



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2018

Thèse N°: 326

**ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES
ET FACTEURS PRONOSTICS DES CANCERS DU PANCREAS
A PROPOS DE 45 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2018

PAR

Madame Houda HGUIGACH

Née le 15 Janvier 1992 à Souk El Arbaa du Gharb

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Cancer du pancréas; Résécable; Facteurs pronostics; Aspects anatomopathologiques

Membres du Jury :

Monsieur Abdelkader BELKOUCHI

Professeur de Chirurgie Générale

Président

Madame Kaoutar ZNATI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Rapporteur

Madame Zakiya BERNOUSSI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Juge

Monsieur Ahmed JAHID

Professeur d'Anatomie Pathologique

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – *Clinique Royale*
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique *Méd Chef Maternité des Orangers*
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV Rabat*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC+Directeur du Médicament*

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale *Doyen de FMPT*
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS -Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

* *Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces

A

Ma merveilleuse maman « EL AFI NOUFISSA »

Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucun dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Vous avez fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon

chemin dans leur vie et leurs études,

J'espère vous rendre fiers chaque jour que Dieu fera

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accordez santé, longue vie et bonheur.

Maman, je t'aime

A

Mon Très Cher Père « HGUIGACH Sadik »

Nul mot ne saurait exprimer, toute la gratitude, et respect et surtout l'amour que je vous porte. Je ne pourrais jamais assez-vous remercier pour vos sacrifices, votre soutien, votre bienveillance, votre abnégation, votre patience et votre amour inconditionnel.

Merci de m'avoir fait découvrir la médecine.

Merci de m'accompagner dans ce long et tumultueux parcours, que votre présence adoucit.

Merci de me soutenir dans tous mes choix.

Merci d'éclairer mon chemin par votre sagesse.

Merci d'incarner l'exemple à suivre.

Merci de me transmettre les valeurs justes de la vie.

Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

Papa, je t'aime

A

Mon très cher mari « EL HANNOUNI Said »

*Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens notre vie. Tu m'as toujours soutenu, compris, réconforté et encouragé tu es et restera toujours
ma source d'inspiration.*

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma
reconnaissance.*

*Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes
sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à
ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...
Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.*

Mon mari, je t'aime

A

Ma princesse, ma petite fille « Arije »

*Ma princesse, je t'aime beaucoup
Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour que j'ai pour vous.
Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce
travail, pour tous les moments de joie qu'on a pu partager ensemble.
Je t'aime ma belle, je t'aime ma princesse, je t'aime ma petite
Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de
santé et de bonheur.*

A

Ma chère belle-mère Hafida CHERIF

*Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai
pour vous.*

*Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce
travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu
partager ensemble.*

*Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de
santé et de bonheur.*

A

Mon cher beau-père Menssour EL HANNOUNI

*Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai
pour vous.*

*Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce
travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu
partager ensemble.*

*Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de
santé et de bonheur.*

A

Mes sœurs et frère

***« Chaimae et ses enfants Mousseab El Khair et Areoua,
Ayeman et Salma »***

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous mes chers sœurs et frère. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je vous aime et je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour et à vous mes sœurs et frère je dédie cette thèse.

A

Ma chère grand-mère « Fatima »

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous.

Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble.

Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.

A

La mémoire de mes défunts

Mes grands-parents « Ahmed et Touhami »

Ma grand-mère « Daouya »

Mon oncle « Boucheayeb »

*Mes chers grand parents et oncle ; vous m'avez toujours poussé et
motivé dans mes études.*

*Je vous dédie ce travail avec toute mon affection et ma plus grande estime et
j'espère que vous soyez aujourd'hui fiers de votre petite fille.*

Que vos âmes reposent en paix.

A

Mes oncles et tantes

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre
soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de
mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

Merci d'être toujours à côté de moi.

A

Mes très chères amies Salma HASSINA et Rajaa ICHARMOUHANE

*Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai
pour vous.*

*Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce
travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu
partager ensemble.*

*Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de
santé et de bonheur.*

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

A

***Mes chères amies Hajar EL ALLAGHI,
Soumaya EL ALLAGHI et Noura ELMAACHI***

*En souvenirs des merveilleux moments de joie mais aussi d'amertume
que nous avons partagée.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon adoration, mon
estime et mon profond attachement.*

*Je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre
vie professionnelle que privée.*

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.



Remerciements

A

Notre maître et Président de thèse

Monsieur Pr. BELKOUCHI ABDELKADER

Professeur de chirurgie générale « chirurgie A »

A l'hôpital Ibn Sina de Rabat

*Cher maître, vous nous faites un immense honneur en acceptant de
présider notre jury de thèse.*

*Tout au long de notre formation au sein de votre service, nous avons
bénéficié de vos immenses connaissances tant sur le plan théorique que sur le
plan pratique.*

*Veillez agréer, cher maître, l'expression de notre plus haute
considération et surtout accepter nos sincères remerciements.*

A

Notre maître et Rapporteur de thèse

Mme. Pr. KAOUTAR ZNATI

Professeur d'anatomopathologie « service d'anatomie pathologie »

A l'hôpital Ibn Sina de Rabat

Ce fût un grand honneur pour moi que d'être encadrée

Par vous tant pour vos qualités professionnelles incontestables que

pour votre soutien.

Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances, votre

disponibilité et vos grandes qualités humaines.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma profonde

gratitude et grand respect.

A

Notre maître et Juge de thèse

Mme. Pr. ZAKIA BERNOUSSI

Professeur d'anatomopathologie « service d'anatomie pathologie »

A l'hôpital Ibn Sina de Rabat

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de faire partie de notre jury.*

*Veillez trouver, dans ce travail, l'expression de notre profond respect
et nos vifs remerciements.*

A

Notre maitre et juge

Monsieur Pr. AHMED JAHID

Professeur d'anatomopathologie « service d'anatomie pathologie »

A l'hôpital Ibn Sina de Rabat

*Nous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté avec amabilité
de juger ce travail.*

Soyez assuré, cher maître, de l'expression de notre profond respect



Liste des abréviations

Abréviations

5-FU	: 5-Fluoro-Uracil
ADK	: Adénocarcinome
ADO	: Antidiabétique oraux
AEG	: Altération de l'état général
AMS	: Artère Mésentérique Supérieure
AP	: Adénocarcinome de pancréas
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CP	: Cancer du pancréas
DPC	: Duodéno-Pancréatectomie Céphalique
FDG	: 18 fluoro-désoxy- glucose
HSMG	: Hépatosplénomégalie
IMC	: Incidence de la masse corporelle
SG	: Survie générale
PS	: Performance status
Tm	: Tumeur



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: La répartition des malades par tranches d'âge	7
Figure 2: la répartition des cas selon le sexe	8
Figure 3: Le pourcentage des symptômes les plus rapportés par les patients....	10
Figure 4: La répartition de l'examen clinique	11
Figure 5: Les différents examens réalisés	13
Figure 6: Image orientée de pièce opératoire après DPC, service chirurgie	14
Figure 7: La répartition de la localisation tumorale.....	17
Figure 8: Le pourcentage de différent type histologique	21
Figure 9: Le pourcentage des limites chirurgicales	22
Figure 10: Le pourcentage du différent geste chirurgical réalisé.....	26
Figure 11: Taux d'incidence et de mortalité dans le monde (standardisés sur la population mondiale de référence, pour 100 000 personnes-années)	33
Figure 12 : adénocarcinome de la tête du pancréas en échographie ; dilatation de la voie biliaire principale et des voies biliaires intra hépatiques.....	46
Figure 13 : adénocarcinome de la tête du pancréas en TDM ; masse hypodense de la tête du pancréas (flèche)	47
Figure 14: Tumeur du pancréas en échoendoscopie.....	48

Figure 15 : IRM (T1) avec reconstruction en 3D, mettant en évidence une veine mésentérique supérieure (flèche) entourée sur 180 degrés par une tumeur pancréatique, avec une irrégularité à la reconstruction, signant l'invasion vasculaire.	49
Figure 16 : TEP scanner montrant une émission pathologique au niveau de la tête du pancréas.....	49
Figure 17 : les étapes d'une étude macroscopique	59
Figure 18 : l'étape de déshydratation.....	61
Figure 19 : les différentes étapes d'inclusion en paraffine.	62
Figure 20 :les différentes étapes de la coupe.....	63
Figure 21 :les différents réactifs de la coloration.	64
Figure 22 : le montage.....	65
Figure 23 :La visualisation des lames sous microscope optique.....	66
Figure 24 : Les étapes d'immunohistochimie.....	69
Figure 25 : Aspect microscopique d'un cystadénome mucineux.....	70
Figure 26 : Aspect macroscopique d'un cystadénome mucineux.....	71
Figure 27 : Aspect microscopique des différents types de TIPMP.....	74
Figure 28 : Aspect microscopique des PanIN.....	76
Figure 29 : Les aspects macroscopiques d'un adénocarcinome.....	78
Figure 30 : Aspect microscopique d'un adénocarcinome canalaire du pancréas (a: bien différencié b : peu différencié)	80

Figure 31: l'adénocarcinome canalaire d'architecture tubule et trabéculé siégeant au sein d'un stroma fibreux. Présence d'une extension tumorale endo-lymphatique (flèche) (hématoxyline phloxine safran x 10).....	80
Figure 32 : L'aspect microscopique d'un Cystadénocarcinome mucineux.....	86
Figure 33 : Macroscopie d'une tumeur dans le canal de Wirsung (flèche) (tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas, TIMP)	
Figure 34 : Aspect microscopique d'une tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas.....	88
Figure 35 : Aspect macroscopique d'un carcinome à cellule acineuse	91
Figure 36: Aspect microscopique d'un carcinome à cellule acineuse.....	92
Figure 37 : Aspect macroscopique d'un pancréatoblastome	94
Figure 38 : Aspect microscopique d'un pancréatoblastome du pancréas.....	95
Figure 39 : Aspects macroscopique d'une tumeur pseudopapillaire et solide...	96
Figure 40 : Micrographie d'une tumeur pseudopapillaire et solide. Coloration H&E.....	96
Figure 41: L'aspect microscopique d'une tumeur neuroendocrine.	100

Liste des tableaux

Tableau 1: La répartition des patients selon l'âge et l'âge de chaque sexe.....	6
Tableau 2: La répartition des cas selon le sexe	7
Tableau 3: Le pourcentage des facteurs de risque.....	8
Tableau 4: les circonstances de découverte	9
Tableau 5: Les données de l'examen clinique	11
Tableau 6 : Les résultats des marqueurs tumoraux en fonction du nombre de cas.....	12
Tableau 7: Les examens radiologiques réalisés	13
Tableau 8: Tableau récapitulatif de différente localisation tumorale.....	17
Tableau 9: La répartition des malades selon les types histologiques.....	20
Tableau 10 : La répartition des cas selon la classification pTNM	24
Tableau 11 : La répartition des patients selon le stade	25
Tableau 12: Tableau recapitulatif des différents gestes chirurgicaux réalisés aux malades.	26
Tableau 13: Evolution des taux standardisés « 1 » d'incidence du cancer du pancréas en France entre 1982 et 2012 par sexe	36
Tableaux 14: Histoire familiale et risque de cancer du pancréas.....	42
Tableau 15: Morbimortalité selon le type de curage ganglionnaire.....	106
Tableau 16 : Taux de complications selon le type de montage (103).	107

Tableau 17 : résultat de DPC pour adénocarcinome avec résection veineuse mésentérico portale (1995-2003) (104).....	108
Tableau 18 : Etudes comparant la survie en fonction de la présence ou non d'engainement péri nerveux	127
Tableau 19 : évolution du taux standardisés de mortalité du cancer du pancréas en France entre 1982 et 2012 par sexe	133



Sommaire

Introduction	1
Etude pratique	4
1. Matériel et méthode	5
2. Résultats	6
A. Epidémiologie	6
i. Répartition selon l'âge	6
ii. La répartition selon le sexe	7
iii. L'exposition aux facteurs de risque.....	8
B. Le diagnostic positif	9
1- Les motifs de consultation	9
2- L'examen clinique	10
3- Les examens para cliniques.....	12
a. Biologie	12
➤ Les marqueurs tumoraux.....	12
b. Les examens radiologiques	12
4- L'examen anatomopathologique	14
a) Etude macroscopique	17
❖ La localisation tumorale.....	17
❖ La taille tumorale	18
❖ L'aspect	18

❖ La limitation	18
❖ La couleur.....	18
❖ La consistance	19
b) L'étude microscopique.....	19
❖ Le type histologique.....	19
❖ Limite de résection	21
❖ La lame rétropéritonéale	22
❖ Les lésions associées.....	22
❖ Les embolies vasculaires tumorales.....	23
❖ Les engainements péri nerveux	23
❖ L'infiltration des structures de voisinage	23
❖ L'étude immunohistochimique	23
❖ Classification pTNM	24
❖ Stadification	24
C. Traitement	25
a. Les interventions pratiquées	25
D. Les complications post opératoires.....	29
E. L'évolution et suivie.....	29
Etude théorique	31
A. Discussion.....	32
I. Etude épidémiologique.....	32

1- Incidence et répartition géographique	32
2- Fréquence selon l'âge	34
3- Fréquence selon le sexe.....	35
4- Facteur de risque.....	36
II. Diagnostic positif	43
1. Clinique	43
❖ Les signes généraux et fonctionnels	43
❖ Les signes de l'examen physique	44
2. Examen morphologique	45
3. La preuve histologique.....	50
4. Biologie	51
5. Etude anatomopathologique	54
A. Technique d'étude	54
➤ Etude cytoponction guidée par l'échoendoscopie.....	54
➤ Ponction-biopsie du pancréas.....	55
➤ Pièce d'exérèse	55
B. Moyen d'étude	56
C. Etude analytique	70
A. Lésion précancéreuse.....	70
- Les cystadénomes mucineux.....	70
- Les TIPMP	72

- Les PanIN	74
B. Les tumeurs du pancréas exocrine.....	76
C. Les tumeurs endocrines du pancréas	98
III. Traitement	102
A. Tumeurs résécables d'emblée	102
1. Chirurgie	102
2. Drainage biliaire.....	109
3. Traitement adjuvant	109
4. Traitement néoadjuvant.....	111
B. Les tumeurs borderline.....	112
1. Traitement.....	112
C. Les tumeurs localement avancées	113
1. Chimiothérapie	113
2. Radiothérapie.....	114
3. La chirurgie.....	114
D. Les indications thérapeutiques	115
A. Tumeur opérable/résécable d'emblée (Algorithme 1).....	115
B. Tumeur borderline (Algorithme 1).....	116
C. Tumeur localement avancée (Algorithme 2)	117
D. Tumeur métastatique (Algorithme 3)	118
1. Première ligne	118

2. Deuxième ligne	119
IV. Les complications post opératoires	120
V. Les facteurs pronostics	121
➤ La taille tumorale	122
➤ Métastase ganglionnaire.....	122
➤ les marges chirurgicales+++	124
➤ La lame rétroporte++++	125
➤ L'engainement péri nerveuse	125
➤ Le grade histopronostique	127
➤ Stadification et classification	129
VI. La survie	132
Conclusion	134
Résumés	137
Annexes	141
Bibliographie	149



Le cancer du pancréas est une affection dont le pronostic reste très sombre. Il est le 2^{ème} cancer digestif après le cancer colorectal et se situe au 12ème rang des cancers. Il est responsable 331000 décès dans le monde, ce qui le positionne au septième rang de la mortalité par cancer. (1)

Les cancers du pancréas restent un défi thérapeutique difficile pour le clinicien car ils se développent de façon silencieuse ; la majorité des patients présentent une tumeur localement avancée ou métastatique. Seuls 10 à 15% des patients présenteront une tumeur résecable et seront éligibles pour une chirurgie curative(2) (4).

Leur pronostic demeure sombre avec une médiane de survie moins de 6 mois, et un taux de survie à 5ans de 4% malgré les progrès de l'imagerie médicale et l'apparition de nouvelle thérapeutique. (3)

L'adénocarcinome canalaire est de très loin la tumeur maligne la plus fréquente puisqu'il représente à lui seul plus de 90% des cancers du pancréas. Mais il existe d'autres tumeurs dont le diagnostic est très important, car si l'adénocarcinome a un pronostic redoutable, ces tumeurs sont plus accessibles à la thérapeutique notamment les tumeurs neuroendocrines.

Ces tumeurs ont en commun un ensemble de manifestations cliniques et radiologiques constituant le syndrome tumoral, seule l'étude anatomopathologique permettra de faire la distinction entre ces différentes entités et permettra aussi de classer la tumeur, de déterminer les facteurs histopronostiques et permettra de déterminer la prise en charge adéquate.

Ce travail est une étude rétrospective étudiant 45 cas de cancer du pancréas exploités à partir des fiches des pièces opératoires colligées au service d'anatomie pathologique de l'hôpital Ibn Sina de Rabat au cours de la période allant de janvier 2016 à décembre 2017, ayant comme objectif :

- De préciser le rôle de l'anatomie pathologique dans la prise en charge des cancers du pancréas et sa contribution à l'établissement des facteurs histopronostiques.
- De décrire les différents facteurs pronostics des cancers du pancréas résécables.
- De décrire les différents aspects anatomopathologiques des cancers du pancréas.
- Et de comparer nos résultats avec les données de la littérature.



1. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique, ayant porté sur 45 cas de cancer du pancréas colligés au service d'anatomie pathologique de l'hôpital IBN SINA de Rabat, au cours de la période allant de janvier 2016 à décembre 2017.

Les critères d'inclusion dans l'étude:

- L'étude était menée sur des patients suivis pour un cancer primitif du pancréas, ayant une confirmation histologique après une exérèse chirurgicale curative.
- Notre série comporte seulement les cancers primitifs du pancréas.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Les patients qui ont bénéficié d'un traitement chirurgical palliatif.
- Les cancers du pancréas qui sont confirmés sur des métastases.
- Les tumeurs bénignes du pancréas.
- Les métastases pancréatiques.

Recueil et analyse des données

Pour la réalisation de ce travail, on s'est basé sur les archives du service d'anatomie pathologique ainsi que les archives des services suivants : Chirurgie A, Chirurgie C, Chirurgie B, UCV, et service d'endocrinologie hôpital IBN SINA Rabat pour avoir le nombre total des patients présentant un cancer du pancréas au cours de la période analysée, puis les données ont été recueillies à partir des dossiers cliniques et leurs fiches d'anatomie pathologique .

Pour l'analyse statistique le logiciel Excel version 2010 a été utilisé.

Les Limites méthodologiques :

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploration des dossiers médicaux du service. Certaines données manquaient : l'évolution, les complications post opératoires, et la surveillance.

Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

2. Résultats

A. Epidémiologie

i. Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge de nos patients était de 54.2 ans avec des extrêmes d'âge de 23ans et de 85ans.

Cette moyenne d'âge était différente entre les deux sexes. Elle était de 58.4 ans pour le sexe masculin avec des âges extrêmes allant de 23 ans et 85 ans et de 50.6 ans pour le sexe féminin avec des âges extrêmes allant de 26 ans et 70 ans.

	Nombre de cas	Age moyen (ans)
Totale des cas	45	54.2
Femme	24	50.6
Homme	21	58.4

Tableau 1: La répartition des patients selon l'âge et l'âge de chaque sexe

La majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de [60-69] ans soit 31,11% des cas.

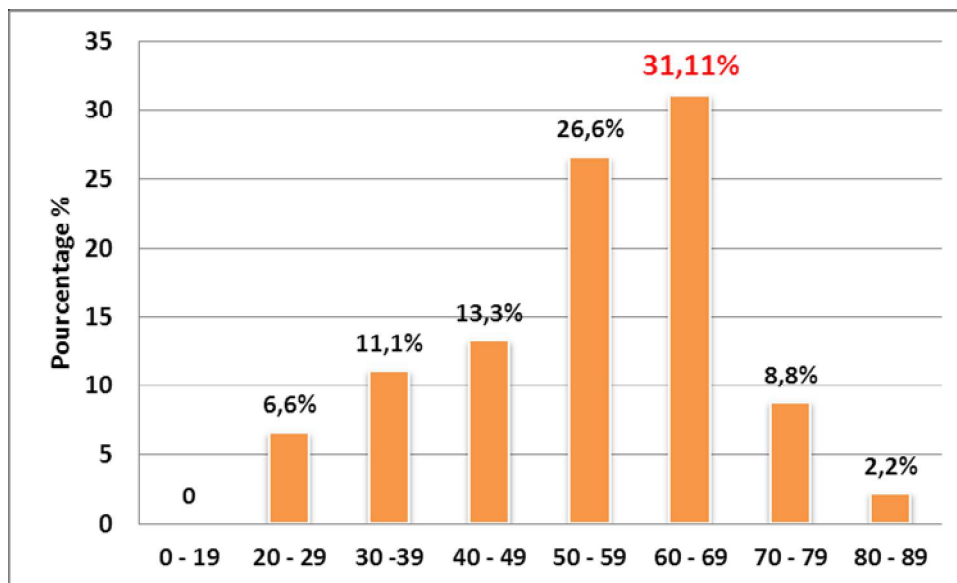


Figure 1:La répartition des malades par tranches d'âge

ii. La répartition selon le sexe

La maladie touche dans notre sérié les femmes plus que les hommes.

Le nombre d'hommes atteints de cancer du pancréas était de 21 cas soit 46.6%, et le nombre de femmes atteintes était de 24 cas soit 53.3% avec un sexe ratio de 0.87.

Sex-ratio= nombre d'hommes/nombre de femmes

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage %
Homme	21	46.6%
Femme	24	53.3%

Tableau 2: La répartition des cas selon le sexe

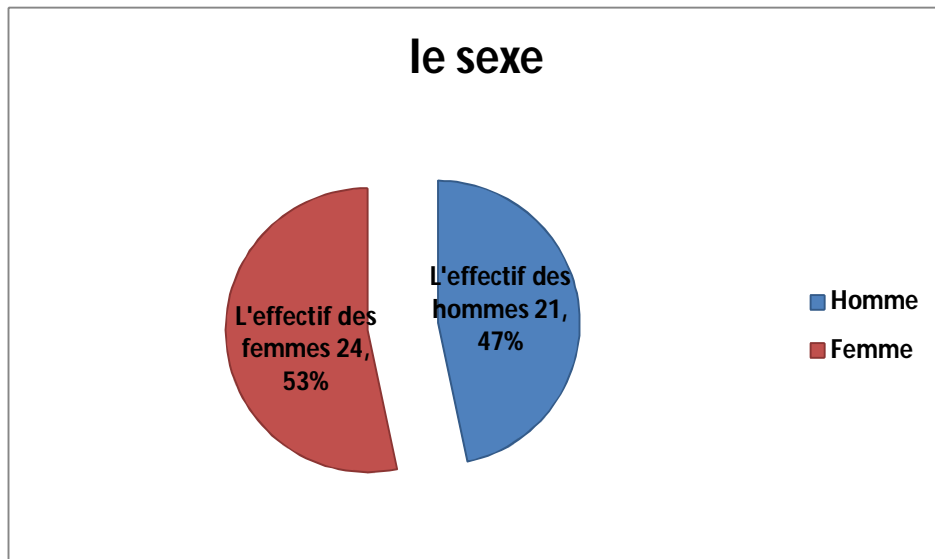


Figure 2: la répartition des cas selon le sexe

iii.L'exposition aux facteurs de risque

Le diabète, l'HTA et le tabac étaient les facteurs de risque les fréquemment rencontrés chez les patients dans notre série, aucun des malades n'avait des antécédents familiaux et 26.8% des patients n'avaient aucun antécédent.

Facteurs de risque	Nombre de cas	Pourcentage
Diabète	16	35.5%
HTA	11	24.4%
Tabac	12	26.6%
Alcool	2	4.4%
Cholécystectomie	3	6.6%
Pancréatite chronique	3	6.6%
RAS	13	28.8%

Tableau 3: Le pourcentage des facteurs de risque

B. Le diagnostic positif

1- Les motifs de consultation

Les symptômes cliniques étaient multiples, largement dominés par l'ictère qui était retrouvé dans 60%, les douleurs abdominales dans 40%, l'AEG dans 34.1%, les vomissements dans 20% et l'hypoglycémie à répétition dans 4.4%.

Ainsi tous les patients présentaient au moins deux parmi les cinq symptômes sus décrits sauf deux patients où la tumeur était de découverte fortuite.

Motifs de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
Ictère	27	60%
Douleur abdominale	18	40%
AEG	16	35%
Vomissement	9	20%
Hypoglycémie à répétition	2	4.4%
Hémorragie digestive	2	4.4%
Pancréatite aigue	1	2.2%
Angiocholite	1	2.2%
Découverte fortuite	2	4.4%

Tableau 4: les circonstances de découverte

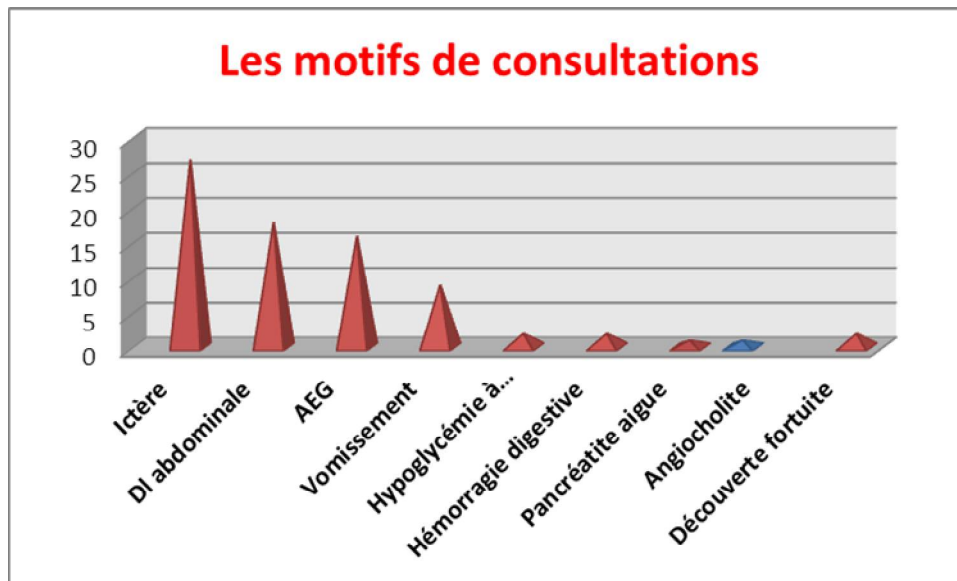


Figure 3: Le pourcentage des symptômes les plus rapportés par les patients

2- L'examen clinique

Dans notre série, l'examen clinique était normal chez 23 cas.

La palpation abdominale a révélé :

- Une Sensibilité chez 17 patients.
- Une défense abdominale chez 1 patient.
- Une grosse vésicule chez 4 patients.

Aucun patient n'avait une HSMG ou un ganglion de troisier.

Examen clinique	Nombre de cas	pourcentage
Normal	23	51.1%
Sensibilité	17	37.7%
Grosse vésicule	4	8.8%
Défense	1	2.2%
Ganglion de troisièr	0	0%
HSMG	0	0%

Tableau 5: Les données de l'examen clinique

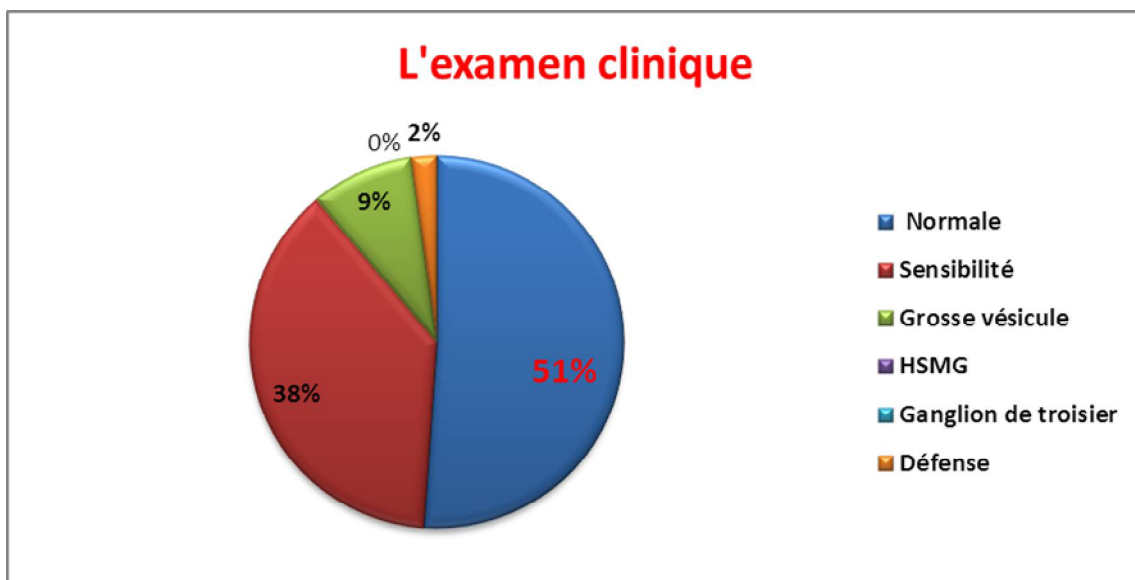


Figure 4: La répartition de l'examen clinique

3- Les examens para cliniques

a. Biologie

➤ Les marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux ont été réalisés systématiquement chez 84.4% pour CA19.9 et 73.3% pour ACE.

Le CA19.9 était augmenté chez 20 malades soit 52.6%.

L'ACE était augmenté chez 10 malades soit 33.3%.

Marqueurs tumoraux	Nombre de cas élevé	Nombre de cas normal	Nombre de cas non faite
CA19.9	20 (52.6%)	18 (47.3%)	7 (15.5%)
ACE	10 (33.3%)	23 (69.6%)	12(26.6%)

Tableau 6 : Les résultats des marqueurs tumoraux en fonction du nombre de cas

b. Les examens radiologiques

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

thoraco-abdomino-pelvien. Cette succession était pour la majeure partie (90%) largement suffisante pour orienter le diagnostic ainsi 21.8% des tumeurs ont été diagnostiquées à l'aide seulement de l'échographie et 78.2% des cas nécessitaient un complément par un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour établir le diagnostic.

Dans 26,6% des cas, on avait recours à l'angio-IRM afin de confirmer le diagnostic du cancer du pancréas et à l'échoendoscopie dans 17.7% des cas.

Examen réalisé	nombre	Pourcentage %	Sensibilité en %
Echographie	32	71%	21.8%
TDM	42	93.3%	90%
IRM	12	26.6%	100%
Echo endoscopie	8	17.7%	100%
FOGD	2	4.4%	---
TEP SCANNER	1	2.2%	---

Tableau 7: Les examens radiologiques réalisés

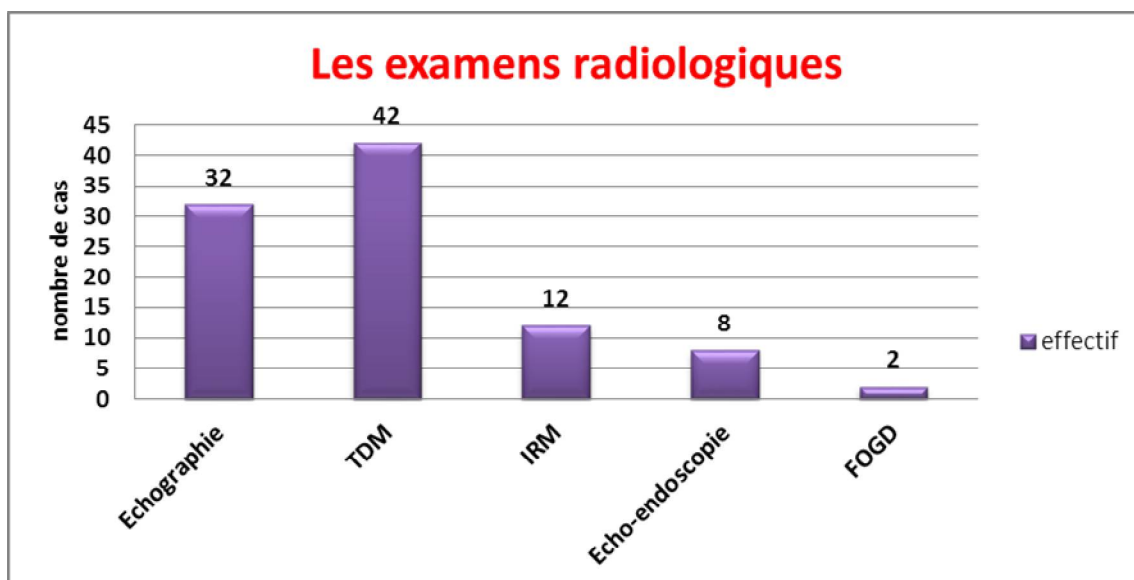


Figure 5: Les différents examens réalisés

Il est important de noter que plusieurs examens pouvaient être réalisés chez un même patient.

4- L'examen anatomopathologique

L'examen histologique dans notre série était réalisé sur des pièces opératoires à la suite d'une exérèse chirurgicale curative.

Toutes les pièces ont été photographiées, orientées et la lame rétropéritonéale encrée à l'encre de chine pour guider l'étude anatomopathologique.

