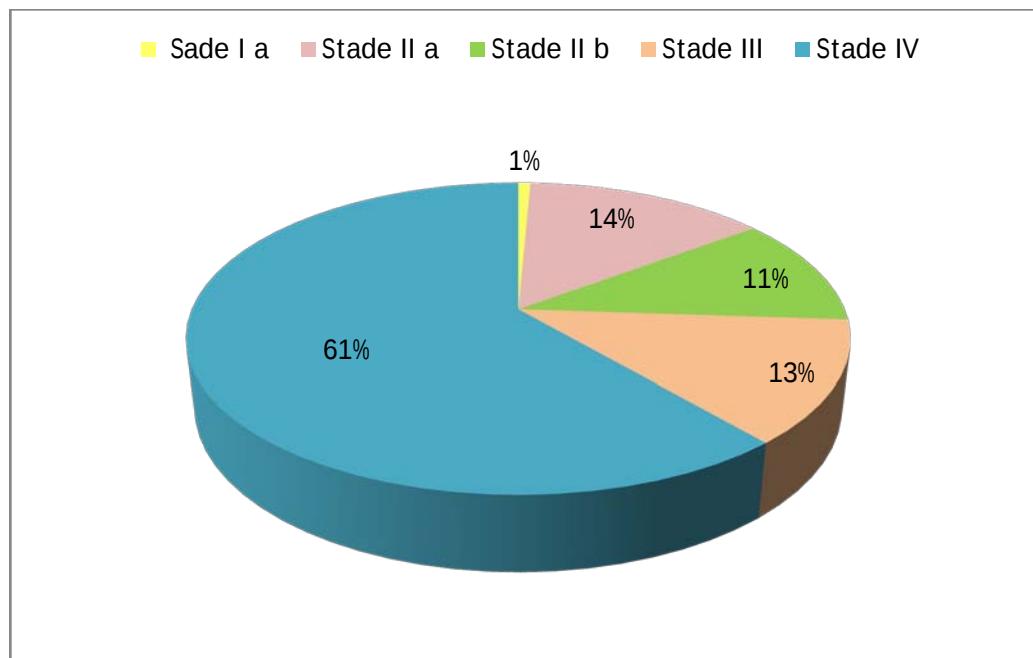


Figure 24 : la représentation des différents stades tumoraux.

7. Métastases :

Les localisations métastatiques du cancer du pancréas chez nos malades étaient principalement hépatique 49.3%, ganglionnaire 34.5%, pulmonaire 16.9%, carcinose péritonéale 6.3%, osseuse 4.2% et surrénalienne et ovarienne avec un pourcentage de 0.7% chacun.

Tableau V : Représentation des différents sites métastatiques.

Site métastatique	Nombre de patients	Pourcentage %
Foie	70	49.3%
Ganglions	49	34.5%
Poumon	24	16.9%
Carcinose péritonéale	8	5.6%
Os	6	4.2%
Autres	3	2.1%

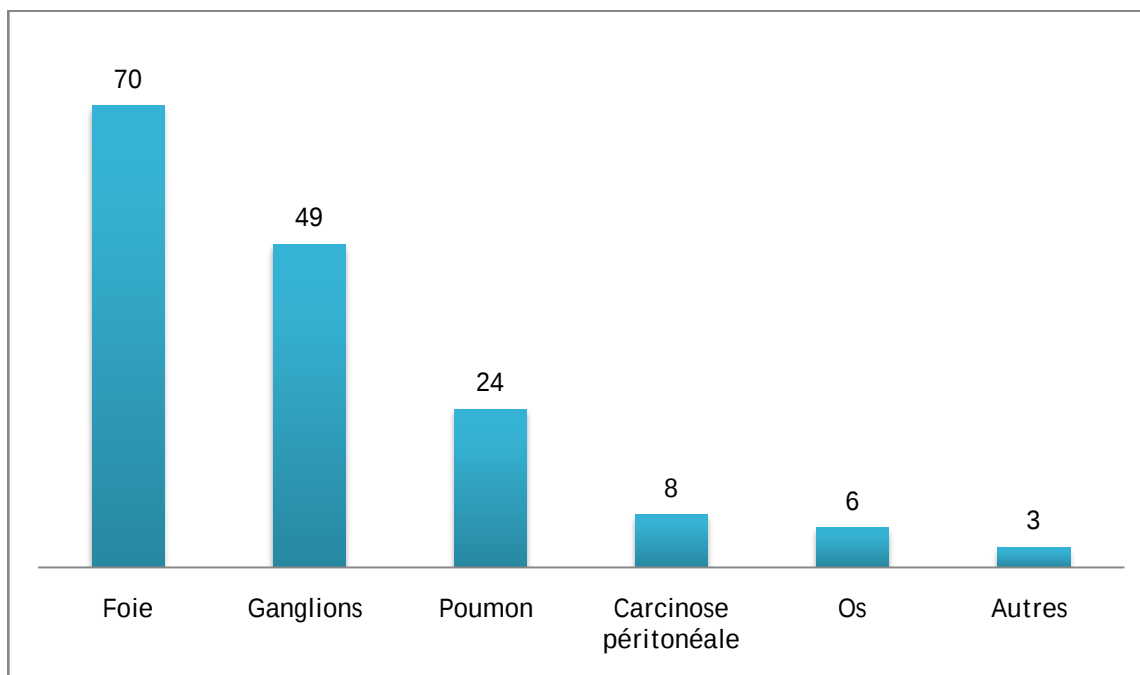


Figure 25: Répartition des malades selon le site métastatique.

III. TRAITEMENTS :

1. Chirurgie :

Dans notre série 74 patients (52.1%) ont bénéficié d'un traitement chirurgical

Chez 30 malades (21.1%) la chirurgie était dans un but curatif, tandis que chez 44 (31%) la chirurgie était palliative.

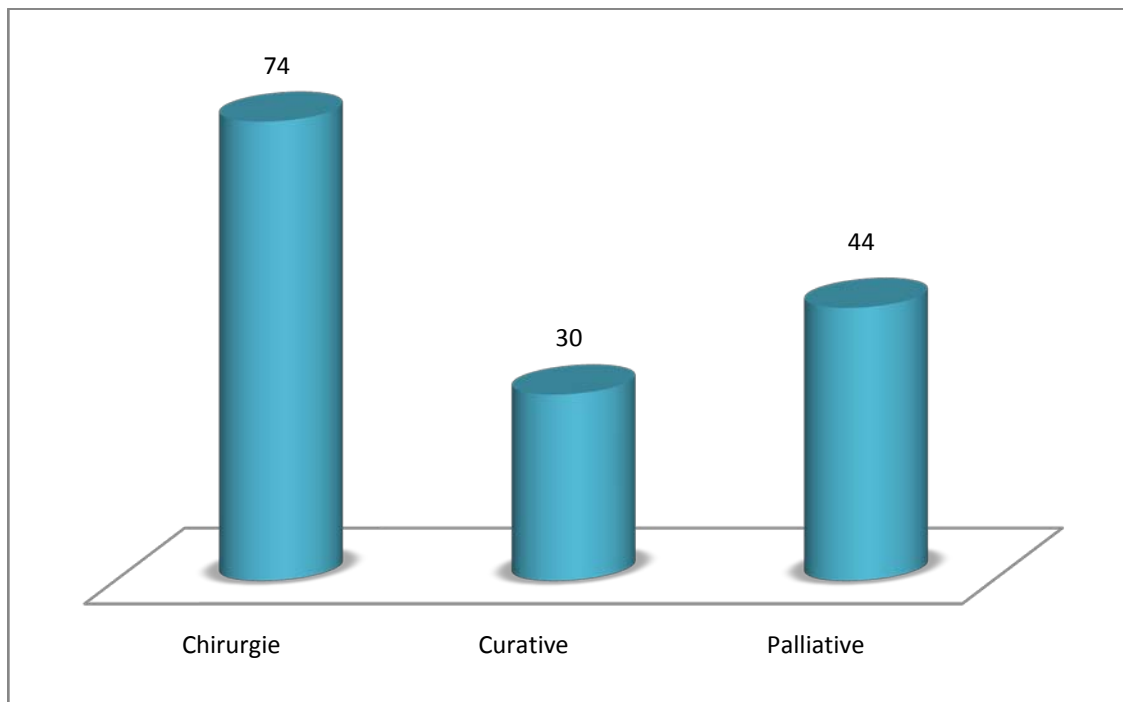


Figure 26 : répartition des malades selon le type de chirurgie.

1.1. Opérabilité / Résécabilité :

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

Non résécables : Aucune chirurgie dans le but curatif n'a été réalisée (112 malades soit 78.9% des cas étudiés : 108 patients avaient des tumeurs non résécables d'emblée et 4 cas de tumeurs borderlines reclassées non résécables).

Borderline : chez les malades ayant des tumeurs dites borderline (5.6%) soit 8 patients, une réévaluation de la résécabilité tumorale était nécessaire après un traitement néoadjuvant ; quatre d'entre eux (2.8%) ont été reclassés en malades ayant des tumeurs résécables.

Résécables : ce groupe rassemble des patients ayant des tumeurs d'emblée résécables 26 malades (18.3%) et des patients ayant des tumeurs borderlines reclassées résécables après un traitement néoadjuvant 4 malades (2.8%). Tous ces patients étaient opérables. (Figure 27)

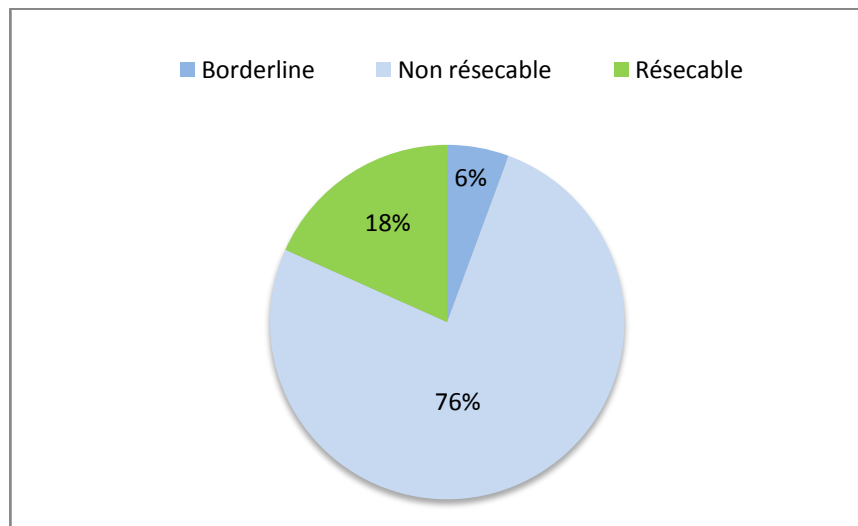


Figure 27 : Les taux de résecabilité tumorale.

1.2. Types de résection :

La duodénopancréatectomie céphalique (DPC) a été réalisée dans 20.4% des cas (29 malades), la splénopancréatectomie gauche (SPG) dans 0.7% (un seul malade). (Figure 28)

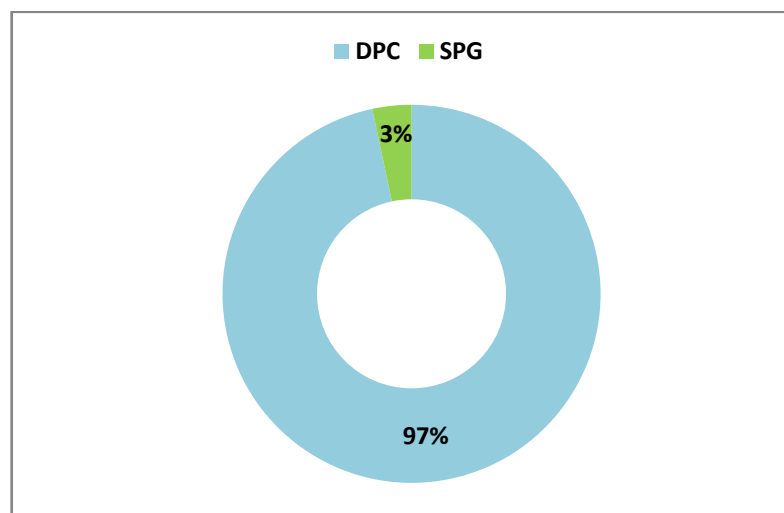


Figure 28 : Les méthodes chirurgicales aboutissant aux prélèvements histologiques.

DPC : La duodénopancréatectomie céphalique

SPG : La splénopancréatectomie gauche.

Dans notre étude, 31% soit 44 patients ont reçu une chirurgie palliative à type de : dérivation cholédoco-duodénale et cholécystectomie, dérivation duodéno-jéjunale, dérivation gastro-jéjunale et bilio-digestive, jéjunostomie d'alimentation, gastro-entéro-anastomose.

2. traitement adjuvant:

2.1. Radiothérapie :

Parmi les malades opérés, deux ont reçu une radiothérapie adjuvante après chirurgie.

2.2. Traitement systémique :

a. Chimiothérapie adjuvante :

Parmi les malades opérés 10 ont reçu une chimiothérapie adjuvante dont les différents protocoles sont présentés par la figure 29.

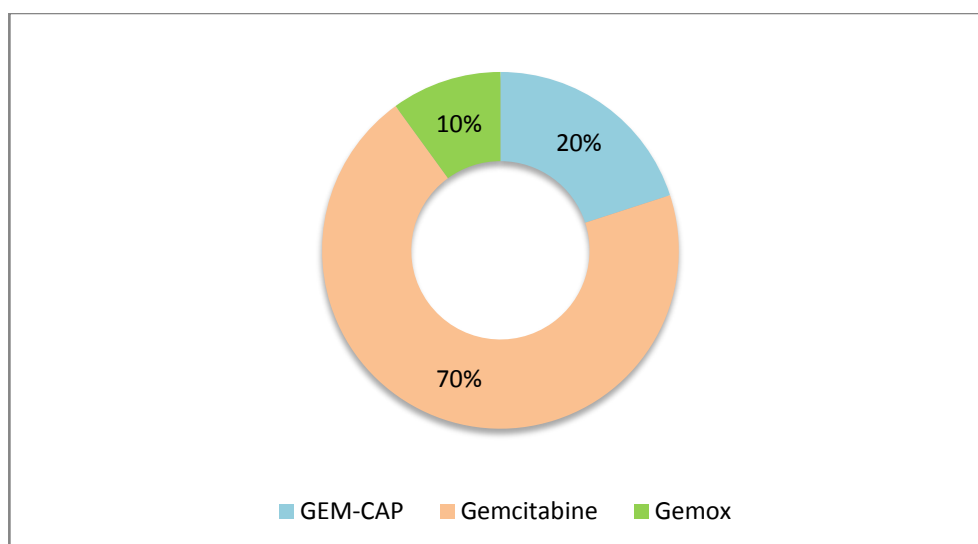


Figure 29 : Les différents protocoles de chimiothérapie adjuvante.

GEM-CAP : gemcitabine capecitabine

Gemox : gemcitabine + oxaliplatine

Ces différents protocoles ainsi que le nombre de cures reçues sont schématisés dans le tableau suivant :

Tableau VI : Cures de la chimiothérapie adjuvante.

protocole		Médiane des cures	Nombre minimal	Nombre maximal	Nombre de patients
Monothérapie(GEM)		3.4	1	6	7
Bithérapie	(GEM-CAP)	5	4	6	2
	(Gemox)	3	-	3	1

Les effets indésirables rapportés par les patients ayant des tumeurs résécables traités par chimiothérapie adjuvante sont mentionnés dans le tableau VII:

Tableau VII: les effets indésirables rapportés par les patients traités par les différents Protocoles.

Toxicité		Gemcitabine	GEM-CAP	Gemox
protocole				
Digestive	Nausées vomissement	3	1	–
	Mucite	1	–	–
Hématologique	Neutropénie	2	1	1
Neurologique	Neuropathie périphérique	–	–	1
Asthénie		2	–	–

3. traitement néo-adjuvant:

3.1. Chimiothérapie néo-adjuvante :

Le nombre des malades ayant reçu un traitement néo-adjuvant était de l'ordre de 8 patients (5.6% de l'ensemble des cas étudiés) (figure 30).

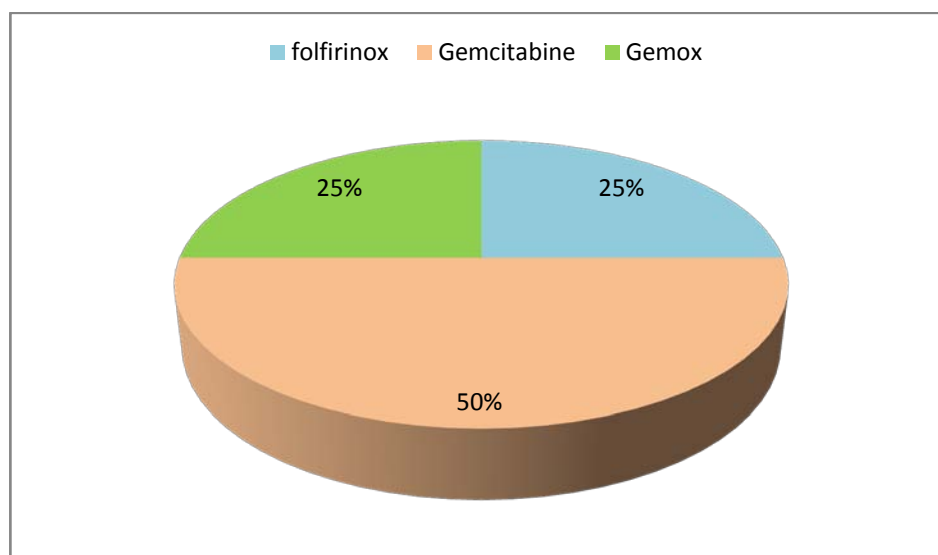


Figure 30 : Les différents protocoles utilisés dans le cadre d'une Chimiothérapie néo-adjuvante.

GEMOX : Gemcitabine + Oxaliplatine

Folforinox : 5 Fluorouracile – Irinotecan – Oxaliplatine

La Gemcitabine en monothérapie a été utilisée chez 4 patients (2.8%), une réponse partielle a été notée chez 2 patients, une stabilité chez un patient et une progression chez le 4ème.

Le Folforinox a été utilisé chez 2 patients (1.4%) avec une stabilisation chez le premier et une progression chez le deuxième.

Finalement, la Gemcitabine en association avec l'Oxaliplatine (Gemox) a été utilisée chez deux cas avec une régression de la taille de la tumeur.

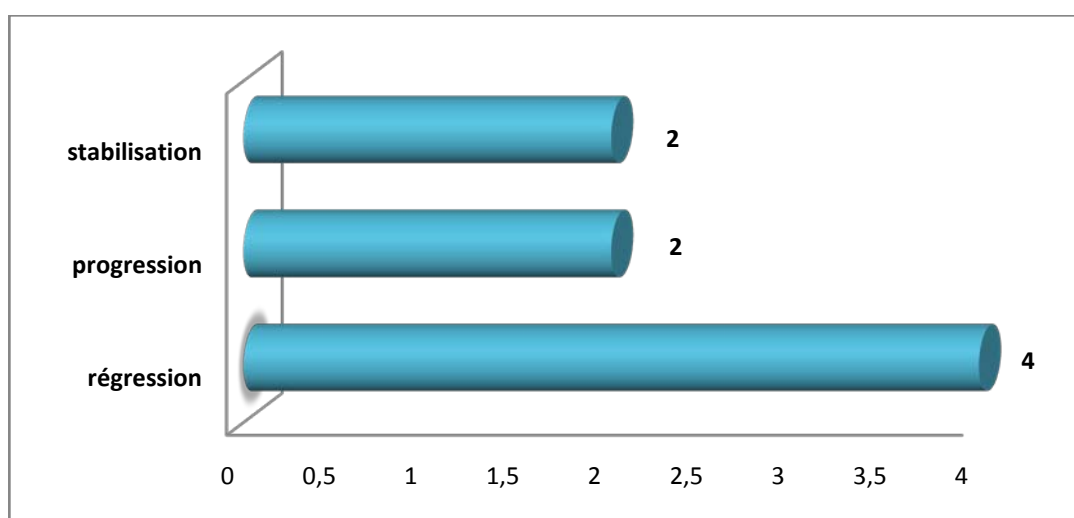


Figure 31 : répartition des malades sous chimiothérapie néo-adjuvante selon la réponse au traitement.

Parmi ces 08 malades, les 4 patients avec régression de la tumeur ont été opérés par la suite.

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

Tableau VIII : les effets indésirables rapportés par les patients traités par Chimiothérapie dans le cadre néo-adjuvant.

Toxicité / protocole		Gemcitabine	Gemox	Folforinox
Digestive	Nausées vomissement	–	–	1
	Mucite	1	–	–
Hématologique	Neutopénie	–	–	2
Neurologique	Neuropathie périphérique	–	–	
Asthénie		1	1	1

4. traitement palliatif :

Les patients ayant des tumeurs non résécables ou métastatique ont reçu une chimiothérapie palliative pour améliorer la qualité de vie et allonger la survie. Leur pourcentage était de **39.4%** (56 patients) à savoir que 60 patients de notre série (42.2%) porteurs de tumeurs non résécables ont reçu uniquement les meilleurs soins de support du fait de leur état général altéré.

Les patients de notre étude ayant des tumeurs non résécables ont reçu une **chimiothérapie palliative dite de première ligne** (n'ayant pas été précédée par un autre traitement) et leur pourcentage était de 39.4% comme déjà suscité.

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

Dans notre étude, 35.71% des patients traités par chimiothérapie palliative de première ligne (20 malades) ont présenté Une progression tumorale, une chimiothérapie de 2ème ligne a été administrée chez 17.85% d'entre eux (10 malades). 4 patients dont l'état général s'est altéré (contre indiquant la chimiothérapie) ont bénéficié des meilleurs soins de support tandis que 6 autres sont décédés suite à ce traitement de 1 ère ligne.

Deux patients ont pu bénéficier d'un traitement au delà de la 2ème ligne, dont un a reçu 4 lignes de chimiothérapie.

4.1. Chimiothérapie palliative de première ligne :

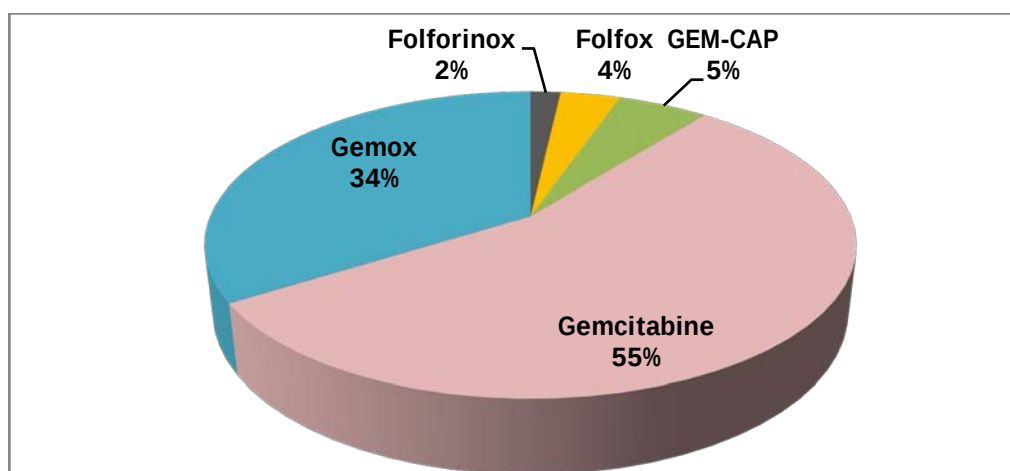


Figure 32 : différents protocoles utilisés en chimiothérapie palliative de première ligne.

Folfex : Oxaliplatine – Acide L.Folinique– 5 Fluorouracile

Gemox : Gemcitabine–Oxaliplatine

Folforinox : 5 Fluorouracile –Irinotecan –Oxaliplatine

Gem cap :Gemcitabine capecitabine

Tableau IX: Cures de la chimiothérapie palliative de première ligne.

protocole	Médiane des cures	Nombre minimal des cures	Nombre maximal des cures	Nombre de patients
Monothérapie (GEM)	6.1	1	11	31
Bithérapie	(Gemox)	7	1	18
	(GEM–CAP)	2.6	1	4
	(folfex)	4.5	3	6
Trithérapie (folforinox)	3	–	3	1

Tableau X: les effets indésirables rapportés par les patients traités par chimiothérapie palliative de première ligne.

Toxicité / protocole		Gemcitabine	Gemox	Folfex	GEM–CAP
Digestive	Nausées vomissement	10	10	1	–
	Diarrhée	5	2	1	1
	Mucite	–	1	1	1
	constipation	1	1	–	–
Hématologique	Neutopénie	3	5	–	1
	Thrombopénie	2	3	–	–
	Anémie	2	2	–	–
Neurologique	Neuropathie périphérique	–	5	2	1
Asthénie		14	9	1	–

4.2. chimiothérapie palliative de deuxième ligne :

La présentation des différents protocoles de chimiothérapie palliative réalisés en deuxième ligne. (Figure 33)

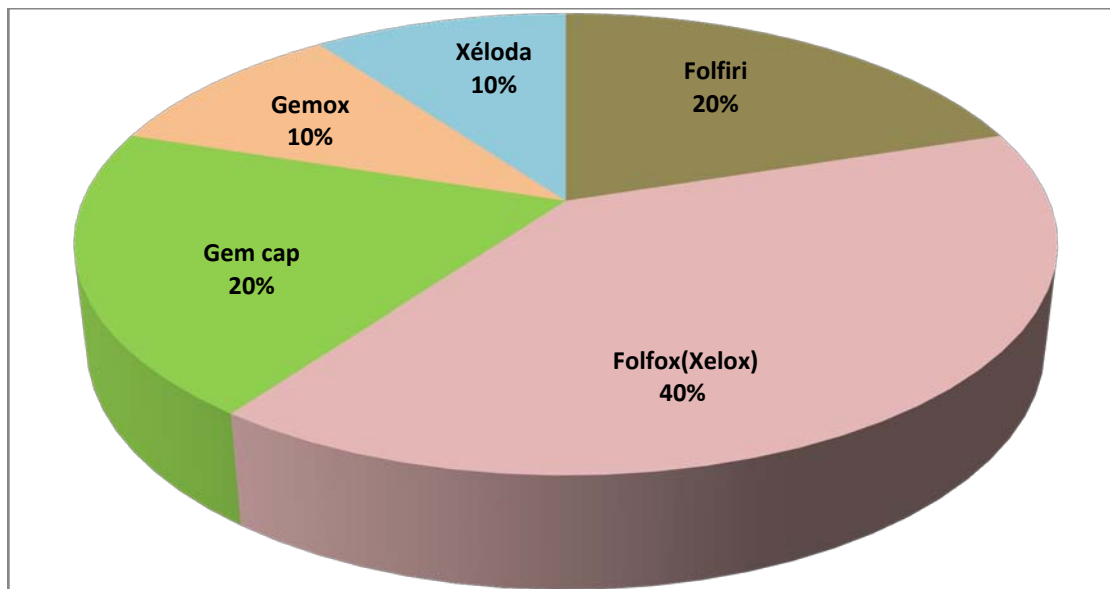


Figure 33: différents protocoles utilisés en chimiothérapie palliative de deuxième ligne.

