

Année 2023

Thèse N° 014

**Profil épidémiologique et prise en charge  
thérapeutique des tumeurs pancréatiques au service  
de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi-CHU  
Mohamed VI de Marrakech**

**THÈSE**

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/02/2023

PAR

**Mlle. LAILA-ZINEB CHBIHI-MOUKIT**

Né e le 02 Septembre 1997 à Safi

**Médecin interne du CHU Mohammed VI de Marrakech**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

**MOTS-CLÉS**

Tumeurs - Pancréas - Épidémiologie - Traitement

**JURY**

**Mr A.LOUZI**

Professeur de Chirurgie viscérale

**PRESIDENT**

**Mr. K.RABBANI**

Professeur de Chirurgie viscérale

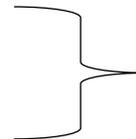
**RAPPORTEUR**

**Mme. M.OUALI IDRISI**

Professeur de Radiologie

**Mme. H.RAIS**

Professeur d'Anatomie pathologique



**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ ﴾

(سورة الاعراف الآية: 43)



## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,  
Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.  
Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.  
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades  
sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

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

*Les médecins seront mes frères.*

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

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

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

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

***Déclaration Genève, 1948***

---

## **LISTE DES PROFESSEURS**

---

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique

ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMAL Said	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMMAR Haddou	Oto- rhino- laryngologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAKMICH MohamedAmine	Urologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice etplastique	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NIAMANE Radouane	Rhumatologie

CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	QAMOUSS Youssef	Anésthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embryologie cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive,santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie –Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto- rhino- laryngologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice etPlastique
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
CHRAA Mohamed	Physiologie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice etplastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie
Hammoune Nabil	Radiologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABDELFETTAH Youness	Rééducation etRéhabilitation Fonctionnelle	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
FDIL Naima	Chimie de CoordinationBio-organique		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	PédoPsychiatrie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	JALLAL Hamid	Cardiologie

AZIZ Zakaria	Stomatologie et chir maxillo faciale	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZI Mounia	Néphrologie	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	RAGGABI Amine	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETTATI Mariam	Néphrologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie

DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SBAI Asma	Informatique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordinationbio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et decatastrophe
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SLIOUI Badr	Radiologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL KHAASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUIA Btissam	Radiologie

**LISTE ARRÊTÉE LE 26/09/2022**

---

## **DÉDICACES**

---



*Je me dois d'exprimer ma reconnaissance à l'égard de toutes les personnes  
qui m'ont soutenue durant mon parcours et hissée vers le haut pour atteindre  
mes objectifs.*

*C'est avec amour, respect et gratitude que  
Je vous dédie ce travail ...*

*A la mémoire de mes grands parents  
Sidi Mohamed Chbihi Moukit, Lalla Fatima Chbihi Kaddouri, Sidi  
Mohamed Lkadi*

*Ba Sidi,*

*C'est un grand jour pour ta petite fille, que tu aimais tant appeler Lalla  
Mi, devenue médecin aujourd'hui.*

*Je sais combien tu aurais été fier de moi, et je suis sûre que tu l'es là-  
haut. Je garde en mémoire ton image, charismatique, toujours souriant à me  
taquiner, malgré ta maladie.*

*Tu as laissé un grand vide, mais je suis sûre que tu veilles sur nous.*

*Repose en paix.*

*Mami,*

*Les mots ne suffiraient pas à décrire combien tu me manques ; ta  
gentillesse, ta tendresse, ta bienveillance et tout l'amour que tu nous portais.*

*Je voyais le bonheur dans tes yeux à chaque fois que tu nous retrouvais.  
Sache que ta première petite fille tant gâtée est enfin médecin et qu'elle te  
portera à jamais dans son Cœur.*

*Repose en paix.*

*Grand père,*

*Je n'ai pas eu la chance de te connaître, mais je sais que tu aurais été  
heureux de nous voir grandir et arriver là où nous sommes aujourd'hui.*

*Repose en paix.*

*A mon très cher papa, Karyim Chbihi Moukij*

*Papa,*

*Aujourd'hui est l'aboutissement d'un long parcours, mené sans embuches  
grâce à ton encadrement, ta supervision et tes prières.*

*Je ne saurais assez te remercier pour les principes et les valeurs que tu  
m'as inculqués.*

*Je te dois entièrement ma réussite.*

*Je te dédie ce travail auquel tu as participé, en témoignage de mon respect, de  
ma reconnaissance et de mon affection.*

*J'espère être à la hauteur de tes attentes.*

*Je t'aime*

*A ma très chère maman, Ferdaous Lkadi*

*Maman,*

*Ma vie, aucun mot ne suffirait à décrire mon amour envers toi.*

*Je ne te remercierai jamais assez pour ta présence, ta tendresse et tes  
prières.*

*Je n'aurais pu espérer meilleure maman.*

*Tu es un exemple d'abnégation et de dévouement.*

*Je te dois ma réussite et mes accomplissements.*

*Merci pour tout ce que tu fais pour moi au quotidien.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et de mon admiration.*

*Je t'aime*

*A mon frère, Moulay Al Husseyn Chbihi Moukit*

*Moulay,*

*Mon petit frère qui n'est plus si petit que ça, qui a grandi et évolué.  
Le plus calme, le plus gentil de tous mais aussi le plus grand athlète de la  
famille.*

*Nous ne sommes pas toujours sur la même longueur d'onde et j'adore te  
taquiner, je l'avoue, mais tu restes mon frère adoré.*

*Je te souhaite tout le bonheur de monde et que tes rêves deviennent  
réalité.*

*Je t'aime*

*A ma grand-mère, Lalla Atika El Alaoui*

*My Lalla,*

*Les mots ne suffiraient pas à exprimer à quel point je t'aime.*

*Ta gentillesse, ta douceur et ton calme sont sans égal.*

*Tu nous combles d'amour et tous les moments passés à tes côtés sont un  
pur bonheur.*

*Tu es un exemple pour moi.*

*Je prie tous les jours pour que dieu te garde.*

*Je suis tellement fière d'être ta petite fille bien aimée.*

*Je t'aime.*

*A mon futur mari, Otmane Benlafkih*

*Otmane,*

*Au moment où je rédigeais cette thèse, nous n'étions pas encore mariés, mais je tenais à ce que cette dédicace figure sur la version finale, aujourd'hui, que nous le sommes.*

*Je tenais à te remercier pour tout ce que tu m'as apporté, pour ta bienveillance, ton support et ton soutien à chaque moment et à chaque étape.*

*Ton humilité, ton dévouement, ta persévérance et ta passion pour tout ce que tu entreprends sont un exemple et une source d'inspiration.*

*Tu as été d'une grande aide dans la réalisation de ce travail, et je t'en suis reconnaissante.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et de mon affection.*

*Je t'aime*

*A ma tante, Lalla Zohra Chbihi Kaddouri*

*Khalti Hbib,*

*C'est ainsi que je me souviens t'avoir appelée alors que je n'avais encore  
que 3 ans.*

*Tu nous as toujours portés dans ton cœur et tu as tellement fait pour  
nous.*

*Je sais que tu nous considères comme tes enfants et nous le sommes.*

*Tu comptes beaucoup à nos yeux,*

*Je te dédie cette thèse en témoignage de mon affection.*

*A la mémoire de mon Oncle Sidi Laarbi Chbihi Kaddouri et ma tante*

*Lalla Zoubida Chbihi Kaddouri*

*Hbib,*

*Tu étais une figure paternelle pour Maman et nous t'avons toujours  
considéré comme un grand père.*

*Tu nous aimais tellement et faisais en sorte de nous gâter comme tes  
enfants.*

*Je te dédie cette thèse en témoignage de mon respect et mon affection.*

*Khalti,*

*Tu es partie si vite et si tôt que j'ai parfois du mal à le réaliser.*

*Je me demande encore comment la maladie t'as emportée sans que l'on  
puisse comprendre pourquoi.*

*Tu étais bien plus qu'une tante et sache que personne ne pourra te  
remplacer.*

*Le vide que tu as laissé est indescriptible.*

*Merci pour tout ce que tu as fait pour nous.*

*J'espère que tu reposes en paix auprès de ceux qui te sont chers.*

*A mon oncle et sa petite famille  
Othmane Chbibi Moukit, Houda El Moudni, Ghita et Yahya  
Tonton, Tata,*

*Vous êtes chers à mon cœur.*

*Je suis reconnaissante pour l'amour et la bienveillance que vous portez à  
mon égard.*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage du respect et de l'affection que  
j'ai pour vous.*

*Ghita,*

*Ma sœur de lait, ma confidente et mon binôme depuis le premier jour.  
Je me remémore nos marathons films, nos discussions passionnantes, nos  
fous rires et tous les moments passés ensemble.*

*Ils resteront à jamais gravés dans ma mémoire.*

*Je te souhaite de réussir, d'être heureuse et comblée.*

*Yahya,*

*Notre petit yaya devenu un beau jeune garçon. J'ai parfois du mal à  
réaliser que tu es déjà aussi grand. Je te souhaite bonheur et réussite.*

*A ma tante et sa petite famille*

*Khalti Khadija « Teta », Izza Lkadi, Fadel el Alaoui, Nour, Aya et  
Sidi Mohamed*

*A la meilleure famille qui soit.*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon amour et de mon affection.*

*Tatie Izza,*

*Ma tata cool qui regorge toujours de jeunesse. On me dit souvent que je te  
ressemble et j'en suis très heureuse. Merci d'avoir toujours été là pour nous et de  
nous avoir considérés comme tes enfants.*

*Tonton Fadel,*

*Au meilleur des Tontons, tu n'as jamais fait de distinction entre nous et tes enfants. Nous nous sommes toujours sentis chez vous comme à la maison.*

*Merci pour tous les bons moments passés en famille.*

*Nour,*

*Tu ne représentes pas uniquement ma cousine, tu es ma sœur.*

*Nous avons eu la chance de partager tellement de choses ; nos journées passées chez Mami, nos sorties nos soirées et improvisations culinaires me manquent.*

*J'espère que tu réaliseras tout ce à quoi tu aspirés et que nous continuerons à être les sœurs que nous sommes.*

*Aya,*

*Ma petite cousine adorée, malgré nos 4 ans de différence d'âge, les liens que nous avons tissés et notre affinité n'ont pas d'égal.*

*Tous les moments passés ensemble, nos fous rires interminables et nos plans resteront toujours gravés.*

*J'espère que nous serons toujours les meilleures cousines que nous sommes.*

*Sidi Mohamed,*

*Petit cousin, je t'ai aimé depuis le premier jour alors que tu n'étais qu'un bébé. Je te souhaite un très bon courage dans tout ce que tu entreprendras.*

*A mes cousins,*

*Rime et Moulay Idriss Chbifi Moukit*

*Nous n'avons pas eu la chance de passer beaucoup de temps ensemble, mais à chaque fois que nous sommes réunis je suis très heureuse des moments que l'on partage.*

*Je tenais à vous dire que je vous porte dans mon cœur et vous dédie ce travail en témoignage de mon affection.*

*A la grande famille Chbihi*

*A la mémoire de Amti Oumhani, Amti Malika et Amti Noufissa*

*A l'attention de tonton Fouad, Tonton Abdellah, Tatie Dyae, Khalti Rkia, Tatie Meriem, Moulay Mehdi, Lalla Oumhani, Sidi Abdelouahed, Petit papillon « Sanae »*

*J'ai la chance de vous avoir comme tontons et taties.*

*Je réalise combien je compte à vos yeux et à quel point je suis chère à vos cœurs.*

*Tatie Dyae,*

*Je suis ta première petite fille qui t'adore.*

*J'espère du fond du cœur que Sidi Abdelouahed et petit papillon « Sanae » réaliseront tous leurs rêves et sauront te rendre fière.*

*Tonton Fouad, Tatie Meriem, Didi et Lalla Oumhani,*

*Je me remémore toujours nos magnifiques moments inoubliables passés ensemble.*

*Didi, mon cousin adoré, malgré la distance qui nous sépare, c'est toujours un pur bonheur de nous retrouver et passer des heures à parler de tout et de rien.*

*Je vous souhaite à tous bonheur et réussite.*

*A l'attention de Tonton Abdelali, Tatie Zineb d'amour, Yasmine et Moulay Mhemed*

*Je n'ai pas eu la chance de vous connaître très tôt dans mon enfance, mais vous êtes une de mes plus belles rencontres.*

*Nous avons tellement partagé ces dernières années et vous comptez énormément à mes yeux.*

*Merci pour tout ce que vous faites pour nous.*

*Yasmine,*

*Yassou, ma belle cousine pétillante et pleine de joie de vivre, j'espère que rattraperons tout le temps perdu et que nous aurons encore de belles choses à partager.*

*Je te souhaite une vie heureuse et épanouie.*

*A la grande famille Alaoui,*

*A la mémoire de Hbibbi Hassan, Khalti Zoubida et à l'attention de sa grande famille ; Moulay Mustapha, Sidi Mohamed, Tonton Abdellah, Tata Nezha...*

*A l'attention de Tata Ghita, Tata Setti, Tata Katime, Tata Hafsa...  
Je garde en tête le souvenir de Hbibbi et Khalti, heureux de nous recevoir  
comme leurs propres enfants.*

*Nous nous sommes toujours sentis chez nous en votre compagnie.  
Je vous dédie cette thèse en témoignage de l'affection que je vous porte.*

*Aux chers amis de la famille*

*La famille Serraj ; Khalti touria, Tata Hanane, Tonton Reda...  
La famille El Menjra ; Tonton Si Mohamed, Tata Nadia, Tonton Adil,  
Tata Siham...*

*La famille Kendili ; Tonton El Hadi, Tata Najia...*

*La famille Benkirane ; Tonton Anas...*

*Nos familles se sont côtoyées à travers les générations.*

*Vous êtes les amis devenus une seconde famille.*

*J'ai les souvenirs de très beaux moments passés à vos côtés.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amitié le plus sincère.*

*A la famille Benmoussa*

*Tatie Rajae, Tatie Nadia, Tonton Moujib et Tonton Monssif*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon respect, mon affection et  
ma reconnaissance.*

*Vous avez été présents tout au long de mon parcours universitaire.*

*Vous avez toujours fait en sorte que je me sente comme chez moi.*

*Merci pour tous les moments que nous avons partagés.*

*Vous êtes une deuxième famille à mes yeux.*

*A la famille Chraïbi,*

*A la mémoire de Lhaj Mohamed et à l'attention de Khalti Laaziza, Tatie  
Hind et Tatie Ibtissam*

*Je tenais à vous remercier de m'avoir ouvert les portes de votre maison et  
accueillie avec tant d'amour et de gentillesse.*

*Vous m'avez considérée comme votre fille et je vous dédie cette thèse en  
témoignage de mon respect et de ma gratitude.*

*A mes meilleurs amis d'enfance*

*Chaimaa Hamhami, Oussama, Takib, Omar Jalal*

*Vous avez fait de mon enfance et de mes années au collège et au lycée les  
plus belles années de ma vie.*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de notre amitié inconditionnelle.*

*Chouchou,*

*Ma meilleure amie, mon acolyte, les mots ne suffiraient pas à exprimer  
l'amour que j'ai pour toi.*

*Nous avons tellement partagé, grandi ensemble, allées à l'école, étudié et  
réussi chacune dans son domaine.*

*Tu as été ma confidente et mon soutien.*

*La distance n'a jamais réussi à nous éloigner, malgré le temps passé.*

*Tu es et resteras la meilleure.*

**Oussama,**

*Notre petit frère, qui aurait pensé qu'un jour tu serais le militaire que tu es devenu.*

*Tu nous as rendus fiers.*

*Malgré les années écoulées, rien n'a changé, nous sommes restés les meilleurs amis que nous avons toujours été.*

*Merci pour ta présence, ton soutien et tes mots réconfortants en toutes circonstances.*

*Tu as toujours été là et sache que je le serai aussi.*

**Omar,**

*J'ai tellement appris à tes côtés, et tu en as fait de même au miens.*

*Les années passées ensemble dans la même classe, les moments partagés entre amis, resteront gravés.*

*Tu m'as toujours protégée comme un grand frère et ne te remercierai jamais assez pour ça.*

*A tous les membres de l'école « La sagesse » ; enseignants et personnel administratif*

*Tata Samira Toumi ; la meilleure directrice qui soit, Tonton Mokhlis, Maitresse Saida Ouazani, Maitresse Laïla, Pr Dounia Sadaoui, Pr Mina Ouqtiam, Pr Bouaita, Pr lhiwel, Pr Doual...*

*Mme Aïcha, Mme Fatima, Mme Sabah, Fatim-zahra, Awatif...*

*« La sagesse », ma deuxième maison et ma seconde famille.*

*J'ai passé environ 15 ans de ma vie dans l'enceinte de votre école.*

*Vous m'avez vue grandir, murir, m'épanouir et réussir.*

*Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que chacun d'entre vous m'a inculqué.*

*Grace à votre enseignement, votre encadrement et votre bienveillance j'ai passé les plus belles années de ma vie, j'ai beaucoup appris et j'en suis là aujourd'hui.*

*Vous resterez à jamais gravés dans ma mémoire.*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.*

*A mes copines adorées*

*Nouhaila Bourras « Nou », Hala Sanbi « Halou », Souraya Bricha  
« Soussou », Oumaima Bounsir « Oumi », Hafsa Bouqourou, Rania Chakhmane  
« Ranouch », Oumaima Bounar « Mimi », Fatima-Ezzahra « Fez »,*

*Je remercie dieu d'avoir mises sur mon chemin.*

*Vous êtes les plus belles rencontres que j'ai faites ces dernières années.*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon affection.*

*À tous les moments passés ensemble, à nos gardes interminables, à nos  
périodes de préparation, à nos moments de doute, mais aussi à nos joies, nos  
rires, nos sorties et nos belles aventures.*

*Merci*

*A mes HNZ*

*Hala et Nouhaila*

*A mon trio depuis le premier jour.*

*A mes sœurs.*

*Je vous dédie ce travail en signe de mon amour et de ma gratitude.*

*Hala,*

*Ma jumelle,*

*Je n'aurais jamais pensé être amie avec une personne née le même jour du  
même mois de la même année dans la même ville.*

*Peu de personnes ont la chance de rencontrer leur jumelle.*

*Nous avons évolué ensemble ces dernières années et avons tant partagé.*

*Nous avons parfois des visions que tout oppose mais ça fait notre  
authenticité.*

*De pouvoir être qui nous sommes sans être jugées.*

*Sache que je te porte dans mon cœur et que je serai toujours là malgré  
tout.*

*Nouhaila,*

*J'aurais beau écrire des mots, rédiger des phrases et des paragraphes, rien ne suffirait à exprimer ma gratitude de t'avoir connue.*

*Tu es une l'une de mes premières rencontres à la fac, et dès le premier jour, j'ai su que nous deviendrions meilleures amies.*

*Merci d'avoir été présente, pour le meilleur comme pour le pire.*

*Nous avons tellement partagé et grâce à notre amitié de belles choses ont vu le jour.*

*Je t'en suis reconnaissante.*

*Ne change surtout rien à la belle personne que tu es.*

*Tu es et resteras une sœur.*

*A mon binôme*

*Hind Chenter*

*Hind,*

*Au fil du temps, j'ai trouvé une toi une sœur, une amie et un pilier.*

*Je tenais à te remercier à cette occasion d'avoir été là, de m'avoir écoutée, soutenue et épaulée.*

*Je n'oublierai jamais nos gardes, nos périodes de préparation mais aussi tous nos beaux souvenirs.*

*Tu m'as tellement facilité les choses et je t'en serai toujours reconnaissante.*

*Je te souhaite bonheur et réussite.*

*A mon trinôme des majorants  
Hafsa Bouqourou et Ayoub Mouhssine*

*Votre petite Zineb est enfin médecin.*

*J'ai la chance de vous avoir connus et d'avoir parcouru ce bout de chemin  
à vos côtés.*

*Je ne sais comment ces dernières années se seraient passées sans vous.*

*Merci de m'avoir toujours soutenue et épaulée.*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage du respect et de l'amour que j'ai à  
votre égard.*

*Nous resterons à jamais le trinôme des majorants.*

*Hafsa,*

*Je ne sais par où commencer, mais j'avoue que je me suis encore trompée  
en écrivant ton nom.*

*Tu es mon amie depuis des années, mais tu es depuis des mois mon  
acolyte. Nous avons commencé cette aventure ensemble depuis la préparation,  
au concours, aux gardes, aux services et bientôt à la spécialité.*

*Tu une personne joviale, pleine de vie qui a m'a tellement faite sourire.*

*Tu resteras à jamais mon trinôme, mon binôme et surtout une soeur.*

*Ayoub,*

*Aucun mot ne pourrait décrire la personne que tu es, brillante avec de  
grandes valeurs morales.*

*J'ai trouvé en toi bien plus qu'un collègue ; tu es un ami, mais surtout un  
frère.*

*Nous avons tellement partagé ces dernières années.*

*Merci pour tout ce que tu as toujours fait pour moi, merci pour ton aide,  
ta bienveillance et ta gentillesse.*

*Je te souhaite tout le bonheur et la réussite du monde.*

*A mes copines tunisiennes*  
*Nourchene Chartaoui et Manel Chatti*

*Nourchene,*

*J'ai appris à te connaître au fil du temps, et j'ai découvert la merveilleuse personne que tu es, à l'écoute, disponible et bienveillante.*

*Merci pour tout.*

*Tu mérites ce qu'il y a de meilleur.*

*Manel,*

*Je t'ai aussi connue en tant que collègue mais notre amitié a évolué au-delà de l'enceinte de la fac et de l'hôpital. Je suis très heureuse de savoir que nous passerons notre résidanat ensemble et j'espère que le meilleur reste à venir.*

*A mes copines d'internat*

*Radia Thalal, Houda El Garni, Salma El Guermai, Kaoutar Bennejma, Sara Ait Izza, Yasmine Rohi, Khaoula Outaghyame, Chaymae El Ouatik,*

*Je connaissais certaines d'entre vous, mais j'ai aussi fait de très belles rencontres parmi vous ces deux dernières années. Nous avons appris à nous connaître et avons partagé de très beaux moments ensemble.*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de notre amitié.*

*Radia,*

*A mon premier binôme d'internat, je suis ravie d'avoir pu réaliser mon premier passage à tes côtés.*

*Tu as toujours répondu présente à mes appels.*

*Merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail.*

*Je te dédie cette thèse en témoignage de ma gratitude.*

*Houda,*

*J'ai découvert en toi une très belle personne, studieuse, gentille, serviable  
et à l'écoute.*

*Les mois passés ensemble nous ont rapprochés et nous avons partagé de  
très bons moments.*

*Merci d'avoir mis ta touche personnelle dans cette thèse que je te dédie en  
témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.*

*A la 20ème promotion des internes*

*Hafsa Bouqourou, Ayoub Mouhssine, Houda El Garni, Radia Thalal, Khaoula  
Outaghyame, Walid Ait Moha, , Oumaima Ouahi, Yassine Bouchtalla, Niama El  
Fahli, Fatima-Ezzahra Zeroual, Firdaous Haouach, Kawtar Bennajma, Imane  
Zouaki, Jihane Ezzine, Amine Boutaba, Ouiam Karim, Asmaa Laghrib, Sara Ait  
Yazza, Ghita Erramli, Mariam Younsi, Amal Yassine, Firdaous Choukri, Oussama  
Misely, Aya Mouhcine, Sarah Zemrani, Sara Serghini, Nada Goujdami, Rim Hayat,  
Hamza Bennjakhoukh, Hamza Alaoui, Othmane Naouis, Badr Amal, Salma El  
Guermi, Dounia Nadifiyine, Chayma El Ouatiq, Khaoula El Aakib, Abdessamad  
Laaribi, Yasmine Rphi, Houssam Chait, Oumaima Kanali, Taha Jalil, Nouhaila Bellaji,  
Hafsa Layoune, Houda Bouziti, Soukaina Taoufiki, Hamza El Arabi, Sara Ghalbane,  
Fatima-Ezzahra Bouanani, Amine Hajjou, Anas El Kaddouri, Soufiane Amrani, Badr  
Abdalani, Chaima Misab, Najib Ait Errouhi, Nouhaila Bourht, Soumaya  
Oudadda, Fatine Abbi, Mohamed Taouhid, Soukaina Injirahi, Mohamed Zouhri,  
Intissar Lasfar, Yasmine Sassi, Mohamed Akhouyari*

*Ces deux années d'internat passées ensemble m'ont permis de faire la connaissance de  
certains d'entre vous, mais surtout de découvrir des personnes formidables.*

*A tous les moments partagés, nos gardes aux urgences, nos congrès, nos sorties,  
nos soirées ...*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon amitié.*

*Merci d'avoir fait de l'internat une expérience inoubliable.*

*À mes amis et collègues de la 18ème, 19ème et 21ème promotion des  
internes*

*Zakaria Ouakrim, Mouna Bouatmani, Sanae Zerrouk, Soumaya Jamil,  
Amine Laalou, Imane Katif, Selma Ouazzani, Zineb Abouadar, Fatima Arabi,  
Yasmina Yassine, Noussaiba Malhabi, Imane Hakim, Fatima Ezzahra  
Akhatar, Asmaa Boudih, Zakaria Neddami, Khaoula Majid, Hind Debbagh...*

*Ce fut un plaisir de vous connaître et de vous côtoyer pendant ces années  
d'internat.*

*Je vous souhaite une vie pleine de succès dans votre vie personnelle et  
parcours professionnel*

*A mes amis d'enfance,*

*Sara Hamrani, Oumaima Sakifi, Samia Elghilani, Aya Bennis, Mehdi  
Bennouna, Yassine Elbazi, Jaafar Rezrazi, Nassim Aouad, El Ghali Ouarradi,  
Oualid Belaich, Fahd Belhamadia, El Mehdi Benagouzlane...*

*Aux belles rencontres faites en Jordanie,*

*Rashed Al washah, Sultan al khail, Fares Al jamal...*

*À tous nos bons souvenirs.*

*A tous les moments partagés.*

*Merci d'avoir fait de mon enfance et de mon adolescence une très belle période  
de ma vie.*

*Malgré nos voies totalement différentes et la distance qui nous sépare, je  
vous porte dans mon cœur.*

*Vous trouverez dans ce travail l'expression de mon amitié la plus sincère.*

*A Dr Ghita EL Baroudi*

*Je tenais à te remercier de m'avoir guidée tout au long de ce travail mené  
à bien grâce à ton encadrement ainsi qu'à tes précieux conseils.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et de ma haute  
considération.*

*A l'équipe du service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi*

*Pr Tarik,*

*Dr Maaroufi, Dr Boukhfaoui, Dr Wafae, Dr Rachid, Dr Saad, Dr Erica, Dr Jamal Eddine, Dr Ghita, Dr Youssef, Dr Abdellatif, Dr Benchouk, Dr Armandain, Dr Mansouri, Dr Izaabel, Dr Ayoub Kazza, Dr Ait Abdechikh, Dr Boulatar,*

*Mme Amina,*

*Merci d'avoir fait de mon premier passage d'internat un passage agréable et enrichissant.*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon estime pour vous et de ma gratitude.*

*A l'équipe du service d'hématologie du COH*

*Pr Fatima zahra Lahlimi,*

*Dr Khaoula Khalil, Dr Ikram Sebban, Dr Najat, Dr Mehdi Lkhnati, Dr Laila Abarai, Dr Soumia, Dr Laila Oussaih, Dr Yasmine Benhalima, Dr Oumaima Maghnoij, Dr Oussama El Baroudi, Dr Yasser Jebbar, Dr Ouadii Abakgrim, Dr Nora, Dr Siham, Dr Souad, Dr Imane Laghzil,*

*M. Bouaza, Mme Touria,*

*Je vous remercie d'avoir fait de mon passage une expérience mémorable.*

*Ce fut inéluctablement la plus belle période de mon internat.*

*Merci à chacun d'entre vous de m'avoir guidée tout au long de ce passage. J'ai tellement appris à vos côtés et je vous dédie cette thèse en témoignage de ma reconnaissance et de mes amitiés les plus sincères.*

*Pr Lahlimi,*

*Votre douceur et votre sagesse m'ont beaucoup marquée.*

*Merci pour votre bienveillance, votre dévouement et vos enseignements.*

*J'ai tant appris grâce à vous et je vous en suis reconnaissante.*

*Dr Khaoula,*

*Un exemple à mes yeux, celui d'une très belle personne au grand cœur, à la forte personnalité et aux grandes compétences.*

*J'ai appris à tes côtés que la bienveillance envers les patients était aussi importante que la science dans leur processus de guérison et je t'en remercie infiniment.*

*Oumaima, Oussama, Yasser et Ouadii,*

*Je me demande à quoi aurait ressemblé mon passage sans vous.*

*Nous nous sommes connus en tant que collègues, mais nous sommes devenus au fil du temps une véritable famille.*

*J'ai découvert en vous de merveilleuses personnes grâce auxquelles ce passage fut le plus beau et le plus agréable.*

*Notre amitié va au-delà de l'enceinte de l'hôpital et vous resterez toujours une seconde famille.*

*Je vous souhaite bonheur et succès dans tout ce que vous entreprendrez.*

*A l'équipe du service des Urgences pédiatrique de l'hôpital  
Mère-Enfant*

*Pr Mounir Bourrouss, Pr Widad Lahmini,*

*Dr Khadija,*

*Nora, Khadija, Mounia,*

*Un service qui regorge d'espoir pour tellement d'enfants, où chaque jour passé est riche en apprentissages malgré les longues et dures journées.*

*Je tenais à remercier toute l'équipe du service pour leur gentillesse et leur sympathie.*

*Je vous porte tous dans mon cœur.*

*Pr Bourrouss,*

*Notre cher professeur toujours souriant, à l'écoute et dévoué aux patients.*

*Merci pour vos enseignements mais aussi pour avoir veillé sur nous et considérés comme vos propres enfants.*

*Pr Widad,*

*L'amour que vous portez pour votre travail et à l'égard de vos patients est une source d'admiration.*

*Merci de vous être dévouée à notre enseignement.*

*Grace à vous, j'ai surmonté mon appréhension de la prise en charge des enfants.*

*J'ai appris tellement de choses qui me seront certainement d'un grand bénéfice à l'avenir.*

*A l'équipe du service de radiologie de l'hôpital militaire Avicenne*

*Pr Mouhsine, Pr Hamoune...*

*Dr Quassi, Dr Ahmana, Dr Bahia, Dr Boussif, Dr Abadi, Dr Nada, Dr Hadri, Dr Guermane, Dr Outaghyame, Dr Jihane Mhaili, Dr Manal Mekouar, Dr Gakosso, Dr Lamtouni, Dr Hamdan, Dr Mourchad...*

*Jihane, Aissa, Reda ...*

*J'ai eu l'occasion de travailler avec différentes équipes durant ce passage et de faire la rencontre de belles personnes.*

*J'ai tout appris à vos côtés et c'est grâce à vous que j'en suis à ce niveau aujourd'hui.*

*Je tenais à remercier chaque membre du personnel médical d'avoir fait preuve de gentillesse et de bienveillance.*

*À l'AMIMA*

*Je suis fière d'appartenir à cette grande famille.*

*Vive les internes et longue vie à l'AMIMA.*

---

## **REMERCIEMENTS**

---

À MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE  
PROFESSEUR LOUZI ABDELOUAHED  
CHEF DE SERVICE ET PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR DE CHIRURGIE VISCÉRALE AU CHU MOHAMMED  
VI DE MARRAKECH

*Cher Maître,*

*Vous me faites un immense honneur en acceptant de présider cet honorable jury.*

*Je vous exprime à cette occasion ma gratitude pour l'enseignement que vous m'avez prodigué durant mon parcours d'études médicales, ainsi que lors de mon premier passage d'internat au sein du service de chirurgie viscérale.*

*Votre rigueur ainsi que votre dévouement professionnel suscitent mon admiration.*

*Veillez accepter ce travail en témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.*

*Je vous prie d'agréer, cher maître, l'expression de ma parfaite considération.*

À MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE  
PROFESSEUR RABBANI KHALID  
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE  
CHIRURGIE VISCÉRALE AU CHU MOHAMMED VI DE  
MARRAKECH ET CHEF DE DÉPARTEMENT DE CHIRURGIE À LA  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARRAKECH

*Cher Maître,*

*C'est un honneur et un privilège que vous m'avez accordé en acceptant de diriger ce travail.*

*Votre amabilité, votre modestie et votre bienveillance m'ont particulièrement marquée pendant mon passage au sein de votre service.*

*Vos qualités humaines et compétences professionnelles sont une source d'inspiration.*

*Je tiens à vous présenter mes sincères remerciements pour votre confiance, votre accompagnement et vos précieux conseils tout au long de mon passage au service et au cours de l'élaboration de ce travail.*

*Ce fut un honneur de travailler sous votre direction.*

*En espérant que ce travail soit à la hauteur de vos attentes, veuillez agréer, cher maître, l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.*

À MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE  
PROFESSEUR OUALI IDRISSE MARIAM  
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE  
RADIOLOGIE AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH

*Chère Maître,*

*Vous nous faites un immense honneur en acceptant de siéger parmi cet honorable jury.*

*Vous êtes une source d'inspiration de par vos compétences professionnelles mais aussi votre bonne humeur et votre convivialité, appréciées de tous.*

*Je vous remercie pour le savoir que vous nous avez parfaitement transmis, ainsi que pour votre implication dans notre formation.*

*Veillez agréer, chère professeur, l'expression mon respect et de ma parfaite considération.*

À MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE  
PROFESSEUR RAIS HANANE  
CHEF DE SERVICE ET PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE AU CHU  
MOHAMMED VI DE MARRAKECH

*Chère Maitre,*

*Aucun mot ne suffirait à exprimer l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres de cet honorable jury.*

*Je tenais à vous témoigner toute ma gratitude et mon admiration pour vos innombrables qualités humaines et professionnelles qui font de vous une personne remarquable et un modèle à suivre.*

*Je tiens à vous remercier pour m'avoir toujours accueillie chaleureusement dans votre service.*

*Veillez trouver dans ce travail, chère maitre, l'expression de mon estime et de mon admiration.*

---

## **Liste des abréviations**

---

## Liste des abréviations :

ADP	: Adénopathie
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AGA	: American Gastroenterology Association
AHC	: Artère hépatique commune
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AJCC	: American Joint Committee On Cancer
AMS	: Artère mésentérique supérieure
ARN	: Acide ribonucléique
ARF	: Ablation par radiofréquence
ASCO	: American society of clinical oncology
AVK	: Anti vitamine K
CA 19-9	: Antigène carbohydrate 19-9
CgA	: Chromogranine A
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CK	: Cytokératine
CM	: Cystadénome mucineux
CNE	: Carcinome neuroendocrinien
CP	: Cancer pancréatique
CPP	: Canal pancréatique principal
CPRE	: Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

CS	: Cystadénome séreux
CT scan	: Computed tomography
DPC	: Duodéno pancréatectomie céphalique
DT	: Diabète
EMA	: Antigène épithélial membranaire
ENETS	: European Neuroendocrine Tumor Society
ESGE	: European Society Of Gastrointestinal Endoscopy
ESMO	: European society medical oncology
ETA	: Embolisation trans-artérielle
EUS	: Endoscopic ultrasound
EUS-FNA	: Endoscopic ultrasound with fine needle aspiration
EUS-FNB	: Endoscopic ultrasound with fine needle biopsy
FAMMM	: Familial Atypical Multiple Mole Melanoma
FP	: Fistule pancréatique
F-pNETs	: Functional pancreatic neuroendocrine tumors
FU	: Fuorouracile
Hb	: Hémoglobine
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HDI	: Human development index
HNF	: Héparine non fractionnée
HP	: Helicobacter pylori
HPM	: Hépatomégalie

HPP	: Hémorragie post-pancréatectomie
HTA	: Hypertension artérielle
IARC	: International agency of research on cancer
IAP	: International association of Pancreatology
IDH	: Indice de développement humain
IGF	: Insulin like growth factor
IHC	: Immunohistochimie
IMC	: Indice de masse corporelle
IPMN	: Intraductal papillary mucinous neoplasm
IPP	: Inhibiteur de la pompe à protons
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IRSN	: Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrenaline
ITK	: Inhibiteur de la tyrosine kinase
MCN	: Mucinous cystic neoplasms
MiNEN	: Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms
MRP	: Marge rétropéritonéale
MRI	: magnetic resonance imaging
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse
MUC	: Mucine
N	: Nombre
NANETS	: North american neuroendocrine tumor society

NCCN : National comprehensive cancer network

Ncle : Endomicroscopie confocale laser par aiguille

NEC : neuroendocrine carcinoma

NEM : Néoplasie endocrinienne multiple

NEN : Neuroendocrine neoplasms

NF : Neurofibromatose

NF-pNETs : Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors

NPC : Neurolyse du plexus coeliaque

NSE : Neuron specific enolase

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

PAS : Periodic acid schiff

PanIN : pancreatic intraepithelial neoplasia

PC : Pancreatic cancer

PC : Pancréatectomie caudale

PCN : Pancreatic cystic neoplasms

PDC : Produit de contraste

PET scan : Tomographie par émission de positions

PM : Pancréatectomie médiane

pNETs : Pancreatic neuroendocrine tumors

PP : Polypeptide pancréatique

PT	: Pancréatectomie totale
RM	: Randomisation mendélienne
RR	: Risque relatif
SCN	: Serous cystic neoplasms
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results registry program
SEMS	: Self-expanding metallic stents
SNC	: Système nerveux central
SPC	: Spléno pancréatectomie caudale
SPN	: Solid pseudopapillary neoplasms
SRI	: Standardised incidence ratio
SSAs	: Somatostatin analogues
SSTR	: Somatostatin receptor
TACE	: Chimioembolisation transartérielle
TC	: Tronc coeliaque
TDM	: Tomodensitométrie
TIPMP	: Tumeur intracanalair papillaire et mucineuse
TKP	: Tumeur kystique pancréatique
TNE	: Tumeur neuroendocrine
TNEP	: Tumeur neuroendocrine pancréatique
TNEP-NF	: Tumeur neuroendocrine pancréatique non fonctionnelle
TNEP-F	: Tumeur neuroendocrine pancréatique fonctionnelle
TP	: Taux de prothrombine

TPPS : Tumeur pseudopapillaire et solide

TSC : Tuberos sclerosis complex

US : Ultrasound

USA : United States of America

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VIP : Vasoactive intestinal peptid

VHL : Von Hippel–Lindau

VMS : Veine mésentérique supérieure

WHO : World health organisation

---

# **Plan**

---

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>RAPPEL</b>	<b>5</b>
I. Rappel embryologique	6
II. Rappel anatomique	7
III. Rappel physiologique	18
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>19</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>23</b>
<b>I. Données épidémiologiques</b>	<b>24</b>
1. Recrutement annuel	24
2. Répartition selon l'âge	25
3. Répartition selon le sexe	27
4. Origine géographique	28
5. Niveau socio-économique	29
6. Antécédents	29
<b>II. Facteurs de risque</b>	<b>32</b>
A. CP	32
B. TKP	33
C. TNEP	34
<b>III. Données cliniques</b>	<b>35</b>
1. Délai de diagnostic	35
2. Signes fonctionnels	35
3. Signes physiques	39
<b>IV. Données paracliniques</b>	<b>42</b>
1. Bilan biologique	42
2. Bilan radiologique	44
3. Biopsies et cytoponction	54
<b>V. Bilan pré-thérapeutique</b>	<b>55</b>
1. Bilan de résécabilité	55
2. Bilan d'opérabilité	59
<b>VI. Prise en charge thérapeutique</b>	<b>59</b>
1. Traitement médical	59
2. Traitement chirurgical	60
3. Traitement interventionnel	69
4. Chimiothérapie	69
<b>VII. Étude anatomopathologique</b>	<b>70</b>
1. Méthode de prélèvement	70
2. Types histologiques	71
<b>VIII. Suivi post-thérapeutique</b>	<b>75</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>76</b>
<b>I. Classification</b>	<b>77</b>
<b>II. Données épidémiologiques</b>	<b>78</b>
A. Cancer pancréatique (CP)	78

B. Tumeurs kystiques pancréatiques (TKP)	83
C. Tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP)	86
III. Facteurs de risque	88
A. CP	88
B. TKP	101
C. TNEP	102
IV. Diagnostic positif	104
1. Clinique	104
2. Paraclinique	112
V. Bilan d'extension	154
VI. Starification	156
VII. Traitement	156
VIII. Étude anatomopathologique	208
FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE	235
ALGORITHMES	238
CONCLUSION	243
RESUMES	246
ANNEXES	253
BIBLIOGRAPHIE	271

---

# **INTRODUCTION**

---

Les tumeurs pancréatiques regroupent un large spectre de néoplasmes se développant à partir des cellules du pancréas. Elles peuvent être réparties selon leur caractère bénin ou malin, leur configuration solide ou kystique ou leur origine endocrine ou exocrine. Les différents types se distinguent par des profils histopathologiques, épidémiologiques, thérapeutiques et évolutifs variables, imposant une démarche diagnostique minutieuse pour une prise en charge adéquate.

Le cancer pancréatique (CP) correspond à une prolifération tumorale maligne du pancréas exocrine ou endocrine. Il est dominé par l'adénocarcinome (ADK) canalaire invasif et ses sous-types, qui représentent près de 90 % des tumeurs pancréatiques – au point que le terme « cancer du pancréas » soit utilisé comme synonyme d'ADK canalaire [1].

Son incidence dans le monde est en augmentation mais varie en fonction de la situation géographique. Il survient principalement chez les sujets âgés, avec une prédilection pour le sexe masculin. De nombreux facteurs de risque ont été décrits, notamment le diabète et le tabac, mais peu sont établis [2].

Le diagnostic est souvent tardif en raison de symptômes non spécifiques n'apparaissant qu'à des stades avancés de la maladie. Il repose sur l'imagerie en premier lieu incluant l'échographie abdominale, la tomographie assistée par ordinateur (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'écho-endoscopie (EUS) qui permet aussi la réalisation de biopsies en vue d'une étude histopathologique et d'un diagnostic pré-thérapeutique.

Le diagnostic de certitude repose sur l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire ou des biopsies et représente le gold standard en matière de diagnostic.

Les marqueurs tumoraux notamment le CA19-9, bien que non spécifique est fréquemment élevé dans le CP et représente un marqueur pronostic et un outil de suivi thérapeutique.

La prise en charge de ces tumeurs est pluridisciplinaire. La résection chirurgicale constitue le seul traitement potentiellement curatif. L'intervention pratiquée dépend essentiellement de la localisation tumorale et de son extension. D'autres thérapies interventionnelles, loco-régionales et systémiques, sont réalisées permettant de stabiliser la maladie, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie.

Il s'agit d'une pathologie de très mauvais pronostic, malgré les progrès thérapeutiques.

Les tumeurs kystiques pancréatiques (TKP) sont des lésions kystiques caractérisées par un revêtement épithélial qui les délimite. Elles représentent 4 à 5 % de l'ensemble des tumeurs pancréatiques [1] et sont de plus en plus diagnostiquées en raison des progrès de l'imagerie.

Il s'agit d'un groupe hétérogène de néoplasmes majoritairement représentés par les cystadénomes mucineux (CM), les cystadénomes séreux (CS), les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les tumeurs pseudo-papillaires et solides (TPPS) [3]. Ces tumeurs peuvent être bénignes, borderline ou malignes, et présentent des potentiels de dégénérescence variables.

Elles sont souvent asymptomatiques et diagnostiquées fortuitement.

Le diagnostic pré-thérapeutique est un diagnostic de présomption reposant sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et paracliniques, notamment radiologiques, biologiques et histologiques [4]. Il permet d'orienter la conduite thérapeutique pouvant aller d'une simple surveillance à un traitement chirurgical radical.

Le diagnostic de certitude est histologique reposant sur l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire qui permet de préciser le type tumoral et le degré de malignité.

La prise en charge de ces tumeurs représente un véritable défi pour les praticiens. Elle implique une concertation entre les chirurgiens, les gastroentérologues, les radiologues, les anatomopathologistes et parfois les oncologues.