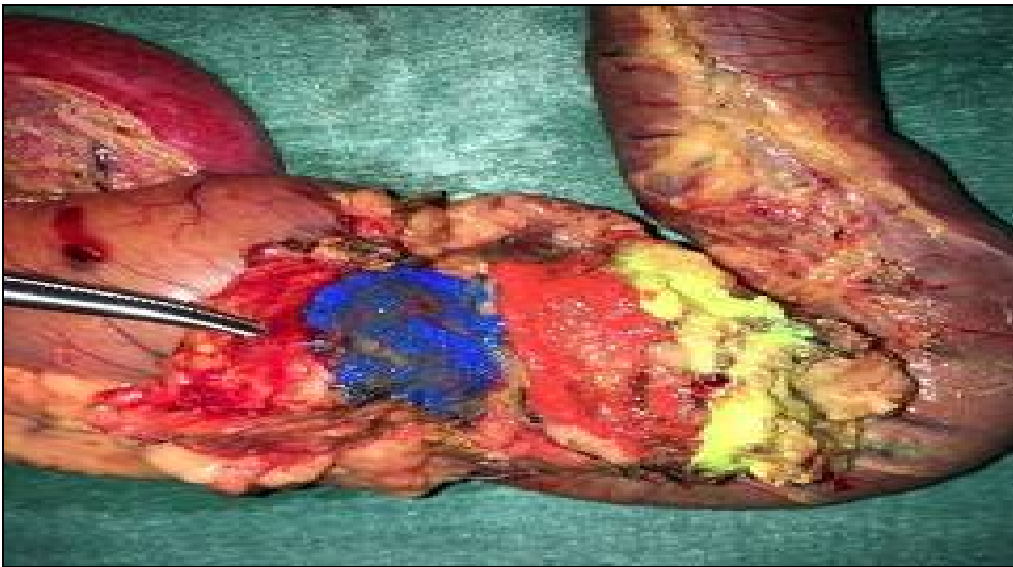


Figure 6: Image orientée de pièce opératoire après DPC, service chirurgie

En rouge : AMS/ en bleu : la veine porte / en jaune la voie biliaire principale

Ce tableau résume les données anatomopathologiques des malades

Les cas	localisation	Taille cm	type histologique	marge chirurgicale	EPN	EV	grade	Classification pTNM
Cas 1	tête du pancréas	--	Tm neuroendocrine	saine	oui	oui	G2	pt4n1b
Cas 2	tête du pancréas	8cm	Tm pseudo papillaire et solide du pancréas	saine	non	non	-	pt3nmx
Cas3	tête du pancréas	4 cm	Tm neuroendocrine	saine	oui	oui	G1	pt2n0mx
Cas 4	tête du pancréas	7cm	adénocarcinome canalaire	saine	oui	oui	G2	pt4n0mx
Cas 5	queue	7cm	carcinome adenosquameux	saine	non	oui	-	pt3n0mx
Cas 6	tête du pancréas	3cm	adk de type pancréato biliaire	saine	oui	oui	G2	pt3n1mx
Cas 7	tête du pancréas	3 cm	adénocarcinome canalaire	saine	oui	oui	G2	pt2n0mx
Cas 8	tête du pancréas	2.5cm	Tm pseudo papillaire	saine	non	non	G1	pt3n0Mx
Cas 9	tête du pancréas	3.5	Tm neuroendocrine	saine	non	non	G1	pt3n0mx
Cas 10	tête du pancréas	3.2 cm	adénocarcinome type bilien	saine	oui	oui	G1	pt3n0mx
Cas 11	tête du pancréas	6 cm	adénocarcinome canalaire	saine	oui	oui	G2	pt3nmx
Cas 12	tête du pancréas	2cm	Tm neuroendocrine insiliname	saine	non	non	G1	pt1nmx
Cas 13	tête du pancréas	3cm	adénocarcinome canalaire type biliaire	saine	oui	oui	G2	pt3n0mx
Cas 14	tête du pancréas	3.5cm	adénocarcinome canalaire	saine	oui	non	G2	pt2n1
Cas 15	tête du pancréas	4cm	adk intra muqueux	saine	non	non	G1	pTinsn0mx
Cas 16	corps	2cm	Tm neuroendocrine	saine			G1	p2nmx
Cas 17	tête du pancréas	3cm	adénocarcinome canalaire	saine	oui	non	G1	pt3n0mx
Cas 18	tête du pancréas	3 cm	adk canalaire	saine	oui	oui	G2	T3N1mx
Cas 19	tête du pancréas	3cm	adk canalaire	saine	oui	oui		pt3n0mx
Cas 20	queue	8cm	Tm neuroendocrine	saine	non	oui	G1	pt3n1mx
Cas 21	tête du pancréas	2.5	adénocarcinome canalaire	saine	oui	non	G2	pt3n1b
Cas 22	tête du pancréas	2cm	adénocarcinome canalaire	saine	oui	oui	G1	pt2nmx
Cas 23	tête du pancréas	3cm	adénocarcinome canalaire	atteinte	oui	oui	G2	pt3n1mx

Cas 24	queue	8cm	adénocarcinome canalaire sous type histologique adenosquameux	saine	oui	non	-	pt3n1mx
Cas 25	tête du pancréas	2.5	adénocarcinome canalaire +PanIN de haut grade	saine	non	non	G1	pt2n0mx
Cas 26	tête du pancréas	3.3	adénocarcinome canalaire	saine	non	non	G1	pt2n1mx
Cas 27	tête du pancréas	2.5	adénocarcinome canalaire	saine	oui	non	G2	pt2nx
Cas 28	tête du pancréas	1.4	adénocarcinome canalaire	saine	oui	non	G1	pt3n0mx
Cas 29	tête du pancréas	1.7	Tm neuroendocrine insiliname	atteinte	non	non	G1	pt1n0
Cas 30	tête du pancréas	2.5	adénocarcinome canalaire	saine	oui	non	G2	pt2n1bmx
Cas 31	corps et queue	5cm	adénocarcinome canalaire	atteinte	oui	non	G2	pt2n1b
Cas 32	tête du pancréas	4cm	adénocarcinome canalaire	saine	oui	oui	G1	pt3n0
Cas 33	queue	2cm	Tm pseudo papillaire et solide du pancréas	saine	non	non	-	Pt1c
Cas 34	Tête du pancréas	2cm	adénocarcinome canalaire	saine	non	non	G1	pt1bn1
Cas 35	tête du pancréas	4cm	adénocarcinome canalaire	saine	oui	oui	G2	pt3n1Mx
Cas 36	tête du pancréas	5cm	adénocarcinome canalaire	saine	non	non	G1	pt1n0mx
Cas 37	tête du pancréas	2.7	adénocarcinome canalaire	saine	non	non	G2	pt2n0mx
38	queue	3cm	Tm neuroendocrine	atteinte	oui	oui	G3	--
39	corps et queue	5.5	carcinome adenosquameux	saine	oui	oui	G1	pt3n0mx
40	tête du pancréas	2.5	adénocarcinome canalaire	saine	oui	oui	G2	pt2n1m1
Cas 41	tête du pancréas	4.5	adk canalaire + cysadenome mucineux en dysplasie de bas grade	saine	non	non	--	pt3n1mx
Cas 42	tête du pancréas	4cm	Tm intracanalair papillaire et mucineuse avec carcinome invasif	saine	oui	non	--	pt3n1mx
Cas 43	queue	13cm	cysadenome mucineux avec dysplasie de bas grade				--	
Cas 44	tête du pancréas	8cm	adénocarcinome mucineux du pancréas	saine	non	non		Pt3n0mx
Cas 45	tête du pancréas	8cm	Tm intracanalair papillaire et mucineuse avec dysplasie de haut grade	saine				pt3n0mx

-- : non repérée

a) Etude macroscopique

Les données macroscopiques recueillies sur nos fiches mentionnent :

❖ La localisation tumorale

Dans notre série qui comporte 45 malades, 36 malades soit 80% avaient un cancer de la tête du pancréas, 6 malades avaient une tumeur de la queue du pancréas soit 13.3%, 2 malades avaient une localisation corporeocaudale soit 4.4%, 1 malade a présenté un cancer du pancréas au niveau du corps soit 2.2%.

Localisation tumorale	Nombre de cas	Pourcentage
Tête du pancréas	36	80%
Corps	1	2.2%
Queue	6	13.3%
Corps et queue	2	4.4%

Tableau 8: Tableau récapitulatif de différente localisation tumorale.

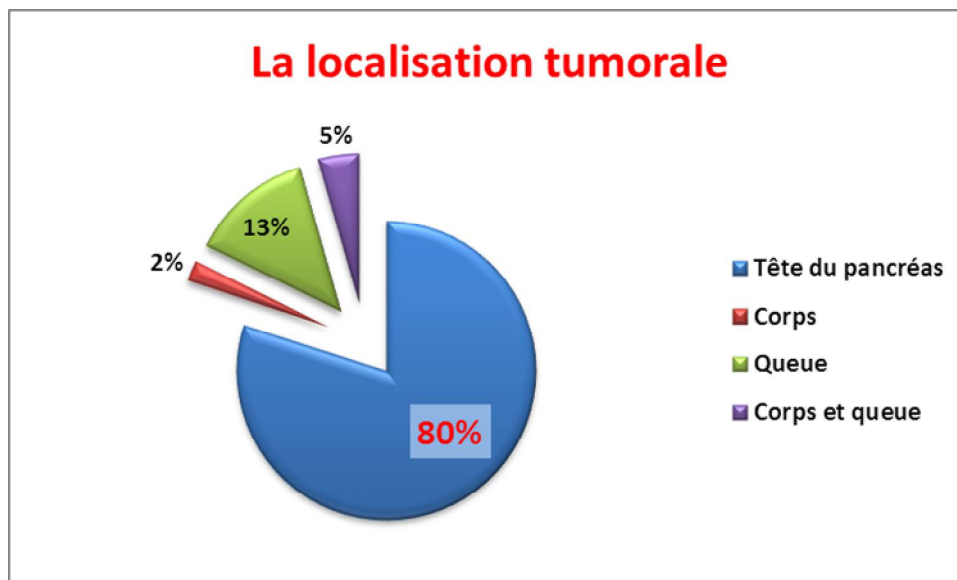


Figure 7: La répartition de la localisation tumorale

❖ La taille tumorale

Les dimensions dans notre série variaient entre 1.4 et 13 cm avec une taille moyenne de 4 cm.

❖ L'aspect :

Les tumeurs dans notre série se présentaient sous forme d'une néoformation solide dans 48% des cas, kystique dans 8.8% des cas, et mi solide mi kystique dans 6.6% cas.

Aspect	Nombre de cas	Pourcentage
Solide	22	48%
kystique	4	8.8%
Mi solide mi kystique	3	6.6%
Non précisé	16	35.5%

❖ La limitation

Dans notre série, les tumeurs étaient mal limitées dans 60% des cas et bien limitées dans 17.7% des cas.

La limitation	Nombre de cas	Pourcentage
Mal limitée	27	60%
Bien limitée	8	17.7%
Non précisée	11	24.4%

❖ La couleur

Les tumeurs dans notre série se présentaient sous forme d'une néoformation de couleur blanchâtre dans 44% des cas, blanc jaunâtre dans 22% des cas et blanc grisâtre dans 8.8% des cas.

La couleur	Nombre de cas	Pourcentage
Blanchâtre	20	44%
Blanc jaunâtre	10	22%
Blanc grisâtre	4	8.8%
Verdâtre	3	6.6%
Non précisée	8	17.7%

❖ La consistance

Sur le plan macroscopique, les tumeurs étaient dures dans 55.5% des cas et friables dans 4.4% des cas.

Consistance	Nombre de cas	Pourcentage
Dure	25	55.5%
Friable	2	4.4%
Non précise	18	40%

b) L'étude microscopique

❖ Le type histologique

Dans notre série l'adénocarcinome canalaire était le type histologique le plus prédominant retrouvé dans 62.2% des cas dont 11 cas étaient bien différenciés et 15 cas étaient moyennement différenciés.

Pour les autres types histologiques on a retrouvé :

- Six cas de tumeur neuroendocrine bien différenciée soit 13.3% dont 5 cas étaient de grade histopronostique 1, et un cas était de grade 2.
- Un cas de tumeur neuroendocrine peu différenciée soit 2.2% était de grade 3.

- Un seul cas d'adénocarcinome mucineux soit 2.2%.
- Deux cas du carcinome adenosquameux soit 4.4% dont 1cas était bien différencié.
- Trois cas de tumeur solide pseudo papillaire du pancréas soit 6.6%, dont 1cas était bien différencié.
- Deux cas de tumeur intracanalair papillaire et mucineuse soit 4.4%.
- Un cas du cystadénome mucineux en dysplasie de bas grade soit 2.2%.

Tableau 9:La répartition des malades selon les types histologiques

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage %
ADK canalaire	28	62.2%
Tm neuroendocrine	8	17.7%
Carcinome pseudo papillaire et solide du pancréas	3	6.6%
Carcinome adénosquameux	2	4.4%
Tm intracanalair papillaire et mucineuse avec carcinome invasif chez un cas et dysplasie de haut grade chez l'autre cas	2	4.4%
Adénocarcinome mucineux	1	2.2%
Cystadénome mucineux en dysplasie de bas grade	1	2.2%

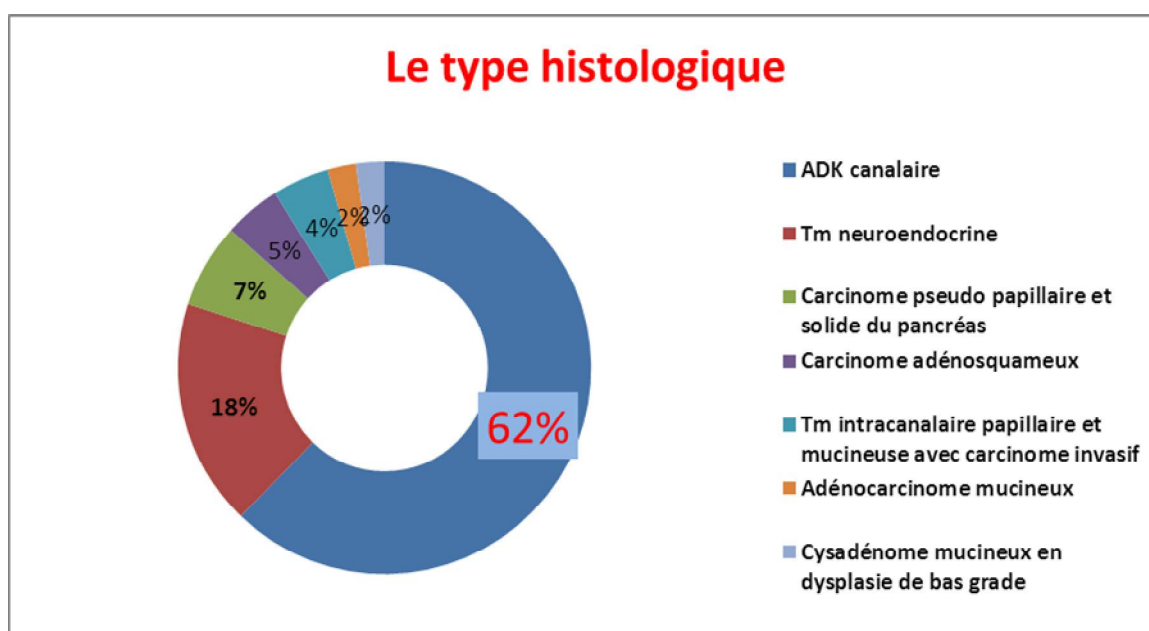


Figure 8: Le pourcentage de différent type histologique

❖ Limite de résection

La limite de résection chirurgicale n'était pas précisée chez un seul malade qui a présenté un cysadénome mucineux en dysplasie de bas grade.

La marge minimale en millimètre était mentionnée chez 17 patients, cette marge de sécurité était de 1mm chez un seul malade et chez les autres cas était supérieure à 3 mm.

Limite de résection	Nombre de cas	Pourcentage
Saine	40	88.8%
Atteinte	4	8.8%

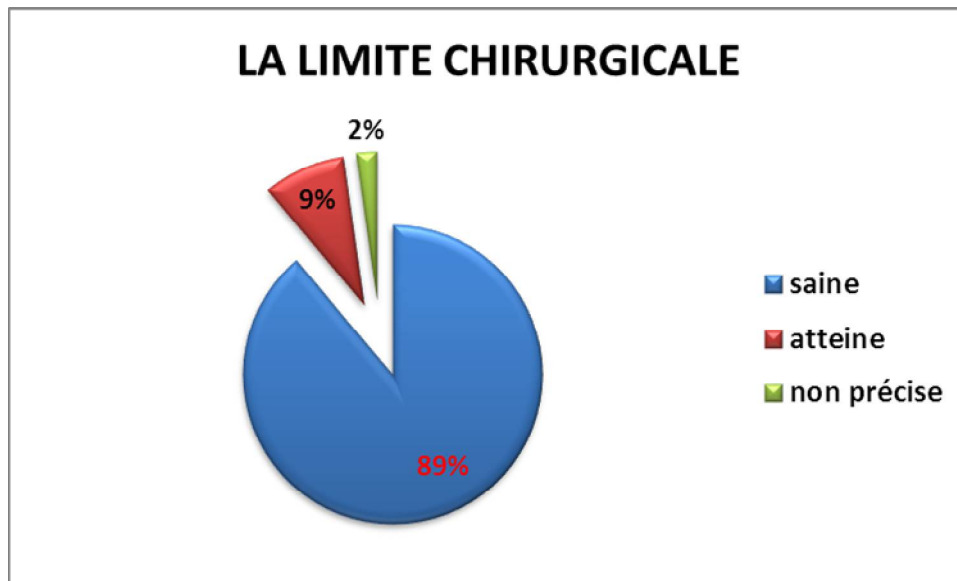


Figure 9: Le pourcentage des limites chirurgicales

❖ La lame rétropéritonéale :

Dans notre série, la lame rétropéritonéale était encrée chez 6 patients, elle était saine chez 5 patients avec des marges de sécurité estimées de 1 à 8mm (1, 4.5, 5, 4.5, et 8mm).

❖ Les lésions associées

Dans notre série on a trouvé 3 lésions associées au cancer du pancréas lors de l'examen microscopique des pièces d'exérèse :

- Une pancréatite chronique chez 3 patients.
- Une pancréatite aiguë chez 1 patient.
- Une cholécystite chronique chez 18 patients.

❖ Les embolies vasculaires tumorales

Les embolies vasculaires étaient observées chez 19 malades soit 42.2%.

❖ Les engainements péri nerveux

Les engainements péri nerveux étaient observés chez 26 malades soit 57.7%.

❖ L'infiltration des structures de voisinage

Dans notre série l'infiltration du duodénum était observée chez 35.5% des patients, suivie par l'infiltration du cholédoque dans 20% des cas et le tissu péri pancréatique dans 17.7% des cas.

	Nombre de cas	Pourcentage
Estomac	1 cas	2.2%
Duodénum :	16 cas	35.5%
Cholédoque :	9 cas	20%
Rate :	1 cas	2.2%
Tissu péri pancréatique	8 cas	17.7%

❖ L'étude immunohistochimique

L'immunohistochimie n'a été réalisée que dans 7 cas.

Elle était faite pour les 5 cas de tumeur neuroendocrine où les anticorps anti Ki67, anti chromogranine et anti synaptophysine ont été utilisés.

Et pour les 2 tumeurs pseudopapillaire et solide du pancréas avec l'utilisation des anticorps suivants : anticorps anti vimentine, anticorps anti CD10, anticorps anti chromogranine, anticorps anti synaptophysine et anticorps anti Ki67.

❖ Classification pTNM :

Selon la classification pTNM 7^{ème} édition 2009 :

	pTNM	Nombre de cas	Pourcentage
PTinsN0		1	2.2%
pT1	Pt1NxMx	2	4.4%
	Pt1N0Mx	2	4.4%
	Pt1N1Mx	1	2.2%
PT2	PT2NxMx	3	6.6%
	PT2N0Mx	4	8.8%
	PT2N1Mx	5	11.1%
PT3	PT3NxMx	2	4.4%
	PT3N0Mx	12	26.6%
	PT3N1Mx	9	20%
PT4	PT4N0Mx	1	2.2%
	PT4N1Mx	1	2.2%

Tableau 10 : La répartition des cas selon la classification pTNM

➤ Les métastases (M)

Aucun de nos patients n'a présenté de métastases à distance au moment du diagnostic.

❖ Stadification :

Selon la classification anatomopathologique pTNM, 26 patients soit 57.6% avaient des tumeurs au stade II et 6 patients soit 13.2% au stade I.

Le stade	Nombre de cas	Pourcentage
Stade 0	1	2.2%
Stade IA	2	4.4%
Stade IB	4	8.8%
Stade IIA	13	28.8%
Stade IIB	13	28.8%
Stade III	2	4.4%
Stade VI	0	0%

Tableau 11 : La répartition des patients selon le stade

C. Traitement

a. Les interventions pratiquées :

Dans notre série tous nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical curatif

- Une duodéno pancréatectomie céphalique a été réalisée chez 35 malades soit 77.7%.

- Une pancréatectomie caudale a été réalisée chez un seul malade soit 2.2%.

- Une pancréatectomie corporéo-caudale a été réalisée chez un seul malade soit 2.2%.

- Une spléno pancréatectomie caudale a été réalisée chez 6 malades soit 13.3%.

- Une corporéo -pancréatectomie a été réalisée chez un seul malade soit 2.2%.

- Une duodéno-pancréatectomie totale a été réalisée chez un seul malade soit 2.2%.

Geste chirurgical	Nombre de malade	Pourcentage
DPC	35	77.7%
Pancréatectomie corporéo caudale	1	2.2%
Pancréatectomie caudale	1	2.2%
Spléno pancréatectomie caudale	6	13.3%
Corpo pancréatectomie	1	2.2%
Duodéno-pancréatectomie totale	1	2.2%

Tableau 12: Tableau recapitulatif des differents gestes chirurgicaux réalisés aux malades.

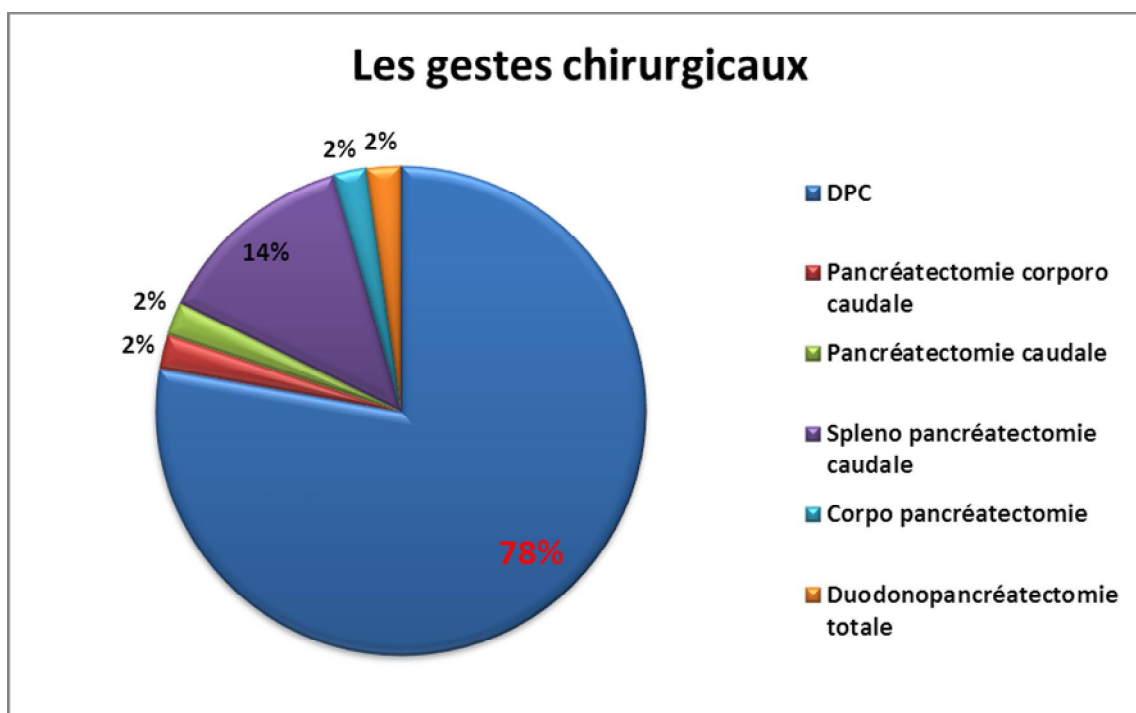


Figure 10: Le pourcentage du différent geste chirurgical réalisé

✚ Au cours de l'exploration :

○ Tous nos patients n'avaient pas présenté ni des métastases hépatiques ni de carcinose péritonéale.

○ Un envahissement des organes de voisinage a été retrouvé chez 22 malades.

○ Un envahissement vasculaire a été retrouvé chez 3 malades.

✚ Une duodéno pancréatectomie céphalique a été réalisée chez 35 malades soit 78% de l'ensemble des malades inclus dans notre série.

▪ Le type de résection était une DPC selon Whipple

▪ Les voies d'abord :

➤ La laparotomie bi sous costale était réalisée chez 34 malades et une coelioscopie était réalisée chez un seul malade.

▪ Le rétablissement de la continuité a été réalisé selon Child chez tous les malades.

▪ La durée moyenne de l'intervention : était de 6 heures.

▪ La transfusion sanguine : était réalisée chez 28 patients.

✚ Une pancréatectomie corporéo caudale en monobloc avec conservation de la rate a été réalisée chez un seul malade pour une tumeur de 5cm.

-L'exploration n'a pas objectivé ni de métastase hépatique ni de carcinose péritonéale.

- une laparotomie médiane sus ombilicale élargie en sous ombilicale a été réalisée, la patiente a été transfusée par 2 culots globulaires.

-le curage ganglionnaire n'était pas optimal avec 3 ganglions dont 2 étaient métastatiques.

✚ Une pancréatectomie caudale avec conservation de la rate a été réalisée chez un seul malade pour une tumeur de 2cm, sous coelioscopie, pour une durée de 5 heures sans transfusion.

- L'exploration n'a pas objectivé ni de métastase hépatique ni de carcinose péritonéale.

- le curage ganglionnaire n'était pas optimal avec un seul ganglion rétro péritonéal non métastatique.

✚ Une spléno pancréatectomie caudale a été réalisée chez 6 malades avec une durée moyenne de 5 heures.

-Un envahissement de la rate a été observé chez un seul malade.

-le curage ganglionnaire était optimal chez 3 malades.

✚ Une corporéo pancréatectomie avec conservation de la rate a été réalisée chez un seul malade pour une tumeur de 2 cm.

- L'exploration n'a pas objectivé ni de métastase hépatique ni de carcinose péritonéale, Le curage ganglionnaire n'était pas optimal.

✚ Une duodéno pancréatectomie totale a été réalisée chez un seul malade, au début l'indication opératoire était une duodéno pancréatectomie céphalique mais à l'exploration le pancréas était totalement envahie d'où l'indication d'une totalisation.

D. Les complications post opératoires

Le taux de complication post opératoire était de 33% dans notre série, et la mortalité post opératoire était de 8.8% puisque 4 malades sont décédés en post opératoire.

Les suites post opératoires étaient variables selon les malades et les gestes chirurgicaux réalisés, on note la présence :

Chez les patients qui ont bénéficié d'une DPC :

- + Une fistule pancréatique chez 6 malades
- + Un hémopéritoine chez 4 malades (par rupture d'un faux anévrisme de l'artère gastroduodénale chez 2 malades).
- + Une stase gastrique chez un seul malade.
- + Un choc septique chez 3 malades.
- + Une collection purulente au contact d'une anastomose chez un seul malade.

Pour les autres malades : un diabète secondaire chez un seul malade suite à une pancréatectomie totale.

E. L'évolution et suivie

Il était difficile d'apprécier l'évolution et la survie des malades en post opératoire, du fait du nombre élevé des perdus de vue (36 patients des perdus de vue).

Quatre patients dans notre série ont présenté une récurrence tumorale :

○ La 1^{ère} patiente a présenté une double métastase hépatique après 6 mois de l'intervention et la décision thérapeutique était la chimiothérapie.

○ La 2^{ème} patiente a présenté une récurrence tumorale sur le pancréas restant, des métastases hépatiques et des thromboses portales après 3 mois de la geste opératoire et la décision de la RCP était la chimiothérapie.

○ Le 3^{ème} malade a présenté une métastase hépatique après 1an du geste chirurgical.

Le dernier malade a présenté des métastases hépatiques et pulmonaires après 5 mois du geste chirurgical et la décision était la chimiothérapie. Après 5 mois de traitement le patient est décédé.

Pour les patients qui ont bénéficié d'une DPC ; 4 malades sont décédés :

- La première patiente est décédée après 4 mois par une CIVD.
- Le 2^{ème} patient est décédé à j7 par un hémopéritoine.
- Le 3^{ème} patient est décédé à j10 par un choc septique.
- Et le dernier patient est décédé à j6 par un trouble hémodynamique.

Pour les autres malades, un seul malade est décédé après 10 mois du geste chirurgical.



A. Discussion

I. Etude épidémiologique

1- Incidence et répartition géographique

A l'échelle mondiale, le cancer du pancréas se classe au 12^{ème} rang des cancers avec un nombre annuel de cas estimé à 337000 pour l'année 2012 soit 4.2 cas pour 100 000 habitants(1).

Les données issues de la base de données GLOBOCAN publiés en 2012, par l'International Agency for Research on Cancer (IARC) [1] regroupent des estimations du nombre de cas annuel survenus dans chaque pays et région du monde. Le cancer du pancréas se caractérise par de fortes différences géographiques d'incidence entre pays (figure 11).

Les taux d'incidence du cancer du pancréas étaient élevés en Amérique du Nord (7,4/100 000 personnes) et en Europe de l'ouest (7,3/100000 personnes), suivi par le reste de l'Europe, l'Australie et la Nouvelle -Zélande (environ 6,5/100 000 personnes). Les taux les plus bas étaient observés en Afrique, au Moyen Orient et en Asie Centrale (moins de 1,5/100 000 personnes) [5]. Bien qu'il ne soit pas possible d'expliquer entièrement les disparités géographiques d'incidence du cancer du pancréas, la plupart des variations ont été attribuées à l'exposition à des facteurs de risque connus ou suspectés liés au mode de vie ou à l'environnement [6].

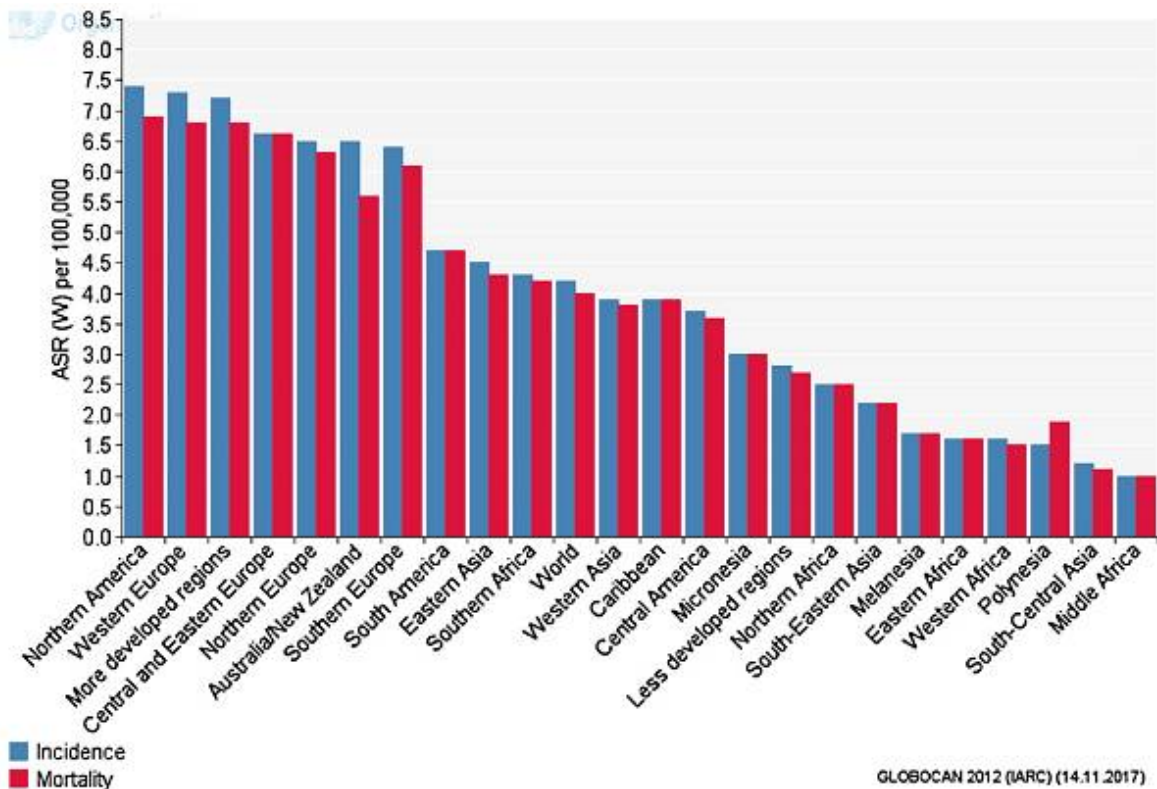


Figure 11: Taux d'incidence et de mortalité dans le monde (standardisés sur la population mondiale de référence, pour 100 000 personnes-années)

FIGURE ISSUE DES DONNÉES DE L'INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC): FERLAY J, SOERJO MATARAM I, ERVIK M, DIKSHIT R, ESER S, MATHER S C, REBELO M, PARKIN DM, FORMAN D, BRAY, F. GLOBOCAN 2012 V1.0, CANCER INCIDENCE AND MORTALITY WORLDWIDE : IARC CANCERBASE NO. 11 [INTERNET]. LYON, FRANCE: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; 2013. AVAILABLE FROM: [HTTP://WWW.GLOBOCAN.IARC.FR](http://WWW.GLOBOCAN.IARC.FR).