Folfox : Oxaliplatine – Acide Folinique– 5 Fluorouracile

Xelox : Capécitabine – Oxaliplatine

Folfiri : Irinotecan–Acide Folinique –5Fluorouracile

Gemox : Gemcitabine–Oxaliplatine

Gem cap : Gemcitabine capecitabine

Xeloda : Capecitabine

Tableau XI : Cures de la chimiothérapie palliative de deuxième ligne.

Protocole		Médiane des cures	Nombre minimal des cures	Nombre maximal des cures	Nombre de patients
Monothérapie (Xeloda))		1	–	1	1
Bithérapie	(Gemox)	8	–	8	1
	(GEM–CAP)	3	3	3	2
	(folfox)	6.3	1	12	3
	(folfiri)	4	3	5	2
	(xélox)	2	–	2	1

**Tableau XII : les effets indésirables rapportés par les patients traités
par chimiothérapie palliative de deuxième ligne.**

Toxicité / protocole		Folfox	GEM-CAP	Folfiri	Xelox	Gemox
Digestive	Nausées vomissement	1	1	–	1	–
	Diarrhée	1	2	1	–	–
Hématologique	Neutopénie	1	–	1	–	–
Neurologique	Neuropathie périphérique	1	1	–	–	1
Asthénie		–	2	2	1	–

4.3. Thérapie ciblée :

Il faut noter que deux patients de notre étude ont été mis sous Erlotinib (Tarceva) soit 1.4% des cas avec réponse partielle et des effets indésirables qui sont : un prurit généralisé, mucite et une insuffisance hépatocellulaire.

5. Traitements de support :

5.1. les supplémentations :

L'anémie ferriprive et la carence en magnésium sont les seules maladies carencielles pour lesquelles nos malades ont été traités.

L'anémie a été présente chez 27 de nos patients (19.01%), (19) 13,4 % était d'allure carencielle et a été corrigé par une supplémentation en fer.

La carence en magnésium n'a été décelée que chez 2 malades de notre étude (carence dans le cadre d'insuffisance rénale causée par la toxicité de la chimiothérapie).

5.2. Traitement de la douleur :

La majorité des patients porteurs de cancer du pancréas étaient mis sous antalgiques en particulier des dérivés morphiniques (83 patients soit 58.45% des cas).

5.3. Traitements médicaux adjuvants à la chimiothérapie :

a. corticoides :

La corticothérapie à forte dose était administrée chez 57% des malades.

b. les anti H2 et IPP :

37 malades de notre série (26.05%) ont bénéficié d'un traitement protecteur contre l'ulcère gastrique.

5.4. Traitement de la maladie thrombo-embolique :

Onze de nos malades (7.47%) ont bénéficié d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire dans le cadre de leur maladie thrombo-embolique.

Au total : la prise en charge de nos patients est résumée dans le tableau et figures suivants :

Tableau XIII : la prise en charge thérapeutique des malades de notre étude.

<u>Traitement à visée curative :</u>	Chirurgie avec chimiothérapie adjuvante : 10 patients.
	Chirurgie précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante : 4 patients.
	Chirurgie exclusive : 20 patients.
	Chimiothérapie néo-adjuvante seule (traitement palliatif après) : 4 patients.
<u>Traitement à visée palliative :</u>	Chimiothérapie palliative : 56 patients.
	Thérapie ciblée : 2 patients.
	Soins de support exclusifs : 60 patients.
	Chirurgie palliative : 44 patients.

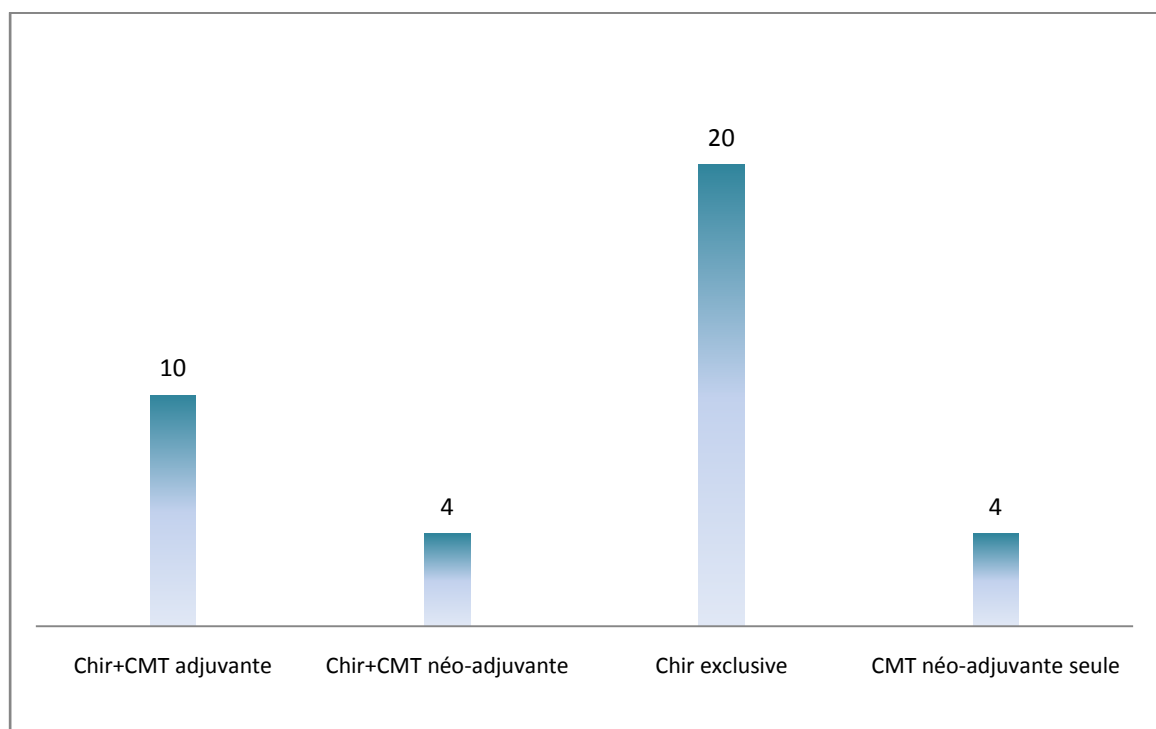


Figure 34 : Répartition des cas selon le raitement à visée curative

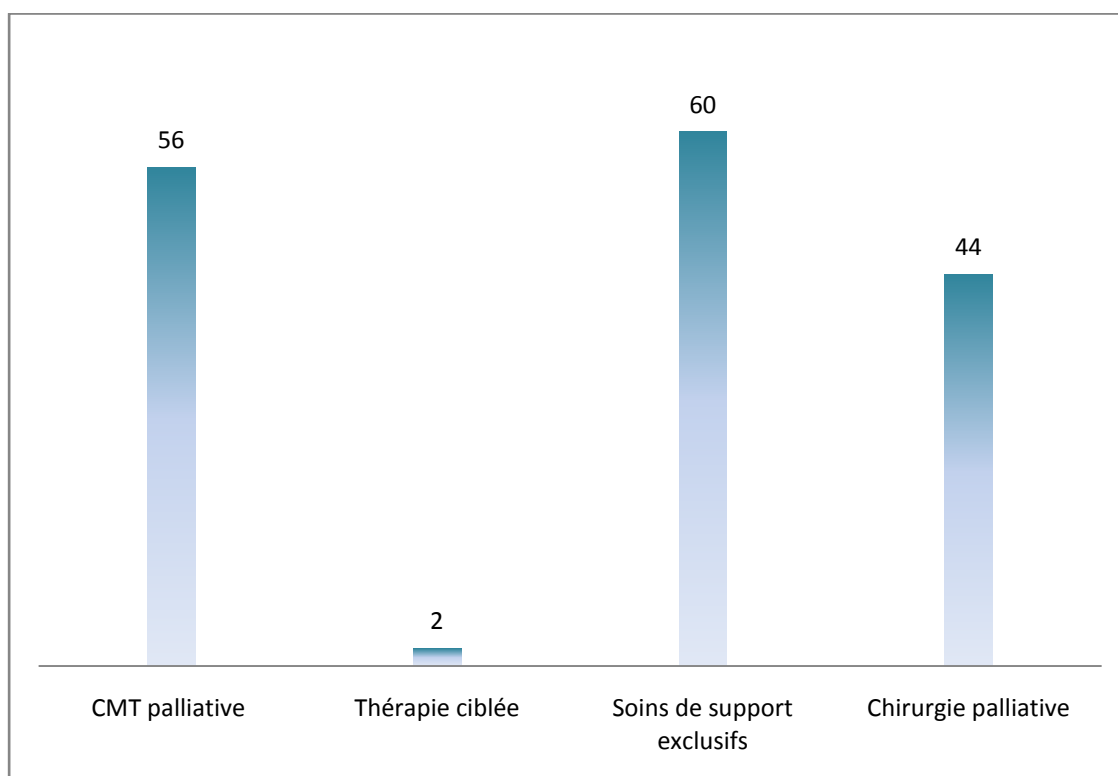


Figure 35 : Répartition des cas selon le raitement à visée palliative

IV. Evolution :

1. Surveillance:

L'ensemble des patients ont bénéficié au cours et en post traitement d'une surveillance elle a reposé sur l'examen clinique, l'échographie abdominale, la radiographie du thorax, la TDM thoraco-abdominopelvienne, et un bilan biologique comprenant le dosage des marqueurs tumoraux.

2. Survie :

Parmi les 142 patients de notre série, la survie a été évaluée chez 110 malades (77.4%) ,32 (22.6%) ont été perdus de vue.

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

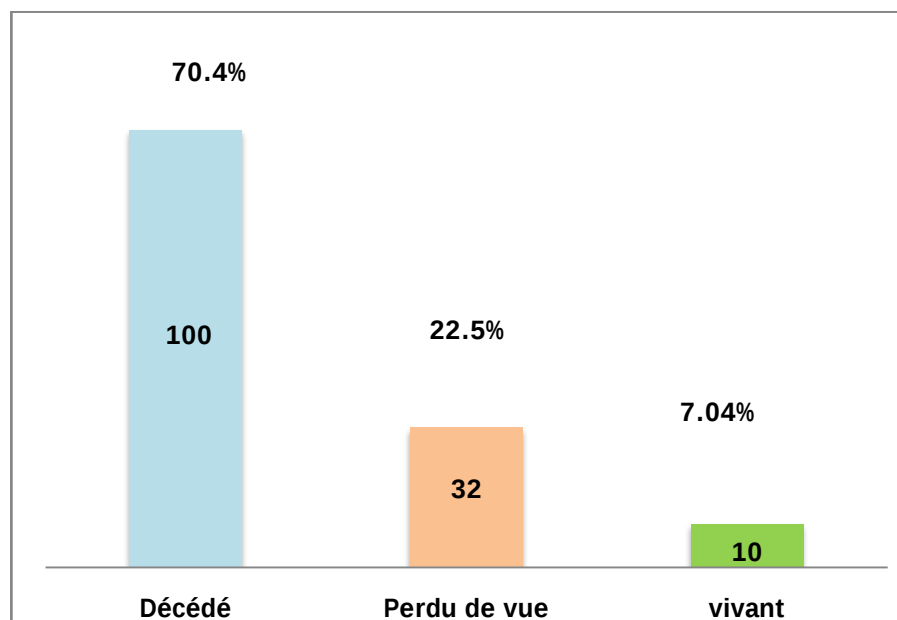


Figure 36: répartition selon le statut de survie.

La survie globale médiane des patients était de 9.04 mois en moyenne avec des extrêmes d'une semaine et de 32 mois.

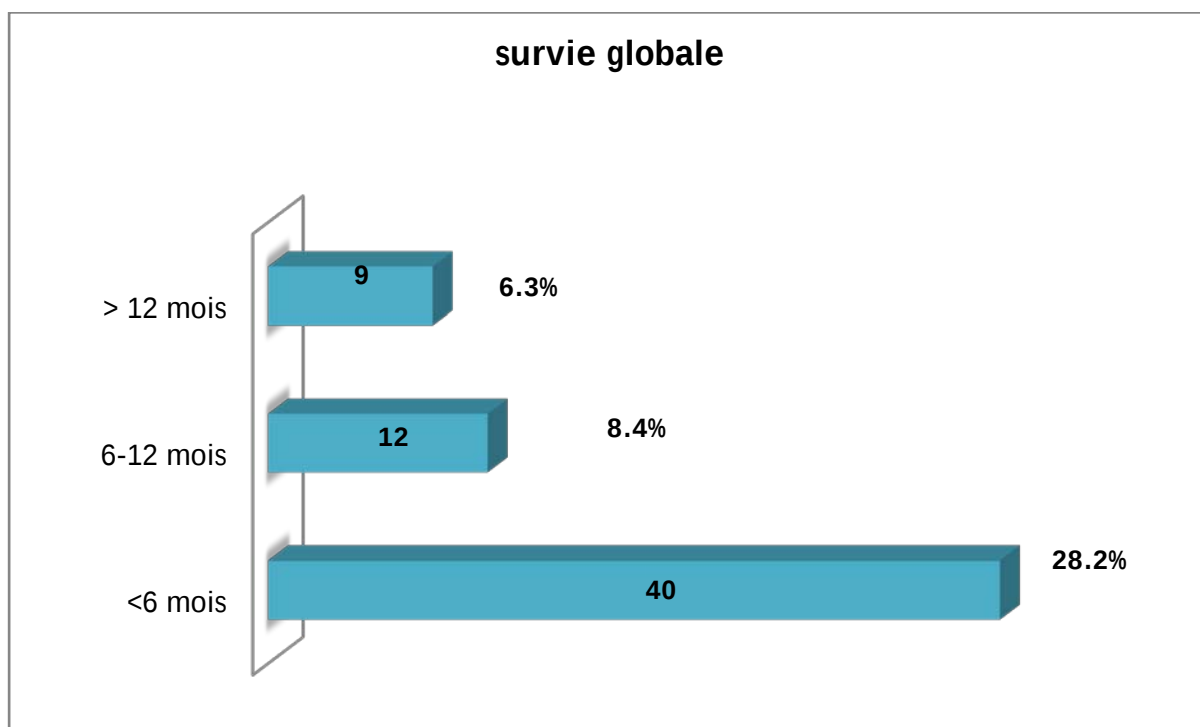


Figure 37 : distribution des malades selon la survie globale.



DISCUSSION

I. Données épidémiologiques :

1. L'incidence :

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

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

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

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

Le taux le plus élevé est noté en (Hongrie : 10,8), et le taux le plus bas en (Guinée : 0,35) [3].

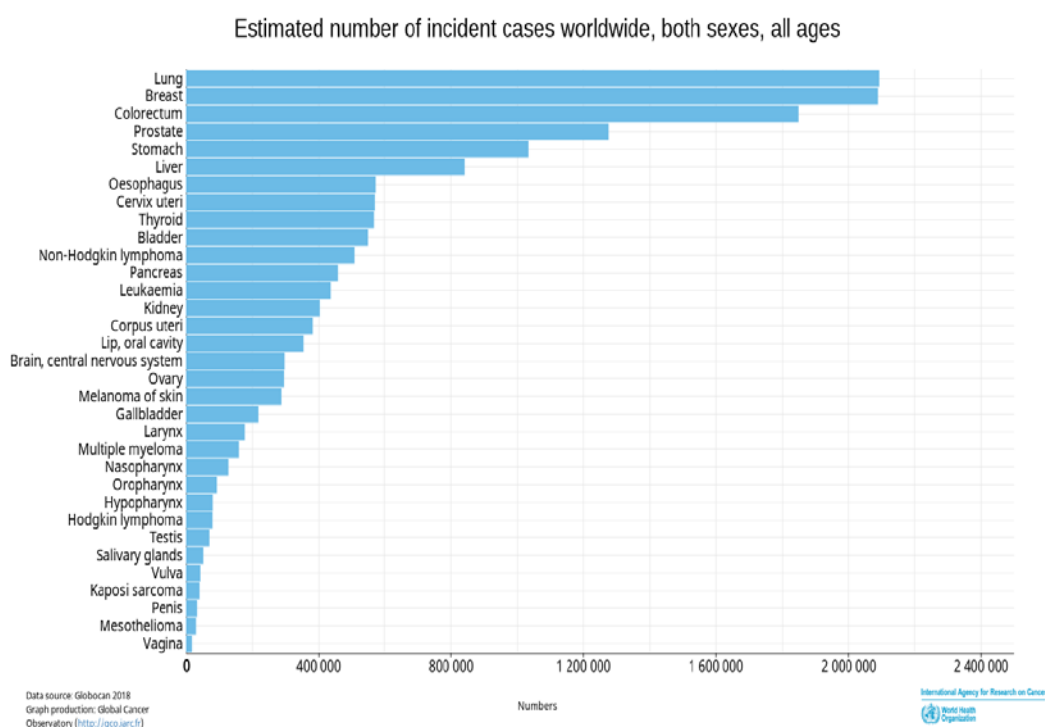


Figure 38 : nombre estimé d'incidents de cancer dans le monde

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, pancreas, both sexes, all ages

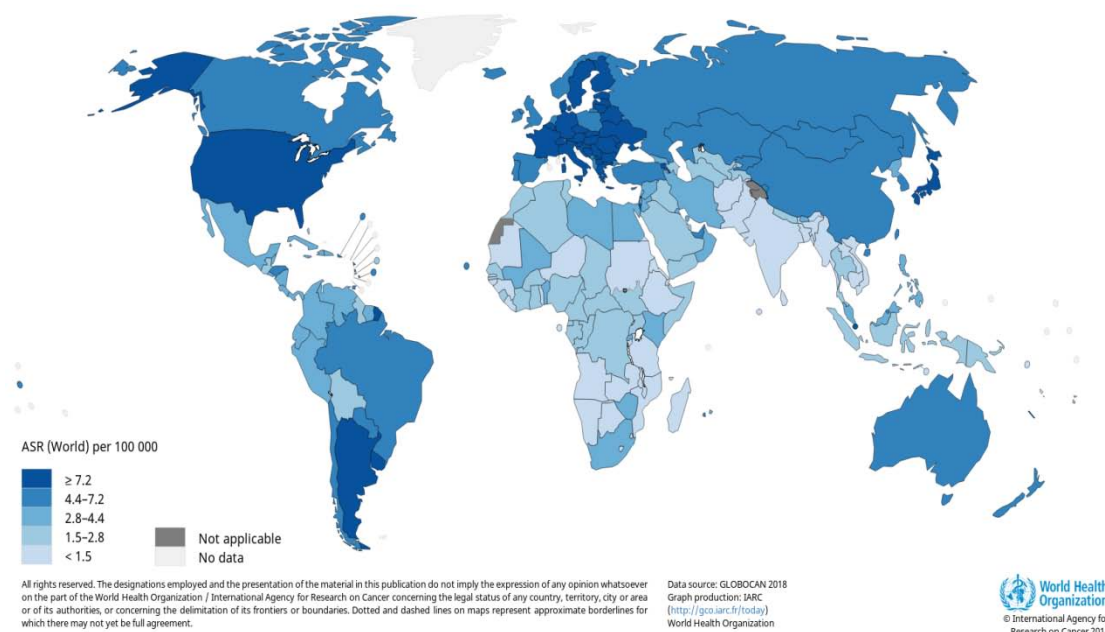


Figure 39 : L'incidence estimée du cancer du pancréas chez les deux sexes selon Globocan 2018

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, pancreas, both sexes, all ages

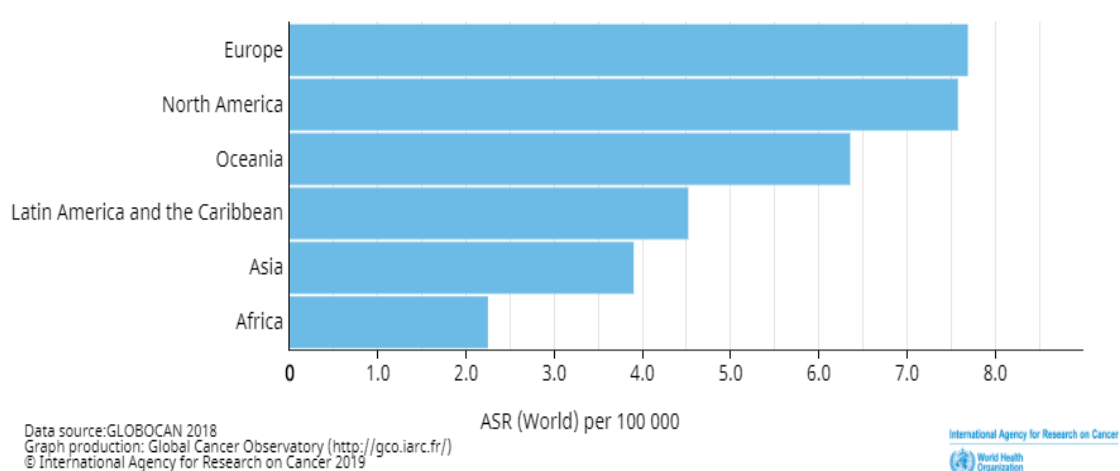


Figure 40: L'incidence estimée du cancer du pancréas selon Globocan2018

Au Maroc (selon les registres des cancers), à Rabat le cancer du pancréas se place au troisième rang des cancers digestifs chez les deux sexes avec une incidence de 2.86% chez l'homme et 1.85% chez la femme [4], alors qu'à Casablanca il se place au 4ème rang des cancers digestifs avec une incidence de 1.26% chez l'homme et 0,94% chez la femme [5].

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

Tableau XIV : Cancer du pancréas : Comparaison avec d'autres registres [6] [7].

Pays	Incidence	Hommes	Femmes
Algérie, Alger (2015)	2.4%	3.1%	1.9%
Maroc, Rabat (2005)	2.3%	2.86%	1.85%
Tunisie, Nord (2004–2006)	–	2.9%	1.48%
Maroc, Casablanca (2008–2012)	1.08%	1.26%	0.94%
Notre série	1.06%	–	–

Notre série comporte 142 patients atteints de cancer du pancréas avec une moyenne de 20,28 malades par an et des extrêmes de 7 et 41 malades par an. Le pourcentage représente 1.06% de tous les cancers.

2. le sexe :

Le cancer du pancréas est plus fréquent chez l'homme (5,5 pour 100 000 habitants , 243 033 cas) que chez la femme (4,0 pour 100 000 habitants ,215 885 cas) [3].

Dans notre étude, le cancer du pancréas survenait chez l'homme dans 56,3% avec un sexe ratio H/F de 1,29 .Ce chiffre se rapproche de celui retrouvé dans plusieurs études (tableau XV).

Tableau XV : Sexe ratio Homme/Femme : Comparaison entre différents pays

Pays	Sexe ratio
USA [3]	1.09
China [3]	1.35
Spain [3]	1,05
France [3]	1.09
Tunisie, Nord [6]	1.99
Algérie, Alger [7]	1.42
Maroc, Rabat [4]	1.57
Maroc (Casablanca) [5]	1.08
Notre série	1.29

3. Âge :

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

L'âge varie d'un pays à l'autre. En Inde, par exemple, il y a un pic d'incidence pendant la 6^{ème} décennie alors qu'aux États-Unis, le pic est pendant la septième décennie [8,9].

Dans notre étude, l'âge est présenté probablement comme un facteur de risque du cancer du pancréas vu que l'âge moyen était de 57.74 ans ainsi que l'âge de la moitié de nos malades (55%) était de >60 ans.

4. niveau socio-économique :

Le cancer du pancréas est plus fréquent dans les populations développées avec haut niveau socio-économique [3].

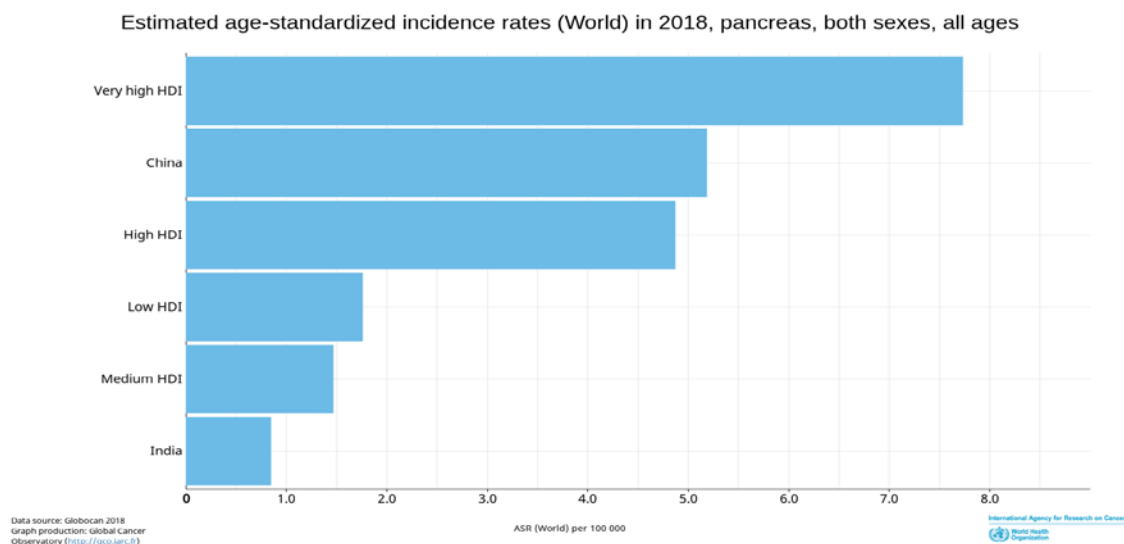


Figure 41 : incidence du cancer du pancréas en fonction de l'indice de développement humain.

Dans notre série, 86.62% des patients sont issus d'une classe socio-économique défavorisée, ce qui ne concorde pas avec les données de la littérature.

5. Facteurs de risque :

L'étiologie du cancer du pancréas a fait l'objet d'études approfondies et fait l'objet de nombreuses méta-analyses et analyses groupées. Jusqu'à présent, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés et peuvent être divisés en deux catégories : modifiables et non modifiables [8].

5.1. Facteurs de risque modifiables

Comprennent le tabagisme, l'alcool, l'obésité, les facteurs alimentaires et l'exposition à des substances toxiques.

5.2. Facteurs de risque non modifiables

Comprennent le sexe, l'âge, l'origine ethnique, le diabète sucré, les antécédents familiaux de cancer du pancréas, les facteurs génétiques, les infections chroniques, le groupe sanguin non-O et la pancréatite chronique.

Tableau XVI : Principaux facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer du pancréas (hors formes familiales)[10].

Facteurs de risque établis	Facteurs de risque suspectés	Facteurs protecteurs
Age	Alcool	Régime riche en fruits et légumes
Sexe masculin	Toxiques environnementaux	Activité physique
Tabac	Alimentation : viande rouge /riche en graisse	
Obésité	Helicobacter pylori	
Dibète de type 2 (>2ans)	Maladie buccodentaire et microbiote	
Pancréatite chronique non héréditaire		

5.3. Tabac :

Le tabagisme est le principal facteur de risque environnemental d'adénocarcinome pancréatique avec un risque multiplié par 2 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Dans

les pays industrialisés, on estime que 20 % des cancers du pancréas pourraient être attribués au tabac et que ce surrisque persiste au minimum 10 ans après l'arrêt de la consommation tabagique [11-12]

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 [13].