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des tumeurs se développant à partir des cellules du système neuroendocrinien. Elles représentent 3 à 4 % des tumeurs pancréatiques et peuvent être subdivisées en TNEP fonctionnelles (TNEP-F), dominées par

l'insulinome et le gastrinome, et en TNEP non fonctionnelles (TNEP–NF), selon qu'elles libèrent ou non des hormones. Les TNEP bien différenciées ont été distinguées des néoplasmes endocriniens peu différenciées ou carcinomes neuroendocriniens (CNE) [1].

Les différents sous types présentent certains aspects en commun, notamment histopathologiques, biologiques et thérapeutiques malgré les différentes présentations cliniques [5].

Leur diagnostic repose sur des examens complémentaires, à la fois radiologiques biologiques, et histopathologiques. L'étude anatomopathologique permet le diagnostic de certitude.

Le traitement est guidé par des recommandations relatives aux indications du traitement chirurgical et fait aussi appel à des thérapies systémiques.

Le pronostic dépend fortement du type tumoral et du stade atteint au moment du diagnostic.

Notre travail a pour objectifs de :

- Relever les caractéristiques épidémiologiques des différentes tumeurs.
- Établir les aspects diagnostiques.
- Décrire la prise en charge thérapeutique relative à chaque catégorie.
- Confronter les résultats de notre étude aux données de la littérature, tout en mettant en avant les stratégies diagnostiques et thérapeutiques établies, à la lumière des dernières recommandations , pour une prise en charge optimale de ces tumeurs.

---

# RAPPEL

---

## I. Rappel embryologique

Le pancréas est issu de l'entoblaste de l'intestin antérieur par un bourgeon dorsal et un bourgeon ventral qui se forment respectivement aux 26<sup>ème</sup> et 29<sup>ème</sup> jour de la vie embryonnaire [6].

Le bourgeon dorsal se développe dans le mésogastre postérieur et le bourgeon ventral dans le mésogastre antérieur.

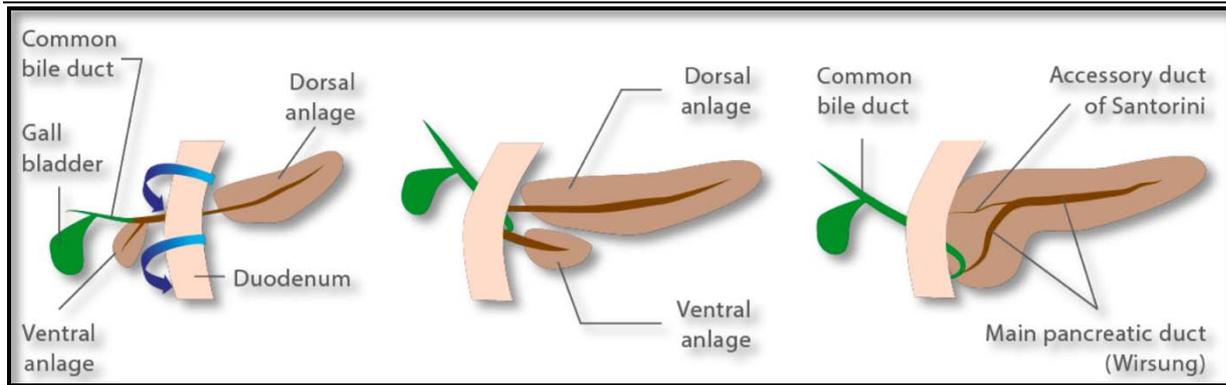
A la 5<sup>ème</sup> semaine, le développement de l'ébauche hépatique et les rotations de l'intestin entraînent la migration du bourgeon ventral autour du duodénum pour se placer au-dessous et en arrière du bourgeon dorsal.

A la 7<sup>ème</sup> semaine, les deux bourgeons s'accolent et fusionnent pour former le pancréas définitif [7] : Le bourgeon pancréatique ventral forme la partie postérieure et inférieure de la tête pancréatique et le processus uncinatus, tandis que le bourgeon pancréatique dorsal donne la partie supérieure et antérieure de la tête, l'isthme, le corps et la queue du pancréas.

Leurs canaux s'anastomosent également pour donner le canal de Wirsung et de Santorini (Figure 1).

Le développement des îlots de Langerhans et des acini intervient plus tardivement au cours du 3<sup>ème</sup> mois.

Les rares anomalies de rotation des bourgeons pancréatiques peuvent donner lieu à un pancréas divisum ou annulaire [8].



**Figure 1 : Embryologie d'un pancréas normal [9]**

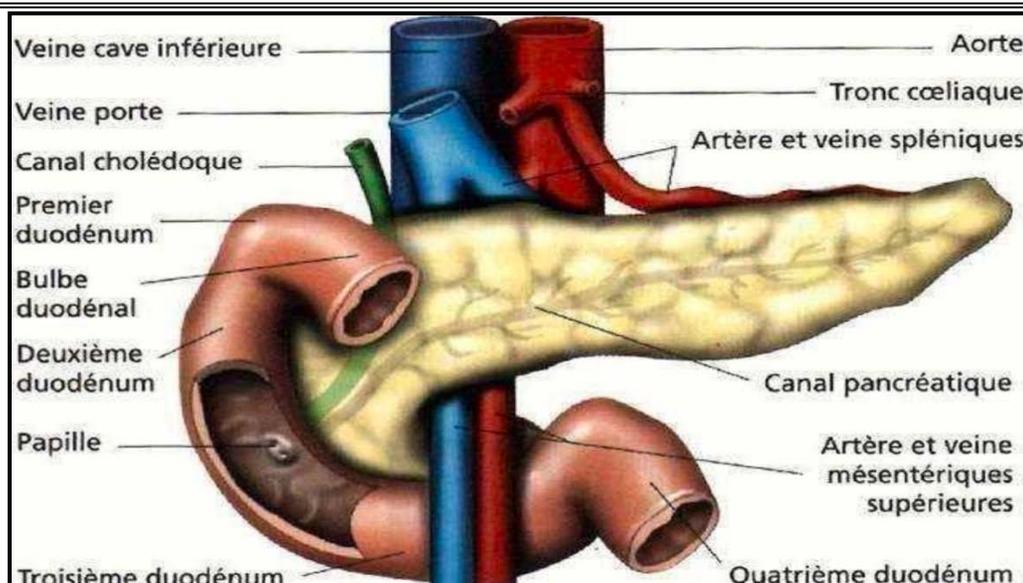
## **II. Rappel anatomique**

Le pancréas est une volumineuse glande annexée au tube digestif. Elle est de type mixte amphicrine exerçant une fonction :

- ❖ Exocrine : par les sécrétions de suc pancréatique dans le duodénum participant à la digestion.
- ❖ Endocrine : par les sécrétions d'hormones déversées dans la circulation générale jouant un rôle important dans l'équilibre du glucose.

C'est un organe profondément situé dans le rétropéritoine , en avant des gros vaisseaux, oblique vers le haut et la gauche, concave vers l'arrière, s'enroulant sur le rachis, entre la douzième vertèbre dorsale (D12) et la troisième vertèbre lombaire (L3).

Étroitement solidaire avec le duodénum par leur situation, leurs rapports et leurs connexions intimes, ils réalisent ensemble le bloc duodéno-pancréatique (Figure 2).



**Figure 2 : Situation du pancréas [10]**

## **1. Anatomie descriptive du pancréas [11]**

### **1.1. Aspects et dimensions**

Le pancréas est une glande d'aspect granuleux, de couleur rosée, de consistance ferme mais friable. Son poids moyen est de 80 g.

Il est de forme triangulaire, s'effile transversalement de droite à gauche et est classiquement divisé en 4 segments : la tête pancréatique, la plus large, enchâssée dans le cadre duodénal, suivie d'une partie rétrécie qui correspond à l'isthme, à laquelle fait suite à gauche de la ligne médiane, le corps et la queue du pancréas (Figure 3).

Sa longueur est d'environ 15 cm, sa hauteur varie de droite à gauche de 6 cm au niveau de la tête, 2 à 3 cm au niveau du col et 1 à 2 cm au niveau du corps et de la queue. L'épaisseur est de 2 à 3 cm au niveau de la tête et de 1,5 à 2 cm au niveau du corps et de la queue.

### **1.2. Configuration externe**

#### **a. La tête du pancréas**

La tête du pancréas est sensiblement rectangulaire, aplatie d'arrière en avant. Elle est enchâssée dans le cadre duodénal et présente 3 bords (supérieur, droit et inférieur) ainsi que deux faces (antérieure et postérieure).

Le bord supérieur forme une gouttière, nettement creusée, où repose le duodénum comme un pneu dans sa jante, se relevant par un tubercule antérieur pré-duodénaux et un tubercule postérieur rétro-duodénaux.

Le bord inférieur gauche se poursuit par un prolongement, le processus uncinatus (crochet ou uncus) également appelé le petit pancréas de Winslow. Ce processus forme, avec le pancréas, une incisure dans laquelle cheminent les vaisseaux mésentériques supérieurs.

Le bord droit constitue le lieu d'abouchement des canaux pancréatiques.

La face antérieure est barrée dans sa partie inférieure par la racine du méso-colon transverse.

La face postérieure est creusée par un sillon oblique en bas et à droite où se trouve le conduit cholédoque.

**b. Le col (ou isthme) du pancréas**

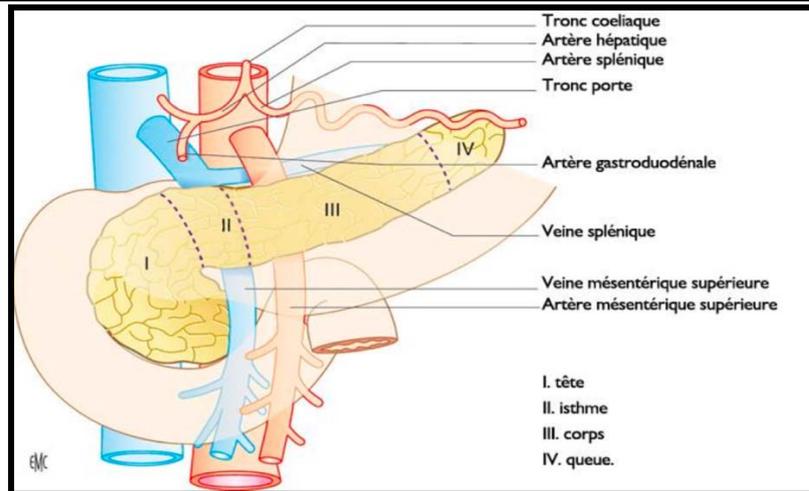
Le col, rétréci, joint la tête et le corps du pancréas. Il est compris entre l'échancrure duodénale en haut et mésentérique en bas.

**c. Le corps du pancréas**

Le corps du pancréas est triangulaire à la coupe, allongé transversalement et légèrement oblique en haut et à gauche. Il est compris entre l'isthme et le sillon de l'artère splénique qui barre sa face antérieure.

**d. La queue du pancréas**

La queue du pancréas est effilée et prolonge le corps à gauche et en haut en se dirigeant vers le hile splénique.



**Figure 3 : Segmentation du pancréas [12]**

### **1.3. Configuration interne**

#### **a. Le conduit pancréatique principal ou canal de Wirsung**

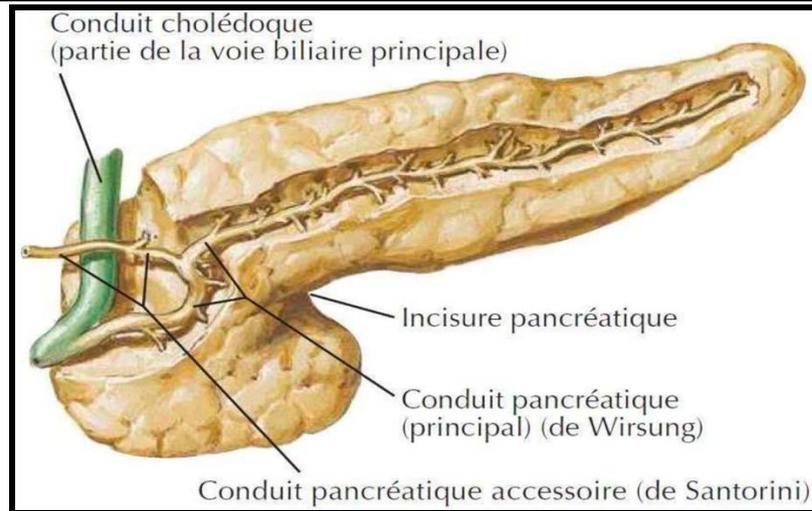
Le canal de Wirsung parcourt la glande pancréatique de gauche à droite suivant son axe. Il commence au niveau de la queue, parcourt tout le corps et transperce la tête pancréatique puis la paroi du 2<sup>ème</sup> duodénum où il s'abouche avec le canal cholédoque au niveau de la papille duodénale majeure.

Sa longueur varie de 14 à 20 cm et son calibre augmente depuis son origine jusqu'à sa partie moyenne (2,7 à 3,2 cm) avant de diminuer vers sa terminaison duodénale.

Il reçoit tout au long de son trajet de nombreuses branches collatérales très fines, disposées en barreaux d'échelle correspondant aux canaux pancréatiques secondaires.

#### **b. Le conduit pancréatique accessoire ou canal de Santorini**

Le canal de Santorini s'entend du col de la glande depuis son abouchement au canal de Wirsung, jusqu'à la paroi médiale du 2<sup>ème</sup> duodénum. A ce niveau-là, il s'ouvre dans la papille duodénale mineure, environ 1,5 cm au-dessus de l'abouchement du canal de Wirsung, traversant la partie supérieure de la tête du pancréas. Sa longueur est d'environ 6 cm (Figure 4).



**Figure 4 : Vue antérieure montrant la disposition des canaux pancréatiques [13]**

#### **1.4. Structure**

Le parenchyme pancréatique est formé de deux types de tissu glandulaire : un tissu glandulaire endocrine, représenté par les îlots de Langerhans et exocrine représenté par les acini (Figure 5).

##### **a. Pancréas exocrine**

Le pancréas exocrine est formé par un ensemble d'acini, regroupées en lobules séparés par des travées conjonctives et par les canaux excréteurs. Il représente 99% de la masse pancréatique.

Chaque acinus est formé par des cellules glandulaires qui secrètent le suc pancréatique, constitué essentiellement d'enzymes digestives inactives libérées dans la lumière des acini, et drainées dans les conduits excréteurs vers la lumière duodénale, où elles sont activées

##### **b. Pancréas endocrine**

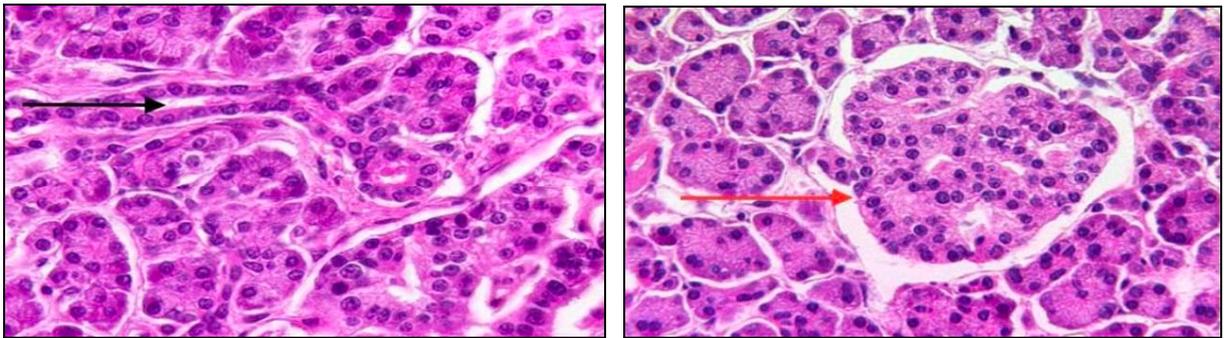
Le pancréas endocrine est formé par les îlots nommés îlots de Langerhans, qui sont dispersés au sein du tissu pancréatique. Il ne représente que 1 à 2 % de l'ensemble de la masse pancréatique.

Ces îlots sont formés de petits amas cellulaires arrondis, dispersés au sein des lobules pancréatiques, et sont tunnés par un réseau de capillaires sanguins fenêtrés.

Chaque îlot pancréatique est constitué de cellules glandulaires endocrines :

- Les cellules Alpha qui secrètent le glucagon (hormone hyperglycémiant),
- Les cellules Bêta qui secrètent l'insuline (hormone hypoglycémiant),
- Les cellules Delta qui secrètent la somatostatine,
- Les cellules PP qui secrètent le polypeptide pancréatique (PP).

Ces hormones sont directement libérées dans la circulation sanguine.



**Figure 5 : Coupes histologique du pancréas exocrine (flèche noire) et endocrine (flèche rouge)**

[14]

## **2. Rapports anatomiques du pancréas [15]**

### **2.1. La tête du pancréas**

#### **a. La face antérieure**

La face antérieure de la tête pancréatique est croisée par la racine du mésocolon transverse. Elle est directement en rapport avec :

- Les vaisseaux mésentériques supérieurs,
- L'artère gastroduodénale et ses branches de division.

La tête est en rapport avec le colon transverse et avec la portion pylorique de l'estomac par l'intermédiaire du mésocolon transverse.

#### **b. La face postérieure**

La face postérieure de la tête du pancréas répond au canal cholédoque, aux rameaux postérieurs des artères pancréatico-duodénales, ainsi qu'à la veine porte puis à la veine cave inférieure, dont elle est séparée par la lame de Treitz.

Par son pourtour, la tête du pancréas répond aux quatre portions du duodénum.

### 2.2. Le col

La partie supérieure du col répond à la première portion du duodénum, sa partie inférieure répond aux vaisseaux mésentériques supérieurs et sa face antérieure est recouverte par le pylore et la portion antrale de l'estomac.

### 2.3. Le corps

#### a. La face antérieure

La face antérieure du corps est en rapport avec la face postérieure de l'estomac par l'intermédiaire de l'arrière cavité des épiploons.

#### b. La face postérieure

La face postérieure du corps est creusée par deux sillons : le sillon supérieur, qui livre passage à l'artère splénique, et le sillon inférieur où chemine la veine splénique. Elle est croisée par la veine mésentérique inférieure.

Elle répond successivement de droite à gauche à :

- L'aorte et l'artère mésentérique supérieure,
- La veine rénale gauche jusqu'au hile rénal,
- La capsule surrénalienne gauche et la face antérieure du rein gauche.

#### c. Le bord supérieur

Le bord supérieur du corps répond par son extrémité gauche aux vaisseaux spléniques et par son extrémité droite au tronc cœliaque en arrière.

#### c. Le bord inférieur

Le bord inférieur du corps est en rapport avec la racine du méso-côlon transverse

### 2.4. La queue du pancréas

Selon sa longueur, la queue du pancréas est soit en contact avec la face médiale de la rate, soit reliée à la rate par l'épiploon pancréatico-splénique qui contient les vaisseaux spléniques (Figure 6).

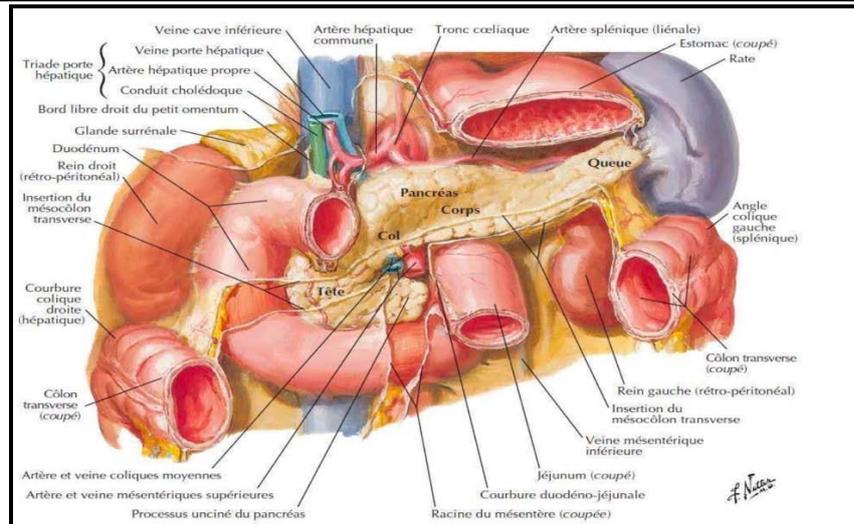


Figure 6 : Le pancréas et ses rapports (vue antérieure) [13]

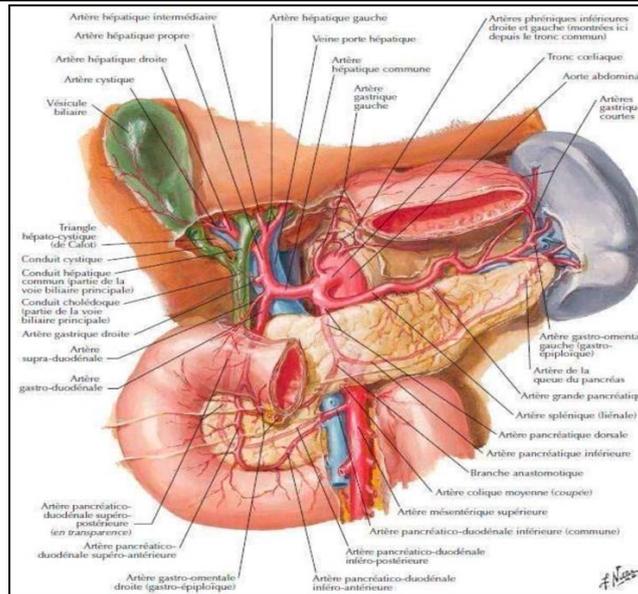
### 3. Vascularisation et innervation du pancréas

#### 3.1. Les artères

La vascularisation artérielle du pancréas provient des branches du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure [16] (Figure 7).

Les artères pancréatiques sont représentées par :

- ❖ Les artères pancréatico–duodénales droites supérieures et inférieure, branches de l'artère gastroduodénale,
- ❖ L'artère pancréatico–duodénale gauche, branche de l'artère mésentérique supérieure,
- ❖ Les rameaux pancréatiques de l'artère splénique,
- ❖ L'artère pancréatique inférieure, branche de l'artère mésentérique supérieure.

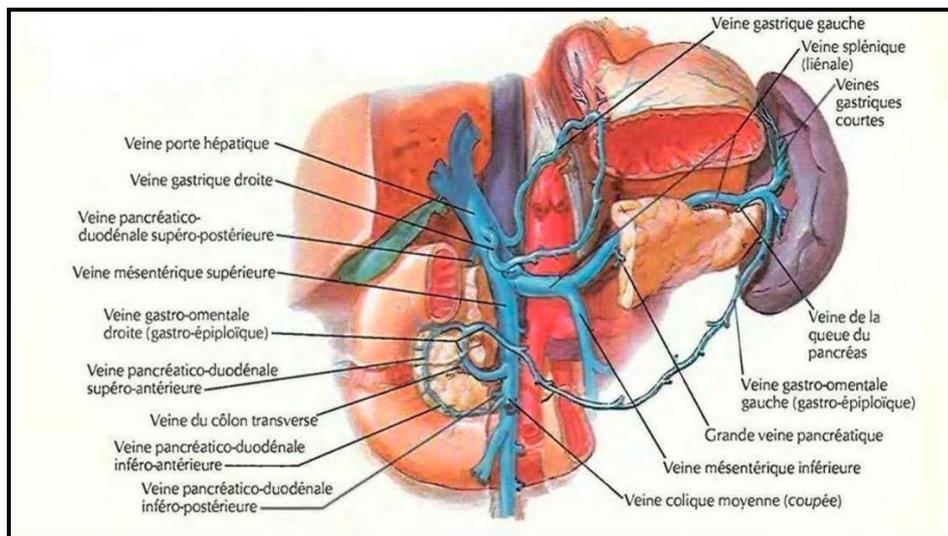


**Figure 7 : Vascolarisation artérielle du pancréas (Vue antérieure) [13]**

### 3.2. Les veines

Les veines suivent généralement le trajet des rameaux artériels [16] (Figure 8). Tout le sang veineux pancréatique est déversé dans la veine porte, par l'intermédiaire des :

- Veines spléniques,
- Veines mésentériques supérieures,
- Veines pancréatico–duodénales supérieures.



**Figure 8 : Vascolarisation veineuse du pancréas (vue antérieure) [13]**

### 3.3. Les lymphatiques

Les vaisseaux lymphatiques pancréatiques (Figure 9) aboutissent aux :

- Ganglions de la chaîne splénique,
- Ganglions rétro-pyloriques, sous-pyloriques et duodéno-pancréatiques,
- Ganglions de la chaîne mésentérique supérieure,
- Ganglions juxta aortiques.

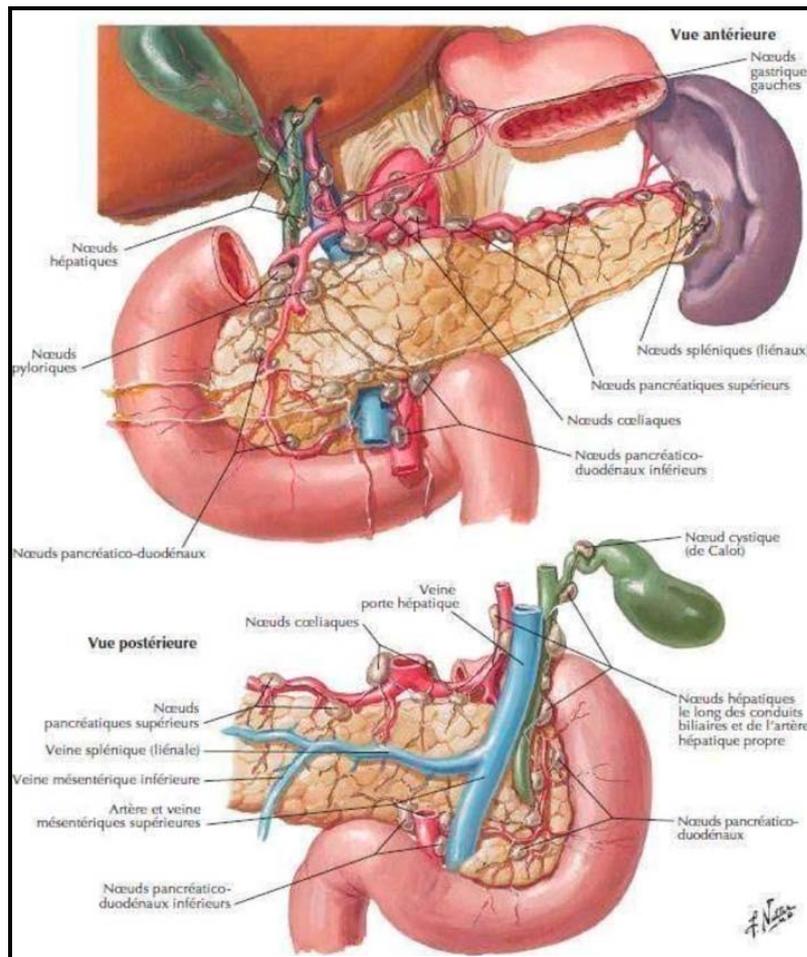


Figure 9: Vue antérieure et postérieure des vaisseaux et nœuds lymphatiques du pancréas [13]

### 3.4. Innervation

L'innervation du pancréas provient des nerfs vagues et splanchniques. Les fibres nerveuses (sympathiques et parasympathiques) suivent les artères, depuis les plexus cœliaque et mésentérique supérieur (Figure 10). L'innervation est de type sécrétoire et sensitive [17].

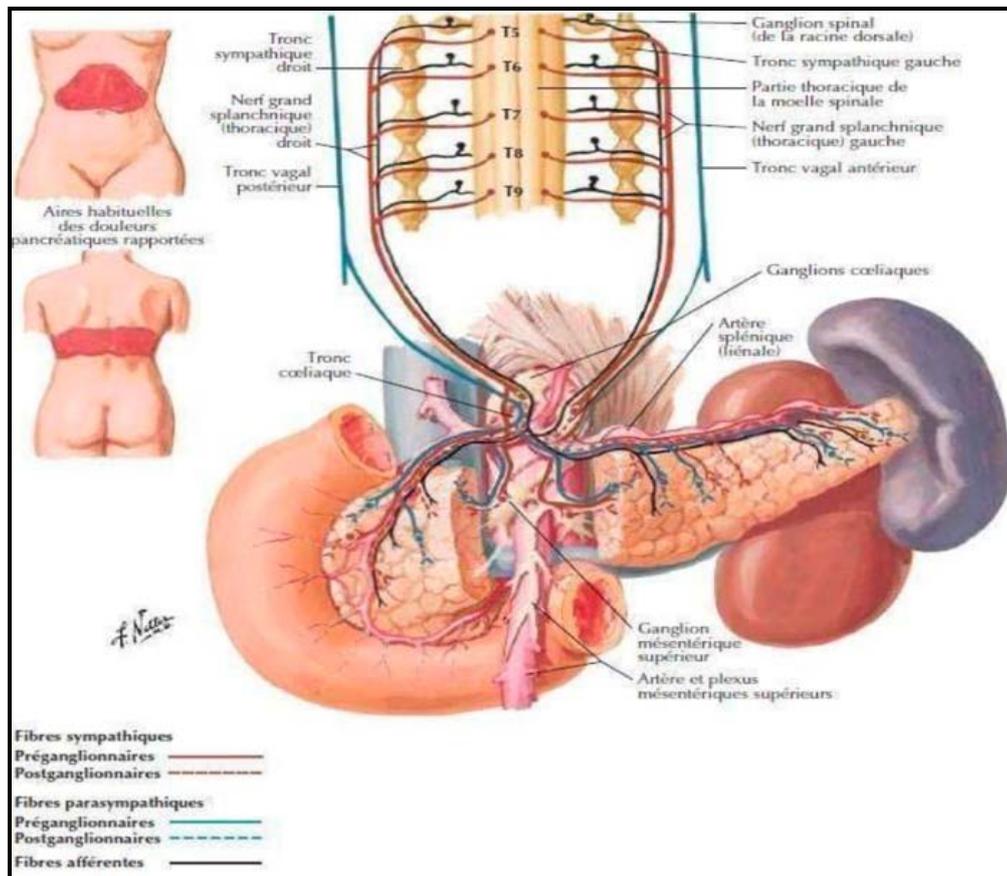


Figure 10: Innervation du pancréas [13]

### III. Rappel physiologique

Le pancréas est une glande mixte à double fonction : exocrine et endocrine. Elle comporte deux parties distinctes, tant au niveau anatomique que fonctionnel, réparties dans toute la glande : les acini, assurant la fonction exocrine et les îlots de Langerhans assurant la fonction endocrine.

La fonction endocrine permet de sécréter des hormones dans la circulation sanguine . Elle joue un rôle primordial dans la régulation du métabolisme glucidique grâce à l'insuline , hormone hypoglycémisante, et au glucagon, hormone hyperglycémisante. D'autres hormones telles que la somatostatine, la gastrine, la sérotonine, le polypeptide pancréatique (PP), le vasoactive intestinal peptide (VIP) sont sécrétées.

La fonction exocrine participe dans la digestion alimentaire par l'intermédiaire du suc pancréatique. La sécrétion du suc dans le duodénum dépasse 1 litre par jour et contient des enzymes protéolytiques (trypsine, chymotrypsine), glycolytiques (amylase) et lipolytiques (lipase) assurant la transformation et la digestion des trois catégories de nutriments ainsi que des hydro-électrolytes (bicarbonates) permettant de neutraliser l'acidité du chyme gastrique [18].

La commande de la sécrétion est double : nerveuse et humorale. Les fibres cholinergiques du nerf vague qui arrivent au contact des acini provoquent la sécrétion d'un suc riche en enzymes. L'arrivée du bol alimentaire dans l'estomac entraîne la sécrétion de gastrine, puis de cholécystokinine (CCK) par le duodénum. L'acidité du bol alimentaire entraîne la sécrétion de la sécrétine . La gastrine et la CCK induisent une vidange des sécrétions enzymatiques acineuses alors que la sécrétine provoque la libération d'eau et de bicarbonates par les canaux excréto-sécréteurs

La sécrétion du suc pancréatique à travers l'ampoule de Vater est contrôlée par le sphincter d'Oddi, fermé au repos avec un tonus basal élevé , et qui ne s'ouvre que pendant la digestion.

---

## **PATIENTS ET METHODES**

---

## **I. Description de l'étude**

### **1. Type de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur les cas de tumeurs pancréatiques colligés et pris en charge au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi au CHU Mohamed VI de Marrakech.

### **2. Lieu de l'étude**

Nous avons mené notre étude au sein du service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech . Il s'agit du département de chirurgie générale et digestive, constitué d'un service d'hospitalisation , d'un box d'admission aux urgences, de blocs opératoires destinés à la chirurgie programmée et à la chirurgie des urgences viscérales , d'une unité de consultation externe et d'une salle de formation pédagogique.

### **3. Durée de l'étude**

Notre étude a porté sur les cas répertoriés sur une période de 6 ans, s'étendant de Janvier 2016 à Décembre 2021.

## **II. Recueil des données**

Le recueil des données a été réalisé à partir de l'archive numérique du service de chirurgie viscérale, des dossiers médicaux des patients, des comptes rendus opératoires et du système informatisé « HOSIX ».

Nous avons aussi eu recours aux services de radiologie et d'anatomopathologie pour l'obtention des résultats des examens radiologiques et anatomopathologiques de nos patients.

### **III. Population étudiée**

La population étudiée comprenait l'ensemble des patients porteurs d'une tumeur pancréatique répondant aux critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion suivants :

#### **1. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus dans notre étude les patients pris en charge au service de chirurgie viscérale pour une tumeur pancréatique, quel que soit le type histologique.

Du fait des particularités histopathologiques, épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives que présentent ces tumeurs , nous avons scindé les cas recensés sur la base de critères morphologiques et/ou anatomopathologiques en trois entités :

- Les cancers pancréatiques (CP), incluant les cancers solides exocrines,
- Les tumeurs kystiques pancréatiques (TKP),
- Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP).

#### **2. Critères de non inclusion**

Nous n'avons pas inclus dans notre étude les patients porteurs de lésions pancréatiques non néoplasiques.

#### **3. Critères d'exclusion**

Ont été exclus les patients ayant refusé tout acte de prise en charge et ceux dont les dossiers étaient incomplets inexploitable.

#### **IV. Support et analyse des données**

Les différentes données anamnestiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été retranscrites sur une fiche d'exploitation (Annexe 1) puis transposées et analysées sur logiciel Excel.

La saisie du texte a été réalisée sur logiciel World.

#### **V. Considérations éthiques**

Les données ont été recueillies dans le respect de l'anonymat des patients , la confidentialité de leurs informations et la non divulgation du secret médical.

---

# RESULTATS

---

## I. Données épidémiologiques

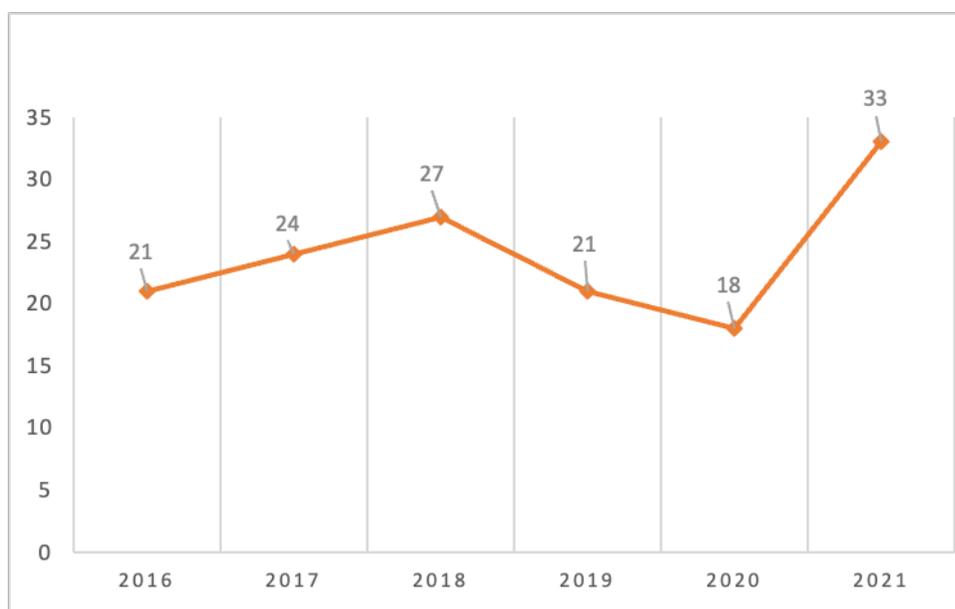
### 1. Recrutement annuel

Durant la période s'étendant de Janvier 2016 à Décembre 2021, nous avons recensé 144 cas de tumeurs pancréatiques satisfaisant aux critères d'inclusion.

Ceci correspond à un effectif annuel moyen de 24 patients avec des extrêmes allant de 18 à 33 cas par an. (Tableau1) (Figure1).

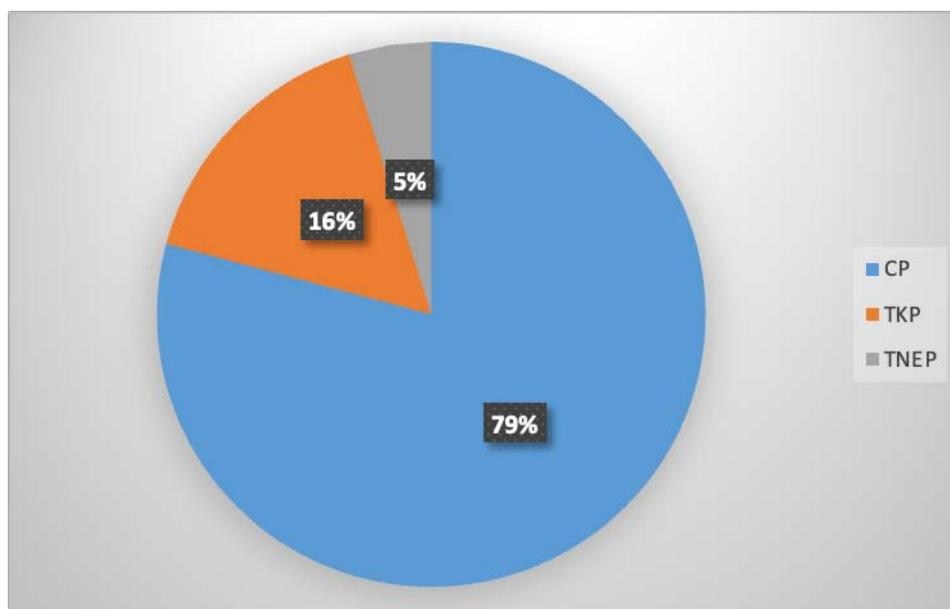
**Tableau I : Répartition des cas selon l'année de prise en charge**

Année	Nombre de cas	%
2016	21	14.6
2017	24	16.7
2018	27	18.7
2019	21	14.6
2020	18	12.5
2021	33	22.9



**Figure 11 : Recrutement annuel**

Parmi les cas répertoriés, nous avons recensé 114 cas de CP, soit une moyenne de 19 cas par an, avec 23 cas de TKP et 7 cas de TNEP qui représentent respectivement 79.1 %, 16 % et 4.9 % de l'ensemble des cas.



**Figure 12 : Répartition des cas selon le type de tumeur**

## **2. Répartition selon l'âge**

L'âge des patients de notre étude s'étendait de 18 à 84 ans, avec une moyenne d'âge de 59.9 ans.

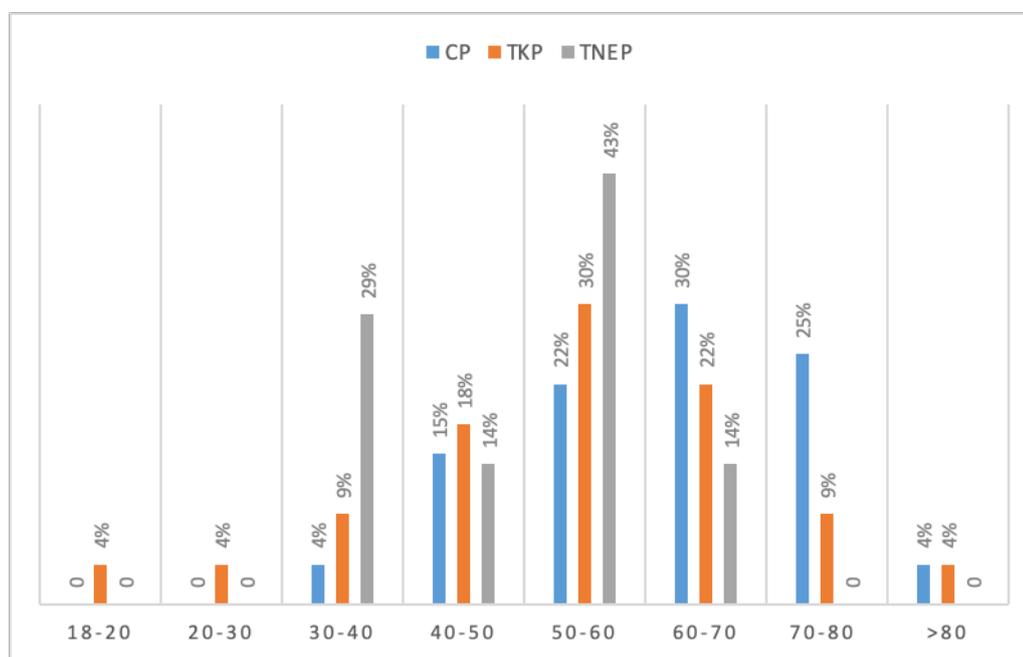
Les patients appartenant à la tranche d'âge de plus de 50 ans représentaient 77.1 % des cas, avec un pic de fréquence observé à la 6<sup>ème</sup> décennie.

### **Selon le type de tumeur :**

- L'âge des patients atteints de CP s'étendait de 36 à 84 ans avec une moyenne d'âge de 61.8 ans. Les patients appartenant à la tranche d'âge de plus de 60 ans, représentaient 58.8 % des cas avec un pic de fréquence observé à la 6<sup>ème</sup> décennie.
- Les cas de TKP étaient âgés de 18 à 84 ans avec une moyenne de 52 ans,
- Les cas de TNEP étaient âgés de 31 à 62 ans avec une moyenne d'âge de 54.7 ans.