Selon les données nationales, à Rabat le cancer du pancréas se place au troisième rang des cancers digestifs chez les deux sexes [7], alors qu'à Casablanca il se place au dernier rang des cancers digestifs loin derrière le rectum, l'estomac et le côlon [8]. A Fès il représente 1,78% des cancers digestifs et 0,36% de l'ensemble de tous les cancers avec un sexe ratio de 4/1 [9].

2- Fréquence selon l'âge

Indépendamment du rôle des facteurs environnants, le risque de cancer du pancréas augmente avec l'âge. La plupart de ces cancers sont diagnostiqués entre 60 et 80 ans (2), il est rare avant 40 ans et moins de 20% sont diagnostiqués avant 60ans (4).

Dans les données issues du Registre Bourguignon des cancers digestifs, l'âge moyen au diagnostic était de 68,7 ans pour les hommes et de 73,4 ans pour les femmes [10]. L'incidence augmentait progressivement entre 50 et 80 ans dans les deux sexes et se stabilisait par la suite.

Dans notre série l'âge des patients au moment du diagnostic variait entre 50 et 69 ans dans 57 .7%, soit 10 ans inférieur aux données de la littérature.

L'âge moyen de nos patients était de 54.2 ans ; il était de 58.4 ans pour les hommes (les âges extrêmes : 23 ans et 85 ans) et de 50,6 ans pour les femmes (les âges extrêmes : 26 ans et 70 ans) et de ce fait, il était là aussi plus bas par rapport à la littérature et ceci pourrait être expliqué par notre étude traite seulement le cancer du pancréas résecable.

L'âge élevé constitue un facteur de mauvais pronostic pour la prise en charge du patient essentiellement la prise en charge chirurgicale.

3- Fréquence selon le sexe

En 2012, le nombre de nouveaux cas estimés de cancers du pancréas était de 5963 chez l'homme et de 5699 chez la femme en France. Ils représentaient 2,7 % des cancers chez l'homme et 3,1 % des cancers chez la femme et se situaient respectivement au 8^e et 6^e rangs des cancers. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale étaient de 10,2 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 6,9 pour 100 000 habitants chez la femme, ce qui correspond à un ratio homme/femme de 1,48 [11]. Cette prédominance masculine est confirmée à l'échelle mondiale [12].

Des différences d'incidence selon l'origine ethnique ont été rapportées aux États-Unis : les taux d'incidence chez les hommes afro-américains étaient supérieurs à ceux des populations caucasiennes (14,8 pour 100 000 et 9,8 pour 100 000 respectivement) [13,14].

De 1982 à 2012, les taux d'incidence standardisés sur l'âge sont passés de 4,8 à 9,6 pour 100 000 personnes chez les hommes et de 2,3 à 6,8 chez les femmes. Cette augmentation était plus marquée chez les femmes, avec une variation annuelle moyenne de +3,6 %, que chez les hommes (+2,3%) (Tableau13).

Tableau 13: Evolution des taux standardisés « 1 » d'incidence du cancer du pancréas en France entre 1982 et 2012 par sexe

	1982	1992	2002	2012	Variation annuelle moyenne
Incidence					
Homme	4,8	6,3	7,9	9,6	2,3 % (2,1-2,6)
Femme	2,3	3,4	4,8	6,8	3,6 % (3,3-3,9)

Données des registres du réseau de registres FRANCIM en partenariat avec le service de biostatistiques des hospices civils de Lyon, l'INCa et SPF.

« 1 » /Pour 100 000 personnes années.

Notre série comporte 24 femmes et 21 hommes avec un sexe ratio de 0.87 ce qui est discordant avec les données des pays occidentaux et ceux des registres nationaux qui notent une nette prédominance masculine.

4- Facteur de risque

Le tabac

Le facteur de risque le mieux connu est le tabagisme. Les études prospectives de la littérature ont montré que le risque de cancer du pancréas était statistiquement 3 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Environ 29% à 30% des cas de cancer du pancréas sont imputable à la cigarette (8), donc c'est un facteur pratiquement retrouvé dans toute les études comme facteur favorisant du cancer du pancréas. (15)

Le tabac paraît comme un facteur de risque important dans le développement de cancer du pancréas selon notre étude, puisque 26.6% de nos patients étaient tabagiques.

L'alcool

Le risque du cancer du pancréas était 22% plus élevé chez les personnes qui consomment trois boissons alcoolisées ou plus par jour, et 60% plus élevé chez les personnes qui consomment cinq boissons alcoolisées ou plus par jour, par rapport à ceux qui consomment moins d'une boisson alcoolisée par jour. [16]

Dans notre étude, la consommation de l'alcool a été rapportée chez 2 malades soit 4.4%.

Aucune femme dans notre série n'a rapporté une consommation de l'alcool ni de tabac.

Facteurs nutritionnels

Le cancer de pancréas est lié au développement socioéconomique et industriel comme en témoigne l'incidence élevée dans les pays occidentaux, dans ce contexte un régime hypercalorique, un état d'obésité et un défaut d'exercice physique sont corrélés à une augmentation d'incidence du cancer du pancréas (9) (17).

L'effet protecteur de la consommation de thé et l'effet néfaste de la consommation de café ou d'alcool ont été suggérés par des études anciennes. En fait, l'étude sur une large cohorte de plus de 100 000 participants (18) n'a montré aucun effet significatif du thé et du café.

Le surpoids et l'obésité:

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

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

Dans notre série l'obésité était observée chez 4 malades soit 8.8%, avec prédominance féminine.

Infections

Hépatites virales

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

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a présenté une hépatite virale

Helicobacter pylori (H. pylori)

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

Dans notre étude un cas a présenté une infection à l'Helicobacter pylori soit 2.2%.

Condition et traitement médicaux

▪ Pancréatite chronique

Le risque du cancer du pancréas est presque trois fois plus élevé chez les personnes atteintes de pancréatite chronique. Une analyse a montré que le risque du CP est plus élevé après le diagnostic de pancréatite chronique, ceci est probablement dû à l'intensification des investigations dans cette période et / ou à une erreur du diagnostic prenant la pancréatite pour un cancer du pancréas. Le risque du CP est augmenté de plus de 50 fois chez les personnes atteintes de pancréatite héréditaire. Cette maladie rare, différente des pancréatites communes, est caractérisée par le développement d'épisodes récurrents de pancréatite aiguë grave commençant dès la jeunesse [21].

Dans notre série seulement 3 patients présentaient une pancréatite chronique soit 6.6% des cas.

▪ Diabète

Le risque du cancer du pancréas est environ deux fois plus élevé chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques, les méta-analyses ont montré que le

diabète peut être une cause ou une manifestation précoce et ce risque varie en fonction du traitement retenu chez le patient (traitement et la gravité du diabète) [21 ,9]. Il peut être inférieur chez les utilisateurs de metformine versus non utilisateurs. Une méta-analyse a montré que le risque d'une tumeur du pancréas peut être inférieur chez les utilisateurs d'insuline par rapport aux non-utilisateurs [21].

Dans notre étude le diabète était présent chez 35.5% des cas, 10 cas sous insuline et 6 cas sous ADO.

▪ **Exposition professionnel**

On estime que 0,01% des cancers du pancréas en Grande-Bretagne sont liés à une exposition professionnelle à l'acrylamide (utilisé dans l'industrie de la teinture, des tissus et la fabrication du papier; également trouvé dans les aliments).

L'exposition à certains pesticides, à des colorants et à des produits chimiques utilisés dans le raffinage du métal peuvent augmenter aussi ce risque [21].

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

▪ **Les rayonnements ionisants**

Le Thorium-232 et ses produits de désintégration, les rayons X et les rayons gamma sont classés par l'IARC comme causes de cancer de pancréas.

Le risque de mortalité n'a pas augmenté chez les personnes exposées à la bombe atomique (l'étude a porté sur les survivants).

On estime que 2% des cancers du pancréas chez les hommes au Royaume-Uni, et de 4% chez les femmes, sont liés à la radiothérapie pour cancer [9].

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

Facteur de risque constitutionnel

o **cancer à caractère héréditaire**

Les cancers du pancréas héréditaires représentent environ 10 % des adénocarcinomes pancréatiques et peuvent être scindés en trois entités [22,20] : (tableau 14).

-**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 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-Jeghers 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 PRS S1/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 14 : histoire familiale et risque de cancer du pancréas

Histoire familiale et risque de cancer du pancréas		
	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

II. Diagnostic positif :

1. Clinique

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

Le pancréas est un organe profond. De ce fait les tumeurs pancréatiques sont caractérisées par leur latence clinique. Actuellement, il n'existe aucun outil de dépistage efficace disponible qui peut être recommandé en dehors d'une population à haut risque, par exemple, les patients avec une hérédité du cancer du pancréas [23].

❖ Les signes généraux et fonctionnels

Les symptômes principaux sont au nombre de trois : la douleur (surtout épigastrique), la perte de poids et la choléstase (ictère et prurit) [23]. Souvent, des nausées et des vomissements sont associés [24].

L'ictère survenant dans les localisations corporeo-caudale est témoin le plus souvent de métastases hépatiques ou hilaires [25]. L'apparition récente d'un diabète (6-68%), surtout sans anamnèse familiale, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète chez un homme de plus de 40 ans doit toujours faire évoquer un adénocarcinome du pancréas [25]. Les épisodes de pancréatites aiguës ou chroniques peuvent aussi être un mode de présentation d'une tumeur pancréatique (5% des cas) [26, 25]. Des thromboses veineuses paranéoplasiques dans le contexte d'un syndrome de Trousseau sont également évocatrices car l'adénocarcinome du pancréas favorise les phénomènes thrombotiques, et doivent faire rechercher une origine néoplasique lorsque la cause de la thrombose n'est pas claire [24].

❖ Les signes de l'examen physique :

Peut-être normal mais on peut retrouver des signes parfois évocateurs :

- Une grosse vésicule biliaire palpable + ictère (loi de Courvoisier Terrier évocatrice de cancer de pancréas).
- Un hépatomégalie soit lisse et régulière témoignant de la cholestase soit dure et nodulaire témoignant de métastase hépatique.
- Une masse palpable dans 8 à 37% des cas il s'agit le plus souvent d'une tumeur profonde et dure qui peut transmettre les battements aortique réalisant la forme pseudo anévrysmale.
- L'ascite, ganglion de Troisier, nodules de cul de sac de douglas aux toucher pelvien.

Dans l'étude actuelle, on a trouvé que les symptômes qui ramenaient les patients à consulter étaient multiples mais dominés par l'ictère dans 60% des cas, les douleurs abdominales dans 40% des cas et l'AEG dans 35% des cas, ou encore les vomissements dans 20%des cas et plus rarement hypoglycémie à répétition, hémorragie digestive, pancréatite aigüe, ou dans un contexte d'urgence chirurgicale d'angiocholite chez un seul patient.

A l'examen clinique, 35% des patients avaient un état général altéré.

2. Examen morphologique :

L'imagerie a plusieurs objectifs:

- **Diagnostic positif d'une masse pancréatique (aspect, situation, taille)**
- **Nature de cette masse**
- **Bilan d'extension**
- **Bilan d'opérabilité**

○ **Echographie :**

L'échographie est l'examen de première intention. Elle permet en cas d'ictère, d'affirmer qu'il s'agit d'une cholestase extrahépatique en montrant une dilatation de la voie biliaire principale qui vient buter sur une masse hypoechogène pancréatique visible de manière inconstante. Elle n'est pas sensible pour les tumeurs pancréatiques de moins de 15mm. Elle visualise parfaitement les métastases hépatiques [23].

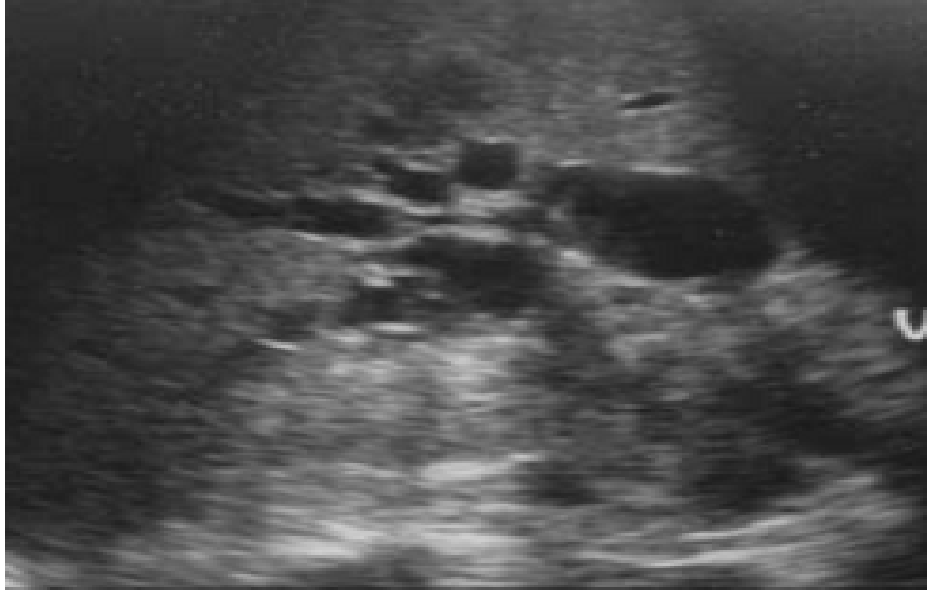


Figure 12 : adénocarcinome de la tête du pancréas en échographie ; dilatation de la voie biliaire principale et des voies biliaires intra hépatiques

○ **Tomodensitométrie(TDM)**

Si l'échographie ne montre pas bien le pancréas (20 % des cas) ou ne permet pas de voir la tumeur, le diagnostic radiologique repose sur le scanner spiralé avec injection ou l'échoendoscopie (EE). Le scanner spiralé doit être préféré en première intention à l'échoendoscopie car il n'est pas invasif et permet de mieux explorer la totalité de l'abdomen (en particulier le foie) à la recherche de métastases. Sa sensibilité est de 90 % pour le diagnostic de cancer du pancréas. Cependant, 20 % à 30 % des cancers du pancréas de diamètre inférieur ou égal à 20 mm sont méconnus par cet examen. (27)

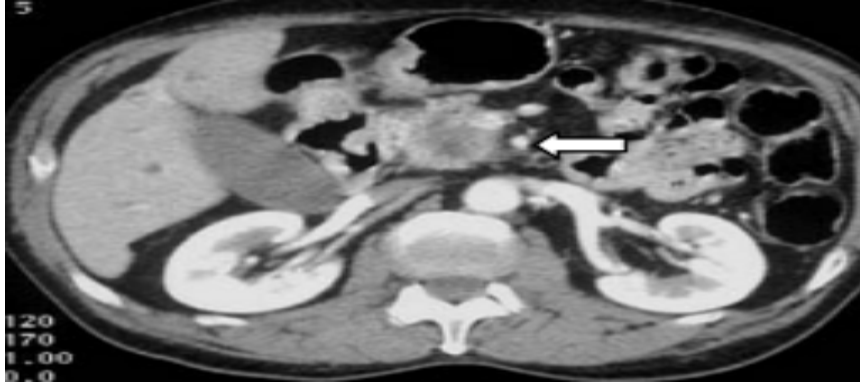


Figure 13 : adénocarcinome de la tête du pancréas en TDM ; masse hypodense de la tête du pancréas (flèche)

o **L'échoendoscopie(EE) :**

C'est un examen d'imagerie précis pour établir le diagnostic et le bilan d'extension d'un cancer du pancréas. Il était le premier concurrent de la TDM avant l'introduction du mode hélicoïdal. L'échoendoscopie est donc aujourd'hui un examen de troisième intention réservé à des indications particulières (28) (29).

La sensibilité de l'échoendoscopie dans le diagnostic des tumeurs pancréatiques est supérieure à 95 %. Cet examen est particulièrement performant dans les lésions inférieures à 2 cm [30]. Entre les mains d'opérateurs performants, la normalité d'une échoendoscopie permet d'éliminer de manière quasi certaine le diagnostic du cancer du pancréas.

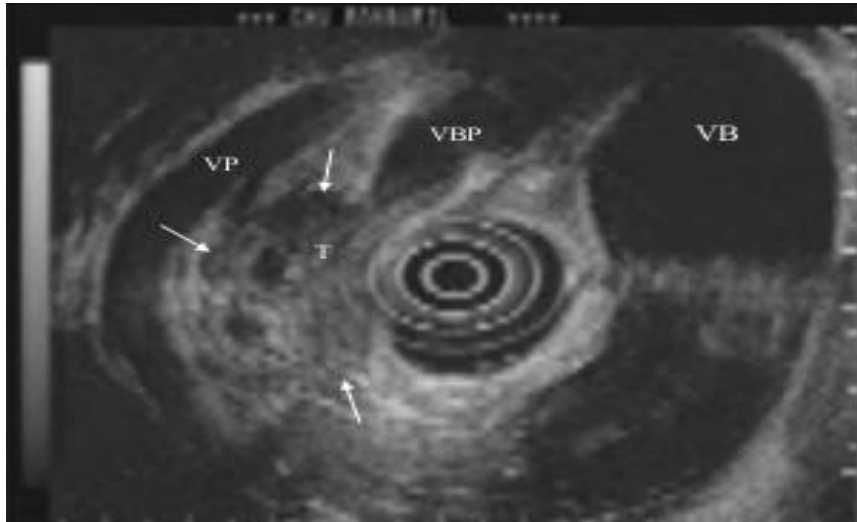


Figure 14: Tumeur du pancréas en échographie

○ **Imagerie par résonance magnétique(IRM) :**

Les performances de l'IRM se sont améliorées avec les progrès techniques. Son principal avantage est de pouvoir faire une étude des canaux biliaires et pancréatiques grâce aux séquences de cholangio-pancréatographie par IRM ainsi qu'une imagerie vasculaire grâce aux séquences angiographiques (31).

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

Les études ayant conclu à la supériorité de l'IRM par rapport à la TDM en matière de détection tumorale. En ce qui concerne les signes indirects la sensibilité de la TDM dépasse celle de l'IRM, justifiant son utilisation de première intention pour le diagnostic de cancer du pancréas.

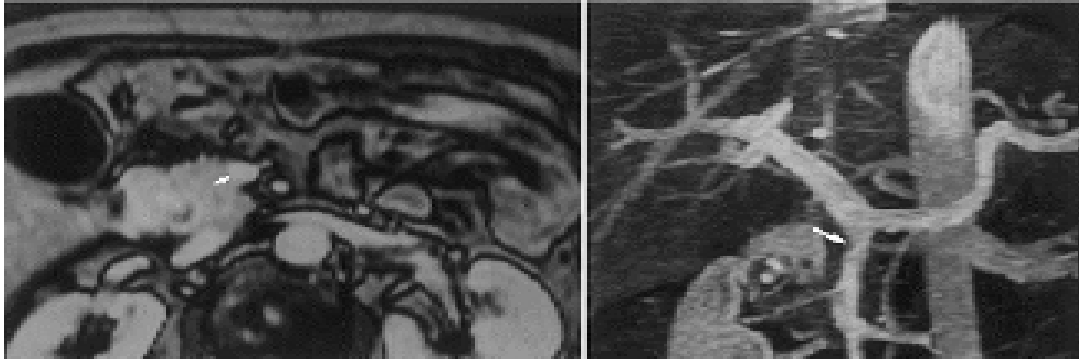


Figure 15 : IRM (T1) avec reconstruction en 3D, mettant en évidence une veine mésentérique supérieure (flèche) entourée sur 180 degrés par une tumeur pancréatique, avec une irrégularité à la reconstruction, signant l'invasion vasculaire.

○ **La scintigraphie au FDG (TEP scanner):**

L'intérêt de la scintigraphie au FDG (TEP scanner) n'est pour l'instant démontré ni dans le diagnostic initial ni dans le bilan de résecabilité. Sa spécificité pour différencier une tumeur d'un foyer inflammatoire de pancréatite chronique est très variable suivant les études (53% à 93 %) [32]. Sa sensibilité est insuffisante pour le diagnostic de carcinose péritonéale ou de petites métastases [33]. La place du TEP scanner reste à valider.

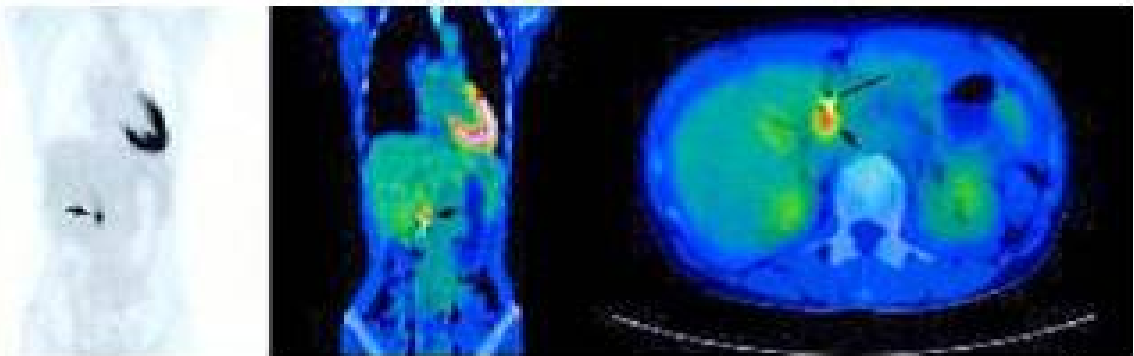


Figure 16 : TEP scanner montrant une émission pathologique au niveau de la tête du pancréas

Dans l'étude actuelle, seulement 21.8% des tumeurs ont été diagnostiquées à l'aide de l'échographie ce qui se contredit avec la littérature et la situation nécessitait un complément par un scanner thoraco-abdomino-pelvien dans 93% pour pouvoir compléter le diagnostic. Chez 20 patients soit 43.7% on avait recours à l'écho endoscopie et à l'angio-IRM afin de poser le diagnostic du cancer du pancréas, le TEP scanner a été réalisé chez un seul malade.

3. La preuve histologique

Il est important de rappeler que la preuve cyto/histologique de malignité n'est pas systématique ni nécessaire avant la résection chirurgicale pour une maladie résécable d'emblée, et qu'une biopsie non informative ne doit pas retarder la résection chirurgicale en cas de forte suspicion clinique de cancer pancréatique.

○ Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique CPRE

La CPRE ne présente qu'un intérêt thérapeutique afin de drainer une sténose biliaire. Un brossage à visée diagnostique peut être réalisé au cours de la procédure, mais sa sensibilité est inférieure à celle de la cytoponction/biopsie.
(34)

○ Laparoscopie

La laparoscopie permet de détecter et de biopsier de petites métastases péritonéales et/ou hépatiques et de modifier la stratégie thérapeutique chez un

nombre limité de patients avec tumeur supposée résecable à l'issue d'un bilan d'imagerie moderne et rigoureusement interprété. (35), (36)

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

Avant la résection d'une volumineuse tumeur du corps ou de la queue et/ou en cas de taux élevé de CA 19- 9 (seuil > 130 à 400 U/ml), ou lorsqu'un traitement néoadjuvant ou d'induction est envisagé (35), (36), (37)

- **Cytoponction**

Sous échographie, scanner ou échoendoscopie. La sensibilité de la cytoponction dans le diagnostic histologique est de 85%, mais elle n'est pas systématique, elle peut être discutée dans les cas suivants :

- Tumeur non résecable ou non opérable, nécessité d'une preuve histologique.
- Tumeur résecable mais décision de traitement néoadjuvant dans le cadre de protocoles.
- Fort doute diagnostique.

4. Biologie

- Les explorations standards

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

martiale en cas de l'envahissement duodéal. Une hyperglycémie est fréquente et une hypercalcémie par lyse osseuse secondaire à des mécanismes paranéoplasiques peut se rencontrer ainsi que des sécrétions hormonales ectopiques notamment GH (Growth hormone) et ACTH (Adenocortitrophic hormone) [38].

- **Les marqueurs tumoraux**

1. Marqueurs tumoraux sériques : CA19 -9

1.1. Diagnostic

L'antigène carbohydrate 19- 9 (CA 19- 9) n'a pas les performances diagnostiques exigées pour être un marqueur fiable.

- Sa sensibilité et sa spécificité sont de 80% et 90%, respectivement, chez les patients symptomatiques, mais sa valeur prédictive positive est insuffisante pour le diagnostic ou le dépistage de l'adénocarcinome pancréatique. (39), (40)

- Néanmoins, dans les cas exceptionnels de patients ayant une tumeur avancée, avec retentissement sur l'état général (PS 2), au moins une tentative de biopsie diagnostique non contributive, et une indication de chimiothérapie urgente, un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (CA 19- 9 > 10N sans cholestase) et radiologiques (tumeur hypodense au scanner avec injection de produit de contraste) peut être suffisant pour débiter une chimiothérapie rapidement. (41), (42)

Cette décision doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

1.2. Pronostic

Le taux de CA 19- 9 apporte une information pronostique dans deux circonstances(43), (44)

- au diagnostic, lorsqu'il est inférieur à 200 U/ml, il aide à prédire la résecabilité d'une tumeur ou, au contraire, s'il dépasse 1000 U/ml il suggère fortement son caractère métastatique ;
- pour le suivi thérapeutique, sa négativation après chirurgie étant de bon pronostic, et sa diminution sous chimiothérapie ou radiothérapie, en faveur d'un contrôle tumoral satisfaisant.

1.3. Interprétation du CA 19 - 9

Il faut connaître pour l'interprétation du CA 19 - 9 l'existence :

- de faux négatifs chez les patients n'exprimant pas le marqueur sanguin Lewis (a - b -, 5%-10% de la population) ;
- de nombreux faux positifs: cholestase quelle qu'en soit la cause, diabète, pancréatite chronique, cirrhose, autres cancers. (43) ;(44)

2. Autres marqueurs

D'autres marqueurs sanguins sont en cours d'exploration (ex. thrombospondine 2, ADN tumoral circulant, cellules tumorales circulantes, et vésicules extracellulaires circulantes) mais ne sont pas validés et ne peuvent être recommandés à ce jour.

Concernant notre étude, le CA19.9 était augmenté chez 52.6% des cas.

5. Etude anatomopathologique

A. Technique d'étude

➤ Etude cytoponction guidée par l'échoendoscopie

L'apport de la ponction à l'aiguille fine (PAF) apparaît capital dans l'exploration des tumeurs pancréatiques. Elle permet d'éliminer d'autres causes de nodule intraparenchymateux et, en particulier, les nodules de pancréatite chronique dont le diagnostic est difficile, et un nodule hétérogène de la tête du pancréas peut aussi bien ressembler à une tumeur qu'à un nodule de fibrose ou d'inflammation.

Les résultats de la majorité des études montrent que la valeur diagnostique de la PAF dans cette indication est très élevée avec un faible taux de complication (45)

L'indication de ponction doit être pesée en raison de risque théorique dissémination intrapéritonéal à la suite du traumatisme tumoral induit par le geste, mais cette complication potentielle concerne essentiellement les tumeurs du corps et de la queue du pancréas.

La fiabilité de la ponction pour le diagnostic de tumeur du pancréas est variable et dépend de la technique et de l'expérience de l'opérateur. Elle apporte le diagnostic dans 75 à 85%(46) des cas environ. Mais la prudence s'impose et seul le résultat de malignité doit être pris en compte. Un diagnostic de pancréatite chronique doit toujours être confronté à l'ensemble du bilan clinique, biologique, et radiologique.

➤ **Ponction-biopsie du pancréas**

Les biopsies doivent être réalisées sur le site tumoral le plus facile d'accès (pancréas ou foie le plus souvent) et en privilégiant, pour le pancréas, la voie écho endoscopique à l'abord transpariétal sous contrôle TDM. (47), (48)

Elle est indiquée dans trois situations :

- Doute diagnostique avec une lésion bénigne ;
- Une tumeur non résécable mais sans métastase facilement accessible par voie transpariétale, pour avoir une preuve histologique avant de débiter le traitement médical ;
- Une tumeur potentiellement résécable si un traitement néoadjuvant est envisagé.

Il est important de rappeler que la preuve cyto/histologique de malignité n'est pas systématique ni nécessaire avant la résection chirurgicale pour une maladie résécable d'emblée, et qu'une biopsie non informative ne doit pas retarder la résection chirurgicale en cas de forte suspicion clinique de cancer pancréatique. A contrario une ponction sous EE et des biopsies d'ampoule seront conseillées pour éliminer une pancréatite auto-immune de type 1 en cas de tumeur de la tête du pancréas chez un patient à risque chirurgical élevé ou quand la tumeur présente certaines caractéristiques (absence de dilatation du canal de Wirsung en amont de la masse, aspect de cholangite associé). Une aiguille à biopsie de 20G ou 22G sera alors privilégiée.

➤ **Pièce d'exérèse**

La pièce opératoire est adressée fraîche, non fixée, au laboratoire si les conditions locales le permettent, ce qui permet de la photographier et d'effectuer

des prélèvements qui sont éventuellement congelés afin de constituer une banque de tissu.

Le pancréas est classiquement disséqué à l'état frais avant fixation. Le canal de Wirsung et le canal cholédoque (en cas de DPC) sont cathétérisés depuis leur recoupe chirurgicale jusqu'à la papille puis ouverts sur la face postérieure de la pièce. Cette cathétérisation peut être rendue difficile ou impossible en raison de la présence de la tumeur qui peut comprimer les canaux ou bien les obstruer par un bourgeon endoluminal. La fixation formolée est ensuite effectuée pendant 24 heures.

L'étude de la pièce comporte une étude macroscopique, une étude microscopique, et une étude immunohistochimique.

B. Moyen d'étude :

Etape 01 : étude macroscopique

Le préleveur doit étiqueter les récipients contenant l'échantillon biologique au moment du prélèvement, de façon à éviter toute erreur sur l'identité de la personne. L'étiquette doit comporter un numéro de série du malade, le nom, le prénom, la date de naissance du patient.

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire sont préalablement fixés 48h dans le formol tamponné à 10%.

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée ; cette étape se fait dans la salle de macroscopie où tous les prélèvements reçus se préparent sous la hôte.

-En cas de pièce opératoire ou organe, il faut :

Mesurer

-la taille de la pièce opératoire : longueur de chaque organe (duodénum, estomac, pancréas, vésicule biliaire) et circonférence.

-la taille de la tumeur : hauteur, largeur, épaisseur et couleur.

-la distance de la tumeur par rapport à la papille, par rapport aux canaux et à la tranche de section chirurgicale pancréatique.

Décrire

-Aspect macroscopique de la tumeur : taille, couleur, consistance, limite, capsule, zone(s)

kystique(s), rapport et distance par rapport à la papille, par rapport aux canaux (principal et secondaires) et à la tranche de section chirurgicale pancréatique.



- Ouverture de la paroi duodénale (et gastrique) sur la partie anti pancréatique,

- prélever les limites :

Les limites ont parfois déjà prélevées lors d'un examen extemporané ou isolé par le chirurgien.

Sinon, avant l'ouverture de la pièce opératoire, prélever les limites de résections :

- Cholédocienne. (et +/- des limites du segment digestif).
- Pancréatique
- Rétro-péritonéale (possible seulement si correctement repérée chirurgicalement)
- Duodénale inférieure – gastrique ou duodénale supérieure .

- Curage ganglionnaire sur la pièce opératoire : échantillonnage de l'ensemble des ganglions régionaux présents autour du pancréas et en regard de l'intestin grêle.

- Description de la tumeur : taille, couleur, consistance, limite, capsule, zone(s) kystique(s), rapport et distance par rapport à la papille, par rapport aux canaux (principal et secondaires) et à la tranche de section chirurgicale pancréatique.

- Section tous les 5 mm dans un axe perpendiculaire au canal de Wirsung (au moins 6 prélèvements pour la tumeur, ou en totalité si moins de 2 cm), prélèvement des trois zones encrées, prélèvement d'une tranche dans le plan du cholédoque jusqu'à la papille.

- Description du pancréas normal : lésions de pancréatite chronique, involution adipeuse, dilatation canalaire, bouchons muqueux.

Prélever des fragments à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale.

Mettre les fragments dans les cassettes et les conserver dans du formol.



Figure 17: les étapes d'une étude macroscopique

Cas particulier des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuse (TIPMP) pour lesquelles l'étape macroscopique est capitale à la rédaction du compte-rendu final et conditionne le recueil des éléments de la conclusion :

- Localisation de la lésion (céphalique dans 80 % des cas) : canal principal, canaux secondaires, les deux.

- Mise en évidence de la communication entre la lésion ou les lésions kystiques et le système canalaire.

- Dilatation du canal principal en amont : diamètre et longueur.

- Inclusion de la lésion en totalité, sauf en cas de foyer infiltrant visible.

En cas de biopsie

Les échantillons recueillis sont mis dans les cassettes (sans nécessité d'effectuer une étude macroscopique) et conservés dans le formol.

Etape 02 : la déshydratation

Les tissus fixés sont inclus dans la paraffine. Cette dernière n'est pas miscible à l'eau, la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine. La déshydratation se fait à l'aide d'un appareil : le technicum contenant 12 baquets.