Dans l'étude cas-témoins de l'International Pancreatic Cancer Cohort Consortium [14], qui comprenait 1 481 cas et 1 539 témoins, le RR était de 1,1 (IC à 95 % : 0,9-1,3) pour les ex-fumeurs et 1,8 (IC à 95 % : 1,4-2,3) pour les fumeurs actuels. Des tendances significatives du risque ont été observées avec l'augmentation du nombre de cigarettes fumées et la durée d'exposition, le RR étant de 1,75 pour 30 cigarettes ou plus fumées par jour et de 2,1 pour 50 années ou plus de tabagisme, alors que le RR pour ceux qui avaient cessé de fumer depuis >15 ans était similaire à celui des non fumeurs.

Le tabac parait un facteur de risque important dans le développement du cancer du pancréas ; selon notre étude, 26.1% des patients étaient tabagiques et 45% des hommes étaient des fumeurs, c'est un facteur de risque proprement lié au sexe masculin vu la culture et les traditions relatives au Maroc.

5.4. Alcool :

La consommation d'alcool est un facteur de risque prouvé de pancréatite chronique mais sa relation avec le risque d'adénocarcinome pancréatique reste très débattue : malgré de nombreuses études négatives, deux récentes méta-analyses suggèrent une association entre risque de cancer du pancréas et une consommation élevée d'alcool (RR : 1,22 ; IC 95 % : 1,12-1,34), indépendamment de la consommation de tabac [12,15].

De nombreuses études ont porté sur l'impact de la consommation d'alcool sur le développement du cancer du pancréas mais jusqu'à présent, les résultats ont été variables

[8,16,17]. Une analyse regroupée de 14 études de cohortes portant sur 2187 cas de cancer de pancréas a révélé un risque accru lorsque les patients consommaient > 30 g d'alcool par jour (RR : 1,22, 95 % IC : 1,03–1,45)[18].

La méta-analyse la plus récente a montré qu'une consommation faible ou modérée d'alcool n'est pas associée au risque de cancer du pancréas, cependant, chez ceux qui ont une forte consommation d'alcool, le risque de cancer du pancréas était de 15%. (RR : 1,15, 95 % IC :1.06–1.25 ; P = 0.001)[22]. Ce risque accru a été fort chez les gros buveurs masculins et chez les gros buveurs de boissons spiritueuses [19].

La consommation excessive d'alcool est la cause principale de pancréatite chronique, qui est un facteur de risque connu du cancer du pancréas, par conséquent, l'alcool est donc un facteur de risque de cancer du pancréas [20].

Dans notre étude, la consommation d'alcool a été rapportée chez 9.2% des patients mais n'a pas été quantifiée .16.25% des hommes de notre étude étaient alcooliques, de même que le tabac, la consommation d'alcool étaient exclusivement liés au sexe masculin.

5.5. Obésité :

L'obésité et le syndrome métabolique sont également associés à un risque accru d'adénocarcinome pancréatique. Les patients en surpoids et ayant un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² auraient une augmentation du risque de développer un adénocarcinome pancréatique, respectivement, de 10 % et de 20 % par rapport à un patient avec un indice de masse corporelle normal [21]. Au contraire, une activité physique régulière semble avoir un effet protecteur en réduisant ce risque de 11 % (RR : 0,89 ; 95 % CI [0,82–0,96]) [22].

L'obésité est associée à un risque accru de plusieurs types de cancer, y compris cancer du pancréas [23]. Quelques études ont trouvé que l'obésité augmente l'incidence et la mortalité du cancer du pancréas [24,25]. Une étude réalisée par Li et al [26] a révélé qu'être en surpoids (indice de masse corporelle (IMC): 25,0 – 29,9 kg / m²) ou obèse (IMC ≥ 30 kg / m²) au début de l'âge adulte est associé à un risque plus élevé de cancer du pancréas. En outre, l'obésité à un âge plus avancé (30 à 79 ans) est associée à une baisse de la survie globale.

Selon une étude de l'American Cancer Society (ACR), Chez les deux sexes, le risque de cancer du pancréas chez les obèses était plus élevé ($RR = 2,08$) que chez les personnes ayant un IMC sain ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$) [25].

Une méta-analyse récente a confirmé l'hypothèse selon laquelle l'obésité générale et abdominale sont toutes les deux associées à un risque accru de cancer de pancréas [27]. De plus, l'inactivité physique (qui peut contribuer à l'accumulation de graisse et au surpoids) a été associée à un risque élevé de cancer du pancréas.

Dans notre étude l'obésité était présente chez un seul cas (0.7%).

5.6. Facteurs alimentaires

L'alimentation joue un rôle important dans la cancérogenèse pancréatique : les régimes hypercaloriques, en particulier riches en graisses, ont été rapportés comme des facteurs favorisant avec un risque multiplié par 2 à 4 pour certains régimes (consommation excessive de sel, viande fumée, fritures, barbecue) [28] alors que les régimes riches en fruits et légumes sont protecteurs avec une réduction du risque de l'ordre de 30 % chez les grands consommateurs [29]. Néanmoins, cet effet protecteur n'a pas été confirmé dans la large cohorte européenne European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) [30].

Les facteurs alimentaires ont un impact de 30 à 50 % sur le cancer du pancréas, et il est prouvé que certains aliments sont associés à des risques plus élevés alors que d'autres sont même protecteurs [8, 31, 32].

La Consommation de viandes rouges (surtout lorsqu'elles sont cuites à haute température), viandes transformées, cholestérol, aliments frits et d'autres aliments contenant des nitrosamines peuvent augmenter le risque de cancer du pancréas [33, 34].

Il est possible que les agents cancérigènes dans la viande et les nitrites ou les composés N-nitrosés qui sont utilisés pour la conservation des viandes transformées sont impliqués dans le cancer du pancréas [35].

Les résultats d'une méta-analyse comprenant 11 études cas-témoins ont montré que la consommation de viande rouge augmentait le risque de cancer du pancréas d'environ 48 % (IC 95 % : 1,25 – 1,76). D'autre part, la consommation élevée de légumes et de fruits, en particulier celles enrichies en agrumes et en antioxydants, a une action protectrice, diminuant le risque de 38 % (IC 95 % : 0,54 – 0,73) et 29 % (IC 95 % : 0,59 – 0,84), respectivement [36].

Il est intéressant de noter que deux études ont rapporté que la consommation fréquente de noix réduit considérablement le risque de cancer du pancréas chez la femme[37, 38]. De plus, dans une étude de cohorte en 2016 au Royaume-Uni, la mortalité par le cancer du pancréas a été plus faible pour les gens qui consomment peu de viande (environ 30 à 45 % de mortalité en moins), ainsi que les végétariens et les végétaliens (environ 50% de mortalité en moins) par rapport aux consommateurs réguliers de viande [39].

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

5.7. Le diabète :

L'association entre le diabète de type I et le diabète de type II et le risque de cancer du pancréas a été rapportée par de nombreuses études [32,40,41].

Le diabète est un facteur de risque bien établi du cancer du pancréas. Stevens et al [42] ont effectué une méta-analyse qui a démontré que le risque du cancer du pancréas était deux fois plus élevé chez les patients atteints de diabète de type 1 que chez les patients non diabétiques (RR : 2,00, 95%CI :1.37–3.01). Une autre méta-analyse complète de 36 études a également démontré le risque accru de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2 (RC : 1,82 95 % IC : 1,66–1,89) [43].

Le rôle du diabète dans la carcinogenèse pancréatique est difficile à mettre en évidence, un diabète récent pouvant être une manifestation précoce du cancer du pancréas. Néanmoins, une méta-analyse récente a confirmé un risque d'adénocarcinome pancréatique augmenté de 50 % chez les patients porteurs d'un diabète de type 2 depuis plus de deux ans, indépendamment

du tabagisme et de l'indice de masse corporelle. Ce sur-risque s'estompait à distance du diagnostic de diabète [44].

Gullo et al [45] ont suggéré que la résistance à l'insuline et le diabète pourraient être induits par des états précancéreux ou un cancer non diagnostiqué du pancréas, bien qu'il ait été démontré que le risque du cancer de pancréas est de 1,5 à 2 fois plus élevé dans le diabète de type II, même lorsque l'intolérance au glucose est détectée depuis plus de 5 ans [46] ou 10 ans avant l'apparition du cancer [43]. Par conséquent, plus des études sont nécessaires pour comprendre si le diabète peut prédire l'apparition du cancer du pancréas ou être un marqueur.

Le risque s'est avéré plus important pour un diabète de diagnostic récent et diminue avec le temps, confortant ainsi l'hypothèse selon laquelle le diabète peut être – au moins en partie – une conséquence ou une manifestation précoce de la maladie. Cependant, certains risques accrus de cancer du pancréas ont été signalés chez des personnes atteintes de diabète depuis 10 ans ou plus [43, 47, 48, 49], indiquant que le diabète peut également jouer un rôle dans la cancérogenèse pancréatique.

Dans notre étude le diabète était présent chez 29.6% des malades mais aucune information n'a été fournie concernant le type la durée ou le traitement utilisé dans la prise en charge de cette maladie.

5.8. La pancréatite chronique :

La pancréatite chronique, quelle qu'en soit la cause, augmente le risque d'adénocarcinome pancréatique. Dans une analyse regroupant plusieurs études cas-témoins, les patients atteints d'une pancréatite chronique avaient un risque multiplié par 6 (RR = 5,57 ; IC 95 % : 4,39-7,07). Cependant, malgré la forte association, la proportion de cancer du pancréas attribuable à la présence d'une pancréatite chronique était faible, inférieure à 2% [50].

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 être dû à l'intensification des activités d'enquête dans cette période et / ou erreur de diagnostic initiale prenant la pancréatite pour cancer du pancréas. [51].

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

5.9. Antécédent de cancer :

Le risque du cancer du pancréas est plus élevé chez les personnes atteintes des tumeurs des voies aérodigestives, gynécologiques, urologiques, ou d'autres cancers du sein, du testicule et de l'estomac. Cela peut refléter des facteurs de risque partagés avec le premier cancer (le tabac, les conditions génétiques), ou en relation avec le traitement du premier cancer (exemple de la radiothérapie, la chimiothérapie) [51].

Les cancers du pancréas héréditaires représentent environ 10 % des adénocarcinomes pancréatiques et peuvent être scindés en trois entités [52] : tableau17.

Les cancers syndromiques (15 à 20 % des formes familiales), liés à une mutation génétique identifiée à transmission autosomique dominante. C'est le cas de la mutation BRCA2 (et BRCA1), qui outre l'augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire, augmente le risque de développer un adénocarcinome pancréatique avec un risque relatif allant de 2 à 10 en fonction du nombre d'apparentés atteints et de l'âge. On notera également le syndrome de Peutz-Jegghers avec un risque 132 fois supérieur à la population générale, le syndrome Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM), le syndrome de Lynch (RR : 4-8) et le syndrome ataxie-télangiectasie liée à la mutation du gène ATM.

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

La pancréatite chronique héréditaire (< 1 %), liée à la mutation du gène PRSS1/SPINK1, se

manifeste par des poussées récurrentes de pancréatite aiguë. Dans cette population, le risque d'adénocarcinome pancréatique est multiplié d'un facteur 50 à 60 par rapport à la population générale, d'autant plus lorsqu'il est associé à une consommation tabagique.

Tableau XVII : Histoire familiale et risque de cancer du pancréas [52]

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

Dans notre étude 2 cas de cancer de pancréas 1.4% ont été liés à des antécédents personnels de néoplasie maligne et 15 autres cas 10.6% avaient des antécédents familiaux de cancers.

5.10. Infection :

a. Hépatite chronique :

Certaines études ont signalé l'association entre le cancer du pancréas et certaines infections chroniques comme l'hépatite B et C (VHB et VHC) [53].

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 non atteintes. L'hépatite C peut également augmenter le risque du cancer du pancréas, mais la preuve reste incertaine [51].

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

b. Helicobacter pylori (H. pylori)

Les résultats des études épidémiologiques concernant l'association de H.pylori avec le cancer du pancréas ne sont pas cohérents.

Une méta-analyse comportant quatre études européennes a montré un risque de cancer du pancréas de 56% chez les individus infectés par H. pylori [54], mais une autre méta-analyse comprenant sept études de pays occidentaux n'a pas confirmé cette association [55]. Cependant, une méta-analyse récente a suggéré une augmentation du risque de cancer du pancréas chez les individus avec H. pylori séropositive et CagA-négatif (cytotoxin-associated gene A). [56]

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

5.11. Les calculs biliaires /Cholécystectomie :

Contrairement au cancer du foie, l'association entre le cancer du pancréas et la cholécystectomie était aussi importante que l'association avec les calculs biliaires [57, 58, 59, 60 ,61]. Les rapports de cotes de cette association sont demeurés significatifs pendant plus de 4 ans après la cholécystectomie [62,63, 64,65].

Le risque du cancer du pancréas est 25% plus élevé chez les personnes atteintes de calculs biliaires (lithiase biliaire) versus personnes alithiasiques, une méta- analyse a montré que la lithiase biliaire et la pancréatite sont souvent associées. Le risque du cancer du pancréas ne peut être augmenté que peu de temps après le diagnostic des calculs biliaires, Le risque du cancer du pancréas est 23% plus élevé chez les personnes qui ont subi une cholécystectomie [51].

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

II. Diagnostic positif:

1. Clinique :

1.1. Délai diagnostique:

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

Dans notre étude, le délai moyen était de 10.2 mois, ce retard de consultation peut être expliqué par l'évolution discrète de la maladie au stade précoce, l'automédication, la difficulté d'accès aux structures médicales spécialisées et aux examens radiologiques et endoscopiques.

1.2. Signes fonctionnels :

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

a. Les douleurs épigastriques :

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

b. L'ictère :

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

c. Le syndrome cachectique :

Il est particulièrement fréquent dans le cancer du pancréas. Il est responsable d'une altération rapide de l'état général. Le cancer du pancréas est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé chez un patient dont l'état général se dégrade rapidement [1].

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

	O.Bouglouga (Togo) [66]	Said Ali (Mali) [67]	Asmaa (Fès) [68]	Notre série
Douleur abdominale	87	77.3	65.45	79.6
AEG	97	81.8	72.7	64.1
Ictère	80	–	54.54	52.8

Dans notre série, l'altération de l'état général a été notée dans 64.1% des cas, les épigastralgies dans 62.6 %, et l'ictère dans 52.8 % des cas, constituant ainsi les signes fonctionnels les plus représentés, ce qui concorde avec les données des autres séries déjà mentionnées.

1.3. Signes physiques:

A l'examen clinique, 77.4 % des cas avaient un bon état général avec un OMS de (0,1 et 2) alors que 22.5 % des cas avaient un mauvais état général (un OMS >3)

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

	Said Ali (Mali) [67]	PIERRE SINALE SODIO (Bamaco)[69]	Asmaa (Fès) [68]	Notre série
Douleur à la palpation	–	–	76.36	73.94
Ictère	81.8	61.5	54.54	33.80
Masse épigastrique	63.6	61.5	27.7	8.45
Hépatomégalie	59.1	19.2	20.0	5.63

2. paraclinique :

2.1. L'examen biologique:

a. Les explorations Standards :

En cas de tumeur céphalique, il existe très souvent une choléstase : élévation de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines et de cholestérol, des 5' nucleotidases et des gamma-GT.

Les transaminases sont normales ou très peu élevées, et le taux de prothrombine est abaissé.

Les enzymes pancréatiques sont normales ou modérément élevées sauf en cas de pancréatite associée.

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

Une hyperglycémie est fréquente, Une hypercalcémie par lyse osseuse secondaire à des mécanismes paranéoplasiques peut se rencontrer ainsi que des sécrétions hormonales ectopiques notamment GH (Growth hormone) et ACTH (Adenocortitrophic hormone). [70.71.72]

En cas de cancer corporéo-caudal, les examens biologiques le plus souvent non pathologiques n'ont aucune spécificité. [72]

Dans notre étude 19.01% des cas étaient anémiques, et 59.86% des cas ont présenté une hyper-bilirubinémie, un syndrome inflammatoire dans 23.24% des cas, hyperlipasémie chez 21.83%, hyperglycémie chez 16.20% et hypoprotidémie chez 4.93% des cas.

b. les marqueurs tumoraux :

Le marqueur tumoral le plus couramment utilisé pour les adénocarcinomes canauxaires pancréatiques est l'antigène CA19-9, qui est exprimé dans les maladies pancréatiques et hépatobiliaires.

Chez les patients symptomatiques, il peut aider à confirmer le diagnostic et à prédire le pronostic et la récurrence après la résection. [73]

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

L'antigène CA19-9 a une sensibilité limitée de 50 % à 75 % et une spécificité de 80 % à 85% ; il ne peut faire la distinction entre le cancer et la pancréatite chronique et éventuellement d'autres états pathologiques avec inflammation chronique. [74]

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), est une protéine présente chez le fœtus et son expression augmente en cas de dédifférenciation cellulaire (en particulier lors de certains cancers). L'ACE est élevé dans 60-70% des cas de cancers pancréatiques avec un taux sérique qui

est supérieur à 2.5 ng/ml. Il n'a pas de valeur diagnostique car son dosage est en effet peu sensible et non spécifique, mais il présente un intérêt dans la surveillance. [70]

La sensibilité de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est de 25 à 60% mais sa spécificité est très faible. [69]

Dans notre série 57.04% des cas ont bénéficié d'un dosage du CA19.9 qui était augmenté chez 50% des cas. L'ACE, réalisé chez 40.14% des cas, était élevé chez 23.23% des cas.

2.2. Bilan radiologique :

a. Echographie abdominal :

C'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 hypodense pancréatique visible de manière inconstante. Elle n'est pas sensible pour les tumeurs pancréatiques de moins de 15 mm. Elle visualise parfaitement les métastases hépatiques. [72]

L'adénocarcinome pancréatique apparaît typiquement comme une masse hypoéchogène aux frontières mal délimitées, responsable de la dilatation des canaux biliaires et/ou pancréatiques. La sensibilité de l'échographie pour la détection du cancer du pancréas varie entre 50 et 90 % selon la taille et le siège de la tumeur, l'expérience de l'opérateur et les conditions d'examen. [75]

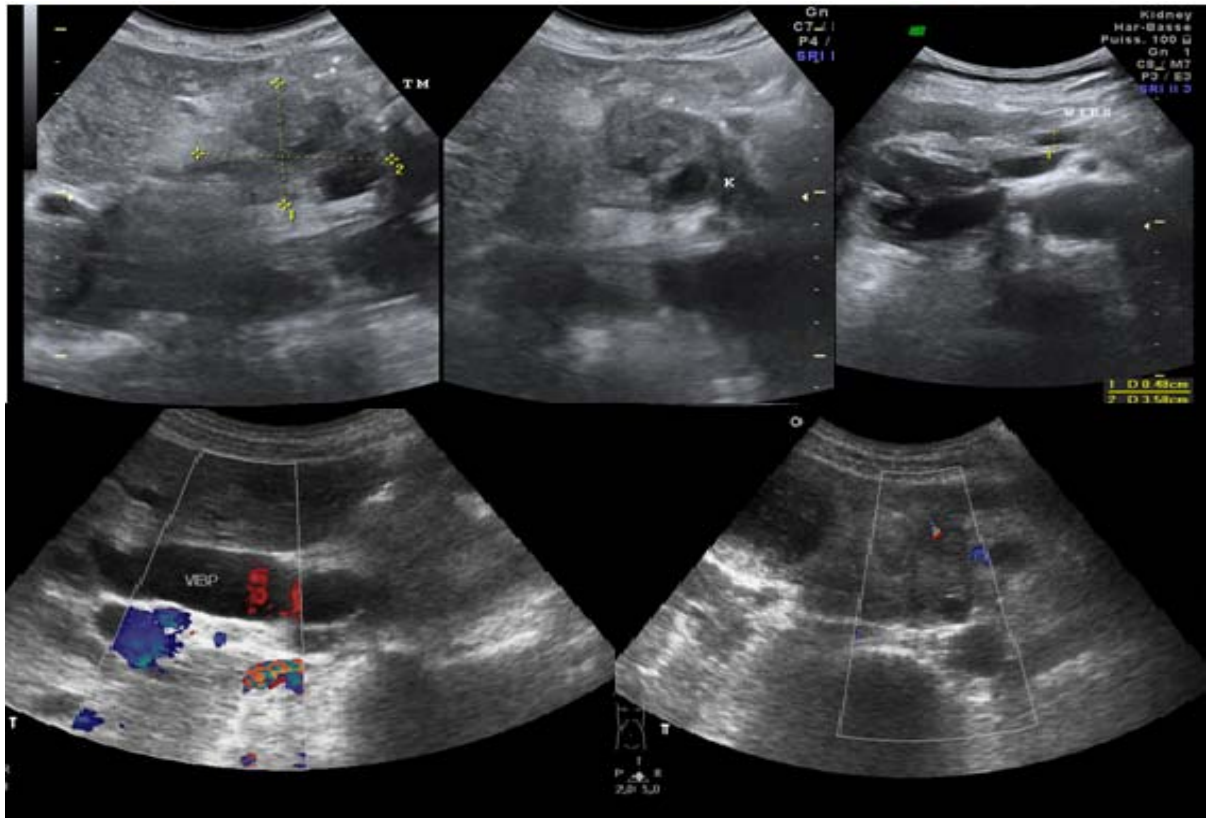


Figure 42 : Masse tumorale de la tête du pancréas, de contours bosselés, d'échostructure hypoéchogène, peu vascularisée, responsable d'une dilatation bicanalaire et des VBIH : ADK de la tête du pancréas (cas de service de radiologie Ibn Tofail)

Dans notre étude, elle a été réalisée dans 67.6 % des cas et a décrit une lésion tumorale en faveur de la malignité chez 62 % des cas.

b. Examen tomодensitométrique :

C'est un examen essentiel dans le bilan diagnostique des cancers du pancréas et est, avec l'échoendoscopie, l'examen de référence dans le bilan d'extension.

Il visualise le plus souvent la tumeur sous l'aspect d'une masse hypodense ; plus rarement le cancer est iso-intense au parenchyme pancréatique normal et difficile à détecter. La dilatation bicanalaire du canal de Wirsung et du cholédoque lorsque la tumeur est de siège céphalique est très évocatrice du diagnostic. En amont de la tumeur, le pancréas est souvent atrophique. Il peut s'y associer des images kystiques liées à une pancréatite d'amont. [72]

L'examen tomodensitométrique n'est cependant pas suffisamment sensible pour diagnostiquer les tumeurs de moins de 10 mm. Il est supérieur à l'échoendoscopie pour le bilan des grosses tumeurs (plus de 2–3 cm). L'envahissement artériel et veineux est diagnostiqué avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 80 à 91 % et de 89 à 100 % [76].

L'examen a une excellente sensibilité pour diagnostiquer les métastases hépatiques, couplé dans le même temps avec un examen tomodensitométrique du thorax à la recherche de métastases pulmonaires, mais est moins sensible que l'échoendoscopie pour le diagnostic de carcinose péritonéale. [72]

Dans notre étude 92.9 % des cas ont bénéficié d'un examen tomodensitométrique thoraco–abdomino–pelvien, qui a confirmé la présence de tumeur pancréatique et a précisé sa taille, son siège et ses rapports ainsi que la présence ou non de métastases.

c. Imagerie par résonance magnétique :

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

La bili-IRM et la wirsung-IRM donnent cependant une excellente visualisation de la voie biliaire principale et du canal de Wirsung et visualise la dilatation bicanalaire très évocatrice du diagnostic.

Cependant, dans le cas du cancer du pancréas, l'indication d'une cartographie précise est limitée. De plus, la comparaison des examens répétés chez les malades soumis à une chimiothérapie est moins aisée qu'avec l'examen tomodensitométrique. [72]

Dans notre série, elle a été réalisée chez 24.6% des cas et a décrit une masse tumorale suspecte de malignité chez 23.9% des cas.

d. Écho-endoscopie bilio-pancréatique :

Elle est très performante pour le bilan des tumeurs de moins de 3 cm de diamètre et est supérieure à l'examen tomodensitométrique alors que c'est l'inverse pour les grosses tumeurs.

Sa précision diagnostique est élevée pour l'envahissement artériel et surtout veineux. Elle détecte mieux l'envahissement de la veine porte que l'examen tomodensitométrique, mais un peu moins bien l'atteinte de la veine mésentérique supérieure.

Deux signes cardinaux traduisent l'envahissement vasculaire, l'occlusion des vaisseaux avec la présence de voies de dérivation et le bourgeon endoluminal. La perte de l'interface entre la tumeur et le vaisseau pouvant traduire l'inflammation est peu spécifique de l'envahissement tumoral.

Elle est supérieure à l'examen tomodensitométrique pour l'envahissement ganglionnaire, bien que le diagnostic entre ganglions inflammatoires et tumoraux reste difficile. Sa sensibilité est élevée pour le diagnostic de carcinose péritonéale.

Elle pourrait avoir un rôle après traitement néoadjuvant pour apprécier la résécabilité avant d'envisager une intervention à visée curative.

Enfin, elle permet une biopsie échoguidée. Elle a remplacé, dans cette indication, la ponction-biopsie réalisée par voie transcutanée sous examen tomodensitométrique. La rentabilité de la biopsie guidée sous échoendoscopie à l'aiguille fine s'est améliorée de façon importante ces dernières années.

Le risque d'essaimage tumoral sur le trajet de ponction et les complications sont faibles. Les cas de diagnostic difficile sont les cancers sur pancréatite chronique, les cancers infiltrant la glande pancréatique et les épisodes récents de pancréatite aiguë. Mais dans ce dernier cas, il est souhaitable de réaliser l'écho-endoscopie à distance de l'épisode de pancréatite aiguë. [72]

Dans notre étude elle a été réalisée chez 4.9% des cas et a montré dans tout les cas une lésion tumorale pancréatique en faveur de la malignité.

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

Elle visualise les tumeurs de plus de 10 mm de diamètre. Sa sensibilité pour le diagnostic varie selon les études ; elle est discrètement supérieure à l'examen tomodensitométrique dans certaines études [77], l'examen tomodensitométrique lui est supérieur dans le bilan d'extension.

Bien que le TEP scan visualise les métastases situées dans tous les territoires, il ne fait pas partie du bilan du cancer du pancréas. Il est surtout utilisé en cas de suspicion de récurrence après

exérèse chirurgicale de la tumeur et pourrait, chez des patients sélectionnés, être utilisé pour faire le diagnostic différentiel entre cancer et pancréatite chronique.

Dans notre étude, il a été réalisé chez 0.7% des cas (un seul malade vu la non disponibilité de cet examen ainsi que le coût élevé et surtout la sensibilité des autres examens qui ont orienté le diagnostic) et a montré des adénopathies cervicale basse retro-claviculaire gauche, médiastinales et abdominales et une atteinte médullaire.

f. Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE)

Elle n'est pas utilisée à but diagnostique mais thérapeutique. Avant la pose d'une prothèse biliaire, elle visualise la sténose bicanalaire avec la dilatation des deux canaux biliaire et pancréatique en amont de la tumeur avec un stop complet au niveau de la voie biliaire au-dessus de la tête du pancréas. [72]

Elle n'a pas été réalisée dans notre étude.

2.3. siège de la tumeur :

Environ 60% à 70% des adénocarcinomes pancréatiques surviennent au niveau de la tête du pancréas le reste étant trouvé au niveau du corps (15%) et la queue (15%). [78]

Dans notre étude, le siège de la tumeur était principalement au niveau de la tête dans 71.1%, 28.9% au niveau du corps, 15.5% au niveau de l'isthme et 10.6% au niveau de la queue , ce qui concorde avec les données de la littérature.