**Tableau II : Répartition des cas selon la tranche d'âge et le type de tumeur**

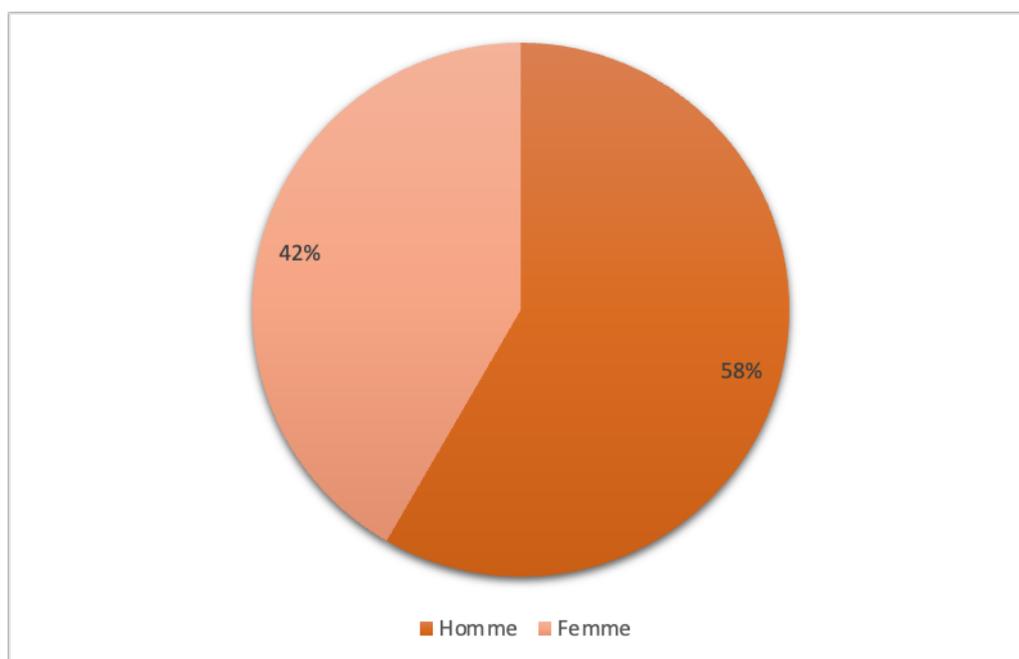
Tumeurs Tranches d'âge	CP		TKP		TNE		Série	
	N	%	N	%	N	%	N	%
18-20	0	0	1	4.3	0	0	1	0.7
20-30	0	0	1	4.3	0	0	1	0.7
30-40	4	3.5	2	8.7	2	28.6	8	5.5
40-50	18	15.8	4	17.4	1	14.3	23	16
50-60	25	21.9	7	30.5	3	42.8	35	24.3
60-70	34	29.8	5	21.8	1	14.3	40	27.8
70-80	29	25.5	2	8.7	0	0	31	21.5
>80	4	3.5	1	4.3	0	0	5	3.5



**Figure 13 : Répartition des malades selon la tranche d'âge et le type de tumeur**

### 3. Répartition selon le sexe

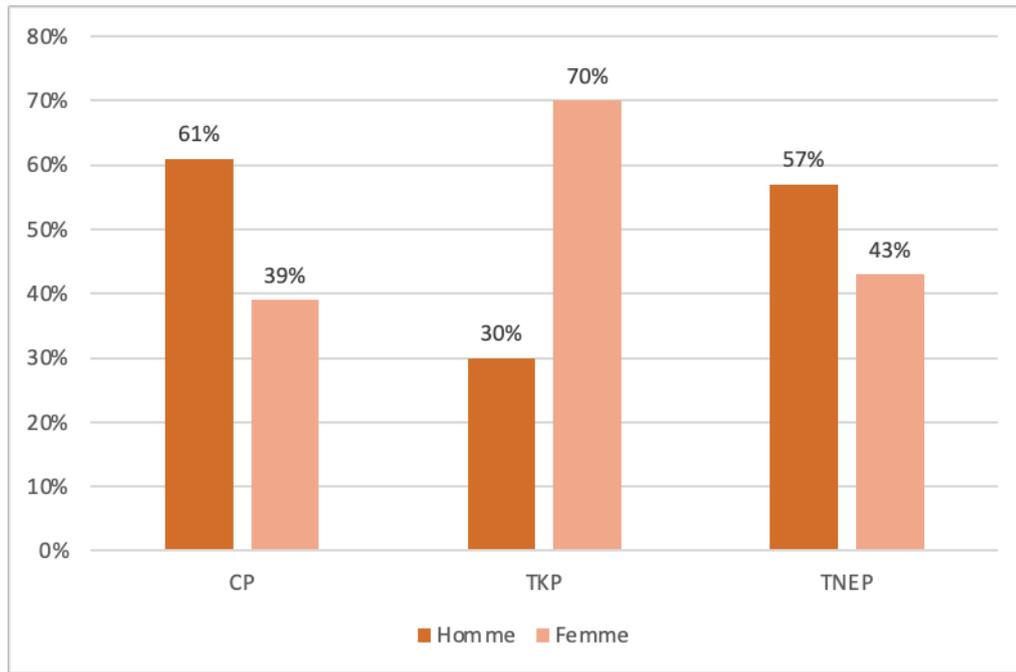
Dans notre série, 84 patients (58.3 %) étaient de sexe masculin, et 60 (41.7 %) de sexe féminin, avec un sexe ratio de 1.4.



**Figure 14 : Répartition des malades selon le sexe**

**Tableau III : Répartition des patients selon le sexe et le type de tumeur**

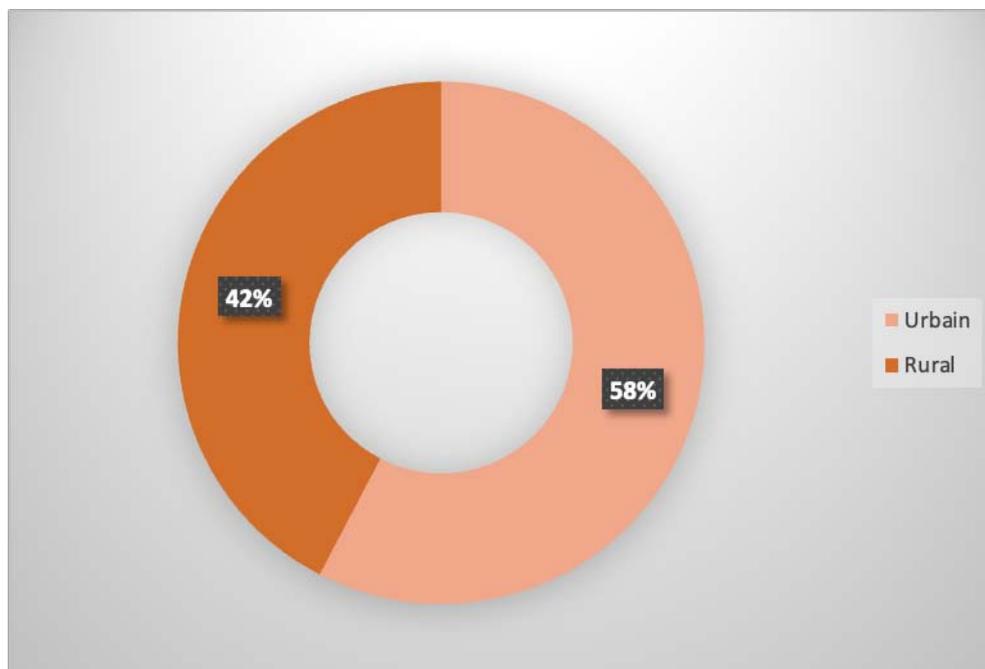
Sexe Tumeur	Hommes		Femmes		Sex-ratio
	Nombre	Pourcentage %	Nombre	Pourcentage %	
CP	70	61.4	44	38.6	1.59
TKP	7	30.4	16	69.6	0.43
TNE	4	57.1	3	42.9	1.33



**Figure 15: Répartition des patients selon le sexe et le type tumoral**

#### **4. Origine géographique**

Dans notre série, 83 patients, soit 57.6 % des cas étaient d'origine urbaine.

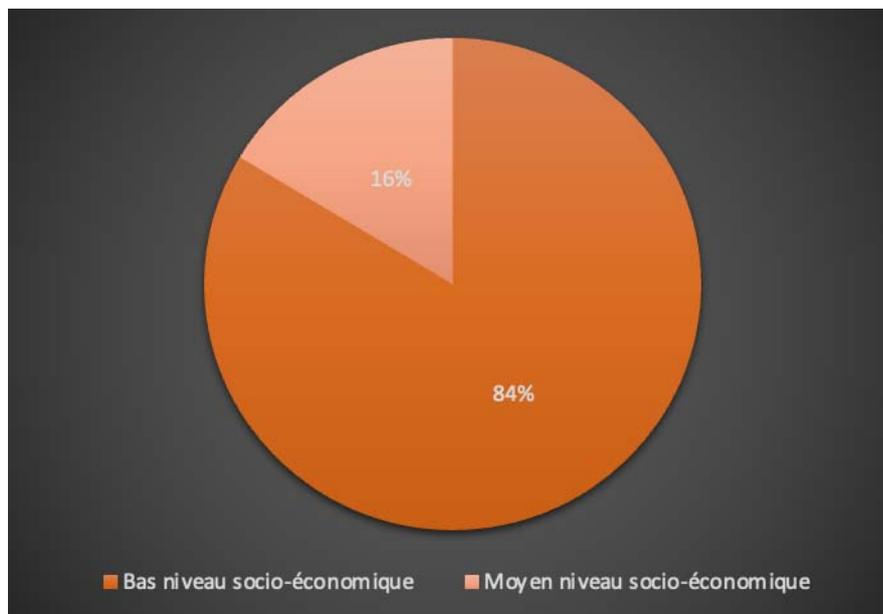


**Figure 16 : Répartition des malades selon l'origine**

## 5. Niveau socio-économique

Les patients de notre étude étaient de bas et de moyen niveau socio-économique.

- 83.6 % des patients étaient de bas niveau socio-économique,
- 16.4 % des patients avaient un niveau socio-économique moyen.



**Figure 17 : Répartition des cas selon le niveau socio-économique**

## 6. Antécédents

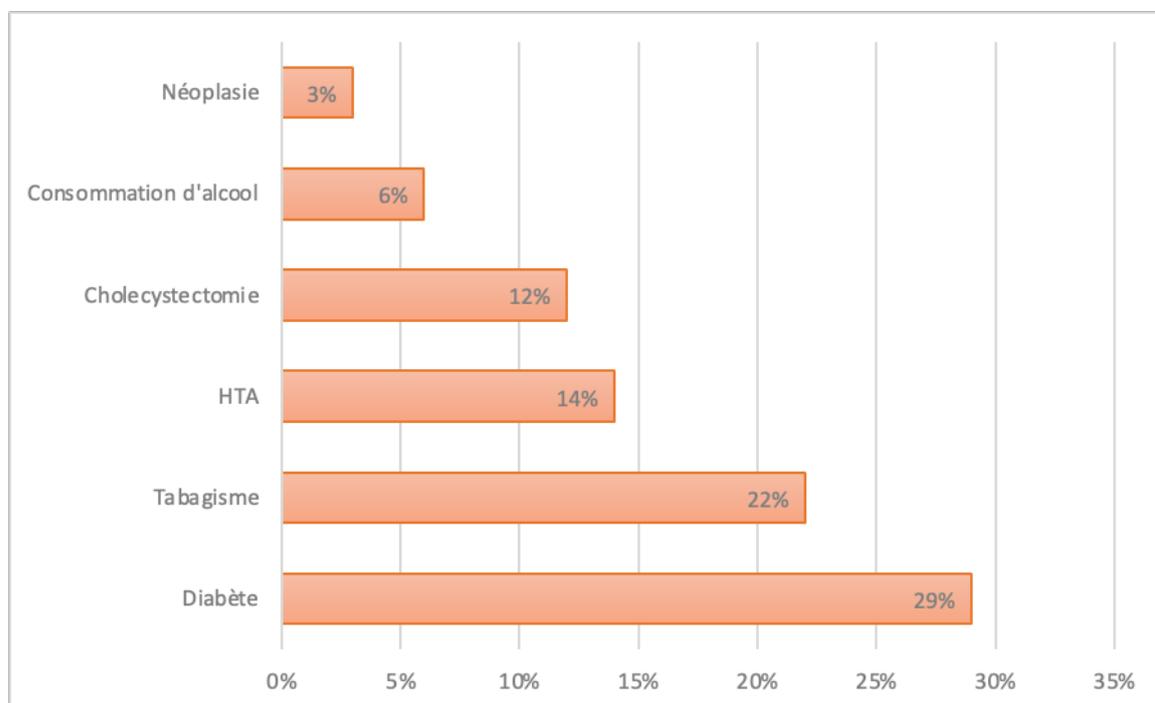
### 6.1. Personnels

Dans notre série, 101 patients, soit 70.1 % des cas présentaient des antécédents pathologiques personnels et des habitudes toxiques.

Le diabète de type 2 (DT2) a été retrouvé chez 29.2 % des cas, le tabagisme chez 21.5 %, l'hypertension artérielle (HTA) chez 13.9 %, la cholécystectomie chez 11.8 % et la consommation d'alcool chez 6.2 % des cas.

Un antécédent personnel de pathologie tumorale a été retrouvé chez 4 patients soit 2.8 % des cas, dont 3 cas de CP et 1 cas de TKP.

Certains patients ne présentaient aucun antécédent et représentaient 29.9 % des cas de notre étude.



**Figure 18 : Répartition des cas selon les antécédents**

Les antécédents retrouvés selon chaque type de tumeur se répartissent comme suit : (Tableau 4).

**Tableau IV : Répartition des des cas selon les antécédents**

	CP		TKP		TNE		Série	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<u>Antécédents</u>								
Cholécystectomie	14	12.3	3	13	0	0	17	11.8
Néoplasie	3	2.6	1	4.3	0	0	4	2.8
Pancréatite chronique	1	0.9	0	0	0	0	1	0.7
Ulcère gastroduodéal	1	0.9	0	0	0	0	1	0.7
Pathologie hépato-biliaire	1	0.9	2	8.7	0	0	3	2
<u>Comorbidités</u>								
DT2	32	28	8	34.8	2	28.6	42	29.2
HTA	15	13.1	5	21.7	0	0	20	13.9
Cardiopathies	3	2.6	0	0	1	14.3	4	2.8
Hypothyroïdie	3	2.6	0	0	0	0	3	2
Asthme	1	0.9	0	0	0	0	1	0.7
Obésité	1	0.9	0	0	1	14.3	2	1.4
IRCT	1	0.9	0	0	0	0	1	0.7
<u>Consommation de substances toxiques</u>								
Tabagisme	28	24.6	2	8.7	1	14.3	31	21.5
Alcoolisme	9	7.9	0	0	0	0	9	6.2
<u>Sans antécédent</u>	33	28.9	7	30.4	3	42.8	43	29.9

### 6.2. Familiaux

Dans notre série, 6 patients présentaient des antécédents familiaux, comme suit :

- Parmi les cas de CP, un patient présentait un antécédent de cancer du sein chez la sœur et un second un antécédent de cancer de la vessie chez le père et du pancréas chez la mère,
- Deux cas de TKP présentaient chacun un antécédent de tumeur pancréatique chez un parent du premier degré,
- Un cas de TNEP avait un antécédent de cancer du sein chez la grand-mère et un patient avait une tante diabétique.

## II. Facteurs de risque

### A. CP

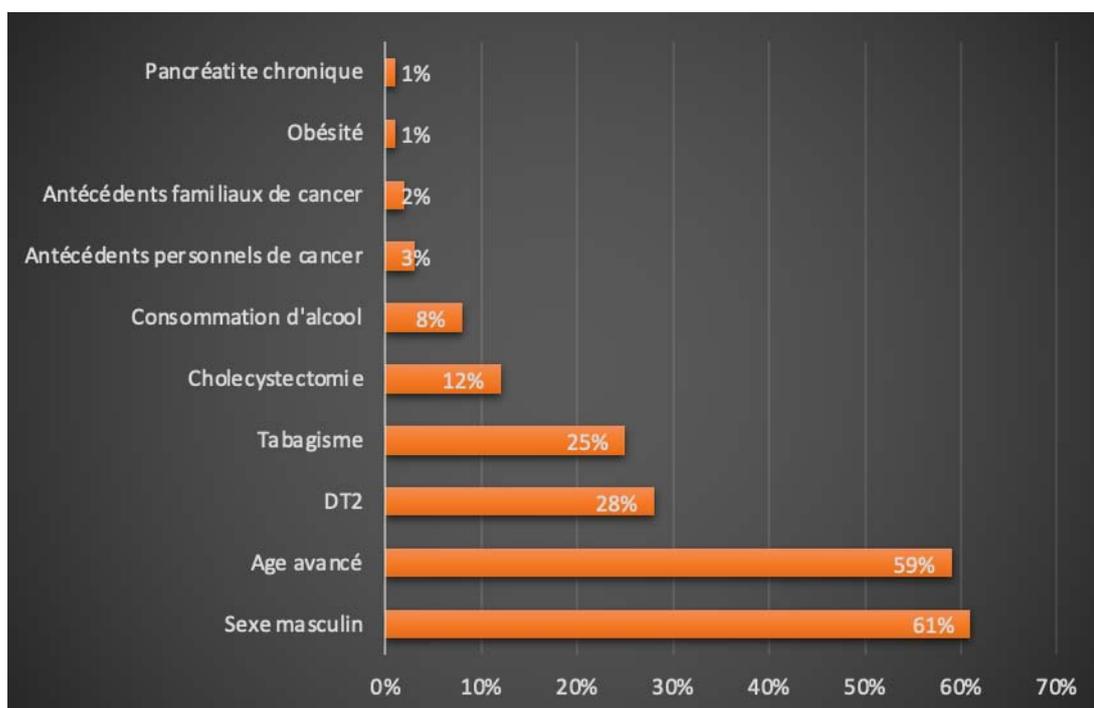
Les facteurs de risque de CP retrouvés chez les cas de notre série étaient représentés par :

- Le sexe masculin chez 61.4 % des cas,
- L'âge avancé supérieur à 60 ans chez 58.8 % des cas,
- Le DT2 dans 28 % des cas,
- Le tabagisme chez 24.6 % des cas,
- La cholécystectomie chez 12.3 % des cas
- La consommation d'alcool chez 7.9 % des cas.

Par ailleurs, 5 cas (4.4 %) avaient un antécédent de cancer. Parmi ces patients, 3 (2.6 %) présentaient un antécédent personnel dont deux de néoplasie colique et un de cancer du sein. Les 2 autres patients (1.8 %) avaient des antécédents familiaux de cancer.

Enfin, l'obésité et la pancréatite chronique ont été rapportées chez un seul cas (0.9 %) chacune.

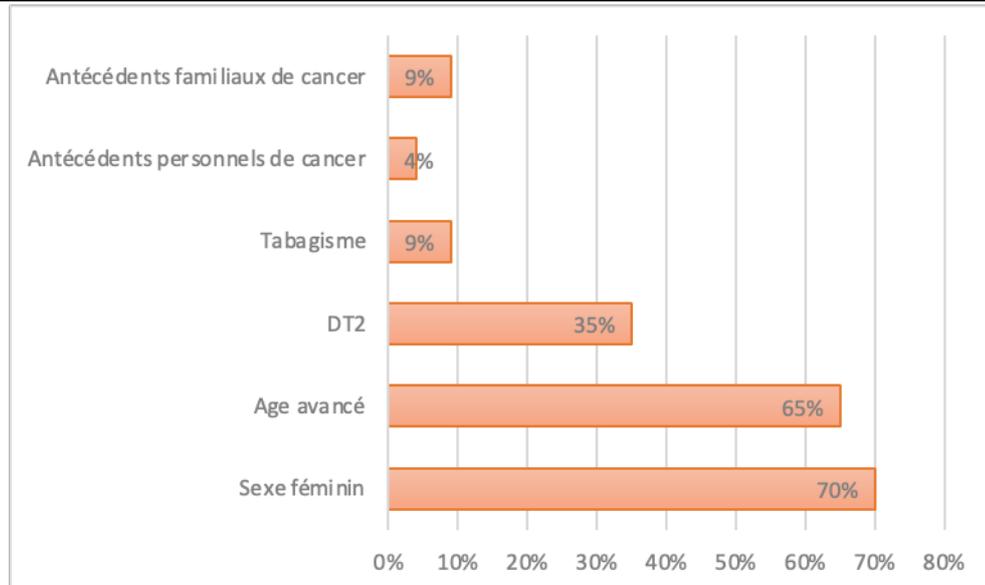
Aucun patient ne rapportait d'antécédent d'infection à HP et il n'y avait pas de mentions relatives au régime alimentaire.



**Figure 19 : Répartition des cas de CP selon les facteurs de risque**

## **B. TKP**

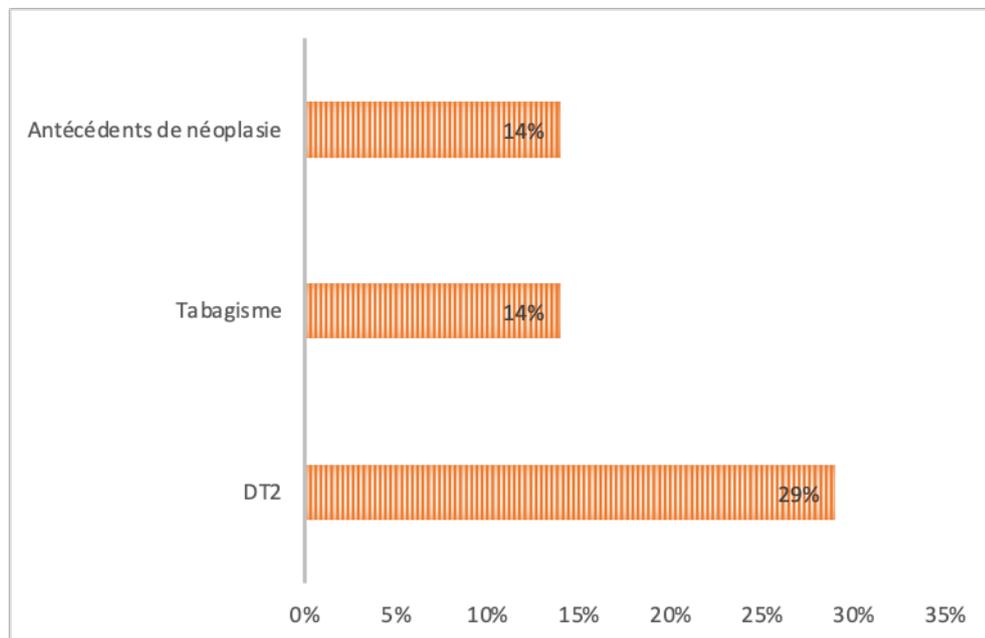
Les cas de TKP présentaient comme facteurs de risque le sexe féminin dans 69.6 % des cas, l'âge avancé supérieur à 50 ans dans 65.3 % des cas, le diabète chez 34.8 % des cas, le tabagisme chez 8.7 % des cas, un antécédent personnel de néoplasie colique chez 1 cas (4.3 %) et des antécédents familiaux de tumeur pancréatique chez 2 cas (8.7 %). La consommation d'alcool n'a été rapportée dans aucun cas.



**Figure 20 : Répartition des cas de TKP selon les facteurs de risque**

### C. TNEP

Les cas de TNEP avaient comme facteurs de risque le diabète chez 28.6 % des cas, le tabagisme chez 14.3 % des cas et un antécédent familial de cancer du sein chez un patient. Enfin, aucun syndrome de cancer héréditaire n'a été rapporté.



**Figure 21 : Répartition des cas de TNEP selon les facteurs de risque**

### III. Données cliniques

#### 1. Délai de diagnostic

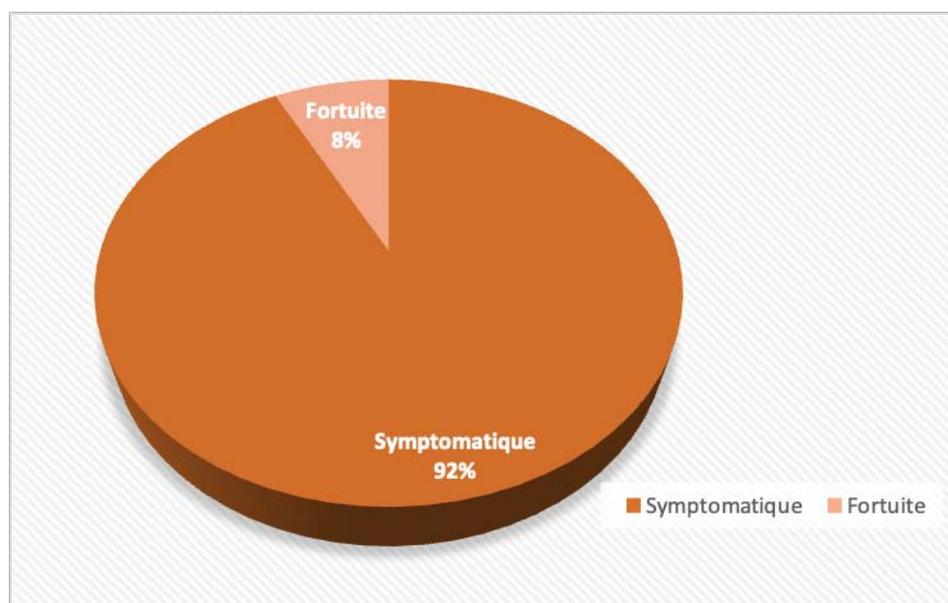
Chez les patients symptomatiques, la durée entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de tumeur pancréatique s'étendait de 15 jours à 36 mois avec un délai moyen de 8.4 mois.

**Tableau V : Délai de diagnostic selon le type de tumeur**

	CP	TKP	TNEP
Délai de diagnostic	15jour–24mois	1 mois–24mois	1 mois–36mois
Délai moyen	7.8 mois	10 mois	12.6 mois

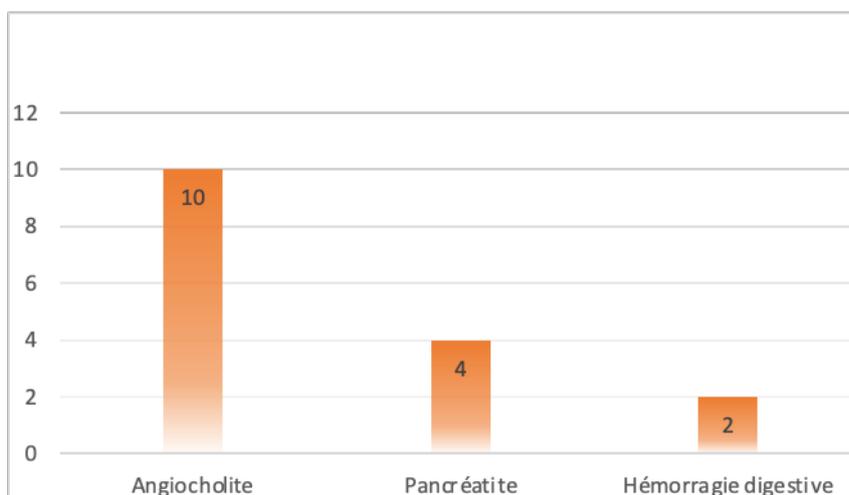
#### 2. Signes fonctionnels

Les tumeurs pancréatiques dans notre série se sont révélées de façon symptomatique chez 133 patients, soit 92.4 % des cas. En revanche, 11 cas de tumeurs étaient de découverte fortuite, dont 1 CP (0.9 %), 8 TKP (34.8 %) et 2 TNEP (28.6 %).



**Figure 22 : Répartition des cas selon les circonstances de découverte**

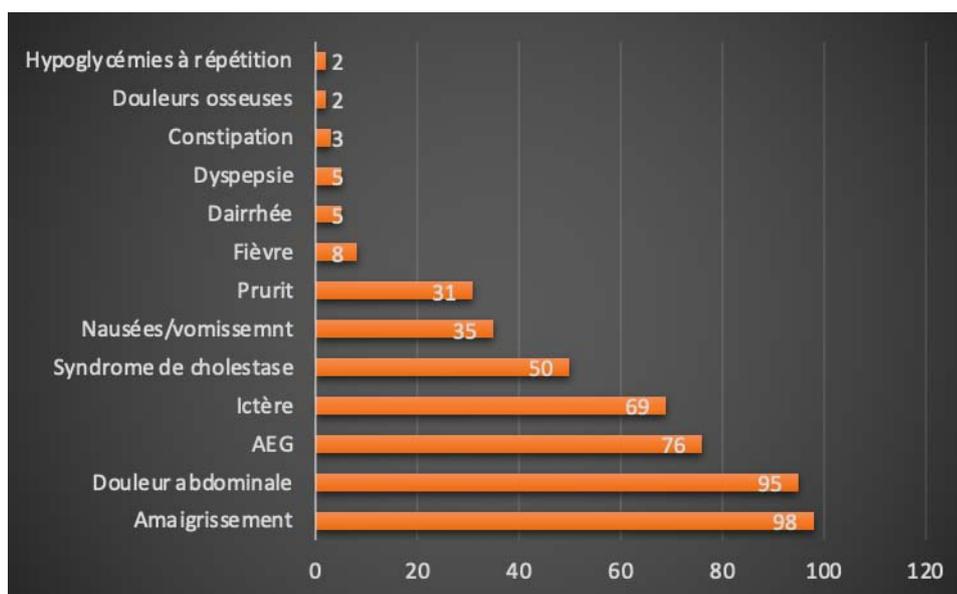
Parmi les patients symptomatiques, 16 étaient au stade de complication au moment du diagnostic. Celles-ci étaient présentes chez 15 cas de CP représentées par l'angiocholite chez 9 cas, la pancréatite chez 4 patients et l'hémorragie digestive chez 2 patients. Par ailleurs, 1 seul cas de TKP s'est manifesté par une angiocholite.



**Figure 23 : Répartition des complications au moment du diagnostic**

Les symptômes cliniques présents chez nos patients étaient multiples. L'amaigrissement était présent chez 98 cas (68 %), la douleur abdominale chez 95 cas (66 %), l'AEG faite d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement chez 76 cas (52.8 %), l'ictère chez 69 cas (47.9 %), le syndrome de cholestase chez 50 cas (34.7 %) dont 31 (21.5 %) avaient un prurit associé et les nausées/ vomissements chez 35 cas (24.3 %).

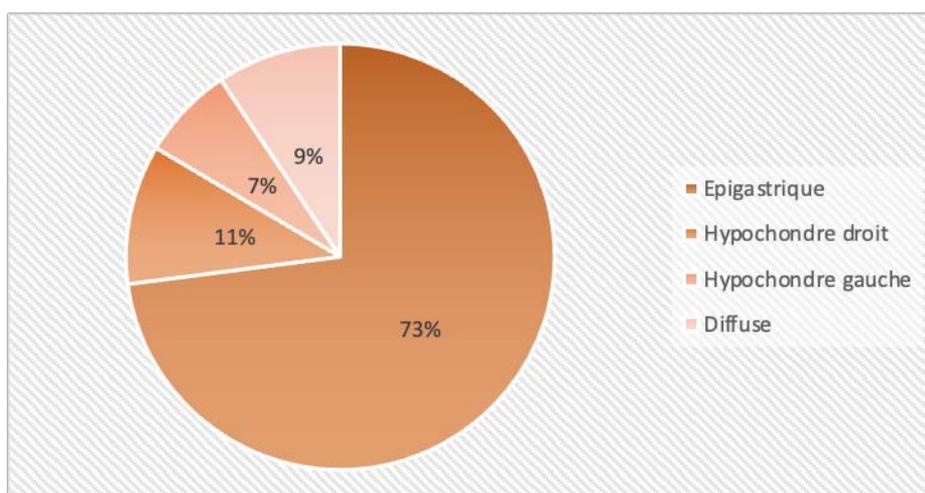
D'autres symptômes étaient rapportés notamment la fièvre, la dyspepsie, la diarrhée, la constipation, les douleurs osseuses et les hypoglycémies à répétition.



**Figure 24 : Répartition des cas selon les symptômes**

Chez les patients présentant des douleurs abdominales, le siège de la douleur était variable. Il s'agissait dans 73 % des cas d'épigastalgies, notamment dans les pancréatites qui se sont manifestées par des épigastalgies intenses transfixiantes accentuées par la prise alimentaire et soulagées par la position en chien de fusil.

Par ailleurs, les douleurs siégeant au niveau de l'hypochondre droit, de l'hypochondre gauche et le caractère diffus représentaient respectivement 11 %, 7 % et 9 % des cas.



**Figure 25 : Répartition des cas selon le siège de la douleur**

**Selon le type de tumeur :**

- Les patients porteurs d'un CP présentaient un amaigrissement dans 75.4 % des cas, des douleurs abdominales dans 67.5 % des cas, une altération de l'état général dans 57.9 % des cas, un ictère dans 56.1 % des cas, un syndrome de cholestase dans 41.2 % des cas et un prurit chez 24.6 % des cas. Des nausées/vomissements ont été rapportés chez 26 patients, soit 22.8 % des cas et la fièvre chez 8 cas (7 %) qui présentaient tous une angiocholite.

Les autres symptômes comprenaient par la diarrhée rapportée chez 4 cas, la dyspepsie chez 3 cas, la constipation chez 2 cas de même que les douleurs osseuses.

- Chez les cas de TKP, les douleurs abdominales étaient présentes chez 15 patients (65.2 %), l'altération de l'état général faite d'asthénie et d'amaigrissement chez 10 patients (43.5 %), les nausées/vomissements chez 8 patients (34.8 %), l'ictère chez 3 patients (13 %) et un syndrome de cholestase avec prurit chez 3 patients.

Par ailleurs, la dyspepsie a été retrouvée chez 2 cas, la constipation chez 1 cas et la diarrhée chez 1 cas également.

- Parmi les cas de TNEP, 3 patients (42.8 %) présentaient des douleurs abdominales. L'ictère et l'amaigrissement étaient présents chez 2 cas (28.6 %) chacun et 2 patients avaient des hypoglycémies à répétition associées à des symptômes neuroglucopéniques. Enfin, des vomissements ont été rapportés chez 1 cas (14.3 %).

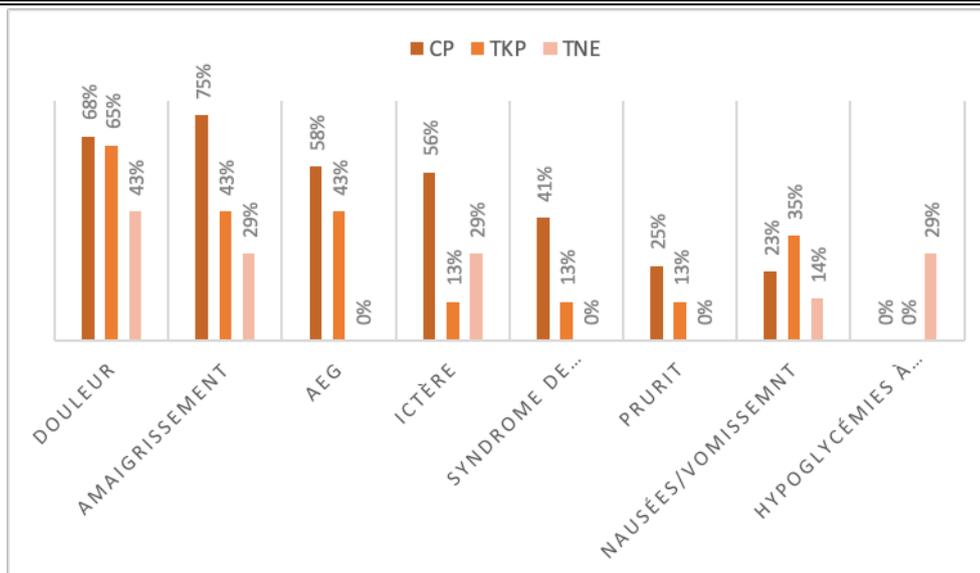


Figure 26 : Répartition des cas selon les symptômes et le type tumoral

### 3. Signes physiques

A l'examen clinique, 129 malades (90 %) avaient un bon état général avec un OMS de (0,1 et 2) alors que 15 malades (10 %) avaient un mauvais état général (un OMS >3). (Indice de performance OMS : voir annexe 2)

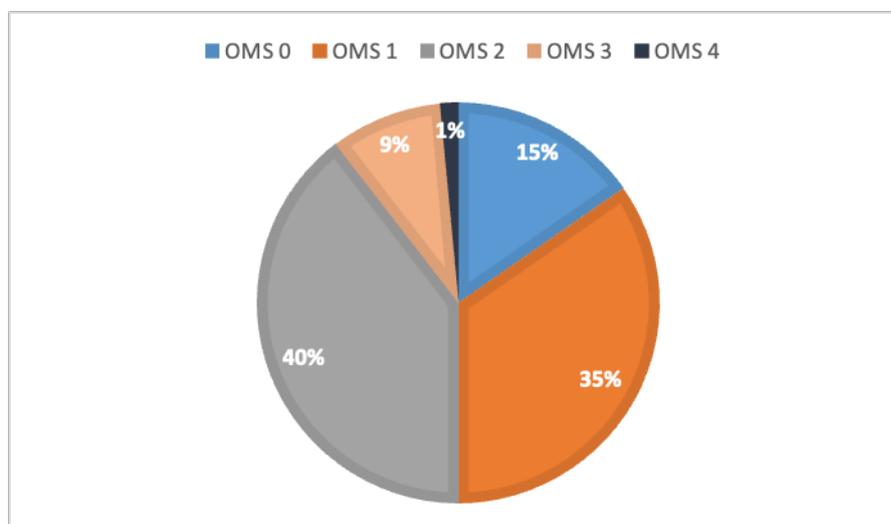
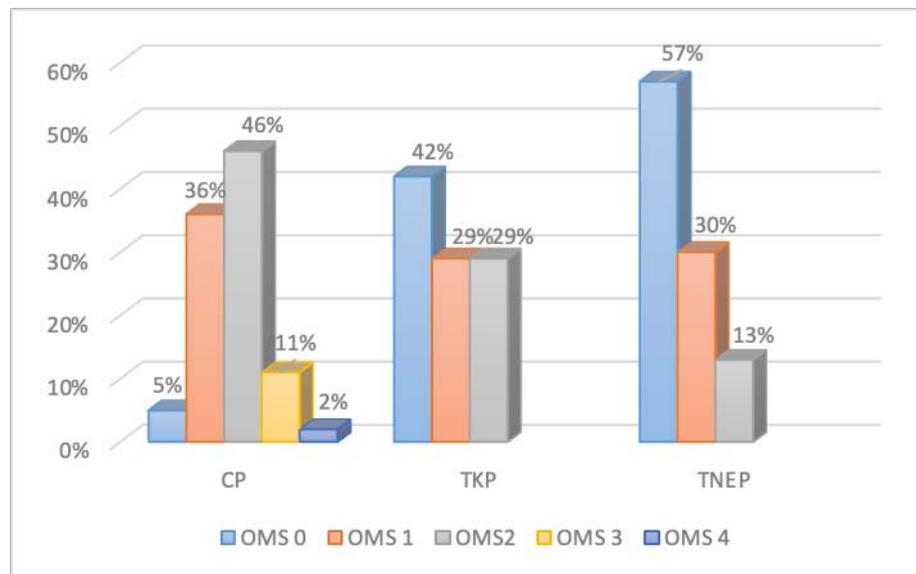


Figure 27 : Répartition des cas selon l'indice de performance OMS

Les patients porteurs d'un CP avaient un bon état général dans 87 % des cas et un mauvais état général dans 13 % des cas. Les cas de TKP et de TNEP avaient tous un bon état général.



**Figure 28 : Répartition des cas selon le type de tumeur et l'indice de performance OMS**

Les signes physiques objectivés à l'examen clinique étaient représentés par l'ictère chez 69 cas (47.9 %), les lésions de grattage chez 23 cas (16 %) et la sensibilité abdominale chez 98 cas (68 %).

L'examen a également retrouvé un empatement abdominal chez 9 cas (6.2 %), une masse abdominale chez 5 cas (3.5 %), une hépatomégalie (HPM) chez 8 cas (5.5 %), une ascite chez 11 cas (7.6 %) et des adénopathies (ADP) chez 9 cas (6.2 %).

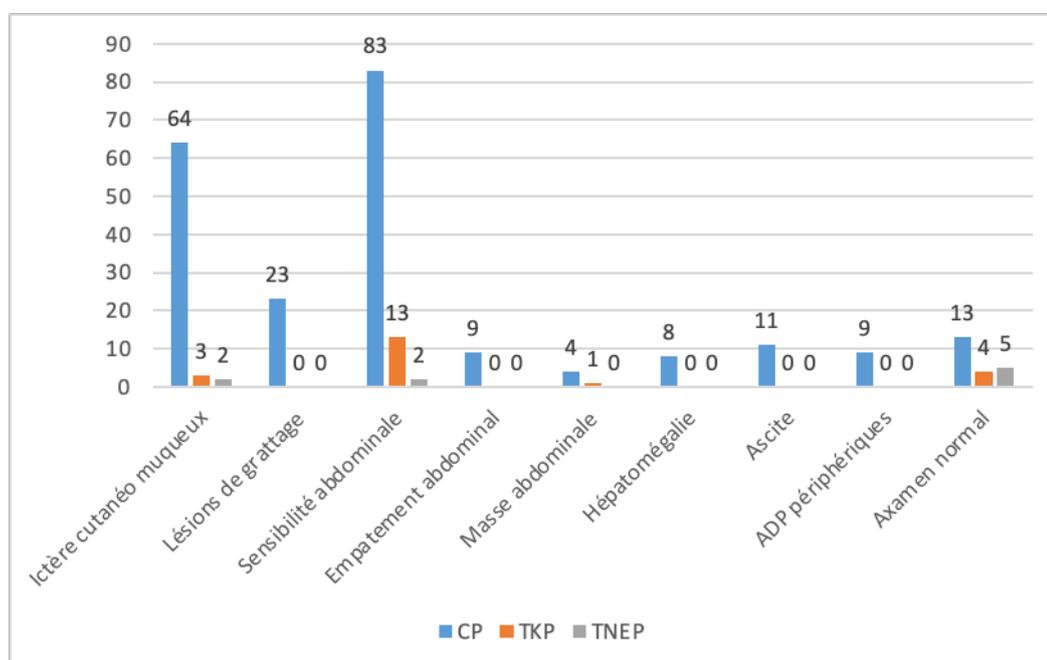
Les lésions de grattage, l'HPM, l'ascite et les adénopathies périphériques étaient exclusivement présentes chez les cas de CP. En revanche, l'ictère et la sensibilité abdominale représentait les seuls signes présents chez 2 cas de TNEP.

Par ailleurs, l'examen clinique a retrouvé un faible IMC < 18 kg/m<sup>2</sup> chez 47.9 % des patients.

Enfin, l'examen était sans particularité chez 22 cas dont 13 de CP, 4 de TKP et 5 de TNEP

### Selon le type de tumeur :

- Parmi les cas de CP, 64 patients (56.1 %) présentaient un ictère, 23 (20.2 %) avaient des lésions de grattage, 83 (71 %) présentaient une sensibilité abdominale, 9 patients (7.9 %) avaient un empâtement abdominal et 4 (3.5 %) une masse abdominale. L'HPM, l'ascite et les ADP périphériques étaient présentes chez 7 %, 9.6 % et 7.9 % des cas respectivement.
- Chez les cas de TKP, l'examen clinique a retrouvé une sensibilité abdominale chez 13 patients (56.5 %), un ictère cutanéomuqueux chez 3 patients (13 %) et une masse abdominale chez 1 cas (4.3 %).
- Les cas de TNEP présentaient un ictère chez 2 cas et une sensibilité abdominale chez 2 patients également.



**Figure 29 : Répartition des cas selon les signes physiques et le type tumoral**

## **IV. Données paracliniques**

### **1. Bilan biologique**

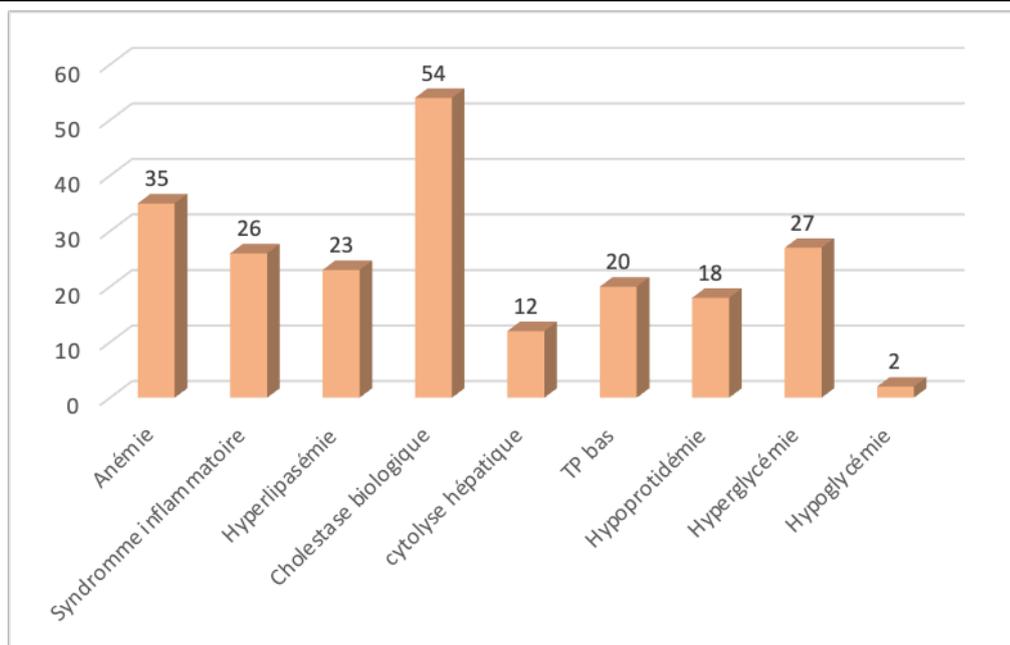
#### **1.1. Bilan biologique standard**

Les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan biologique standard , comprenant un hémogramme, un bilan inflammatoire, un bilan hépatique avec dosage des transaminases, un bilan de cholestase, une lipasémie, un taux de prothrombine (TP), une protidémie, une glycémie, et un groupage sanguin.