Les cassettes, contenant les échantillons dans le flacon, sont placées dans le technicum durant 20 heures. Au cours de cette période de déshydratation, tous les flacons contenant les cassettes vont se déplacer d'un baquet à un autre (les 12 baquets) :

- 1 baquet de formol (pour 2 heures) ;

- 6 baquets d'éthanol (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ;

- 3 baquets de xylène (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ;
- 2 baquets chauds de paraffine (pour le reste de la nuit soit 7 heures).



Figure 18: l'étape de déshydratation

Étape 03 : inclusion en paraffine

L'inclusion permet la réalisation de coupes fines et régulières, elle ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire.

L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

- prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes ;
- placer les échantillons puis les fixer dans les moules métalliques ;
- couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce, et les laisser refroidir sur l'appareil (coté froid) ;

- mettre les blocs dans le congélateur à (-54°C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.

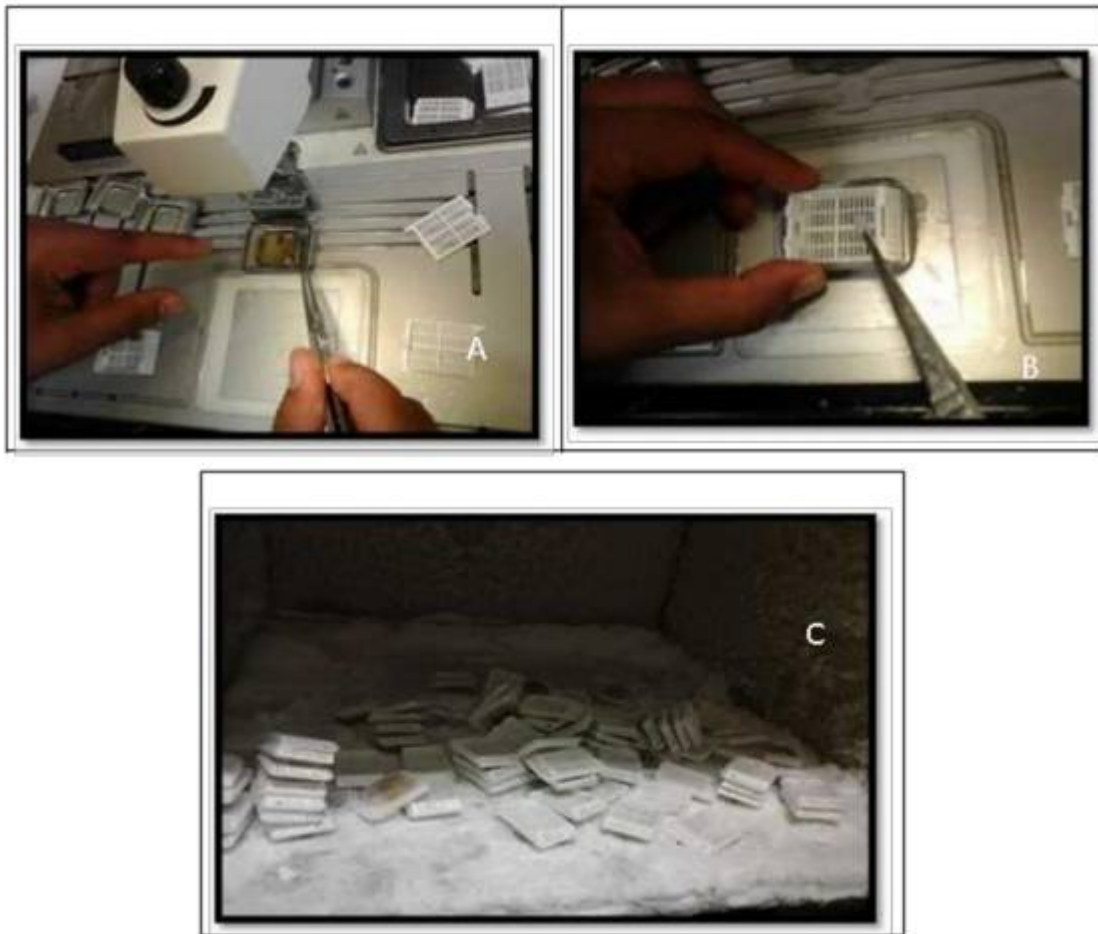


Figure 19: les différentes étapes d'inclusion en paraffine.

Etape 04 : la coupe

Les coupes du bloc de paraffine, réalisées à l'aide d'un microtome, permettent d'obtenir des tranches de section :

-Fixer les blocs dans le microtome et commencer la coupe (figure –A).

-Éliminer l'excès de paraffine, la coupe est démarrée à 25µm, le microtome est ensuite réglé à 3µm pour l'obtention des coupes tissulaires (figure –B).

-Mettre les films dans le bain marie pour faciliter leur étalement (fig –C).

-Plonger les lames dans le bain marie pour repêcher les films ; les lames doivent être marquées par le même numéro du bloc qui leur correspond (fig –D).

-Mettre les lames dans le porte lame et les placer dans une étuve à 56°C pour la déshydratation (Figures –E et F).

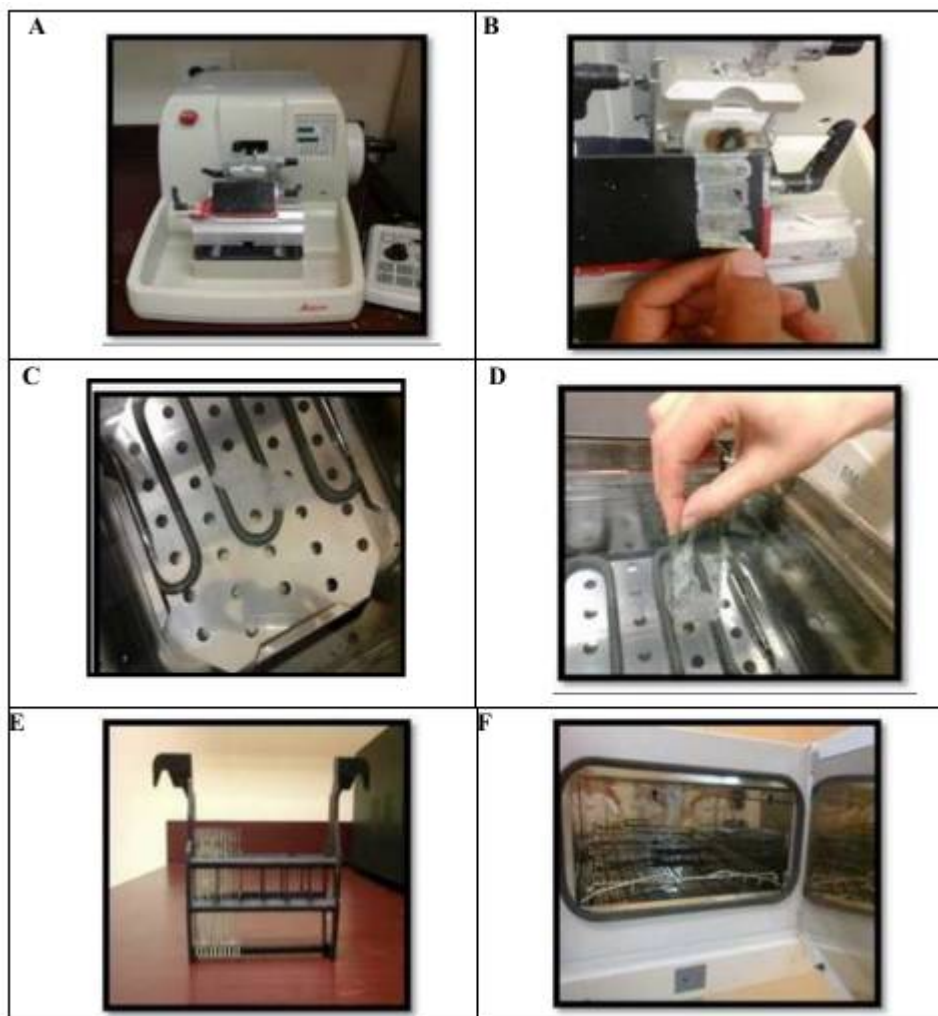


Figure 20:les différentes étapes de la coupe.

Etape 05 : La coloration des lames

Elle est réalisée par la coloration hématoxyline éosine (HE) :

- placer le porte lames dans le xylène pendant 30 minutes ;
- mettre le porte lames dans l'éthanol pendant 18 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- placer le porte lames dans hématoxyline pendant 10 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- mettre le porte lames dans l'éosine pendant 3 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- placer le porte lames dans l'éthanol pendant 10 minutes ;
- placer le porte lames dans le xylène pendant 30minutes.



Figure 21:les différents réactifs de la coloration.

Etape 06 : le montage

Le montage entre lame et lamelle est nécessaire pour l'examen au microscope ; la coupe colorée est protégée par une lamelle de verre à l'aide d'une résine.

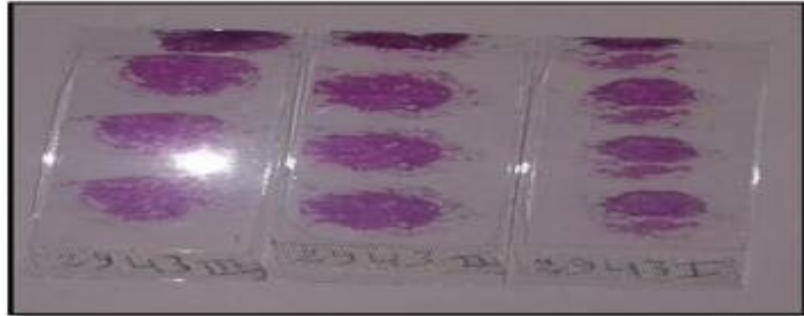


Figure 22: le montage

Etape 07 : L'étude microscopique

La lecture des lames se fait avec un microscope photonique lié à un ordinateur permettant de visualiser et d'enregistrer l'image observée. Elle se fait d'abord au faible grossissement en utilisant impérativement des objectifs plans pour avoir une bonne vue d'ensemble de la tumeur puis au plus fort grossissement pour mieux analyser les détails cellulaires et nucléaires. Cette lecture permet de poser la rédaction du compte rendu descriptif avec précision du stade et du grade de la maladie.

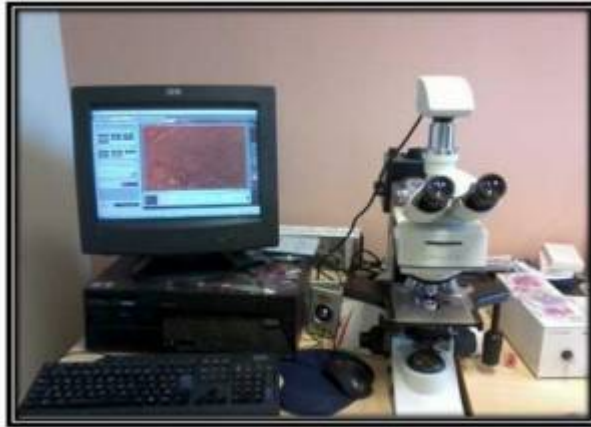


Figure 23:La visualisation des lames sous microscope optique.

Technique de l'immunohistochimie (IHC)

Cette étape est réalisée après l'examen d'anatomopathologie. Son but est de diagnostiquer et de déterminer l'origine de la tumeur.

Ainsi, une nouvelle coupe est réalisée à partir des blocs précédents mais à la différence de la coupe précédente et de repêcher les films des coupes à partir d'un bain marie par des lames spéciales : lames silanisées.

Réalisation des coupes pour la technique de l'immunohistochimie :

Le microtome est réglé pour obtenir des échantillons d'une épaisseur de 1.5µm.

Protocole de l'immunohistochimie :

- Mettre le porte lames dans le xylène pendant 15 minutes (déparaffinage) ;
- Plonger les lames dans l'éthanol pendant 15 minutes (fixation) ;
- Mettre la solution de démasquage (pH6) dans le bain marie à 93°C pendant 10 minutes (Réchauffement) ;

- Laver les lames à l'eau distillées pendant 15 minutes ;
- Mettre les lames dans la solution de démasquage et la porter au bain marie pendant 40 minutes (cette solution permettre la révélation des cite antigénique masqué par des molécules antagonistes) ;
- Sortir les lames du bain marie et laisser refroidir à l'aire libre pendant 10 minutes ;
- Mettre à l'eau distillée pendant 10 minutes (lavage) ;
- Entourer chaque échantillon (coupe de tissu) avec le Dakopen. Le cerclage des coupe au stylo Dakopen a pour but de limiter la diffusion des réactifs, puis mettre quelque gouttes de H₂O₂ et incuber pendant 5 minutes (H₂O₂ assure le blocage de la peroxydase et la libération des sites antigénique);
- Préparer un milieu humide pour les lames et les couvrir par un plateau afin de conférer une incubation au noir ;
- Rinçage à l'eau distillée pendant 5minutes ;
- Mettre dans la solution TBS pendant 5minutes ;
- Additionner l'anticorps (CK-7, CK-20) primaire (2gouttes) et incuber en noir pendant 30minutes ;
- Rinçage des lames à l'eau distillée pendant 5minutes ;
- Mettre le porte lame dans le TBS pendant 5minutes ;
- Additionner l'anticorps secondaire (2gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;

-Préparation de la DAB : en mélangeant 20µl de DAB chromogène et 1 ml de tampon (substrat buffer) ;

-Rinçage à l'eau distillée pendant minutes ;

-Mettre au TBS pendant 5 minutes ;

-Mettre 20µl du DAB et incuber en noir pendant 10 minutes ;

-Rincer à l'eau distillée ;

-Réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pendant 5minutes pour obtenir des lames prêtes à la lecture au microscope ;

-Rinçage à l'eau ;

-Séchage à l'aire libre ;

-Le montage des lames via une solution de montage et des lamelles ;

-La lecture des lames se fait au microscope optique lié à un ordinateur permettant d'observer et d'interpréter la coupe histologique.



Figure 24: Les étapes d'immunohistochimie

C. Etude analytique :

A. Lésion précancéreuse

Trois lésions pancréatiques sont considérées actuellement comme des lésions précancéreuses:

Les cystadénomes mucineux (CM), les tumeurs intrapapillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les PanIN (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia).

- Les cystadénomes mucineux

Les CM sont plus fréquents chez les femmes (sexe ratio : 20/1) et l'âge médian au diagnostic est de 40 à 50ans [49-50].

• Microscopie

Les CM sont définis comme une lésion kystique tumorale pancréatique ayant un revêtement épithélial, sécrétant de la mucine et un stroma de type ovarien [51].

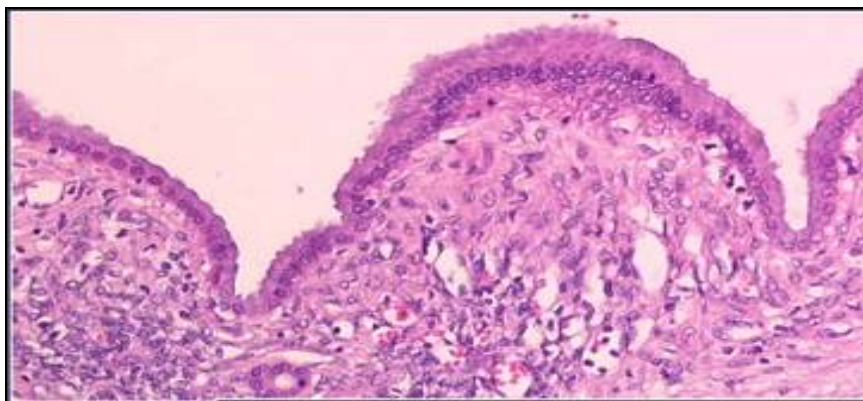


Figure 25: Aspect microscopique d'un cystadénome mucineux

- **Macroscopie**

Les lésions sont uniques, macro kystiques à paroi épaisse (>2mm), parfois cloisonnées. La présence d'un nodule mural ou d'un épaissement marqué et irrégulier est évocatrice d'une lésion dégénérée. Elles siègent dans le corps et la queue du pancréas dans 90% des cas [52-51] et mesurent de 10 à 30 mm en moyenne [53]. Il n'existe pas de communication avec les canaux pancréatiques.

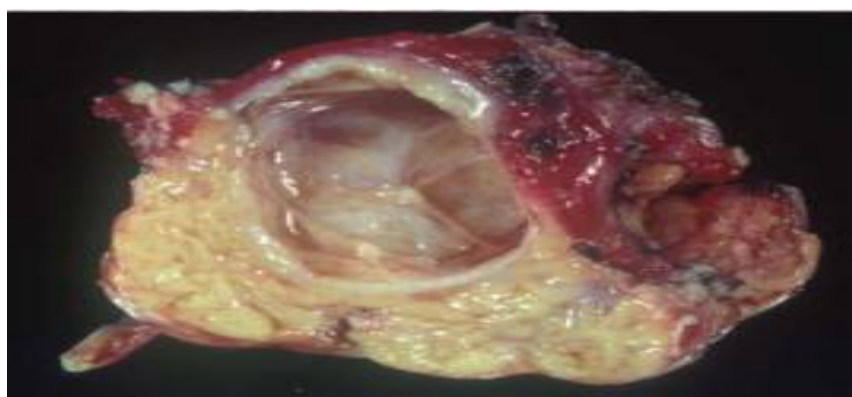


Figure 26: Aspect macroscopique d'un cystadénome mucineux

Les symptômes les plus souvent décrits sont des douleurs abdominales (70% des cas) mal systématisées, diffuses, polymorphes à type de pesanteur ou de gêne épigastrique. Une pancréatite aiguë inaugurale est décrite dans 10% des cas [53-54] La découverte est en fait le plus souvent fortuite [55].

Dans notre série, 2 patients ont présenté le cystadénome mucineux, le premier en dysplasie de bas grade associé à un adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas chez un homme de 66ans, et le 2^{ème} en dysplasie de bas grade au niveau de la queue du pancréas chez une femme de 24ans.

- Les TIPMP

Les TIPMP sont des lésions canalaire intra épithéliales développées aux dépens des canaux pancréatiques (principal ou secondaires). Elles sont responsables de dilatations canalaire secondaires à la sécrétion de mucus.

Le sexe ratio est de 3/2 avec une prédominance masculine. L'âge médian au diagnostic est de 65ans [49,53]. Au contraire des autres lésions kystiques du pancréas, les patients avec une TIPMP présentent souvent des symptômes à type de douleur abdominale épigastrique ou de pancréatite aiguë. Ces symptômes sont secondaires à l'obstruction probable des canaux pancréatiques par les sécrétions de mucus et sont présents dans 73 à 81% des cas (dont 1 à 23% de pancréatites aiguës) [56]. Un ictère peut être également constaté quand les lésions sont florides, comprimant la voie biliaire principale ou quand elles se sont fistulisées dans la voie biliaire principale [56, 26,57].

- **Macroscopie**

L'uncus pancréatique est la région la plus fréquemment atteinte et la plupart des lésions mesurent plus de 10mm.

L'atteinte pancréatique peut être uni ou multifocale, voire panglandulaire, dans les atteintes isolées ou combinées du canal pancréatique principal, on observe fréquemment des projections papillaires sur un fond de canaux pancréatiques principaux dilatés et dans les atteintes isolées des canaux secondaires, il s'agit en général d'un ou plusieurs kystes à parois minces connectés à un canal pancréatique principal.

La présence de nodules pariétaux et/ou de composants charnus fait suspecter l'existence de lésions invasives. [49]

- **Microscopie**

L'architecture des lésions est généralement papillaire avec l'absence de stroma de type ovarien (DD tumeurs kystiques mucineuses)

Il existe 4 sous types épithéliaux Ces quatre types se distinguent par leur aspect histologique et par l'expression différente des mucines, notamment de type 1 et 2:

- Le type gastrique est histologiquement de bas grade, observé seul dans les canaux secondaires et il s'associe aux autres dans les formes intéressant les canaux pancréatiques principaux

- Le type intestinal : il se caractérise par des papilles villeuses.

- Le type pancréato-biliaire : il se caractérise par des papilles branchées.

- Le type oncocytaire est le plus rare et il se caractérise par des papilles branchées épaisses pour certains, c'est une variété tumorale différente (néoplasme intraductal oncocytic papillaire).

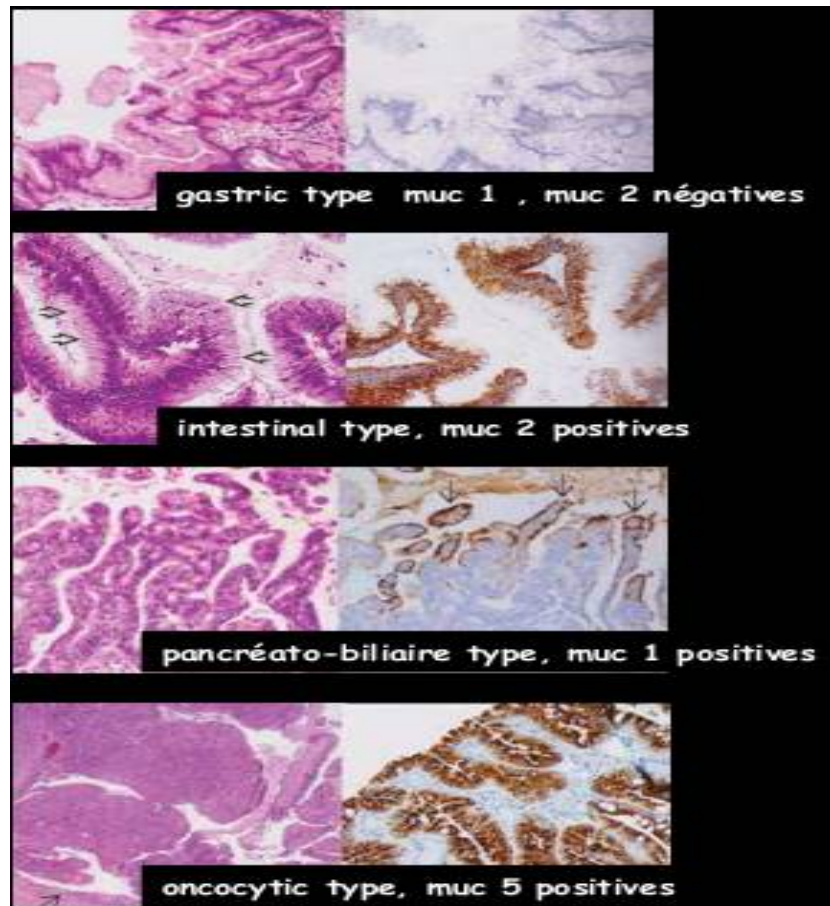


Figure 27: Aspect microscopique des différents types de TIPMP

Dans notre étude, 2 patients ont présenté une tumeur intracanalair papillaire et mucineuse, le premier associé à un carcinome invasif de 4cm chez une femme de 42ans au niveau de la tête du pancréas et le 2^{ème} avec dysplasie de haut grade de 8cm au niveau de la tête du pancréas chez un homme de 70 ans.

- Les PanIN

Les PanIN sont des lésions intra épithéliales dysplasiques des petits canaux pancréatiques, non invasives, ne dépassant pas la membrane basale. Elles sont caractérisées par des anomalies cytologiques et architecturales qui permettent de les classer en dysplasie de bas, moyen ou haut grade ou PanIN-1, 2ou3, respectivement. Ce n'est que très récemment que, Les lésions de PanIN sont très

fréquentes à la périphérie des adénocarcinomes pancréatiques, leur prévalence est augmentée dans le parenchyme pancréatique adjacent à la tumeur; chez les patients à haut risque de cancer du pancréas et au cours de la pancréatite chronique.

Leur diagnostic est exclusivement histologique sur des pièces de pancréatectomies, elles sont plus fréquentes dans la tête que dans la queue du pancréas.

- **Microscopie(61)**

PanIN-1A

Lésions épithéliales composées de grandes cellules à colonnes avec noyaux basaux et mucus supra nucléaires abondant.

PanIN-1B

Lésions épithéliales ayant une architecture papillaire, micro papillaire ou pseudostratifiée mais étant par ailleurs identique au PanIN-1A.

PanIN-2

Selon l'architecture, les lésions mucineuses épithéliales peuvent être plates ou papillaires. Par définition ces lésions doivent avoir quelques anomalies nucléaires mais moins importantes que celles retrouvées dans les PanIN-3.

PanIN-3

Selon l'architecture, les lésions sont d'habitude papillaires ou micro papillaires, cependant, elles peuvent être plus rarement plates, avec de sévères atypies cellulaires. Les lésions ressemblent à un cancer mais sans effraction de la membrane basale.

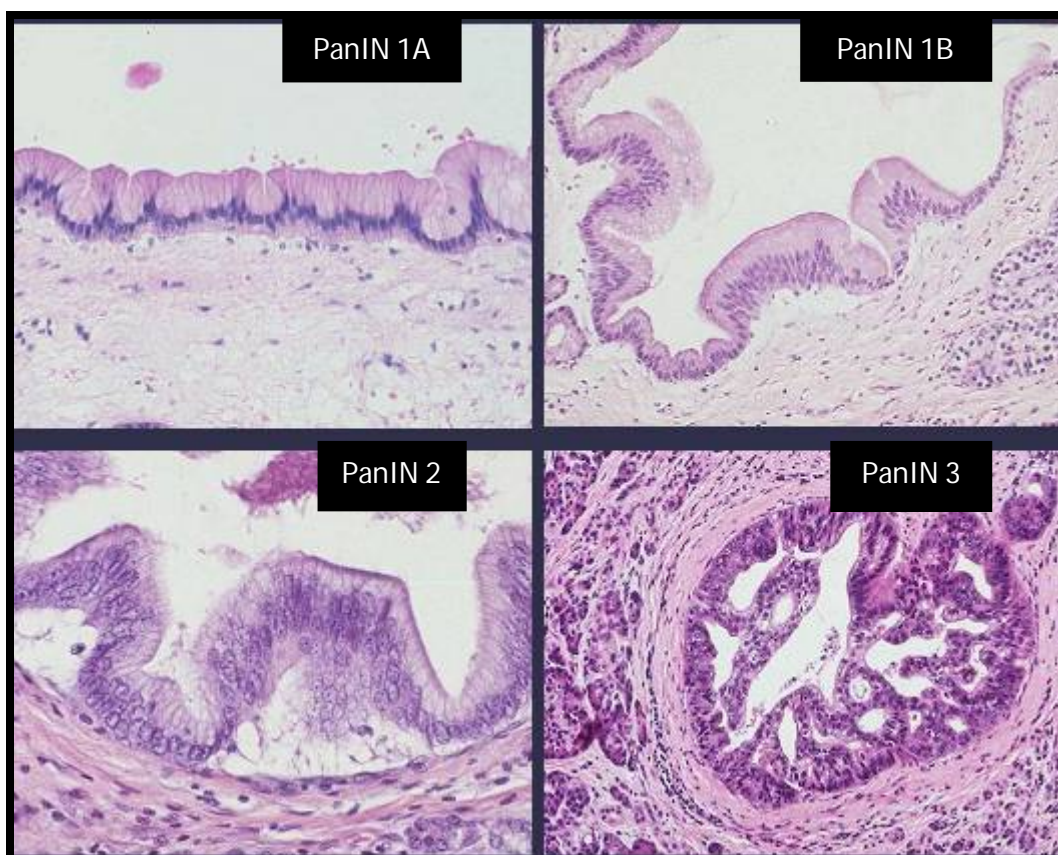


Figure 28: Aspect microscopique des PanIN

Dans notre étude, seulement un patient a présenté le PanIN de haut grade associé à un adénocarcinome de la tête du pancréas.

B. Les tumeurs du pancréas exocrine

✚ Classification histologique :

Classification OMS de 2010 des tumeurs exocrines du pancréas (58)

Cette classification est basée sur l'aspect histologique des tumeurs du pancréas.

<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Tumeurs épithéliales</u>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bénignes <ul style="list-style-type: none"> - Cystadénome à cellules acineuses - Cystadénome séreux ➤ Lésions précancéreuses <ul style="list-style-type: none"> -Néoplasie intra-épithéliale pancréatique de grade 3 (PanIN-3) -Tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) avec dysplasie de bas ou de moyen grade -Tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) avec dysplasie de haut grade -Tumeur intracanalair tubulo-papillaire -Cystadénome mucineux avec dysplasie de bas et de moyen grade -Cystadénome mucineux avec dysplasie de haut grade ➤ Lésions malignes <ul style="list-style-type: none"> ✓ Adénocarcinome ductal -Carcinome adénosquameux -Adénocarcinome mucineux -Carcinome hépatoïde -Carcinome médullaire -Carcinome à cellule en bague à château -Carcinome indifférencié -Carcinome indifférencié avec cellules ostéoclastiques <ul style="list-style-type: none"> ✓ Carcinome à cellules acineuses ✓ Cystadénocarcinome à cellules acineuses ✓ Tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) avec carcinome invasif associé ✓ Carcinome mixte acinaire-canalair ✓ Carcinome mixte acinaire-neuroendocrine ✓ Carcinome mixte acinaire-neuroendocrine-canalair ✓ Carcinome mixte canalair neuroendocrine ✓ Cystadénome mucineux avec carcinome invasif associé ✓ Pancréatoblastome ✓ Cystadénocarcinome séreux ✓ Tumeur pseudopapillaire et solide (TPPS)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Téatome mature</u>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Tumeurs mésenchymateuses</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Lymphangiome ➤ Lipome ➤ Tumeur fibreuse solitaire ➤ Tumeur à cellules épithélioïdes péri vasculaires ➤ Sarcome d'Ewing ➤ Tumeur désmoplastique à petites cellules rondes
<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Lymphomes</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Lymphome diffus à grandes cellules B ➤ Lymphome folliculaire ➤ Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses ➤ Lymphome à cellules T
<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Tumeurs secondaires</u>

① Tumeurs épithéliales

1. Adénocarcinome canalaire et ses variantes

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

a. Macroscopie :

Il siège dans 60 à 70% des cas au niveau de la tête du pancréas. Sa taille varie entre 1,5 à 5 cm avec un diamètre moyen de 2,5 à 3,5 cm. Il se présente habituellement comme une néoformation ferme, mal limitée de coloration blanchâtre ou jaunâtre parfois kystique. Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont inhabituels (Figure 29) [59].



Figure 29: Les aspects macroscopiques d'un adénocarcinome

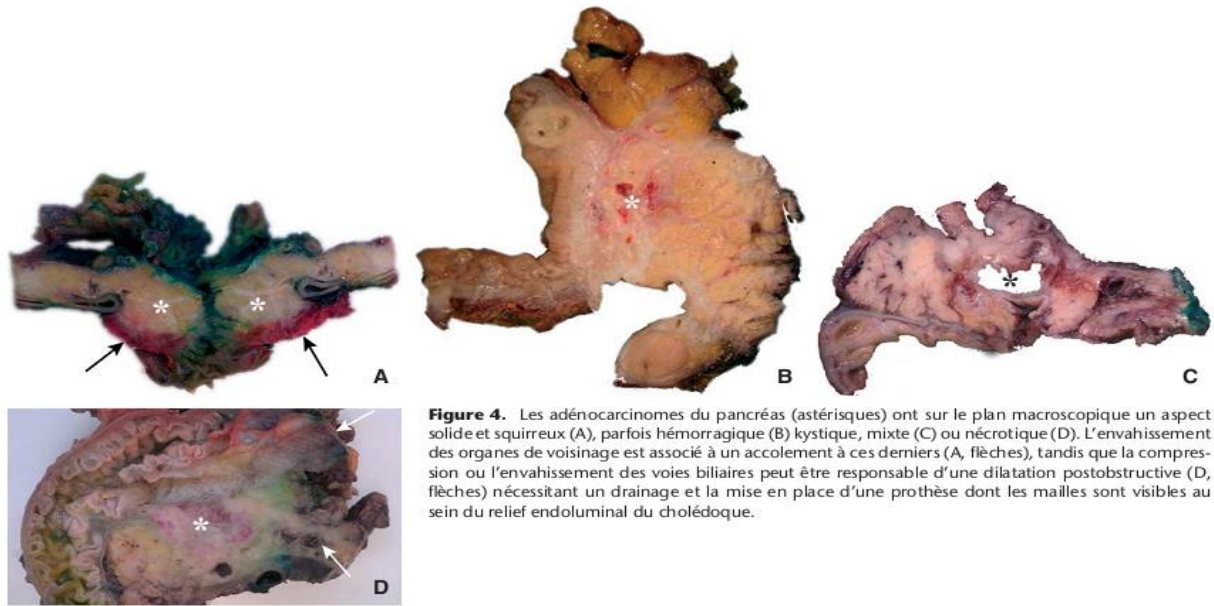


Figure 4. Les adénocarcinomes du pancréas (astérisques) ont sur le plan macroscopique un aspect solide et squirreux (A), parfois hémorragique (B) kystique, mixte (C) ou nécrotique (D). L'envahissement des organes de voisinage est associé à un accolement à ces derniers (A, flèches), tandis que la compression ou l'envahissement des voies biliaires peut être responsable d'une dilatation postobstructive (D, flèches) nécessitant un drainage et la mise en place d'une prothèse dont les mailles sont visibles au sein du relief endoluminal du cholédoque.

b. Microscopie :

Ø Adénocarcinome canalaire dans sa forme commune :

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

petite taille mêlées à des cordons, des travées et des massifs tumoraux. Des foyers malpighiens, fusiformes ou anaplasiques peuvent s'observer mais ne doivent pas dépasser 20% de la tumeur. Des foyers hémorragiques et nécrotiques sont observés. Les atypies nucléaires sont très marquées et les mitoses sont estimées à plus de 10/10 champs x 40 (Figure 30) [60].