Tableau XX: siège de la tumeur selon différente séries

Siege de la tumeur	O.Bouglouga et al [66]	Said ali [67]	Notre étude
Tête du pancréas	92%	94,7%	71.1%
Corps du pancréas	–	5.3%	28.9%
Queue du pancréas	8%		10.6%

3. diagnostic histologique :

En l'absence de métastases et d'envahissement artériel patent chez un patient opérable, l'exérèse chirurgicale est proposée après une échoendoscopie. En cas de contre-indication à une chirurgie d'exérèse, avant de débiter une chimiothérapie associée ou non à une radiothérapie, il faut une preuve histologique de l'adénocarcinome.

La certitude histologique est obtenue par la méthode la plus simple : biopsie échoguidée des métastases hépatiques ou en cas de cancer de la tête du pancréas localement évolué non métastasé, biopsie de la tumeur pancréatique sous échoendoscopie, qui a supplanté dans cette localisation la biopsie sous examen tomодensitométrie.

Lorsque le cancer est situé au niveau du corps ou de la queue du pancréas, la preuve histologique est obtenue par une biopsie faite sous échographie ou sous examen tomодensitométrie.

Lorsqu'il y a indication à réaliser une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique, la preuve du cancer peut être apportée par une cytologie positive recueillie par brossage.

Lorsque le patient est opérable, il n'est pas nécessaire d'obtenir une certitude histologique en préopératoire, sauf si on envisage d'inclure le patient dans un essai thérapeutique néoadjuvant préopératoire.

Dans la majorité des cas, la confirmation histologique est apportée sur la pièce d'exérèse de la tumeur ou en cas de carcinose péritonéale découverte en peropératoire sur les biopsies des nodules. [72]

La cytoponction à l'aiguille fine (par voie percutanée sous guidage échographique ou TDM ou par voie transdigestive sous échoendoscopie) des lésions suspectes a une sensibilité de 70 à 90% et une spécificité de 100%. Les complications de cette technique sont rares : les disséminations sur le trajet de l'aiguille (exceptionnelle), la pancréatite aiguë, l'hémorragie et l'infection. Ce mode de prélèvement permet une étude cytologique et éventuellement anatomopathologique et montre des lésions décrites dans l'anatomopathologie. [79]

Dans notre étude, La biopsie était à l'origine de 82.4% des prélèvements analysés. L'origine de la biopsie était variable et même multiple.

Les biopsies réalisées étaient en majeure partie d'origine pancréatique 49.3%.

Les métastases hépatiques étaient la source de 26.8% des biopsies. Les adénopathies profondes 10.6%, Les nodules de carcinose 2.8%.

L'examen histologique a été réalisé sur pièce opératoire dans 21.12% des cas. Et la laparotomie exploratrice est réalisée une seule fois 0.7% des cas.

3.1. Macroscopie:

Le cancer du pancréas se présente sous forme d'une masse nodulaire, dure, blanc jaunâtre ou grisâtre, mal limitée, avec perte de lobulation du parenchyme pancréatique et de consistance pierreuse. [67]

3.2. Microscopie:

Dans les formes bien différenciées, on reconnaît des cellules cylindriques et mucosécrétantes et dans les formes indifférenciées, la polarité cellulaire et la production de mucus ont disparu. En effet les tumeurs épithéliales malignes les plus fréquentes sont les adénocarcinomes (90%) développés à partir des canaux pancréatiques et selon leur aspect microscopique, on décrit plusieurs variétés d'adénocarcinomes : Adénocarcinomes tubulo-acineux, adénocarcinomes mucineux, adénocarcinomes à cellules en bague à chaton et les cystadénocarcinomes mucosécrétants. [67]

3.3. Types histologiques :

Les cancers du pancréas exocrine sont essentiellement représentés par les adénocarcinomes canaux. Ils comprennent également d'autres variétés, beaucoup plus rares, de tumeurs épithéliales malignes, qui sont les cystadénocarcinomes séreux et mucineux, le carcinome intra canalaire papillaire mucineux, le carcinome à cellules acineuses, le pancréatoblastome, et le carcinome solide et pseudopapillaire [70, 71, 80].

a. Tumeurs épithéliales :

a.1. Adénocarcinome canalaire :

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

➤ **Adénocarcinome canalaire dans sa forme commune :**

La plupart des adénocarcinomes canaux sont bien à moyennement différenciés. Ils se caractérisent par une prolifération tumorale infiltrante faite de structures glandulaires imitant plus ou moins les canaux pancréatiques et enserrées dans un abondant stroma desmoplastique. Les adénocarcinomes bien différenciés sont constitués de glandes de grande et de moyenne taille parfois séparés par des canaux résiduels non tumoraux. Des structures cribriformes et pseudopapillaires peuvent s'observer. Les cellules tumorales sont cylindriques mucosécrétantes souvent claires. Le noyau nucléolé présente peu d'atypies. Les mitoses sont rares (5/ 10 champs x 40). Dans les adénocarcinomes moyennement différenciés, les glandes sont plus petites et les atypies sont plus marquées. Les mitoses sont estimées de 6– 10/ 10 champs x 40.

La mucosécrétion est irrégulière. Plus rares, les adénocarcinomes peu différenciés réalisent des glandes de très petite taille mêlées à des cordons, des travées et des massifs tumoraux. Des foyers malpighiens, fusiformes ou anaplasiques peuvent s'observer mais ne doivent pas dépasser 20% de la tumeur. Des foyers hémorragiques et nécrotiques sont observés. Les atypies nucléaires sont très marquées et les mitoses sont estimées à plus de 10/ 10 champs x 40 [81].

➤ **Variantes histologiques de l'adénocarcinome canalaire :**

– **Carcinome adénoquameux** (3– 4%): Il associe deux contingents glandulaire et épidermoïde.

Le contingent épidermoïde doit dépasser 30% de la tumeur.

- **Carcinome anaplasique sarcomatoïde** (2– 7%): 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 co-expression de la vimentine et de la cytokératine par les cellules tumorales.
- **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 [80,81].

➤ **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 [81,82].

➤ **Cytogénétique :**

Les anomalies génétiques observées dans les cancers du pancréas exocrine sont représentées en premier lieu par la mutation du codon 12 du gène K- ras apparaissant très tôt dans la cancérogenèse pancréatique compte tenu de sa détection dans les tumeurs borderlines. Une mutation des gènes suppresseurs de tumeurs (p53, p16/ MTS- 1 et DPC- 4/ SMAD4) est également décrite. Leur mutation aboutit à la perte de leur fonction inhibitrice sur la prolifération cellulaire ce qui contribue à la progression tumorale [70,83].

a.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. [84]

a.3. Cystadénocarcinome mucineux :

Il s'agit d'une tumeur volumineuse siégeant habituellement au niveau du corps et de la queue du pancréas. Elle est macroscopiquement kystique, multiloculaire, à contenu mucineux et limitée par une pseudocapsule fibreuse d'épaisseur variable. Histologiquement, la malignité est attestée par la présence de foyers d'infiltration du stroma. [85].

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

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 [70].

a.5. Carcinome à cellules acineuses :

Représente moins de 1% des tumeurs pancréatiques. Elle est faite histologiquement de cellules de type acineux relativement monomorphes au cytoplasme granulaire PAS positif [70].

a.6. Pancréatoblastome :

Tumeur rare de l'enfant faite de cellules blastiques uniformes d'agencement variable formant parfois des rosettes [71].

a.7. Tumeur solide et pseudopapillaire maligne :

Les critères de malignité sont représentés par l'engainement périnerveux, les embols vasculaires et l'infiltration par contiguïté des tissus de voisinage.

a.8. Autres tumeurs :

Le carcinome oncocyttaire, 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 [71,86].

b. Tumeurs non épithéliales :

b.1. Tumeurs conjonctives malignes:

Les tumeurs conjonctives malignes du pancréas sont exceptionnelles. Elles sont représentées par les leiomyosarcomes et les tumeurs stromales malignes [71,87].

b.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 pancréatiques ont été rapportés [80].

b.3. Tumeurs secondaires :

Les métastases pancréatiques sont l'apanage des tumeurs très évoluées et sont généralement de découverte autopsique. Elles peuvent être de nature épithéliale ou non épithéliale. Cet envahissement métastatique peut se faire par contiguïté (à partir de l'estomac, du foie, des surrénales et du rétropéritoine), par voie lymphatique ou par voie hématogène [80].

Les tumeurs du pancréas retrouvées dans notre étude, étaient en majeure partie des **adénocarcinomes** (96.5% des tumeurs). Ce qui concorde avec les données de la littérature.

Ces adénocarcinomes étaient répartis en adénocarcinomes moyennement différenciés (62%), adénocarcinomes peu différenciés (16.9%), adénocarcinomes bien différenciés (14.1%), adénocarcinomes moyennement à peu différenciés (0.7%) adénocarcinome mucineux (1.4%), adénocarcinome à cellules claires (0.7%), et adénocarcinomes de type acinaire (0.7%).

Les autres types histologiques notamment le carcinome indifférencié, le carcinome exocrine, les tumeurs pseudopapillaires et solides et le carcinome intracanalair papillaire représentaient respectivement 0.7% ,1.4%, 1.4%, 0.7%.

4. stadification :

La principale classification des adénocarcinomes pancréatiques repose sur la classification TNM. Il s'agit d'une classification internationale permettant de proposer une prise en charge adaptée et reproductible à chaque stade de la maladie, et de définir un pronostic [88,89]. Classification clinique TNM (8ème édition 2017) [90] (voir annexe)

Les tumeurs retrouvées dans notre étude étaient en majeure partie des stades IV : 61.3% des cas.

Les autres stades étaient moins fréquents : stade III dans 12.7% des cas, stade IIB chez 11.3%, stade IIA représente (14.1%) et IA dans un seul cas 0.7%.

Aucune tumeur n'a été classée IB dans notre étude.

5. Métastases:

L'adénocarcinome possède un tropisme important pour les gaines nerveuses au sein et au-delà de la glande, expliquant le fréquent envahissement de la graisse péripancréatique au stade de découverte. L'atteinte ganglionnaire à proximité ou à distance du pancréas est également précoce [91].

Les métastases extra-lymphatiques les plus fréquentes concernent le foie et le péritoine, le poumon étant l'organe extra-abdominal le plus souvent atteint [91].

Par ordre de fréquence, l'extension vasculaire arrive en tête (environ 40 %), suivie des métastases hépatiques (35 %) et péritonéales (15 %). [92,93]

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

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

Métastases viscérales : touchent fréquemment le foie, le péritoine, les poumons et l'os. [67]

Les localisations métastatiques du cancer du pancréas chez nos malades étaient principalement hépatique 49.3%, ganglionnaire 34.5%, pulmonaire 16.9%, carcinose péritonéale 6.3%, osseuse 4.2% et surrénalienne et ovarienne avec un pourcentage de 0.7% chacun.

III. Traitement :

1. Objectifs :

Les armes majeures du traitement des cancers utilisées contre le cancer du pancréas sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. En complément de ces traitements, il faut ajouter les techniques d'endoscopie digestive qui permettent de poser des prothèses. Le but du traitement du cancer du pancréas est d'obtenir la guérison. Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible pour permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie.

2. Moyens :

2.1. Chirurgie :

Le cancer du pancréas se caractérise par une gravité particulière et un pronostic extrêmement péjoratif sa résécabilité varie dans la littérature entre 15 et 30 % et seulement 10 à 20 % des patients bénéficient d'une résection à visée curative. Ce taux de résécabilité très bas est du au terrain, à l'expérience de l'équipe chirurgicale et surtout au stade avancé de la maladie. [70]

a. Critères d'opérabilité et de résécabilité

a.1. Contre-indications opératoires

Elles sont de deux ordres : la présence de métastases viscérales (hépatiques, péritonéales ou pulmonaires), compte tenu de la durée de survie qui est de 3 à 6 mois, contre-indique la chirurgie [94] une tumeur dont on prévoit la non-résécabilité est également une contre-indication à la chirurgie étant donné l'alternative possible au traitement chirurgical de dérivation biliaire et/ou digestive qu'est la pose de prothèses biliaire et/ou duodénale en cas de nécessité.

Une prévision de mortalité élevée du fait de comorbidités et un âge physiologique avancé sont des contre-indications à la chirurgie. Le bon sens prime. Pour les malades correctement sélectionnés, la mortalité n'est pas différente chez les malades de moins et de plus de 70 ans. En revanche, chez les malades non sélectionnés, la mortalité est très supérieure après 70 ans (16,6 %) par comparaison à un âge inférieur à 60 ans (6,1 %) [95].

a.2. Bilan de résécabilité :

– Locorégional : Une infiltration postérieure (lame rétroportale, adventice aortique) qui est parfois possible de suspecter cliniquement lorsque les douleurs sont strictement dorsales ou abdominales avec des irradiations dorsales ne permet pas une exérèse curative. [96]

– vasculaire :

❖ Arériel : une sténose ou une invasion circonférentielle des artères cœliaque, hépatique ou mésentérique supérieure sont des contre-indications à une chirurgie curatrice. L'invasion de l'artère gastroduodénale n'est pas une contre-indication absolue à la résection de la tumeur. Lorsque la tumeur est de siège corporéocaudale, l'artère splénique peut être envahie par la tumeur. Cet envahissement artériel n'est pas une contre-indication formelle à la chirurgie d'exérèse.

❖ Veineux : Suggèrent la non-résécabilité de la tumeur un envahissement de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte sur plus de 2 cm de manière circonférentielle, un thrombus intraveineux ou une invasion du mésocôlon

transverse. En revanche, lorsque l'envahissement est moins important et lorsqu'il n'existe pas de circulation collatérale, la chirurgie est possible avec reconstitution veineuse. Dans les cas de cancer du pancréas ayant une résécabilité limite, celle-ci doit être réévaluée après traitement néoadjuvant.

- Ganglionnaire : L'envahissement des ganglions à distance de la tumeur (cœliaque, mésentérique supérieur, hépatique) est une contre indication à l'exérèse chirurgicale. La résection est possible lorsque les ganglions envahis sont dans le champ de résection de la tumeur. La difficulté est d'ordre sémiologique : distinguer avec certitude des ganglions inflammatoires et tumoraux.
- Cœlioscopique : Lorsqu'une intervention à visée curative est décidée, le chirurgien peut faire précéder la laparotomie par une cœlioscopie, qui permet de déceler les métastases difficiles à visualiser par les autres examens d'imagerie et en particulier les petits nodules de carcinose péritonéale. Cet examen a l'avantage d'éviter une laparotomie inutile. Il établit de manière supplémentaire le diagnostic de non-résécabilité dans 10 % à 13 % des cas.
- Examen histologique de la pièce de résection : Le compte-rendu anatomopathologique doit être standardisé. Le nombre de ganglions examinés doit être ≥ 10 . L'étude des marges de résection est essentielle. Lorsque les marges de résection ne sont pas envahies, la résection est classée R0, et R1 lorsqu'elles sont envahies. Les marges étudiées sont les marges cholédociennes, gastriques et la tranche de section pancréatique. Si celle-ci est envahie à l'examen anatomopathologique extemporané, il faut recouper afin d'étendre la pancréatectomie jusqu'à ce que la marge soit non envahie.

L'envahissement de la marge pancréatique postérieure à laquelle s'ajoutent les marges vasculaires rétroveineuse et rétroartérielle doit également être précisé car il s'agit d'un facteur pronostique indépendant de survie et de récidence. [72]

Tableau XXI : Classification NCCN (National Comprehensive Cancer Network) des adénocarcinomes pancréatiques basée sur l'extension locorégionale [97]

	Tumeur résécable	Tumeur <i>borderline</i>	Tumeur non résécable
Veine porte Veine mésentérique supérieure	Conservation de l'interface grasseuse	Contact, déformation ou occlusion avec conformation anatomique permettant d'envisager une reconstruction vasculaire	Contact, déformation ou occlusion sans reconstruction vasculaire possible
Artère mésentérique supérieure	Conservation de l'interface grasseuse	Contact tumoral Inférieur à 180° de la circonférence	Contact tumoral supérieur à 180° de la circonférence
Artère gastroduodénale Artère hépatique	Conservation de l'interface grasseuse	Atteinte jusqu'à l'artère hépatique sur un court segment sans extension au tronc coeliaque	Atteinte longue ou extension au tronc coeliaque
Tronc coeliaque Aorte Veine cave inférieure Autres	Conservation de l'interface grasseuse	Conservation de l'interface grasseuse	Atteinte vasculaire Adénopathies N2 métastases

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

- **Non résécables** : Aucune chirurgie dans le but curatif n'a été réalisée dans 78.9% des cas.
- **Borderline** : chez les malades ayant des tumeurs dites borderline 5.6%, une réévaluation de la résécabilité tumorale était nécessaire après un traitement néoadjuvant ; 2.8% ont été reclassés en malades ayant des tumeurs résécables.
- **Résécables** : ce groupe rassemble des patients ayant des tumeurs d'emblée résécables 18.3% et des patients ayant des tumeurs borderlines reclassées résécables après un traitement néoadjuvant 2.8%. **Tous ces patients étaient opérables.**

b. Chirurgies curatives :

En 1935, Whipple et al. [98] décrivaient la première excision radicale de la tête du pancréas. Les autres interventions proposées sont la pancréatectomie totale, la pancréatectomie régionale et la spléno pancréatectomie caudale ou gauche.

b.1. La duodénopancréatectomie céphalique (DPC) : ou Intervention de Whipple C'est l'intervention de base dans le cancer du pancréas céphalique. Il s'agit d'une

pancréatectomie droite avec section de l'isthme pancréatique en avant de l'axe mésentérique, résection gastrique distale, du pylore, du duodénum, de l'angle duodénojéjunal, de la vésicule biliaire et de la partie basse de la voie biliaire principale. Le rétablissement de la continuité est assuré par une anse jéjunale montée qui reconstitue la continuité biliaire, gastrique et pancréatique (anse en Y) [99].

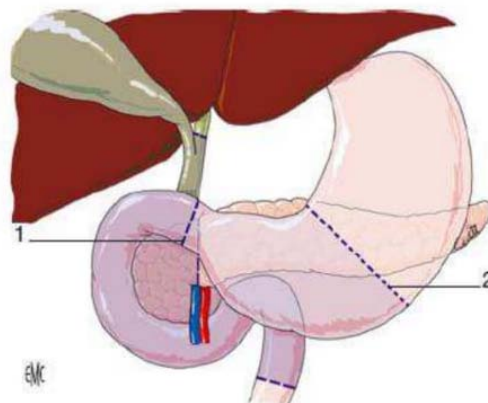


Figure 43 : duodénopancréatectomie céphalique : limites de résection en cas de conservation antropylorique (1) et en cas d'antrectomie (2).

Cette intervention est souvent difficile : la dissection est délicate, hémorragique et impose la réalisation de différentes anastomoses dont la pancréaticojéjunostomie, source potentielle de complications postopératoires.

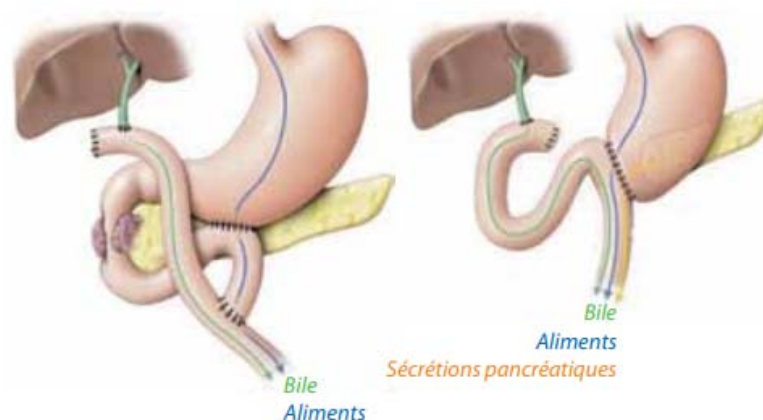


Figure 44 : Duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) avec anastomoses biliaire, digestive et pancréatique pour rétablir les circuits d'écoulement de la bile, des aliments et des sécrétions

pancréatiques [100]

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'AMS [101], cette marge doit être marquée à l'encre de Chine sur la pièce d'exérèse [102] et ne peut être étudiée que si le pancréas « rétrovasculaire » est réséqué en totalité.

L'examen de la MRP dans les séries récentes a révélé qu'elle était envahie dans 30 à 50 % des cas [103,104], cet envahissement divise la durée moyenne de survie par deux (10,6 contre 22,7 mois lorsque cette marge de résection est saine) [105]. 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.

➔ L'Abord premier de l'AMS :

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

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

Après un décollement du bloc duodénopancréatique, un curage interaortocave remontant jusqu'à l'abouchement de la veine rénale gauche est réalisé et envoyé pour examen extemporané. La présence d'un envahissement ganglionnaire à ce niveau constitue une contre-indication à l'exérèse.

En arrière de l'isthme du pancréas, l'AMS est repérée à son origine au bord supérieur de

la veine rénale gauche, disséquée et mise sur lacs. Au bord supérieur de la tête du pancréas, le pédicule hépatique est abordé après incision de la pars flaccida du petit épiploon. La voie biliaire est sectionnée au-dessus du confluent biliaire inférieur.

Cette dissection de l'AMS, combinée à celle du pédicule hépatique, permet de repérer aisément une artère hépatique droite née de l'AMS. Tous les tissus situés immédiatement à droite de l'AMS sont sectionnés du haut vers le bas, afin d'obtenir une exérèse complète de la lame rétropéritonéale. On réalise alors la section gastrique et jéjunale, suivie du décroissement duodénomésentérique. Puis, on libère le pancréas du bord droit de la veine porte et de la veine mésentérique supérieure en liant toutes les veinules qui s'y jettent. Le dernier geste de l'exérèse est la section de l'isthme pancréatique. [106]

De très nombreux procédés ont été décrits pour rétablir la continuité digestive. Le plus commun est celui de Child (1943) où sont successivement remis en circuit sur l'anse jéjunale, le pancréas, la voie biliaire et l'estomac. [69]

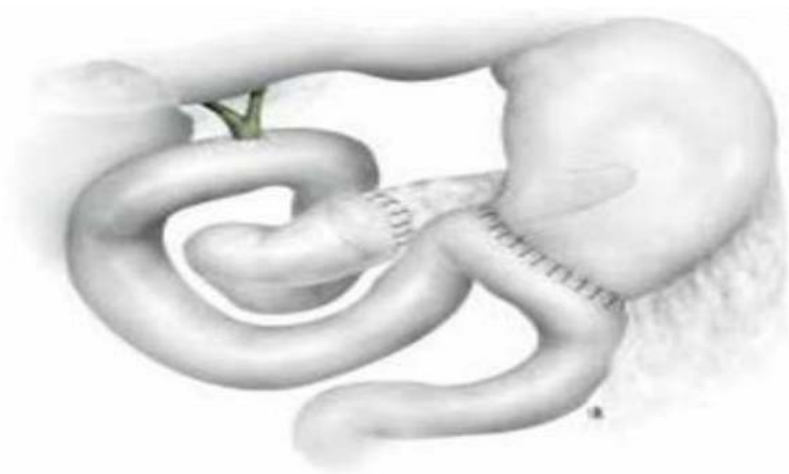


Figure 45: montage selon CHILD

➔ **Curage ganglionnaire :**

Le curage standard de la DPC emporte les ganglions juxtapancréatiques, alors que le curage extensif comprend les ganglions hépatiques, cœliaques, mésentériques supérieurs et pancréatiques. En 1999, Yeo et al ont comparé deux groupes de malades [107], les uns ont

bénéficié d'un curage standard, les autres d'un curage extensif, cette étude semble indiquer que la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu n'augmente pas la morbidité et la mortalité opératoires ni n'améliore la survie. Une méta-analyse récente de Michalski et al. [108] a confirmé l'absence de différence en matière de survie entre les deux techniques, avec une augmentation de la morbidité dans le groupe ayant bénéficié d'un curage étendu. Dans un essai italien [109], la survie des malades qui avaient des métastases ganglionnaires était meilleure après DPC étendu qu'après DPC standard.

Tableau XXII : Morbimortalité selon le type de curage [106]

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

b.2. Pancréatectomie totale :

La pancréatectomie totale reste donc réservée aux patients pour lesquels la tumeur affleure la limite de résection pancréatique des DPC et l'existence des foyers carcinomateux multiples [110].

la duodéno pancréatectomie totale (DPT) a l'avantage théorique, d'une part, d'éviter les problèmes du pancréas restant et, d'autre part, de traiter un cancer multicentrique qui a pu être estimé à 25 voire 30 % [111] ; cependant, l'étude de l'Association française de chirurgie avait suggéré que la mortalité était plus élevée après DPT qu'après DPC [112], de plus le diabète après DPT est plus difficile à gérer, et il est responsable de plusieurs décès à distance de l'intervention [113,114], pour cela la DPT pour tumeur de la tête du pancréas reste réservé aux :

- tumeurs intracanales papillaires et pancréatiques dégénérées ;
- tumeurs macroscopiquement multifocales ;
- tranche de section DPC envahie ;
- pancréas friable. [106]

b.3. La spléno-pancréatectomie caudale ou gauche :

Elle est proposée dans les localisations du corps et de la queue. Elle comporte une résection du corps et de la queue du pancréas, des vaisseaux spléniques et de la rate, et une suture de la tranche pancréatique au niveau de l'isthme. [67] les manifestations symptomatiques tardives expliquent la fréquence des tumeurs évoluées. La SPG est donc souvent palliative. [115]

Elle comprend les temps suivants :

- Section du ligament gastro-colique et ouverture de l'arrière cavité des épiploons
- Luxation de la rate de l'hypochondre gauche et décollement du mésogastre postérieur
- Extériorisation de la rate et exposition de la face postérieure du pancréas
- Ligature des vaisseaux spléniques à droite de la section pancréatique
- Section pancréatique et Suture de la tranche ou anastomose jéjunale. [70]

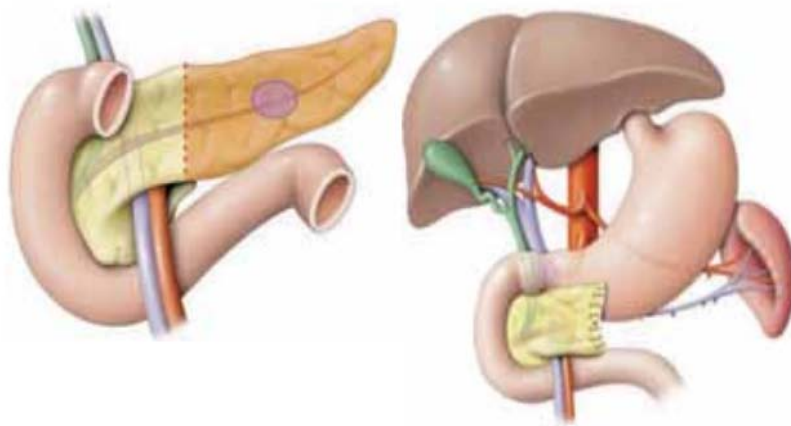


Figure 46 : Résection de la queue du pancréas (généralement associée à une ablation de la rate : spléno-pancréatectomie caudale) [100].

c. Chirurgies palliatives :

Elles sont réservées aux patients ayant une tumeur non résécable de la tête du pancréas. Elles sont ainsi destinées à supprimer la rétention biliaire et l'obstruction éventuelle du deuxième duodénum par la tumeur [99].

c.1. Dérivations biliaires : Elles sont pratiquées chez des malades ictériques dans le seul intérêt d'améliorer leur qualité de vie. Dans ce cadre on pourra réaliser une anastomose cholédocoduodénale si la tumeur envahit peu la voie biliaire ou si la survie est brève, et une anastomose cholédocojéjunale dans les autres cas [116].

c.2. Dérivations digestives : Au moment du diagnostic, 30 % à 50 % des patients présentent des nausées et/ou des vomissements évocateurs d'obstruction duodénale [117]. Celle-ci est préférentiellement traitée par une dérivation digestive, telle la gastro-jéjunostomie. Cette dernière permettra de court-circuiter la sténose duodénale ou antrale préexistante.