Le bilan a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 35 cas (24.3 %), un syndrome inflammatoire chez 26 cas (18 %) dont 14 présentaient des complications à type d'angiocholite et de pancréatite aiguë. Une hyperlipasémie a été retrouvée chez 23 cas (15.9 %), une cholestase biologique chez 54 cas (37.5 %), une cytolysé hépatique chez 12 cas (8.3 %) dont 10 présentaient une angiocholite, un TP bas chez 20 cas (13.8 %) et une hypoprotidémie chez 18 cas (12.5 %).

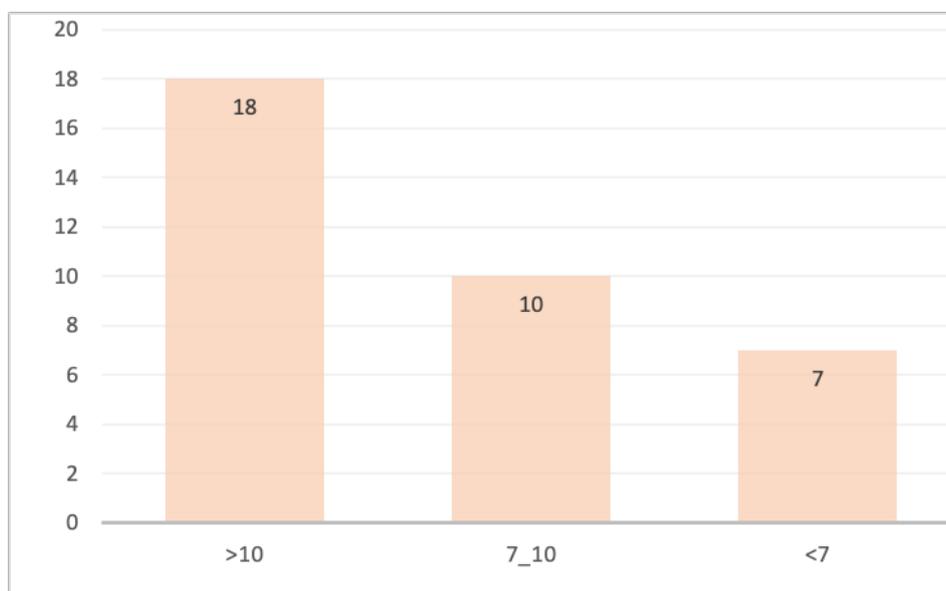
En ce qui concerne la glycémie, une hyperglycémie a été retrouvée chez 27 cas, dont 19 étaient connus diabétiques et 8 présentaient un diabète de découverte fortuite.

L'hypoglycémie définie par une glycémie inférieure à 0.5 g/l a été retrouvée chez 2 patients parmi les cas de TNEP. Parmi ces patients, 2 avaient des taux élevés d'insuline et de peptide C dans le sang.



**Figure 30 : Répartition des cas selon les anomalies retrouvées au bilan biologique**

Parmi les patients anémiques, 18 cas présentaient une anémie légère avec un taux d'hémoglobine (Hb) supérieur à 10 g/dl, 10 avaient une anémie modérée avec un taux d'Hb situé entre 7 et 10 g/dl et 7 patients avaient une anémie sévère avec un taux d'Hb inférieur à 7 g/dl.



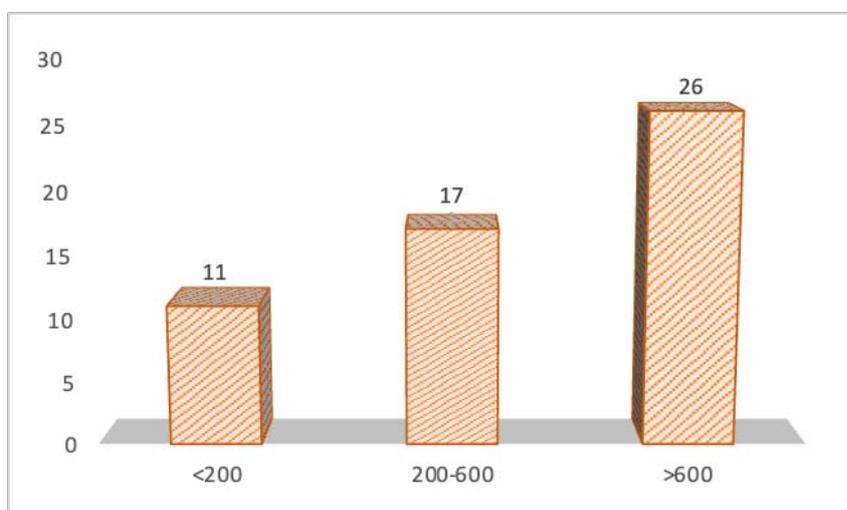
**Figure 31 : Répartition des cas selon le degrés d'anémie**

### 1.2. Marqueurs tumoraux

Le dosage des marqueurs tumoraux a été réalisé chez les cas de CP et de TKP.

Parmi les cas de CP, le CA19-9 a été évalué chez 69 patients, soit 60.5 % des cas et s'est avéré positif chez 54 cas (78.3 %).

Le taux était inférieur à 200 U/mL chez 11 patients, se situait entre 200 et 600 U/mL chez 17 patients et était supérieur 600 U/mL chez 26 patients.



**Figure 32 : Distribution des cas de CP selon le taux de CA19-9**

Par ailleurs, le dosage de l'ACE a été réalisé chez 46 patients soit 40.3 % des cas avec un taux élevé retrouvé chez 31 cas (67.4 %).

Parmi les cas de TKP, le dosage du CA 19-9 et de l'ACE a été réalisé respectivement chez 10 (43.5 %) et 8 (34.8) patients. Ils sont revenus positifs chez 5 patients (50 %) pour le CA 19-9 et 3 patients pour l'ACE.

## 2. Bilan radiologique

Le bilan radiologique réalisé chez nos patients comprenait l'échographie abdominale, la TDM, l'IRM, l'EUS, le PET-scan et l'octreoscan.

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'au moins une exploration par un moyen d'imagerie en coupes représentées par la TDM et l'IRM/bili-IRM. Elles ont confirmé la présence d'une tumeur pancréatique chez tous les patients et permis de préciser le siège, la taille, les signes associés, ainsi que l'envahissement loco-régional et les métastases à distance.

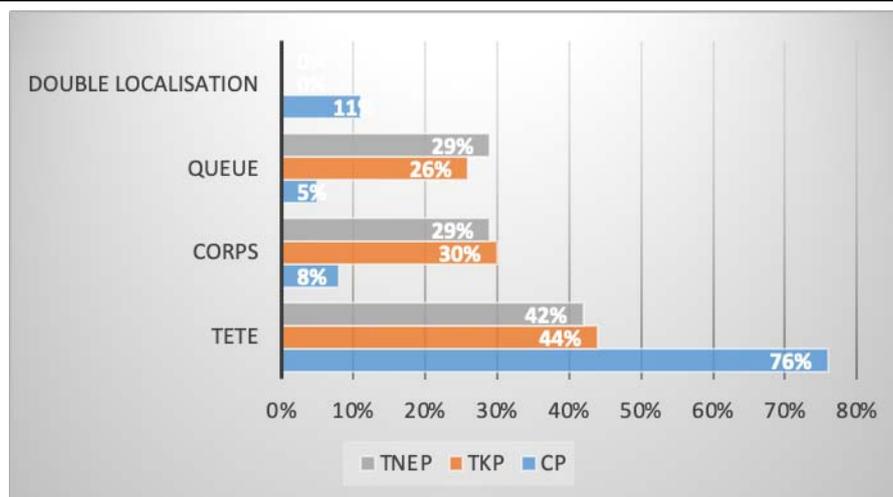
○ **Le siège**

Dans notre série, les tumeurs étaient de localisation céphalique chez 69.5 % des cas, corporelle chez 12.5 % des cas et siégeaient au niveau de la queue chez 9.7 % de nos patients.

Une double localisation a été retrouvée chez 8.3 % des patients correspondant à des cas de CP.

**Selon le type de tumeur :**

- Parmi les cas de CP, la localisation tumorale était céphalique chez 87 patients (76.3 %), corporelle dans 7.9 % des cas et au niveau de la queue dans 5.3 % des cas. Une double localisation a été retrouvée dans 10.5 % des cas de CP,
- Les TKP étaient céphaliques dans 43.5 % des cas, et siégeaient au niveau du corps et de la queue dans 30.4 % et 26.1 % des cas respectivement,
- Parmi les cas de TNEP, 42.8 % siégeaient au niveau céphalique et 57.2 % au niveau corporeo-caudal, dont 2 cas (28.6 %) au niveau du corps et 2 de la queue.



**Figure 33 : Répartition des cas selon la localisation tumorale et le type de tumeur**

o **La taille**

La taille moyenne des tumeurs de notre série était de 3.65 cm, avec des extrêmes allant de 1 à 10 cm.

**Tableau VI : Répartition des cas selon la taille tumorale et le type de tumeur**

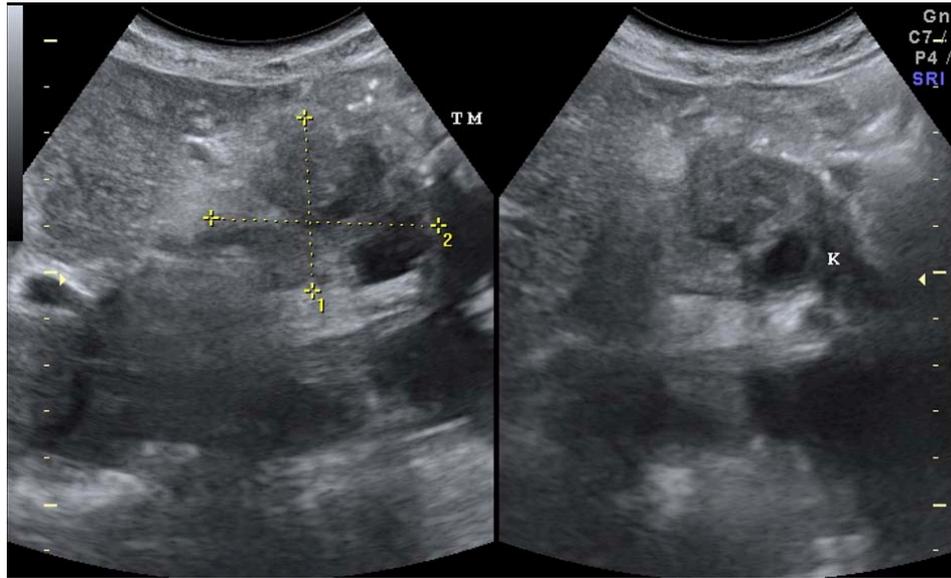
Type tumoral	CP	TKP	TNEP
Taille	1.5 – 7.5 cm	1.5 – 10 cm	1 – 6.5 cm
Taille moyenne	3.48 cm	4.5 cm	3.76 cm

**2.1. Échographie abdominale**

L'échographie abdominale a été réalisée chez 99 malades, soit 68.7 % des cas, dont 76 cas de CP (66.7 %), 20 de TKP (86.9 %) et 3 de TNEP (42.8 %).

Selon chaque type de tumeur, elle a objectivé les signes suivants :

- **Chez les cas de CP :**
  - Une masse du pancréas hypoéchogène chez 45 cas (59.2 %),
  - Une dilatation uni-canaulaire chez 18 cas (23.7 %),
  - Une dilatation bi-canaulaire chez 48 cas (63.1 %),
  - Des lésions hépatiques d'allure secondaire chez 12 cas (15.8 %),
  - Une ascite chez 10 cas (13.1 %).



**Figure 34 : Images échographiques objectivant un processus de la tête du pancréas hypoéchogène à contours polycycliques (Service de Radiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech)**



**Figure 35 : Images échographiques objectivant une dilatation de la VBP (A gauche) et du canal de Wirsung (A droite) secondaires à un processus pancréatique céphalique (Cas de notre série)**

- Chez Les cas de TKP :
  - Une lésion kystique pancréatique chez 3 cas (15 %),
  - Une dilatation isolée du canal de Wirsung chez 2 cas (10 %),
  - Une dilatation bi-canaulaire chez 3 cas (15 %).



**Figure 36 : Image échographique d'une formation kystique de la queue du pancréas arrondie uniloculée à paroi épaisse typique d'un CM (Service de Radiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech)**

- Chez les cas de TNEP :
  - Deux processus pancréatiques dont un suspect de malignité,
  - Dilatation bi-canaulaire dans 2 cas.

#### **2.2. TDM abdominale**

La TDM abdominale a été réalisée chez 133 patients, soit 92.4 % des cas.

**Tableau VII : Réalisation de la TDM selon le type de tumeur**

	CP		TKP		TNEP	
	N	%	N	%	N	%
TDM	108	94.7	20	86.9	5	71.4

Elle a confirmé la présence d'un processus tumoral pancréatique chez 126 patients, soit 94.7 % des cas qui en ont bénéficié.

**Selon le type de tumeur :**

- Parmi les cas de CP, la TDM a objectivé un processus pancréatique d'allure tumorale maligne chez 104 patients, soit 96.3 % des cas qui en ont bénéficié.

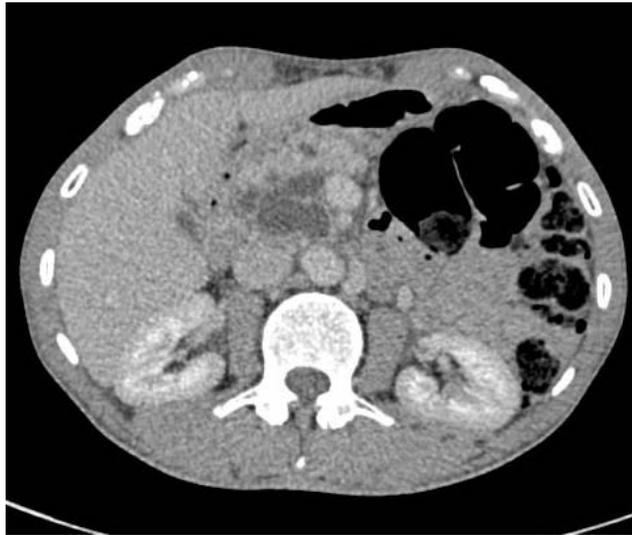


**Figure 37 : Coupe scanographique objectivant un processus lésionnel pancréatique centré sur le petit pancréas de Winslow (Service de Radiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech)**

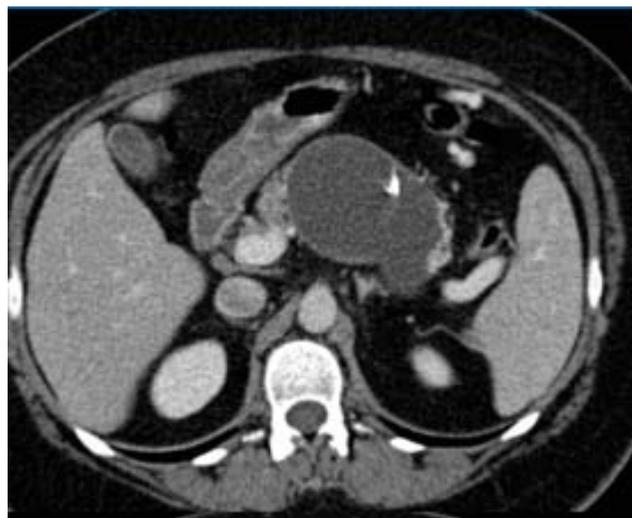
- Chez les cas de TKP, la TDM a retrouvé une tumeur pancréatique dans tous les cas, purement kystique chez 10 patients (50 %), solido-kystique chez 7 patients (35 %), et solide chez 3 patients (15 %).

Par ailleurs elle a retrouvé des signes évocateurs de TKP, notamment des signes prédictifs de malignité.

Elle a objectivé des cloisons intra-kystiques chez 2 patients, des calcifications chez 2 patients, des végétations intra-kystiques chez 1 patient, un rehaussement de la portion solide après injection de PDC chez 4 patients et une communication canalaire chez 4 patients, dont 3 avec le canal pancréatique principal et 1 avec le canal accessoire.



**Figure 38 : Coupe scanographique d'une lésion macrokystique de la tête du pancréas communiquant avec le canal principal qui est dilaté évoquant une TIPMP (service de Radiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech)**



**Figure 39 : Coupe scanographique d'une formation kystique de la queue du pancréas, arrondie, à paroi fine, uniloculaire évoquant un CM (service de Radiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech)**

- Parmi les cas de TNEP, la TDM a objectivé un processus tumoral dans 60 % des cas, dont 1 suspect de malignité.

Par ailleurs, la TDM a permis :

- De préciser les caractéristiques tumorales,
- D'évaluer l'extensions loco-régionale notamment les rapports vasculaires,
- De rechercher une éventuelle extension extra-pancréatique contre-indiquant la chirurgie incluant des ganglions extrarégionaux, des métastases hépatiques, péritonéales, ou pulmonaires grâce aux coupes thoraciques.

La TDM abdominale a également guidé la réalisation de biopsies hépatiques (scano-guidées) chez 2 patients

### **2.3. IRM pancréatique/Bili-IRM**

Dans notre série, 47 malades, soit 32.6 % des patients, ont bénéficié d'une IRM.

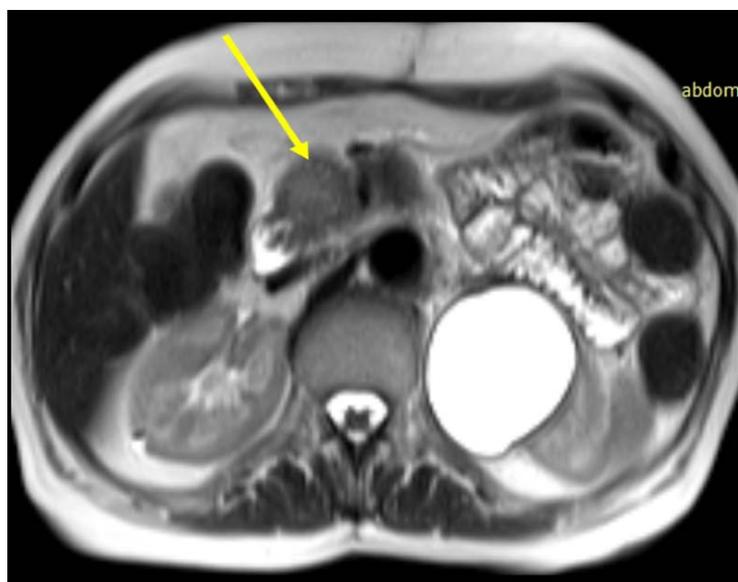
**Tableau VIII : Réalisation de l'IRM selon le type de tumeur**

	CP		TKP		TNEP	
	N	%	N	%	N	%
IRM	28	24.6	15	65.2	4	57.1

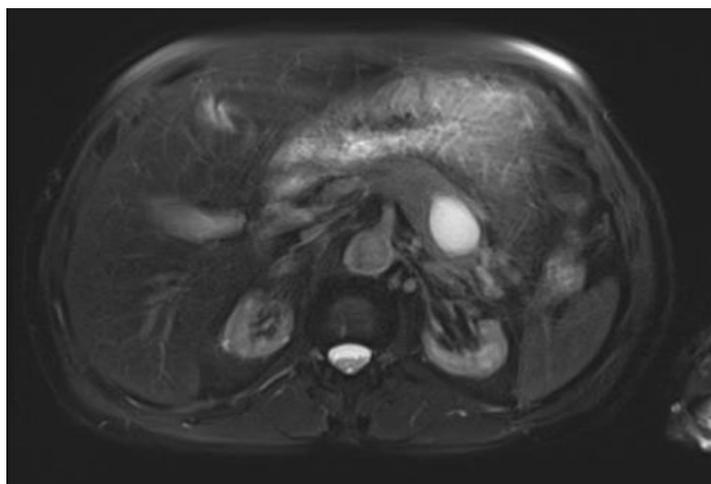
Elle a été réalisée, en seconde intention, après l'échographie abdominale suite à l'apparition d'un ictère quand celle-ci objectivait une infiltration ou dilatation isolée des voies biliaires. Par ailleurs, elle constituait un complément du scanner en cas de découverte d'une lésion pancréatique iso dense ou pour une meilleure caractérisation des lésions hépatiques.

L'IRM a permis d'orienter vers le type tumoral chez les cas de TKP en évoquant le diagnostic de TIPMP, de CM et de CS chez 67 % des patients.

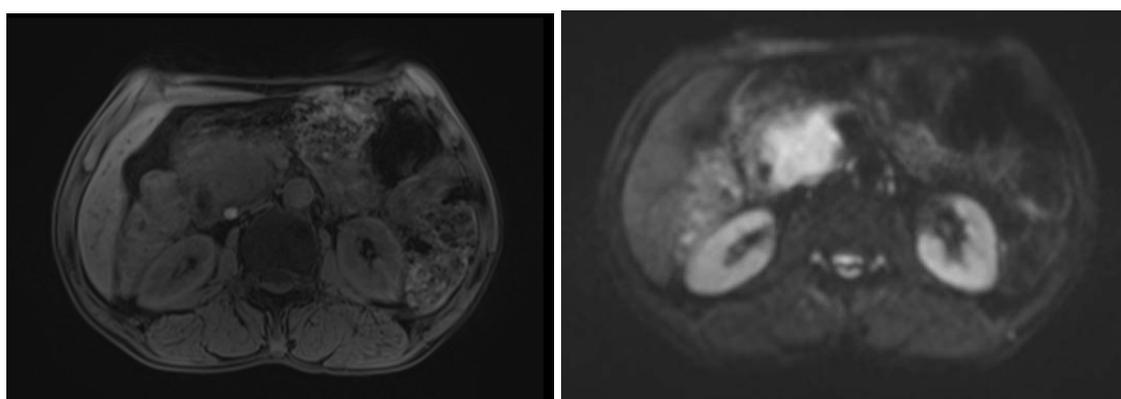
Chez les cas de TNEP, elle a évoqué le diagnostic d'insulinome chez 2 patients et de TNEP chez 1 cas.



**Figure 40 : IRM objectivant un processus tumoral de la tête pancréatique, de contours irréguliers (Flèche jaune) (Service de Radiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech)**



**Figure 41 : IRM objectivant une formation kystique de la queue du pancréas associée à une dilatation du canal de Wirsung et des canaux secondaires en faveur d'une TIPMP (Service de Radiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech)**



**Figure 42 : IRM objectivant un processus lésionnel de la tête du pancréas (Service de Radiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech)**

#### **2.4. Écho-endoscopie (EUS)**

L'exploration écho-endoscopique dans notre série a été effectuée chez 27 patients (18.7 %).

Parmi les cas de CP, cet examen réalisé chez 18 malades (15.8 %) a permis d'objectiver un processus tumoral suspect de malignité dans tous les cas et de réaliser des biopsies.

Les patients porteurs d'une TKP en ont bénéficié dans 8 cas (34.8 %). Elle a permis d'évoquer le diagnostic de TIPMP dans 3 cas et de CM dans 1 cas ainsi que la réalisation d'une cytoponction dans 5 cas.

Un cas de TNEP a bénéficié d'une exploration par EUS ayant objectivé un processus tumoral du corps du pancréas.

### **2.5. Imagerie moléculaire**

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié d'une exploration par une technique d'imagerie moléculaire.

Un PET-scan a été réalisé chez 1 cas de CP ayant objectivé des métastases osseuses et un second cas de TNEP a bénéficié d'un octréoscan qui a objectivé un foyer d'hyperfixation modérée en regard d'une formation nodulaire du pancréas sans signes en faveur d'une atteinte métastatique osseuse, viscérale ou ganglionnaire.

## **3. Biopsies et cytoponction**

Dans notre série, 20 cas de CP ont bénéficié de biopsies préalables à leur prise en charge thérapeutique. Il s'agissait de biopsies tumorales chez 18 cas, réalisées par voie échocendoscopique et de biopsies scano-guidées de métastases hépatiques chez 2 cas. L'étude anatomopathologique de ces prélèvements a révélé la présence d'un ADK pancréatique chez 12 patients et s'est avérée non concluante dans les autres cas.

Concernant les cas de TKP, l'étude biochimique et cytologique du liquide obtenu par cytoponction tumorale échocendoscopique a permis de retrouver un liquide mucineux dans tous les cas et a objectivé la présence de cellules malignes chez 1 patient. Elle a permis, après analyse du liquide, d'évoquer le diagnostic de TIPMP dans 1 cas et de CM dans 1 cas également.

Enfin, aucun cas de TNEP n'avait de confirmation histopathologique pré-thérapeutique.

## V. Bilan pré-thérapeutique

### 1. Bilan de résécabilité

L'évaluation de la résécabilité tumorale a été réalisée sur la base des explorations radiologiques. La résécabilité tumorale a été jugée sur la présence ou non d'un envahissement loco-régionale, notamment vasculaire et de métastases à distance.

#### 1.1. Bilan d'extension

Le bilan d'extension reposait sur l'évaluation de l'extension tumorale loco-régionale et des métastases à distance.

- **Extension loco-régionale :**

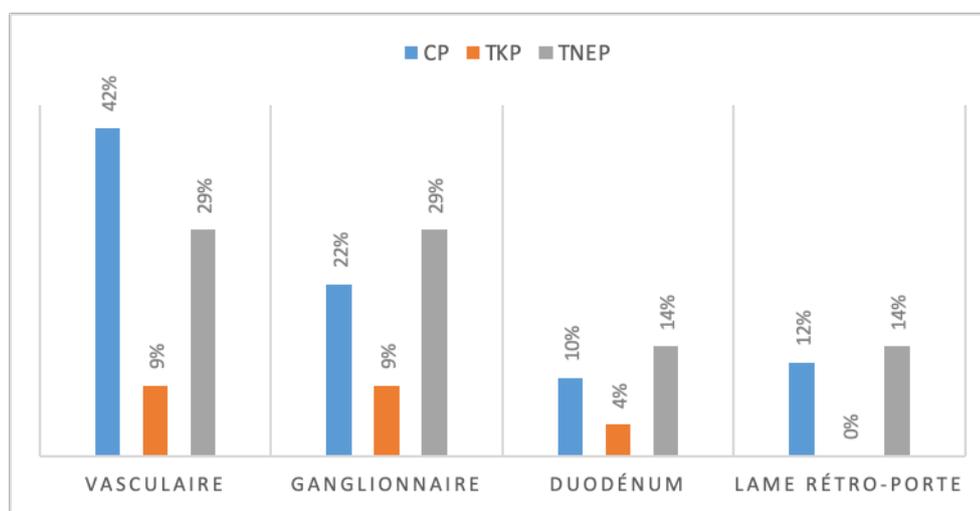
L'évaluation de l'extension tumorale loco-régionale a objectivé :

- Un envahissement vasculaire chez 36.1 % des cas de notre série,
- Une atteinte ganglionnaire régionale chez 20.1 % des cas,
- Un envahissement duodéal chez 9.7 % des cas,
- Un envahissement de la lame rétro porte chez 10.4 % des cas.

**Selon le type de tumeur :**

- Parmi les cas de CP, l'envahissement vasculaire et ganglionnaire ont été objectivés dans 42.1 % et 21.9 % des cas respectivement. Un envahissement duodéal a été retrouvé chez 10.5 % des cas et de la lame rétroporte dans 12.3 % des cas,
- Les cas de TKP présentaient un envahissement vasculaire chez 8.7 % des cas et ganglionnaire chez 8.7 % des cas également. Un envahissement duodéal a été objectivé chez 1 seul cas (4.3 %),

- Les cas de TNEP présentait un envahissement vasculaire chez 2 patients soit 28.6 % des cas, et une atteinte ganglionnaire chez 2 cas également. Un envahissement duodénal a été objectivé chez 1 cas (14.3 %) et de la lame retro porte chez 1 seul cas.



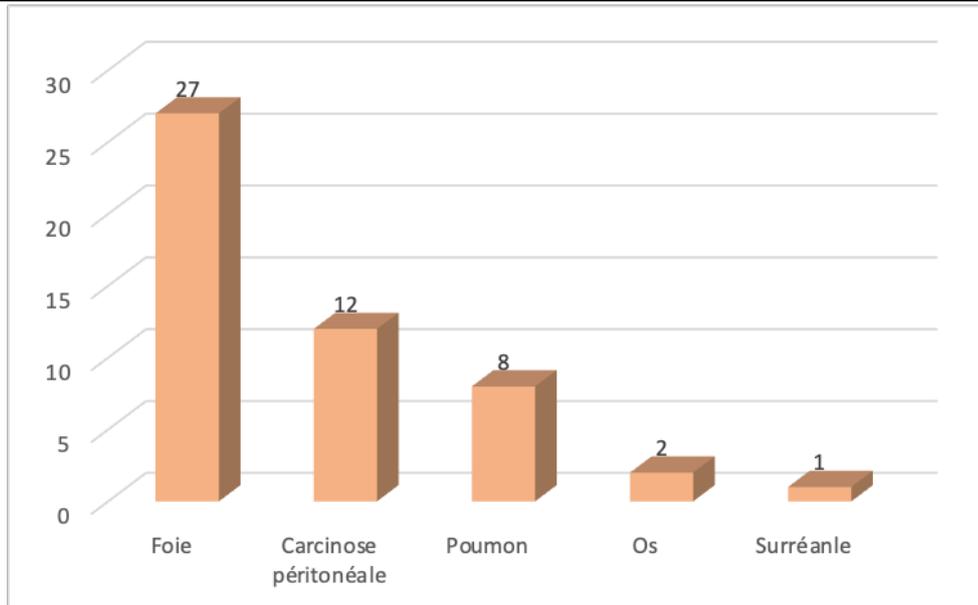
**Figure 43 : Répartition des cas selon le site d'extension loco-régionale et le type tumoral**

- **Métastases à distance :**

Dans notre série, les métastases mises en évidence par l'imagerie en coupe, notamment thoracique, étaient exclusivement présentes chez les cas de CP et de TNEP. En revanche, aucun cas de TKP ne présentait de métastases.

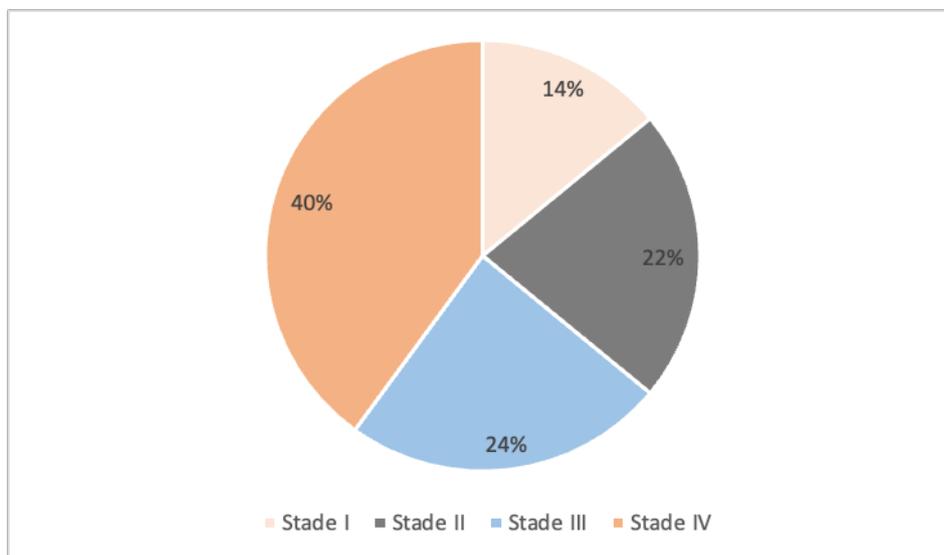
Parmi les cas de CP, 46 patients (41.2 %) étaient métastatiques. Par ailleurs, 1 seul cas de TNEP avait des métastases hépatiques.

Les localisations chez les cas de CP étaient hépatiques chez 27 cas (58.7 %), à type de carcinose péritonéale chez 12 cas (28.6 %), pulmonaires chez 8 cas (19 %), osseuses chez 2 cas (4.8 %) et surrénaliennes chez 1 seul cas (2.4 %).



**Figure 44 : Répartition des cas selon le site de métastases**

Au terme de cette évaluation, une stadification tumorale des cas de CP a été réalisée. Le stade I a été retrouvé dans 14 % des cas, le stade II dans 21.9 % des cas, le stade III dans 23.7 % et le stade IV dans 40.4 % des cas.



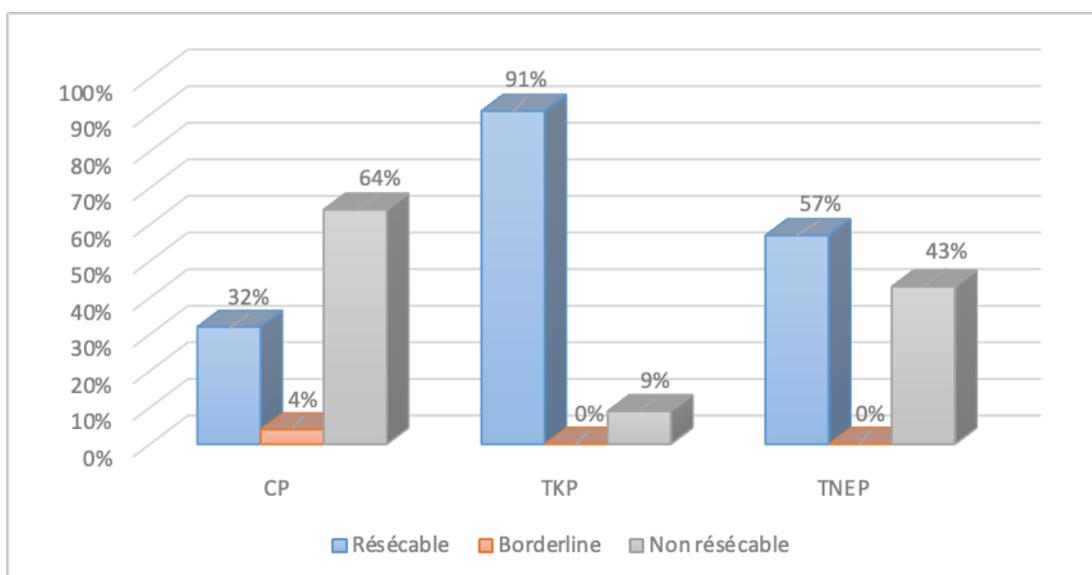
**Figure 45 : Répartition des cas de CP selon le stade tumoral**

## 1.2. Résécabilité tumorale

Nous avons scindé nos tumeurs en trois groupes : Résécables, à la limite de la résécabilité (Borderline) et non résécables incluant les tumeurs localement avancées et métastatiques.

Selon le type de tumeur :

- CP : La tumeur a été jugé résécable d'emblée chez 36 cas (31.6 %), à la limite de la résécabilité (Borderline) chez 5 cas (4.4 %) et non résécable d'emblée chez 73 cas ( 64 %),
- TKP : La tumeur a été jugé résécable chez 21 cas (91.3%) et non résécable chez 2 cas (8.7 %),
- TNEP : 4 cas (57.1 %) étaient résécables et 3 (42.9 %) non résécables.



**Figure 46 : Répartition des cas selon le type de tumeur et la résécabilité tumorale**

## **2. Bilan d'opérabilité**

Le bilan d'opérabilité avait pour but d'apprécier la faisabilité de l'intervention chirurgicale prévue en fonction du terrain et reposait sur une l'évaluation de l'état général, nutritionnel et des comorbidités des patients.

Parmi les cas de CP, 5 ont été jugés comme non opérables en raison de leur âge avancé, leur mauvais état général et la présence de comorbidités contre indiquant l'anesthésie. En revanche, 1 seul patient porteur d'une TKP a été récusé en raison de son âge avancé, ses comorbidités, et des risques liés à la chirurgie devant l'absence d'éléments suffisants de malignité.

## **VI. Prise en charge thérapeutique**

La prise en charge des patients de notre étude était pluridisciplinaire. La stratégie a été établie en fonction du type tumoral présumé, de son caractère résécable ou non résécable et de l'opérabilité du malade.

Elle comprenait un volet médical, chirurgical, interventionnel et systémique (chimiothérapie).

### **1. Traitement médical**

Le traitement médical de nos patients comprenait trois volets, qui sont la prise en charge des complications, le traitement symptomatique et la correction des perturbations du bilan biologique.

#### **1.1. Traitement des complications**

- Les patients qui présentaient une angiocholite ont reçu une triple antibiothérapie, à base d'une céphalosporine de troisième génération associée à un aminoside et au métronidazole, ainsi que d'un traitement antalgique,

- Les cas de pancréatite ont bénéficié de la mise en place d'une sonde naso-gastrique avec arrêt d'alimentation, traitement antalgique et antiacide (IPP).

### **1.2. Traitement symptomatique**

Le traitement symptomatique comprenait :

- Une analgésie à base d'antalgiques de paliers 1 et 2, selon l'intensité de la douleur rapportée par le patient,
- Un traitement antihistaminique permettant de réduire l'intensité du prurit.

### **1.3. Correction des perturbations du bilan biologique**

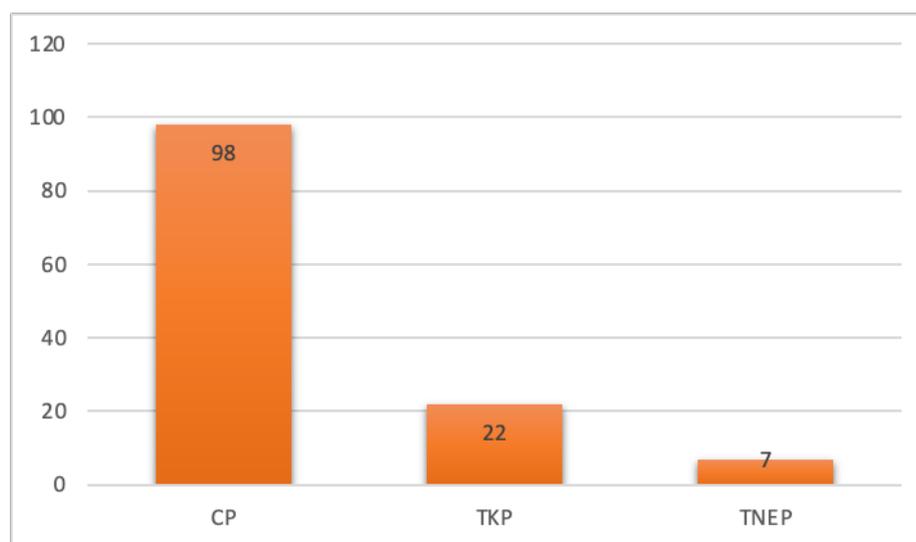
La correction des perturbations du bilan biologique comprenait :

- La transfusion en culots globulaires des patients anémiques avec un objectif transfusionnel supérieur à 10 g/dl d'hémoglobine,
- L'administration de vitamine K chez les patients avec un TP bas,
- La perfusion d'albumine chez les cas présentant une hypoalbuminémie.

Par ailleurs une héparinothérapie prophylactique a été administrée chez les cas opérés.

## **2. Traitement chirurgical**

Dans notre série, 127 patients (88.2 %) ont été opérés dont 98 cas de CP, 22 de TKP et 7 de TNEP.



**Figure 47 : Répartition des cas opérés selon le type de tumeur**

## **2.1. Chirurgie**

Le type d'intervention réalisé dépendait de la résecabilité tumorale ainsi que de sa localisation.

### **a. Tumeurs résécables**

Tous les patients opérables porteurs d'une tumeur résécable, soit 60 cas (41.7 %), ont bénéficié d'une intervention chirurgicale. Il s'agissait de 36 cas de CP, 20 de TKP et 4 de TNEP.

#### **o But :**

Le but de l'intervention chirurgicale chez les patients jugés résécables était l'exérèse tumorale avec obtention de marges de résection saines (R0).

#### **o Voie d'abord :**

Tous nos patients ont bénéficié d'une laparotomie. Aucune laparoscopie n'a été réalisée. L'abord chirurgical a été effectué par voie bi-sous-costale dans 56.7 % des cas et par laparotomie médiane dans 43.3 %.

#### **o Exploration :**

L'exploration chirurgicale chez ce groupe de patients a retrouvé :

- Une tumeur fixe chez 5 patients dont 4 cas de CP et 1 de TKP,
- Un envahissement vasculaire chez 6 cas dont 4 de CP et 2 de TKP,
- Des lésions hépatiques chez 3 cas de CP.

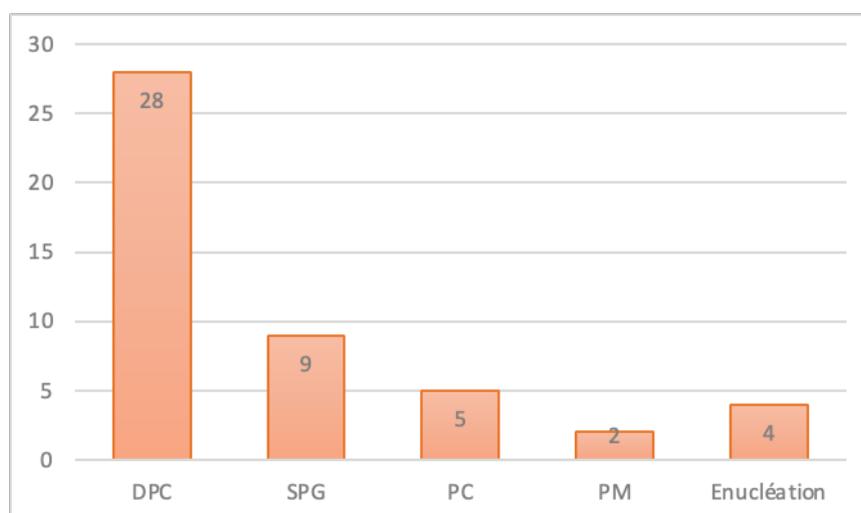
L'examen extemporané a objectivé une atteinte ganglionnaire maligne chez 3 cas, dont 2 de CP et 1 de TKP.

Au terme de l'exploration, 12 tumeurs ont été reclassées comme non résécables, dont 8 cas de CP et 4 de TKP (leur prise en charge sera traitée dans la partie des tumeurs non résécables).

#### **o Type d'intervention :**

Les patients jugés résécables après exploration chirurgicale ont bénéficié des interventions suivantes :

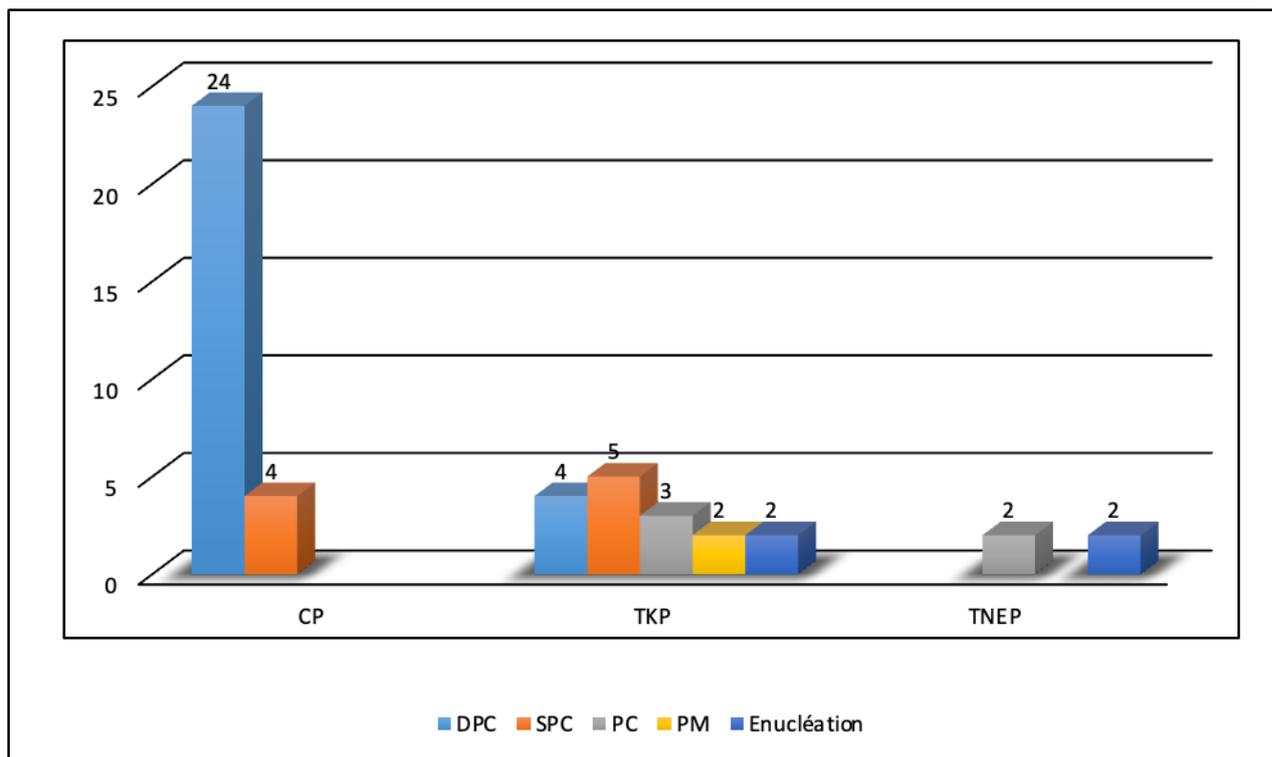
- Une duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) chez 28 cas,
- Une spléno pancréatectomie caudale (SPC) chez 9 cas,
- Une pancréatectomie caudale (PC) chez 5 cas,
- Une pancréatectomie médiane (PM) chez 2 cas,
- Une énucléation chez 4 cas.