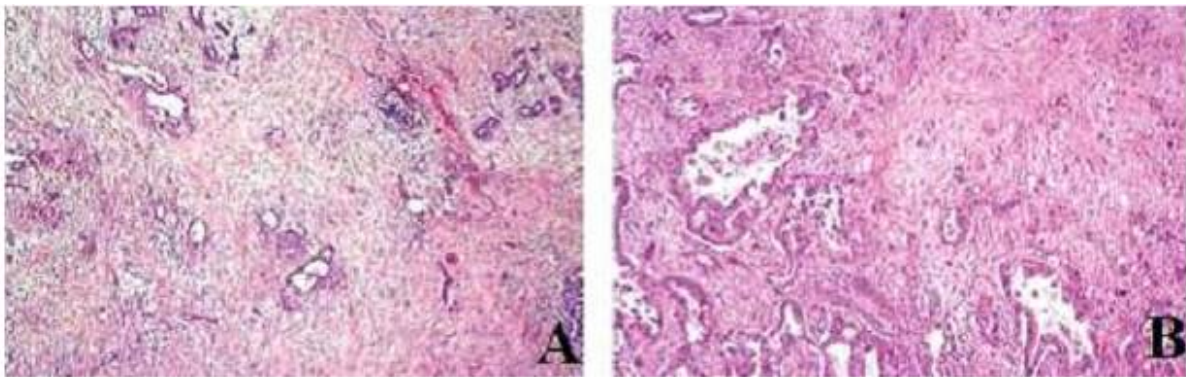


Figure 30 : Aspect microscopique d'un adénocarcinome canalaire du pancréas (a: bien différencié b : peu différencié) (60)

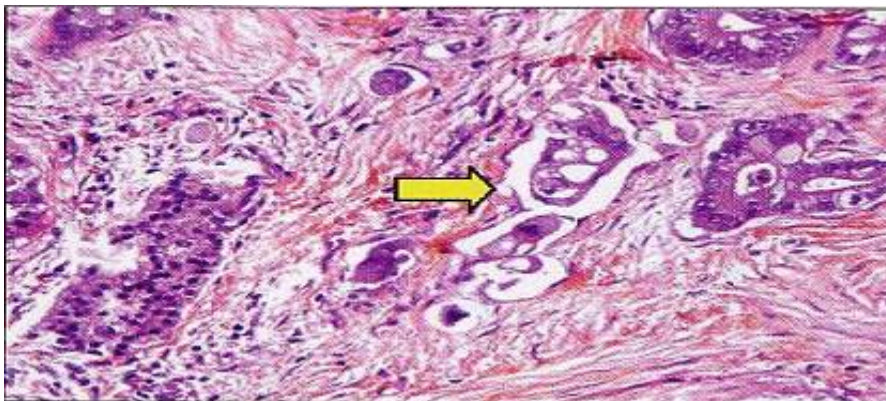


Figure 31: L'adénocarcinome canalaire d'architecture tubule et trabéculé siégeant au sein d'un stroma fibreux. Présence d'une extension tumorale endo-lymphatique (flèche) (hématoxyline phloxine safran x 10)

- Variantes histologiques : (OMS) (61)

v Carcinome adénoquameux (3-4%) :

Ressemble à l'adénocarcinome en ce qui concerne la localisation et l'apparence macroscopique.

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

v Carcinome indifférencié ou anaplasiques (2-7%):

Appelé également carcinome à cellules géantes, carcinome pléomorphe à grandes cellules et carcinome sarcomatoïde, il se compose surtout de cellules de grande taille, éosinophiles, peu cohésives et pléomorphes, rondes à fusiformes. Le stroma est fibreux peu abondant.

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

v Carcinome indifférencié avec cellules géantes de type ostéoclastique:

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

v Carcinome mucineux non kystique (1-3%) :

Il est 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.

v Carcinome à cellules indépendantes en bague à châton:

Il s'agit d'un adénocarcinome extrêmement rare exclusivement constitué de cellules tumorales en bague à châton et contenant des vacuoles de mucus intra cytoplasmiques refoulant le noyau.

v Carcinome mixte canalaire et endocrine :

Exceptionnel, la composante endocrine doit représenter au moins le tiers de la tumeur [62,60].

Ces rares carcinomes contiennent des structures tubulo-glandulaires mélangées à des cellules endocrines qui comptent au moins 30% de la totalité de la population cellulaire tumorale.

c. Immunohistochimie :

Aucun marqueur immunohistochimique ne permet de trancher formellement en faveur de la nature pancréatique de l'adénocarcinome canalaire.

Cependant les cellules tumorales expriment l'Antigène carcino-embryonnaire (ACE) et les cytokératines 7, 8, 18 et 19, cytokératine 20-, Vimentine-, enzymes pancréatiques-, Apomucines : MUC1+ (100%), MU5AC+, MUC6+ (25%), MUC2+ (<10%) [60,63].

d. Cytogénétique : (64)

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 [65].

Très récemment le TCGA (The Cancer Genoma Atlas) a publié une analyse « multi-omique » (génomique, transcriptomique et proteomique) de 150 ACP (TCGA 2017). Cette étude a confirmé la fréquence importante de mutations dans les gènes KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, RNF43, ARID1A, TGFbR2, GNAS, et PBRM1, et a identifié une nouvelle voie liée au gène RREB1. Les rares tumeurs KRAS sauvage (environ 7%) présentait des mutations dans d'autres oncogènes, principalement GNAS, BRAF, CTNNB1, ainsi que d'autres gènes de la voie RAS. En outre, une partie des tumeurs présentait de multiples mutations du gène KRAS, avec pour certaines, une mutation bi-allélique. Même si aucune nouvelle classification moléculaire de l'ACP n'a été proposée, cette étude confirme la complexité et l'hétérogénéité du paysage moléculaire des ACP.

L'adénocarcinome canalaire est le type histologique le plus fréquent dans notre étude, il est retrouvé dans 62.2% des cas, ce qui se concorde avec les données de la littérature, puisque on a traité que les malades opérables. Il se localise au niveau de la tête du pancréas chez 92.8% des patients, alors que 7% seulement se localisent au niveau du corps et de la queue.

40.7% de ces adénocarcinomes sont bien différenciés, et 55.5% sont moyennement différenciés.

Sur le plan macroscopique, 70 à 85.7% sont des tumeurs fermes mal limités, de couleur blanchâtres, sa taille moyenne est de 3.67cm avec les tailles extrêmes se varient entre (1.4 et 8cm). Dans la littérature, Sa taille varie entre 1,5 et 5 cm .

Seulement 9% de nos cas se présentent sous type histologique adénosquameux.

2- Cystadénocarcinome séreux :

C'est une tumeur épithéliale maligne pluri kystique composée de cellules riches en glycogène.

C'est une tumeur exceptionnelle dont uniquement 8 cas ont été rapportés dans la littérature. L'évolutivité lente de la tumeur fait qu'elle répond favorablement à la résection chirurgicale même lors de stades évolués [66].

➤ **Macroscopie**

Tumeur unique légèrement bosselée arrondie de taille variable allant de 2.5 à 16cm, siège à n'importe quelle partie de la glande, avec une surface comportant de nombreux kystes.

➤ **Microscopie**

Les kystes contiennent un fluide et sont bordés par des cellules épithéliales cuboïdes ou plates, le cytoplasme est clair et rarement éosinophile et granulaire en raison du glycogène intra cytoplasmique PAS+. Les noyaux sont réguliers et ronds avec un polymorphisme nucléaire.

➤ **Immunohistochimie**

La tumeur n'exprime pas l'ACE et exprime l'Inhibine contrairement aux tumeurs mucineuses ce qui permet de faire le diagnostic différentiel.

Dans notre série, aucun de nos patients n'a présenté un Cystadénocarcinome séreux ce que signifie la rareté de ce type histologique.

3- Cystadénocarcinome mucineux :

Il s'agit d'une tumeur volumineuse siégeant habituellement au niveau du corps et de la queue du pancréas (80%). Ces tumeurs touchent presque exclusivement les femmes d'âge moyen.

➤ **Macroscopie**

Elle est macroscopiquement kystique, multiloculaire, à contenu mucineux et limitée par une pseudocapsule fibreuse d'épaisseur variable. Grossièrement, elle est bien circonscrite, de taille variable allant de 2 à 30cm.

La surface interne montre des projections papillaires et /ou des nodules, particulièrement pour les tumeurs de haut grade de dysplasie ou le carcinome invasif.

➤ **Microscopie**

Les kystes sont bordés de cellules épithéliales cylindriques, sécrétant de mucus avec occasionnellement des cellules endocrines. Le glycogène est absent.

La malignité est attestée par la présence de foyers d'infiltration du stroma. En l'absence de zones résiduelles de cysadenome mucineux présentant des signes de dysplasie, il est difficile de distinguer le Cystadénocarcinome mucineux d'un adénocarcinome canalaire kystique ou d'une forme maligne de TIMP [67].

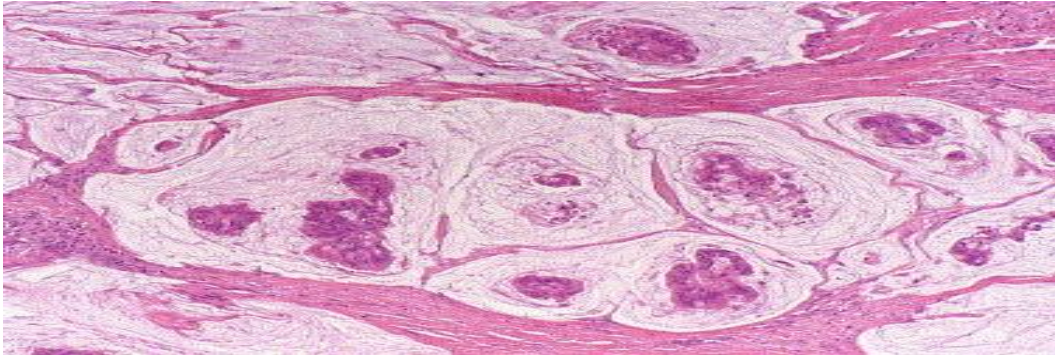


Figure 32 :L'aspect microscopique d'un Cystadénocarcinome mucineux

➤ **Immunohistochimie**

La plupart des tumeurs expriment les antigènes épithéliaux (Cytokératine 7, 8, 18, 19, et EMA) et le CEA. Quelques tumeurs peuvent être positives pour les marqueurs endocrines, particulièrement la sérotonine. Quand la tumeur comporte des aires sarcomateuses ou pseudo sarcomateuses, elle montre une immunoréactivité pour les marqueurs mésenchymateux (Vimentine, actine muscle lisse.)(68)

Dans notre série seulement un cas (2.2%) a présenté un cystadénocarcinome mucineux, volumineux de 8 cm au niveau de tête du pancréas.

4- Tumeur intracanalair papillaire et mucineuse

Elles représentent 1 à 3% des tumeurs du pancréas exocrine.

C'est une tumeur intracanalair et papillaire mucosécrétante qui se développe au niveau du canal pancréatique principal ou l'une de ces branches.

La composante papillaire, le degré de mucosécrétion, la dilatation kystique canalaire et l'invasion sont variables. On décrit les formes bénignes, borderline, et malignes invasives et non invasives.

➤ **Macroscopie**

C'est une tumeur qui se voit au niveau du canal de Wirsung ou l'une de ses branches au niveau de la tête du pancréas. La localisation est unique ou multiple, la taille varie de 1 à 8 cm. Ce sont des tumeurs kystiques qui peuvent apparaître multiloculaires s'il y a une participation des branches. La mucine retrouvée est visqueuse, collante et peut dilater une partie du canal qui est bordée par un épithélium normal. La paroi du kyste est lisse ou granulaire ou veloutée à cause des papilles. Quand les papilles sont de grande taille, les kystes peuvent montrer des excroissances ou être remplis par des masses molles papillaires.

Lorsqu'il existe une invasion, des zones gélatineuses peuvent être identifiées.

On doit rechercher impérativement :

- La communication avec le système canalaire.
- L'issue de mucine à partir de l'ampoule et la distribution de la lésion.

Lors de l'examen macroscopique, il faut examiner minutieusement les zones papillaires car elles abritent le degré le plus sévère de dysplasie et les zones scléreuses car elles peuvent correspondre à de l'invasion.



Figure 33 : Macroscopie d'une tumeur dans le canal de Wirsung (flèche) (tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas, TIMP)

➤ **Microscopie**

Les cellules sont hautes cylindriques mucosécrétantes et bordent les canaux dilatés ou les structures kystiques qui naissent à partir des branches canalaire.

L'épithélium forme typiquement des papilles ou des pseudopapilles. Le degré de production de mucine et de dilatation des canaux est très variable.

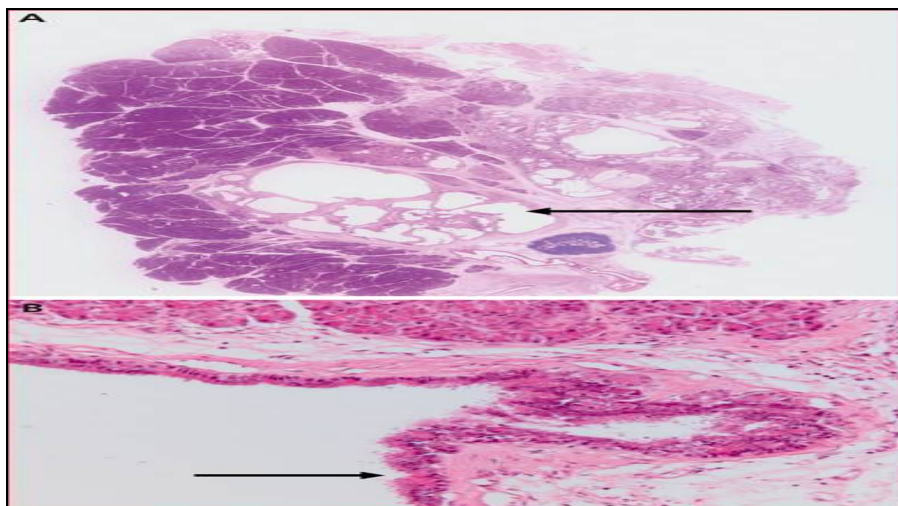


Figure 34 : Aspect microscopique d'une tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas

Cytogénétique : (64)

Deux anomalies génétiques activatrices de prolifération sont retrouvées avec grande fréquence dans les TIPMP : la mutation GNAS et la mutation KRAS (Ryan 2014)170.

Les mutations BRAF, PIK3CA, STK11 et SMAD4, quoique relativement fréquentes dans l'adénocarcinome canalaire, sont moins observées dans les TIPMP.

Contrairement aux adénocarcinomes canaux conventionnels, les TIPMP ne présentent pas d'altération de la voie SMAD4/DPC4.

Classifications

- ❖ Anatomique : selon Kuroda (1997) (61)
 - Canal principal : 45% (40% de risque de dégénérescence maligne)
 - Canaux secondaires : 40% (15% de risque de dégénérescence maligne)
 - Formes mixtes : 15%
- ❖ Histologique : selon l'OMS :

Hyperplasie simple ou adénome intracanalair

Il contient un revêtement plan ou micro papillaire avec polarité et noyaux petits uniformes et sans atypie. Les mitoses sont absentes.

Dysplasie de bas grade :

Il est caractérisé par une augmentation du RNC, pseudostratification et noyau hyperchromatique. Les mitoses sont fréquentes.

Dysplasie de haut grade :

Il est caractérisé par des atypies marquées avec perte de polarité cellulaire et des papilles sans axe. La membrane basale est intégrée.

Carcinome invasif

➤ **Immunohistochimie**

La plupart de ces tumeurs expriment l'EMA (Epithelial Membrane Antigen), différentes cytokératines, le MUC2 et le c-erbB-2. L'hyperexpression de la p53 a été retrouvée dans les tumeurs borderline et dans les tumeurs malignes.

Dans notre série seulement 4.4% de nos patients ont présenté une TIMP dégénérée de taille moyenne de 6.5cm au niveau de la tête du pancréas.

5. Carcinome à cellules acineuses :

C'est une tumeur rare : il représente 1 à 2% des tumeurs exocrines du pancréas.

➤ **Macroscopie**

C'est une tumeur bien circonscrite parfois multinodulaire avec des nodules mous jaune à marron. Des zones de nécrose et de dégénérescence kystique peuvent être présentes. De rares variantes kystiques ont été décrites.

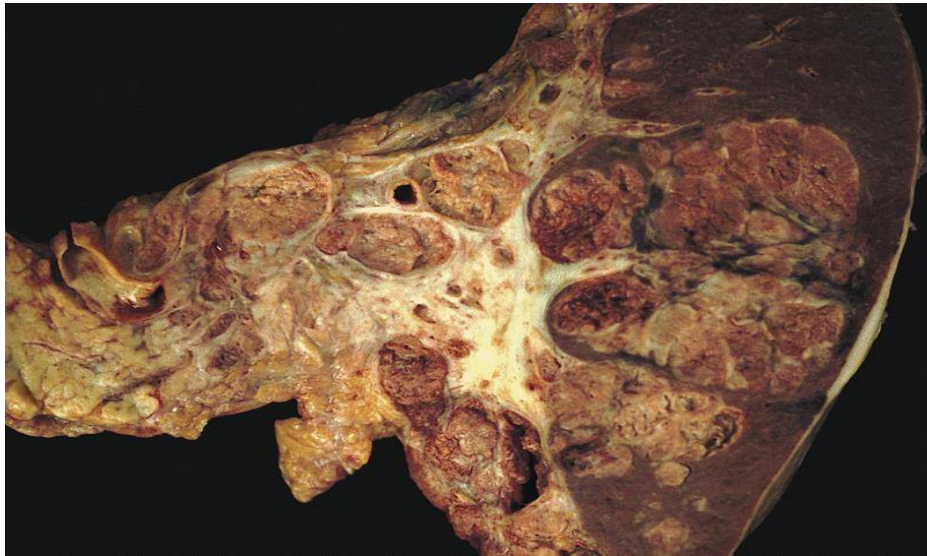


Figure 35 : Aspect macroscopique d'un carcinome à cellule acineuse

➤ **Microscopie**

Des nodules cellulaires de grande taille sont séparés par des bandes fibreuses hypo cellulaires. Le stroma desmoplastique caractéristique de l'adénocarcinome canalaire est généralement absent. Une zone de nécrose peut survenir et ressembler à un infarctus. Entre les cellules tumorales existe une fine microvascularisation.

L'architecture est variable lobulée, acinaire ou trabéculaire, microglandulaire très orthoplasique, ou endocrinoïde. Le cytoplasme éosinophile et granulaire du fait de la présence de granules zymogènes, le noyau est irrégulier, polarisé. Absence de production de mucine.

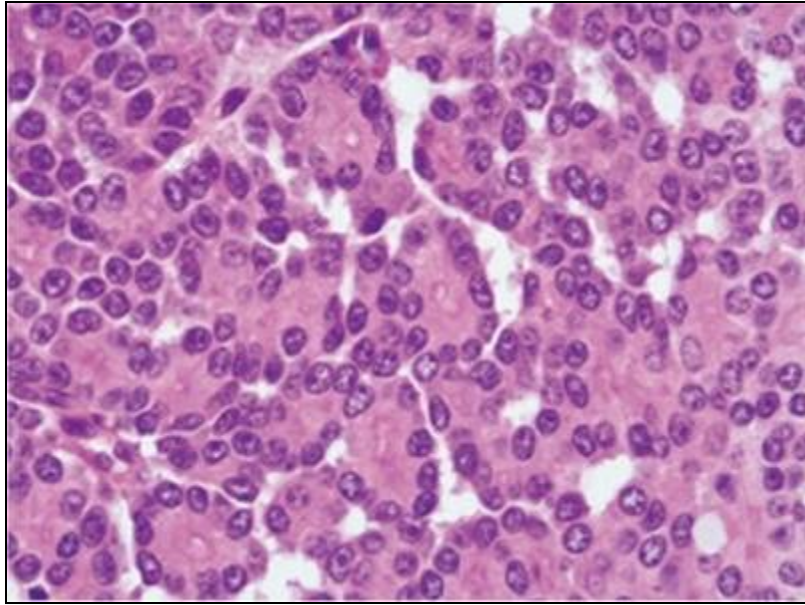


Figure 36: Aspect microscopique d'un carcinome à cellule acineuse

-Variantes morphologiques : (61)

➤ Carcinome mixte à cellules acineuses :

- Avec un contingent endocrine : contingent de cellules qui coexpriment les marqueurs endocrines (Synaptophysine, Chromogranine A) et BCL10++,
- Avec un contingent d'adénocarcinome canalaire,
- Avec les 2 contingents endocrine et exocrine.

➤ Cystadénocarcinome à cellules acinaires.

Profil immunohistochimique : (61)

La plupart de ces tumeurs expriment BCL10++, différentes cytokératines : 8, 18, AE1/AE3+, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) +et l'alpha-foetoprotéine (AFP) +/- p53 +.

Cytogénétique

Les anomalies génétiques décrites dans le carcinome à cellules acineuses sont différentes de celles des adénocarcinomes canaux. (70)

En effet, les mutations de l'oncogène K-ras et des gènes suppresseurs de tumeur p53 et SMAD4 ne sont pas décrites dans CCA. Par contre, les pertes alléliques sur le chromosome 11p semblent fréquentes (6 cas sur 12, soit 50%), de même que les altérations de la voie APC/ β -caténine (4 cas sur 17, soit 23.5%). (70)

Dans notre série, aucun de nos patients n'a présenté ce type histologique.

3- Pancréatoblastome:

Tumeur rare de l'enfant mais également de l'adulte, plus fréquente chez les filles. (61)

➤ Macroscopie

Le pancréatoblastome se présente sous la forme d'une lésion nodulaire, souvent encapsulée, de teinte blanc jaunâtre, pouvant comporter des foyers nécrotiques, hémorragiques et pseudo kystiques.



Figure 37 : Aspect macroscopique d'un pancréatoblastome

➤ **Microscopie**

Tumeur maligne composée d'une prolifération épithéliale avec une différenciation acinaire, des îlots de cellules squameuses et parfois des cellules endocrines. La tumeur est parfois composée principalement de cellules mésenchymateuses [71, 61].

La composante épithéliale est caractérisée par des cellules monomorphiques, polygonales, avec un matériel PAS+ dans le cytoplasme et la lumière glandulaire. Les mitoses sont fréquentes. La formation de corpuscules est très caractéristique composée de cellules fusiformes associées à une hyalinisation stromale, des bandes fibro-vasculaire et des remaniements cartilagineux ou muxoïdes.

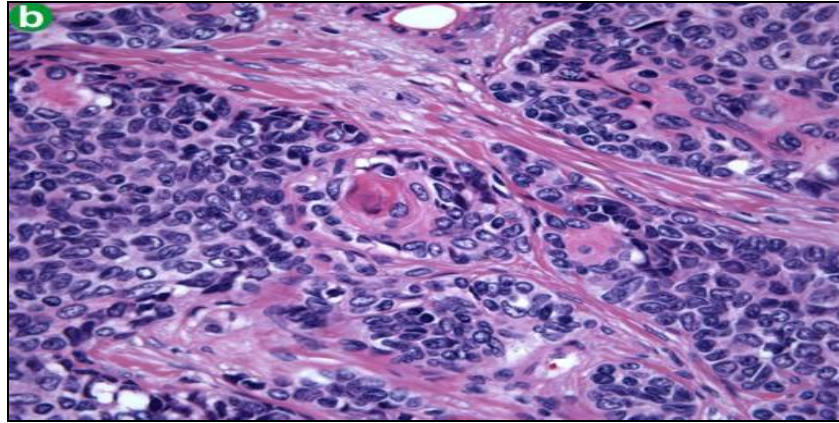


Figure 38 : Aspect microscopique d'un pancréatoblastome du pancréas

➤ **Immunohistochimie**

Cette tumeur est positive pour la lipase, la trypsine et la chymotrypsine ;

Parfois des cellules endocrines et AFP (alpha foeto protéine) +. (72)

Dans notre série, aucun de nos patients n'a présenté ce type histologique.

4- Tumeur solide et pseudopapillaire maligne :

Sa présentation est identique à celle décrite avec les tumeurs borderline qui survient dans 93% des cas chez la femme jeune, il existe souvent un contraste entre un état générale bien conservé et la présence d'une volumineuse lésion.

➤ **Macroscopie**

Sur le plan macroscopique, les TPS sont des tumeurs solides, bien limitées avec parfois une composante kystique, les remaniements hémorragiques et nécrotiques sont fréquents,

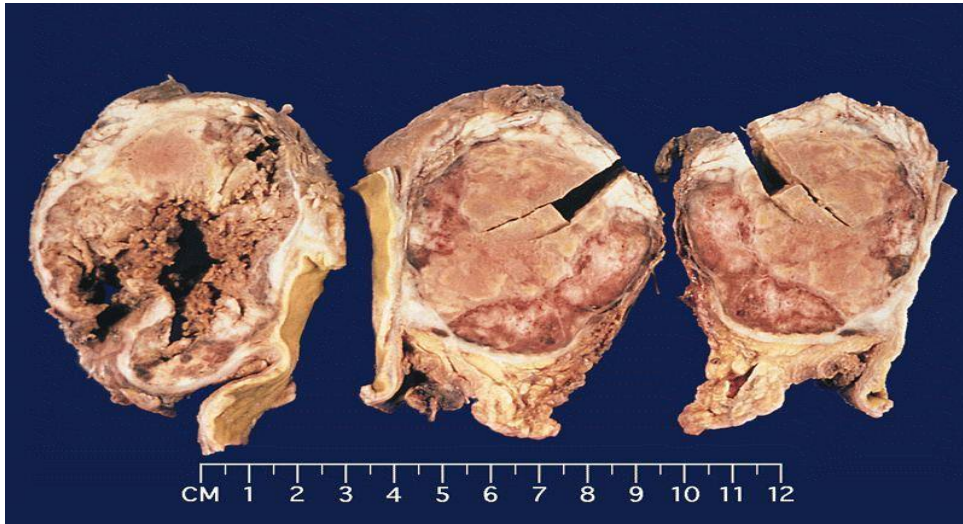


Figure 39 : Aspects macroscopique d'une tumeur pseudopapillaire et solide

➤ **Microscopie**

Il s'agit de tumeurs épithéliales au sein desquelles coexistent des zones papillaires caractéristiques (73). L'activité mitotique est habituellement faible. Il n'existe pas de critère formel de malignité, cependant, un index mitotique élevé, l'existence d'engainements tumoraux perinerveux, d'embolies tumorales endovasculaires, d'atypies nucléaires marquées et de remaniements nécrotiques étendus seraient corrélés à un pronostic plus défavorable.

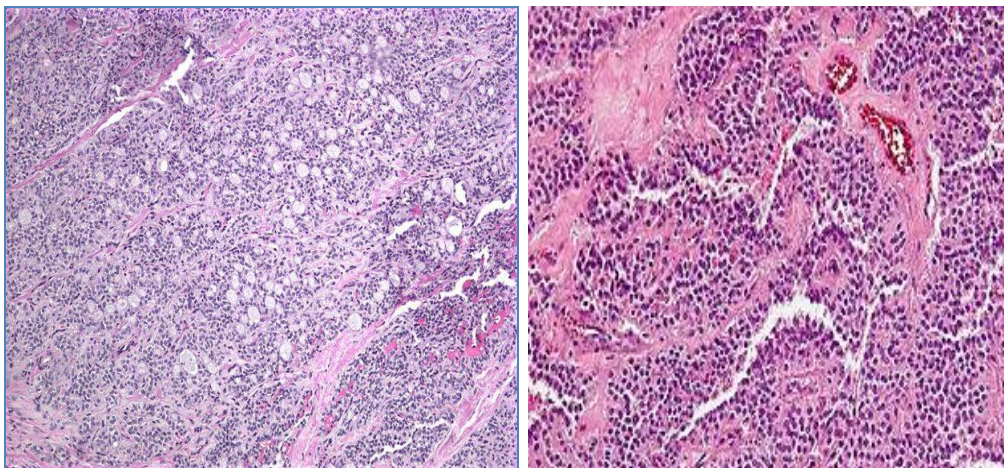


Figure 40 : Micrographie d'une tumeur pseudopapillaire et solide. Coloration H&E

Profil immunohistochimique :

Le diagnostic repose sur le profil particulier :

- Vimentine+++/ β -caténine nucléaire, CD56+
- AE1/AE3+/-, récepteurs à la progestérone+/-
- Chromogranine A-

Dans notre série, 6.6% de nos patients ont présenté une tumeur solide et pseudopapillaire sans présence de signe de malignité (pas d'embolie vasculaire ni d'engainement périnerveuse) et 66.6% de ces cas sont des femmes jeunes (30ans). Sa taille moyenne était de 4.1 cm.

5- Autres tumeurs :

Le carcinome oncocytaire, le Cystadénocarcinome non mucineux pauvre en glycogène, le choriocarcinome, le carcinome à cellules claires, le carcinome à cellules ciliées, le carcinome micro glandulaire et le carcinome médullaire [74,75].

➤ Tumeurs conjonctives malignes:

Les tumeurs conjonctives malignes du pancréas sont exceptionnelles. Elles sont présentées par leiomyosarcomes et les tumeurs stromales malignes [74,76].

➤ 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 folliculaire, et le lymphome B à grandes cellules.

Enfin de ponctuels cas de lymphome T primitifs pancréatiques ont été rapportés (77).

➤ **Tumeurs secondaires :**

Les métastases pancréatiques sont l'apanage des tumeurs très évoluées sont généralement de découverte autopsique. Elles peuvent être de nature épithéliale ou non épithéliale. Cet envahissement métastatique peut se faire par contiguïté (à partir de l'estomac, du foie, des surrénales et du rétropéritoine), par voie lymphatique ou par voie hématogène [77].

C. Les tumeurs endocrines du pancréas (61)

Classification OMS 2017 des tumeurs neuroendocrine

<u>-Tumeur neuroendocrine, G1</u> Morphologie bien différenciée Index mitotique <2 et index Ki67 ≤2%
<u>-Tumeur neuroendocrine G2</u> Morphologie bien différenciée Index mitotique >20 et/ou index Ki67 >20%
<u>-Tumeur neuroendocrine G3Δ</u> Morphologie bien différenciée Index mitotique >20 et /ou index Ki67 >20
<u>-Carcinome neuroendocrine, G3>20%</u> Morphologie peu différenciée -petites cellules -grandes cellules
<u>-Tumeur mixte endocrine-non endocrine(MENEN)</u>

La tumeur neuroendocrine est la deuxième tumeur solide du pancréas en fréquence (5 à 10 %), et qui peut survenir chez le sujet jeune. Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont découvertes soit à cause d'un syndrome hormonal, soit à cause d'un syndrome de masse, soit fortuitement sur une imagerie. 40 à 50 % de ces tumeurs sont non fonctionnelles (pas de syndrome clinique associé), et elles peuvent être sporadiques (90 %) ou s'intégrer dans des syndromes génétiques [78] : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1), de loin la plus fréquente, la maladie de Von Hippel-Lindau, la maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse. Chacune de ces maladies est de transmission autosomique dominante, et les gènes impliqués (MEN1, VHL, NF1 et TSC1/TSC2, respectivement) fonctionnent tous comme des gènes suppresseurs de tumeur [70]. L'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) recommande une recherche génétique pour la NEM1 en cas d'antécédents familiaux ou de suspicion de NEM1 devant les données cliniques, biologiques (dosage de la calcémie basale ionisée et PTH) ou biochimiques [80]. Le test génétique doit inclure le séquençage du gène entier et ses variantes d'épissage.

➤ **Macroscopie**

Il s'agit de tumeurs bien limitées, non encapsulées.

➤ **Microscopie : (61)**

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques sont d'architecture bien différenciée dans 90% des cas : organisation trabéculaire, cordonale, plus rarement pseudo acinaire, stroma fibreux, hyper vasculaire, avec décollements artéfactuels fréquents autour des massifs tumoraux et des remaniements hémorragiques.

Le noyau est rond ou ovalaire, régulier monomorphe, avec une chromatine fine et poussiéreuse et un nucléole rare. Les engainements périnerveux sont fréquents.

Les mitoses sont rares et la nécrose est habituellement absente.

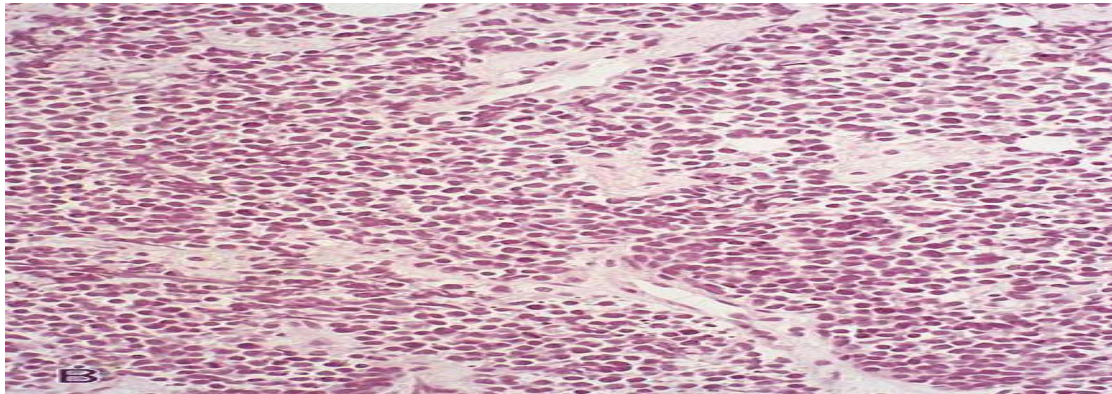


Figure 41: L'aspect microscopique d'une tumeur neuroendocrine.