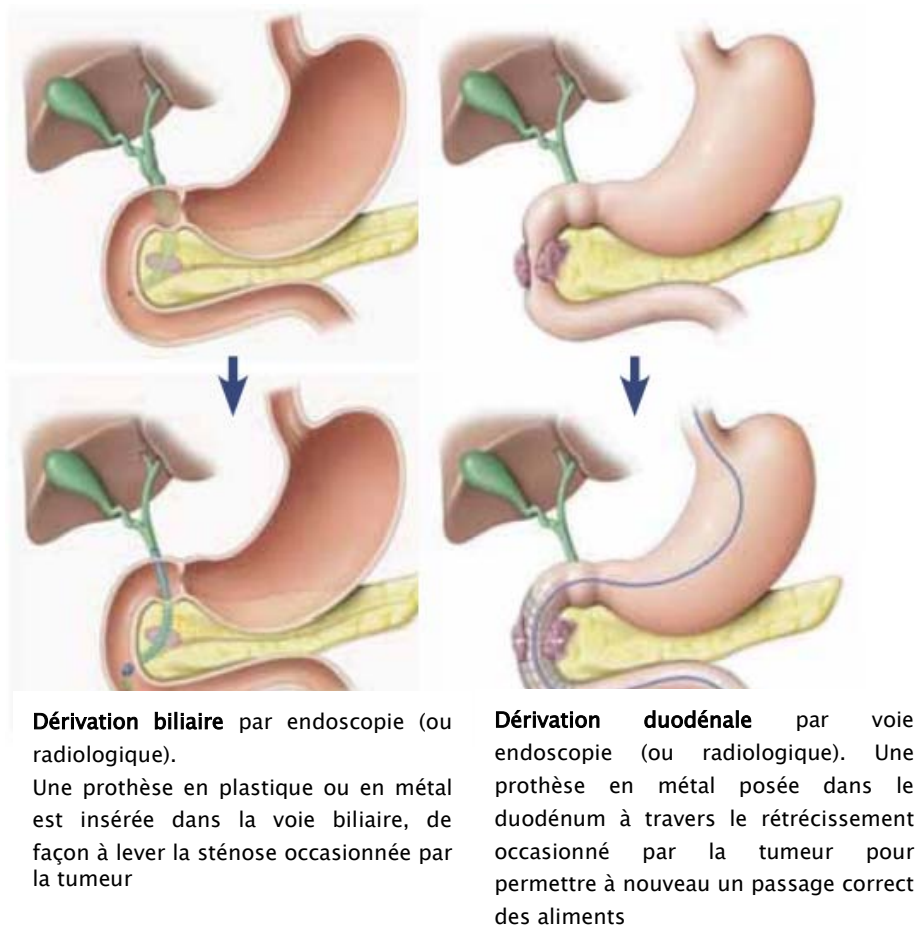


Figure 47 : dérivations biliaire et duodénale [100]

c.3. Double dérivation (DD) : Lorsque la chirurgie d'exérèse des tumeurs n'est pas possible la dérivation biliaire chirurgicale reste certe une option thérapeutique et il est alors discuté, en l'absence de signe de sténose digestive, l'utilité d'y associer une gastro-entérostomie ou autrement dit l'intérêt d'une double dérivation. En plus une sténose digestive est observée dans 15 à 30% des cas après une anastomose biliodigestive, raison de plus en faveur de la DD [99].

c.4. Splanchnicectomie : Si les dérivations bilio-digestives sont une alternative des tumeurs non résecables de la tête du pancréas, ce n'est pas le cas pour les localisations corporéo-caudales. En fait cette dernière limite les possibilités; tout au plus on peut réaliser une splanchnicectomie lorsque les nerfs sont accessibles. Ce geste pourra diminuer les manifestations douloureuses dont se plaignent les patients [118]. Il Consiste à une interruption de l'innervation splanchnique soit par section des nerfs à des niveaux différents de leurs trajets, soit par neurolyse chimique.

Dans notre série 52.1% ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Chez 21.1% la chirurgie était dans un but curatif : La DPC a été réalisée dans 20.4% des cas, la SPG dans 0.7% (un seul cas) et aucun cas de DPT, tandis que dans 31% des cas la chirurgie était palliative à type de : dérivation cholédoco-duodénale et cholécystectomie, dérivation duodéno-jéjunale, dérivation gastro-jéjunale et bilio-digestive, jéjunostomie d'alimentation, gastro-entéro-anastomose.

d. Traitement endoscopique :

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

La pose d'une prothèse biliaire ou d'une prothèse duodénale (on parle aussi de stent), permet de limiter l'apparition de complications, d'améliorer la qualité de vie et de poursuivre les traitements.

d.1. La prothèse duodénale :

➔ **But :**

- soulager les symptômes invalidants (prurit, ictère) ;
- rétablir les fonctions digestives et améliorer l'état général ;
- prévenir ou traiter les complications infectieuses [119].

➔ **Principe :**

Le traitement endoscopique des sténoses des voies biliaires repose sur l'utilisation de prothèses plastiques ou métalliques auto-expansibles mises en place au moment de la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) [120].

➔ **Types de prothèses :**

+ **Les prothèses en plastique :**

Les prothèses biliaires en plastique ont été utilisées depuis leur développement dans les années 1980 et sont maintenant commercialement disponible dans une grande variété de diamètres, Longueurs et formes (figure 48) [121].

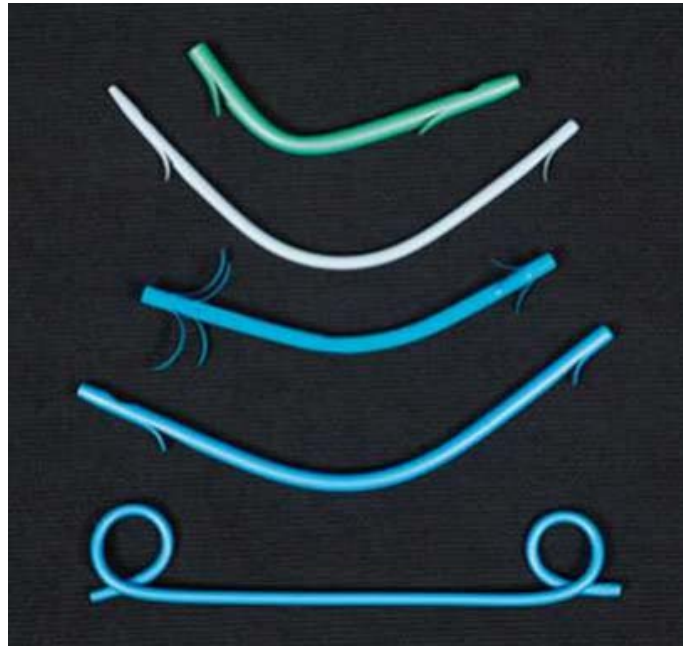


Figure 48 : les Différentes prothèses biliaires en plastique. Les prothèses en plastique sont disponibles dans une variété de diamètres, de longueurs et de motifs et peut être composée de matériaux différents [121].

Les avantages : Les Principaux avantages de l'utilisation de prothèses biliaire en plastique dans les obstructions biliaire maligne, c'est qu'ils sont efficaces, ont des coûts moins élevés et peuvent être retiré ou échangé [121].

Inconvénients : Les prothèses biliaires en plastique ont un inconvénient majeur: l'obstruction des prothèses par du sédiment biliaire, équivalent à la lithiase pigmentaire brune, est inéluctable et survient dans un délai médian d'environ 4 mois ; on estime à 30 % à 3 mois et 70 % à 6 mois le taux d'obstruction symptomatique des prothèses plastiques [122] Cet inconvénient a pour conséquence un taux élevé de ré-interventions endoscopiques pour remplacement des prothèses. Environ la moitié des patients avec obstruction biliaire maligne traitée avec de prothèse biliaire en plastique nécessitera un changement de prothèse [123].

+ Prothèses métalliques :

Les premières prothèses métalliques auto-extensibles ont été insérées par voie endoscopique en 1990. Le principe de ces endoprothèses est d'obtenir un calibre important après leur largage au niveau de la sténose biliaire [124].

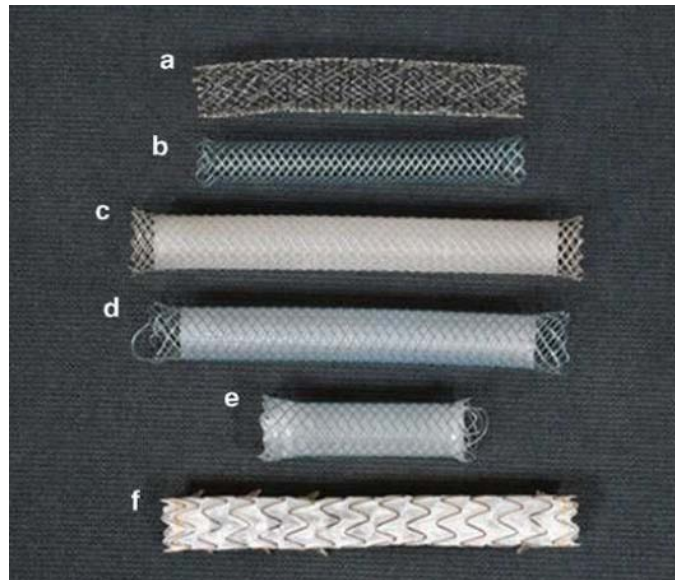


Figure 49: les prothèses biliaires métalliques existent sous divers métaux. (a) non couverte Zilver (Cook) (b) non couverte Wallflex (Boston Scientific) (c) Wallstent partiellement couverte (Boston Scientific) (d) partiellement couverte Wallflex (Boston Scientific) (e) pleinement couverte (Boston Scientific) (f) Entièrement couverte Viabil (ConMed) [121]

Avantage : [124] Le diamètre est leur atout principal. Le calibre interne obtenu après expansion est de l'ordre de 8 à 10 mm. Ces prothèses ont donc une durée de perméabilité significativement plus longue que celle des prothèses plastiques : environ de 6 à 9 mois.

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

Inconvénients [125]:

- Inextirpabilité une fois posée : l'indication doit être bien évaluée.
- Cout unitaire : très supérieur à celui des prothèses plastique (8 à 10 fois).
- Possibilité d'envahissement du treillis de la prothèse par la tumeur qui peut aussi la dépasser aux deux extrémités.
- Pour les prothèses métalliques couvertes, le film plastique semble favoriser très faiblement leur migration, et le risque de cholécystite en cas d'implantation basse de ce dernier [126].

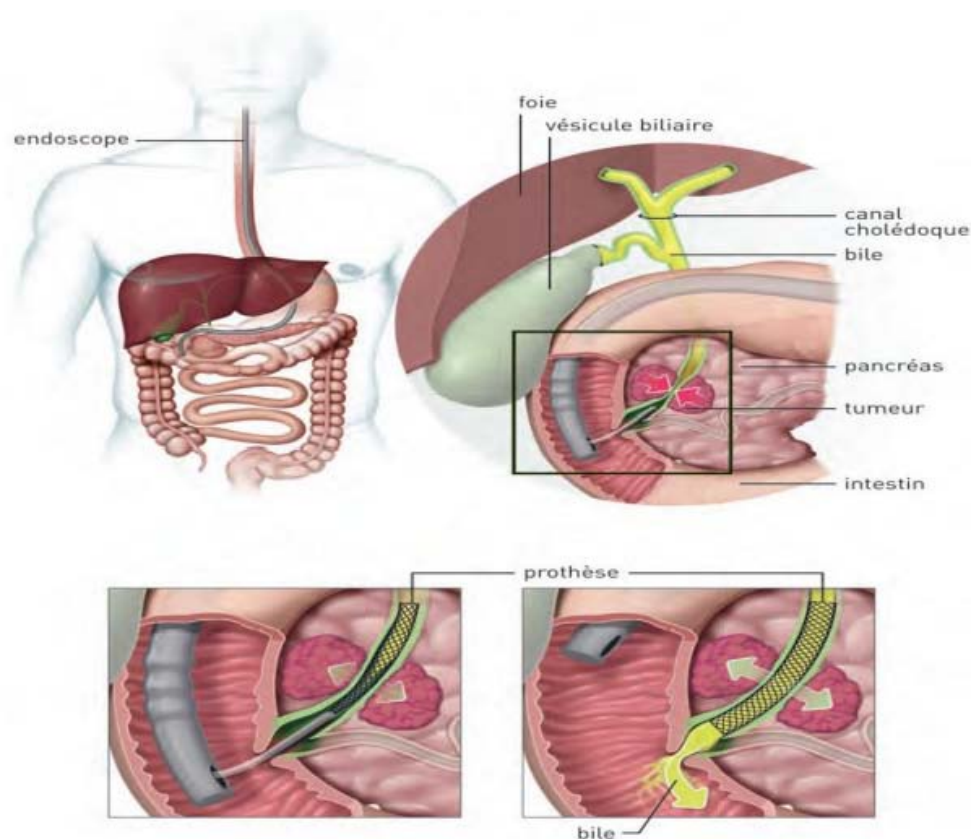


Figure 50 : La pose d'une prothèse biliaire.

➔ **Choix de prothèse :**

Le choix d'un appareillage par prothèse métallique ou plastique est souvent délicat. En effet, les données de la littérature ne permettent pas d'avoir une position tranchée, différents facteurs (espérance de vie [127,128], taille de la tumeur [129], cout-efficacité, La durée de survie attendue et la certitude diagnostique) peuvent influencer la décision, et il est fréquent que celle-ci ne puisse être prise qu'en cours de procédure endoscopique.

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

Dans le drainage palliatif, il n'est pas rentable d'utiliser les SEMS chez les patients avec une espérance de vie plus courte compte tenu de leurs couts par rapport aux prothèses en

plastique. De ce fait, L'utilisation de prothèse en plastique est préférable pour les patients qui ont une survie estimée à moins de 4 mois.

d.2. La prothèse duodénale :

Dans certaines situations, c'est le duodénum, qui est bloquée par la présence de la tumeur, ce qui empêche le transit de se faire correctement. L'intervention consiste alors à mettre en place une prothèse duodénale ; c'est un tuyau qui maintient ouvert l'intestin et permet le passage des aliments en provenance de l'estomac. Cette intervention s'effectue le plus souvent par endoscopie, comme pour une prothèse biliaire. [130]

d.3. Complications :

Par ordre de fréquence, les complications précoces sont représentées par l'infection, la pancréatite aigue, la perforation. L'angiocholite est principalement due à une insuffisance de drainage en cas de bile de stase épaisse ; liée au caractère prolongée de l'obstruction. La morbidité endoscopique est significativement plus faible que celle de la dérivation chirurgicale. Les complications tardives sont dominées par L'obstruction des prothèses, la cholécystite ou la migration observée dans 0,5 % de cas chacun. [130]

2.2. Chimiothérapie :

La chimiothérapie anticancéreuse va cibler l'ADN de façon directe ou indirecte en touchant le système enzymatique voire les deux [131]. Malheureusement, ce type de traitement n'atteint pas uniquement les cellules tumorales, dont une des caractéristiques est de se multiplier indéfiniment, mais aussi les cellules saines en cours de division ou avec un index mitotique élevé. C'est d'ailleurs ce qui explique l'apparition des effets indésirables [132].

La prise en charge initiale par chimiothérapie était basée sur l'utilisation du 5-Fluorouracile (5FU) et c'est en 1997 que la gemcitabine fait son entrée dans le traitement de l'adénocarcinome canalaire du pancréas (PDAC) à un stade avancé. L'étude réalisée à l'époque [133] comparait deux groupes randomisés, en simple aveugle, avec d'une part des patients

traités par 5FU et d'autre part traités par gemcitabine. Le protocole consistait à administrer une dose de 1000 mg/m^2 pendant 30 minutes hebdomadaire 6 semaines sur 7 puis 3 semaines sur 4. Cette étude a permis de montrer l'intérêt de cette molécule dans la chimiothérapie de l'adénocarcinome canalaire du pancréas à un stade avancé avec des bénéfices thérapeutiques chez 23,8 % contre 4,8 % dans le groupe traité par 5FU et un taux de survie à 12 mois de 18 % avec la gemcitabine contre 2% avec le 5FU.

Les études qui ont suivi associant la gemcitabine à d'autres traitements n'ont pas donné de résultats probants hormis les doublets gemcitabine-oxaliplatine en 2003 (protocole GEMOX) [134] et gemcitabine-capécitabine en 2007 [135]. En effet, une étude de 2008 [136] analyse 15 essais opposant la gemcitabine au couple gemcitabine-agent cytotoxique. Les résultats montrent que chez les patients avec un bon PS (ECOG 0-1 ou Indice de Karnofsky de 90 à 100 %) ont un bénéfice significatif en terme de survie des combinaisons gemcitabine-dérivé du platine ou gemcitabine-fluoropyrimidine.

L'association gemcitabine-erlotinib en 2007 [137] présente également une petite amélioration puisque la médiane de survie globale passe de 5,91 mois dans le groupe traité uniquement par gemcitabine à 6,24 mois. Cette association existe mais au vu d'un service médical jugé insuffisant, elle n'a pas reçu d'avis favorable à l'inscription des spécialités remboursables [134].

La gemcitabine constitue donc un premier progrès. Le deuxième progrès significatif étant lié au protocole FOLFIRINOX (oxaliplatine, leucovorine (LV) ou acide folinique, irinotécan et 5FU). En 2005, un essai de phase II [138] consistait en l'étude du taux de réponse, (proportion de malades dont la tumeur régresse ou n'évolue pas sous traitement [139]), et de la toxicité de l'association en première ligne chez les 47 patients inclus au stade métastatique de la maladie. Les résultats sont alors prometteurs avec un taux de réponse de 26 % dont 4 % de réponse complète. Il n'y a eu aucun décès toxique par contre des effets indésirables se sont manifestés avec notamment une neutropénie (neutropénie fébrile chez deux patients). Cette étude a donné lieu à une phase III [140]. Celle-ci impliquait une cohorte de 342 patients au stade métastatique

avec un PS 0-1 et randomisés de façon à comparer l'association FOLFIRINOX au traitement de référence gemcitabine en monothérapie. La médiane de survie avec le protocole FOLFIRINOX est de 11,1 mois contre 6,8 mois dans le groupe traité par gemcitabine. Il y a donc un avantage de survie certain mais il existe une toxicité supérieure.

Aujourd'hui, le protocole FOLFIRINOX est un standard thérapeutique dans l'adénocarcinome canalaire du pancréas métastatique mais il est considéré comme agressif d'où la sélection des patients en fonction d'un PS 0-1 et d'une bilirubinémie inférieure à 1,5 fois la normale [141].

Ces résultats ont entraîné d'autres essais qui sont actuellement en cours. Citons par exemple l'étude PRODIGE 29 en phase III qui compare l'association FOLFIRINOX à la gemcitabine chez les patients ayant un adénocarcinome canalaire du pancréas localement avancé [142].

Un dernier progrès en 2013 représenté par le nab-paclitaxel marque l'évolution de la chimiothérapie classique dans le traitement du PDAC [143]. Le nab-paclitaxel est la combinaison du paclitaxel à de l'albumine en nanoparticule. Il agit en synergie avec la gemcitabine en améliorant la concentration intratumorale de cette dernière. Les sujets inclus dans cette étude de phase III étaient au stade métastatique de la maladie et leur indice de Karnofsky était supérieur ou égal à 70%. L'association nab-paclitaxel-gemcitabine est alors comparée à la gemcitabine seule. Les résultats montrent une augmentation du taux de survie avec 8,5 mois pour l'association versus 6,7 mois pour la gemcitabine seule. La survie sans progression et le taux de réponse ont également été améliorés.

La gemcitabine nécessite la présence du hENT1 (Human equilibrative nucleoside transporter), un transporteur intracellulaire. Sa présence améliore la réponse à ce traitement.

Tableau XXIII: Mécanismes d'action et effets indésirables principaux des différents traitements de chimiothérapie classique utilisée dans l'adénocarcinome canalaire du pancréas [144]

MOLECULE	FAMILLE	MECANISME D'ACTION	EFFETS INDESIRABLES PRINCIPAUX
5FU	Antimétabolite (antipyrimidine)	– Métabolisation en FdUMP* □ inhibition de la thymidilate synthase □ blocage de la méthylation de l'uracile en thymine □ Blocage de la synthèse d'ADN. – Triphosphorylation en FUTP** et incorporé dans les ARN □ ARN inefficace.	Diarrhée + + +, toxicité cardiaque, érythème palmo-plantaire, leucopénie et thrombopénie, nausées, vomissements.
LV ou Acide Folinique	Médicament détoxifiant dans le cadre d'un traitement cytotoxique	Mélange racémique. Métabolite actif de l'acide folique, il potentialise l'action du 5FU.	Sécheresse de la peau, érythème.
Gemcitabine	Antimétabolite (antipyrimidine)	Métabolisation par une nucléoside kinase en nucléoside di- et triphosphate actifs qui entraînent l'inhibition de la synthèse d'ADN □ apoptose cellulaire.	Toxicité hématologique, dyspnée, nausées, vomissements, augmentation du taux de transaminases, alopecie.
Oxaliplatine	Dérivé du platine	Fixation d'un atome de platine sur le N7 de la guanine (très nucléophile) □ formation de ponts inter- et intrabrin (formation d'un coude irréversible) □ inhibition de la transcription d'où apoptose.	Neuropathie sensorielle périphérique, ototoxicité, nausées, vomissements, diarrhée, toxicité hématologique.
Capécitabine	Antimétabolite (antipyrimidine)	Prodrogue du 5FU. La dernière métabolisation a lieu dans les tissus tumoraux.	Erythème palmoplantaire, nausée, diarrhée.
Erlotinib = Tarcéva®	Inhibiteur de thyrosine kinase	Puissant inhibiteur de l'EGFR*** □ apoptose cellulaire.	Eruption cutanée maculopapuleuse, diarrhée.
Irinotécan	Inhibiteur de Topoisomérase I	Inhibiteur de topoisomérase I □ coupures de l'ADN.	Diarrhée + + +, neutropénie, nausée, vomissement.
Nab-Paclitaxel = Abraxane®	Taxane	Inhibition de la dépolymérisation des microtubules et stimulation de leur polymérisation □ blocage de la réplication.	Anorexie, nausées, vomissements, neuropathies périphériques, myalgies.

* 5-fluorodésoxyuridine 5' - monophosphate / ** 5-fluorouridine 5' - triphosphate / *** Epidermal Growth Factor Receptor.

a. En situation métastatique : Cancer non résécable métastatique :

A propos du cancer du pancréas métastatique, c'est-à-dire lorsque la tumeur s'est propagée à d'autres organes, le patient subira dans la majeure partie du temps une intervention pour soulager les voies biliaires obstruées grâce à un stent. Lorsque c'est possible, il doit être inclus en priorité dans un essai clinique.

La prise en charge se fera en fonction de l'état du patient. S'il est bon, autrement dit, si le PS est de 0 ou 1 et si la bilirubinémie est inférieure à 1,5 fois la normale, un protocole FOLFIRINOX ou une association gemcitabine plus nab- paclitaxel sont mis en place. Pour un PS 2 et/ou une bilirubinémie supérieure à 1,5 fois la normale, le traitement sera constitué de gemcitabine en monothérapie mais si la bilirubinémie est inférieure alors elle est combinée au nab-paclitaxel. Les patients présentant un PS 3-4, avec des comorbidités importantes, l'espérance de vie est alors très courte et un traitement par gemcitabine n'est même pas envisageable. La prise en charge est palliative avec établissement d'un traitement symptomatique. [141]

La réponse au traitement est évaluée tous les 2 mois notamment à l'aide d'une comparaison de clichés obtenus par TDM. Si elle est inefficace, un traitement de deuxième ligne est discuté en fonction de l'état général du patient. Une combinaison de 5FU + LV avec l'oxaliplatine peut-être envisagée. Toutefois, les résultats d'une étude récente (NAPOLI, phase III) [148] montrent l'efficacité de l'irinotécan encapsulé sous forme de nanoliposome ou Nal-Iri combiné au 5FU + LV avec une survie globale de 6,1 mois versus 4,2 mois dans le bras 5FU + LV seuls. Lorsqu'il est disponible, ce médicament apparaît comme la meilleure option possible de traitement.

Dans notre étude 39.4% des cas ont reçu une chimiothérapie palliative de première ligne pour des tumeurs non résécables 35.71% des cas ont présenté une progression mais seulement 17.85% d'entre eux ont bénéficié d'une chimiothérapie de deuxième ligne.

Tableau XXIV: protocoles utilisés en première ligne. (Notre série)

Protocole	%
Folforinox	0.7
Folfox	1.4
Gemcitabine capecitabine	2.1
Gemcitabine	21.8
Gemox	13.4

Tableau XXV : protocoles utilisés en deuxième ligne. (Notre série)

Protocole	%
Folfiri	1.4
Folfox (xelox)	2.8
Gemcitabine capecitabine	1.4
Gemox	0.7
Xéloda	0.7

b. En situation localisée

b.1. Cancer résécable :

Dans le cas d'un adénocarcinome du pancréas de type résécable, le traitement le mieux adapté se compose d'une intervention chirurgicale et d'une chimiothérapie adjuvante.

Le type de chirurgie va dépendre de la localisation et de la taille de la tumeur. Elle n'est réalisée que dans moins de 20% des cas étant donné que seuls les patients présentant une forte probabilité de résection de type R0 sont sélectionnés.

4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical [149], une chimiothérapie est mise en route. Selon les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical oncology), elle comprend soit du 5FU + LV ou un traitement par gemcitabine. Ces recommandations sont basées sur trois études de phase III : ESPAC-1 [150], CONKO-001 [151] et ESPAC-3 [152] : [141].

L'étude ESPAC-1 a permis [150] de mettre en évidence l'intérêt d'une chimiothérapie à base de 5FU + LV (425 mg/m² de 5FU et 20 mg/m² de LV en intraveineux (IV) 5 jours consécutifs tous les mois pendant 6 mois). En effet, on ne relève pas de différence significative selon qu'il y ait une chimioradiothérapie ou pas (médiane de survie : 15,5 mois). Par contre, il existe un bénéfice de survie pour ce qui est de la chimiothérapie adjuvante (19,7 mois versus 14

mois pour le bras sans chimiothérapie).

Avec l'étude CONKO-001[151], les résultats montrent une augmentation de survie sans rechute en comparant deux groupes de patients ayant subi une résection de type R0 ou R1. La médiane de survie sans rechute chez les patients traités par gemcitabine (à J1, J8, et J15 suivi d'une semaine de repos, pendant 6 mois) est significativement supérieur par rapport au bras contrôle (respectivement 13,4 mois et 6,9 mois).