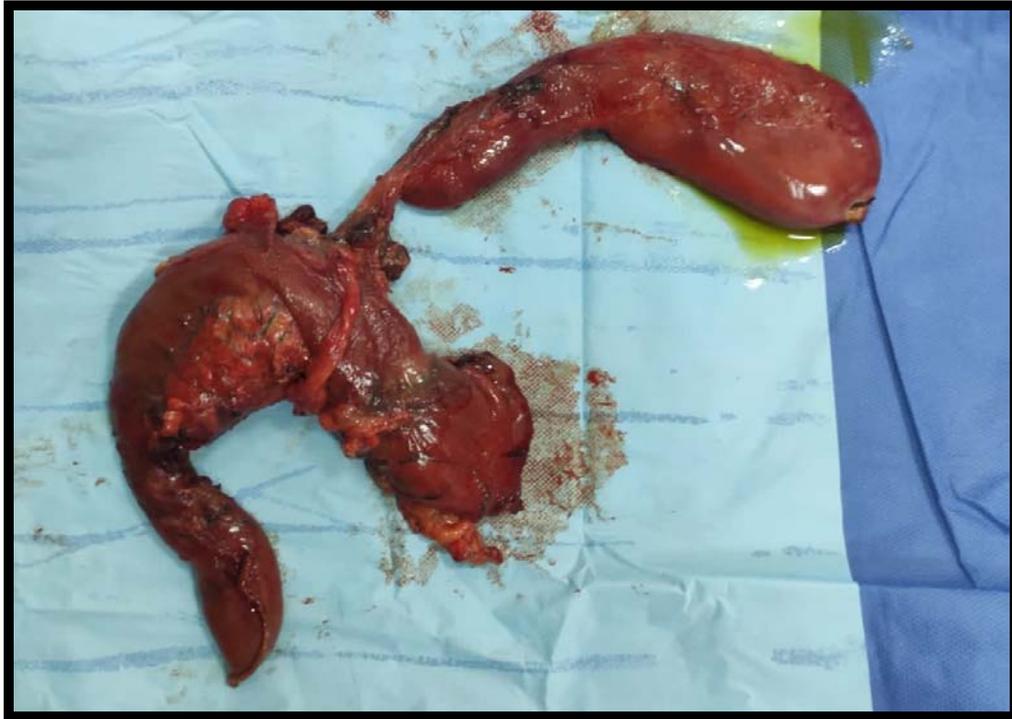
**Figure 48 : Répartition des cas selon le type d'intervention d'exérèse**

Selon le type de tumeur :

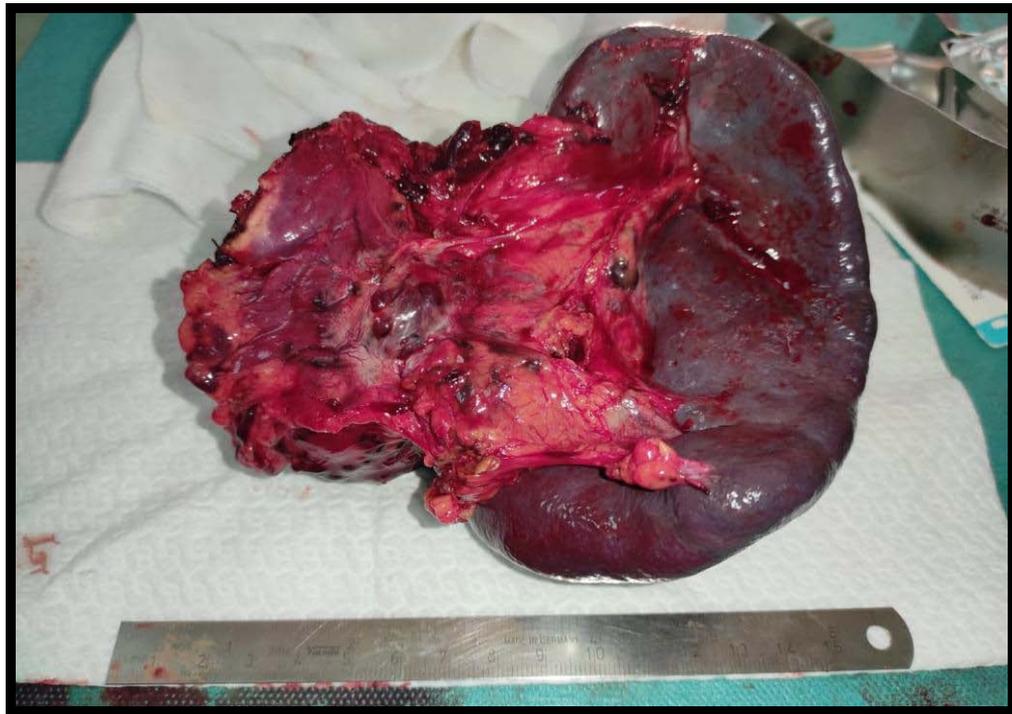
- La résection tumorale a été réalisée chez 28 cas de CP (24.6 %). Le geste opératoire consistait en une DPC chez 24 cas (85.7 %) et une SPC chez 4 cas (14.3 %).
- Les cas de TKP réséqués, soit 16 patients (69.6 %), ont bénéficié d'une DPC chez 4 cas (25%), d'une PC chez 8 cas (50%) dont 5 SPC, d'une PM chez 2 cas (12.5 %) et d'une énucléation chez 2 cas (12.5 %).
- Parmi les cas de TNEP, 4 (57.1 %) ont bénéficié d'une résection radicale dont 2 PC et 2 énucléations.



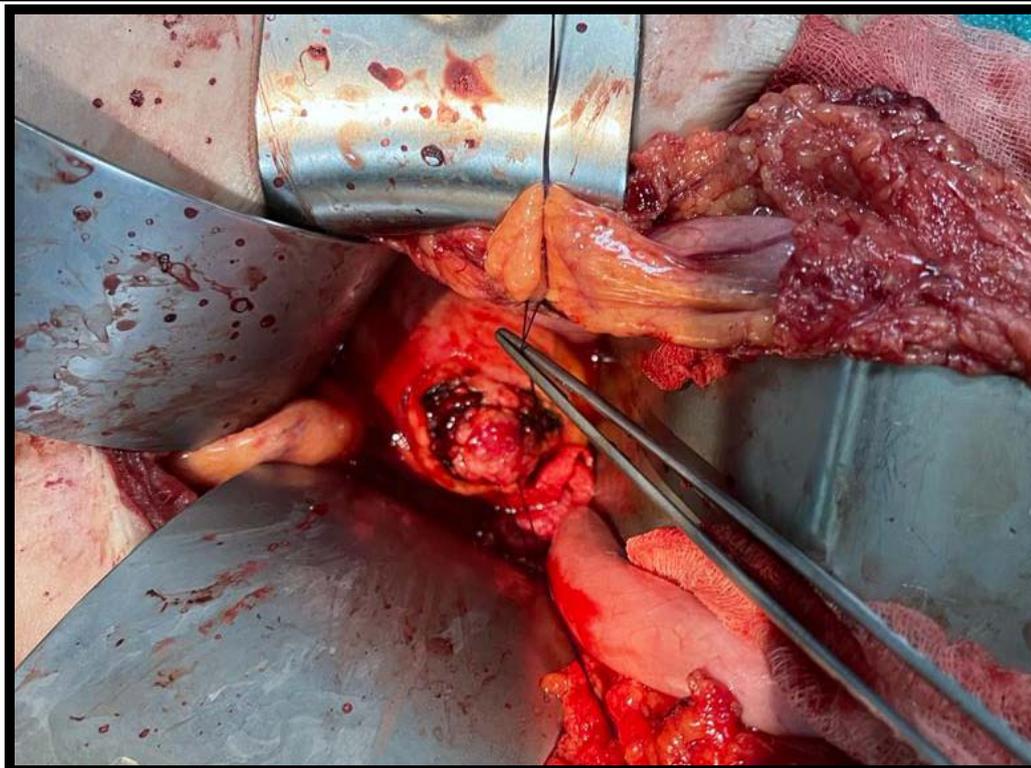
**Figure 49: Répartition des cas selon le type tumoral et le type de résection**



**Figure 50 : Image d'une pièce opératoire de DPC pour cancer de la tête du pancréas, prise au bloc opératoire de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi au CHU Mohammed VI de Marrakech**



**Figure 51 : Image d'une pièce opératoire de SPC pour tumeur kystique de la queue du pancréas, prise au bloc opératoire de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi au CHU Mohammed VI de Marrakech**



**Figure 52 : Vue per-opératoire d'une énucléation pour un insulinome, prise au bloc opératoire de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi au CHU Mohammed VI de Marrakech**

**b. Tumeurs à la limite de la résecabilité (Borderline)**

Les patients porteurs d'une tumeur borderline, soit 5 cas, ont bénéficié d'une réévaluation de la résecabilité tumorale après traitement néoadjuvant. Parmi ces patients, 2 ont été reclassés comme résecables et 3 non résecables (leur la prise en charge sera traitée dans le volet des tumeurs non résecables).

Les 2 cas résecables ont bénéficié des interventions suivantes :

- Un cas a bénéficié dans un premier temps d'une dérivation biliaire puis d'une DPC ayant fait suite au traitement néoadjuvant,
- Le second a bénéficié d'une DPC.

**c. Tumeurs non résecables**

Parmi les patients porteurs d'une tumeur non résecable, 77 cas ont été opérés. Ce groupe de patients inclut ceux porteurs d'une tumeur non résecable d'emblée opérés, soit 64 cas, ainsi

que les patients dont la tumeur a été reconsidérée non résécable après exploration chirurgicale, soit 12 cas et après chimiothérapie néoadjuvante, dont 1 cas a été opéré.

○ **But :**

Le but de la chirurgie chez ce groupe de patients était de pallier aux symptômes d'obstruction occasionnés par la tumeur notamment l'obstruction biliaire et digestive.

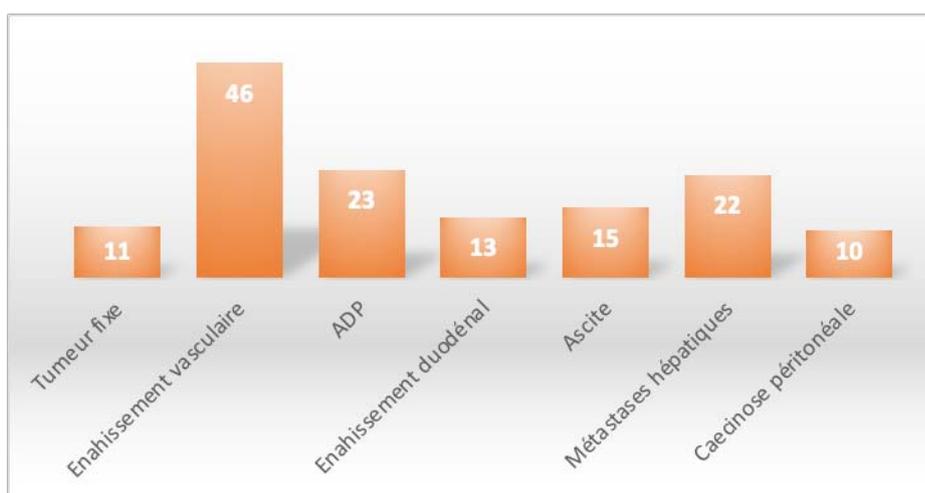
○ **Voie d'abord :**

Tous les patients ont bénéficié d'une laparotomie. L'abord chirurgical a été effectué par voie sous costale droite dans 77.9 % des cas.

○ **Exploration :**

L'exploration chirurgicale a retrouvé :

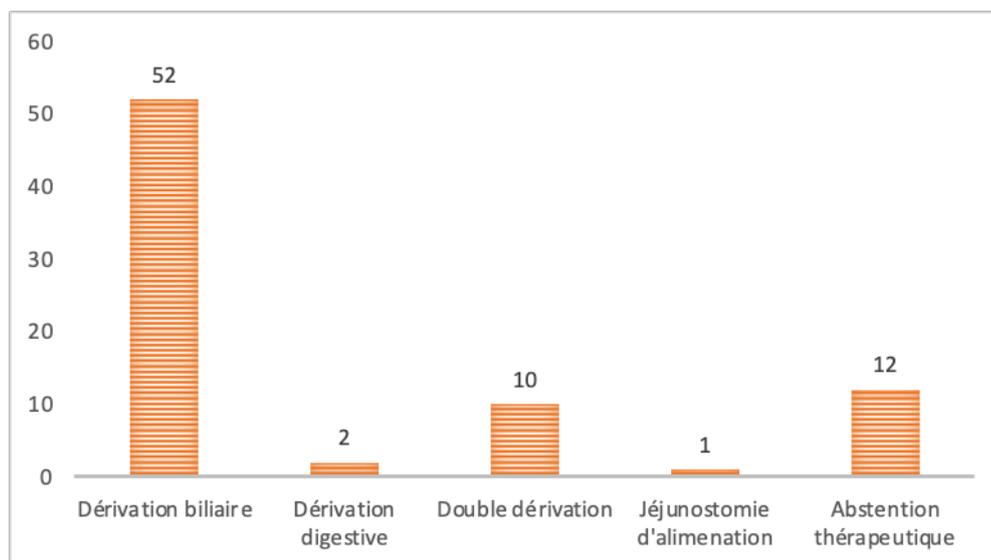
- Une tumeur fixe chez 11 cas,
- Un envahissement vasculaire chez 46 cas,
- Des ADP loco-régionales chez 23 cas,
- Un envahissement duodénal chez 13 cas,
- Une ascite chez 15 cas,
- Des lésions hépatiques chez 22 cas,
- Une carcinose péritonéale chez 10 cas.



**Figure 53 : Répartition des cas selon les résultats de l'exploration chirurgicale**

○ **Intervention chirurgicale :**

Le geste chirurgical effectué a consisté en une dérivation biliaire chez 52 cas, une dérivation digestive chez 2 cas, une double dérivation chez 10 cas, une jéjunostomie d'alimentation chez 1 cas. Une abstention thérapeutique a été décidée chez 12 cas.



**Figure 54 : Répartition des cas non résécables selon le type d'intervention**

Selon le type de tumeur :

- Les cas de CP ont bénéficié d'une intervention à visée palliative dans 57 cas (50 %). Il s'agissait d'une dérivation biliaire chez 46 cas (80.7 %), d'une double dérivation chez 9 cas (15.8 %), d'une dérivation digestive chez 1 cas, d'une jéjunostomie d'alimentation chez 1 cas. Une abstention thérapeutique a été décidée chez 11 cas,
- Parmi les cas de TKP, 4 (17.4 %) ont bénéficié d'une opération palliative dont 3 dériva-tions biliaires et une double dérivation bilio-digestive. Une abstention thérapeutique a été décidée chez 2 patients,
- Les patients porteurs d'une TNEP ont bénéficié dans 3 cas (42.8 %) d'une intervention palliative, dont une dérivation biliaire chez 2 patients et digestive chez 1 patient.

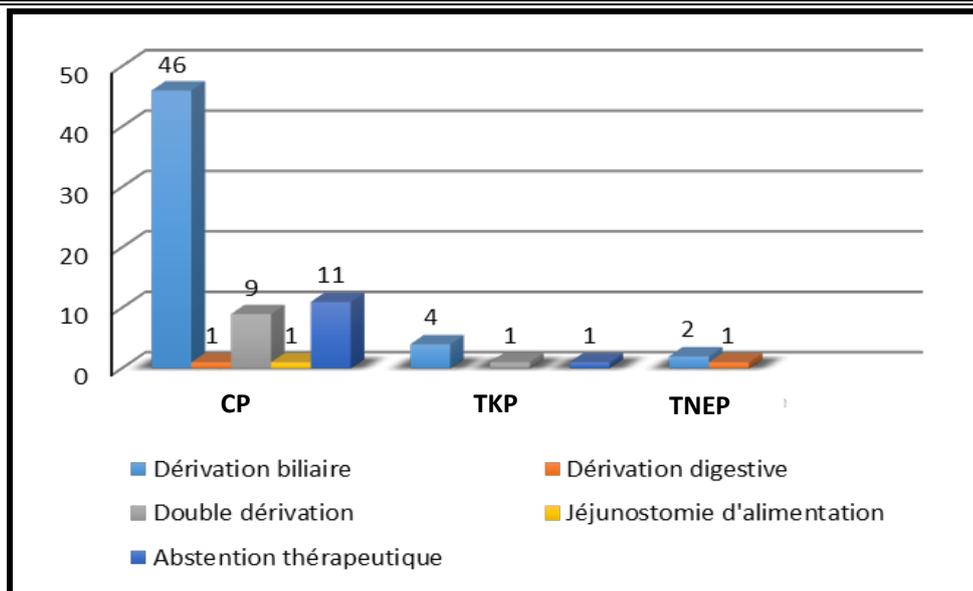


Figure 55 : Répartition des cas selon le type de tumeur et type d'intervention palliative

## 2.2. Suites opératoires

### a. Mortalité

La mortalité opératoire, soit le pourcentage de décès survenus dans les 30 jours suivant le geste, était de 6.3 % (8 patients).

### b. Morbidité

Parmi les patients opérés, 32 cas, soit 25.2 %, ont présenté des complications post-opératoires (Tableau 8).

Tableau IX : Répartition des complications post-opératoires

Complications	Effectif
Gastroparésie	11
Fistule pancréatique	5
Hémorragie	2
Éviscération	3
Infection de la paroi	3
Péritonite	1
Pancréatite	1
Infection respiratoire	1
Infection urinaire	2
Thrombophlébite	2
Insuffisance rénale	1

**c. Durée d'hospitalisation**

La durée d'hospitalisation s'étendait de 4 à 30 jours avec une moyenne de 12 jours.

**Tableau X: Durée d'hospitalisation selon le type de tumeur**

Type tumoral	CP	TKP	TNEP
Durée d'hospitalisation	6-27 jours	6-30 jours	4-21 jours
Durée moyenne	12.6 jours	10.2 jours	7 jours

**3. Traitement interventionnel**

Dans notre série, 9 cas de CP porteurs d'une tumeur non résécable ont bénéficié d'un traitement interventionnel.

La mise en place d'une endoprothèse biliaire a été réalisée chez 7 cas (6.1 %) par CPRE et un drainage biliaire externe radiologique a été effectué chez 2 cas.

**4. Chimiothérapie**

Dans notre série, 35 cas de CP (30.7 %) ont bénéficié d'une chimiothérapie. Il s'agissait d'une chimiothérapie néoadjuvante chez 5 cas de tumeurs borderline, adjuvante chez 10 cas de cancers réséqués et palliative chez 20 cas de cancers non résécables. Par ailleurs, une chimiothérapie a été administrée chez 12 cas de TKP (52.2 %) et 2 cas de TNEP (28.6 %).

**a. Chimiothérapie néoadjuvante**

Dans notre série, les 5 cas de CP jugés à la limite de la résécabilité ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Au terme de l'évaluation ayant suivi le protocole, 2 cas ont été reclassés comme résécables et 3 non résécables.

**b. Chimiothérapie adjuvante**

Parmi les patients porteurs d'une tumeur résécable ayant bénéficié d'un geste chirurgical d'exérèse, 16 ont reçu d'une chimiothérapie adjuvante, dont 10 cas de CP et 6 de TKP.

Les 2 cas de tumeurs borderline reclassées résécables ont également bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante suite à la chirurgie.

**c. Chimiothérapie palliative**

Une chimiothérapie palliative ayant pour but d'améliorer la qualité de vie et allonger la survie a été proposée chez les patients dont la tumeur n'était pas résécable, relevant d'un traitement palliatif. Parmi ces patients, 28 cas en ont bénéficié, dont 20 cas de CP, 6 de TKP et 2 cas de TNEP.

## **VII. Étude anatomopathologique**

### **1. Méthode de prélèvement**

L'étude anatomopathologique des biopsies, réalisées au cours des interventions chirurgicales et des pièces opératoires, a permis de poser le diagnostic de certitude et de déterminer le type histologique, la nature et le degré de différenciation tumorale.

Les biopsies étaient à l'origine de 60.6 % des prélèvements analysés. En revanche, l'étude anatomopathologique a été réalisée sur pièce opératoire dans 50 cas (39.4 %).



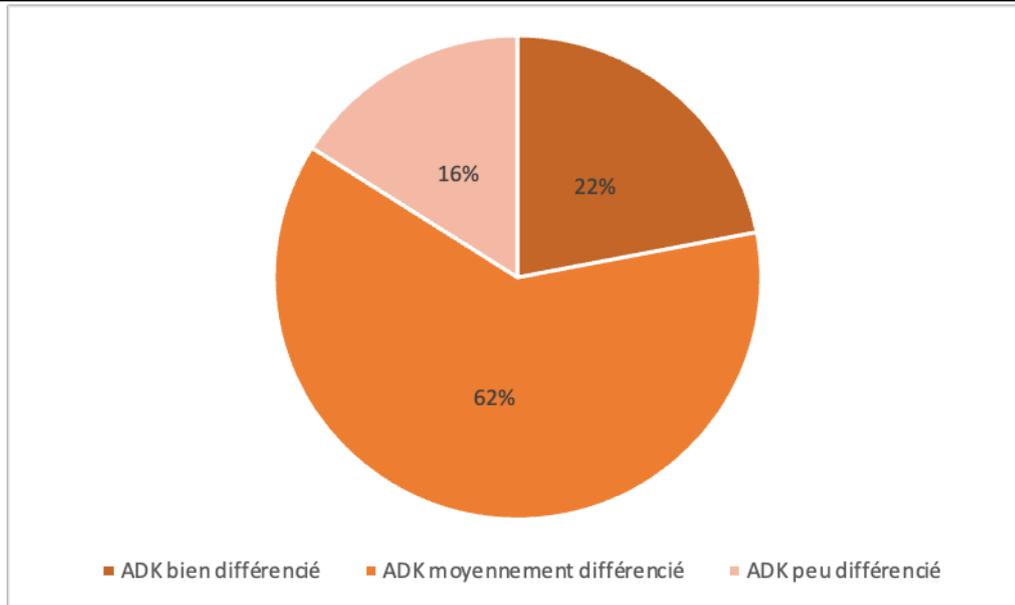
**Figure 56 : Pièce de résection pancréatique (SPC) pour une tumeur de la queue du pancréas**

## **2. Types histologiques**

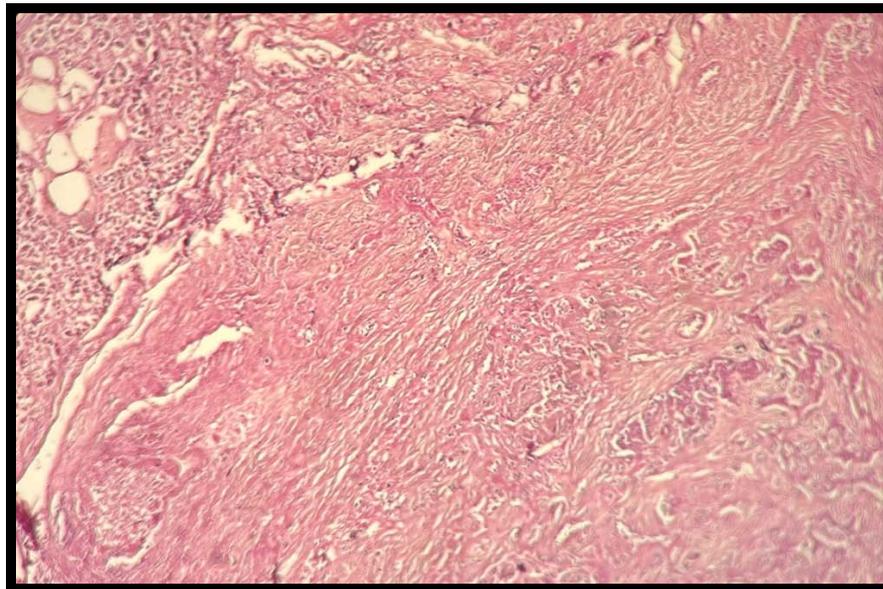
### **2.1. CP**

Les cas de CP correspondaient à des ADK canauxiers dans 95.9 % des cas. Un carcinome indifférencié a été identifié chez 2 patients, un carcinome à cellules acineuses dans 1 seul cas et un cas de sarcome a également été trouvé.

Les ADK canauxiers étaient répartis en adénocarcinomes moyennement différenciés, bien différenciés et peu différenciés, représentant respectivement 62 %, 22 % et 16% des cas.



**Figure 57 : Répartition des cas d'ADK selon la différenciation**



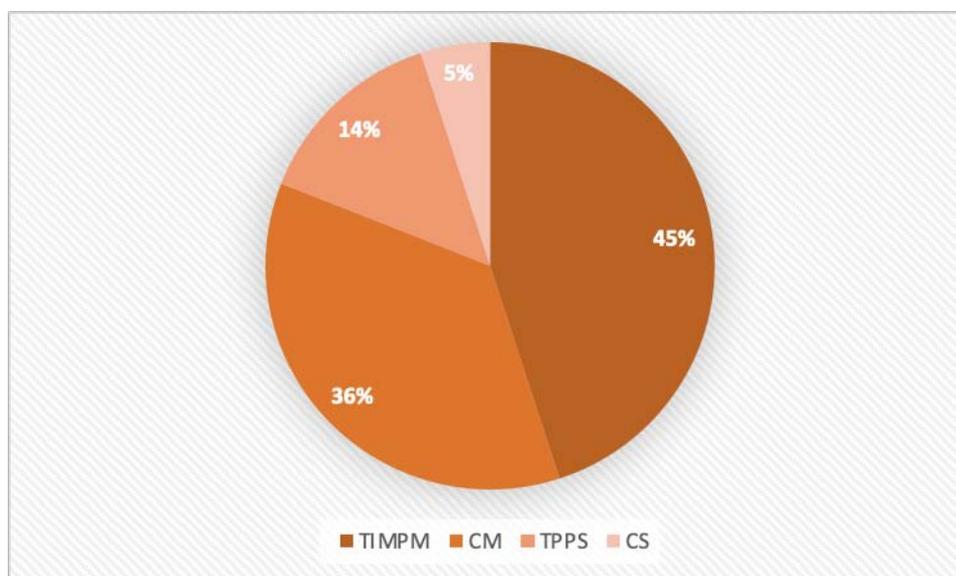
**Figure 58 : Coupe histologique d'un ADK peu différencié et infiltrant (service d'anatomopathologie du CHU Mohammed VI de Marrakech)**

## 2.2. TKP

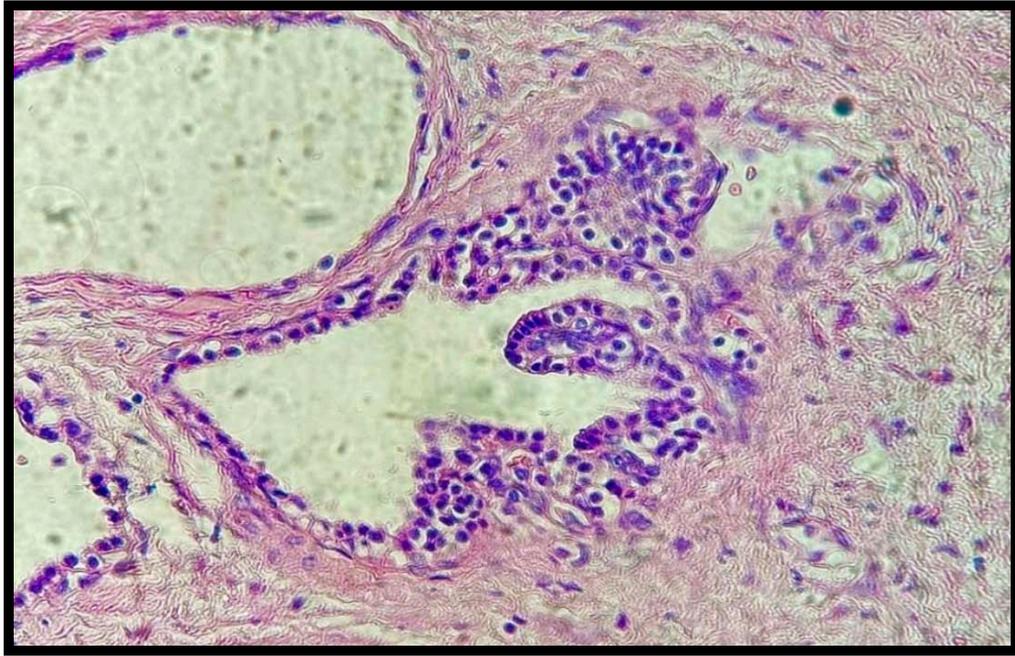
L'étude anatomopathologique post opératoire des TKP a retrouvé 10 TIPMP (45.5 %), 8 CM (36.4 %), 3 TPPS (13.6 %) et 1 CS (4.5 %).

### Selon le type de TKP :

- Parmi les 10 TIPMP retrouvées, 7 étaient dégénérées (70%), 2 étaient bénignes et 1 était considérée comme borderline avec une dysplasie de bas grade,
- Concernant les CM, 50 % des tumeurs étaient bénignes tandis que l'autre moitié correspondait à des Cystadé nocardinomes.
- Parmi les 3 TPPS, 2 étaient bénignes et 1 maligne,
- Le seul cas de CS retrouvé était bénin.



**Figure 59 : Répartition des cas de TKP selon le type histologique**



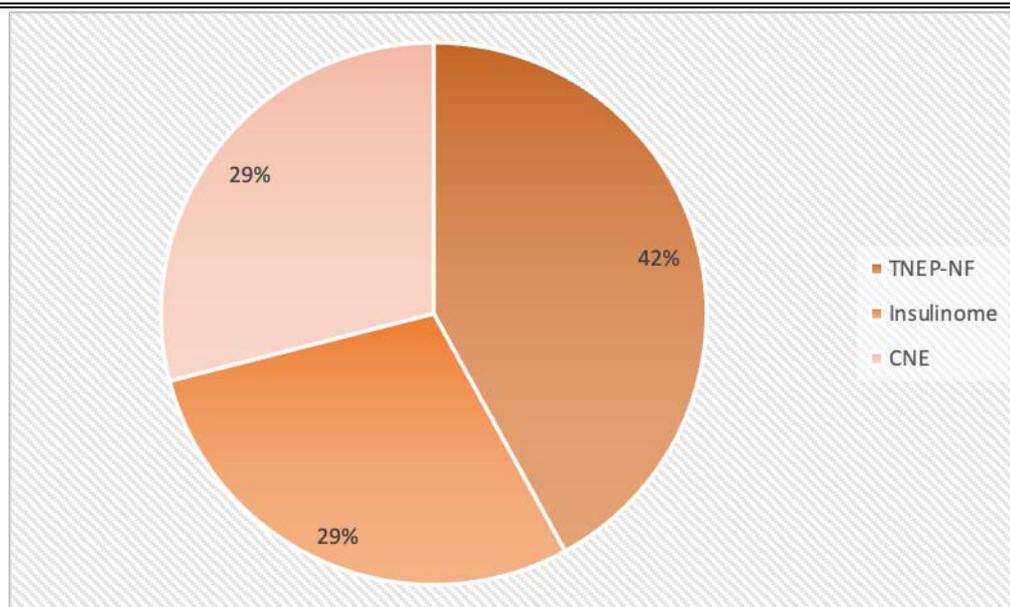
**Figure 60 : Coupe histologique d'une TIPMP (service d'anatomopathologie du CHU Mohammed VI de Marrakech)**

### **2.3. TNEP**

Les TNEP étaient au nombre de 7, constituées de 3 TNEP-NF (42.8 %), 2 insulinomes (28.6 %) et 2 CNE (28.6 %).

**Selon le type de tumeur :**

- Les TNEP-NF étaient bien différenciées dont 2 de grade intermédiaire G2 et 1 de bas grade G1,
- Les insulinomes étaient bien différenciés de grade intermédiaire G2,
- Les 2 cas de CNE étaient peu différenciés de haut grade G3.



**Figure 61 : Répartition des cas de TNEP selon le type histologique**

### **VIII. Suivi post-thérapeutique**

Les suites à long terme de nos patients étaient difficiles à évaluer dans notre contexte, par manque de suivi régulier.

Les cas de CP pris en charge au sein du service ont été adressés, après leur sortie, en oncologie. Parmi ces patients, 30 ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante ou palliative.

Parmi les cas de TKP, 12 patients avaient une évolution favorable (52.2 %), dont 3 sont actuellement suivis en oncologie, bénéficiant de séances de chimiothérapie. Par ailleurs, 2 patients ont présenté une récurrence tumorale sur un scanner de contrôle (8.7 %), 4 patients sont décédés (17.4 %) et 5 ont été perdus de vue (21.7 %).

Chez les cas de TNEP, les 2 patients porteurs d'un insulinome ont présenté une évolution favorable avec un suivi en endocrinologie, les 2 cas de CNE ont bénéficié de séances de chimiothérapie au service d'oncologie, dont 1 a développé des métastases hépatiques par la suite, et 3 cas ont été perdus de vue.

---

## **DISCUSSION**

---

## I. Classification

La 5<sup>ème</sup> édition de la classification OMS des tumeurs de l'appareil digestif [1] reflète des progrès importants dans la compréhension de ces néoplasmes. Pour la première fois, certains types de tumeurs sont autant définis par leur phénotype moléculaire que par leurs caractéristiques histologiques. Toutefois, dans la plupart des cas, la classification histopathologique reste le gold standard pour le diagnostic.

Selon cette classification, les néoplasmes pancréatiques sont répartis sur la base des lignes de différenciation cellulaire (canales, acineuse, neuroendocrinienne ou autre) qu'ils présentent, ainsi que sur leur configuration brute (solide, kystique ou intra canalaire).

Près de 90 % des tumeurs pancréatiques chez les adultes sont des ADK canauxiers invasifs ou des sous-types apparentés, au point que le terme « cancer du pancréas » soit utilisé comme synonyme d'ADK canalaire. Les TKP et intra canauxiers représentent 4 à 5 %, les TNEP de 3 à 4 % et le carcinome à cellules acineuses et d'autres entités rares constituent les 2 à 3 % restants. Un changement important dans cette édition concerne les néoplasmes neuroendocriniens (NEN).

Suite à la classification de l'OMS pour les NEN, publiée en 2018, cette nouvelle édition sépare nettement les néoplasmes bien différenciés (tumeurs neuroendocrines [TNE]) des néoplasmes peu différenciés (carcinomes neuroendocriniens [CNE]) et reconnaît en outre que les TNE peuvent être séparées en TNE de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade sur la base des paramètres proposés pour les NEN gastro-entéro-pancréatiques par la Société européenne des tumeurs neuroendocrines (ENETS). Pour la première fois dans ce volume, des sections détaillées sur chaque sous-type de TNEP-F et TNEP-NF sont incluses. Le nouveau concept de néoplasmes mixtes neuroendocriniens-non neuroendocriniens (MiNEN) a également été avancé, remplaçant le terme précédent « carcinome adéno-neuroendocrinien mixte ».

Dans notre série, nous avons réparti les cas recensés en cas de CP, de TKP et de TNEP, représentant les principales catégories de néoplasmes pancréatiques.

## II. Données épidémiologiques

### A. Cancer pancréatique (CP)

#### 1. Incidence

Le CP se place au 12ème rang des cancers diagnostiqués à l'échelle mondiale et au 5ème rang des cancers digestifs [19].

En 2020, 495 773 nouveaux cas ont été enregistrés dans le monde représentant 2,6 % de tous les cancers[20].

Son incidence varie considérablement d'un pays à l'autre et continue d'augmenter.

L'incidence la plus élevée était enregistrée en Amérique du Nord (8 pour 100 000 habitants), en Europe (7,8 pour 100 000 habitants) et en Océanie (6,6 pour 100 000 habitants) [20].

En revanche, les taux les plus bas étaient observés en Afrique , avec une incidence estimée à 2,3 pour 100 000 habitants et en Asie [19].

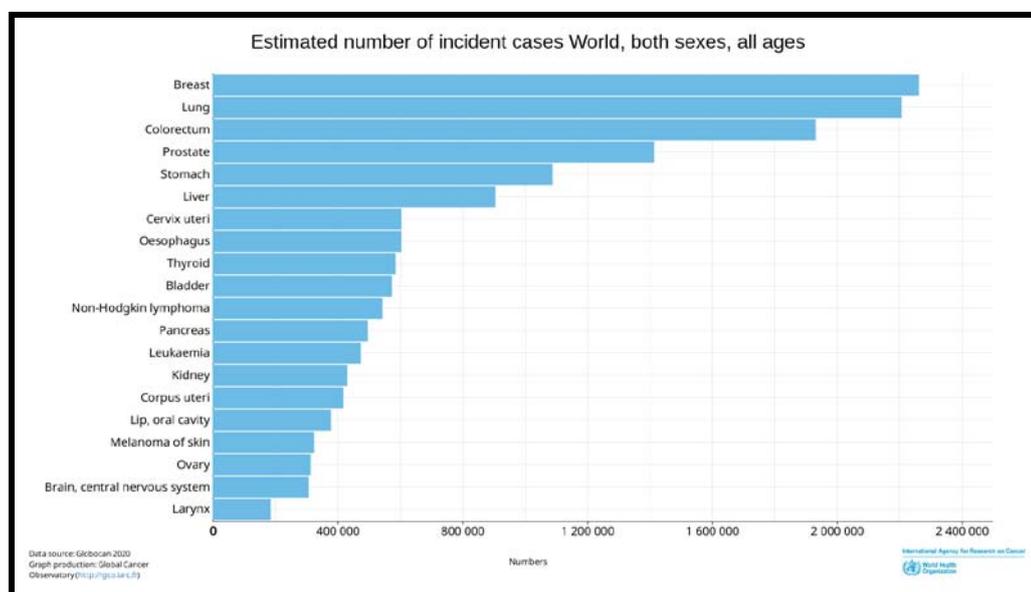
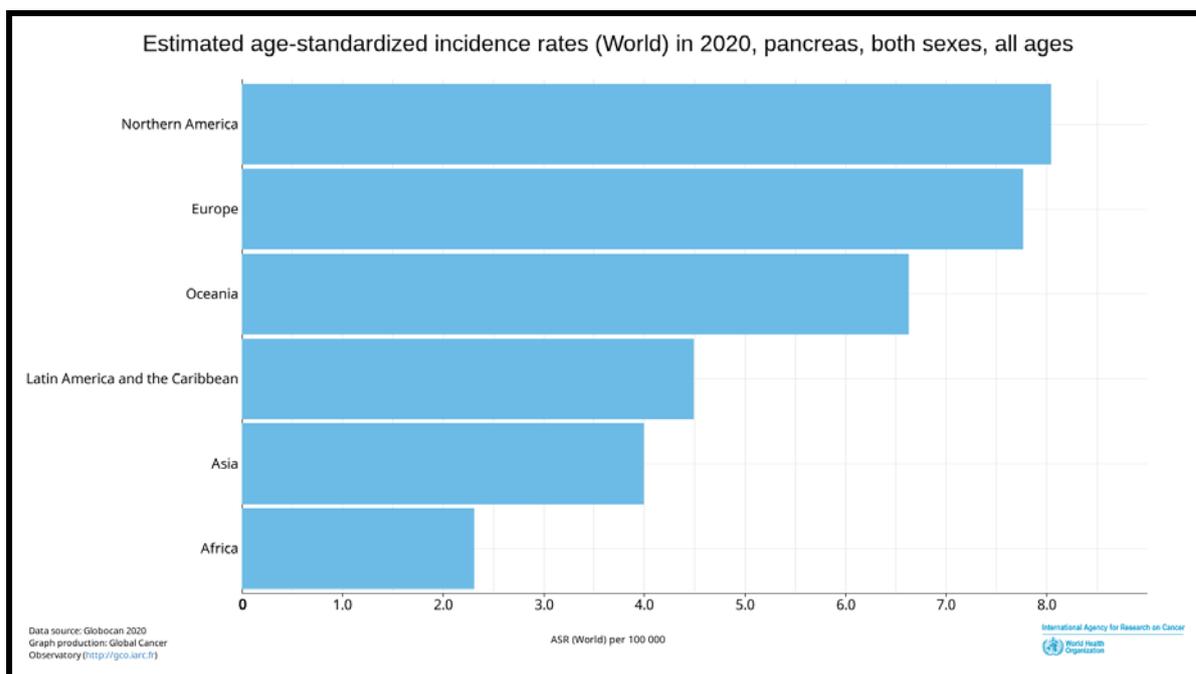


Figure 62 : Nombre de cas incidents de cancers estimés dans le monde [19]



**Figure 63 : Incidence estimée du cancer du pancréas selon les continents chez les deux sexes [19]**

Au Maroc, selon le registre des cancers de Rabat et de Casablanca, il existe une tendance globale à l'augmentation du nombre de cas de CP diagnostiqués.

A Rabat [21], il se place au 3ème rang des cancers digestifs chez les deux sexes, avec une incidence de 3.3 chez l'homme et de 2 chez la femme, tandis qu'à Casablanca [22] il se situe au 4ème rang, avec une incidence de 1.8 chez l'homme et 1.2 chez la femme.

L'incidence du CP au Maroc se rapproche de celle des pays du Maghreb notamment en Algérie [23], mais reste plus faible que celle observée en Amérique et en Europe.

Dans notre étude, 114 cas de CP ont été recensés sur la période de 6 ans s'étendant de Janvier 2016 à Décembre 2021, avec une moyenne de 19 cas par an.

Nous avons noté un accroissement annuel du nombre global de tumeurs pancréatique prises en charge au service, excepté durant la pandémie de la COVID. Cette diminution des cas pourrait être expliquée par la baisse des hospitalisations à ce moment-là.

## **2. Age**

Le CP est une maladie survenant principalement chez les sujets âgés. Il est rare au cours des trois premières décennies de vie, au-delà desquelles son incidence augmente de façon exponentielle, atteignant un pic au cours des 7<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> décennies.

L'âge de survenance, ainsi que le pic d'incidence, varient d'un pays à l'autre.

Aux Etats-Unis, la majorité des patients atteints de CP sont diagnostiqués entre l'âge de 40 et 80 ans, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 71 ans et un pic au cours de la 7<sup>ème</sup> décennie, alors qu'en Inde il survient au cours de la 6<sup>ème</sup> décennie [24].

Au Royaume uni, 47 % des nouveaux cas de cancer du pancréas sont diagnostiqués chez les personnes âgées de plus de 75 ans, avec un pic d'incidence entre 85 et 89 ans, soit à la 8<sup>ème</sup> décennie [25].