- **Les variantes histologiques et architecturales (61)**

- Tumeur endocrine kystique ++ : diagnostic différentiel avec le cystadénome séreux++ et avec la tumeur pseudopapillaire. Souvent associée à une synthèse de glucagon sans syndrome fonctionnel. Facteur de bon pronostic.

- Tumeur endocrines à cellules claires : Il s'agit d'une variante rare surtout décrite en association à la maladie de Von Hippel Lindau. Diagnostic différentiel avec les adénocarcinomes à cellules claires sur cytoponction et avec les lésions secondaires des carcinomes à cellules claires (rein).

- Tumeur mixte endocrine associée à un autre contingent (exocrine, acineux)

Les carcinomes par définition de haut grade sont les formes peu différenciées et sont rares. La nécrose est fréquente, les images d'apoptose et le caractère dense de la prolifération tumorale avec des noyaux tassés et parfois des aspects fusocellulaires sont des critères aidant au diagnostic.

Profil immunohistochimique (61)

○ Deux marqueurs sont recommandés en première intention : Chromogranine A et synaptophysine.

○ + Ki67 (grade histologique) : C'est le pourcentage de noyaux tumoraux marqués sur une population de 500 à 2000 cellules dans les zones de « hot spot »

○ Les marqueurs épithéliaux : cytokératine + (8, 18, 19), rarement EMA (Epithelial Membrane Antigen).

○ Les peptides hormonaux : insuline, glucagon, polypeptide pancréatique, somatostatine, gastrine. La sécrétion de sérotonine est possible mais très inhabituelle dans le pancréas. La détection d'une synthèse hormonale ne préjuge pas de l'existence d'un syndrome fonctionnel et n'a pas d'intérêt dans le diagnostic.

○ Les facteurs de transcription : PDX1+/-, CDX2-.

○ MGMT (méthyle guanine méthyle transférase) : par l'utilisation de l'IHC et la biologie moléculaire, à la recherche d'une méthylation du promoteur, il est indiqué en cas de proposition de traitement par témozolomide et autres agents alkylants : marqueur prédictif de la réponse au traitement.

17.7% de nos cas sont des tumeurs neuroendocrines (8 cas) dont 25% sont des tumeurs fonctionnelles type insulinome, alors que 75% des cas sont non fonctionnelles avec une tumeur unique.

III. Traitement :

Définition des critères de résecabilité selon le stade d'envahissement vasculaire selon le MD Anderson cancer center (MDACC) ou le national comprehensive cancer network (NCCN). (81)

	Résécable	Borderline	Localement avancé
VMS/VP	Contact < 180° sans irrégularité du calibre de la veine	Contact ≥ 180° Contact < 180° avec irrégularité du calibre de la veine sans occlusion et/ou occlusion tumorale chirurgicalement reconstructible	Occlusion tumorale chirurgicalement non reconstructible ou envahissement des principales veines jéjunales
AMS	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°
AHC	Pas de contact	Contact court, quel que soit le degré de circonférence, sans envahissement du tronc cœliaque ou de l'origine de l'artère hépatique commune, chirurgicalement reconstructible	Chirurgicalement non reconstructible
TC	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°

AMS : artère mésentérique supérieure,

AHC : Artère hépatique commune,

VMS/VP : veine mésentérique supérieure/veine porte,

TC : Tronc cœliaque

A. Tumeurs résécables d'emblée

1. Chirurgie

Après une évaluation pré- thérapeutique rigoureuse, seuls 15 à 20% des patients sont candidats à une résection chirurgicale.

L'objectif de la chirurgie est de réaliser une résection en limites saines (marges R0) pour espérer qu'elle soit à visée curative (82). Pour cela, elle doit être réalisée dans un centre expert à haut volume, dont la définition précise reste controversée, et dans les 3 - 4 semaines suivant la dernière évaluation scanographique. (83), (84). (85)

Il faut identifier et déterminer dès le diagnostic :

- D'éventuelles contre-indications opératoires : les métastases à distance, une contre-indication technique ou comorbidités ;

-Le risque de mortalité post-opératoire ; et les possibilités d'exérèse R0 (résécable d'emblée versus borderline faisant discuter un traitement d'induction);

- La prise en charge optimale d'un éventuel ictère et de l'état nutritionnel.

•La voie d'abord laparoscopique est une option, non encore validée, mais pourrait être envisagée en particulier pour les petites tumeurs du pancréas gauche. Elle semble diminuer la durée d'hospitalisation, mais on ne dispose pas d'étude randomisée permettant de la recommander. (42). (86)

L'étendue de la résection

Le type de geste de résection chirurgicale est déterminé par la localisation et l'extension de la tumeur. (87)

• Pour les cancers de la tête du pancréas, la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) est l'intervention de référence.

• Les indications de la pancréatectomie totale sont très rares :

(i) Une tumeur intra- canalaire papillaire et mucineuse (TIPMP) diffuse dégénérée, (ii) ou une nouvelle tumeur (ou plus rarement une récurrence locale unique) localisée au pancréas restant.

En revanche elle expose à :

- Une mortalité opératoire plus élevée que celle observé après DPC.
- Un diabète constant et souvent instable retrouvée chez 25% des patients.
- Une insuffisance pancréatique exocrine constante et sévère chez 14% des patients, responsable d'une malabsorption intestinale et un amaigrissement plus important.

- Une prévalence accrue des ulcères anastomotiques gastro jéjunaux.

• Les AP du corps ou de la queue du pancréas sont traités par spléno-pancréatectomie gauche (SPG), qui doit être réalisée de la droite vers la gauche avec un curage ganglionnaire associé, emportant au moins les relais 10, 11, et 18. Il doit comporter de 15 à 20 ganglions. (88)

Marge de résection

• Un examen pathologique extemporané est systématique pour écarter un envahissement de la tranche de section pancréatique et éventuellement élargir le geste. L'étude des marges classiques, pancréatique distale, biliaire et gastrique ou duodénale, ne suffit pas, et il est actuellement recommandé d'étudier la « marge rétropéritonéale » (MRP) qui représente la lame tissulaire pancréatique qui se termine au bord droit et à la face postérieure de l'artère mésentérique supérieure (AMS).

• La définition d'une résection R0, nécessite un examen attentif des marges de résection incluant l'encrage multicolore par le chirurgien des trois marges de résection (VMS/VP, AMS et marge postérieure). Une résection R0 doit être définie comme une clairance (distance cellules tumorales - marge) supérieure à 1 mm. (89)(90)

Le curage ganglionnaire

Un curage ganglionnaire, emportant au moins 15 ganglions (91) et les relais 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13 b, 14a, 14b, 17a, et 17b (Figure 40), et une résection de la lame rétroporte mettant à nu le bord droit de l'artère mésentérique supérieure doivent être réalisés. Une chirurgie plus agressive, avec lymphadénectomie étendue et/ou résection artérielle en bloc, n'améliore pas la survie à long terme et n'est pas recommandée. (92) (91)

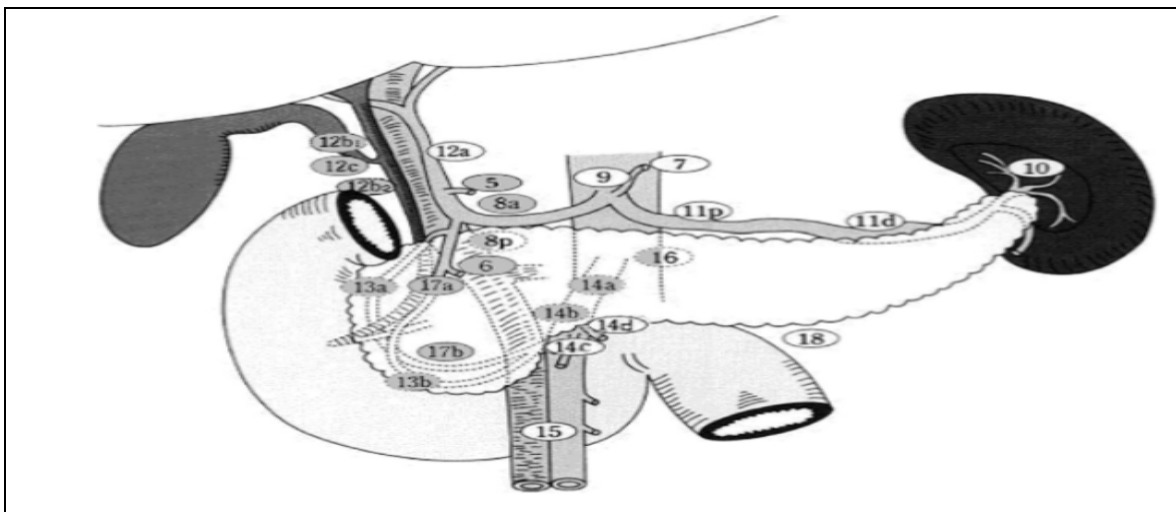


Figure 42 : Le curage ganglionnaire recommande en cas de duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) (relais grises) (91)

En 1999, Yeo et al. ont comparé deux groupes de malades [93], les uns ont bénéficié d'un curage standard, les autres d'un curage extensif (Tableau 21), cette étude semble indiquer que la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu n'augmente pas la morbidité et la mortalité opératoires et n'améliore pas la survie. Une méta-analyse récente de Michalski et al. [94] 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 [95], la survie des malades qui avaient des métastases ganglionnaires était meilleure après DPC étendu qu'après DPC standard.

Tableau 15: Morbimortalité selon le type de curage ganglionnaire.

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

NS : non significatif.

La conservation de pylore(CP)

La conservation du pylore n'a pas d'influence pronostique négative.(96)
(97)

La CP au cours de la DPC pour adénocarcinome de la tête du pancréas est techniquement réalisable dans la plupart des cas. Elle ne compromet pas le caractère radical de l'exérèse en l'absence d'envahissement duodéal ou d'adénopathie péri gastrique et ne modifie ni les taux de récurrence locorégionale ou d'évolution métastatique de la maladie, ni la durée de la survie. Les troubles de la vidange gastrique ne sont pas plus fréquents après CP. Dans deux essais

incluant plus de 130 patients, il n’y avait pas de différence entre les deux techniques en matière de stase gastrique [98]. Enfin, le montage précolique de l’intestin grêle par rapport au montage transgastrique diminuerait ce risque de stase.

✚ Un picking inter - aortico- cave avec examen extemporané est une option (96). La présence d’une artère hépatique droite ou d’un ligament arqué ne contre- indique pas définitivement une tentative de résection carcinologique, mais doivent être dépistés en pré – opératoire.(199) (100) (101)

✚ Reconstruction digestive :

La reconstruction digestive après DPC se fait par différents types d’anastomoses digestives :

o Anastomose pancréato digestive :

Les premières études (102) qui ont comparé l’anastomose pancréatico-jéjunale à l’anastomose pancréatico-gastrique ont suggéré que la seconde technique entraînait moins de fistule, cependant, la plupart des études récentes (Tableau 16) ont montré des taux de complications similaires dans les deux techniques.

Tableau 16 : Taux de complications selon le type de montage (103).

Auteurs	Pancréatico jéjunale (%)	Pancréatico gastrique (%)	p
Seiler et al. (153)	11	12	NS
Masaji et al. (59)	15	16	NS
Yeo et al. (171)	16	13	NS

NS : non significatif.

✚ Duodéno pancréatectomie avec résection vasculaire (104)

L'envahissement du confluent veineux mésentérico-portal a été souvent une contre-indication à la chirurgie pancréatique d'exérèse à visée curative. Récemment plusieurs études ont montré que l'envahissement de la veine porte ou de la veine mésentérique supérieure peut justifier une DPC élargie à visée curative, en acceptant une morbidité supplémentaire liée au geste vasculaire, avec un taux de mortalité et une survie identique. Le pronostic moins bon est souvent lié à la taille de la tumeur (tableau 17).

Auteur	année	malades	Survies (% médiane)
Takahashi	1995	63	14%-5ans
Harrison	1996	53	<10%-5ans
Yeo	1997	25	13%-3ans
Leach	1998	31	méd : 22 mois
Baulieux	1998	20	16%-3ans
Van Geenen	2001	34	Méd : 14mois
Bachellier	2001	31	22%-2ans
Nakagohri	2003	33	méd : 15 mois

Tableau 17 : résultat de DPC pour adénocarcinome avec résection veineuse mésentérico portale (1995-2003) (104)

Dans notre série, 3 malades ont bénéficié d'une DPC avec résection vasculaire, un seul malade a décidé après 3 mois du geste opératoire.

2. Drainage biliaire

➤ La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique.

La CPRE avec pose d'une prothèse biliaire avant chirurgie n'est pas systématique car on observe une augmentation du taux de complications, notamment infectieuses, après drainage biliaire préopératoire, plus particulièrement en cas de prothèse plastique. En cas de drainage, la pose d'une prothèse métallique courte est à privilégier. (105)

- Un drainage est discuté en cas de :

Une angiocholite, un taux de bilirubine supérieur à 250 $\mu\text{mol/L}$,

Un traitement néoadjuvant est envisagé, et une chirurgie différée (> 3 - 4 semaines).

Dans notre série, 2 malades ont bénéficié d'une CPRE, l'indication était un ictère cholestatique flamboyant (bilirubine totale > 400), ce geste a été réalisé 2 mois avant le geste chirurgical, l'évolution était marquée par le décès d'un patient par un hémopéritoine en post opératoire.

3. Traitement adjuvant

Environ 80% des patients opérés à visée « curative » pour un AP localisé auront une récurrence locale ou métastatique. (106)

Un traitement adjuvant est indiqué chez tous les patients opérés d'un AP, quel que soit le stade pTNM, et en mesure de pouvoir le débiter dans les 3 mois suivant la chirurgie.

- Depuis 2001, la chimiothérapie adjuvante est le standard (étude de phase III ESPAC- 1, chimiothérapie par 5 - fluorouracile [5 - FU] en bolus et acide folinique [AF] supérieure à observation) . (107). (108), et il est recommandé de réaliser une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine ou 5- FU pendant 6mois. L'expression du transporteur hENT - 1 a été proposée comme marqueur prédictif de l'efficacité de la gemcitabine, mais ne peut être recommandée en raison de résultats discordants et en l'absence d'anticorps validé pour la routine. (109)(110) (111)

- En 2017, l'étude de phase III ESPAC- 4 a montré une augmentation de la survie générale(SG) à 28 mois versus 25,5 mois avec l'association gemcitabine plus capécitabine versus gemcitabine seule. Cette étude a fait l'objet de critiques méthodologiques, en particulier du fait de l'absence de scanner post -opératoire à l'inclusion et surtout de l'absence de bénéfice significatif en survie sans maladie (SSM). Néanmoins, compte tenu de la différence significative observée pour la SG, la combinaison gemcitabine plus capécitabine peut être recommandé en situation adjuvante. (112)

- Le composé S - 1, un dérivé oral de fluoropyrimidine, s'est révélé non inférieur, et même supérieur à la gemcitabine dans un essai randomisé de phase III dans une population japonaise (JASPAC - 01) mais ce produit n'a pas été testé en Europe et n'est pas disponible. (113)

- La chimiothérapie apporte un bénéfice de survie quels que soient les statuts T, N et R. (114). (115)

- Deux études randomisées, la phase III CONKO- 005 (après résection R0) et la phase IIb CONKO- 006 (après résection R1), évaluant respectivement

l'adjonction d'erlotinib ou de sorafenib à la gemcitabine adjuvante n'ont pas montré d'amélioration de la SSM ni de la SG. (116) (117)

- Quelle que soit la chimiothérapie choisie, il est important de la réaliser en totalité (6 mois) même si son initiation est retardée (mais avec un délai ne devant pas dépasser 3 mois).(121). En revanche, la place de la radiothérapie en situation adjuvante n'est pas consensuelle (études contradictoires mais anciennes et protocoles d'irradiation non optimaux/non contrôlés) (122) (118) (119) (120) (123) (124) (125) ;

Même en cas de résection R1, aucun gain de survie n'a été observé avec la chimio radiothérapie adjuvante dans un essai prospectif. Un essai randomisé dans cette indication est en cours aux États - Unis (RTOG- 0848, NCT01013649). La chimio radiothérapie n'est donc pas recommandée même en clôture en cas de résection R1.

4. Traitement néoadjuvant

Cette stratégie n'est actuellement pas la référence, mais des essais randomisés sont en cours pour évaluer son intérêt.

- Son rationnel est de se donner un temps d'observation (4- 6 mois) pour identifier les patients atteints d'une tumeur agressive, à l'évolution métastatique précoce, qui ne sont pas de bons candidats à la chirurgie (environ 30%) ; d'induire une réponse tumorale et ainsi augmenter les chances de résection R0 ; de traiter précocement une éventuelle maladie micro métastatique , et enfin de tester la chimiosensibilité de la tumeur, ainsi que la tolérance du patient au traitement comme éléments de sélection pour la chirurgie.

Dans notre série, on avait des tumeurs d'emblée résécables chez 97.7% et des tumeurs borderline reclassées résécables après un traitement néoadjuvant dans 2.2% des cas.

Pour le curage ganglionnaire, la majeure partie des cas était un curage ganglionnaire standard (35%) alors que 37%des cas (soit 13 malades) ont bénéficié d'une lymphadénectomie étendue, et il n'était pas optimal chez 28% des cas.

La DPT a été réalisée chez un seul malade dans notre série, l'indication était existence d'une tumeur envahissant presque la totalité du pancréas, l'évolution post opératoire a été marqué par l'apparition d'un diabète.

B. Les tumeurs borderline

1. Traitement

Leur prise en charge doit se faire idéalement dans un centre expert et si possible dans le cadre d'un essai clinique.

- En raison du risque élevé de résection R1 et malgré l'absence d'étude de haut niveau de preuve, un traitement d'induction est souvent privilégié à une chirurgie d'emblée. La faisabilité et la tolérance de celle - ci semblent correctes. Les taux de résection R0, de réponses tumorales majeures, et de survie prolongée, dans le sous - groupe des malades opérés, sont prometteurs.(126). (127) (128)

- Dans les essais en cours, cette stratégie d'induction se base le plus souvent sur une chimiothérapie à base de FOLFIRINOX ou gemcitabine plus nab - paclitaxel.

- La nécessité de la faire suivre d'une chimio radiothérapie est discutée. Il semblerait que celle-ci augmente le taux de réponse histologique. (128)

- Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante après un traitement d'induction suivi de chirurgie.

C. Les tumeurs localement avancées

1. Chimiothérapie

Le traitement de référence des tumeurs du pancréas localement avancés est la chimiothérapie qui, comme pour les tumeurs borderline, ne doit pas prendre l'appellation de "néoadjuvante" car la résection secondaire n'est pas la règle, même si elle peut être envisagée dans certains cas favorables.

On doit parler de chimiothérapie « d'induction ».

- La gemcitabine reste la chimiothérapie de référence, sur la base des études menées dans les AP «avancés», regroupant des patients atteints de tumeurs métastatiques et localement avancées. L'ajout de l'erlotinib à la gemcitabine ne s'est pas avéré supérieur dans l'étude LAP07. (129)

- Au vu des résultats obtenus avec les associations FOLFIRINOX et gemcitabine plus nab -paclitaxel en situation métastatique et par extrapolation, elles ont été testées chez des patients atteints d'un AP localement avancé avec des résultats intéressants. Néanmoins, on ne dispose pas d'une validation prospective en comparaison avec la gemcitabine (l'étude LAPACT évaluant l'association gemcitabine plus nab - paclitaxel est une phase II monobras et l'étude de phase III NEOPAN évaluant le FOLFIRINOX est en cours). (130). (131) (132)

2. Radiothérapie

- La place de la radiothérapie n'est pas consensuelle.
- Elle peut être proposée comme traitement de "clôture" après une chimiothérapie d'induction de 3 à 6 mois (afin d'écarter les patients mauvais candidats avec une évolution tumorale agressive métastatique précoce) et avec administration concomitante de capécitabine à visée radio-sensibilisante. (133) (134) (135) (136) (137)
- L'étude de phase III LAP07 n'a pas montré de supériorité en terme de SG avec la chimio radiothérapie par rapport à la poursuite de la chimiothérapie initiale (129). Une analyse secondaire indiquait que l'administration de la chimio radiothérapie était associée à un meilleur contrôle local et à un délai plus long avant reprise d'un traitement. (138)

La chimio radiothérapie de « clôture » reste donc une option à discuter en RCP chez des patients sélectionnés.

3. La chirurgie

- La chirurgie de dérivation des AP non résécables de la tête du pancréas n'a pas de place chez un patient asymptomatique.
- Un traitement endoscopique (prothèse biliaire et/ou duodénale) est à préférer chez les patients symptomatiques.
- En cas de découverte per- opératoire d'une contre- indication à un geste chirurgical curatif, il est licite, chez un patient ayant une sténose biliaire justifiant un drainage, de réaliser une anastomose cholédoco- duodénale, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco - jéjunale.

- La réalisation d'une gastro- jéjunostomie prophylactique pour mettre à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale ne semble pas justifiée.

- En cas d'obstruction digestive haute chez un patient non candidat à un geste chirurgical potentiellement curatif, un traitement endoscopique est à préférer en première intention. (139)

D. Les indications thérapeutiques

A. Tumeur opérable/résécable d'emblée (Algorithme 1)

REFERENCES

- Chirurgie à visée curative (R0) :

o AP de la tête du pancréas :

§ DPC par laparotomie dans un centre expert (niveau de recommandation : grade A) avec un curage emportant au moins 15 ganglions et les relais 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a, et 17b (niveau de recommandation : grade B).

§ La résection rétro - artérielle (marge rétro- artérielle, ou lame rétro- porte) du pancréas, jusqu'au bord droit de l'AMS est fortement conseillée (avis d'experts).

§ La lymphadénectomie étendue et résection artérielle en bloc ne sont pas recommandées.

o AP du corps ou de la queue du pancréas :

§ SPG (niveau de recommandation : grade A) par laparotomie avec un curage ganglionnaire, emportant au moins les relais 10, 11, et 18 (niveau de

Recommandation : grade B).

- Une approche de la droite vers la gauche de type RAMPS (radical antegrade modular panreatosplenectomy) est fortement conseillée (avis d'experts).

- Une chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois (à débiter dans les 3 mois post - opératoires si possible) chez tous les patients après résection d'un AP, quels que soient les statuts T, N et R ; par FOLFIRINOX modifié, et si patient non éligible par gemcitabine, 5 - FU ou gemcitabine plus capécitabine, à discuter au cas par cas (niveau de recommandation : grade A).

- Pas de chimio radiothérapie hors essai clinique (accord d'experts).

OPTIONS

- Drainage biliaire (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) avant chirurgie si :

- Angiocholite, taux de bilirubine $> 250 \mu\text{mol/L}$ (niveau de recommandation : grade A), traitement néoadjuvant envisagé, ou chirurgie retardée (accord d'experts).

- SPG laparoscopique exclusivement pour les petites tumeurs du corps et de la queue (avis d'experts) par des opérateurs entraînés.

- Si tumeur résécable mais malade non opérable : prise en charge comme une tumeur localement avancée (chimiothérapie si l'état général le permet +/- chimio radiothérapie) (accord d'experts).

B. Tumeur borderline (Algorithme 1)

REFERENCES

- Aucune
- Privilégier l'inclusion dans les essais cliniques

OPTIONS

- Traitement d'induction par FOLFIRINOX (niveau de recommandation : grade B).
- Chimio radiothérapie (avec capécitabine) pré- opératoire après chimiothérapie d'induction (accord d'experts).
- Chirurgie secondaire si absence d'apparition de métastases et patient opérable (accord d'experts).
- Chimiothérapie adjuvante (accord d'experts).
- Drainage biliaire (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) avant chirurgie : si angiocholite, taux de bilirubine $> 250 \mu\text{mol/L}$ (niveau de recommandation : grade A), ou si traitement d'induction, ou chirurgie retardée (accord d'experts)

C. Tumeur localement avancée (Algorithme 2)

REFERENCES

- Soins de support dès le diagnostic (niveau de recommandation : grade A) : endoscopie (en première intention plutôt que chirurgie) pour drainage biliaire en cas d'ictère et/ou prothèse duodénale en cas de sténose symptomatique, traitement de la douleur, prise en charge nutritionnelle.
- PS 0- 2 (annexe): chimiothérapie (induction) par gemcitabine (niveau de recommandation : grade A).
- PS 3- 4 : soins de supports exclusifs (accord d'experts).
- Ré- évaluation à chaque contrôle de l'opérabilité potentielle en cas de bonne réponse tumorale (accord d'experts).

OPTIONS

- Chimiothérapie (induction) par FOLFIRINOX (PS 0- 1) (niveau de recommandation : grade B) ou gemcitabine plus nab - paclitaxel (PS 0- 2) (avis d'expert).

- Chimio- radiothérapie avec capécitabine après au moins 3 mois de contrôle tumoral par chimiothérapie systémique (niveau de recommandation : grade B).

- Chirurgie secondaire si très bonne réponse (clinique, imagerie, CA19- 9), absence d'apparition de métastases et patient opérable (accord d'experts).

D. Tumeur métastatique (Algorithme 3)

1. Première ligne

REFERENCES

- Soins de support dès le diagnostic (niveau de recommandation : grade A) : endoscopie (en première intention plutôt que chirurgie) pour drainage biliaire en cas d'ictère et/ou prothèse duodénale en cas de sténose symptomatique, traitement de la douleur, prise en charge nutritionnelle et psychologique

- PS 3- 4 : soins de supports exclusifs (accord d'experts)

- Age < 75 ans, PS 0- 1 et bilirubine < 1,5 LSN : chimiothérapie par FOLFIRINOX ou gemcitabine plus nab - paclitaxel (niveau de recommandation : grade A).

- PS 2 et bilirubine < 1,5 LSN : chimiothérapie par gemcitabine plus nab - paclitaxel (niveau de recommandation : grade B) ou gemcitabine (niveau de recommandation : grade A).

- PS 0- 2 et bilirubine $\geq 1,5$ LSN ou comorbidités : chimiothérapie par gemcitabine (Niveau de recommandation : grade A).

OPTIONS

- PS 0- 1 : gemcitabine plus dérivé de platine ou gemcitabine plus 5 - FU (ou capécitabine) (niveau de recommandation : grade B)

- PS 2 et/ou bilirubine $\geq 1,5$ LSN : chimiothérapie par FOLFOX (avis d'experts)

2. Deuxième ligne

REFERENCES

Chimiothérapie si PS 0- 1 (niveau de recommandation : grade A).

- Chimiothérapie par 5- FU plus oxaliplatine (niveau de recommandation : grade B) après 1ère ligne par gemcitabine

- Chimiothérapie par 5- FU plus nal- IRI (niveau de recommandation : grade B) après 1^{ère} ligne par gemcitabine

OPTIONS

- Chimiothérapie par FOLFIRI après 1ère ligne par gemcitabine (niveau de recommandation : grade C)

- Chimiothérapie par gemcitabine après 1ère ligne par FOLFIRINOX (accord d'experts)

- Chimiothérapie par gemcitabine plus nab- paclitaxel après 1ère ligne par FOLFIRINOX si PS 0- 1 (avis d'experts)

- Monothérapie par gemcitabine ou 5- FU si PS2(avis d'experts)

- Chimiothérapie par paclitaxel seul ou associé à la gemcitabine (avis d'expert)

Dans l'étude actuelle un seul malade a bénéficié d'un traitement néoadjuvant dans le but de rendre la tumeur résecable, puis le patient a bénéficié d'une DPC après 1an de la radio chimiothérapie.

IV. Les complications post opératoires

Les complications de la DPC sont représentées essentiellement par :

v Gastroparésie :

Ou trouble de la vidange gastrique rapporté avec une fréquence située entre 8 et 45%(140), Il a été suggérer que la DPC préservant le pylore présentait un risque plus élevé que la gastroparésie post opératoire.

Dans notre série, un seul malade a présenté une gastroparésie soit 2.2% des cas.

v La fistule pancréatique :

Son incidence varie de 4 à 18% (141), elle semble inférieur à 8% dans les centres spécialisés. La mortalité associée à la fistule d'anastomose pancréatique s'est abaissée pendant les 2 dernières décennies à 5% en raison de l'utilisation du drainage per opératoire. Par ailleurs la formation d'abcès intra abdominale et de petite fistule peut être détecté et traité plus précocement par des méthodes radiologiques percutanées (142).

Dans notre série, 17% de nos patients ont présenté une fistule pancréatique.

v Abscès abdominale :

Il survient dans 10% des cas, et il s'associe à une fistule de l'anastomose pancréatique dans 42 %.

Dans notre série, un seul malade a présenté un abcès abdominal au contact d'une fistule de l'anastomose pancréatique.

v Hémorragie :

Son incidence varie de 1 à 12% dans la littérature, il semble être lié au type de résection. La plupart des études montrent que la résection veineuse de l'axe mésentéricoporte augmente la mortalité des pancréatectomies.

Dans notre série, 4 malades ont présenté un hémopéritoine.

v Autres complication: cardiovasculaire, respiratoire et rénale 17%.

v Les complications tardives : sont dominées par l'ictère, les sténoses et les douleurs.

V. Les facteurs pronostics

Les facteurs de mauvais pronostics sont dominés par : l'âge des patients supérieurs à 70 ans, des pertes sanguines peropératoires importantes nécessitant des transfusions sanguines de plus de 2 unités globulaires, une durée d'intervention supérieure à 7 heures et la réalisation d'une pancréatectomie totale. (143)(144)

Le pathologiste contribue par l'élaboration des facteurs histopronostiques :

La taille de la tumeur, les métastases ganglionnaires, les marges de résection, la différenciation tumorale, les engainements tumoraux péri nerveux,

l'extension tumorale endovasculaires, le siège de la tumeur, et l'infiltration de structure de voisinage.

➤ **La taille tumorale:**

Il n'est que rarement précisé dans la littérature si les tumeurs sont mesurées à l'imagerie ou sur les pièces opératoires mais dans différentes études, une taille tumorale supérieure à 2cm est associée à un pronostic péjoratif. La classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a retenu 2cm comme valeur seuil (T1<2cm, T2>2cm).

La survie est significativement supérieure lorsque le diamètre tumoral est inférieur ou égale à 2 cm.

Lorsque la taille de la tumeur est inférieure ou égale à 2cm, le taux de survie des malades à 5ans varie entre 19 et 40% et la durée moyenne de survie étant compris entre 24 et 27mois. Lorsque la taille tumorale est supérieure à 2cm le taux de survie à 5ans varie entre 5 et 8% et la durée moyenne de survie étant compris entre 11et 16 mois.

Pour notre série, la survie ne peut être précisée vu que l'évolution de nos malades est inconnue.

➤ **Métastase ganglionnaire**

L'envahissement ganglionnaire dont la prévalence est élevée même en cas de « petit cancer » (40 % pour des tumeurs de moins de 2 cm) ;

La survie à 5 ans varie entre 20 à 44% en l'absence de métastase ganglionnaire et la durée moyenne de survie variant entre 13 et 56 mois. En

présence de ganglions envahis le taux de survie de patients à 5ans varie entre 0 et 14% et la survie moyenne varie entre 4.9 et 20mois (145).

Quelques études ont toutefois montré que la présence de métastases dans plusieurs groupes ganglionnaires régionaux était un facteur pronostique encore plus péjoratif.

L'invasion ganglionnaire à distance est corrélée à une survie médiocre. Cordera et al. (152) ont démontré que l'invasion ganglionnaire du pédicule hépatique était liée à une survie à 5 ans de 0%. Les patients présentant cette invasion à distance ne tirent aucun bénéfice d'une chirurgie à visée curative. Un « picking » ganglionnaire inter aortico cave et du pédicule hépatique peut être réalisé en cas de doute. Une analyse extemporanée en faveur de cette invasion doit contre indiquer le geste de résection curative.

❖ **Le ratio ganglionnaire (RG)**

Un RG supérieur ou égal à 0,2 apparaît comme un facteur de risque indépendant de récurrence précoce avec un risque augmenté de 2,55 ($p=0,021$). Par ailleurs les patients, ayant ce ratio augmenté, ont une survie significativement altérée par rapport aux autres patients. Parallèlement à ce qui a été décrit pour les cancers du côlon, il a été démontré que pour les patients N0, la survie augmentait en fonction du nombre de ganglions prélevés (146.147.148.149). Slidell et al. (149) ont confirmé ceci sur une série rétrospective de 3 868 patients. La médiane de survie chez les patients N0 était significativement diminuée si le nombre de ganglions prélevés était inférieur à 11 (16 mois versus 23 mois, $p < 0,0001$). Le RG apparaissait comme un facteur péjoratif indépendant, s'il était supérieur à 0,2. Cependant ce résultat pourrait plaider pour la réalisation systématique d'un curage étendu. La littérature ne va pas dans

ce sens et les curages étendus n'ont pas montré de bénéfice sur la survie et augmente la morbidité post opératoire et notamment les troubles fonctionnels digestifs (150.151).

En conclusion, le ratio ganglionnaire représente un facteur de risque de récurrence précoce plus important que le nombre de ganglions envahis car il prend également en compte le nombre de ganglions prélevés. Les curages extensifs par contre n'ont pas encore démontré d'avantage sur la survie.