Par la suite, l'étude ESPAC-3 [152] compare les deux traitements :

- d'une part : bolus de LV en IV à 20 mg/m^2 suivi par un bolus de 5FU en IV à 425 mg/m^2 , 5 jours consécutifs tous les 28 jours pendant 6 mois.
- et d'autre part : gemcitabine, 1000 mg/m^2 en IV pendant 30 minutes par semaine, 3 semaines sur 4, pendant 6 mois.

Cet essai a conclu à une absence d'amélioration de la survie globale (médiane de survie pour les traitements 5FU + LV et gemcitabine sont respectivement de 23 et 23,6 mois).

Dans notre étude 20.4% des malades ont été traités par chirurgie, 1.4% ont reçu une radiothérapie adjuvante après chirurgie, et 7.04% ont reçu une chimiothérapie adjuvante à base de gemcitabine 70% des cas, capecitabine 20% et gemox 10%.

b.2. Cancer à la limite de résécabilité :

L'adénocarcinome du pancréas de type borderline (ou à la limite de la résécabilité) est caractérisé comme tel du fait de sa localisation uniquement dans le pancréas mais proche de vaisseaux sanguins ou lorsque les symptômes sont sévères indiquant la forte probabilité qu'une intervention chirurgicale ne pourra pas permettre une résection totale de la tumeur [153].

Selon les recommandations de l'ESMO, les patients doivent être prioritairement inclus dans des essais cliniques. Seulement, si cela s'avère impossible, une chimiothérapie néoadjuvante éventuellement suivie d'une radiochimiothérapie à base de capécitabine doit être mise en place [141].

D'après les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network®) la chimiothérapie néoadjuvante comprend soit un protocole de FOLFIRINOX ou une association de gemcitabine plus nab-paclitaxel. Ensuite, une exploration est réalisée en vue d'une résection de type R0. Si l'opération est impossible, le patient suivra les mêmes protocoles que ceux définis pour une tumeur localement avancée ou métastatique selon le cas. En revanche, si l'intervention est possible, le patient pourra par la suite soit intégrer un essai clinique si c'est réalisable, soit disposer d'une Chimiothérapie associée à une chimioradiothérapie ou d'une chimiothérapie seule [154] :

- Dans le premier cas, le patient recevra de la gemcitabine ou du 5FU plus LV ou du 5FU en perfusion continue. Cette chimiothérapie précède ou suit une chimioradiothérapie à base de fluoropyrimidine ou de gemcitabine [155].
- Dans le second cas, la chimiothérapie seule comprend de la gemcitabine ou du 5FU plus LV ou une perfusion continue de 5FU ou de la capécitabine [156].

Dans notre série 5.6% des cas avaient des tumeurs borderlines et ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante à base de : Gemcitabine en monothérapie utilisée chez 2.8%, une réponse partielle a été notée chez 1.4% des cas, une stabilité chez 0.7% et une progression chez 0.7% des cas.

Le Folforinox utilisé chez 1.4% des cas avec une stabilisation et une progression chez 0.7% des cas chacune.

La Gemcitabine en association avec l'Oxaliplatine (Gemox) utilisée chez 1.4% des cas avec régression de la tumeur ce qui a conduit à une réséction chirurgicale.

La thérapie ciblée : seulement deux cas ont été mis sous Erlotinib (Tarceva) 1.4% des cas cela est dû au coût élevé de ce traitement.

Les meilleurs soins de support ont été prescrits chez 51.4% des cas, exclusifs chez 42.2% et chez 9.1% après chimiothérapie palliative.

b.3. Cancer non résécable : Localement avancé :

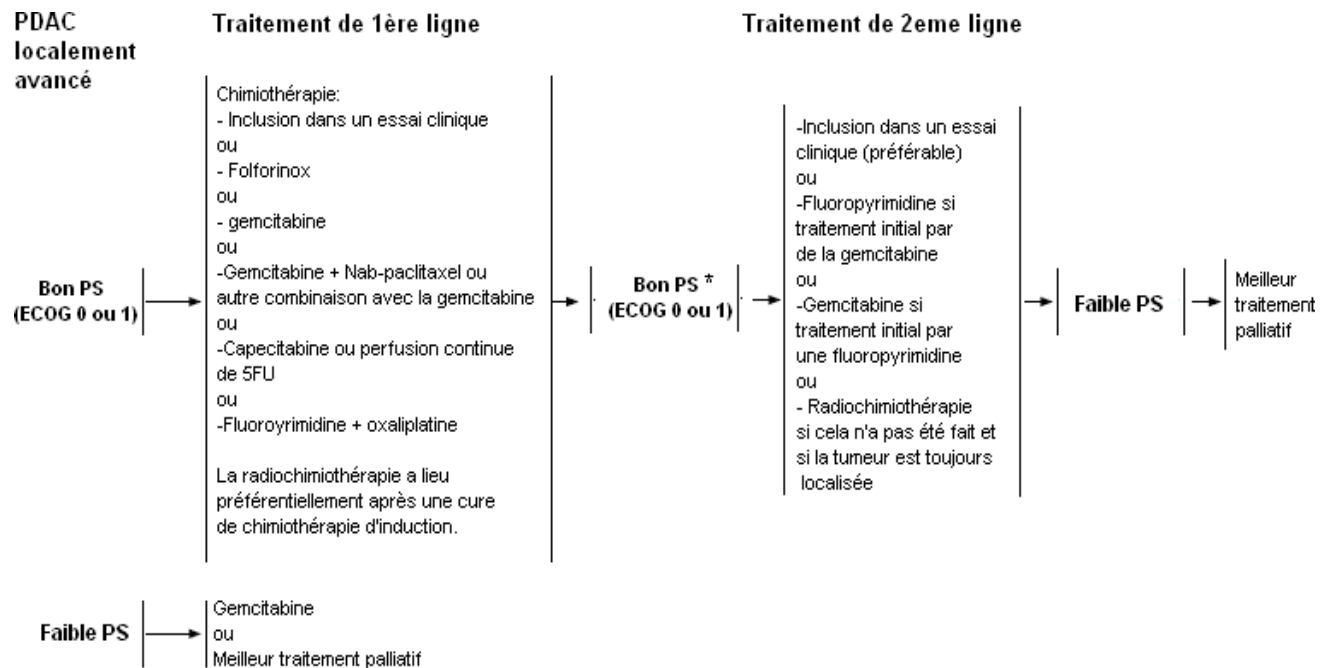
L'adénocarcinome du pancréas localement avancé se définit par sa propagation trop éloignée dans les vaisseaux sanguins proximaux mais sans présence de métastases. Le standard

thérapeutique proposé par l'ESMO consiste à traiter le patient par gemcitabine pendant 6 mois (posologie recommandée dans le Vidal : 1000 mg/m² en IV pendant 30 minutes à J1, J8 et J15 suivi d'une semaine de repos, 6 cycles) [141].

La radiochimiothérapie peut également être proposée chez une minorité de patients. Une étude de 2011 [145] montre un effet supérieur de la gemcitabine associée à la radiothérapie par rapport à la gemcitabine seule en termes de médiane de survie globale (respectivement 11,1 mois versus 9,2 mois). Aussi, une autre étude en 2013 [146] comparant l'utilisation de la gemcitabine ou de la capécitabine associée à une radiothérapie, après une chimiothérapie d'induction, suggère une supériorité de la capécitabine plus radiothérapie (médiane de survie globale de 15,2 mois contre 13,4 mois pour la gemcitabine plus radiothérapie). Toutefois, les patients randomisés présentaient certains critères indiquant une tumeur n'excédant pas 6 cm et un PS de 0 ou 1.

Les recommandations de la NCCN sont un peu plus exhaustives et précisent le type de traitement selon l'état du patient. Avec un PS 0 ou 1, un traitement de première ligne est proposé avec, en priorité, une inclusion dans un essai clinique sinon il sera proposé au patient une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie. Si le PS est toujours bon (PS 0 ou 1) et que la tumeur régresse suffisamment pour devenir résécable alors une intervention chirurgicale est mise place sinon un traitement de deuxième ligne est envisagé. Celui-ci comprend une chimiothérapie différente de celle appliquée en première ligne ou une radiochimiothérapie si elle n'a pas encore été réalisée. Dès lors que l'état du patient se dégrade, une prise en charge palliative est instaurée.

Si d'emblée le patient présente un mauvais PS, le standard gemcitabine est proposé auquel cas il sera accompagné en soins palliatifs [147].



* Les patients ayant une réponse significative au traitement initial peuvent prétendre à une résection chirurgicale.

Figure 51 : Recommandations de la NCCN 2015 pour la prise en charge du PDAC (adénocarcinome canalaire du pancréas) localement avancé [147].

2.3. Radiothérapie :

La radiothérapie repose sur l'utilisation de rayons X (ou autres particules). Le rayonnement émis s'apparente à celui d'une radiographie avec une dose plus élevée mais qui demeure indolore. La dose de rayonnement et les angles sont calculés par l'équipe thérapeutique avant que le traitement ne commence. Celui-ci se fait à raison de cinq jours par semaines pendant quelques minutes [157] durant cinq à six semaines [158]. Le nombre de séances peut être réduit grâce à l'utilisation de radiothérapie stéréotaxique de type cyberKnifeTM par exemple qui cible plus précisément la tumeur.

Cette catégorie de thérapie est utilisée dans plusieurs situations incluant les patients qui ont subi une intervention chirurgicale mais qui présentent un risque élevé de récurrence (résection de type R1). Elle permet d'accéder à l'intervention chirurgicale d'une tumeur à la limite de la résectabilité, de maladie localement avancée ou pour soulager la douleur au stade métastatique.

Il est important de noter que la radiothérapie administrée en amont de la chirurgie est

bénéfique car elle permet de retarder la mise en place d'une chimiothérapie après une chirurgie laissant ainsi le temps au patient de se rétablir après l'intervention.

En général, on l'associe à une chimiothérapie, on parle de radiochimiothérapie (ou chimioradiothérapie) car on améliore les effets du rayonnement. En outre, les doses utilisées sont plus faibles qu'en monothérapie.

A la suite de ce traitement, une fatigue, une réaction cutanée bénigne, des nausées et vomissements, des maux d'estomac et une diarrhée peuvent apparaître mais disparaissent pour la plupart quelques semaines après la fin du traitement [158].

a. Dans les formes localement avancées non résécables :

a.1. Radiochimiothérapie (RCT) versus Radiothérapie externe seule (RTE) :

Plusieurs essais randomisés et 2 méta- analyses ont confirmé la supériorité de la RCT sur la RTE dans les formes localement avancées des cancers du pancréas [159, 160, 161].

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 formes localement avancées des cancers du pancréas, sauf situation particulière.

a.2. 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 % ; $p < 0,02$) [159, 162, 163].

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 [164].

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 [165]. 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 formes localement avancés des cancers du pancréas (HR = 0,79 ; IC95 : 0,32– 1,95) [160].

a.3. 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 de formes localement avancés des cancers du pancréas 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 [159, 166].

Deux essais rétrospectifs ont étudié l'effet de la C– RCT dans les formes localement avancés des cancers du pancréas [167, 168].

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) [167]. Dans l'analyse finale, la survie sans progression (SSP) (10,8 versus 7,4 mois) et la SG (15 versus 11,7 mois) étaient significativement améliorées dans le bras C- RCT.

Le second essai a comparé une chimiothérapie d'induction (gemcitabine avec ou sans cisplatine) suivie d'une RCT à une RCT seule chez 323 patients [168]. 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 formes localement avancés du cancer du pancréas. 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 ; $p = 0,8$) [169]. 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; $p = 0,055$) [170].

Le contrôle local est un objectif important pour le traitement car il pourrait se traduire par une amélioration de la qualité de vie avec un contrôle de la douleur, une prévention de l'ictère ou de l'obstruction de la vidange gastrique. Des analyses sont en cours pour identifier un sous- groupe de patients qui pourrait potentiellement bénéficier d'une RCT après chimiothérapie d'induction.

b. Dans les formes localisés résécables :

L'association de radiothérapie et de chimiothérapie (RT- CT) avec du 5- FU n'est plus un standard thérapeutique en France, depuis la publication de l'essai ESPAC1 qui a montré que la RCT (5FU) était délétère et que la chimiothérapie seule par 5-FU et acide folinique (AF) selon le schéma de la Mayo améliorait significativement la survie globale (SG) (19,7 vs 14 mois ; $p = 0,0005$). Les résultats définitifs de l'essai et ne portant que sur les patients inclus dans le plan factoriel 2X2 (survie à 5 ans : 21 % dans le bras chimiothérapie vs 8 % dans le bras sans chimiothérapie, $p = 0,009$), confirment ce bénéfice [171,172].

c. Dans les formes métastatiques :

La radiothérapie a un intérêt uniquement palliatif dans les Cancers du pancréas 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 [173].

2.4. Thérapies ciblées :

Le seul traitement de thérapie ciblée existant à ce jour sur le marché est l'erlotinib (Tarcéva®) utilisé en association avec la gemcitabine, après évaluation du statut EGFR, dans le traitement du PDAC au stade métastatique. L'erlotinib appartient à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui inhibe la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR [174]. Un autre ITK, le géfitinib a également été testé en association à la gemcitabine donnant de bons résultats dans le traitement du cancer du pancréas avancé mais ne permet pas de conclure quant à l'efficacité du traitement car une identification moléculaire des patients répondeurs n'a pas encore été mise en évidence [175].

L'EGFR peut-être ciblé sur son domaine extracellulaire grâce au cétuximab, un anticorps monoclonal recombinant chimérique (IgG1). Un essai de phase III comparant le cétuximab plus gemcitabine à la gemcitabine en monothérapie a donné des résultats peu concluants (médianes de survies 6.3 mois et 5.9 mois respectivement) [176].

D'autres anti-EGFR comme le trastuzumab, le lapatinib, le nimotuzumab et l'afatinib ont été testés ou sont en cours d'évaluation.

Le trastuzumab, qui cible aussi HER2, n'a pas montré d'amélioration en combinaison avec la gemcitabine par rapport à cette dernière utilisée en monothérapie [177]. En revanche, l'association avec la capécitabine n'a donné aucuns résultats [178].

L'utilisation d'anticorps fait également partie de l'immunothérapie mais le parti a été pris ici de l'intégrer dans la classe des thérapies ciblées étant donné son mécanisme d'action.

Le lapatinib, anti-EGFR et anti-HER2, a été testé en phase II chez des patients gemcitabine-réfractaires en traitement de deuxième ligne métastatique [179]. Cette étude indique une alternative acceptable chez ces patients mais il est à noter que le nombre d'individus inclus était petit. Par ailleurs, un sous ensemble du groupe (6 patients sur 17) présentait un bénéfice clinique soutenant l'idée de rechercher des biomarqueurs prédictifs qui sélectionneraient les meilleurs répondeurs.

L'efficacité du nimotuzumab plus gemcitabine a été évalué au stade avancé (localement avancé et métastatique) montrant un profil de sécurité favorable et des résultats prometteurs [180].

Enfin, l'afatinib qui cible l'EGFR, HER2 et HER4 est évalué dans un essai qui recrute actuellement des patients pour une phase II (NCT01728818) testant l'association de ce traitement avec la gemcitabine contre la gemcitabine seule.

Les thérapies ciblées sont en principe mieux tolérées que les chimiothérapies classiques du fait de leur mécanismes d'action respectifs. Toutefois, l'utilisation de nouvelles molécules implique l'apparition de nouveaux effets indésirables. Les anti-EGFR seront ainsi responsables de rash cutanés sévères. Par ailleurs, les coûts de ces traitements peuvent s'avérer assez conséquents du fait du prix de l'innovation. Il est donc nécessaire de sélectionner les patients selon des biomarqueurs prédictifs de réponse [181].

2.5. Soins de support :

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

Ils comprennent le traitement :

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

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

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

Le bloc du plexus coélique guidé sous échoendoscopie chez les patients atteints de douleur liée au cancer du pancréas non résécable peut être discuté en cas de douleurs réfractaires ou mal contrôlées par les traitements antalgiques standard en alternative à la radiothérapie à visée antalgique. [2]

a. La douleur :

Le cancer du pancréas est le plus souvent découvert à un stade avancé de la maladie. Les patients ont alors des douleurs souvent intenses, un état de dénutrition et un contexte dépressif. Chez les patients opérés, la douleur peut influencer la survie [182]. Il y a donc une approche palliative importante à réaliser dans la prise en charge de ce cancer où la médiane de survie globale est voisine de cinq mois en cas de tumeur non résécable [183]. L'amélioration de la qualité de la vie par un meilleur contrôle de la symptomatologie douloureuse est importante chez la majorité des patients pour un laps de temps souvent court.

Cette douleur siège dans la région épigastrique, ombilicale et moins souvent dans les hypocondres. D'évolution continue, particulièrement intense, à type de crampes ou de torsions, elle est surtout caractérisée par ses irradiations dorsales souvent transfixiantes, par ses facteurs calmants (compression abdominale, antéflexion, position genu pectorale), et aussi par ses facteurs aggravants (repas, décubitus), en particulier dans les cancers de la tête du pancréas. Elle peut être isolée ou s'intégrer dans un tableau associant amaigrissement et ictère.

Deux mécanismes peuvent rendre compte de ces douleurs chroniques, à savoir l'obstruction canalaire et l'extension tumorale.

L'hyperpression ductulaire est liée à l'envahissement ou à la compression tumorale. L'effet favorable des désobstructions canales par prothèse ou anastomose paraît néanmoins limité sur la douleur [184].

Le deuxième mécanisme est l'infiltration néoplasique, inflammatoire ou fibreuse des plexus nerveux rétropancréatiques (plexus coeliaque essentiellement). Ce dernier mécanisme explique l'effet antalgique de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans ce type de douleur, ainsi que l'efficacité des infiltrations et de la destruction des plexus coeliaques et celle inconstante de la pancréatectomie chirurgicale.

La douleur surviendrait dans 90 % des cancers de la tête et dans 10 % des cas de cancers de la queue et du corps, mais dans ce cas, elle serait particulièrement intense [185,186]. La douleur peut être un indice prédictif d'évolution. En effet, l'existence d'une douleur précoce en préopératoire chez des patients ayant des lésions résécables laisse envisager un pronostic sombre en terme de récurrence de la maladie et en terme de survie [182, 187].

La mise en place d'un traitement antalgique adapté nécessite un diagnostic précis du mécanisme prédominant responsable des problèmes douloureux et une évaluation précise de l'intensité douloureuse. Dans la douleur du cancer du pancréas, il est nécessaire d'évoquer une souffrance psychologique associée. Les patients atteints de cancer du pancréas ont des troubles psychologiques significativement plus fréquents que les malades atteints d'autres types de cancer [188]. Pour documenter les caractéristiques de la douleur dans ses différentes dimensions et mesurer l'efficacité des thérapeutiques, des outils simples (échelles qualitatives et quantitatives) sont utilisés tels que l'échelle visuelle analogique (EVA), le questionnaire douleur de Saint-Antoine (QDSA), le questionnaire « qualité de vie » de l'EORTC [189]. Cette démarche d'évaluation et de diagnostic permet de dissocier ce qui revient à une souffrance psychique ou somatique et ainsi de mieux établir les indications thérapeutiques.

a.1. Les médicaments antalgiques :

La prescription médicamenteuse respecte le plus souvent la progression des trois paliers de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La première étape comporte l'utilisation des antalgiques par voie orale et à heure fixe. Le paracétamol et les AINS sont souvent associés. Les anti-inflammatoires commercialisés se différencient par leur puissance et leurs propriétés pharmacocinétiques. Des substances puissantes du groupe des acides arylacétiques (indométacine, diclofénac) ou des acides arylpropioniques (ibuprofène, kétoprofène) peuvent être utilisées dans cette indication. Les effets secondaires de ces médicaments prescrits, parfois au long cours, exposent non seulement aux problèmes gastro-intestinaux, mais aussi à une néphrotoxicité en particulier chez les sujets âgés et déshydratés. Ils sont néanmoins très performants dans ces douleurs pancréatiques et l'évaluation de leur efficacité peut aider à poser l'indication d'un bloc coeliaque [190]. Les produits du second palier (codéine, tramadol, dextropropoxyphène) sont ensuite utilisés et peuvent être associés aux AINS. Dans le cadre de douleurs plus sévères les opioïdes forts seront prescrits. La morphine est la plus fréquemment utilisée. Ses posologies sont diminuées par « effet d'épargne » morphinique des anti-inflammatoires quand ces derniers lui sont associés. Ses effets secondaires tels que la constipation sont alors réduits. La voie orale est suffisante chez la plupart des patients. La titration par autoanalésie contrôlée de la morphine (PCA intraveineuse) permet d'adapter et de trouver rapidement par conversion de dose des posologies efficaces orales dans les algies rebelles. L'apport récent des morphines orales à libération prolongée et du fentanyl par voie transdermique reste à évaluer. Ce dernier semble intéressant lorsque la voie orale devient inefficace ou impossible. Les voies sous-cutanées ou parentérales de la morphine au long cours peuvent être également proposées dans ces situations grâce aux pompes PCA ambulatoires. Le fentanyl par voie parentérale continue a été proposé récemment quand de fortes posologies d'autres morphiniques entraînent des effets secondaires délétères [191]. L'administration continue péridurale de morphiniques est également possible – pour certains auteurs, les effets secondaires peuvent en limiter les indications [192] – mais grâce aux sites implantables, elle

permet au patient de conserver une bonne autonomie. La méthadone peut permettre de traiter les douleurs de cancers évolués sans l'escalade de doses caractéristiques des opioïdes et avec une analgésie plus stable au cours du temps [193].

Les coantalgiques, comme les corticoïdes peuvent être d'un apport intéressant lors de phénomènes compressifs en améliorant l'appétit et l'état de vigilance du patient. L'utilisation de doses discontinues à posologies élevées est plutôt conseillée par rapport à l'administration de doses faibles mais prolongées. Par ailleurs, les traitements spécifiques de la douleur d'origine neuropathique ne sont efficaces que si une telle composante existe et a été mise en évidence par une analyse sémiologique fine de la douleur. Les antidépresseurs tricycliques (amitryptiline : Laroxyl®) peuvent permettre une action antalgique synergique, malgré leurs effets secondaires (somnolence, interaction médicamenteuse). Les anticonvulsivants (carbamazépine : Tégrétol®, clonazépam : Rivotril®) permettent également de contrôler les accès douloureux itératifs dans lesquels l'efficacité des morphiniques est modeste.

a.2. Les techniques de neurolyse :

Les neurectomies chirurgicales ou les neurolyses chimiques peuvent interrompre les messages et ainsi atténuer les phénomènes douloureux d'origine pancréatique. Le mécanisme responsable du soulagement de la douleur peut être en rapport avec l'interruption des fibres nociceptives afférentes qui accompagnent les nerfs du système nerveux autonome ou être lié à l'interruption des fibres efférentes sympathiques et à l'altération des systèmes de contrôle réflexe, ce qui modifierait le traitement des informations nociceptives. Il existe de nombreuses techniques d'interruption des fibres nociceptives afférentes.

+ Les techniques par voie percutanée :

Les blocs des nerfs splanchniques et du plexus coeliaque : Les effets antalgiques peuvent durer de deux à quatre mois. Il est difficile d'affirmer aujourd'hui qu'une technique permet des résultats supérieurs aux autres. Une méta-analyse de 1995 comprenant 1 145 malades et analysant 59 articles a mis en évidence que la voie postérieure était la plus fréquemment

pratiquée [194]. Le contrôle de la douleur était jugé satisfaisant chez 89 % des patients dans les 15 premiers jours et une analgésie persistante chez 70 à 90 % d'entre eux jusqu'au décès. Par rapport aux traitements médicamenteux conventionnels, une étude récente, prospective, randomisée à double insu a souligné le bénéfice immédiat du bloc coeliaque sur le soulagement de la douleur mais sans différence significative avec le temps [195]. Ce travail, portant sur 24 patients avec des lésions pancréatiques non résecables, indique un taux d'effets secondaires et une consommation d'antalgiques moindre chez les patients traités par un bloc neurolytique. Cette modalité de traitement combiné incluant bloc et antalgiques permettrait donc de ralentir la dégradation de la qualité de vie de ces patients dans la composante algique.

+ Les techniques chirurgicales de neurectomie :

Les techniques de splanchnicectomie peropératoire chimique lors de laparotomie pour cancer du pancréas non résecable peuvent être réalisées. Ces procédures sont réalisées au cours de dérivations biliaires palliatives et/ou gastro-intestinales.

Les techniques chirurgicales de neurectomie donnent des résultats semblables à ceux de l'alcoolisation percutanée du plexus coeliaque. Ces résultats sont difficilement comparables d'une étude à l'autre. Peu d'études mentionnent le délai entre le début de l'apparition de la douleur et la prise en charge thérapeutique. La prise en compte de ce délai est importante car la précocité du geste chirurgical paraît être un critère d'efficacité thérapeutique déterminant. L'étude prospective randomisée de Lillemoe et al. a montré que la splanchnicectomie chimique systématique peropératoire pouvait prévenir l'apparition de la douleur chez les patients non algiques et chez les sujets ayant une douleur dans la période préopératoire, et améliorer significativement la durée de survie [196]. Un traitement systématique et préventif en peropératoire avant altération importante de l'état de santé peut donc être proposé quand l'indication d'une opération exploratrice ou palliative a été posée.

Dans cette étude, 58.45% des cas étaient mis sous antalgiques en particulier des dérivés morphiniques. La corticothérapie à forte dose était administrée chez 57% des malades.

b. Maladie Thrombo-embolique :

Du fait des caractéristiques tumorales, du stade souvent avancé de la maladie au moment du diagnostic et de leur exposition à des thérapeutiques prothrombogènes, les patients avec Cancer du Pancréas sont, parmi tous les patients atteints de cancer, ceux qui présentent le risque le plus élevé de développer un épisode de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). [197]

L'incidence de la MTEV varie de 5 à 41 % selon les séries, atteignant 57 % dans les séries autopsiques. La survenue d'un épisode de MTEV est associée à une diminution de la survie sans progression et de la survie globale.

Des recommandations internationales sur le traitement et la prévention de la MTEV au cours du cancer ont été publiées dans le but de standardiser et d'optimiser sa prise en charge. Elles préconisent l'utilisation d'une prophylaxie primaire par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en cas de chimiothérapie ambulatoire chez les patients avec Cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. [197]

Recommandations internationales pour le traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer du pancréas [198] :

b.1. Traitement initial (10 premiers jours)

HBPM (en 1 × /j si possible) préférées à l'HNF (héparine non fractionnée) [198]

Si contre-indication aux HBPM, HNF ou fondaparinux utilisables [198]

Thrombolyse à décider au cas par cas, en portant une attention extrême aux contre-indications, notamment en cas de risque hémorragique élevé (métastase cérébrale) [198]

Pose de filtre cave envisageable en cas de contre-indication aux anticoagulants ou de récurrence d'EP malgré un traitement anticoagulant bien conduit. Une réévaluation périodique des contre-indications est recommandée, et les anticoagulants doivent être repris dès qu'ils sont sans danger [198]

b.2. Traitement de maintenance

(10 jours à 3 mois) et au long cours (au-delà de 6 mois)

HBPM préférées aux AVK (antivitamines K) [198], pour une durée minimale de 3 mois ; dans les deux études cliniques sur le sujet, les patients ont été traités six mois, mais le niveau d'évidence suggérant de prolonger le traitement au-delà de 6 mois est faible [198]

Durée : Après 3 à 6 mois de traitement, la décision de poursuivre ou d'arrêter les anticoagulants (AVK ou HBPM) doit être basée sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque, de la tolérance, de la préférence des patients et de l'activité tumorale [198]

b.3. Récidive de MTEV

Trois options envisageables : augmentation des doses d'HBPM chez les patients traités par HBPM (+20 %, -25 %), arrêt des AVK et relais par HBPM chez les patients traités par AVK, et insertion d'un filtre cave ; la décision est laissée à la discrétion du clinicien [198].

b.4. Traitement de la MTEV sur cathéter central symptomatique

HBPM au moins 3 mois. En l'absence de comparaison directe entre HBPM et AVK dans la littérature, les AVK peuvent également être utilisés [198].