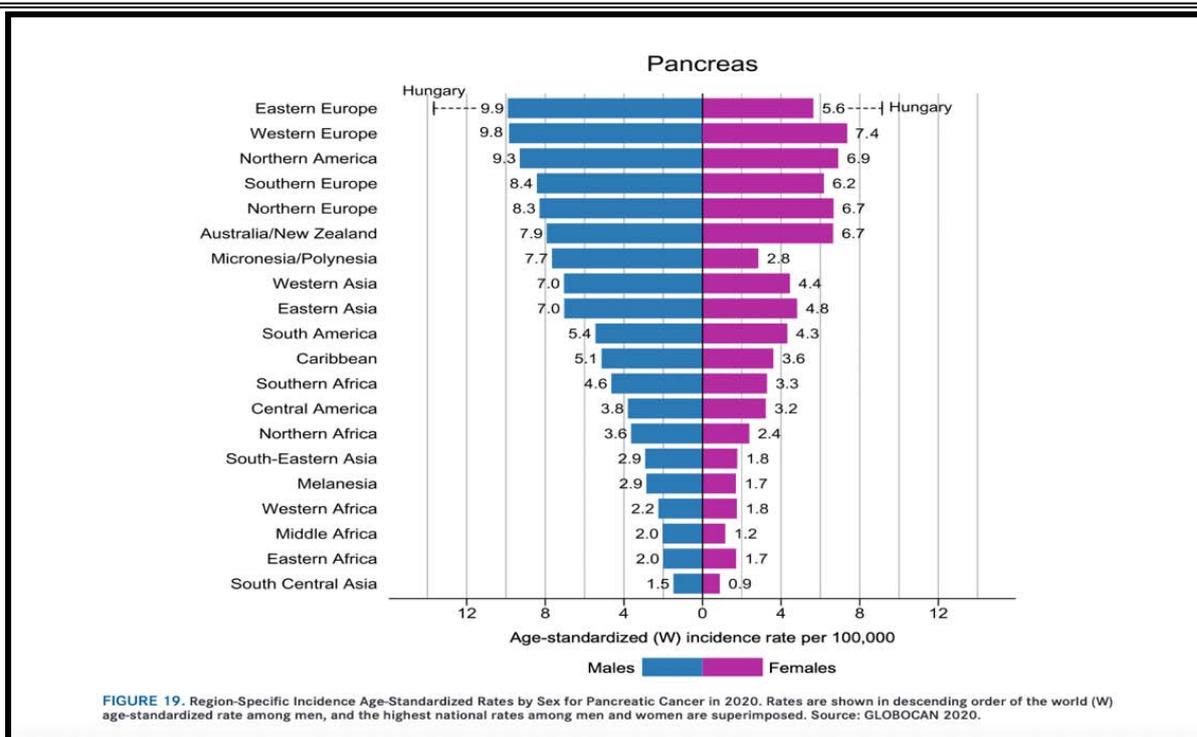
Au Maroc, selon de le registre national des cancers de Rabat, l'âge moyen de survenue du CP est de 65 ans [21].

Dans notre étude, l'âge représente probablement un facteur de risque de CP, étant donné que 58.8 % des patients étaient âgés de plus de 60 ans, avec une moyenne d'âge de 61.8 ans et un pic observé à la 6<sup>ème</sup> décennie.

## **3. Sexe**

Le CP est plus fréquemment observé chez les hommes que chez les femmes.

En 2020, parmi les 495 773 cas enregistrés dans le monde, 262 865 étaient de sexe masculin et 232 908 de sexe féminin [20].



**Figure 64 : Incidence du CP dans le monde selon le sexe [20]**

Au Maroc également, il existe une nette prédominance masculine en ce qui concerne le CP.

Dans notre étude, 61.4 % des cas diagnostiqués de CP étaient de sexe masculin avec un sexe ratio de 1.59 se rapprochant de ceux rapportés dans la littérature.

**Tableau XI : Comparaison du sexe ratio des cas de CP entre les pays**

Pays	Sexe ratio
USA [19]	1.11
Chine [19]	1.28
Espagne [19]	1.08
Algérie (Alger) [23]	1.42
Maroc (Rabat) [21]	1.65
Maroc (Casablanca) [22]	1.37
Notre série	1.59

L'incidence du CP plus faible chez les femmes que chez les hommes semble plus accentuée dans les pays développés. Cette prédominance masculine peut être expliquée par divers facteurs notamment environnementaux.

Sadr-Azodi et al [26] ont confirmé dans une étude de cohorte jumelée que la prévalence du CP pourrait être réduite de 23 % chez les femmes ayant bénéficié d'une hormonothérapie ménopausique, comparativement aux femmes ne l'ayant pas reçue.

Cependant, une revue de plusieurs études a conclu que les facteurs reproductifs n'étaient pas associés au développement du CP chez les femmes.

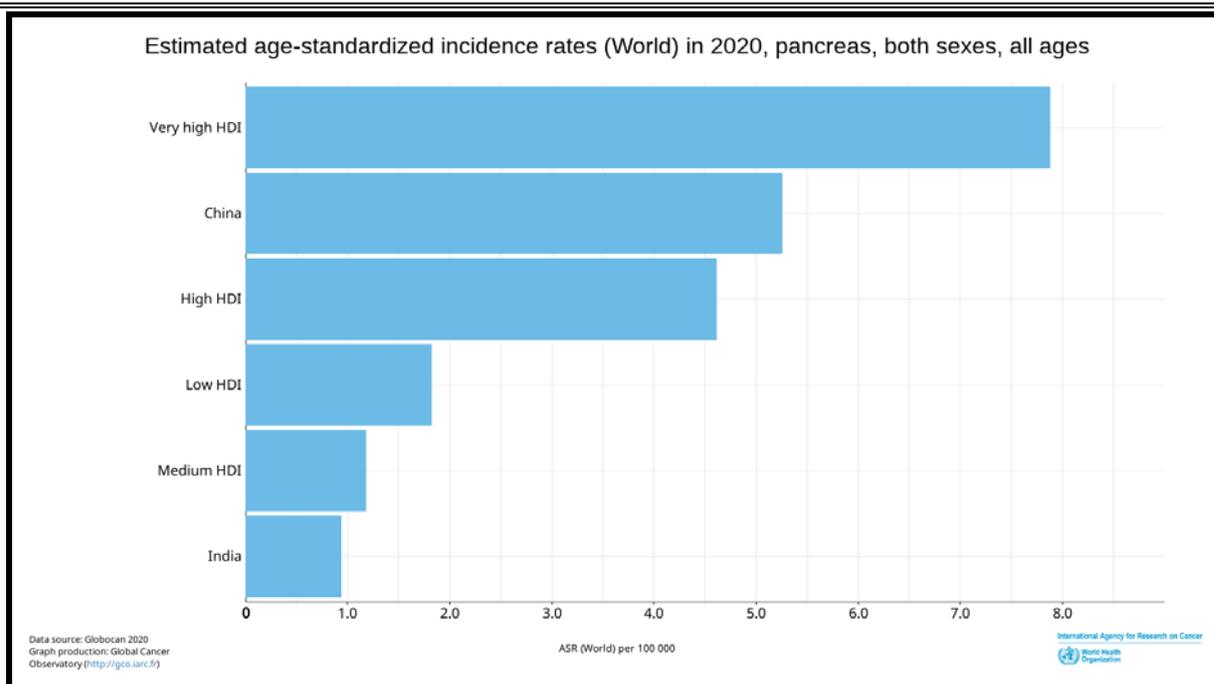
Ceci suggère que les différences des taux de CP entre les deux sexes pourraient être dues à des facteurs environnementaux comme le tabagisme, bien qu'il soit possible qu'il y ait des facteurs génétiques non encore découverts qui influencent l'incidence et la mortalité du CP entre les hommes et les femmes [27].

#### **4. Niveau socio-économique**

Il a été démontré que le CP était plus fréquent dans les pays développés (HDI), notamment les pays occidentaux, comparé aux pays en voie de développement [27].

Ceci peut être expliqué, d'une part, par le vieillissement de la population, ainsi que les changements dans le mode de vie incluant des facteurs de risque plus répandus dans les pays développés.

D'autre part, cela peut être lié à une plus grande facilité d'accès aux structures de soins dans ces pays ainsi qu'à la disponibilité des moyens d'imagerie avec des populations plus attentives et sensibilisées à la santé.



**Figure 65 : Incidence du cancer du pancréas en fonction de l'indice de développement humain [19]**

Dans notre série, 42.4 % des cas étaient d'origine rurale, ce qui retentissait sur l'accès aux structures de soins souvent éloignées. Par ailleurs, 83.6 % des patients présentaient un bas niveau socio-économique, réduisant leur capacité à bénéficier d'une prise en charge adaptée souvent onéreuse.

## **B. Tumeurs kystiques pancréatiques (TKP)**

### **1. Prévalence**

Les lésions kystiques du pancréas sont présentes chez environ 2,5 % de la population [28]. Elle comprennent les tumeurs kystiques pancréatiques (TKP) qui représentent 10 à 15 % de toutes les lésions kystiques de la glande [29] et moins de 10 % de l'ensemble des tumeurs pancréatiques [30].

Toutefois, la prévalence réelle des lésions kystiques du pancréas demeure inconnue. Elle se situerait entre 2,4 % et 25 % [31].

Les TKP sont de plus en plus diagnostiquées du fait du développement des connaissances à ce sujet et de l'utilisation accrue des techniques d'imagerie en coupe ayant conduit à la découverte fortuite de nombreux kystes pancréatiques.

Ces tumeurs constituent un groupe diversifié de néoplasmes représentées dans 95 % des cas par les cystadénomes mucineux (CM), les cystadénomes séreux (CS), les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les tumeurs pseudo-papillaires et solides (TPPS) ou tumeurs de Frantz [32].

Les CM représentent 2,5% de toutes les masses exocrines du pancréas et 10% à 45% des TKP. C'est un groupe de tumeurs comprenant les cystadénomes bénins (72% des CM), les tumeurs kystiques mucineuses borderline (10,5% des CM), les tumeurs kystiques mucineuses avec carcinome in situ (5,5% des CM) et les cystadénocarcinomes mucineux (12% des CM). Le risque de dégénérescence est de l'ordre de 30 %, incluant les carcinomes in situ et invasifs . Par contre, le risque de carcinome invasif varie de 4 à 12 %.

Les CS représentent environ 1 % à 2 % de tous les néoplasmes pancréatiques et environ 30 à 40 % des lésions kystiques du pancréas. Le risque de transformation maligne est exceptionnel avec quelques cas rapportés dans la littérature [33].

Les TIPMP représentent 21 à 33 % de toutes les lésions kystiques du pancréas mais leur réelle incidence est inconnue et probablement sous-estimée. L'atteinte peut concerner le canal pancréatique principal, les canaux secondaires ou être mixte. Leur potentiel de dégénérescence maligne est plus faible que celui des CM, mais les TIPMP du canal principal ont généralement tendance à être plus agressives que les atteintes des canaux secondaires. La plupart des patients atteints de TIPMP n'ont pas de cancer invasif et la progression de la lésion est généralement lente [3].

Les tumeurs pseudo papillaires solides sont rares et représentant environ 9% de tous les néoplasmes pancréatiques kystiques [34].

Dans notre série, nous avons recensé 23 cas de TKP, représentant 16 % de l'ensemble des tumeurs pancréatique diagnostiquées. Ce taux supérieur à celui précédemment décrit pourrait être dû au nombre limité de cas de tumeurs pancréatiques recensées dans notre étude.

## **2. Age**

La survenue de lésions kystiques pancréatiques augmente avec l'âge [35]. L'âge de survenue des TKP diffère selon les auteurs et varie en fonction du type histologique des tumeurs.

Les CM surviennent lors de la quatrième et de la cinquième décennie de vie avec un âge moyen de 45 à 53 ans [36]. Les CS et TIMPMP sont diagnostiqués plus tardivement au cours de la sixième et de la septième décennie [33,37]. En ce qui concerne les TPPS, elles présentent une incidence maximale au cours de la troisième décennie et une moyenne d'âge entre 30 et 38 ans, bien qu'elles aient été observées chez les femmes au cours de la septième décennie [38]. Dans notre série, l'âge moyen des patients présentant une TKP était de 52 ans ; ce qui rejoint les résultats You et al [39] et Mori et al [40] et dépasse celui retrouvé par Chaudhari et al [41] et Sabbah et al [42] qui était respectivement de 41 et 43 ans.

**Tableau XII : Répartition de l'âge des cas de TKP selon les auteurs**

<b>Séries</b>	<b>Age moyen</b>
You et al (Chine)	52
Mori et al (Espagne)	54
Chaudhari et al (Inde)	41
Sabbah et al (Rabat, Maroc)	43
Notre série	52

## **3. Sexe**

Les TKP se manifestent dans la plupart des cas chez les femmes.

Les CM touchent quasi exclusivement les femmes, dans plus de 95 % des cas [36]. Il existe également une forte prédominance féminine en ce qui concerne les CS, 80 % de ces lésions survenant chez les femmes ; ce qui leur a valu le nom de lésion grand-mère, étant donné l'âge avancé de survenue [33].

Les TIPMP présentent une légère prédominance masculine avec 60 % des lésions survenant chez les hommes et obtenant le titre de lésion grand-père [37]. Enfin, les TPPS surviennent le plus souvent chez les jeunes femmes et portent le nom de lésion fille [38].

Dans notre série, les patients porteurs de TKP étaient majoritairement de sexe féminin avec un sexe ratio de 0.43.

**Tableau XIII : Répartition du sexe des cas de TKP selon les auteurs**

Séries	Hommes	Femmes	Sexe ratio
Mori et al (Espagne)	25%	75%	0.33
Wlazlak et al (Pologne) [43]	31%	69%	0.44
Notre série	32%	68%	0.46

## C. Tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP)

### 1. Incidence

Les TNE sont un groupe hétérogène de néoplasmes provenant de cellules du système neuroendocrinien diffus.

Les TNEP ont une incidence inférieure à 1/100 000 personnes par an et représentent moins de 10 % de toutes les TNE [44,45].

Toutefois, cette incidence a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Des études épidémiologiques ont montré une augmentation annuelle de 0,8/100 000 personnes, en partie liée à la détection accrue des « incidentalomes » [46]. Ceci est dû au développement de moyens d'imagerie et de tests biochimiques de plus en plus sensibles, ainsi

qu'à l'augmentation de la fréquence d'utilisation de l'imagerie en coupe en général. Par ailleurs, une incidence environ 44% plus élevée a été observée chez les patients afro-américains [47].

Actuellement, les TNEP représentent environ 3% à 5% de toutes les tumeurs pancréatiques diagnostiquées [44].

Elles sont classées comme fonctionnelles ou non fonctionnelles, selon qu'elles libèrent ou non des hormones à l'origine des symptômes. Les TNEP fonctionnelles (TNEP-F) les plus courantes sont les insulinomes suivis des gastrinomes. Ensemble, les TNEP-NF, les insulinomes et les gastrinomes, représentent la grande majorité des TNEP. L'incidence des autres tumeurs, telles que les VIPomes, les glucagonomes et les somatostatines, n'est pas bien définie, mais elles sont significativement plus rares.

La plupart des TNEP sont malignes et plus de 60% des patients auront une maladie métastatique au moment du diagnostic.

Les insulinomes sont bénins dans 90% des cas et constituent l'exception à cette règle ; par conséquent, leur incidence est souvent sous-estimée dans les études basées sur la population qui utilisent des données provenant de registres du cancer, tels que la base de données du Surveillance, Epidemiology, and End Results registry program (SEER) [5].

Dans notre étude, les TNEP représentaient 4.9 % de l'ensemble des tumeurs pancréatiques de notre série ce qui concorde avec les données de la littérature.

## **2. Age**

Les TNEP affectent des individus appartenant à des tranches d'âge variables ; La plupart survient entre la troisième et la sixième décennie, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 50 à 56 ans [48].

Par ailleurs, l'étude de Lepage et al [49] a montré une faible incidence chez les personnes âgées de moins de 40 ans. Toutefois, celle-ci augmentait régulièrement avec l'âge, atteignant un pic à 75 ans pour les hommes et à 65 ans pour les femmes.

Dans notre série, l'âge des patients porteurs d'une TNEP se situait entre 31 et 62 ans soit entre la 3ème et la 6ème décennie, avec une moyenne d'âge de 54.7 ans. Le nombre de patients étant faible, ceci pourrait sous-estimer l'âge de survenue inférieur à celui décrit par Basturk et al [50] qui variait entre 21 et 82 ans avec une moyenne d'âge de 59 ans.

### **3. Sexe**

La répartition des cas de TNEP selon le sexe diffère dans la littérature.

Certaines études objectivent une prédominance masculine, notamment une étude française ayant déterminé des taux d'incidence normalisés selon l'âge chez les hommes et les femmes de 0,19/100 000 et 0,12/100 000 respectivement avec un ratio hommes-femmes de 1,6 [51].

Toutefois, d'autres études ont montré que les TNEP affectaient les individus de sexe masculin et féminin de manière similaire et n'avaient pas de prédilection de genre [48].

Dans notre étude, nous avons retrouvé une prédominance masculine, avec un sexe ratio de 1.33 ce qui concorde avec les résultats de l'étude française de Lepage et al dont le sexe ratio était de 1.6.

## **III. Facteurs de risque**

### **A. CP**

Les facteurs de risque du CP ont fait l'objet de plusieurs études comprenant des métaanalyses et des analyses groupées. Ils peuvent être répartis en deux catégories.

La première incluant les facteurs de risque non modifiables, ou liés à l'hôte, et la seconde les facteurs de risque modifiables [52].

**Tableau XIV : Principaux facteurs de risque et facteurs protecteurs du CP (hors formes familiales) [52]**

TABLEAU II  
Principaux facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer du pancréas (hors formes familiales)

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

## 1. Facteurs de risque non modifiables

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

### 1.1. Le diabète

Le lien entre le diabète (DT) et le CP est connu depuis longtemps. De nombreuses études et recherches récentes ont démontré une association bidirectionnelle mais elle demeure complexe.

Le rôle du diabète dans la carcinogenèse pancréatique est difficile à mettre en évidence ; un diabète récent pouvant être une manifestation précoce du CP.

Selon l'American Diabetes Association, le diabète de type 2 (DT2) et le diabète de type 3c (DT3c) associés aux différentes affections du pancréas exocrine méritent une attention particulière en ce qui concerne le CP.

La durée d'évolution du diabète a une relation importante avec le développement du CP. Cependant, les seuils de durée pour définir les différents types de diabète sont arbitraires et variés.

La durée nécessaire pour définir le DT de novo se situe entre 2 et 3 ans dans le contexte de CP. En revanche, lorsque le DT est présent depuis plus de 2 à 3 ans avant le diagnostic, il

est considéré comme un DT2 de longue date. Il est très difficile de différencier ces deux entités chez un sujet, car de nombreux patients atteints de DT2 ont une longue période asymptomatique non diagnostiquée [53].

Plusieurs cohortes basées sur un ensemble de données administratives et de registres de cancer/diabète ont été récemment publiées. Ces études ont généralement confirmé l'association directe entre le DT et le cancer du pancréas, avec des estimations de RR pour toute durée de diabète de l'ordre de 2.0–3.0 [54].

Une méta-analyse a confirmé un risque d'ADK pancréatique augmenté de 50 % chez les patients porteurs d'un DT2 depuis plus de deux ans, indépendamment du tabagisme et de l'indice de masse corporelle. Ce surrisque s'estompait à distance du diagnostic de diabète [55].

Cependant, les études de randomisation mendélienne (RM) portant sur l'association causale entre le DT de longue date et le cancer pancréatique ont donné des résultats contradictoires ; alors que certaines ont montré une association causale, d'autres non [56,57].

Une analyse groupée effectuée sur des études de RM incluant 8 374 patients atteints de cancer pancréatique par Yuan et al [58], a trouvé un odds ratio (OR) de 1.08 pour cette association. Bien que ces données suggèrent une augmentation modeste du risque d'ADK pancréatique en cas de DT de longue date, d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette association.

Par ailleurs, certaines études ont confirmé l'association inverse avec le temps écoulé depuis le diagnostic du diabète.

Dans une cohorte de 2.3 millions d'adultes provenant d'un organisme de maintien de la santé en Israël, avec près de 2 000 cas incidents de cancer du pancréas, le risque de cancer du pancréas était supérieur à 15 au cours de la première année suivant le diagnostic de DT, de plus de 5 de la première à la deuxième année et d'environ 3 (toujours significatif) de la deuxième à la onzième année suivant le diagnostic de DT [59].

En outre, une mise à jour d'une cohorte suédoise à l'échelle nationale (basée sur plus de 380 000 personnes ayant reçu un diagnostic de DT2 au cours de la période 1964–2010 et 2

027 CP incidents) a révélé que les ratios d'incidence standardisés (SIR) diminuaient au fur et à mesure que le suivi augmentait, passant de 8.8 pour <1 an à 1.47 (toujours significatif) pour 10 ans et plus [60].

Ceci soulève la question portant sur le lien de causalité entre le CP et le diabète pouvant être une conséquence.

Le DT de novo a été considéré comme un marqueur métabolique important du développement d'ADK canalaire pancréatique dans les 2 ou 3 premières années de son diagnostic [61]. Il a également été observé qu'une proportion significative de DT de novo chez les patients atteints de CP s'est résolue après la résection pancréatique [62].

Par ailleurs, certains médicaments antidiabétiques peuvent avoir un impact sur le développement et la progression du CP. Des études ont montré que l'utilisation d'insuline était associée à un risque accru d'ADK canalaire pancréatique. De même, les thérapies qui stimulent la libération endogène d'insuline, telles que les sulfonylurées, ont été associées à un risque accru de CP, mais dans une moindre mesure que l'insuline [63]. Cependant, les traitements qui améliorent la résistance à l'insuline, notamment la metformine, pourraient réduire le risque de CP, bien que les preuves ne soient pas claires à ce sujet [54].

Dans notre série, le diabète représentait le facteur de risque majoritairement retrouvé après le sexe masculin et l'âge avancé. Cette prédominance rejoint les résultats de l'étude iranienne de Hadizadeh et al [64] et des séries marocaines de Aomari et al [65] et Belbaraka et al [66]. Toutefois les informations fournies concernant la durée d'évolution et le type de traitement étaient insuffisantes.

**Tableau XV : Fréquence du diabète selon les auteurs (%)**

Séries	Diabète
Hadizadeh et al (Iran)	27.5
Zheng et al (Chine ) [67]	22
Aomari et al (Rabat, Maroc)	37
Belbaraka et al (Marrakehc, Maroc)	29.6
Notre série	28

### **1.2. La pancréatite chronique**

La pancréatite chronique est une maladie fibro-inflammatoire du pancréas d'installation progressive. [68].

Ses étiologies sont multiples, notamment héréditaires et idiopathiques, mais l'abus d'alcool en est la cause la plus fréquente [69].

Il a été démontré que la pancréatite chronique augmentait le risque de CP par une cascade de processus inflammatoires, complétés par des mutations somatiques et héréditaires. Un risque beaucoup plus élevé de cancer observé dans certaines formes de pancréatite chronique notamment héréditaire, est vraisemblablement secondaire à la durée prolongée de l'inflammation et probablement potentialité par l'exposition à des toxines environnementales [24].

L'incidence du CP est plus élevée chez les patients atteints de pancréatite chronique à un âge avancé et sa prévalence augmente avec le tabagisme et la consommation d'alcool [70].

Les patients atteints de pancréatite héréditaire ont un risque 50 à 60 fois supérieur de développer un CP. L'étude EUROPAC, représentant la plus grande étude sur la pancréatite héréditaire à ce jour, rapporte l'incidence du CP dans 112 familles de 14 pays et confirme un risque élevé chez les sujets atteints de pancréatite héréditaire, indépendamment de la mutation sous-jacente, avec un âge plus jeune au moment du diagnostic. De plus, les patients atteints

de pancréatite héréditaire peuvent avoir un risque plus élevé de CP que les patients atteints d'autres formes de pancréatite [69].

Dans une analyse regroupant plusieurs études cas témoins , les patients atteints d'une pancréatite chronique avaient un risque multiplié par 6 (RR = 5,57 ; IC 95 % : 4,39–7,07). Cependant, malgré la forte association , la proportion de cancer du pancréas attribuable à la présence d'une pancréatite chronique était faible, inférieure à 2% [71].

Dans notre étude, un seul patient (0.9 %) avait un antécédent de pancréatite chronique. Ce faible taux pourrait être expliqué par les difficultés liées au diagnostic de cette affection.

### **1.3. Les facteurs génétiques**

Le CP est une maladie fondamentalement génétique causée par des mutations génétiques, héréditaires et acquises, qui jouent un rôle important dans les occurrences familiales et non familiales (sporadiques).

Plus de 80 % des CP se développent à cause de mutations sporadiques tandis qu'une petite proportion des cas sont dus à des mutations germinales héréditaires [24].

#### **o Mutations germinales :**

Récemment, certaines mutations germinales ont été reconnues comme étant associées à un risque accru de CP dans certains syndromes génétiques et formes de CP familial, représentant 5–10 % de tous les patients.

Ceci a permis d'identifier les individus à haut risque qui peuvent être dépistés pour détecter les états précancéreux (PanIN, IPMN) et les tumeurs à un stade précoce [24].

Le cancer du pancréas familial est défini par la présence d'un CP chez au moins deux parents au premier degré.

Le risque augmente exponentiellement avec le nombre de parents au premier degré impliqués, allant de trois fois lorsque deux parents ont un CP à 57 fois lorsque trois parents sont affectés [72].

Le risque accru de CP est également associé à un certain nombre de syndromes familiaux de cancer. Ceux-ci incluent le cancer héréditaire du sein et de l'ovaire, le syndrome du naevus

dysplasique (FAMMM), le syndrome de Peutz–Jeghers, l'adénomyose familiale, le syndrome de Li–Fraumeni, le syndrome de Lynch et la polypose adénomateuse familiale (PAF). Ces syndromes sont associés à des mutations germinales dans certains gènes comme BRCA2, p16, ATM, STK11, PRSS1, SPINK1 et PALB2, qui peuvent entraîner une augmentation variable du risque d'ADK pancréatique [24].

**Tableau XVI : Risque de CP selon l'histoire familiale [52]**

TABLEAU III  
Histoire familiale et risque de cancer du pancréas

	Gène(s)	Risque Relatif
<b>Cancers syndromiques</b>		
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
<b>Cancers non syndromiques</b>		
2 apparentés au premier degré	Inconnus	4 à 6
≥ 3 apparentés au premier degré		32

○ **Mutations somatiques :**

En plus des mutations génétiques héréditaires, des mutations acquises (somatiques) dans des gènes spécifiques sont responsables du développement du CP. Il y a quatre gènes principaux affectés dans le cancer sporadique : K-ras (95% des tumeurs), CDKN2A (p16) (90%), p53 (75%) et SMAD4 (55%) [24].

La progression d'une dysplasie minime à une dysplasie plus sévère, et enfin au carcinome invasif, s'accompagne d'une accumulation successive de mutations, dont l'activation du gène oncologique Kras2, l'inactivation du gène suppresseur de tumeur CDKN2a/INK4a, et enfin, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur TP53 et DTC [73].

Ces avancées en biologie moléculaire ont permis une meilleure compréhension de la genèse du CP et le développement de biomarqueurs, ainsi que de nouvelles thérapies.

Dans notre série, seuls 5 cas de CP (4.4 %) avaient un antécédent de cancer. Parmi ces patients, 3 présentaient un antécédent personnel, dont deux de cancer colique et un de cancer du sein. Les 2 autres patients, présentaient un antécédent de cancer du sein chez la sœur de l'un, et un antécédent de cancer de la vessie chez le père et du pancréas chez la mère du second.

**Tableau XVII : Fréquence des antécédents de cancers selon les auteurs (%)**

Séries	Antécédents de cancer
Hadizadeh et al (Iran)	3.8
Zheng et al (Chine)	3.4
Atmane et al (Marrakech, Maroc)	0
Notre série	4.4

#### 1.4. Les infections

##### o **Helicobacter pylori (HP) :**

La colonisation gastrique par *Helicobacter pylori* (HP) est associée à un risque de CP, avec une fraction attribuable à la population de 4 à 25%. Une méta-analyse de sept études a rapporté un risque accru de CP chez les personnes infectées par HP de 65 % [24].

L'un des mécanismes hypothétiques à l'origine de ce phénomène est que la colonisation par HP renforce l'effet cancérigène pancréatique des N-nitrosamines provenant du tabac ou de l'alimentation. Cet effet est modulé par les réponses inflammatoires de l'hôte à l'organisme, par diverses propriétés de virulence et autres de l'HP lui-même et par les interactions hôte-organisme.

Cependant, d'autres études n'ont pas observé de corrélation entre l'infection HP et la survenue de CP.

Il en ressort que l'ensemble de ces données n'est pas suffisant pour tirer des conclusions. D'autres études évaluant cette association sont nécessaires [69].

Dans notre étude, aucune preuve d'infection à HP n'a été rapportée.

○ **Hépatites chroniques :**

Deux études ont rapporté un lien entre l'infection par les virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) et le CP ; la relation étant plus forte pour l'infection par le VHB [24].

Le risque de CP est 20 à 60% plus élevé chez les personnes atteintes d'une hépatite B chronique, comparé aux personnes non atteintes. L'hépatite C peut également augmenter le risque du cancer du pancréas, mais la preuve reste incertaine [74].

Dans notre série, aucun cas d'hépatite n'a été recensé.

**1.5. Calculs biliaires et cholécystectomie**

L'association entre les calculs biliaires, la cholécystectomie et le CP ont fait l'objet de certaines études.

Une méta-analyse récente a montré que les calculs biliaires et la cholécystectomie étaient associés à un risque élevé de CP (pour les calculs biliaires : RR, 1,70 ; pour la cholécystectomie : RR, 1,31). Par ailleurs, les analyses stratifiées par différents facteurs ajustés ont montré que ce risque était indépendant des facteurs de confusion, notamment le diabète, l'obésité, le tabagisme et les années de suivi post-cholécystectomie [75].

Toutefois, selon une étude utilisant les données de neuf études cas-témoins au sein du Pancreatic Cancer Case-Control Consortium, les affections de la vésicule biliaire ne semblent pas avoir d'effet à long terme sur le risque de CP, et tout au plus un effet modeste pour la cholécystectomie ; la forte association à court terme pouvant être expliquée par un biais diagnostique et une causalité inverse [76].

De ce fait le lien de causalité entre ces affections et le CP demeure incertain.

Dans notre étude, 12.3 % des patients porteurs d'un CP présentaient un antécédent de cholécystectomie ; en revanche aucun cas n'était suivi pour lithiases vésiculaires. Le taux de patients cholécystectomisés dans notre série est superposable à celui retrouvé dans la série marocaine de Belbaraka et al, mais reste inférieur à celui retrouvé dans la série iranienne de Hadizadeh et al, dans laquelle il s'élève à 17.5 %.

## **2. Facteurs de risque modifiables**

### **2.1 Tabagisme**

La consommation du tabac et du tabac sans fumée est classée par l'International Agency For Research On Cancer (IARC) comme élément causal du CP (relation cause-effets par une étude de cohorte) [69].

Le tabagisme a été identifié comme étant le facteur de risque environnemental le plus important du CP, avec un risque attribuable à la population de 25 à 35%.

Le pancréas est indirectement exposé aux carcinogènes liés au tabac, qui l'atteignent par le flux sanguin, ou par exposition au contenu duodénal et à la bile ; ce qui pourrait expliquer que la plupart des CP se produisent au niveau céphalique où survient cette exposition [24].

Une méta-analyse de 30 cohortes de l'Asia Pacific Cohort Studies Collaboration a montré, après ajustement en fonction de l'âge et exclusion des anciens fumeurs, que les fumeurs actuels avaient un risque de CP 60 % plus élevé par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé [77].

Dans l'étude cas-témoins de l'International Pancreatic Cancer Cohort Consortium, qui comprenait 1 481 cas et 1 539 témoins, le risque relatif (RR) était de 1,1 pour les ex-fumeurs et 1,8 pour les fumeurs actuels. Des variations significatives du risque ont été observées avec l'augmentation du nombre de cigarettes consommées et la durée d'exposition ; le RR étant de 1,75 pour 30 cigarettes ou plus par jour et de 2,1 pour 50 années ou plus de tabagisme, alors que le RR pour ceux qui avaient cessé de fumer depuis >15 ans était similaire à celui des non-fumeurs [78].

D'autres cohortes et méta-analyses ont rapporté une association similaire, le risque diminuant progressivement au fil du temps chez les anciens fumeurs et revenant au niveau de base après 20 ans d'abstinence [72].

Le tabagisme passif et l'exposition à la fumée secondaire ont également été associés au CP dans une relation dose-effet.

Dans une étude de cohorte prospective européenne, l'exposition à la fumée de tabac pendant l'enfance a été associée à un risque deux fois plus élevé de cancer du pancréas chez les patients qui n'avaient pas d'antécédents de tabagisme.

Il est important de noter que le tabagisme a été démontré comme potentialisant de manière significative le risque de cancer du pancréas chez les patients présentant d'autres facteurs de risque.

Dans une cohorte de patients atteints de pancréatite héréditaire, les fumeurs étaient deux fois plus susceptibles de développer un CP à un âge beaucoup plus jeune que les non-fumeurs, suggérant une interaction gène-environnement [24].

Dans notre étude, le tabagisme représentait le principal facteur de risque modifiable retrouvé chez les cas de CP.

**Tableau XVIII : Fréquence du tabagisme selon les auteurs (%)**

Séries	Tabagisme
Hazideh et al (Iran)	21.4
Zheng et al (Chine)	41.2
Hasbi et al (Fès, Maroc) [79]	25
Notre série	24.6

## **2.2 Obésité**

L'obésité est une affection multifactorielle en rapport avec des facteurs génétiques et environnementaux.

Elle est associée à un risque important de survenue de plusieurs pathologies chroniques, notamment cancéreuses incluant le CP [80].

De multiples mécanismes pathogéniques ont été proposés pour expliquer l'augmentation du risque de CP avec l'augmentation du poids.

Au niveau cellulaire, les adipocytes peuvent libérer des médiateurs pro-cancérogènes potentiels comme les adipokines, l'IGF et le VEGF ou entraîner une inflammation chronique, pouvant jouer un rôle dans la pathogenèse du cancer [81].

Les patients en surpoids et ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> auraient un risque plus élevé de développer un ADK pancréatique de 10 % et 20 %, respectivement, par rapport à un patient avec un IMC normal [82].

Une méta-analyse de plusieurs études menées, entre 1985 et 201, a évalué l'association entre l'obésité et le CP chez les deux sexes, et a rapporté une augmentation similaire du ratio de risque combiné chez les hommes et les femmes obèses par rapport aux individus de poids normal [Hommes : RR 1,36 ; intervalle de confiance à 95% (IC) 1,07 à 1,73, Femmes : RR 1,34 ; IC à 95 % 1,22 à 1,46] [83].

Une étude menée entre 2008 et 2015, sur 110 patients, a montré un lien direct entre les lésions précancéreuses du pancréas, l'infiltration graisseuse pancréatique, la fibrose intra lobulaire, la graisse sous-cutanée et intra viscérale et un IMC élevé [81].

Par ailleurs, une méta-analyse récente a confirmé l'hypothèse selon laquelle l'obésité générale et abdominale sont toutes les deux associées à un risque accru de CP [84].

Dans notre série, l'obésité a été rapportée chez un seul cas de CP. Cette comorbidité était difficile à évaluer étant donné que plus de la moitié des patients avaient présenté un amaigrissement ou une AEG.

### **2.3 Consommation d'alcool**

La consommation d'alcool est un facteur de risque prouvé de pancréatite chronique mais son implication dans la survenue d'un ADK pancréatique reste très débattue. Malgré de nombreuses études dont les résultats sont négatifs, certaines suggèrent une association entre le cancer du pancréas et une consommation élevée d'alcool indépendamment du tabagisme [52].

Une étude cas-témoins a rapporté une association entre la survenue d'un CP et une importante consommation journalière d'alcool. Il a été constaté que seuls les gros buveurs, qui

consommaient >60 g d'éthanol par jour, avaient un risque plus élevé de développer un CP, comparé aux non-buveurs, mais uniquement chez les hommes [85].

Une méta-analyse de 19 études prospectives a récemment conclu que si une consommation faible à modérée d'alcool avait peu ou pas d'effet sur le risque de survenue d'un CP, une importante consommation était associée à un risque accru, même après ajustement pour d'autres facteurs de confusion, le risque était plus élevé chez les patients ayant une forte consommation d'alcool [86].

Une étude récente a montré qu'une forte consommation d'alcool était associée à une augmentation significative du risque de cancer du pancréas chez les fumeurs actuels, alors qu'elle n'était pas observée chez les non-fumeurs. En outre, une consommation d'alcool faible à modérée était associée à un risque accru de CP chez les fumeurs actuels [87].

Ceci suggère que le tabagisme peut modifier la relation alcool-cancer. Cependant, l'association entre l'alcool et le tabac est très proche. Par conséquent, il peut être difficile d'impliquer l'alcool comme un facteur de risque indépendant du cancer du pancréas.

La consommation d'alcool a été rapportée par 7.9 % des patients de notre étude, exclusivement de sexe masculin. Toutefois elle n'a pas été quantifiée.

Ce taux, inférieur à ceux rapportés par certaines études, pourrait être lié à des raisons socio-culturelles et religieuses.

**Tableau XIX : Fréquence de consommation d'alcool selon les auteurs (%)**

Séries	Consommation d'alcool
Hadizadeh et al (Iran)	3.9
Kpossou et al (Bénin) [88]	25
Zheng et al (Chine)	15.8
Belbaraka et al (Marrakech, Maroc)	9.2
Notre série	7.9

#### 2.4 Facteurs alimentaires :

L'alimentation joue un rôle important dans le développement de plusieurs cancers digestifs, notamment le CP. Il est prouvé que certains aliments sont associés à un risque plus élevé alors que d'autres sont même protecteurs [69].

La consommation de viandes rouges, surtout cuites à haute température, de viandes transformées, de cholestérol, d'aliments frits et d'autres aliments contenant des nitrosamines, peut augmenter le risque de survenue de CP [89,90].

Il est possible que les carcinogènes présents dans la viande et les nitrites, ou les composés N-nitrosés utilisés pour la conservation des viandes transformées, soient impliqués dans la cancérogenèse pancréatique [91].

Les résultats d'une méta-analyse incluant 11 études cas-témoins ont montré que la consommation de viande rouge augmentait le risque de CP d'environ 48 %. En revanche, une consommation élevée de légumes et de fruits, en particulier ceux enrichis en agrumes et en antioxydants, avait une action protectrice diminuant le risque de 38% [92].

Par ailleurs dans une étude de cohorte réalisée en 2016 au Royaume-Uni, la mortalité due au CP était plus faible chez les gens qui consommaient peu de viande (environ 30 à 45 % de mortalité en moins), ainsi que chez les végétariens et les végétaliens (environ 50% de mortalité en moins) par rapport aux consommateurs réguliers de viande [93].

Cependant, certaines études n'ont pas confirmé ces résultats, ou n'ont confirmé l'association que chez les hommes [94].

Aussi, il a été démontré que le risque de cancer du pancréas augmentait en cas de consommation élevée de boissons gazeuses sucrées.

Par ailleurs, le rôle potentiel de la vitamine D dans la réduction du risque de cancer du pancréas a été étudié, montrant qu'un score plus élevé de 25-hydroxyvitamine D était associé à une réduction de 35% du risque de cancer du pancréas [24].

Dans l'étude présente, aucune information concernant le régime alimentaire des patients n'était disponible dans les dossiers.

## **B. TKP**

Il a été rapporté que le risque de survenue d'une TKP augmentait avec l'âge [35].

Par ailleurs, d'autres facteurs de risque ont été décrits notamment le diabète, le tabagisme, l'alcoolisme, l'obésité, les antécédents de CP familial, la PAF et la prédisposition génétique à une néoplasie endocrinienne multiple type 1 (NEM1).

Chez des sujets asymptomatiques ayant des antécédents familiaux de CP, le taux de détection des TKP sur imagerie en coupe était augmenté de près d'un tiers par rapport à la population générale ; ce qui les classe ainsi dans la catégorie à haut risque [95].

Des études ont rapporté quelques cas de PAF associées à des TPPS et ont suggéré que la PAF prédisposait à cette catégorie de tumeurs [96].

Il a aussi été prouvé que le diabète jouait un rôle dans la genèse des kystes pancréatiques dans le cadre des pancréatopathies liées au diabète [97].

Les autres facteurs incriminés correspondaient à l'obésité, le tabagisme, l'éthylisme et la prise de certains médicaments comme l'aspirine et les statines [98,99].

Dans notre série, les cas de TKP présentaient comme facteurs de risque l'âge avancé, le diabète chez 34.8 % des cas, le tabagisme chez 8.7 % des cas, un antécédent personnel de néoplasie colique chez 1 cas (4.3 %) et des antécédents familiaux de tumeur pancréatique chez 2 cas (8.7 %). La consommation d'alcool n'a été rapportée dans aucun cas.

## **C. TNEP**

Certains facteurs de risque de TNEP ont été identifiés, tels que le diabète, la consommation de tabac et d'alcool et les antécédents familiaux de cancer, mais ils sont associés à un risque relatif très faible [100].

En revanche, les facteurs génétiques constituent un facteur de risque important. La majorité des TNEP sont sporadiques, mais jusqu'à 10 à 20% sont associées à des syndromes de cancer héréditaire, tels que la néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM 1), le syndrome de

von Hippel–Lindau (VHL), le complexe de la sclérose tubéreuse (TSC), la neurofibromatose de type 1 (NF-1) [5].

○ **Néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM1) :**

La NEM 1 est secondaire à des mutations du gène MEN1 (codant pour une protéine : la ménine) et se caractérise classiquement par le développement de tumeurs/hyperplasies dans de multiples tissus endocriniens (parathyroïde> pancréas> hypophyse> surrénale).

Parmi les syndromes de TNEP héréditaires, elle constitue le syndrome le plus important, car 20 à 80 % (moyenne de 40 à 65 %) des patients atteints de cette maladie autosomique dominante développent une TNEP. La NEM 1 est présente chez 20 à 25 % de tous les patients développant des gastrinomes, chez 4 % des patients atteints d'insulinomes et moins de 3 % des patients atteints d'autres types TNEP [101].

La plupart des patients atteints de NEM 1 ont des TNEP–NF, microscopiques ne provoquant des symptômes cliniques que dans 0 à 13 % des cas dans différentes séries [46].

En revanche, les TNE–F nécessitant un traitement ne sont pas rares, les gastrinomes se développant chez 54 % des patients atteints de NEM 1, environ 20 % développant des insulinomes, et les autres TNEP survenant chez moins de 4 % des cas.

Les TNEP chez les patients atteints de NEM 1 présentent un certain nombre de différences importantes par rapport à celles qui surviennent sporadiquement, notamment la survenue à un âge plus précoce et le caractère fréquemment multiples de nombreux sous-types de TNEP (gastrinomes, TNEP–NF, insulinomes) [102].

○ **Syndrome de Von Hippel–Lindau (VHL) :**

La maladie de VHL est une maladie autosomique dominante caractérisée par le développement de nombreuses affections notamment d'hémangioblastomes de la rétine et de la région cranio–spinale, de carcinomes à cellules rénales, de phéochromocytomes, et de tumeurs ou kystes pancréatiques chez 35 à 77% des patients. Elle est causée par des mutations du gène VHL (codant pour un peptide : p–VHL).

Les TNEP se développent chez 10 à 17 % des patients atteints de ce syndrome.

Il s'agit dans presque tous les cas de TNEP–NF, généralement asymptomatiques. Contrairement aux patients atteints de NEM 1, la plupart des patients atteints de VHL ont une seule TNEP et chez 8 à 50 % des cas, il s'agit de TNEP malignes avec des métastases hépatiques, survenant chez 9 à 37 % d'entre eux [102].

○ **Sclérose tubéreuse (TSC) :**

La sclérose tubéreuse est une maladie autosomique dominante, caractérisée par le développement d'hamartomes dans presque tous les organes, d'affections neurologiques invalidantes, notamment l'épilepsie et d'atteintes dermatologiques (fibromes d'ongula, angiofibromes faciaux). La sclérose tubéreuse est causée par la mutation de l'un des deux gènes suivants : soit le gène TSC1 (codant pour l'hamartine) ou le gène TSC2 (codant pour la tubérine). Un faible pourcentage de patients atteints de sclérose tubéreuse ont été signalés avec des TNEP, y compris des TNEP–F (gastrinomes, insulinomes) et TNEP–NF, dont certaines sont malignes [101].