➤ **les marges chirurgicales+++**

L'étude des marges de résection est essentielle, lorsque ces marges 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'atteinte par la tumeur des marges chirurgicales apparaît habituellement comme un facteur indépendant de mauvais pronostic. Lorsque la tumeur atteint ces marges, le taux de survie à 5ans des malades varie entre 0% et 8% et la durée moyenne de survie variant entre 8 et 10 mois, lorsqu'elles sont saines, le taux de survie à 5ans varie entre 14% et 34.7%, et la durée moyenne de survie variant entre 17 et 26 mois.

La marge de résection envahie R1 apparaît comme un élément pronostic important à pondérer aux difficultés d'analyse histologique des pièces de pancréatectomies.

Dans notre étude, les marges de résection R0 ont été observées chez 89% de nos patients. Seulement 9% ont présenté des marges de résection R1.

➤ **La lame rétroporte++++**

Il est actuellement recommandé d'étudier la « marge rétropéritonéale » (MRP) qui représente la lame tissulaire pancréatique qui se termine au bord droit et à la face postérieure de l'artère mésentérique supérieure (AMS) [154], c'est la voie de diffusion privilégiée des processus pathologiques en particulier tumoraux.

C'est donc un lieu clé de l'envahissement locorégional des tumeurs pancréatiques céphaliques. Cette zone est encrée spécifiquement par les anatomo-pathologistes pour juger d'une résection chirurgicale en marge saine (R0).

L'examen de la MRP dans les séries récentes a révélé qu'elle était envahie dans 30 à 50 % des cas, cet envahissement divise la durée moyenne de survie par deux (10,6 contre 22,7 mois lorsque cette marge de résection est saine) [155,156].

➤ **L'engainement péri nerveuse**

L'invasion périnerveuse est naturellement plus élevée dans les cancers du pancréas que dans les autres types de cancer (157) (environ 70,5%). Cette dissémination préférentielle s'explique par le neurotropisme des cellules pancréatiques et par la présence, en grand nombre, de nerfs entourant le pancréas.

Cette donnée histologique est plus prédictive de récurrence précoce que la classification T du TNM. Elle a été abordée par l'étude de Helm et al (158) sur une cohorte de 137 patients opérés par duodéno pancréatectomie céphalique pour AP de la tête du pancréas, les auteurs ont étudié le pronostic des patients en fonction d'une part de la classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et d'autre part de différentes données anatomopathologiques (taille tumorale, degré de différenciation, engainement périnerveux, invasion vasculaire...). Sur ces données, l'engainement périnerveux apparaît comme étant un élément prédictif indépendant plus fort de la classification TNM. (158)

Selon Drapiewski et al. (159), l'engainement péri nerveux précède l'invasion ganglionnaire et vasculaire. Ces données ont été confirmées par de nombreuses études dont les résultats sont colligés dans le tableau 18.

En conclusion, les données histologiques et notamment l'engainement péri nerveux sont les facteurs principaux de récurrence précoce. La classification TNM, se basant sur des données anatomiques, n'est pas suffisamment discriminative pour évaluer le pronostic d'une lésion et sa modification est actuellement débattue.

Tableau 18: Etudes comparant la survie en fonction de la présence ou non d'engainement péri nerveux

Série	Année	Invasion périnerveuse	n	Médiane	Survie à 5 ans	p univarié	p multivarié
Shimada et al (164)	2006	Non	126	30 mois		<0.01	
		Oui	47	16 mois			
Garcea et al (165)	2007	Non	22			<0.01	
		Oui	28				
Schnelldorfer et al (166)	2008	Non	256			Ns	
		Oui	101				
Perini et al (167)	2008	NON	10	38 mois		<0.01	0.03
		OUI	52	18 mois			<0.01
Westgaard et Al (168)	2008	Non	61	36 mois		<0.01	<0.01
		Oui	57	13 mois			
Van Roest et al (169)	2009	Non	76	17 mois	15%		Ns
		Oui	61	11 mois	9%		
Ueda et al (170)							

Dans notre série, engainements périnerveux étaient observés chez 26 malades soit 57.7%.

➤ Le grade histopronostique

Il est déterminé selon la différenciation glandulaire, la production de mucus, l'index mitotique et les atypies nucléaires. La différenciation retenue est celle du contingent le plus agressif.

Dans certaines séries, le caractère peu différencié de la prolifération tumorale est corrélé à une plus mauvaise évolution.

Dans notre série, un seul malade a présenté un cancer de pancréas peu différencié.

➤ **L'extension tumorale endovasculaire**

Leur valeur pronostique est débattue, pour certains auteurs, elles seraient un facteur de mauvais pronostic. L'infiltration tumorale des parois vasculaires, des veines porte et mésentérique apparaît comme un facteur de très mauvais pronostic.

Dans notre série, 3 patients ont présenté un envahissement endovasculaire dont un seul cas est décédé après 4 mois par une CIVD et un autre a présenté une récurrence locale après 3 mois de la chirurgie.

➤ **Infiltration des structures de voisinage**

L'infiltration des organes de voisinage est un facteur de mauvais pronostic dans la série de Baumel et al, la survie moyenne étant de 8 mois en cas d'envahissement de ces organes contre 17.6 mois en son absence. Par contre dans la série de Cameron et al, l'infiltration de la paroi duodénale par la tumeur n'apparaît pas comme un facteur pronostic (160).

L'invasion du tissu adipeux péripancréatique n'est pas un facteur pronostique significatif dans la série de Sperti et al (160).

➤ **Le siège de la tumeur**

Les adénocarcinomes du corps et de la queue du pancréas sont souvent diagnostiqués à un stade plus avancé que ceux de la tête de pancréas car ils restent généralement asymptomatiques durant une longue période.

Opérés au même stade, leur pronostic rejoindrait cependant celui de l'adénocarcinome de la tête du pancréas.

➤ **le geste chirurgical**

La mortalité liée au geste chirurgical classique a radicalement baissé ces dernières décennies, passant de plus de 20% à moins de 5% surtout dans les centres qui ont un grand volume opératoire, la morbidité liée au geste, par contre, demeure très élevée, avec environ 20 à 60% de complications.

Il faut noter que les patients qui bénéficient d'une résection vasculaire ont une mortalité qui peut être augmentée jusqu'à 15 à 20%, mais ces valeurs ne sont pas confirmées par toutes les études récentes.

La pancréatectomie totale possède une mortalité opératoire supérieure à la DPC ou à la pancréatectomie distale (3.7-20%, 2.8-4.7%, et 1.8% respectivement)

Dans notre série, il a été difficile d'apprécier l'évolution et la survie des malades en post opératoire, du fait du nombre élevé des perdus de vue, seulement chez 8 patients de nos cas, l'évolution et la survie étaient précisés, dont 5 malades sont décédés.

➤ **Stadification et classification**

Une fois le diagnostic histologique est retenu, la classification exacte de la tumeur est un élément indispensable à la décision thérapeutique. La principale classification utilisée est la classification TNM de l'union internationale contre le cancer (UICC).

➤ Classification pTNM selon l'UICC, 8^{ème} édition 2017(61)

pTNM UICC 8^{ème} édition applicable aux tumeurs suivantes

- Adénocarcinome et ses variantes
- Carcinome in situ : PanIN3
- TIPMP et variante type tumeur intra canalaire tubulaire (haut grade et invasive)
- Carcinome à cellules acineuses
- Tumeurs mucineuses (haut grade et invasive)
- Cystadénocarcinome séreux
- Pancréatoblastome
- Tumeur pseudopapillaire
- Tumeur mixte

Tableau : Classification pTNM, selon l'UICC, 8^{ème} édition(2017)(61)

T	Tis	Carcinome in situ(PanIN-III)	
	T1	Tumeur ≤ à 2cm	T1a: ≤0.5cm T1b: >0.5 et ≤1cm T1c : >1cm et ≤2cm
	T2	Tumeur > à 2cm et ≤ 4cm	
	T3	Tumeur >4cm	
	T4	Tumeur envahissant l'axe cœliaque, l'artère mésentérique supérieure et/ou l'artère hépatique commune.	
N	Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées	
	N0	Absence de métastases ganglionnaires régionales*	
	N1	Présence de métastases ganglionnaires régionales (1 à 3N)	
	N2	Présence de métastases ganglionnaires régionales (≥ 4N)	
M	M0	Absence de métastases à distance	
	M1	Présence de métastases à distance	

* examen d'au moins 12 ganglions lymphatiques△

△Les ganglions interaortocaves ≠ ganglions régionaux et sont classés en métastases (M1 et non N1)

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

- **Stade O : Tis NOM0.**
- **Stade IA: T1, N0, M0.**
- **Stade IB: T2, N0, M0.**
- **Stade IIA : T3, N0, M0**
- **Stade IIB: T1-3, N1, M0.**
- **Stade III: T4, tout N, M0.**
- **Stade IV : M1 quel que soit T et N.**

➤ **Classifications des tumeurs neuroendocrines (TNE) 2017**

Tableau : Classification pTNM de l'UICC 8^{ème} 2017 est spécifique pour les TNE bien différenciées du pancréas

<u>T</u> La limitation au pancréas inclus le tissu adipeux péri pancréatique	T1 : tumeur limitée au pancréas, ≤à2cm T2 : tumeur limitée au pancréas >à2cm et ≤à4cm T3 : tumeur limitée au pancréas, >à4cm ou envahissant le duodénum et la voie biliaire T4 : tumeur perforant le péritoine viscéral ou envahissant d'autres organes de voisinage
<u>N</u>	Nx: les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale N1 : présence de métastase ganglionnaire régionale
<u>M</u>	M0 : absence de métastase à distance M1 : présence de métastase à distance M1a : hépatique M1b : extra hépatique M1c : hépatique et extra hépatique

(TNE : Tumeur neuroendocrine)

VI. La survie

Le cancer pancréatique est l'un des cancers avec le pronostic le plus sombre. Des données françaises récentes, issues des registres des cancers du réseau FRANCIM ont permis de fournir des estimations de la survie nette pour le cancer du pancréas [161]. La survie nette, estimée par la méthode statistique de PoharPerme, correspond à la survie que l'on observerait si le cancer était la seule cause possible de décès [162]. C'est donc la méthode statistique la plus appropriée pour comparer la survie entre deux pays ou entre deux périodes car elle s'affranchit des autres causes de décès pouvant varier dans le temps et selon la situation géographique. Entre 2005 et 2010, la survie nette à 1 et 5 ans était respectivement de 31 % et de 8 %. un an après le diagnostic, elle était supérieure chez les femmes (38 % [IC 95 % : 36–39] contre 33 % [IC 95 % : 31–34] chez les hommes) mais il n'existait pas de différence à 5 ans. La survie nette 5 ans diminuait avec l'âge, passant de 19 % chez les moins de 55 ans à 4 % après 75 ans. Cette différence était encore plus marquée 1 an après le diagnostic (47 % et 19 % respectivement). L'excès de mortalité liée au cancer était maximal au cours des deux premières années suivant le diagnostic. On notait une amélioration de la survie au cours du temps, en particulier dans l'année suivant le diagnostic, avec une survie nette passant de 23 % pour la période 1989–1993 à 32 % pour la période 2005–2010. La survie nette à 5 ans était respectivement de 6 et 8 %. Concernant l'âge, la survie à 5 ans s'améliorait uniquement pour les patients de moins de 75 ans [161]. Ces résultats sont concordants avec des données de survie nette estimées dans 6 pays européens dans lesquels la survie était inférieure à 10 %. Il n'existait pas de différence de survie d'un pays à l'autre. L'amélioration de la survie au cours du temps était surtout en lien avec une

baisse de l'excès de mortalité dans les 18 mois suivant le diagnostic et chez les patients de moins de 60 ans [163].

Données des registres du réseau de registres FRANCIM en partenariat avec le service de biostatistiques des hospices civils de Lyon, l'INCA et SPF.

Pour 100000 personnes années.

	1982	1992	2002	2012	Variation annuelle moyenne
Mortalité					
Homme	8.2	8.1	8.2	8.1	0% (-0.3-0.2)
Femme	4	4.4	4.8	5.4	1% (0.7-1.3)

Tableau 19 : évolution du taux standardisés de mortalité du cancer du pancréas en France entre 1982 et 2012 par sexe



Le cancer de pancréas reste de pronostic sombre. La performance de l'imagerie est malheureusement tributaire de la précocité des symptômes. Un bilan d'extension rigoureux est justifié afin de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une exérèse chirurgicale.

Le traitement doit toujours être conçu dans une option pluridisciplinaire, des associations thérapeutiques comme la radio chimiothérapie palliative ou adjuvante laissent entrevoir une amélioration du contrôle locale, voire de la survie, avec un effet bénéfique sur le confort de cette survie. Le rôle de pathologiste semble très important car il permet de différencier entre les différentes entités tumorales, de déterminer le stade de la tumeur et permet aussi d'établir les facteurs histopronostiques.

Les descriptions macroscopiques et histologiques doivent indiquer l'ensemble de ces facteurs potentiellement importants pour l'évaluation pronostique. Elle peut être faite sur une fiche pré-établie.

La conclusion devra comporter le type de pièce opératoire, le type histologique de la tumeur, son caractère bien ou peu différencié, la taille de la tumeur, ses rapports avec les structures et les organes de voisinage (tissu adipeux péri pancréatique, structure vasculaire, paroi duodénale, la rate..) ses rapports avec les marges chirurgicales (tranche de section pancréatique, limite postérieure rétro péritonéale) le nombre de ganglions métastatiques et leur siège, rapporté au nombre totale de ganglions disséqués sur la pièce, et le stade TNM. Tous ses éléments sont très importants pour déterminer la prise en charge adéquate de la tumeur et pour améliorer la survie des patients.

Notre étude qui a intéressé 45 cas de cancer du pancréas. Nous a permis, à côté du recueil des données épidémiologiques, de faire le constat sur le type

histologique le plus fréquent qui est l'adénocarcinome canalaire, ce qui rejoint les données de la littérature, et mettre le point sur la prise en charge des pièces opératoires de cet organe et les facteurs pronostiques les plus importants qui peut changer la prise en charge des patients et leurs survies.



Résumé

Titre : aspects anatomopathologiques et facteurs pronostiques des cancers du pancréas à-propos
45 cas

Auteur : HOUDA HGUIGACH

Mots clés : cancer du pancréas ; résecable ; facteurs pronostics ; aspects anatomopathologique

Le cancer de pancréas est le 2ème cancer digestif, et se situe au 12ème rang des cancers, il est responsable de 331 000 décès par an dans le monde, ce qui le positionne au septième rang de la mortalité par cancer. L'adénocarcinome est de très loin la forme maligne la plus fréquente (90%). l'étude anatomopathologique permet de classer la tumeur, de déterminer les facteurs histopronostiques et permettra de guider la prise en charge adéquate.

Ce travail est une étude rétrospective de 45 cas de cancer de pancréas colligés au service d'anatomie pathologique de l'hôpital Ibn Sina de Rabat au cours de la période allant de janvier 2016 à Décembre 2017.

L'âge moyen de nos patients est de 54.2 ans avec un sexe ratio est de 0.87. Les facteurs de risque retrouvés le diabète, le tabac, l'âge, le signe clinique le plus fréquent est l'ictère retrouvé dans 60%. L'examen clinique était généralement pauvre. La TDM abdominale permettait de suspecter le diagnostic dans 93%et l'échographie dans 26% des cas, la taille tumorale moyenne est de4cm, la localisation céphalique est la plus fréquente 80%, le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome canalaire puisqu'il représente 62.2%, l'envahissement ganglionnaire était présent chez 36% .tous nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical à visée curative. Les complications post opératoires étaient de 33%.

L'envahissement ganglionnaire, l'engainement péri nerveux, le caractère peu différencié des tumeurs, une marge de résection chirurgicale non saine, envahissement de structure endovasculaire représentent des facteurs de mauvais pronostique.

Le pronostic du cancer du pancréas est sombre puisque le taux de survie à 5ans de 1 à 4%.

Summary

Title: Anatomopathological aspects and prognostic factors of pancreatic cancers about 45 cases

Author: HOUDA HGUIGACH

Keywords: pancreatic cancer, resectable anatomopathological aspects, prognostic factor

Pancreatic cancer is the second most common digestive cancer, ranking 12th among all cancers, accounting for 331,000 deaths annually worldwide, ranking it the seventh highest in cancer mortality. Adenocarcinoma is by far the most common form of malignancy (90%). The anatomopathological study makes it possible to classify the tumor, to determine the histopronotic factors and to guide the adequate management.

This work is a retrospective study of 45 pancreatic cancer cases collected at the pathology department of Ibn Sina Hospital in Rabat during the period from January 2016 to December 2017.

The average age of our patients is 54.2 years with a sex ratio is 1.14. Risk factors found diabetes, tobacco, age, the most common clinical sign is jaundice found in 60% and abdominal pain 40%. The clinical examination was generally poor. CA 19-9 appeared to be a likely factor in pancreatic cancer since it is high in 52.2%. Abdominal TDM allowed suspecting the diagnosis in 93% and ultrasound in 26% of cases, the average tumor size is 4cm, cephalic localization is the most common 80%, the most common histological type is ductal adenocarcinoma since it represents 62.2%, ganglionic invasion was present in 36%.

All our patients benefited from curative surgical treatment which consisted in 78% of cases in a cephalic duodenopancreatectomy. Postoperative complications were 33%.

The ganglionic invasion, the peri-nervous sheathing, the undifferentiated character of the tumors, a margin of non-healthy surgical resection, invasion of the endovascular structure represent factors of bad prognosis.

The prognosis for pancreatic cancer is bleak because the 5-year survival rate is 1 to 4%

ملخص

العنوان : المظاهر التشريحية و العوامل التشخيصية لسرطان غدة البنكرياس ل 45 حالة

من طرف : هدى حكيمش

الكلمات الأساسية: سرطان البنكرياس. موضعي . العوامل التشخيصية, المظاهر التشريحية

سرطان البنكرياس هو سرطان الجهاز الهضمي الثاني، وهو يتصنف في المرتبة الثانية عشر على مستوى جميع السرطانات، وهو المسؤول عن 331000 حالة وفاة سنويا في جميع أنحاء العالم، والتي تضعه في المرتبة السابعة في وفيات بالسرطان. الاديوكارسينوم هو الشكل أكثر شيوعاً لهذا الورم الخبيث (90%).

تتيح دراسة علم الأمراض التشريحية إمكانية تصنيف الورم ، وتحديد العوامل النسيجية وتوجيه العلاج.

هذا العمل هو دراسة استرجاعية ل 45 حالة سرطان البنكرياس التي تم جمعها في قسم الأمراض التشريحية بمستشفى ابن سينا في الرباط خلال الفترة من يناير من 2016 حتى ديسمبر 2017 .

متوسط عمر مرضانا هو 54.2 سنة مع نسبة الجنس 1.14. وجدنا عوامل الإصابة بهذا الورم السكري والتبغ والعمر المتقدم ، والعلامة السريرية الأكثر شيوعا هو اليرقان وجدت في 60 ٪ وآلام في البطن في 40 ٪ . الفحص السريري كان ضعيفا بشكل عام. يبدو أن CA19-9 عاملاً محتملاً في الإصابة بسرطان البنكرياس حيث إنه مرتفع بنسبة 52.2 ٪. وسكانير البطن يسمح للاشتباه في التشخيص في 93 ٪. والموجات فوق الصوتية في 26 ٪ من الحالات، متوسط حجم الورم 4 cm، الموقع رأسي هو الأكثر شيوعا 80 ٪، ونوع نسيجية الأكثر شيوعا هو غدية الألفية (الاديوكارسينوم) وهو ما يمثل 62.2 ٪، وتورط العقدة اللمفاوية موجودا في 36 ٪. كل مرضانا خضعوا للعلاج الجراحي التي تتمثل في 78 ٪ من الحالات في استئصال البنكرياس الراسي و الإثناعشري. كانت مضاعفات ما بعد الجراحة 33 ٪.

لقد وجدنا ان العوامل المسؤولة عن خطورة هذا الورم :غزو اللمفاوية العقدية، وإصابة تغليف العصبي، والطابع تباين الاورام بشكل ضعيف، هامش استئصال الجراحي مصاب، و اصابة بنية الاوعية الدموية بالورم.

يعتبر تشخيص سرطان البنكرياس خطيرا لأن معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات يتراوح من 1 إلى

4.٪



Annexes

Fiche d'exploitation

IDENTITE

Nom & Prénom :

Origine :

Age : ans.

Profession :

Sexe: Masculin/ Féminin

ANTECEDENTS

-Personnels :

Médicaux :

Tares associées : DIABETE : oui / non NEPHROPATHIE : oui /non

HTA : oui/ non CARDIOPATHIE : oui/non AUTRES :

Chirurgicaux :

Toxiques : Tabagisme : oui / non Alcoolisme : oui/non Autres :

- Familiaux :

CLINIQUE

Motif de consultation :

Délai de consultation :

Examen clinique :

Signes généraux :

AEG : oui non .

Perte de poids : chiffre

Fièvre : oui non ..

ictérique : oui /non

Autres :

Signes fonctionnels :

Douleur abdominale : oui non

Les caractéristiques de la douleur :

Prurit cutané : oui non .

Stéatorrhée : oui/non

Vomissement : oui /non

Diarrhée: oui non

Autres :

La palpation :

Masse (à préciser) : oui non

Siège taille

Adénopathie : oui non

Siège

Hépatomégalie : oui non Vésicule palpable : oui non

PARACLINIQUE

BIOLOGIE :

Numération formule sanguine :

Globules blancs : Normale Elevée Diminuée

Hémoglobine : Normale Elevée Diminuée

Plaquettes : Normale Elevée Diminuée

Glycémie : Normale Elevée Diminuée

TP : Normale Elevée Diminuée

TCA : Normale Elevée Diminuée

Lipasémie : Normale Elevée Diminuée

ASAT ALAT : Normale Elevée Diminuée

Bilirubine libre : Normale Elevée Diminuée

Bilirubine totale : Normale Elevée Diminuée

Phosphatase alcaline : Normale Elevée Diminuée

GGT : Normale Elevée Diminuée

Ca 19-9 : Normale Elevée Diminuée

IMAGERIE

Echographie abdominale :

Scanner abdominale : Autre imagerie :

L'INTERVENTION :

Voie d'abord :

Type de résection :

Type d'anastomose :

Envahissement vasculaire : VCI AORTE AMS VMS TC AH

Marge de résection : R0 R1 R2

Complication per opératoire

RESULTAT ANAPATH:

LES SUITES OPERATOIRES :

Séjour au service de réanimation :

Durée : Transfusion : Antalgiques : Nutriment :

Retour au service de Chirurgie à J

Durée du séjour post opératoire :

Les suites post opératoires immédiates :

Décès : non oui à j

Complication : non oui à j

Hémorragie : non oui

Fistule : non oui siège :

Gastroparésie : non oui

Autres :

Evolution :

Les signes cliniques : La biologie :

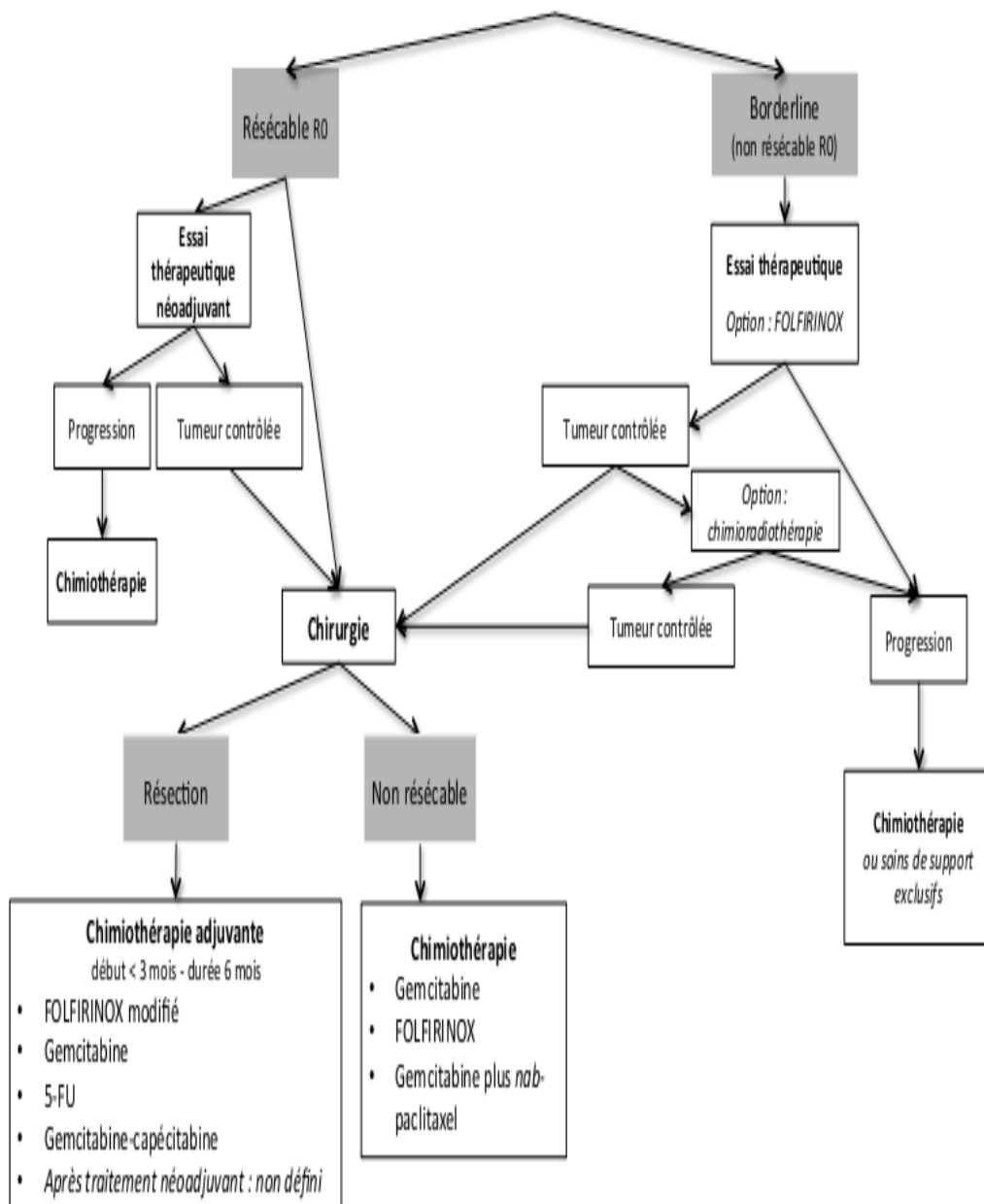
Récidive de la tumeur : non oui

La survie :

Radiothérapie : Chimiothérapie :

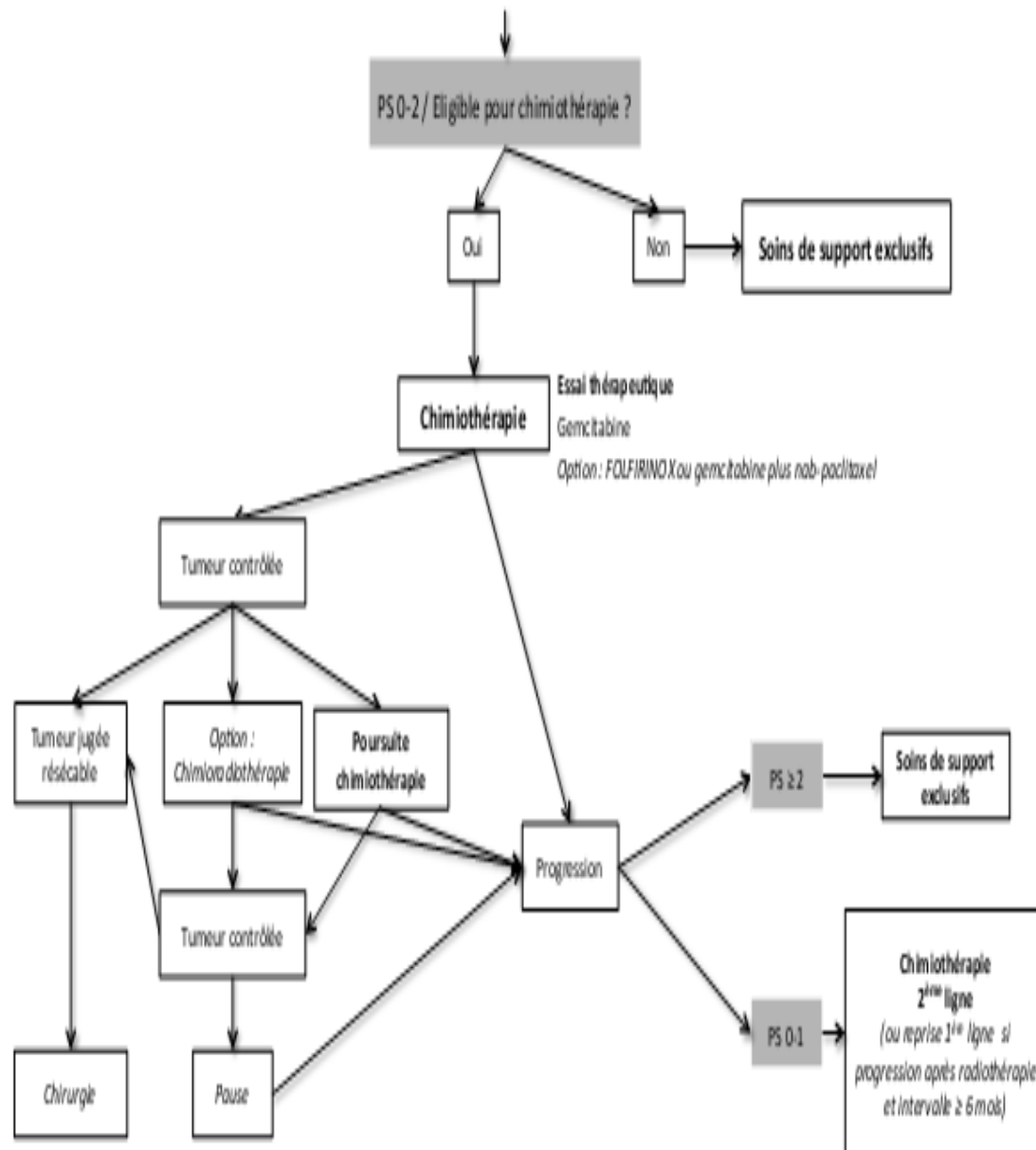
Algorithme 1 - Traitements pour cancer résecable ou borderline

Adénocarcinome du pancréas opérable



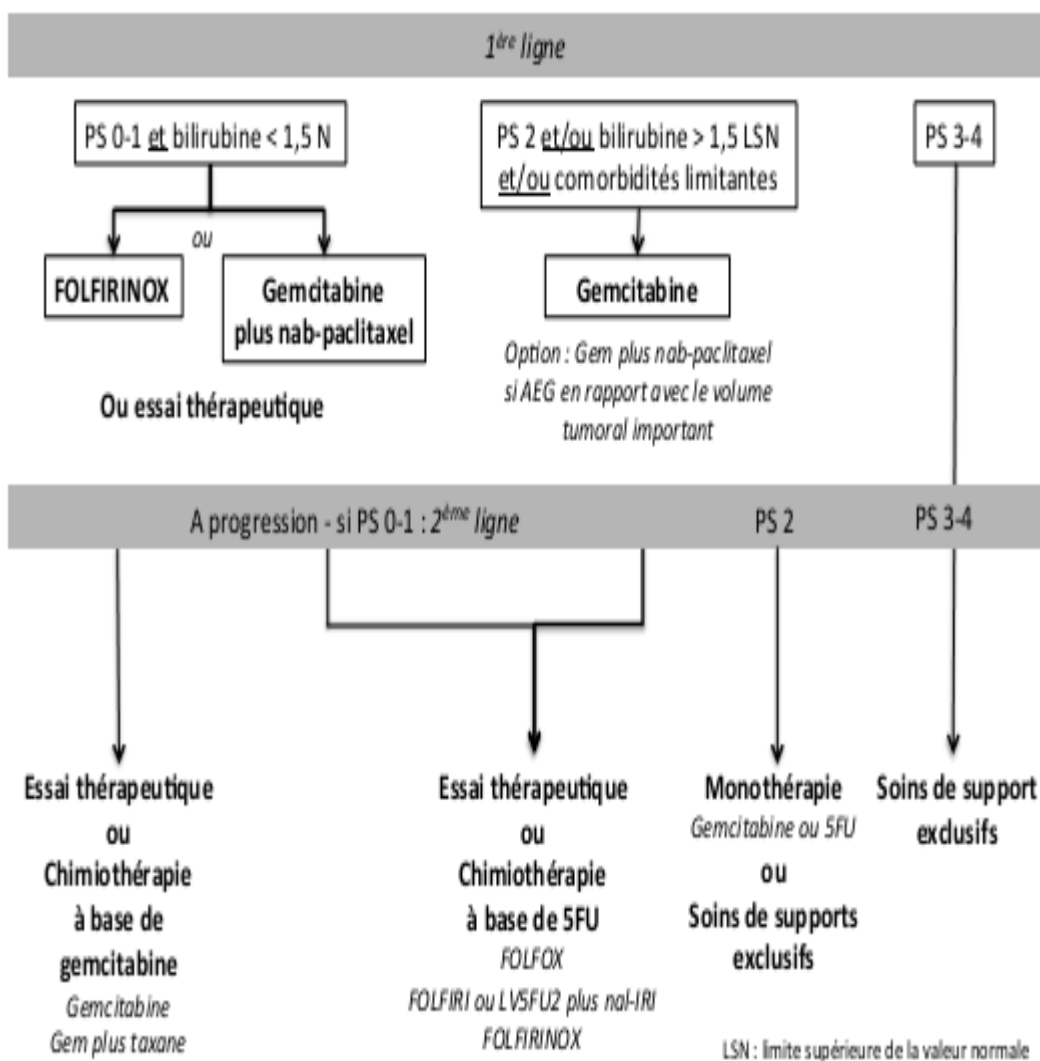
Algorithme 2 - Traitements pour cancer localement avancé

Adénocarcinome du pancréas localement avancé



Algorithme 3 - Traitements pour cancer métastatique

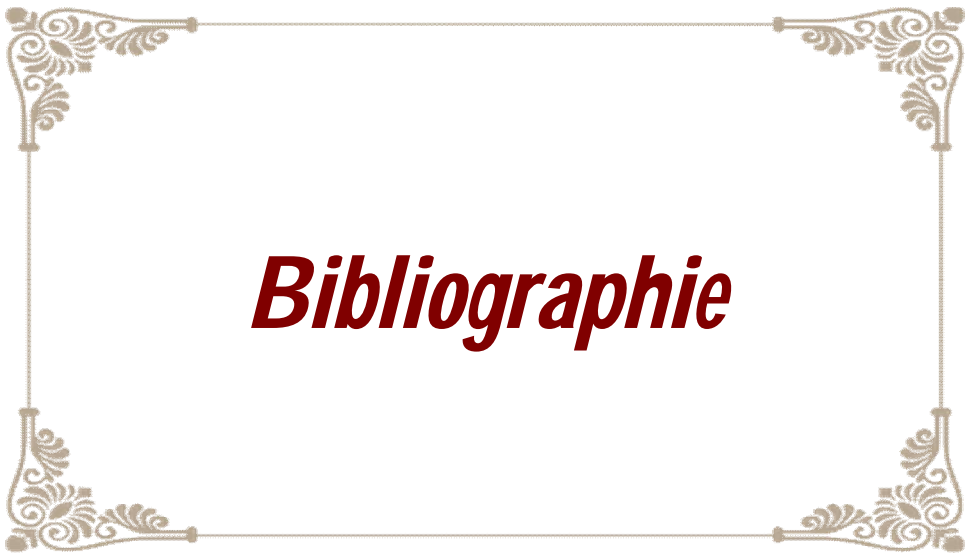
Adénocarcinome du pancréas métastatique



Score 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

Tableau 20 : score oms selon les recommandations mondiales(172)



Bibliographie

- [1] forman D, Bray F, Brewster D. Cancer incidence in five continents, 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013 [Accédée : 14/11/2017 ; disponible sur : <http://www.ci5.iarc.fr>].
- [2] Basé sur les recommandations de l'ESMO – v.2012.1
- [3] Escourrou J, Pagès P, Moreau J, Buscail L. Pronostic du cancer du pancréas. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25[2Pt2]:C30-3..
- [4] McWilliams RR, Maisonneuve P, Bamlet WR, Petersen GM, Li D, Risch HA, et al. Risk factors for early-onset and very-early-onset pancreatic adenocarcinoma: a pancreatic cancer case-control Consortium (PanC4) Analysis. *Pancreas* 2016;45(2):311–6
- [5] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86.
- [6] Parkin DM. The fraction of cancer attributable to life style and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011;105(Suppl 2): S2 – 5.
- [7] M.A. Tazi, N. Benjaafar, A. Er-raki *Registre des cancers de Rabat, incidence des cancers à rabat année 2005. Edition 2009.*
- [8] Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2255-60.