Deux études cliniques randomisées ont en effet montré une diminution significative du taux de thromboses chez les patients traités par HBPM (RR, 0,18 ; IC à 95 %, 0,083—0,39 ; $p < 0,0001$).

En conclusion, chez les patients avec cancer du pancréas, la survenue d'un épisode de MTEV est une complication fréquente et potentiellement mortelle qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

Dans notre série 7.47% des cas ont développé une maladie thrombo-embolique et ont bénéficié d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire.

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.

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. 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 [199].

Nous proposons par ailleurs aux patients des mobilisations passives ou actives en fonction de leur état, des exercices physiques adaptés, avec ou sans aide technique, pour conserver une autonomie le plus longtemps possible (gestes de la vie courante, exercices d'équilibre, marche...) des massages et parfois des séances de relaxation. Soutien et accompagnement font aussi partie des moyens à mettre en œuvre [200].

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 méprobromate (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 (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) en première intention, à efficacité comparable aux imipraminiques pour une meilleure tolérance [201].

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 [200].

Aucune information n'a été rapportée par notre étude concernant les symptômes neuro-psychiques et leur prise en charge.

3. Indications :

Une fois le diagnostic posé, le cancer du pancréas est classifié et selon l'état du patient, les thérapeutes vont pouvoir démarrer le traitement qui semble le mieux approprié.

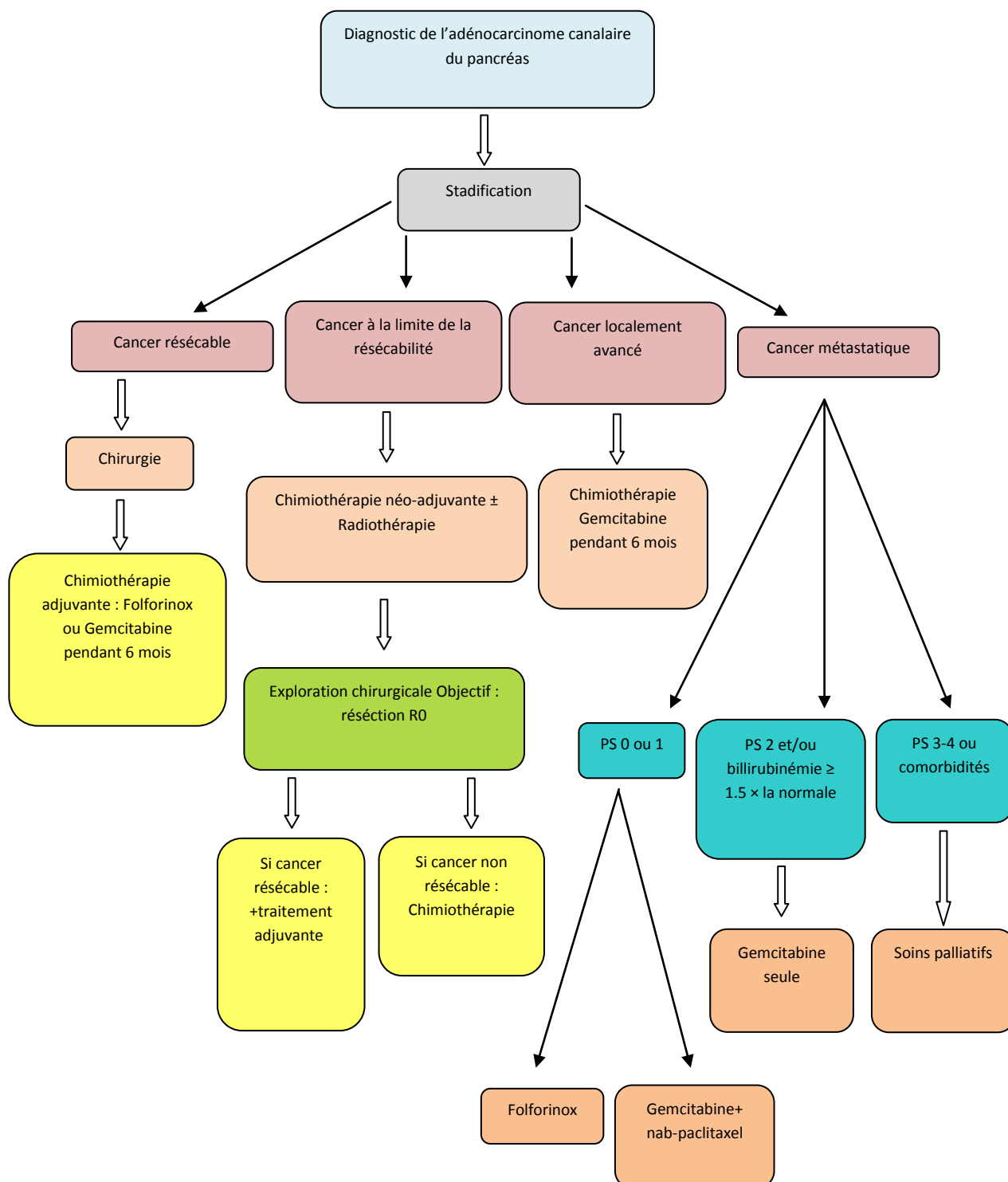


Figure 52 : Arbre décisionnel dans le traitement de l'adénocarcinome canalaire du pancréas [141].

IV. pronostic :

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

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 % [202,203]. 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 [204].

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 [205]. 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 [206].

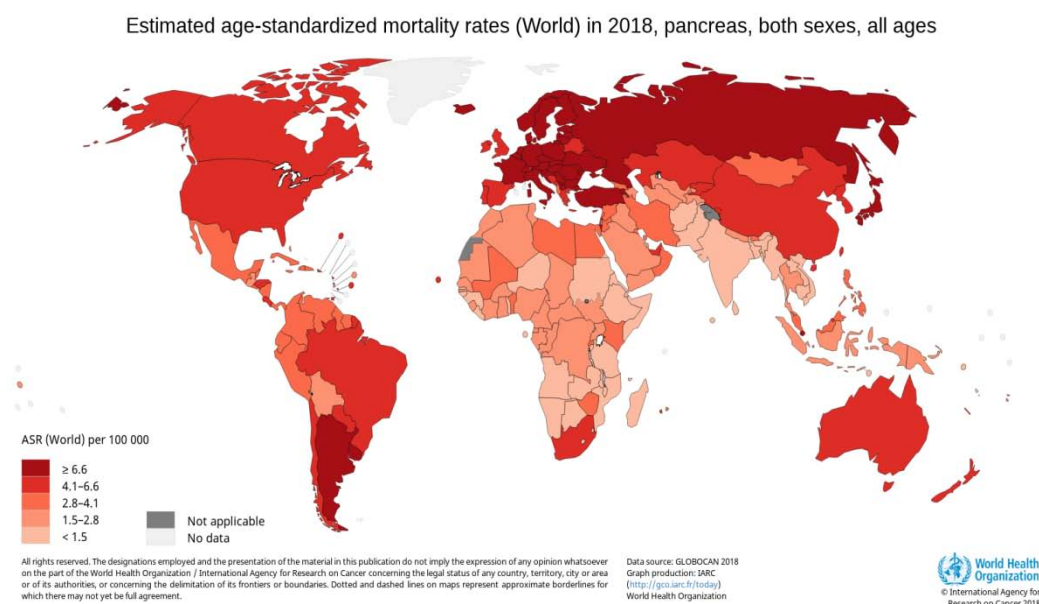
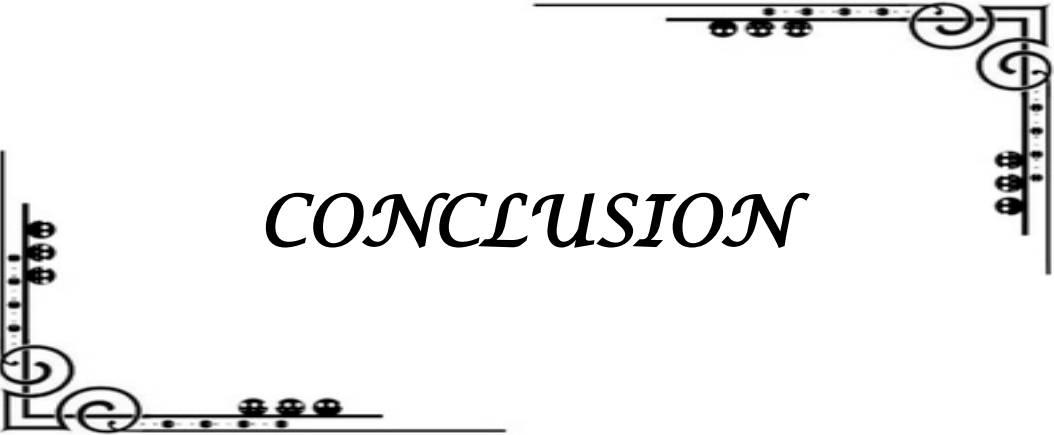


Figure 53 : mortalité estimée du cancer du pancréas chez les deux sexes selon Globocan 2018

Dans notre étude la survie globale médiane des patients était de 9.04 mois en moyenne avec des extrêmes d'une semaine et 32 mois.



CONCLUSION

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

L'étude actuelle vient traiter les différents facteurs de risque, le diagnostic, et le traitement de ce cancer.

Les données de l'étude ont montré que le cancer du pancréas est plus fréquent chez les malades de sexe masculin et cela ne se contredit pas avec la littérature qui rapporte que le cancer du pancréas est un cancer à prédominance masculine. Les facteurs de risque connus du cancer du pancréas sont multiples: alcool, tabac, cholécystectomie, diabète, obésité, viande rouge et transformée, matières grasses, aliments riches en fructose, pancréatite, ulcère gastroduodénale, facteurs génétiques, hépatites et pancréatite chronique mais à qui on n'a pas prouvé l'effet directe de causalité à l'exception du tabagisme.

Selon notre étude, le cancer du pancréas est diagnostiqué généralement à un stade tardif vu son caractère insidieux, le délai moyen de consultation était de 10.2 mois.

Notre étude a montré que l'examen clinique des patients atteints du cancer du pancréas trouve généralement des manifestations d'envahissement tumoral (douleur à la palpation, l'ascite, les adénopathies, l'hépatomégalie) mais reste pauvre dans d'autres cas.

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 59.86% des patients, l'hyperglycémie qui était soit préexistante (patient connu diabétique) soit de découverte fortuite, l'anémie retrouvée chez 19.01% des patients. Par ailleurs, les marqueurs tumoraux en particulier le CA19- 9 étaient des facteurs pronostiques de la maladie.

Nous avons trouvé également que l'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- scan dans seulement 6.33% des cas quand le couple échographie/ TDM n'étaient pas suffisants.

Le diagnostic du cancer du pancréas est un diagnostic histologique sur des biopsies ou

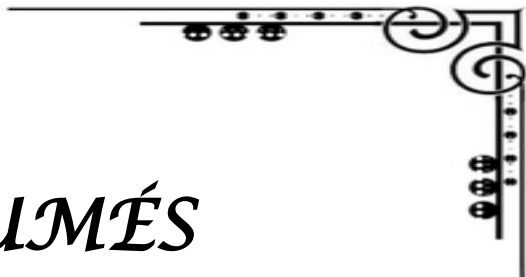
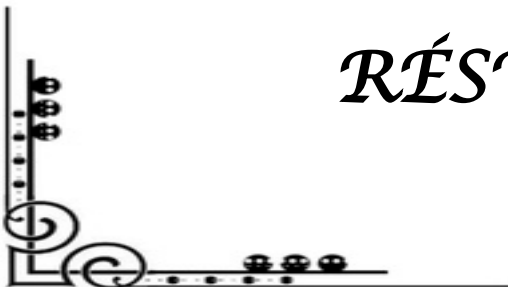
sur une pièce de résection chirurgicale. L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent (plus de 96.5% des cas). L'étude a révélé également que les tumeurs du pancréas diagnostiquées sont en majeure partie des tumeurs stade IV (61.3%) ce qui rend la prise en charge thérapeutique de plus en plus délicate.

Le traitement du cancer pancréatique était basé sur la chirurgie qui représentait le pilier du traitement radical, le type de résection variait en fonction de la localisation primitive du cancer, de sa taille et de l'envahissement locorégional. 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 résécables 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 pour les tumeurs résécables, la Gemcitabine représente le traitement de choix soit en monothérapie ou 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 résécable. En situation palliative, La Gemcitabine seule ou en association à d'autres agents était le traitement de référence en première ligne. En cas de chimiothérapie de deuxième ligne, l'association : Acide folinique avec le 5 Flurouracile et l'Oxaliplatine était le traitement de référence.

En parallèle aux traitements de fond, les meilleurs soins de support présentent un pilier important dans le traitement médical du cancer du pancréas. La douleur (maître symptôme) a nécessité la prescription des antalgiques surtout les dérivés morphiniques.

Les patients ont bénéficié d'un traitement prophylactique antiémétique et des pathologies gastriques de stress mais aucun traitement prophylactique des maladies thromboemboliques n'a été prescrit. Les HBPM ont été prescrits dans un but curatif pour maladie thrombo-embolique.

La médiane de survie de nos patients ne dépassait pas 9.04 mois.



RÉSUMÉS

Résumé

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

L'objectif de ce travail est de décrire et analyser le profil épidémiologique, clinique et la prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes pancréatiques ainsi que de rapporter l'expérience du CHU Mohamed VI de Marrakech à travers une étude rétrospective étalée sur une période de 07ans, allant de Janvier 2012 au Décembre 2018.

Notre série a comporté cent quarante-deux (142) malades dont la moyenne d'âge est de 57.74 ans avec un sexe ratio H/ F = 1.29. Les principaux facteurs de risque retenus dans notre étude étaient le diabète et le tabac. Les principaux motifs de consultation étaient l'altération de l'état général, les épigastalgies et l'ictère. L'examen clinique objectivait généralement une douleur à la palpation, ascite, hépatomégalie et masse abdominale. Les signes biologiques sont souvent non spécifiques en dehors d'une cholestase biologique en cas de cancer céphalique. Le CA 19-9 paraissait un facteur sensible du cancer du pancréas. L'échographie et la TDM abdominales permettaient de suspecter le diagnostic dans 92,9% des cas. 96,5% des cancers du pancréas étaient des adénocarcinomes. Le stade IV représentait 61,3% des stades. Les tumeurs résécables soit d'emblée (15.5% des cas) ou après un traitement néoadjuvant (2.8% des cas) ont bénéficié d'un traitement chirurgical à visée curative qui consistait dans 20.4% des cas en une duodénopancréatectomie 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 en cas de sténose biliaire et / ou duodénale symptomatique.

La médiane de survie de tous nos patients ne dépassait pas 9.04 mois.

Abstract

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

The objective of this work is to describe and analyze the epidemiological, clinical and therapeutic management of pancreatic adenocarcinoma and to report the experience of Mohamed VI University Hospital of Marrakech through a retrospective study spread over a period of 07 years, going from January 2012 to December 2018.

Our series included 142 patients whose average age was 57.74 years with a sex ratio M/F = 1.29. The main risk factors identified in our study were diabetes and tobacco. The main reasons for consultation were the deterioration of general condition, the epigastric pain and also jaundice. Clinical examination usually objectified pain on palpation, ascites, hepatomegaly and abdominal mass. Biological signs are often nonspecific outside a biological cholestasis when we're talking about a cephalic cancer. The CA 19- 9 seemed for pancreatic cancer as a sensitive factor. Ultrasound and abdominal CT allowed suspecting the diagnosis in 92.9% of cases. 96.5% of exocrine pancreatic cancers are adenocarcinomas. IV stage represented 61.3% of stadiums.

The resectable tumors present 15.5% of cases. Or after a neoadjuvant treatment (2.8% cases) has actually benefited of a surgical treatment with a curative intent which consisted in 20.4% of cases in a pancreaticoduodenectomy. The surgical treatment was followed in most cases by adjuvant gemcitabine- based chemotherapy.

Regarding those patients with unresectable or metastatic tumors, they received palliative chemotherapy first- line gemcitabine based generally associated with surgical biliodigestive or endoscopic bypass in a biliary stricture case and / or symptomatic duodenal.

The median survival of all patients was 9.04 months.

ملخص

في جميع أنحاء العالم، أكثر من 200000 شخص يموتون كل عام بسبب سرطان البنكرياس. أعلى معدلات الإصابة والوفيات المرتبطة بهذا السرطان في البلدان المتقدمة. معدلات الإصابة تكاد تكون مساوية لمعدلات الوفيات. يتم تشخيص سرطان البنكرياس في وقت متأخر لغياب الأعراض وغياب الفرز. لم يتحسن العلاج بشكل كبير خلال العقود الماضية و هو قليل الفعالية على انتشار الورم وأمد الحياة. وبالتالي، يمكن للوقاية أن تلعب دورا هاما في الحد من الوفيات الناجمة عن هذا السرطان.

الهدف من هذا العمل هو وصف وتحليل الإدارة الوبائية والسريية والعلاجية لسرطان البنكرياس و نقل تجربة المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش من خلال دراسة استعادية امتدت لسبع سنوات، ابتداء من يناير 2012 إلى ديسمبر 2018.

تتألف سلسلتنا من مائة واثنين وأربعين (142) مريضاً بمتوسط عمر 57.74 سنة مع نسبة جنس تساوي

1.29 عوامل الخطر الرئيسية المحددة في دراستنا هي السكري والتبغ.

الأسباب الرئيسية للاستشارة كانت ضعف عام، ألم شرس، واليرقان
أشار الفحص السريري بشكل عام إلى ألم في الجس والاستسقاء وتضخم الكبد والكتلة البطنية.
غالبًا ما تكون العلامات البيولوجية غير محددة بصرف النظر عن ركود صفراوي بيولوجي في حالة الإصابة
الإصابة بسرطان رأس البنكرياس.

يبدو أن CA19.9 عامل حساس في سرطان البنكرياس

سمح التصوير بالموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي بتشخيص 92.9 ٪ من الحالات.

كما أن 61.3 ٪ من الحالات كانت بالمرحلة الرابعة و 96.5 بالمئة من سرطانات البنكرياس كانت غدية.

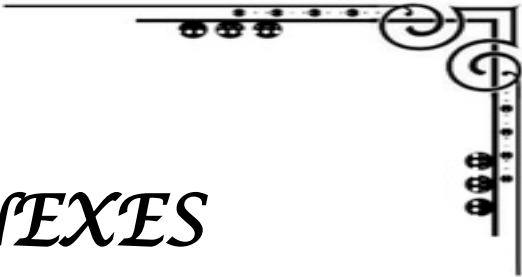
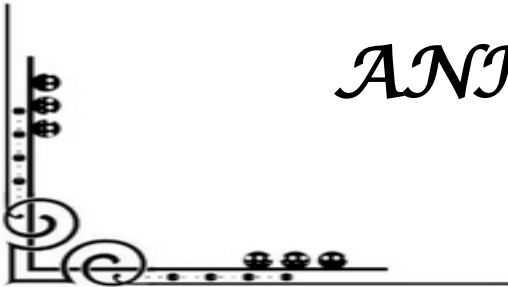
الأورام القابلة للإستئصال إما مباشرة (5,15 من الحالات) أو بعد العلاج الكيميائي (2,8 من الحالات)

إستفادت من الجراحة العلاجية التي تمثلت في إستئصال البنكرياس والإثنا عشري في 20,4 من الحالات.

في معظم الحالات أعقب العلاج الجراحي علاج كيميائي مساعد تمثل غالبا في الجيمسيتابين.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من أورام غير قابلة للاستئصال أو نقيلية، تلقوا علاجا كيميائيا خط أول الذي اعتمد في الغالب على الجيمسيتابين بالإضافة إلى جراحات تحويلية في حالة تضيق القنوات الصفراوية والاثنى عشري.

لم يتجاوز متوسط أمد الحياة 9,04 شهرا.



ANNEXES

Fiche d'exploitation :

PEC THERAPEUTIQUE DU CANCER DU PANCREAS :

Expérience du CHU Mohamed VI de Marrakech

Informations personnelles & Antécédents

N° dossier :

N° téléphone :

Sexe : M ☐ F ☐

Age :

Profession :

Origine :

Couverture médicale : Ramed ☐ CNOPS ☐ CNSS ☐ Autre

Antécédents Personnels :

Médicaux : Diabète ☐ HTA ☐
Hépatite virale ☐ Syndrome métabolique ☐ Obésité ☐
Ulcère GD ☐ Maladies parodontales ☐ Pancréatite chronique ☐
Allergie ☐ Cancers ☐

Toxique : Alcool ☐ Tabac ☐ Cannabisme ☐

Chirurgicaux : Cholécystectomie ☐
Autres :

Gynéco-obstétricaux :

Antécédents Familiaux :

Diabète ☐ Cancers ☐ Pancréatite chronique ☐
Autre :

La symptomatologie

Le début :

Epigastralgie ☐ Ictère ☐ AEG ☐ Amaigrissement ☐

Dépression ☐ TVP ☐ Dlr osseuse ☐

Vomissements ☐ Ballonnement abdominal ☐ Troubles du transit :

Hémorragie digestive :

Autres :

Délai (symptômes -diagnostic) :

Bilan :

Clinique :

EG :

Masse épigastrique ☐ Ictère ☐ Plis de dénutrition ☐ APD ☐

Sensibilité ☐ Hépatomégalie ☐

Autres :

Radiologique :

Echographie ☐

TDM thoraco-abdomino-pelvienne ☐

Echo-endoscopie ☐

IRM ☐

Angio IRM ☐

Laparoscopie ☐

PET-Scan ☐

Autres :

Biologique :

Bilan hépatique ☐

Bilirubinémie ☐

Ionogramme ☐

NFS ☐

Glycémie ☐

Syndrome inflammatoire ☐

Albumine ☐

Les marqueurs tumoraux ☐

ACE ☐

CA 19-9 ☐

Autres :

Preuve histologique

Biopsie

Date :

Origine du prélèvement :

Ganglion ☐

Nodule de carcinose ☐

Métastase hépatique ☐

Pancréatique ☐

Résultat :

Pièce chirurgicale

Date :

Type d'intervention :

Résultat :

Traitement

Stade de la tumeur :

- 0 ☐
IA ☐
IB ☐
IIA ☐
IIB ☐
III ☐
IV ☐

Métastases

La résécabilité :

- Résécable ☐
Borderline ☐
Non résécable ☐

Traitement néo-adjuvant : Chimiothérapie/Radiothérapie néo-adjuvantes

Protocole

Nombre de cures

Réponse :

Régression ☐

Stabilisation ☐

Progression ☐

Effets indésirables

Chirurgie :

Curative ☐ palliative ☐

Geste :

Date :

Traitement adjuvant :

Chimiothérapie/Radiothérapie :

Protocoles

Nombre de cures

Effets indésirables

Traitement palliatif :

Chimiothérapie palliative :

Chimiothérapie de 1^{ère} ligne

Protocole

Nombre de cure

Réponse :	Régression complète	Partielle	Progression	Stabilisation
Clinique	☐	☐	☐	☐
Radiologique	☐	☐	☐	☐
Biologique	☐	☐	☐	☐

Effets indésirables :

Chimiothérapie 2^{ème} ligne

Protocole

Nombre de cure

Réponse :	Régression complète	Partielle	Progression	Stabilisation
Clinique	☐	☐	☐	☐
Radiologique	☐	☐	☐	☐
Biologique	☐	☐	☐	☐

Effets indésirables :

TTT Médical :

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

Surveillance :

Rythme :

Moyens :

Survie :

Survie globale :

Survie sans progression :

Indice de performance OMS :

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

Classification TNM 7^{ème} édition 2009 :

a. Tumeur (T) :

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

b. Adénopathies (N) :

l'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.

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

c. Métastases viscérales (M) :

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

d. Stades :

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

Classification clinique TNM 8^{ème} édition 2017 : [90]

Introduit des modifications dans les catégories T et N par rapport aux classifications antérieures La classification s'applique aux carcinomes du pancréas exocrine et aux carcinomes neuroendocrines de haut grade. La maladie doit être confirmée histologiquement ou par cytologie.

T: tumeur primitive :		
Tis		Carcinome in situ
T1		Tumeur ≤ 2 cm
	T1a	Tumeur ≤ 0,5 cm
	T1b	Tumeur >0,5 cm et <1 cm
	T1c	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm
T2		Tumeur >2 cm et ≤ 4 cm
T3		Tumeur >4 cm
T4		Tumeur étendue à l'axe cœliaque, à l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune

N- Adénopathies régionales	
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Envahissement ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

Les ganglions lymphatiques régionaux pour les tumeurs de la tête et de l'isthme sont ceux du canal biliaire commun, de l'artère hépatique commune, de la veine porte, pyloriques, infra-pyloriques, sous-pyloriques, mésentériques proximaux, cœliaques, antérieurs ou postérieurs aux vaisseaux pancréatico-duodénaux, et le long de la veine mésentérique supérieure et du bord latéral droit de l'artère mésentérique supérieure.

Les ganglions lymphatiques régionaux pour les tumeurs du corps et de la queue sont ceux le long de l'artère hépatique commune, de l'axe cœliaque, de l'artère splénique, du hile splénique, et ceux rétro-péritonéaux et latéro-aortiques.

M- Métastases	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance.

La présence d'une carcinose péritonéale classe la maladie en M1, de même que la présence de cellules tumorales dans l'ascite. En l'absence d'ascite, un lavage péritonéal positif est également considéré comme M1 (AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed).

Une adénopathie inter-aortico-cave histologiquement prouvée pour une tumeur de la tête du pancréas est une métastase, et non une adénopathie régionale.