○ **Neurofibromatose de type 1 (NF1) :**

La neurofibromatose de type 1 également appelée maladie de von Recklinghausen est une maladie héréditaire relativement courante, caractérisée par le développement de macules café-au-lait, de neurofibromes (cutanés et profonds), et de dysplasie osseuse. Aussi, les anomalies du SNC sont fréquentes. Elle est due à des mutations du gène NF-1 (codant pour une protéine : la neurofibromine) [101]. Les TNEP ne surviennent que chez une minorité de patients atteints de NF-1 (-17%) [102].

Dans notre série, le diabète et le tabagisme étaient respectivement présents chez 28.6 % et 14.3 % des cas de TNEP. Par ailleurs, 1 patient avait un antécédent familial de cancer du sein. En revanche, aucun syndrome de cancer héréditaire n'a été rapporté.

## IV. Diagnostic positif

### 1. Clinique

#### A. CP

##### a. Délai de diagnostic

La durée de temps écoulée entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic du CP varie d'une série à l'autre . Ce délai est souvent allongé et la majorité des cas se présentent tardivement, avec une maladie localement avancée ou métastatique. Cela s'explique par de multiples facteurs, notamment le caractère non spécifique des symptômes qui n'apparaissent qu'à des stades avancés du développement du cancer, ainsi que la proximité de vaisseaux sanguins importants qui peuvent être facilement envahis par la tumeur.

Dans notre étude, le délai moyen était de 7.8 mois ; ce retard pouvant être expliqué par l'évolution insidieuse de la maladie au stade précoce, l'automédication, les difficultés d'accès aux soins et aux examens radiologiques et endoscopiques.

**Tableau XX : Délai diagnostic moyen selon les auteurs**

Séries	Délai diagnostic moyen
Kpossou et al (Bénin)	3 mois
Sidibé et al (Mali) [103]	4.88 mois
Hasbi et al (Fès, Maroc)	9.7 mois
Belbaraka et al (Marrakech, Maroc)	10.2 mois
Notre série	7.8 mois

##### b. Signes fonctionnels

Le type et la chronologie des manifestations cliniques du CP dépendent principalement du site de la tumeur et de son stade au moment du diagnostic. La localisation céphalique (70%–80%) est plus rapidement symptomatique que celles du corps ou de la queue du pancréas (20%–30%), souvent diagnostiquées à un stade plus avancé [104].

Les tumeurs céphaliques sont plus susceptibles de causer une obstruction biliaire, menant à la présentation classique d'un patient avec un ictère indolore. Par ailleurs, les tumeurs du corps ont tendance à envahir les structures vasculaires avoisinantes et sont plus susceptibles de provoquer des douleurs dorsales lors de la présentation.

Les tumeurs de la queue du pancréas se développent souvent sans entrave, car elles ont moins de voisins anatomiques, et ont tendance à être à un stade avancé au moment du diagnostic.

D'autres symptômes peuvent apparaître lors des CP, notamment la dépression, les thromboses veineuses ainsi que les signes d'insuffisance pancréatique liées à l'obstruction maligne du canal pancréatique, incluant les douleurs abdominales post-prandiales et les syndrome de malabsorption [105].

○ **La douleur :**

La douleur abdominale représente un des principaux symptômes de tumeurs pancréatiques. Elle débute généralement de manière insidieuse, quelques mois avant le diagnostic. Il s'agit d'épigastalgies transfixiantes, avec des paroxysmes post prandiaux et nocturnes, parfois même insomniantes.

La douleur est due à la compression des structures avoisinantes et à l'invasion tumorale des éléments nerveux . Par ailleurs , la douleur postprandiale s'explique par l'hyperpression canalaire. Rarement, elle peut survenir d'un mode aigu , suite à un épisode de pancréatite aiguë, résultant de l'occlusion du canal pancréatique par la tumeur . Enfin, une distension secondaire de la vésicule biliaire peut être à l'origine d'une douleur pouvant mimer une cholécystite.

○ **L'ictère :**

L'ictère est le signe clinique révélateur de 80% des cas de tumeurs de la tête du pancréas, surtout celles qui mesurent plus de 2 cm. Il s'agit d'un ictère cholestatique , typiquement accompagné de prurit et d'évolution progressive secondaire à une obstruction de la voie biliaire

principale. En cas de tumeurs du corps ou de la queue , il est d'apparition tardive faisant généralement suite à des métastases.

La valeur prédictive positive de l'ictère pour diagnostiquer le cancer du pancréas varie de 4 à 13 %.

○ **L'altération de l'état général :**

Le cancer du pancréas est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé chez des patients dont l'état général se dégrade rapidement. Le syndrome cachectique est particulièrement fréquent et responsable d'une altération rapide de l'état général.

L'amaigrissement est présent chez la majorité des patients souffrants de tumeurs malignes du pancréas . C'est la conséquence de la malnutrition secondaire à l'anorexie , aux vomissements et au catabolisme induit par la tumeur majorée par la mal digestion et la malabsorption.

Dans notre série, la majorité des patients atteints de CP avaient un ou plusieurs symptômes les ayant amenés à consulter. Les douleurs abdominales, l'amaigrissement et l'ictère représentaient les symptômes les plus fréquents et pourraient être, à la fois, la cause et la conséquence d'une consultation tardive.

**Tableau XXI : Répartition des signes fonctionnels selon les auteurs (%)**

Séries Symptômes	Hadizadeh et al (Iran)	Kpossou et al (Bénin)	Hasbi et al (Fès, Maroc)	Belbaraka et al (Marrakech, Maroc)	Notre série
Amaigrissement	60.3	98.6	75	74.6	75.4
Douleurs abdominales	58.8	65.3	50	79.57	67.5
Ictère	55	79.2	62.5	52.8	56.1
Prurit	39.7	63.9	25	19.01	24.6
Nausées/Vomissements	22.9	23.6	25	34.5	22.8

c. Signes physiques

L'examen clinique des patients porteurs d'un CP peut objectiver des signes multiples et variables, notamment une sensibilité abdominale, une masse ou un empâtement, une grosse vésicule biliaire, une hépatomégalie, une ascite et des adénopathies.

La vésicule biliaire est palpable dans moins de 50% des cas (signe de Courvoisier) ; elle fortement suggestive d'une origine maligne de l'obstruction.

La fréquence de ces signes varie dans les différentes études menées sur le CP. Ces disparités pourraient être expliquées par le caractère subjectif de l'examen clinique dont les résultats dépendent de la qualité de sa réalisation.

**Tableau XXII : Répartition des signes physiques selon les auteurs (%)**

Séries Signes	Kpossou et al (Benin)	Mdaghri et al (Rabat, Maroc) [106]	Belbaraka et al (Marrakech, Maroc)	Notre série
Sensibilité abdominale	-	-	73.94	71
Masse/Empâtement abdominale	22.2	26	8.45	11.4
HPM	58.3	11	5.63	7
Ascite	18.1	9	8.45	9.6
ADP périphériques	8.3	9	-	7.9

**B. TKP**

La majorité des TKP sont diagnostiquées fortuitement du fait de leur caractère souvent asymptomatique et comportement bénin [37].

Selon une étude menée par Chang sur un échantillon de 21 745 patients asymptomatiques ayant bénéficié d'une TDM abdominale, 457 incidentalomes ont été découverts avec une prévalence de 2.2% [107]. En revanche, une étude menée par Moris sur un échantillon de 500 patients asymptomatiques, ayant bénéficié d'une IRM abdominale, a révélé

la présence de 208 incidentalomes avec une prévalence de 41.6 % [108].

Dans notre série, la majorité des patients porteurs d'une TKP étaient symptomatiques au moment du diagnostic et seuls 36.4 % des cas étaient de découverte fortuite. Ce taux est inférieur à celui retrouvé dans la série de You et al où 50 % des patients étaient asymptomatiques. Ceci est principalement dû au fait que les patients ne consultent qu'après l'installation des symptômes et explique un délai de consultation allongé, qui était de 10 mois dans notre étude.

Lorsqu'elles sont symptomatiques, les signes fonctionnels en rapport avec les TKP sont généralement non spécifiques, liés à une compression ou un envahissement des structures de voisinage. Ces manifestations cliniques dépendent de la localisation, de la taille et de la nature, bénigne ou maligne, de la tumeur. Elles comprennent une variété de symptômes incluant les douleurs abdominales, l'AEG, les nausées et vomissements, en plus de la survenue de pancréatite pouvant constituer un mode de révélation.

L'ictère, la diarrhée, la stéatorrhée et le diabète de découverte récente sont moins fréquemment retrouvés. Le diabète d'apparition récente est secondaire à une insuffisance pancréatique endocrine et témoigne souvent d'un haut risque de malignité.

○ **Douleurs abdominales :**

La douleur abdominale représente la manifestation clinique la plus souvent révélatrice et la plus fréquente, retrouvée dans 40 à 75 % des cas selon les séries [109].

C'est le mode de révélation le plus fréquent des CS, et un signe fréquemment retrouvé au cours des CM, de caractère vague et non spécifique [35].

○ **Nausées/Vomissements :**

Les nausées et vomissement sont des signes secondaires à une compression gastroduodénale, fréquemment retrouvés dans les tumeurs de grande taille.

○ **AEG :**

L'altération de l'état général se traduit par un amaigrissement, pouvant s'accompagner d'une asthénie et d'une anorexie, et témoigne en général de la malignité. L'amaigrissement

peut s'inscrire dans le cadre d'une malabsorption liée à l'insuffisance exocrine, d'une dénutrition causée par la douleur abdominale ou alors dans le cadre d'un hypercatabolisme en cas de néoplasie maligne.

**Tableau XXIII : Répartition des manifestations cliniques selon les auteurs (%)**

Séries Symptômes	You et al (Chine)	Limaiem et al (Tunisie) [110]	Sabbah et al (Rabat, Maroc)	Notre série
Douleurs abdominales	40	60	72	65.2
AEG	-	10	36	43.5
Ictère	5.8	10	-	13
Nausées/Vomissements	13.5	30	36	34.8

### **C. TNEP**

Les TNEP sont de plus en plus détectées accidentellement à l'imagerie avant l'apparition des symptômes, Toutefois, la présentation clinique de ces tumeurs varie considérablement en fonction de leur caractère fonctionnel ou non fonctionnel. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes des tumeurs non fonctionnelles sont généralement non spécifiques et liés à l'effet de masse tumorale.

Ces tumeurs peuvent se manifester par des douleurs abdominales, un ictère, une perte de poids, des nausées, des troubles intestinaux mais aussi une pancréatite aiguë ou une masse liée à une tumeur localement avancée [111].

En revanche, les tumeurs fonctionnelles sont fréquemment associées à des syndromes hormonaux dramatiques, conduisant à un diagnostic plus précoce et à un pronostic amélioré [51]. Ces syndromes sont liés à une hypersécrétion hormonale spécifique. Les peptides les plus fréquemment sécrétés sont, par ordre décroissant, l'insuline, la gastrine, le glucagon, le VIP et la somatostatine [112].

Les manifestations cliniques varient en fonction du type d'hormone sécrétée [113] :

- Les insulinomes se caractérisent par un hyperinsulinisme épisodique conduisant à une hypoglycémie symptomatique. Ces tumeurs se manifestent cliniquement par la triade classique de Whipple, associant une hypoglycémie épisodique, un dysfonctionnement du système nerveux central (SNC) lié à l'hypoglycémie et la réversibilité de ce dysfonctionnement suite à l'administration de glucose. Le plus souvent, l'hypoglycémie se développe à jeun, mais jusqu'à 10% des patients ne signalent que des symptômes postprandiaux. Les insulinomes peuvent être difficiles à diagnostiquer en raison de cette grande variété de symptômes transitoires et peuvent amener les patients à recevoir un diagnostic erroné de trouble psychiatrique ou neurologique. D'autres causes d'hypoglycémie, à considérer une fois que la triade de Whipple a été établie, incluent les maladies iatrogènes (médicaments), les maladies graves, le déficit hormonal (cortisol, glucagon et épinéphrine). En raison de leurs symptômes cliniques dramatiques, les insulinomes apparaissent souvent tôt lorsqu'ils sont petits ; ce qui peut expliquer leur meilleur pronostic par rapport à toutes les TNEP.
- Les gastrinomes sont responsables du syndrome de Zollinger–Ellison. Ils se manifestent le plus souvent par des douleurs abdominales, des diarrhées sécrétoires, des symptômes de reflux gastro–œsophagien et des ulcères gastro–duodénaux. Les autres étiologies de l'hypergastrinémie doivent être prises en compte, notamment un traitement antisécrétoire par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), une gastrite atrophique (due à une anémie pernicieuse auto–immune ou à une pangastrite à HP).
- Les glucagonomes peuvent se manifester cliniquement par une dermatite caractéristique appelée érythème migratoire nécrolytique, comprenant des macules érythémateuses se développant en papules prurigineuses et qui deviennent souvent nécrotiques et secondairement infectées, avant même de guérir avec des cicatrices pigmentées. Il est souvent situé sur les extrémités distales, les cuisses et le périnée. D'autres manifestations peuvent apparaître notamment l'intolérance au glucose, la dépression, l'anémie et la perte de poids.

- Les symptômes typiques associés aux VIPomes comprennent une diarrhée abondante sécrétoire, conduisant souvent à une déshydratation avec hypokaliémie, hypochlorhydrie, hyperglycémie, hypercalcémie et bouffées vasomotrices et correspondent au Verner-Morrison syndrome.
- Les somatostatinoïmes sont identifiés jusqu'à 60 à 90% des cas sur examen immunohistochimique, sans aucun syndrome clinique associé. Lorsque des manifestations cliniques sont présentes, les symptômes comprennent la lithiase biliaire, la perte de poids, la diarrhée, la stéatorrhée et l'anémie. Le diabète peut également se développer en raison de l'effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline de l'excès de somatostatine.

Dans notre étude, la majorité des cas de TNEP étaient symptomatiques. Parmi ces patients, 3 cas (42.8 %) rapportaient des douleurs abdominales, l'ictère et l'amaigrissement étaient présents chez 2 cas (28.6 %) chacun et 2 patients avaient des hypoglycémies à répétition avec des signes neuroglucopéniques associés. Enfin, un seul patient présentait des vomissements.

Le caractère plus fréquemment symptomatique pourrait être expliqué, d'une part, par la consultation retardée ne survenant qu'après l'installation des signes cliniques et, d'autre part, par la présence d'une tumeur fonctionnelle.

## **2. Paraclinique**

### **2.1. Imagerie**

#### **A. CP**

Le diagnostic de CP repose sur une multitude d'explorations paracliniques, notamment radiologiques. Elles sont principalement représentées par l'échographie abdominale, la TDM et l'IRM/la bili-IRM. Ces examens permettent d'évoquer le diagnostic, en objectivant un processus tumoral pancréatique suspect de malignité, mais aussi de préciser ses caractéristiques en termes de siège et de taille, ainsi que son extension loco-régionale et à distance.

Par ailleurs, l'EUS joue un rôle majeur dans le diagnostic, par sa capacité à explorer le pancréas, tout en permettant la réalisation de prélèvements biopsiques en vue d'une étude anatomopathologique.

**Tableau XXIV : Répartition des examens complémentaires selon les auteurs (%)**

Séries	Échographie abdominale	TDM abdominale	IRM/Bili-IRM	EUS
Kpossou et al (Bénin)	72.2	87.5	-	-
Aomari et al (Rabat, Maroc)	80	91	11	11
Atmane et al (Marrakech, Maroc) [114]	64.7	100	35.3	7.84
Notre série	66.7	94.7	24.6	15.8

○ **Siège :**

Selon la littérature, la tête du pancréas constitue la localisation la plus fréquente du CP, dans 60% à 70% des cas. Les autres localisations, notamment le corps et la queue représentent respectivement 20 % et 5 % des cas. Parfois l'atteinte peut être diffuse à la glande (15% des cas) [115].

Dans notre série, la localisation tumorale était majoritairement céphalique dans 76.3 % des cas, ce qui rejoint les données des différentes séries, suivie de la localisation corporelle dans 7.9 % et caudale dans 5.3 % des cas. Une double localisation a été retrouvée dans 10.5 % des cas de CP.

**Tableau XXV : Répartition du siège des CP selon les auteurs (%)**

Séries	Siège	Tête	Corps	Queue	Autre localisation
Hadizadeh et al (Iran)		71.8	10.7	7.6	9.9 (Uncinus)
Mdaghri et al (Rabat, Maroc)		62	12	3	23 (Double localisation)
Atmane et al (Marrakech, Maroc)		74.5	11.7	2	-
Notre série		76.3	7.9	5.3	10.5 (Double localisation)

○ **Taille :**

La taille moyenne du CP au diagnostic est de 2 à 3 cm. Toutefois, il existe des tumeurs pouvant dépasser les 10 cm. [115]

Dans notre série la taille tumorale des CP variait de 1.5 à 7.5 cm, avec une taille moyenne de 3.48 cm, Ce résultat est inférieur à celui retrouvée par Sidibé et al, au Mali, mais se rapproche des ceux des études marocaines de Atmane et al et Zainoun et al.

**Tableau XXVI : Taille moyenne du CP à l'imagerie selon les auteurs (cm)**

Séries	Taille	Taille moyenne
Sidibé et al (Mali)	4.5-12.1	6.298
Zainoun et al (Fès, Maroc) [116]	1.8-5.1	2.38
Atmane et al (Marrakech, Maroc)	2-7	3.45
Notre série	1.5-7.5	3.48

**a. Échographie abdominale**

L'échographie abdominale représente l'examen de première intention devant une douleur abdominale ou un ictère. Elle participe au diagnostic du CP et au bilan d'extension locorégional. Elle permet, en cas d'ictère, d'affirmer l'origine extra hépatique de la cholestase en objectivant une dilatation de la voie biliaire principale qui vient buter sur une masse pancréatique hypoéchogène, visible de manière inconstante. Par ailleurs, Elle objective parfaitement les métastases hépatiques [117].

L'adénocarcinome pancréatique apparait typiquement comme une masse hypoéchogène mal limitée, pouvant être responsable d'une dilatation des canaux biliaires et/ou pancréatiques [118].

Toutefois, les limites de l'échographie apparaissent dans l'exploration des tumeurs de taille inférieure à 2 cm, des processus localisés au niveau du pancréas gauche en particulier dans la queue, dans la mise en évidence des lésions diffuses, sans déformation des contours et

iso échogènes au reste de la glande et dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire. Aussi, la capacité diagnostique de l'échographie dépend grandement de l'expérience de l'opérateur et de l'état du patient, en terme d'obésité et de gaz intestinaux [119].

Ainsi, la sensibilité et la spécificité de cet examen pour le cancer du pancréas varient respectivement de 75 % à 89 % et de 90 % à 99 % [118].

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée chez 76 cas de CP. Elle a mis en évidence une masse du pancréas suspecte de malignité chez 59.2 % des patients qui en ont bénéficié.

Ce résultat est nettement inférieur aux 91,2% et 67.3 % rapportés respectivement par Ashida et al [120] au Japon et Kpossou et al au Bénin mais se rapproche du résultat retrouvé par Zainoun et al au Maroc de 63.63 %. Cette disparité pourrait être due aux limites de l'échographie, notamment son caractère opérateur dépendant.

Par ailleurs, l'échographie abdominale a objectivé des lésions hépatiques d'allure secondaire chez 15.8 % des cas de CP ; ce qui est superposable aux résultats des études respectives de Kpossou et al et Atmane et al, où ces lésions ont été retrouvées dans 11,5 % et 18.18 % des cas.

#### **b. TDM abdominale**

La TDM est généralement la modalité de première intention pour l'imagerie et la stadification du CP.

Selon une méta-analyse, la TDM a montré une sensibilité de 90%, une spécificité de 87% et une précision de 89% dans le diagnostic de ce cancer [121].

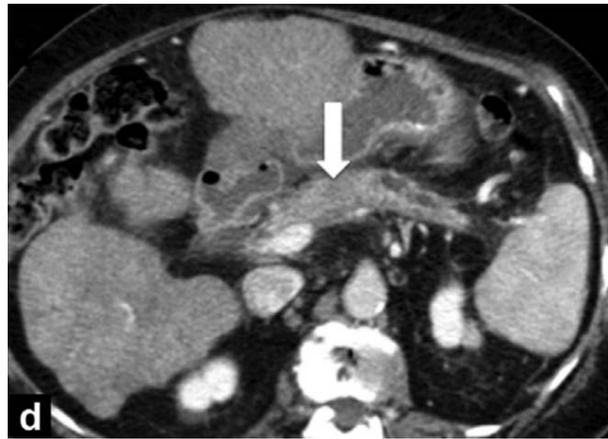
Le CP apparaît généralement comme une masse hypodense mal délimitée avec dilatation canalaire pancréatique en amont. Cependant certaines tumeurs peuvent être iso-denses et difficiles à détecter ; d'où l'importance des signes indirects.

Les masses de la tête du pancréas provoquent également une obstruction biliaire. La dilatation canalaire biliaire et pancréatique qui en résulte est appelée le signe « double canal » [122].

La TDM n'est cependant pas suffisamment sensible pour diagnostiquer les tumeurs de moins de 10 mm, mais demeure supérieure à l'écho endoscopie dans le bilan des grosses tumeurs (2–3 cm) [123]. Ainsi, certaines masses, souvent plus petites, peuvent être impossibles à distinguer du pancréas de fond et la dilatation canalaire peut être la seule preuve de leur présence [124].

Par ailleurs, la TDM permet d'apprécier l'atteinte vasculaire, ganglionnaire, les métastases à distance et la présence de carcinose péritonéale et d'établir par conséquent le bilan de résecabilité.

L'envahissement artériel et veineux est diagnostiqué avec une sensibilité et une spécificité de 80 à 91 % et de 89 à 100 %, respectivement [123].



**Figure 66 : Coupe scanographique injectée objectivant une masse hypoéchogène du corps du pancréas (Flèche blanche) typique d'un ADK pancréatique. [118]**



**Figure 67 : Coupe scanographique injectée en phase portale d'un ADK pancréatique métastatique objectivant une masse corporelle (flèche blanche) et de multiples métastases hépatiques (flèches noires). L'atrophie parenchymateuse pancréatique et la dilatation canalaire sont présentes en amont de la masse (flèche ouverte). [124]**



**Figure 68 : Coupes scannographiques (axiale et coronale) objectivant une masse du corps du pancréas butant contre l'artère splénique [125].**

Dans notre série, la TDM a été réalisée dans 94.7 % des cas de CP. Elle a confirmé la présence d'une lésion pancréatique d'allure tumorale maligne chez 104 patients, soit 96.3 % des cas, qui en ont bénéficié ; ce qui rejoint les résultats de Kpossou et al où la TDM a été réalisée dans 87.5 % des cas où une tumeur pancréatique de taille variable a été identifiée dans la quasi-totalité des cas (98,4%).

c. **IRM pancréatique/Bili-IRM**

L'IRM participe au diagnostic et à la stadification du CP.

Selon une méta-analyse, la sensibilité, la spécificité et la précision de l'IRM pour le diagnostic du cancer du pancréas étaient respectivement de 93%, 89% et 90% [121].

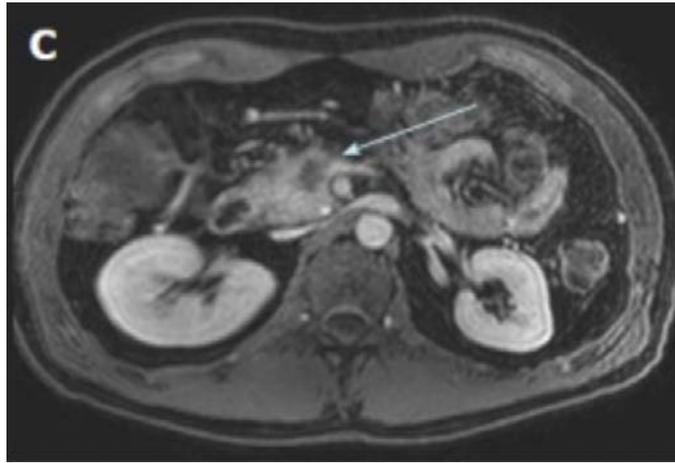
À l'IRM, le cancer du pancréas apparaît généralement en hyposignal par rapport au parenchyme pancréatique de fond sur les images pondérées T1, avec suppression de la graisse, lorsque le pancréas lui-même est typiquement en hypersignal. Les tumeurs ont une apparence variable sur les images pondérées en T2 et présentent fréquemment une diffusion restreinte.

Cet examen est particulièrement utile dans l'évaluation des masses de petite taille ou iso denses au parenchyme pancréatique, mais aussi chez les patients présentant une allergie aux produits de contraste iodés. Elle permet également l'évaluation des lésions hépatiques indéterminées observées sur la tomodensitométrie et d'explorer les canaux biliaires et pancréatiques par Bili-IRM.

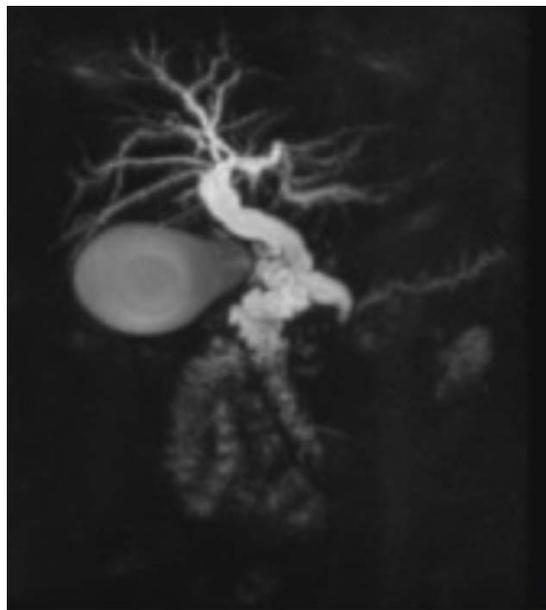
Par ailleurs, l'IRM peut montrer des métastases hépatiques chez des patients atteints d'un CP, jugé résécable à la TDM.

Une étude de Kim et al [126] a révélé que 15 % des tumeurs jugées résécables à la TDM ont été reconsidérées comme non résécables par l'IRM. De plus, la durée moyenne de développement des métastases hépatiques, après la chirurgie chez les patients ayant été réséqués après une IRM préopératoire en plus de la TDM était supérieure au double du temps de ceux ayant eu une TDM préopératoire seulement (9,9 mois contre 4,2 mois, respectivement). Par conséquent, il est raisonnable d'effectuer une IRM avant le choix du traitement chez les patients présentant une maladie potentiellement résécable lors de la TDM initiale.

L'IRM a été réalisée chez 24.6 % de nos patients et a participé au diagnostic de CP ainsi qu'au bilan d'extension.



**Figure 69 : IRM en séquence pondérée T1 d'un CP objectivant une masse de la tête du pancréas en hyposignal (flèche bleue) par rapport au parenchyme pancréatique normal [125]**



**Figure 70 : Bili-IRM objectivant une dilatation canalaire biliaire et pancréatique (Image en double canal) secondaire à une compression par une masse de la tête du pancréas [125]**

**d. Écho-endoscopie (EUS)**

L'EUS est une modalité performante bien qu'invasive pour le diagnostic du CP avec une sensibilité proche de 100% et une spécificité supérieure à 95 % [127].

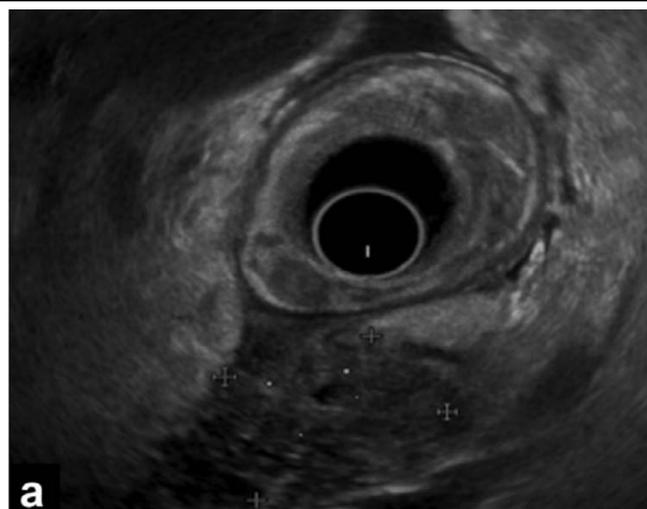
Elle présente un avantage par rapport à la TDM et à l'IRM concernant les petits néoplasmes pancréatiques de moins de 2 cm, avec une sensibilité de 94 % contre 69 % pour la TDM et 83 % pour l'IRM [125].

Aussi, elle peut être utile lorsqu'un cancer est suspecté devant des modifications parenchymateuses atypiques car d'autres néoplasmes et affections bénignes peuvent mimer un CP, où devant une dilatation canalaire sans obstacle clairement visible. Par ailleurs, elle permet une exploration complémentaire en cas de petite lésion difficile à caractériser à l'imagerie en coupes, en plus de la réalisation de biopsies ou cytoponctions pancréatiques [128].

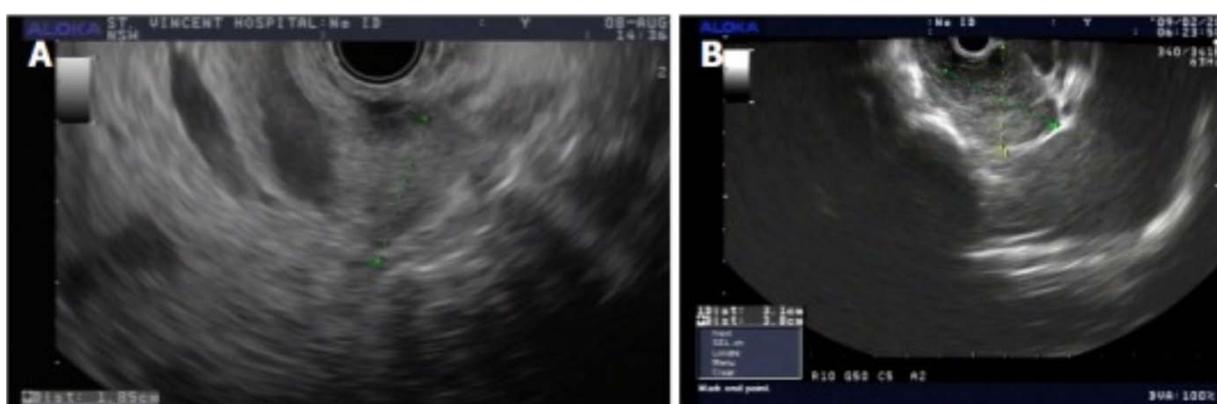
L'EUS avec aspiration à l'aiguille fine (EUS-FNA) ou biopsie à l'aiguille fine (EUS-FNB) permet la réalisation de prélèvements en vue d'une étude cytologique et histologique avec établissement d'un diagnostic de certitude, notamment en cas de lésion pancréatique non résecable d'emblée ou de métastases non ponctionnables par voie transcutanée, afin de pouvoir débiter une chimiothérapie palliative, adjuvante ou néoadjuvante.

Parallèlement au diagnostic, l'EUS offre également des informations sur la stadification tumorale avec la possibilité d'évaluer le système vasculaire local artériel et veineux principalement portal, les ganglions lymphatiques et certaines parties du lobe hépatique gauche et de l'épiploon, avec une sensibilité élevée dans la détection de carcinose péritonéale [129].

Le taux global de complications de l'EUS-FNA est très faible- de 0,85% (y compris l'infection, la pancréatite spontanément résolutive). En cas de tumeur céphalique, le tractus d'aiguille fera partie de l'échantillon réséqué, minimisant ainsi le risque d'ensemencement tumoral qui représente une complication rare, mais importante, à prendre en compte. En dehors de cela, d'autres complications majeures, telles que la perforation, sont extrêmement rares. [125].



**Figure 71 : Image échographique endoscopique d'un CP objectivant une masse hypo échogène de la tête du pancréas [118]**



**Figure 72 : Images échographiques endoscopiques d'ADK pancréatiques. A : ADK de localisation céphalique mesurant 1,8 cm non observé sur d'autres modalités. B : ADK de 3,1 cm au niveau la queue du pancréas. [125]**

Dans notre étude, l'EUS a été réalisée chez 15.8 % des cas de CP et a montré, chez tous les patients une lésion tumorale pancréatique en faveur de la malignité. Elle a aussi permis la réalisation de biopsies. Par ailleurs, le faible taux de réalisation de cet examen dans notre contexte pourrait être dû au manque de ressources matérielles et humaines, avec un nombre insuffisant de spécialistes formés à la réalisation de cette technique d'exploration.

e. **Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (PET scan)**

Le PET scan n'est pas aussi performant que la TDM et l'IRM dans le diagnostic du CP, avec une sensibilité, une spécificité et une précision de 89 %, 70 % et 84 %, respectivement [121].

Il est principalement indiqué dans le bilan d'extension à distance, en particulier hépatique et osseux des CP, lorsque la glycémie est normale. En revanche, la TDM paraît plus performante pour l'extension locale et ganglionnaire péri pancréatique [130].

Bien que le PET scan ne soit pas adéquat pour la stadification locale de la tumeur, il été démontré qu'il pouvait objectiver une récurrence tumorale locale postopératoire plutôt que la TDM et l'IRM [131,132]. Ainsi, il peut être très utile pour la surveillance post-thérapeutique.

Dans notre série, un seul patient a bénéficié de cet examen ayant permis d'objectiver des métastases osseuses.

f. **Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE)**

Cette technique est surtout utilisée à but thérapeutique. Avant la pose d'une prothèse biliaire, elle permet de visualiser la sténose bi canalaire avec la dilatation des deux canaux biliaire et pancréatique en amont de la tumeur, avec un stop complet au niveau de la voie biliaire au-dessus de la tête du pancréas [117]. Par ailleurs, elle peut participer au diagnostic grâce à la réalisation de prélèvements par technique de brossage en vue d'une étude histopathologique.

Dans notre série, la CPRE a été réalisée à but thérapeutique uniquement.

**B. TKP**

Elles sont détectées fortuitement dans 2,2 % des examens de tomodensitométrie (TDM) de l'abdomen et jusqu'à 19,6 % des examens d'imagerie par résonance magnétique.

Les principales modalités utilisées pour la caractérisation des lésions pancréatiques kystiques sont la TDM, l'IRM/Bili IRM et l'EUS, avec ou sans prélèvement de liquide kystique. La CPRE et le PET scan sont réservés à certains cas.

**Tableau XXVII : Répartition des examens complémentaires selon les auteurs (%)**

Série	Échographie	TDM	IRM	EUS
Chaudhari et al (Inde)	-	97.4	7.4	16.5
Limaiem et al (Tunisie)	100	100	20	0
Sabbah et al (Rabat, Maroc)	100	90	55	45
Notre série	86.9	86.9	65.2	34.8

**a. Échographie abdominale**

L'échographie abdominale peut détecter une lésion kystique pancréatique au niveau de la tête ou l'isthme. Toutefois, l'évaluation du corps et de la queue est souvent limitée ; ce qui diminue l'utilité de l'échographie pour la caractérisation et le suivi des lésions. L'aspect des TKP varie en fonction du type de tumeur.

Les CM apparaissent à l'échographie sous forme de masses kystiques hypoéchogènes, arrondies ou ovalaires, bien limitées, à paroi épaisse, uni ou multiloculaires. Ils peuvent avoir une paroi irrégulière, être le siège de végétations papillaires, de nodules pariétaux ou de calcifications qui sont des signes prédictifs de malignité [133].

Les CS associent une composante kystique anéchogène et une composante fibreuse hyperéchogène. Ils montrent généralement dans leur forme micro kystique une architecture en « nid d'abeille ». Dans certains cas, ils peuvent simuler une masse solide. Des calcifications peuvent également être retrouvées [134].

L'échographie abdominale en cas de TIPMP du canal pancréatique principal objective généralement une dilatation canalaire, tandis que les TIPMP des canaux secondaires se manifestent par une masse kystique. [135,136].

L'échographie n'est généralement pas utile pour différencier une TPPS des autres types de lésions kystiques du pancréas. La présence d'une masse importante, échogène diffuse ou complexe, bien circonscrite dans la partie supérieure de l'abdomen d'une jeune femme, peut suggérer le diagnostic, mais une imagerie plus poussée est généralement nécessaire [137].



Figure 73 : Image échographique d'un CM montrant une lésion pancréatique multiloculaire [3]



Figure 74 : Image échographique d'un CS montrant une lésion pancréatique micro kystique [3]



Figure 75 : Image échographique d'une TIPMP du canal principal montrant une dilatation du canal de Wirsung. [3]



**Figure 76 : Image échographique d'une TPRS montrant une masse kystique pancréatique. [3]**

Dans notre série, 86.9 % des cas de TKP ont bénéficié d'une échographie abdominale. Elle a permis d'évoquer le diagnostic de lésion kystique dans 3 cas, et a mis en évidence une dilatation isolée du canal de Wirsung dans 2 cas et une dilatation bi-canaulaire dans 3 cas. Par ailleurs, aucune lésion hépatique n'a été objectivée.

#### **b. TDM abdominale**

La TDM participe au diagnostic des TKP qui se distinguent, selon le type de néoplasie, par des localisations, des tailles et des caractéristiques variables permettant d'orienter le diagnostic.

##### **o Siège :**

Le siège de prédilection des TKP diffère selon le type tumoral.

Les CM se situent le plus souvent au niveau de la queue pancréatique (72%), suivie du corps (13%) et moins souvent dans la tête (6%). Dans 9 % des cas, ils peuvent toucher la glande de façon diffuse.

Les CS sont le plus souvent situés dans la tête du pancréas (40%), suivie du corps (34%), puis de la queue (26%). L'atteinte pancréatique diffuse est possible, mais survient rarement (3 %).

Les TIPMP segmentaires du canal principal affectent le plus souvent la tête pancréatique (58% des cas), suivie du corps (23% des cas) puis la queue (7% des cas). Elles peuvent toucher

de manière diffuse la glande (12% des cas). Aussi, les TIPMP des canaux secondaires surviennent le plus souvent dans la tête ou le processus unciné du pancréas, observés dans 60 % des cas.

Les TPPS sont le plus souvent situées dans la région corporéo-caudale (60 %), mais peuvent être présentes dans 36 % des cas dans la tête du pancréas [33].

- **Taille :**

Les CM ont une taille moyenne de l'ordre de 5 à 6,5 cm.

Concernant la taille globale des CS uniformément répartis dans la glande pancréatique, elle est en moyenne de 4,1 à 5 cm. Ce type de tumeur peut progresser de taille jusqu'à 0,6 cm/an mais il ne semble pas y avoir de risque associé évident de dégénérescence maligne [138].

Enfin, les TPPS présentent une taille moyenne allant de 5 à 10 cm [33].

- **Caractéristiques :**

Les CM apparaissent comme une masse hypodense arrondie à bords nets. Il s'agit le plus souvent de masses macrokystiques, uniloculaires dans 80% des cas ou multiloculaires (<6 loculations), siège de fines cloisons, mieux visualisées après injection de produit de contraste. Le caractère macro kystique multiloculaire est le plus typique, tandis que l'aspect uniloculaire est similaire à de nombreuses autres lésions kystiques [139]. Une taille >4cm, la présence d'une composante solide, d'un épaissement pariétal, de nodules muraux, de végétations intra kystiques et de calcifications périphériques en coquille d'œuf est hautement prédictive de malignité [140].

Les CS ont typiquement un aspect micro kystique et se présentent comme une masse hypodense ou iso-dense, bien circonscrite, avec des contours multi lobulés et une architecture interne en forme d'éponge en raison de la présence d'innombrables microkystes (1-5 mm), rarement avec de rares kystes plus grands (>20 mm) situés à la périphérie. Une cicatrice stellaire centrale est généralement visible, parfois calcifiée en raison de dépôts de calcium. Ces caractéristiques sont reconnues dans environ deux tiers des cas. Moins

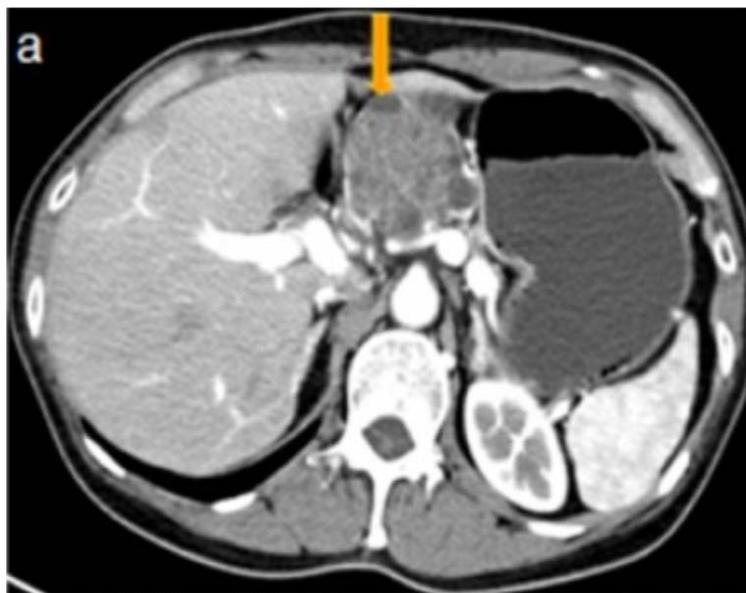
fréquemment, les CS apparaissent sous forme d'une masse macro kystique ou oligo kystique, sans cicatrice centrale, souvent impossibles à distinguer des autres masses kystiques du pancréas, en particulier des tumeurs mucineuses. Lorsque la lésion est petite, elle peut être difficile à caractériser avec la TDM, car elle peut apparaître comme une masse solide [134].

A la TDM, les TIPMP du canal principal sont caractérisées par une dilatation diffuse ou segmentaire du canal. Un rehaussement anormal de la paroi du canal n'est généralement apprécié que dans les lésions contenant des foyers nodulaires ou des projections papillaires. En revanche, les TPIMP des canaux secondaires apparaissent le plus souvent comme des lésions hypodenses de forme ovoïde, tubulaire ou ramifiée. Ce sont des lésions macro kystiques, parfois lobulées, qui peuvent ou non contenir des septa internes. Elles se distinguent des autres lésions macro kystiques du pancréas par leur connexion caractéristique au canal pancréatique principal [31]. Les caractéristiques associées à un risque élevé et modéré de dégénérescence maligne ont été décrites. Les caractéristiques à risque élevé comprennent la présence d'une composante solide se réhaussant et une dilatation canalaire principale supérieure à 10 mm. Les caractéristiques à risque modéré comprennent une taille SB-IPMN supérieure à 30 mm, des cloisons épaisses ou se réhaussant, un nodule mural ne se réhaussant pas ou une dilatation du conduit principal supérieure à 7 mm [33].

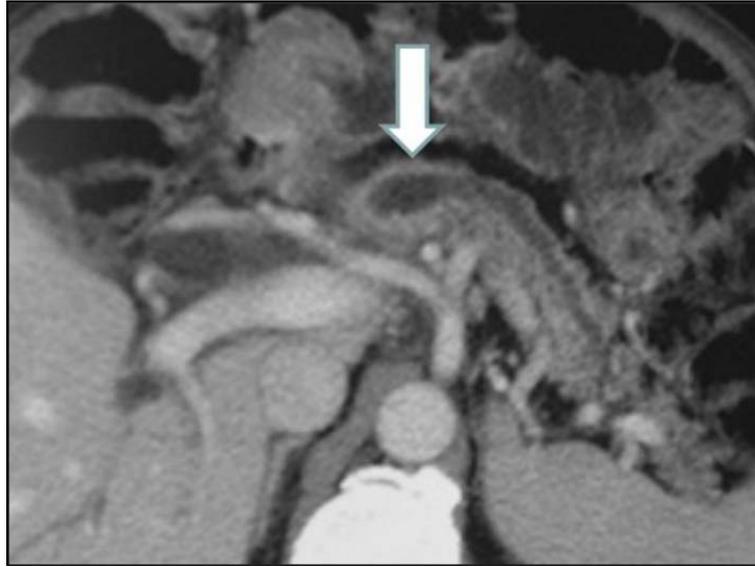
Les TPPS sont généralement de grandes masses kystiques et solides bien limitées, encapsulés. La composante solide est généralement observée à la périphérie, avec des zones centrales d'hémorragie et de dégénérescence kystique. La capsule et les composantes solides périphériques sont réhaussés après l'administration de produit de contraste. Des calcifications (centrales ou périphériques) sont présentes dans environ 30% des cas [31].