- [9] Nilsen TI, Vatten LJ. A prospective study of life style factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway. *Cancer Causes Control* 2000;11:645-52.
- [10] David M, Lepage C, Jouve JL, Jooste V, Chauvenet M, Faivre J, et al. Management and prognosis of pancreatic cancer over a 30-year period. *Br J Cancer* 2009;101(2):215–8.
- [11] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014;62(2):95–108.
- [12] Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(12):699–708.
- [13] Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144(6):1252–61.
- [14] Pernick NL, Sarkar FH, Philip PA, Arlauskas P, Shields AF, Vaitkevicius VK, et al. Clinicopathologic analysis of pancreatic adenocarcinoma in African Americans and Caucasians. *Pancreas* 2003;26(1):28–32.
- [15] Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1510-16.

- [16] 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.
- [17] Lowenfels AB, Maisonneuve P. Environmental factors and risk of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2003; 3:1-7.
- [18] Luo J, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, et al. for the JPHC study group. Green tea and coffee intake and risk of pancreatic cancer in a large-scale, population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:542-8.
- [19] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
- [20] Kastrinos F, Muherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302:1790-5.
- [21] Kastrinos F, Muherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009; 302:1790-5.
- [22] 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.

- [23] Buffet C. Cancer du pancréas exocrine : clinique, bilan diagnostique et pré thérapeutique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-106-A-12,2009.
- [24] Mitry E, Taleb-Fayad R, Deschamps A, Mansencal N, Lepère C, Decléty G, et al. Risk of venous thrombosis in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol ClinBiol* 2007;31:1139-42.
- [25] Ogren M, Bergqvist D, Wåhlander K, Eriksson H, Sternby NH. Trousseau's Syndrome - what is the evidence? A population based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006;95:541-5.
- [26] Tanaka M. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: diagnosis and treatment. *Pancreas* 2004; 28:282-8.
- [27] Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékété F et al. Endoscopic trasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CTscan. *Endoscopy* 1993 ; 25 : 143-50.
- [28] Maire F, Sauvanet A, Trivin F, Hammel P, O'Toole D, Palazzo L, et al.. Staging of pancreatic head adenocarcinoma with spiral CT and endoscopic ultrasonography: an indirect evaluation of the usefulness of laparoscopy. *Pancreatology*. 2004;4:436-40.
- [29] Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46 : 244-9.

- [30] Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1994; 190: 745-51.
- [31] Gallix BP. Magnetic resonance imaging of the pancreas: value and limits. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27 (5 Suppl):B57-62.
- [32] 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.
- [33] <http://www.tncd.org/>. Chapitre 9 : Cancer du pancréas. Consulté le :
- [34] Weilert, F., Bhat, Y. M., Binmoeller, K. F., Kane, S., Jaffee, I. M., Shaw, R. E., . Shah, J. N. (2014). EUS - FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single - blind, comparative study. *Gastrointest Endosc*, 80 (1), 97 - 104. doi:10.1016/j.gie.2013.12.031
- [35] Allen, V. B., Gurusamy, K. S., Takwoingi, Y., Kalia, A., & Davidson, B. R. (2016). Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD009323. doi:10.1002/14651858.CD009323.pub3

- [36] Fong, Z. V., Alvino, D. M. L., Fernandez- Del Castillo, C., Mehtsun, W. T., Pergolini, I., Warshaw, A. L., Ferrone, C. R. (2017). Reappraisal of Staging Laparoscopy for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Contemporary Analysis of 1001 Patients. *Ann Surg Oncol*, 24 (11), 3203 - 3211. doi:10.1245/s10434 - 017 - 5973- 5
- [37] Maithel, S. K., Maloney, S., Winston, C., Gonen, M., D'Angelica, M. I., Dematteo, R. P., Allen, P. J. (2008). Preoperative CA 19 - 9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 15(12), 3512 - 3520. doi:10.1245/s10434 - 008 - 0134- 5
- [38] Buffet C. Cancer du pancréas exocrine : clinique, bilan diagnostique et préthérapeutique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-106-A-12, 2009.
- [39] Huang, Z., & Liu, F. (2014). Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19- 9 in pancreatic cancer: a meta- analysis. *Tumour Biol*, 35(8), 7459- 7465. doi:10.1007/s13277 - 014 - 1995- 9
- [40] Ni, X. G., Bai, X. F., Mao, Y. L., Shao, Y. F., Wu, J. X., Shan, Y., . . . Zhao, P. (2005). The clinical value of serum CEA, CA19 - 9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*, 31(2), 164 - 169. doi:10.1016/j.ejso.2004.09.007
- [41] Nouts, A., Levy, P., Voitot, H., & Bernades, P. (1998). [Diagnostic value of serum Ca 19- 9 antigen in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol*, 22 (2), 152 - 159.

- [42] Poruk, K. E., Gay, D. Z., Brown, K., Mulvihill, J. D., Boucher, K. M., Scaife, C. L., Mulvihill, S. J. (2013). The clinical utility of CA 19 - 9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr Mol Med*, 13 (3), 340 - 351.
- [43] Ballehaninna, U. K., & Chamberlain, R. S. (2012). The clinical utility of serum CA 19- 9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol*, 3 (2), 105 - 119. doi:10.3978/j.issn.2078- 6891.2011.021
- [44] Chiorean, E. G., Von Hoff, D. D., Reni, M., Arena, F. P., Infante, J. R., Bathini, V. G., . Ko, A. (2016). CA19- 9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab - paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*, 27(4), 654 -660. doi:10.1093/annonc/mdw006
- [45] Burtin P; Luet D; Turbide C; Indications biliaires et pancréatiques de l'échoendoscopie. EMC (Elsevier Masson SAS , Parie) Hépatologie, 7-010- A-15,2007
- [46] Filippi de la Palaveasa MM, Vasilescu C, Buy X, Pflieger D ET ROY C ; Imagerie du pancréas, *Encycl Méd Chir (Editions scientifiques et médicale Elsevier SAS ;Parie , tous droits réservés) ; hépatologie , 7-102-A-10 2000 ;23p*

- [47] Brugge, W. R., De Witt, J., Klapman, J. B., Ashfaq, R., Shidham, V., Chhieng, D., . Staerkel, G. (2014). Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Cytojournal*, 11 (Suppl 1), 2. doi:10.4103/1742-6413.133311
- [48] Okasha, H. H., Naga, M. I., Esmat, S., Naguib, M., Hassanein, M., Hassani, M., . . . Foda, A. M. (2013). Endoscopic Ultrasound - Guided Fine Needle Aspiration versus Percutaneous Ultrasound - Guided Fine Needle Aspiration in Diagnosis of Focal Pancreatic Masses. *Endoscopic Ultrasound*, 2(4), 190 - 193. doi:10.4103/2303-9027.121239
- [49] : Kloppel G, Kosmahl M. Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer. *Pancreatology* 2001;1:648-55.
- [50] Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rieckhaert F, Mariuzzi GM, Kloppel G. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relation to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:410-22.
- [51] Solcia E, Klöppel G, Sobin IH. Histological typing of tumors. World Health Organisation classification of tumors. Second Edition. 2000.
- [52] 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

- [53] LeBorgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multi institutional retrospective study of 398 cases
- [54] UNIVERSITE DE GENEVE FACULTE DE MEDECINE, section de médecine clinique, Département de chirurgie /Service de Chirurgie Viscérale, thèse préparée sous la direction du professeur Philippe Morel et du Docteur Leo BUHLER, PD. «Vascularisation du pancréas : importance pour le chirurgien en cas de cancer »
- [55] OMS WORLD CANCER REPORT 2003
- [56] Fernandez-delCastillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinic pathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003; 138:427-3; discussion 433-4.
- [57] Katz MH, Savides TJ, Moossa AR, Bouvet M. An evidence-based approach to the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Pancreas* 2005; 5:576-90.
- [58] Bosman FT, World Health Organization, international agency for Research on Cancer; WHO classification of tumors of the digestive system, Lyon: IARC Press; 2010; 417p (59) <http://www.pubcan.org/cancer/3813/ductaladenocarcinoma/macroscopy>.
Consulté le: 16/06/2016

- [59] Masaji T, Hiroshi T, Manabu K, et al (2006) Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of the prospective, randomised, controlled trial. *Ann Surg* 243:316–20.
- [60] <http://www.pubcan.org/cancer/3813/ductaladenocarcinoma/histopathology>. Consulté le: 16/06/2016.
- [61] MEMENTO DE PATHOLOGIE 5ème édition, chapitre 7 pancréas, page 161-176
- [62] <http://www.atc.org.tn/fichiers/KPANCREAS.PDF>. Consulté le: 15/06/2016.
- [63] 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
- [64] World –cancer- report 2014 ; edited by BERNARD W. STEWART and CHRISTOPHER P. WILD;chapter 5.7 pancreatic cancer . Genetic alterations in non-ductal neoplasms of pancreas page 419
- [65] Wood LD, Hruban RH. Pathology and molecular genetics of pancreatic neoplasms. *Cancer J.* déc 2012;18(6):492-501.
- [66] Demetter P, D’Haene N, Verset L, Nagy N. Pancreatic adenocarcinoma: general histological overview. *Acta Chir Belg.* avr 2013;113(2):71-6.

- [67] Achour N. Cancer du pancréas exocrine. Thèse en médecine n° 51, 2007. Faculté de médecine, Fès.
- [68] World Health Organization Classification Of Tumors pathology and genetics of tumors of digestive system edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen Lyon 2000
- [69] Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N (2014) Pancreatic adenocarcinoma. N Engl J Med. 371:1039-49.
- [70] Abraham SC, Wu TT, Hruban RH, Lee JH, Yeo CJ, Conlon K, et al. Genetic and immunohistochemical analysis of pancreatic acinar cell carcinoma. Frequent allelic loss on chromosome 11p and alterations in the APC/ β -catenin pathway. Am J Pathol 2002; 160: 953-62
- [71] Billami W, Benbouziane C. Cancer du Pancréas. Thèse en médecine, 2015. Faculté de médecine, Tlemcen.
- [72] Christopher D.M Fletcher. Diagnostic histopathology of tumors. Vol .2 page 470-480. 3ème edition Elsevier. 2007
- [73] Jean-Pierre Droz ; Isabelle Ray-Coquard ; Jean-Louis Peix ; TUMEURS MALIGNES RARES France 2010 ; chapitre 24 : gastro-intestinale ; Pancréas page : 493
- [74] Billami W, Benbouziane C. Cancer du Pancréas. Thèse en médecine, 2015. Faculté de médecine, Tlemcen

- [75] Dunne RF, Hezel AF. Genetics and Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* août 2015;29(4):595-608..
- [76] Hackeng WM, Hruban RH, Offerhaus GJA, Brosens LAA. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *DiagnPathol.* 2016;11(1):47
- [77] KhoranaAA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *LancetOncol* 2004;5:655-63.
- [78] M. Yacoub et al., « Classification et aspects anatomopathologiques des tumeurs endocrines digestives », *Médecine Nucléaire* 33, no 11 (novembre 2009): 680-88, doi:10.1016/j.mednuc.2009.09.001.
- [79] Robert T. Jensen et al., « Inherited Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes: Advances in Molecular Pathogenesis, Diagnosis, Management, and Controversies », *Cancer* 113, no S7 (1 octobre 2008): 1807-43, doi:10.1002/cncr.23648.
- [80] Robert T. Jensen et al., « ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes», *Neuroendocrinology* 95, no 2 (2012): 98-119, doi:10.1159/000335591
- [81] MD Anderson Cancer Center (MDACC) ou le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015 ;

- [82] Seufferlein, T., Bachet, J. B., Van Cutsem, E., Rougier, P., & Group, E. G. W. (2012). Pancreatic adenocarcinoma: ESMO - ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7 , vii33 - 40.
doi:10.1093/annonc/mds224
- [83] Farges, O., Bendersky, N., Truant, S., Delpero, J. R., Pruvot, F. R., & Sauvanet, A. (2017). The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Ann Surg*, 266 (5), 797 - 804.
doi:10.1097/SLA.0000000000002399
- [84] Nimptsch, U., Krautz, C., Weber, G. F., Mansky, T., & Grutzmann, R. (2016). Nationwide In- hospital Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany is Higher than Anticipated. *Ann Surg*, 264 (6), 1082- 1090. doi:10.1097/SLA.0000000000001693
- [85] Sanjeevi, S., Ivanics, T., Lundell, L., Kartalis, N., Andren- Sandberg, A., Blomberg, J., . . . Ansorge, C. (2016). Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg*, 103(3), 267 - 275. doi:10.1002/bjs.10046
- [86] de Rooij, T., Sitarz, R., Busch, O. R., Besselink, M. G., & Abu Hilal, M. (2015). Technical Aspects of Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Benign and Malignant Disease: Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 472906. doi:10.1155/2015/472906

- [89] Delpero, J. R., Bachellier, P., Regenet, N., Le Treut, Y. P., Paye, F., Carrere, N., Boher, J. M. (2014). Pancreatico-duodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)*, 16 (1), 20 - 33. doi:10.1111/hpb.12061
- [90] Delpero, J. R., Jeune, F., Bachellier, P., Regenet, N., Le Treut, Y. P., Paye, F., . . . Boher, J. M. (2017). Prognostic Value of Resection Margin Involvement After Pancreatico-duodenectomy for Ductal Adenocarcinoma: Updates From a French Prospective Multicenter Study. *Ann Surg*, 266(5), 787 – 796
- [91] Tol, J. A., Gouma, D. J., Bassi, C., D ervenis, C., Montorsi, M., Adham, M., . . . International Study Group on Pancreatic, S. (2014). Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 156 (3), 591 - 600. doi:10.1016/j.surg.2014.06.016
- [92] Martin, R. C., 2nd, Scoggins, C. R., Egnatashvili, V., Staley, C. A., McMasters, K. M., & Kooby, D. A. (2009). Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long- term outcomes. *Arch Surg*, 144(2), 154 - 159. doi:10.1001/archsurg.2008.547
- [93] Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al (1999) Pancreatico-duodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. *Ann Surg* 229:613–24

- [94] 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
- [95] 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
- [96] Diener, M. K., Fitzmaurice, C., Schwarzer, G., Seiler, C. M., Huttner, F. J., Antes, G., Buchler, M. W. (2014). Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD006053. doi:10.1002/14651858.CD006053.pub5
- [97] Hackert, T., Probst, P., Knebel, P., Doerr-Harim, C., Bruckner, T., Klaiher, U., Buchler, M. W. (2017). Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying After Partial Pancreatoduodenectomy: A Blinded Randomized Controlled Trial (PROPP Study, DRKS00004191). *Ann Surg*. doi:10.1097/SLA.0000000000002480
- [98] Tran KTC, Smeenk HG, Van Eijck CHJ, et al (2004) Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure. A prospective, randomised, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 240:738–45.

- [99] Eshuis, W. J., Olde Loohuis, K. M., Busch, O. R., van Gulik, T. M., & Gouma, D. J. (2011). Influence of aberrant right hepatic artery on perioperative course and longterm survival after pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)*, 13(3), 161 - 167. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00258.x
- [100] Sulpice, L., Rayar, M., Paquet, C., Bergeat, D., Merdrignac, A., Cunin, D., . . . Boudjema, K. (2013). Does an aberrant right hepatic artery really influence the short- and long- term results of a pancreaticoduodenectomy for malignant disease? A matched case - controlled study. *J Surg Res*, 185(2), 620- 625. doi:10.1016/j.jss.2013.07.015
- [101] Turrini, O., Wiebke, E. A., Delpero, J. R., Viret, F., Lillemoe, K. D., & Schmidt, C. M. (2010). Preservation of replaced or accessory right hepatic artery during pancreatico-duodenectomy for adenocarcinoma: impact on margin status and survival. *J Gastrointest Surg*, 14(11), 1813 - 1819. doi:10.1007/s11605-010-1272-1
- [102] Icar P, Dubois F (1988) Pancreatico gastrostomy following pancréato duodenectomy. *Ann Surg* 207:253–6
- [103] Lahmidani S, Tijami F, Jalil A. Actualité de la chirurgie du cancer du pancréas. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 2009, 1 ; 4 : 212-216.

- [104] P. Maazaz. K, les résections vasculaires dans pancréatectomies céphaliques pour cancer de la tete du pancréas, mémoire résidanat , 2002
- [105] Eshuis, W. J., van der Gaag, N. A., Rauws, E. A., van Eijck, C. H., Bruno, M. J., Kuipers, E. J., . . . Gouma, D. J. (2010). Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg*, 252(5), 840 - 849. doi:10.1097/SLA.0b013e3181fd36a2
- [106] Hishinuma, S., Ogata, Y., Tomikawa, M., Ozawa, I., Hirabayashi, K., & Igarashi, S. (2006). Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg*, 10 (4), 511 - 518. doi:10.1016/j.gassur.2005.09.016
doi:10.1097/SLA.0000000000002432
- [108] Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J. A., Hickey, H., . . . European Study Group for Pancreatic, C. (2004). A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 350(12), 1200 - 1210. doi:10.1056/NEJMoa032295
- [109] Oettle, H., Neuhaus, P., Hochhaus, A., Hartmann, J. T., Gellert, K., Ridwelski, K., Riess, H. (2013). Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long- term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO - 001 randomized trial. *JAMA*, 310 (14), 1473 - 1481. doi:10.1001/jama.2013.279201

- [110] Greenhalf, W., Ghaneh, P., Neoptolemos, J. P., Palmer, D. H., Cox, T. F., Lamb, R. F., European Study Group for Pancreatic, C. (2014). Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC- trial. *J Natl Cancer Inst*, 106(1), djt347. doi:10.1093/jnci/djt347
- [111] Svrcek, M., Cros, J., Marechal, R., Bachet, J. B., Flejou, J. F., & Demetter, P. (2015). Human equilibrative nucleoside transporter 1 testing in pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparison between murine and rabbit antibodies. *Histopathology*, 66(3), 457 - 462. doi:10.1111/his.12577
- [112] Conroy, T., Gourgou, S., & Malka, D. (2017). Traitement adjuvant du cancer du pancréas : CAP ou pas CAP ? *Hépatogastro- Oncologie Digestive*, 24, 532- 538.
- [113] Uesaka, K., Boku, N., Fukutomi, A., Okamura, Y., Konishi, M., Matsumoto, I., . Group, J. S. (2016). Adjuvant chemotherapy of S- 1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non - inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*, 388(10041), 248 - 257. doi:10.1016/S0140- 6736(16)30583 - 9
- [114] Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., Abdelghani, M. B., Chia- chi Wei, A., Raoul, J. L., Bachet, J. B. (2018). Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant m FOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol*, 36 suppl, abstr LBA4001.

- [115] Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Bassi, C., Ghaneh, P., Cunningham, D., Goldstein, D., . European Study Group for Pancreatic, C. (2010). Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*, 304 (10), 1073 - 1081. doi:10.1001/jama.2010.1275
- [116] Sinn, M., Bahra, M., Liersch, T., Gellert, K., Messmann, H., Bechstein, W., . . . Riess, H. (2017). CONKO - 005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J.Clin.Oncol*, 35(29), 3330 -3337. doi:10.1200/JCO.2017.72.6463
- [117] Sinn, M., Liersch, T., Riess, H., Gellert, K., Stübs, P., Waldschmidt, D. T., . . . Oettle, H. (2014). LBA 18 - CONKO- 006: A randomized double - blinded phase IIb - study of adjuvant therapy with gemcitabine + sorafenib/placebo for patients with R1- resection of pancreatic cancer. *Ann Oncol*, 25(5).
- [118] Hsu, C. C., Herman, J. M., Corsini, M. M., Winter, J. M., Callister, M. D., Haddock, M. G., . . . Miller, R. C. (2010). Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital - Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol*, 17(4), 981 - 990. doi:10.1245/s10434- 009 - 0743- 7

- [119] Klinkenbijl, J. H., Jeekel, J., Sahmoud, T., van Pel, R., Couvreur, M. L., Veenhof, C. H., Wils, J. (1999). Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*, 230(6), 776 - 782; discussion 782 - 774.
- [120] Liu, Z., Luo, G., Guo, M., Jin, K., Xiao, Z., Liu, L. Yu, X. (2015). Lymph node status predicts the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for patients with resected pancreatic cancer. *Pancreatology*, 15 (3), 253 - 258. doi:10.1016/j.pan.2015.03.012
- [121] Valle, J. W., Palmer, D., Jackson, R., Cox, T., Neoptolemos, J. P., Ghaneh, P., . Buchler, M. W. (2014). Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC- 3 study. *J Clin Oncol*, 32(6), 504 - 512. doi:10.1200/JCO.2013.50.7657
- [122] Corsini, M. M., Miller, R. C., Haddock, M. G., Donohue, J. H., Farnell, M. B., Nagorney, D. M., Gunderson, L. L. (2008). Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975 - 2005). *J Clin Oncol*, 26(21), 3511- 3516. doi:10.1200/JCO.2007.15.8782

- [123] Lutz, M. P., Zalcborg, J. R., Ducreux, M., Aust, D., Bruno, M. J., Buchler, M. W., Otto, F. (2017). 3rd St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: Consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of pancreatic cancer. *Eur J Cancer*, 79, 41 - 49. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.022
- [124] McDonald, A. M., Dulaney, C. R., Lopez- Araujo, J., Posey, J. A., Keene, K. S., Christein, J. D., . . . Jacob, R. (2015). Patterns of Failure for Lymph Node - Positive Resected Pancreatic Adenocarcinoma After Adjuvant Radiotherapy or Gemcitabine-based Chemotherapy Alone. *J Gastrointest Cancer*, 46(2), 149 - 155. doi:10.1007/s12029 - 015 - 9702- 7
- [125] Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J. A., Hickey, H., . . . European Study Group for Pancreatic, C. (2004). A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 350(12), 1200 - 1210. doi:10.1056/NEJMoa032295
- [126] Bockhorn, M., Uzunoglu, F. G., Adham, M., Imrie, C., Milicevic, M., Sandberg, A. A., . International Study Group of Pancreatic, S. (2014). Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 155 (6), 977 - 988. doi:10.1016/j.surg.2014.02.001

- [127] Delpero, J. R., Boher, J. M., Sauvanet, A., Le Treut, Y. P., Sa - Cunha, A., Mabrut, J. Y., Paye, F. (2015). Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up- front synchronous portal - superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the association francaise de chirurgie. *Ann Surg Oncol*, 22(6), 1874 - 1883. doi:10.1245/s10434 - 014 - 4304- 3
- [128] Pietrasz, D., Marthey, L., Wagner, M., Blanc, J. F., Laurent, C., Turrini, O., Bachet, J. B. (2015). Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO- FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol*, 22 Suppl 3, S1196 - 1205. doi:10.1245/s10434 - 015 - 4783- x
- [129] Hammel, P., Huguet, F., van Laethem, J. L., Goldstein, D., Glimelius, B., Artru, P., .Group, L. A. P. T. (2016). Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Local ly Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315 (17), 1844 - 1853. doi:10.1001/jama.2016.4324
- [130] Ferrone, C. R., Marchegiani, G., Hong, T. S., Ryan, D. P., Deshpande, V., McDonnell, E. I., .Fernandez - del Castillo, C. (2015). Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*, 261(1), 12- 17. doi:10.1097/SLA.0000000000000867

- [131] Mahaseth, H., Brucher, E., Kauh, J., Hawk, N., Kim, S., Chen, Z., El - Rayes, B. F. (2013). Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*, 42(8), 1311 - 1315.
- [132] Marthey, L., Sa- Cunha, A., Blanc, J. F., Gauthier, M., Cuff, A., Francois, E., . . . Taïeb, J. (2015). FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an TNCD - Chapitre 9 : Cancer du pancréas - 27/06/2018 42 AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol*, 22 (1), 295 - 301. doi:10.1245/s10434 - 014 - 3898- 9
- [133] Chauffert, B., Mornex, F., Bonnetain, F., Rougier, P., Mariette, C., Bouche, O., Bedenne, L. (2008). 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 FFCO/SFRO study. *Ann Oncol*, 19 (9), 1592 - 1599. doi:10.1093/annonc/mdn281
- [134] Huguet, F., Andre, T., Hammel, P., Artru, P., Balosso, J., Selle, F., Louvet, C. (2007). Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*, 25(3), 326 - 331. doi:10.1200/JCO.2006.07.5663

- [135] Krishnan, S., Rana, V., Janjan, N. A., Varadhachary, G. R., Abbruzzese, J. L., Das, P., Crane, C. H. (2007). Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer*, 110(1), 47 - 55. doi:10.1002/cncr.22735
- [136] Loehrer, P. J., Sr., Feng, Y., Cardenes, H., Wagner, L., Brell, J. M., Cella, D., . . . Benson, A. B., 3rd. (2011). Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 29(31), 4105 - 4112. doi:10.1200/JCO.2011.34.8904
- [137] Mukherjee, S., Hurt, C. N., Bridgewater, J., Falk, S., Cummins, S., Wasan, H., . . . Maughan, T. (2013). Gemcitabine- based or capecitabine - based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 14 (4), 317 - 326. doi:10.1016/S1470 - 2045(13)70021 - 4
- [138] Huguet, F., Hammel, P., Vernerey, D., Goldstein, D., van Laethem, J. L., Glimelius, B., . . . Louvet, C. (2014). Impact of chemoradiotherapy (CRT) on local control and time without treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) included in the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol*, 32(suppl), abstr 4001

- [139] Ducreux, M., Cuhna, A. S., Caramella, C., Hollebecque, A., Burtin, P., Goere, D., .Committee, E. G. (2015). Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v56 - 68. doi:10.1093/annonc/mdv295
- [140] P. MAAZAZ.K ,les resections vasculaire dans les DPC pour cancer de la tete du pancreas ,mémoire de residanat 2002
- [141] Jaek D, Boubjema K, Bachelier P,Weber JC, assensioet Wolf P.Duodenopancreatectomie totale.encyclopedie medicale ,Chir technique chirurgicales –Appareil digestif 2001
- [142]Trank KT , Smeenk HG, Van ejick CH, Kazmeir G, Hop WC , Greve JW, et al, pylori preserving pancreatico duodenectomy vs standard Wipple standard procedure ,ann surg 2004
- [143] Maire F, Hammel P, Ponsot P, Aubert A, O'Toole D, Hentic O, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. *Am J Gastroenterol* 2006;101:735-42
- [144] 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.
- [145] Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreatico-duodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995;221:721-31.

- [146] Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157 - 63
- [147] Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT - 0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912 - 9
- [148] Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706 - 12
- [149] Slidell MB, Chang DC, Cameron JL et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population - based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):165- 74
- [150] Farnell MB, Pearson PK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005 ; 138 : 618-28 ; discussion 28- 30

- [151] Michalski CW, Kleef J, Wente MN, Diener MK, et al. Systematic review and méta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancréatico duodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007 ; 94 :265 – 73
- [152] Cordera F, Arciero CA, Li T, Watson JC, Hoffman JP; Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancréatico - duodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma; *Ann Surg Oncol*. 2007 Aug;14(8):2330- 6
- [153] Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al (2005) Randomised clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection — long-term results. *Br J Surg* 92:547–56
- [154] Luttges J, Vogel I, Menke M, et al (1998) The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Arch* 433:237–42
- [155] 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
- [156] Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al (1993) Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 217:144–8
- [157] Jentzer A ; Neurotropisme des cellules cancéreuses clinique et thérapeutique des cancers neurotropes. *Ann J Cancer* 1932 ;16 :37

- [158] Helm J, Centeno BA, Coppola D et al. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer; *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4080 - 9
- [159] Drapiewski JF. Carcinoma of the pancréas : a study of neoplastic invasion of nerves and its possible clinical significance et Obyama K ; Clinicopathologic study on resected cases of carcinoma of the pancréas : prognosis and lymphatic metastasis. *Jpn J Surg* 1984 :85 ;820 -34
- [160] Perme MP, Stare J, Esteve J. On estimation in relative survival. *Biometrics* 2012; 68 (1): 113 –20 .
- [161] Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remont et L. Survies des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989–2013. In: *Partie 1 –Tumeurs solides*; 2016.
- [163] Bouvier AM , Bossard N, Colonna M, Garcia-Velasco A, Carulla M, Manfredi S. Trends in net survival from pancreatic cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J Cancer Prev* 2017;26 [Trends in cancer net survival in six European Latin Countries: the SUDCAN study: S63-S69]. doi:10.1097/MPA.0b013e31829e2006
- [164] Shimada K , Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T et al. Reappraisal of the clinical significance of tumor size in patients with pancreatic ductal carcinoma; *Pancreas*. 2006 Oct;33(3):233 - 9

- [165] Garcea G, Dennison AR, Ong SL, Pattenden CJ et al. Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas; *Eur J Surg Oncol.* 2007 Sep;33(7):892 - 7 !73!
- [166] Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible?; *Ann Surg.* 2008 Mar;247(3):456-62
- [167] Perini MV, Montagnini AL, Jukemura J, Penteado S et al. Clinical and pathologic prognostic factors for curative resection for pancreatic cancer; *HPB (Oxford).* 2008;10(5):356-62
- [168] Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor; *BMC Cancer.* 2008 Jan 14;8:5
- [169] Van Roest MH, Gouw AS, Peeters PM et al. Results of pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary adenocarcinoma: perineural growth more important prognostic factor than tumor localization; *Ann Surg.* 2008 Jul;248(1):97-103
- [170] Ueda M, Endo I, Nakashima M, Minami Y et al. Prognostic factors after resection of pancreatic cancer; *World J Surg.* 2009 Jan;33(1):104-10
- [171] Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, et al (1993) Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 218:229–38
- [172] <http://gastromeaux.free.fr/Scores/oms.htm> mise à jour le 17-04-2015.

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم 326

سنة : 2018

المظاهر التشريحية و العوامل التشخيصية لسرطان غدة البنكرياس بصدد 45 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

من طرفه

السيدة هدى حكيمش

المزودة في 15 يناير 1992 بسوق الأربعاء الغرب

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان البنكرياس؛ موضعي؛ العوامل التشخيصية؛ المظاهر التشريحية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد القادر بلكوشي

مشرف

أستاذ في الجراحة العامة

السيدة كوثر زناتي

عضو

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيدة زكية برونصي

عضو

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيد أحمد جاهد

أستاذ في علم التشريح الدقيق