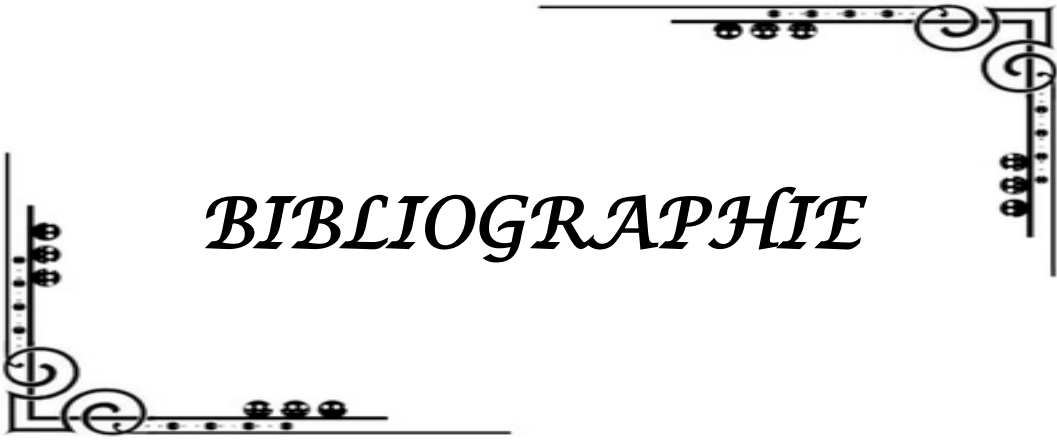
Groupement par stades :

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stade III	T4	Tous N	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Classification histopathologique pTNM

Les catégories pT, pN et pM correspondent aux catégories T, N et M.

pN0 : l'examen histologique de la pièce de lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 12 ganglions. Classer pN0 si les ganglions ne sont pas envahis, même si le nombre de 12 ganglions n'est pas atteint.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Méga Guide Stages IFSI © 2015,**
Elsevier Masson SAS.
2. **Thésaurus national de cancérologie digestive .**
chapitre : 9 cancer du pancreas .
3. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.**
Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394– 424.
4. **Registre des cancers de Rabat 2005 édition 2009.**
5. **REGISTRE DES CANCERS de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 – 2012**
6. **Registre Des Cancers NORD–TUNISIE Données 2004 – 2006**
7. **registre des tumeurs d’Alger année 2015 édition 2018**
8. **Midha S, Chawla S, Garg PK.**
Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. Cancer Lett 2016; 381: 269–277 [PMID: 27461582 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.022]
9. **Wood HE, Gupta S, Kang JY, Quinn MJ, Maxwell JD, Mudan S, Majeed A.**
Pancreatic cancer in England and Wales 1975–2000: patterns and trends in incidence, survival and mortality. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1205–1214 [PMID: 16611282 DOI: 10.1111/j.1365–2036.2006.02860.x]
10. **Drouillard, A., Manfredi, S., Lepage, C., & Bouvier, A.–M. (2018).**
Épidémiologie du cancer du pancréas. Bulletin Du Cancer, 105(1), 63–69.
11. **Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB.**
Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg 2008;393(4):535–45.
12. **Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al.**
Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case–Control Consortium (Panc4). Ann Oncol 2012;23(7):1880–8.
13. **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.

14. **Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH et al.**
Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 403–413.
15. **Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, et al.**
Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer* 2010;126 (6):1474–86
16. **Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, Boffetta P, StolzenbergSolomon RZ, Lowenfels AB, Jensen MK, Overvad K, Olsen A, Tjonneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Misirli G, Lagiou P, Trichopoulou A, Kaaks R, Bergmann MM, Boeing H, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Roddam A, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, Hjartåker A, Lund E, Redondo Cornejo ML, Agudo A, Arriola L, Sánchez MJ, Tormo MJ, Barricarte Gurrea A, Lindkvist B, Manjer J, Johansson I, Ye W, Slimani N, Duell EJ, Jenab M, Michaud DS, Mouw T, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB.**
Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2009; 20: 785–794 [PMID: 19145468 DOI: 10.1007/s10552-008-9293-8]
17. **Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, Kurosawa M, Ohno Y.**
Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 99: 742–746 [PMID: 12115510 DOI: 10.1002/ijc.10402]
18. **Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, English DR, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giles GG, Giovannucci E, Hankinson SE, Horn-Ross PL, Leitzmann M, Männistö S, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Reding DJ, Robien K, Rohan TE, Schatzkin A, Stevens VL, Stolzenberg-Solomon RZ, Verhage BA, Wolk A, Ziegler RG, Smith-Warner SA.**
Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 765–776 [PMID: 19258474 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0880]
19. **Wang YT, Gou YW, Jin WW, Xiao M, Fang HY.**
Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a doseresponse meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2016; 16: 212 [PMID: 26968702 DOI: 10.1186/s12885-016-2241-1]
20. **Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M.**
Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine* 2015; 2: 1996–2002 [PMID: 26844279 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023]

21. **Klein AP, Lindstrom S, Mendelsohn JB, Steplowski E, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, et al.**
An absolute risk model to identify individuals at elevated risk for pancreatic cancer in the general population. *PLoS One* 2013;8(9):e72311.
22. **Behrens G, Jochem C, Schmid D, Keimling M, Ricci C, Leitzmann MF.**
Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2015;30 (4):279-98
23. **Davoodi SH, Malek-Shahabi T, Malekshahi-Moghadam A, Shahbazi R, Esmaeili S.**
Obesity as an important risk factor for certain types of cancer. *Iran J Cancer Prev.* 2013;6(4):186-194.
24. **Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E.**
A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(3):519-523.
25. **Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ.**
Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-1638.
26. **Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, Abbruzzese JL.**
Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA.* 2009;301(24):2553-2562.
27. **Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Cade JE, et al.**
Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012;23(4):843-852
28. **Larsson SC, Wolk A.**
Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2012;106(3):603-7.
29. **Bae JM, Lee EJ, Guyatt G.**
Citrus fruit intake and pancreatic cancer risk: a quantitative systematic review. *Pancreas* 2009;38(2): 168-74.
30. **Vrieling A, Verhage BA, van Duijnhoven FJ, Jenab M, Overvad K, Tjønneland A, et al.**
Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2009;124(8):1926-34

31. **Michaud DS, Skinner HG, Wu K, Hu F, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, et al.**
Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):518–524.
32. **Maisonneuve P, Lowenfels AB.**
Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):186–198.
33. **Lightsey D.**
Comment on 'Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies'. *Br J Cancer.* 2012;107(4):754–755.
34. **Stolzenberg-Solomon RZ, Cross AJ, Silverman DT, Schairer C, Thompson FE, Kipnis V, Subar AF, et al.**
Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(12):2664–2675.
35. **Beaney AJ, Banim PJR, Luben R, Lentjes MAH, Khaw KT, Hart AR.**
Higher meat intake is positively associated with higher risk of developing pancreatic cancer in an age-dependent manner and are modified by plasma antioxidants: a prospective cohort study (EPIC-Norfolk) using data from food diaries. *Pancreas.* 2017;46(5):672– 678.
36. **Paluszkiewicz P, Smolinska K, Debinska I, Turski WA.**
Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(1):60–67.
37. **Bao Y, Hu FB, Giovannucci EL, Wolpin BM, Stampfer MJ, Willett WC, Fuchs CS.**
Nut consumption and risk of pancreatic cancer in women. *Br J Cancer.* 2013;109(11):2911–2916.
38. **Wu L, Wang Z, Zhu J, Murad AL, Prokop LJ, Murad MH.**
Nut consumption and risk of cancer and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2015;73(7):409–425.
39. **Appleby PN, Crowe FL, Bradbury KE, Travis RC, Key TJ.**
Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):218–230.
40. **Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M.**
Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(7):2453–2462

41. **Stevens RJ, Roddam AW, Beral V.**
Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2007;96(3):507–509.
42. **Stevens RJ, Roddam AW, Beral V.**
Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96: 507–509 [PMID: 17224924 DOI: 10.1038/ sj.bjc.6603571]
43. **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: 2076–2083 .
44. **Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al.**
Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2014;25(10):2065–72.
45. **Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Italian Pancreatic Cancer Study G.**
Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 1994;331(2):81–84.
46. **Everhart J, Wright D.**
Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;273(20):1605–1609.
47. **Ben Q, Xu M, Ning X et al.**
Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1928–1937
48. **Li D, Tang H, Hassan MM et al.**
Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 189–197
49. **Elena JW, Steplowski E, Yu K et al.**
Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 13–25.
50. **Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al.**
Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23 (11):2964–70.

51. **Kastrinos F, Muherjee B, Tayob N, et al.**
Risk of pancreatic cancer in families with
Lynch syndrome. JAMA 2009;302:1790– 5.
52. **Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al.**
International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the
management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut
2013;62(3):339–47.
53. **Ben Q, Wang K, Yuan Y, Li Z.**
Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han
Chinese patients: a case–control study. Int J Cancer. 2011;128(5):1179–1186.
54. **Xiao M, Wang Y, Gao Y.**
Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic
cancer development: a meta-analysis. PLoS One 2013;8:e75559
55. **Wang Y, Zhang FC, Wang YJ.**
Helicobacter pylori and pancreatic cancer risk: a meta- analysis based on 2,049 cases and
2,861 controls. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:4449–54
56. **Schulte A, Pandeya N, Fawcett J, et al.**
Association between Helicobacter pylori and pancreatic cancer risk: a
meta-analysis. Cancer Causes Control 2015;26:1027–35
57. **Chow WH, Johansen C, Gridley G, et al.**
Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas, Br J
Cancer , 1999, vol. 79 3–4(pg. 640–644)
58. **Gullo L, Pezzilli R, Morselli–Labate AM.**
Risk of pancreatic cancer associated with cholelithiasis, cholecystectomy, or gastrectomy,
Dig Dis Sci , 1996, vol. 41 6(pg. 1065–1068)
59. **Ko AH, Wang F, Holly EA.**
Pancreatic cancer and medical history in a population–based case–control study in the San
Francisco Bay Area, California, Cancer Causes Control , 2007, vol. 18 8(pg. 809–819)
60. **Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al.**
Risk factors for pancreatic cancer: case–control study, Am J Gastroenterol , 2007, vol. 102
12(pg. 2696–2707)

61. **Ye W, Lagergren J, Nyrén O, et al.**
Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: a cohort study in Sweden, Gut , 2001, vol. 49 5(pg. 678–681)
62. **Leticia Nogueira Neal D. Freedman Eric A. Engels Joan L.**
Warren Felipe Castro Jill Koshiol American Journal of Epidemiology, Volume 179, Issue 6, 15 March 2014, Pages 731–739
63. **Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al.**
Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer, Br J Cancer , 1999, vol. 80 11(pg. 1830–1837)
64. **Ekbom A, Yuen J, Karlsson BM, et al.**
Risk of pancreatic and periampullar cancer following cholecystectomy, Dig Dis Sci , 1996, vol. 41 2(pg. 387–391)
65. **Silverman DT.**
Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews, Teratog Carcinog Mutagen , 2001, vol. 21 1(pg. 7–25)
66. **Bouglouga O, Lawson-Ananissoh LM, Bagny A, Kaaga L, Redah D.**
Cancer du pancréas : études épidémiologique et clinique, et prise en charge dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU Campus de Lomé (Togo). Med Sante Trop 2015 ; 25 : 323–326. doi : 10.1684/mst.2015.0490
67. **Mr.SAID Ali DouksiyeH.**
La tumeur pancréatique de plus en plus une réalité en milieu tropical; Au Mali : 06–M–31.
68. **Mme. TALBI ASMAE**
Cancer du pancréas exocrine: Facteurs de risque, diagnostic et traitement Thèse N° :236/ 16
69. **Mr PIERRE SINALE SODIO CANCER DE LA TETE DU PANCREAS :**
PRISE EN CHARGE EN MILIEU CHIRURGICAL HOSPITALIER A BAMAKO
70. **Achour N.**
Cancer du pancréas exocrine. Thèse en médecine n° 51, 2007.Faculté de médecine, Fès.
71. **Billami W, Benbouziane C.**
Cancer du Pancréas. Thèse en médecine, 2015. Faculté de médecine, Tlemcen.

72. **Buffet C.**
Cancer du pancréas exocrine : clinique, bilan diagnostique et préthérapeutique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7- 106- A- 12, 2009.
73. **National Comprehensive Cancer Network.**
NCCN clinical practice guideline in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2014.
74. **Safi F, Roscher R, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer HP, Beger HG.**
High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas*. 1987;2(4):398-403
75. **E. Frampas, A. David, N. Regenet, Y. Toucheffeu, J. Meyer, O. Morla .**
Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment Diagnostic and Interventional Imaging, Volume 97, Issue 12, December 2016, Pages 1207-1223
76. **Zins M.**
Adénocarcinome du pancréas, bilan d'extension. In: *Traité de pancréatologie clinique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2005. p. 168-77.
77. **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
78. **Luchini C, Capelli P, Scarpa A.**
Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. *Surg Pathol Clin* 2016; 9: 547-560 [PMID: 27926359 DOI: 10.1016/j.path.2016.05.003]
79. **Y. Bouhnik, P. Valleur.**
Cancer du pancréas exocrine. In Raymond Jian, Robert Modigliani,....., *Hépto-gastro-entérol*. Paris : Ellipses, 2001 : 360-372
80. **[http:// www.atc.org.tn/ fichiers/ KPANCREAS.PDF](http://www.atc.org.tn/fichiers/KPANCREAS.PDF) .**
81. **[http:// www.pubcan.org/ cancer/ 3813/ ductal- adenocarcinoma/ histopathology](http://www.pubcan.org/cancer/3813/ductal-adenocarcinoma/histopathology) .**
82. **Hruban RH, Fukushima N.**
Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Mod Pathol*. févr 2007;20 Suppl 1:S61- 70.

83. **Wood LD, Hruban RH.**
Pathology and molecular genetics of pancreatic neoplasms. *Cancer J.* déc 2012;18(6):492 -501.
84. **Demetter P, D’Haene N, Verset L, Nagy N.**
Pancreatic adenocarcinoma: general histological overview. *Acta Chir Belg.* avr 2013;113(2):71-6.
85. **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.
86. **Dunne RF, Hezel AF.**
Genetics and Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* août 2015;29(4):595-608.
87. **Hackeng WM, Hruban RH, Offerhaus GJA, Brosens LAA.**
Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *Diagn Pathol.* 2016;11(1):47.
88. **Jean- Pierre Lafourcade.**
Cancer du pancréas localement avancé : évaluation scanographique de la réponse tumorale après radio- chimiothérapie néo- adjuvante. *Human health and pathology.* 2014. < dumas- 01081669>
89. **Exocrine and endocrine pancreas.** In: **Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.:**
AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 241– 9.
90. **Oncologik Tumeurs exocrines du pancréas Version publiée le 16/01/2019 :**disponible sur :
<http://oncologik.fr/referentiels/interregion/tumeurs-exocrines-du-pancreas>
91. **Cubilla AL, Fitzgerald PJ.**
Tumors of the exocrine pancreas. In: *Atlas of tumor pathology, 2nd series, fascicle 19.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1984.
92. **Becker V, Stömmmer P.**
Pathology and classification of tumours of the pancreas. In: *M Trede, DC Carter. Surgery of the pancreas.* Edinburgh: Churchill Livingstone;1993. p. 399–421.

93. **Huguier M, Baumel H, Manderscheid JC et al.**
Les indications opératoires : résultats globaux de la chirurgie. In: H Baumel, M Huguier. Le cancer du pancréas exocrine : diagnostic et traitement. Paris : Springer-Verlag ; 1991. p. 63-73
94. **Société nationale française de gastroentérologie.**
Cancer du pancréas exocrine : recommandations. Thésaurus – cancérologie. <http://www.snfge.org>.
95. **Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF.**
Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. Ann Surg 1995;222:638-45.
96. **Barthet M, Moutardier V, Marciano S.**
Adenocarcinomas of the pancreas: how best to evaluate resectability? Gastroenterol Clin Biol 2007;31:216-21.
97. **Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al.**
Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:1083-93.
98. **Whipple AO, Parson WB, Mullins CR.**
Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg 1935 ; 102 : 763-79.
99. **Y. Bouhnik, P. Valleur.**
Cancer du pancréas exocrine. In Raymond Jian, Robert Modigliani,....., Hépatogastro-entérol. Paris : Ellipses, 2001 : 360-372
100. **Le cancer du pancréas en questions ©**
Fondation A.R.C.A.D –Aide et Recherche en CAncérologie Digestive
101. **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
102. **Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (2002)**
Cancer Staging Manual. 6th ed Springer Verlag, Berlin, 157-64
103. **Willet 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

104. **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
105. **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
106. **Lahmidani, S., Tijami, F., & Jalil, A. (2009).**
Actualité de la chirurgie du cancer du pancréas. Journal Africain Du Cancer / African Journal of Cancer, 1(4), 212-216
107. **Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al (1999)**
Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. Ann Surg 229:613-24
108. **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
109. **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
110. **Ph. LEVY, Ph. RUSZNIEWSKI.**
Tumeurs du pancréas exocrine. In Pierre Godeau, Serge Herson, Jean-Charles Piettes,....., Traité de Médecine. Paris : Médecine-science/Flammarion 2004 : 1302-1309
111. **Launois B, Franci J, Bardaxoglou E, et al (1993)**
Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer. World J Surg 17:122-7
112. **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
113. **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

114. **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
115. **Baulieux, J., & Delpero, J. R. (2000).**
Traitement chirurgical du cancer du pancréas : les exérèses à visée curative. Annales de Chirurgie, 125(7), 609-617
116. **Permert J, Larson J, Westermarck GT, Herrington MK, Christmanson L, Pour PM, et al.**
Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. N Engl J Med 1994 ; 330 : 313-8.
117. **Singh SM, Longmire WP, Reber HA.**
Surgical palliation for pancreatic cancer: the UCLA experience. Surg Clin North Am 1990 ; 212 : 132-9.
118. **LESUR G, SAUVANET A, LEVY P, BELGHITI J, BERNADES P.**
Cancer du pancréas exocrine. Encycl Med Chir (Paris- France), Hépatologie, 7-106-A-10, 1995, 12 p.
119. **Prat F.**
place de l'endoscopie interventionnelle dans la prise en charge thérapeutique du cholangiocarcinome. La Lettre de l'Hépto-gastroentérologue – Vol. X – n° 8 – septembre-octobre 2007
120. **Maire F Sauvanet A.**
Palliation of biliary and duodenal obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer: Endoscopy or surgery? Journal of Visceral Surgery. 2013;150(3):S27-S31.
121. **Smith, M. T.**
"Endoscopic and Percutaneous Biliary Drainage Procedures: Role in Preoperative Management, Diagnosis, and Palliation." Multimodality Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer. Springer International Publishing, 2016.51-70.
122. **Prat F, De Baere T, Pelletier G.**
Traitement instrumental non chirurgical des pathologies biliaires intra- et extrahépatiques. EMC – Hépatologie. 2004;1(1):15-34.
123. **Stern N, Sturgess R.**
Endoscopic therapy in the management of malignant biliary obstruction. Eur J Surg Oncol. 2008;34 :313-7.

124. **Escourrou J, Laugier R, Heresbach D, Arpurt J, Barrioz T, Barthet M et al.**
Consensus en endoscopie digestive (CED). *ActaEndoscopica*. 2009;39(2):116– 121.
125. **Rey JF et al,**
Recommandation de la société française d'endoscopie digestive : protheses biliaires
Endoscopy 2002; 34: 181–185
126. **Fumex F, Coumaros D, Napoleon B, Barthet M, Laugier R, Yzet T et al.**
Similar performance but higher cholecystitis rate with covered biliary stents: results from
a prospective multicenter evaluation. *Endoscopy*. 2006;38(8):787– 792.
127. **McDougall NI, Edmunds SE.**
An audit of metal stent palliation for malignant biliary obstruction. *J
GastroenterolHepatot*2001 ; 16 (9) : 1051–4.
128. **Wagner HJ, Knyrim K, Vakil Net al.**
Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar
biliary obstruction. A prospective and randomized trial.*Endoscopy* 1993 ; 25 (3): 213–
8.01
129. **Prat F, Chapat O, Ducot B et al.**
Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary
strictures: a practical management guideline.*Gut* 1998 ; 42 (1) : 76–80.
130. **INCa .**
Les traitements du cancer du pancréas, collection Guides patients Cancer info, INCa,
décembre 2012.
131. **Centre national hospitalier d'information sur le médicament, Société Française de
Pharmacie Oncologique.**
Dossier du Centre national d'information sur le médicament hospitalier, ISSN 0223–5242.
Anticancéreux. Paris, France: CNHIM : SFPO; 2014. 598 p.
132. **Recommandations – Vidal.fr [Internet]. [cité 13 mars 2016].**
Disponible sur: <https://www.vidal.fr>
133. **Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al.**
Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first–line therapy for
patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*.
1997;15(6):2403-13.

- 134. Gemcitabine vs.**
GEMOX (gemcitabine + oxaliplatin) in non-resectable pancreatic adenocarcinoma: Interim results of GERCOR/GISCAD intergroup Phase III | Oncolink – Cancer Resources [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.oncolink.org>
- 135. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, 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.
- 136. 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.
- 137. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, 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.
- 138. Conroy T, Paillot B, François E, Bugat R, Jacob J-H, Stein U, et al.**
Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer—a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1228-36.
- 139. InfoCancer – ARCAGY – GINECO –**
En Savoir Plus – La recherche clinique – Comment développe-t-on un nouveau médicament ? [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org>
- 140. Vaccaro V, Sperduti I, Milella M.**
FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(8):768-769; author reply 769.
- 141. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al.**
Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56–68.
- 142. Essai clinique cancer Appareil digestif (autre que côlon et rectum)/Pancréas ouvert aux inclusions | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 mars 2016].**
Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>

143. **Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al.**
Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691-703.
144. **Vidal.fr –**
La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [Internet]. [cité 13 mars 2016].
Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
145. **Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al.**
Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4105-12.
146. **Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al.**
Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):317-26.
147. **National Comprehensive Cancer Network® Guidelines.**
Pancreatic Adenocarcinoma. 2015.
148. **Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al.**
Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10018):545-57.
149. **Haute Autorité de Santé.**
ALD 30 – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer du pancréas. 2010.
150. **Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al.**
Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;358(9293):1576-85.
151. **Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, 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.

152. **Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al.**
Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304(10):1073-81.
153. **National Comprehensive Cancer Network®.**
NCCN Guidelines for Patients® | Pancreatic Cancer. 2014.
154. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet].** [cité 4 sept 2016].
Disponible sur:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp
155. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet].** [cité 4 sept 2016].
Disponible sur:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp
156. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet].** [cité 4 sept 2016].
Disponible sur:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp
157. **Radiation therapy for pancreatic cancer [Internet].** [cité 15 mars 2016].
Disponible sur: <http://www.cancer.org>
158. **Pancreatic Cancer – Treatment Options [Internet].**
Cancer.Net. 2012 [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.net>
159. **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.
160. **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.
161. **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.
162. **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

- 163. 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.
- 164. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al.**
Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000 01 FFCD/ SFRO study. Ann Oncol 2008;19(9):1592– 9.
- 165. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H et al.**
Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2011;29(31):4105– 12.
- 166. 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.
- 167. 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.
- 168. 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.
- 169. 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.
- 170. 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

171. **Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffit D, Berger H, Lacaine F, Link K et al.**
ESPAC1: 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.
172. **Neoptolemos JP, D.D. Stocken, H Fries, C. Bassi, J.A. Dunn, H Hickey, H. Beger, L. Fernandez– Cruz, C. Dervernis, F. Lacaine, M. Falconi, P. Pederzoli, A. Pap, D. Spooner, D.J. Kerr, M.**
Büchler, for the European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200– 1210
173. **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.
174. **Vidal.fr – La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [Internet]. [cité 13 mars 2016].** Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
175. **Fountzilas G, Bobos M, Kalogera–Fountzila A, Xiros N, Murray S, Linardou H, et al.**
Gemcitabine combined with gefitinib in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer: a phase II Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group with biomarker evaluation. Cancer Invest. 2008;26(8):784–93.
176. **Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, 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.
177. **Safran H, Iannitti D, Ramanathan R, Schwartz JD, Steinhoff M, Nauman C, et al.**
Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress HER-2/neu. Cancer Invest. 2004;22(5):706–12.
178. **Harder J, Ihorst G, Heinemann V, Hofheinz R, Moehler M, Buechler P, et al.**
Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 overexpressing metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2012;106(6):1033–8.
179. **Wu Z, Gabrielson A, Hwang JJ, Pishvaian MJ, Weiner LM, Zhuang T, et al.**
Phase II study of lapatinib and capecitabine in second–line treatment for metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(6):1309–14.

180. **Su D, Jiao S-C, Wang L-J, Shi W-W, Long Y-Y, Li J, et al.**
Efficacy of nimotuzumab plus gemcitabine usage as first-line treatment in patients with advanced pancreatic cancer. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* 2014;35(3):2313-8.
181. **Vignot S, Tossen G, Solub D, Wilkowsky C.**
Thérapies moléculaires ciblées. Datatraitestmtm-54109 [Internet]. 2015 [cité 14 juill 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/995067>
182. **Mannuel A., van Heerden J.A., Weiland L.H., Ilstrup D.M.**
Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1996 ; 203 : 403-407
183. **Kelsen D.P., Portenoy R.K., Thaler H.T.**
Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 748-755
184. **Caraceni A., Portenoy R.K.**
Pain management in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996 ; 78 : 639-653
185. **Lakdja F., Palussiere J., Brunet R.**
La douleur du cancer du pancréas. *Cah Oncol* 1998 ; 5 : 221-224
186. **Grahm A.L., Sandberg A.A.**
Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997 ; 58 : 542-549
187. **Kelsen D.P., Portenoy R., Thaler H., Tao Y., Brennan M.**
Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery* 1997 ; 122 : 53-59
188. **Skakin E.J., Holland J.**
Depression and pancreatic cancer. *Pain Symptom Manage* 1988 ; 3 : 194-198
189. **Krakowski I., Gestin Y., Jaulmes F., Lakdja F., Meynadier J., Poulain P. , and al.**
Recommandations pour une bonne pratique dans la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte et l'enfant. *Bull Cancer* 1996 ; 83 Suppl 1 : 7-84
190. **Ischia S., Ischia A., Polati E., Finco G.**
Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 534-540

191. **Lenz K.L., Dunlap D.S.**
Continuous Fentanyl infusion: use in severe cancer pain.
Ann Pharmacother 1998 ; 32 : 316–319
192. **Alter C.L.**
Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. Semin Oncol 1996 ; 3 : 229–240
193. **Mercadante S., Casuccio A., Agnello A., Seretta R., Calderone L., Barresi L.**
Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced–cancer patients followed–up at home. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 3656–3661
194. **Eisenberg E., Carr D.B., Chalmers T.C.**
Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta–analysis. Anesth Analg 1995 ; 80 : 290–295
195. **Polati E., Finco G., Gottin L., Bassi C., Pederzoli P., Ischia S.**
Prospective randomized double–blind trial of neurolytic celiac plexus block in patients with pancreatic cancer. Br J Surg 1998 ; 85 : 199–201
196. **Lillemoe K.D., Camcron J.L., Kaufman H.S., Yco C.J., Pih H.A., Sauter P.K.**
Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. Ann Surg 1993 ; 217 : 447–457
197. **Frère C, et al.**
Maladie thromboembolique veineuse et cancer du pancréas. JMV—Journal de Médecine Vasculaire (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2018.05.003>
198. **Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al.**
International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2016;17:e452—66.
199. **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.
200. **Gallocher, Olivier et Bachaud, Jean– Marc.**
Place de la radiothérapie dans la prise en charge palliative des patients cancéreux. Médecine palliative, 2003, vol. 2, no 6, p. 307– 319.

201. **Barriere J, Cherikh F, Pringuey D, Milano G, Ferrero JM.**
Les antidépresseurs : enjeux et perspectives cliniques en cancérologie. Bull Cancer 2008 ; 95 : 1103– 11.
202. **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.
203. **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.
204. **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.
205. **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.
206. **Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al.**
Arandomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200–10.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

علاج سرطان البنكرياس تجربة المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/06/24

من طرف

السيدة مريم الفاتحي

المزودة في 01 شتنبر 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان البنكرياس – علاج جراحي – علاج كيميائي

اللجنة

الرئيس

ب. فنيش

السيد

أستاذ في الجراحة العامة

المشرف

غ. بلبركة

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض السرطان

س. لعلي

السيدة

أستاذة مبرزة في الفحص بالاشعة

خ. رباني

السيد

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

الحكام