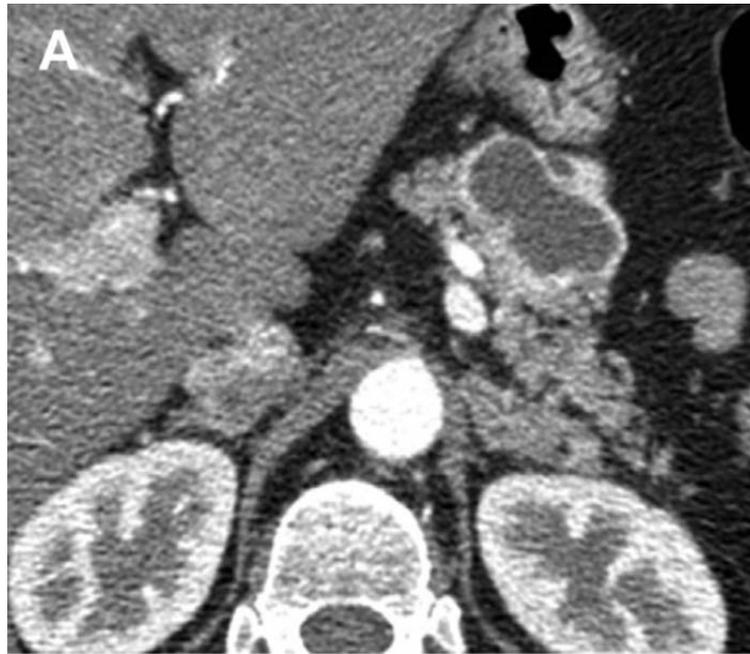
**Figure 77 : Coupe scanographique d'un CM objectivant une lésion macro kystique de la tête du pancréas avec rehaussement des cloisons et dilatation secondaire des voies biliaires [141]**



**Figure 78 : Coupe scanographique d'un CS réalisant un aspect distinct en nid d'abeille [141]**



**Figure 79 : Coupe scanographique d'une TIPMP du canal principal objectivant une dilatation canalaire sans masse décelable [4]**



**Figure 80 : Coupe scanographique d'une TPPS objectivant une masse kystique de la queue du pancréas à paroi épaisse réhaussée [33]**

Dans notre série, la TDM abdominale représentait un des principaux examens complémentaires, réalisé chez 86.9 % des cas de TKP. Elle a retrouvé une lésion pancréatique dans tous les cas et permis d'orienter le diagnostic de TKP en objectivant des signes

spécifiques, notamment des cloisons intra-kystiques chez 2 patients, des calcifications chez 2 patients, des végétations intra-kystiques chez 1 patient, un rehaussement de la portion solide après injection de PDC chez 4 patients et une communication canalaire chez 4 patients, dont 3 avec le canal pancréatique principal et 1 avec le canal accessoire.

**c. IRM pancréatique/Bili-IRM**

L'IRM assure un rôle prééminent dans l'évaluation des TKP, donnant des informations précises sur la structure de la lésion. Sa principale limitation est son insensibilité aux calcifications, qui sont mieux reconnues avec l'échographie ou la TDM. La Bili-IRM décrit la relation de la lésion avec le canal pancréatique principal, permettant ainsi la différenciation entre les tumeurs kystiques périphériques et intra canalaire. Cependant, dans certains cas, la relation étroite entre la lésion kystique et le canal n'exclut pas la présence d'une communication ; d'où l'intérêt de la CPRE.

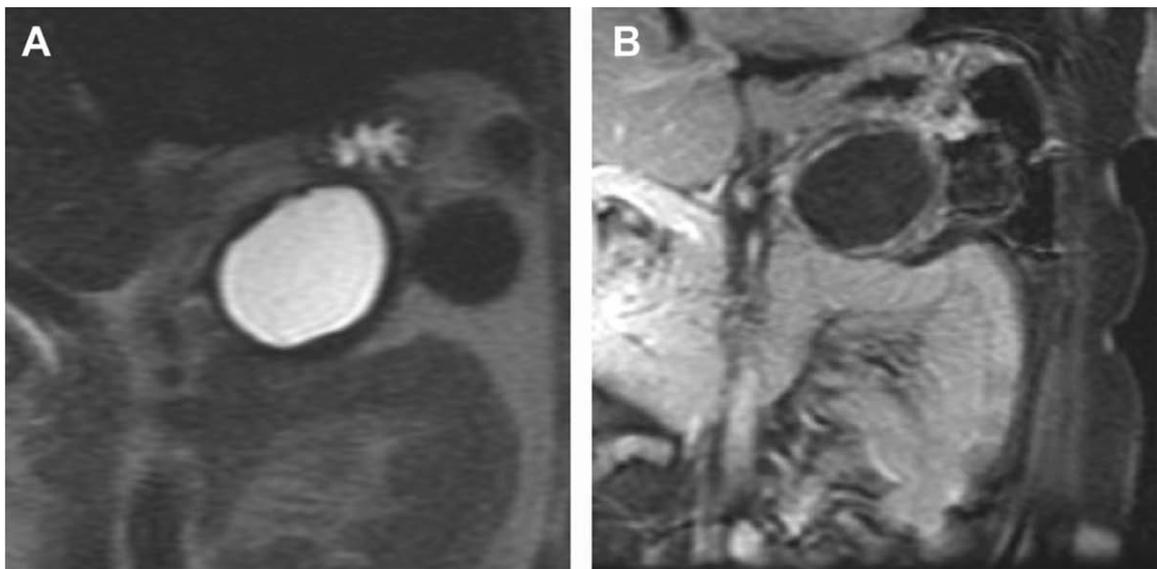
A l'IRM les CM apparaissent en hyposignal T1 et en hypersignal sur les images pondérées en T2. Cependant, des composants hémorragiques peuvent être présents et augmenter l'intensité du signal sur la séquence T1 [33]. Sur les images pondérées en T1 et après injection de Gadolinium, la paroi et les cloisons sont mieux visualisées [31]. L'absence de communication entre la tumeur et les canaux pancréatiques peut facilement être démontrée à la Bili-IRM, excluant ainsi une origine intra canalaire de la néoplasie et permettant de différencier un CM uniloculaire d'une TIPMP des canaux secondaires.

Les CS sont généralement en hypersignal T2 et peuvent varier en intensité T1 en fonction de la quantité de liquide hémorragique. Jusqu'à 20% des cas, présentent des microkystes si petits qu'ils apparaissent sous forme de masses de densité de tissus mous ou de densité mixte, qui se réhausse uniformément après l'administration de gadolinium [142]. La présence d'une cicatrice centrale en hyposignal T1 et T2, stellaire et fibreuse, est une caractéristique considérée comme spécifique des CS, mais observée que dans environ 33% des cas [38].

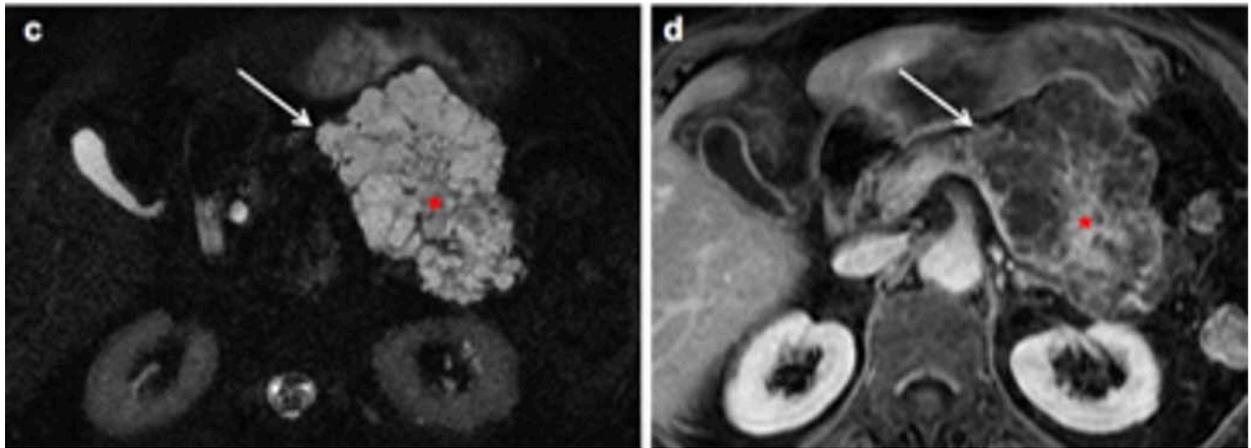
Les TIPMP du canal principal touchent le canal pancréatique principal de manière focale ou diffuse. [33]. Les TIPMP des canaux secondaires sont en hypersignal par rapport au parenchyme

pancréatique sur les images pondérées en T2 et en hyposignal en T1. Leur communication caractéristique avec le canal pancréatique principal peut ne pas être facilement visualisée à l'IRM et mieux explorée par Bili-IRM. Les TIPMP de type combiné présentent des caractéristiques d'imagerie des deux types d'atteinte.

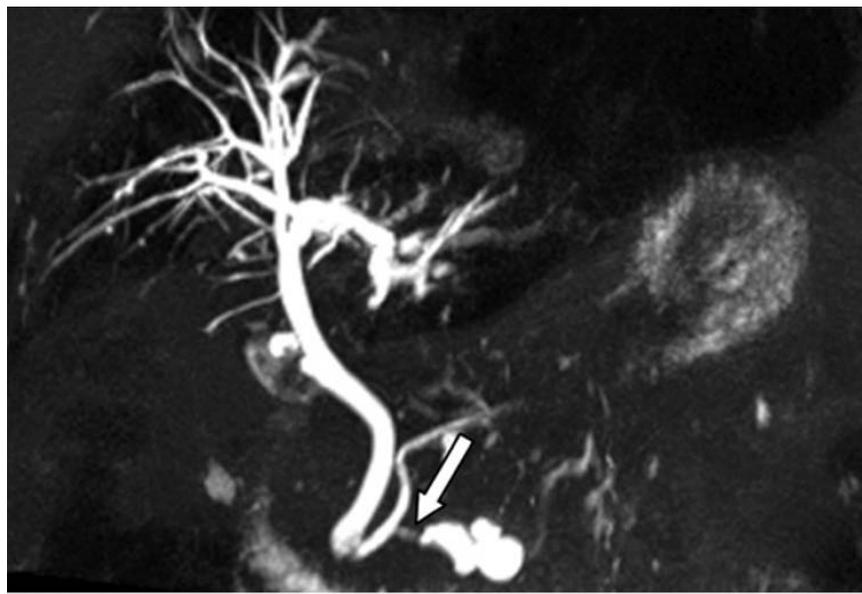
Pour les TPPS, l'IRM montre généralement une masse encapsulée bien définie avec des caractéristiques de signal interne hétérogènes sur les séquences pondérées en T1 et T2. Un léger rehaussement périphérique est observé tardivement après injection de gadolinium [31].



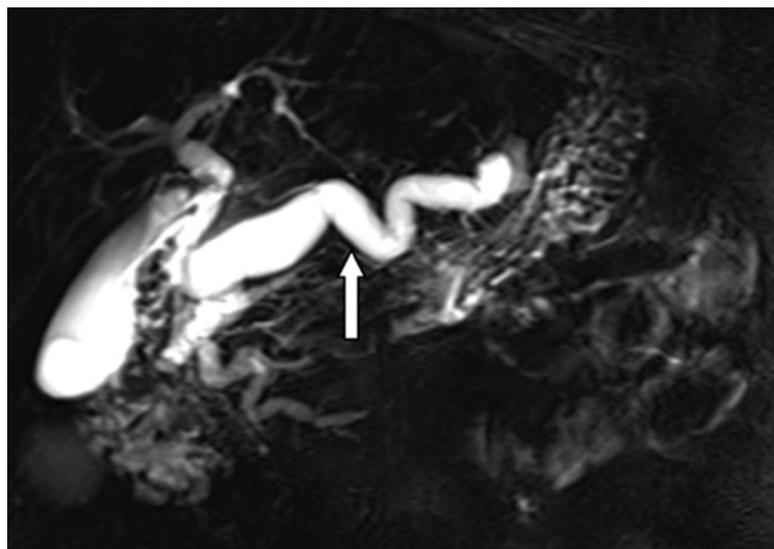
**Figure 81 : IRM en coupe coronale d'un CM uniloculaire de la queue du pancréas. Les images pondérées en T2 montrent un kyste uniloculaire contenant du liquide en hypersignal et une capsule épaisse en hyposignal (A). Les images pondérées en T1 post-contraste montrent un rehaussement de la capsule tumorale (B). [33]**



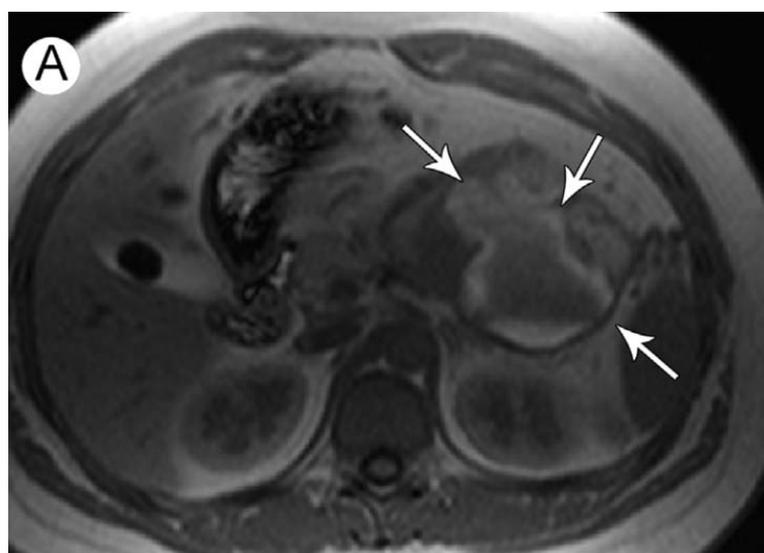
**Figure 82 : IRM en coupe axiale d'un CS de la queue du pancréas dans sa forme microkystique apparaissant en hypersignal T2 (c) et en hyposignal avec rehaussement des cloisons et de la cicatrice fibreuse centrale en séquence T1 avec injection de Gadolinium (d) [143]**



**Figure 83 : Bili-IRM d'une TIPMP des canaux secondaires montrant une communication avec le canal pancréatique principal (flèche) [144]**



**Figure 84 : Bili-IRM d'une TIPMP montrant une dilatation diffuse du canal principal [144]**



**Figure 85 : IRM en coupe axiale d'une TPPS montrant au niveau de la séquence pondérée en T1 une intensité de signal élevée dans une lésion encapsulée bien délimitée (flèches) au niveau de la queue du pancréas. [31]**

Dans notre série, l'IRM pancréatique a été réalisée dans 65.2 % des cas. Elle a permis d'évoquer le diagnostic de TIPMP, CM et CS dans 67 % des cas.

#### **d. Écho endoscopie (EUS)**

L'EUS est une des modalités les plus importantes dans la prise en charge des patients porteurs de TKP. Elle permet une analyse pancréatique avec une haute résolution, du fait de sa

proximité anatomique. Dans certaines situations, la réalisation d'une cytoponction échoguidée permet de confirmer le diagnostic en combinant l'analyse biochimique du liquide à une étude cytopathologique. Ainsi, la biopsie de lésions solides associées peut être réalisée. Sa spécificité est proche de 100%. Toutefois, elle a une très faible sensibilité (30% à 50% pour la détection des kystes mucineux, et 20% pour le diagnostic d'un kyste mucineux malin). Cela est dû à une combinaison de facteurs, notamment un faible rendement cellulaire, des échantillons insuffisants et une contamination cellulaire de la paroi gastro-intestinale [145].

De nouvelles techniques ont été développées dans le diagnostic des tumeurs pancréatiques, incluant l'endo microscopie confocale laser à l'aiguille (nCLE) qui est une technique d'imagerie en temps réel, basée sur la fluorescence, permettant de réaliser un examen histopathologique in vivo et in situ. Malgré des résultats probants, cette procédure est coûteuse, non disponible dans les centres d'endoscopie, difficile à maîtriser et présente des risques de complications, notamment de pancréatite aiguë.

Les CM se présentent le plus souvent sous forme d'une lésion macrokystique multiloculaire, faite de volumineux kystes à paroi fine, séparés par des cloisons. La présence d'une calcification curviligne en périphérie du kyste est quasi pathognomonique (10-25 % des cas). Il n'y a pas de communication avec le canal pancréatique, mais il peut y avoir une dilatation d'amont secondaire à un effet de masse. Il est important de rechercher des nodules muraux ou des masses adjacentes faisant suspecter une dégénérescence.

Les CS sont habituellement faits de plusieurs kystes, de petite taille (< 20 mm) séparés par de fins septas. La présence d'une cicatrice centrale, quasi pathognomonique, est présente dans 20 à 30 % des cas. Cette cicatrice est parfois vascularisée au doppler et peut être calcifiée. L'aspect en nid d'abeille spécifique des CS est présent dans 20 % des cas. Il n'y a pas de communication avec le canal pancréatique.

L'aspect morphologique typique des TIPMP est une dilatation kystique du système canalaire. Dans l'atteinte du canal principal, la dilatation du canal principal est habituellement peu sinueuse, segmentaire ou diffuse, pouvant être visible jusque dans la paroi duodénale. Un

écoulement de mucus à travers la papille duodénale béante est observé dans certains cas (fish mouth sign), et représente un signe pathognomonique. Dans les TIPMP des canaux secondaires, la communication avec le canal principal est l'élément clé du diagnostic, mais il peut être difficile à mettre en évidence. Les lésions sont le plus souvent uniloculaires, regroupées en grappe ou coalescentes. La multiplicité des lésions et des localisations est un élément fort en faveur du diagnostic.

Enfin, l'aspect des TPPS à l'EUS est non spécifique. La présence d'une calcification de la paroi est possible ; ce qui rend le diagnostic différentiel avec un CM parfois difficile [138].



**Figure 86 : Image écho endoscopique d'un CS micro kystique avec un aspect en nid d'abeille typique [138]**



**Figure 87 : Image écho endoscopique d'une TIPMP du canal principal avec présence d'un nodule mural [138]**

Dans notre série, l'EUS a été réalisée chez 34.8 % des cas de TKP. Elle a permis de visualiser la tumeur dans tous les cas et d'évoquer le diagnostic de TIPMP et de CM chez 4 cas. Par ailleurs, 5 patients ont bénéficié d'une cytoponction.

Dans la série de Sabbah et al [140], tous les patients ayant bénéficié d'une EUS ont eu une cytoponction contrairement à la série de Chaudhari et al [141] où aucune cytoponction n'a été réalisée.

#### **e. PET scan**

Le PET scan a été utilisé pour distinguer les lésions kystiques bénignes des lésions kystiques malignes du pancréas [146]. Il a été démontré son utilisation en combinaison avec la TDM et les tests de marqueurs tumoraux pourrait améliorer la sensibilité et la précision du diagnostic préopératoire chez les patients présentant des lésions kystiques pancréatiques. Un résultat positif sur le PET scan suggère fortement une malignité, et par conséquent, une nécessité de résection.

Aucun cas de TKP dans notre étude n'a bénéficié de cet examen.

#### **f. CPRE**

La CPRE permet d'objectiver une communication kystique avec le système canalaire quand elle est présente. Elle a un intérêt dans le diagnostic des TIPMP car elle montre clairement l'anatomie des canaux pancréatiques et permet de détecter toute mucine extrudée de la papille duodénale pathognomonique des TIPMP. Dans les TIPMP du canal principal, la CPRE montre des canaux dilatés et un défaut de remplissage, causé par la mucine ou les kystes eux-mêmes, tandis que dans les TIPMP des canaux secondaires, les branches concernées montrent une dilatation et communiquent avec le conduit principal [141].

### **C. TNEP**

L'exploration des TNEP repose sur les moyens d'imagerie utilisés dans l'étude de la glande pancréatique, principalement la TDM, l'IRM et l'EUS.

a. TDM abdominale

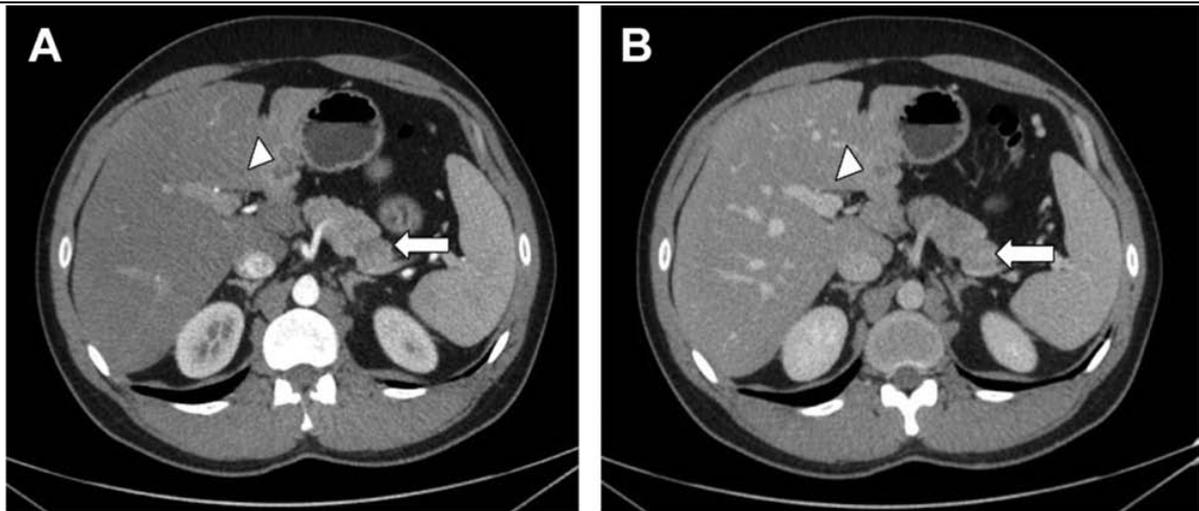
La TDM représente généralement la modalité d'imagerie de première intention pour la détection des TNEP. Elle présente une sensibilité allant de 30% à 80% pour les petites tumeurs et pouvant atteindre 95% pour les lésions de plus grande taille [147].

La plupart des PNET fonctionnels sont de petites tumeurs bien définies avec une amélioration intense et homogène sur les phases artérielles et portales. Ce phénotype d'amélioration est le plus spécifique en ce qui concerne les TNE. Toutefois, jusqu'à 50 % des TNEP peuvent ne pas présenter de rehaussement artériel et beaucoup démontrent encore un rehaussement iso à hyper dense à la phase veineuse. Les TNEP à faible rehaussement sont plus susceptibles d'être de grade plus élevé et plus difficiles à différencier de l'ADK pancréatique [148].

La composante kystique est couramment décrite dans les TNEP associées à la NEM-1 (10 %). La sensibilité et la spécificité de la TDM sont respectivement de 82 % et 96 % [149]

Par ailleurs, la TDM permet, en plus de la détection de la tumeur primitive, d'évaluer l'extension locale, l'atteinte vasculaire et les métastases à distance. Le type de comportement vasculaire des métastases hépatiques est spécifique de l'origine de la tumeur primitive ; les métastases hépatiques des TNEP étant plus souvent hypodenses au temps non injecté, hyperdenses au temps artériel et iso denses au temps portal en comparaison aux métastases de TNE intestinales [150].

Aussi, cet examen contribue à la surveillance des patients en mesurant la progression tumorale sous traitement, l'un des facteurs pronostiques les plus importants en pratique clinique. Enfin, la scanographie de perfusion pourrait permettre d'étudier et de quantifier l'angiogenèse tumorale, corrélée aux facteurs histopronostiques, permettant ainsi d'évaluer l'efficacité précoce des traitements antitumoraux, notamment anti-angiogéniques [151].



**Figure 88 : Coupes scanographiques d'une TNEP (confirmée histologiquement) bien différenciée de grade intermédiaire avec métastases hépatiques. A : Sur la phase artérielle: tumeur au niveau de la queue pancréatique (flèche) réhaussée en périphérie, avec une lésion métastatique hépatique (tête de flèche) qui démontre un schéma de rehaussement artérielle similaire. B : Sur la phase veineuse porte: rehaussement périphérique de la lésion hépatique (tête de flèche), avec moins de visibilité de la lésion pancréatique (flèche) par rapport à la phase artérielle. [147]**



**Figure 89 : Coupes scanographiques montrant les particularités de localisation du gastrinome et de l'insulinome. (a) Nodule extra-pancréatique mesurant 10 mm situé dans le triangle des gastrinomes (triangle pointillé en jaune) avec un rehaussement homogène en phase artérielle (à droite) et portale (au milieu). (b) Nodule de 25 mm situé au niveau céphalique (principale localisation) avec rehaussement artériel (à droite) et portal (au milieu) [148].**

Parmi les cas de TNEP dans notre série, la TDM abdominale a été réalisée chez 5 patients (71.4 %) et a permis d'objectiver une lésion tumorale pancréatique chez 60 % des cas.

**b. IRM pancréatique/Bili-IRM**

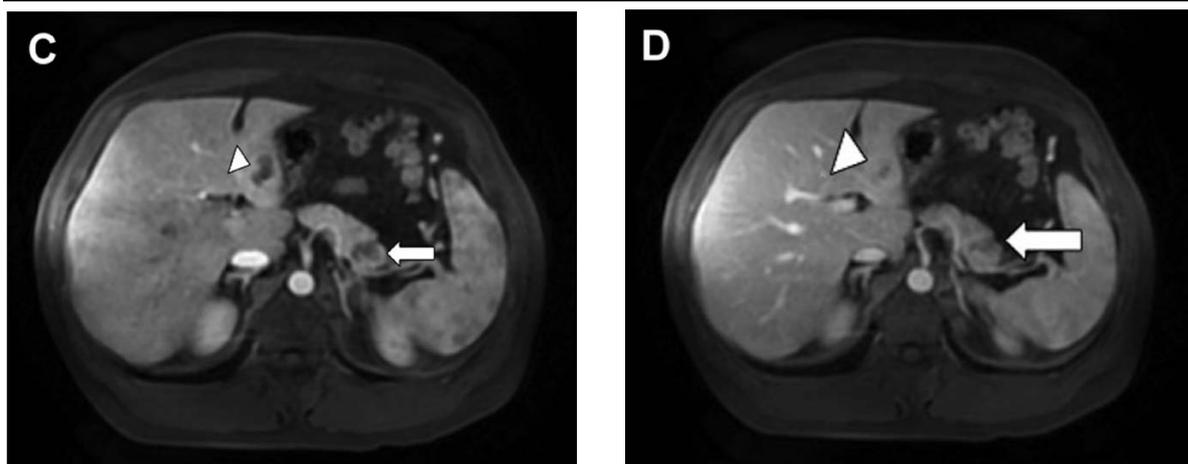
L'IRM fait partie des moyens les plus utilisés dans l'exploration des TNEP.

Elle permet une meilleure détection des petites tumeurs (<2 cm) avec une sensibilité de 85%.

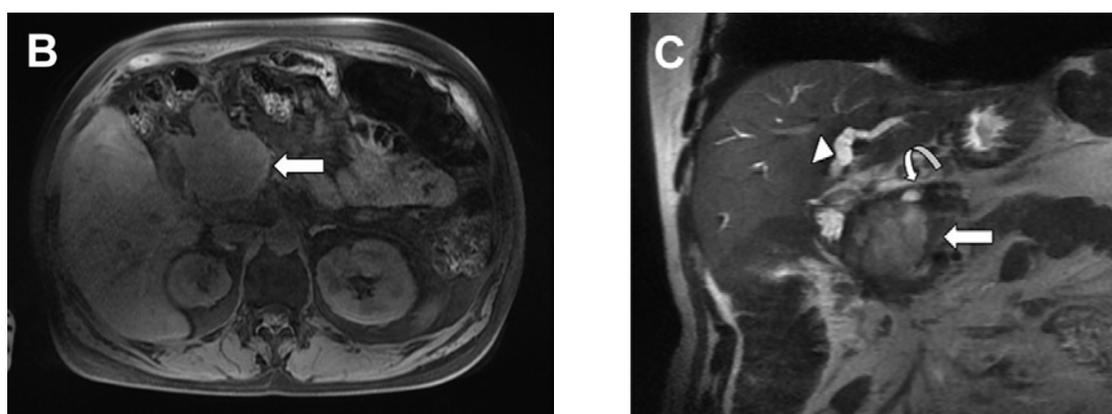
Aussi, elle peut être supérieure dans l'évaluation de la maladie métastatique hépatique et la surveillance de la réponse au traitement étant donné sa sensibilité élevée dans la détection des lésions et la caractérisation de l'amélioration tumorale [152].

Les TNEP apparaissent en hyposignal sur la séquence pondérée en T1, en signal intermédiaire à élevé sur la séquence pondérée en T2 et en hypersignal en post-contraste et en diffusion restreinte. Le schéma de rehaussement est varié et peut être homogène, hétérogène ou en forme d'anneau, en particulier dans les gastrinomes.

Dans l'insulinome, le rehaussement iso dense peut le rendre difficile à identifier à la TDM, tandis que les propriétés de contraste des tissus mous de l'IRM (hyposignal T1, hypersignal T2 léger et restriction de diffusion par rapport au fond pancréatique physiologique) aident à détecter la lésion. Dans les gastrinomes, les images IRM sont en hyposignal T1 en phase pré-contraste et en hypersignal T2. Après injection de contraste, les gastrinomes présentent de la fibrose [148].



**Figure 90 : IRM d'une TNEP métastatique objectivant une tumeur de la queue du pancréas (flèche) avec métastase hépatique (pointe de flèche) visibles à la phase artérielle (C) et veineuse (D), avec un rehaussement périphérique marqué [147].**



**Figure 91 : IRM d'une TNEP bien différenciée objectivant une masse (flèche) en hypo signal sur la séquence pondérée en T1 (B) et modérément en hyper signal sur la séquence pondérée en T2 (C), où il existe également une dilatation canalaire biliaire (pointe de flèche) et une dilatation canalaire pancréatique (flèche incurvée) secondaires à l'effet de masse. [147]**

Dans notre série, 57.1 % des cas de TNEP ont bénéficié d'une IRM qui a permis d'évoquer le diagnostic d'insulinome chez 2 cas et de TNEP chez un patient et a participé au bilan d'extension.

c. Imagerie fonctionnelle

o **Imagerie des récepteurs de la somatostatine (Octreoscan) :**

Les récepteurs de la somatostatine sont exprimés par 80 à 100 % des TNEP, à l'exception des insulinomes pour lesquels le taux d'expression est de 50 à 70 % [153]. Les techniques d'imagerie fonctionnelle utilisent des analogues radiomarqués de la somatostatine pour localiser les tumeurs neuroendocrines. Elles comprennent la scintigraphie des récepteurs de l'indium-111 de la somatostatine (111In-SRS, Octreoscan) qui représente la modalité la plus ancienne, caractérisée par sa disponibilité, et la tomographie par émission de positons au gallium-68 (68Ga-PET, Netspot). Une méta-analyse récente a révélé que la sensibilité et la spécificité combinées de la TEP 68Ga pour le diagnostic des TNE étaient respectivement de 93 % et 91 % [154].

Par ailleurs, l'imagerie basée sur les récepteurs de la somatostatine permet souvent de montrer clairement des métastases à distance non apparentes à l'imagerie conventionnelle.



**Figure 92 : Coupe axiale d'un Octreoscan réalisé pour TNEP syndromique « Insulinome » montrant une expression élevée du récepteur de la somatostatine [148]**

Dans notre série, un cas de TNEP a bénéficié d'une octréoscan ayant objectivé un foyer d'hyperfixation modérée, en regard d'une formation nodulaire du pancréas sans signes en faveur d'une atteinte métastatique osseuse, viscérale ou ganglionnaire.

○ **Tomographie par émission de positons fluorodésoxyglucose (PET scan) :**

Le PET scan est largement utilisé pour l'imagerie de multiples tumeurs malignes. Toutefois, les TNEP bien différenciés ont une croissance relativement lente et ne montrent souvent pas une absorption avide du glucose. Le PET scan peut être utilisé pour l'imagerie de tumeurs peu différenciées, qui sont également moins susceptibles d'exprimer les récepteurs de la somatostatine, et donc de bien apparaître sur 68Ga-PET ou 111In-SRS [153].

○ **Tomographie par émission de positons à la fluorodopa (18 F-DOPA-PET) :**

La tomographie par émission de positons à la fluorodopa est une technique de plus en plus disponible. Elle reflète le métabolisme des acides aminés, en exploitant la propriété d'absorption des précurseurs d'amine et de décarboxylation des cellules neuroendocrines. Dans les TNEP, la 18 F-DOPA-PET est actuellement le gold standard pour le diagnostic et la localisation des insulinomes, plus difficiles à la TDM, l'IRM et l'EUS [155].

**d. Écho-endoscopie (EUS)**

L'EUS présente une sensibilité élevée (80 à 90%) dans la détection des TNEP, en particulier pour les patients présentant des examens tomодensitométriques négatifs. Jusqu'à 10% des insulinomes ne sont pas détectés à la tomодensitométrie et 40% ont une taille inférieure à 10 mm.

Elle permet une meilleure visualisation des caractéristiques morphologiques des lésions, une excellente caractérisation locorégionale de l'atteinte canalaire biliopancréatique. Par ailleurs, des métastases ganglionnaires ou hépatiques peuvent être identifiées [148].

Aussi, elle présente un avantage par rapport aux autres techniques d'imagerie correspondant à la capacité d'échantillonner la lésion par FNA ou FNB et aider à confirmer le diagnostic, grâce à l'étude immunohistochimique et cytopathologique.

En règle générale, la TDM et l'IRM sont recommandées pour la détection initiale, la caractérisation et la stadification des TNEP, tandis que l'EUS peut être particulièrement utile lorsqu'un prélèvement histologique est nécessaire pour des résultats indéterminés.

L'EUS est un outil d'imagerie plus récent, qui est plus sensible que les modalités susmentionnées pour identifier les TNEP. Par ailleurs, les ultrasons à plus haute fréquence peuvent être utilisés lorsqu'une sonde US est fixée à un endoscope ; ce qui permet de détecter des lésions aussi petites que 3 mm. Une étude prospective a démontré une sensibilité et une spécificité de 93 % et 95 %, respectivement, dans l'utilisation de l'EUS pour diagnostiquer les TNEP. Elle peut également être utile pour marquer une lésion autrement indétectable, afin de faciliter l'ablation chirurgicale ultérieure. L'EUS est cependant plutôt invasive, dépendante de l'opérateur, et a une sensibilité plus faible pour la zone pancréatique distale [113] .



**Figure 93 : Image échographique endoscopique d'un insulinoïde (flèche) de 8 mm du corps du pancréas [113]**



**Figure 94 : Image écho endoscopique d'une TNEP–NF objectivant une lésion solide de 18 mm de la queue du pancréas au cours d'une FNA [113]**

Un seul cas de TNEP dans notre série a bénéficié d'une écho–endoscopie, ayant objectivé un processus lésionnel du corps du pancréas.

## **2.2. Biologie**

### **2.2-1 Explorations standards**

Le bilan biologique standard n'a généralement d'intérêt que dans l'appréciation du retentissement tumoral.

Un syndrome de cholestase biologique, caractérisé par une élévation de la bilirubine totale à prédominance conjuguée, des phosphatases alcalines, des 5' nucléotidases et des gamma–glutamyl transpeptidases, est le plus souvent retrouvé en cas de tumeur céphalique.

Les transaminases sont normales ou très peu élevées , et le taux de prothrombine est abaissé suite à un déficit en vitamine K par malabsorption intestinale.

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

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

Le bilan peut également retrouver une hyperglycémie en cas de diabète préexistant ou survenant de novo , une hypercalcémie par lyse osseuse secondaire à des mécanismes paranéoplasiques. En cas de cancer corpore o –caudal, les examens biologiques n'ont aucune spécificité et sont le plus souvent sans anomalie.

## 2.2-2 Explorations spécifiques

### A. CP

Les connaissances au sujet des changements moléculaires survenant au cours du CP se sont considérablement développées au cours des dernières années et ont permis d'identifier de nouveaux marqueurs tumoraux sériques.

Actuellement, il existe 6 biomarqueurs tumoraux courants : CA19–9, l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), CA125, CA242, microARN et les mutations du gène K–RAS [156].

- Le CA19–9 est une glycoprotéine associée à un ganglioside située à la surface des membranes cellulaires et apparentée au déterminant du groupe Lewis. Les personnes ayant un groupe Lewis négatif n'expriment pas le CA19–9.

Il s'agit d'un biomarqueur sérique bien documenté et validé associé au CP, avec une sensibilité de 79 à 81 % et une spécificité de 82 à 90 % pour le diagnostic de la maladie chez les patients symptomatiques [157].

Il constitue un outil diagnostique et pronostic. Une élévation préopératoire du CA19–9 peut aider à identifier les patients dont la chirurgie est moins susceptible d'entraîner une résection R0 (microscopiquement marginalement négative) et peut prédire la survie à long terme après la résection. Aussi, les concentrations de CA19–9 pourraient également fournir une valeur pronostique chez les patients atteints d'un CP inopérable [158,159].

Par ailleurs, la mesure en série du CA 19–9 joue un rôle dans la surveillance de la réponse au traitement systémique, dans le contexte néoadjuvant ou métastatique, et représente souvent un reflet précoce de la réponse à l'imagerie [160,161].

Cependant, il est important de signaler que cet antigène peut être élevé dans d'autres affections, notamment pancréatiques et hépatiques ; ce qui met en évidence les limites de cet examen dans le dépistage et le diagnostic du CP. Le taux de positivité du CA19-9 a été fixé par Steinberg et al à 37 U/ml, qui est corrélé au volume tumoral et dont les taux supérieurs à 600 U/ml sont corrélés au caractère non résecable de la tumeur [162].

- L'ACE est une protéine présente chez le fœtus dont l'expression augmente en cas de différenciation cellulaire (en particulier lors de certains cancers). L'ACE est élevé dans 60-70% des cas de CP. Il n'a pas de valeur diagnostique car son dosage est peu sensible et non spécifique, mais il présente un intérêt dans la surveillance.

La combinaison de marqueurs tumoraux et de méthodes d'imagerie peut être le premier choix pour le dépistage précoce du CP [2]. Selon la littérature, la combinaison de l'antigène CA19-9 sérique et de l'ACE a augmenté la spécificité de 84% et la combinaison de l'antigène CA19-9 et CA125 a augmenté la sensibilité par rapport au CA19-9 seul [163].

Dans notre série, le dosage du CA 19-9 a été effectué chez 60.5 % des cas de CP et s'est avéré positif  $\geq 37$  U/ml chez dans 78.3 % des cas. En revanche l'évaluation de l'ACE a été réalisée chez 40.3 % des cas et était élevé chez 67.4 %.

**Tableau XXVIII : Réalisation et positivité du marqueur CA19-9 selon les auteurs (%)**

Séries	Dosage du CA19-9	Taux $\geq 37$ U/ml
Hadizadeh et al (Iran)	-	81
Kpossou et al (Bénin)	26.38	68.4
Belbaraka et al (Marrakech, Maroc)	57	87.65
Notre série	60.5	78.3

## **B. TKP**

### **a. Marqueurs tumoraux**

Les marqueurs tumoraux permettent en cas de TKP de prédire leur potentiel malin. Les plus utilisés sont le CA19-9 et l'ACE. Le rôle des autres marqueurs tumoraux n'a pas été clairement identifié.

Il a été démontré qu'un taux de CA19-9 dépassant 37 U/ml avait une sensibilité de 68.4% et une spécificité de 88.2% dans la prédiction de la malignité d'une TKP. Ces valeurs pouvaient atteindre 83,3% et 85,1% respectivement lorsque les marqueurs tumoraux étaient combinés à des signes radiologiques prédictifs de malignité [164].

Une étude réalisée en Chine par Lan et al [165] a évalué le taux de CA19-9 chez 165 patients opérés pour TKP et a retrouvé des résultats d'analyse des marqueurs tumoraux concordant avec les résultats anatomopathologiques avec une sensibilité de 63% et une spécificité de 90%.

Par ailleurs, Le taux de CA19-9 peut orienter vers le type de tumeur. Il est généralement inférieur à 37 U/ml dans les CS.

Dans notre série, 43.5 % des cas de TKP ont bénéficié d'une évaluation du CA19-9 revenu positif chez 50 % des cas.

**Tableau XXIX : Réalisation et positivité du marqueur CA19-9 selon les auteurs (%)**

Séries	Dosage du CA19-9	Taux $\geq$ 37 U/ml
Lan et al (Chine)	100	23
Chaudhari et al (Inde)	61.1	22
Notre série	43.5	50

**b. Analyse du liquide de cytoponction**

L'analyse du liquide kystique, prélevé par aspiration au cours de l'EUS, permet d'évaluer certains marqueurs, notamment l'ACE et la lipase et d'orienter la nature des lésions kystiques, sans juger de leur degré de dysplasie ou de leur caractère invasif.

○ **ACE :**

L'ACE est considéré comme le marqueur le plus précis pour différencier les kystes mucineux des kystes non producteurs de mucine. Toutefois, le seuil optimal pour les différencier est sujet à controverse. L'étude coopérative a identifié ce seuil à 192 ng/ml, avec une sensibilité de 75%, et une spécificité de 84%. Ce niveau est le plus couramment utilisé dans

la pratique clinique et dans les publications [166]. De même, des taux d'ACE très faibles, inférieurs à 5 ng/ml ont une spécificité très élevée de 95 %, avec une sensibilité de 50 % pour les kystes non producteurs de mucine, tels que les CS et les pseudokystes [167].

Cependant, bien que les études initiales aient été très prometteuses, des données plus récentes ont suggéré que l'ACE dans le liquide kystique est imparfait pour différencier la production de mucine des kystes non producteurs de mucine. Elles ont suggéré une précision inférieure, avec une vaste étude prospective rapportant une sensibilité et une spécificité plus faibles de 63% et 62%, respectivement [168].

- **Amylase :**

L'évaluation du taux d'amylase dans le liquide kystique permet d'exclure les pseudo-kystes. Une vaste méta-analyse a révélé qu'un taux d'amylase inférieur à 250 UI/l avait une spécificité de 98 % pour l'exclusion des pseudokystes [167]. En revanche, des taux élevés d'amylase liquide dans les kystes ont été trouvés dans de nombreux types de kystes pancréatiques, y compris les CS, CM et TIPMP. En ce qui concerne la différenciation entre CM des TIPMP, des études ont montré que le taux d'amylase dans le liquide kystique était similaire, et ne pouvaient donc pas être utilisé pour différencier ces 2 types de kystes [169].

- **Glucose :**

Une étude a testé la précision des taux de glucose sur des échantillons de liquides kystiques dans le diagnostic des lésions mucineuses pancréatiques et l'a comparé au taux d'ACE en laboratoire. Elle a démontré qu'en utilisant un glucomètre standard pour l'analyse du liquide kystique, un faible taux de glucose (<50 mg/dl) avait la même précision prédictive qu'un ACE élevé (> 192 ng/ml) pour le diagnostic des kystes mucineux. Par conséquent, les excellentes performances de diagnostic avec un résultat immédiat, le faible volume requis et le faible coût font du test de glucose à l'aide d'un glucomètre un excellent biomarqueur pour le triage et le diagnostic des kystes mucineux. L'utilisation du taux d'ACE > 192 ng/ml comme critère de diagnostic des kystes mucineux exclurait plusieurs lésions de la surveillance, en raison d'une sensibilité réduite [170].

Dans notre série, la cytoponction a été réalisée chez 5 patients. L'évaluation du liquide de ponction a retrouvé un liquide mucineux dans tous les cas et a permis d'évoquer le diagnostic de TIPMP chez 1 patient et de CM chez 1 également.

### **C. TNEP**

Le bilan biologique au cours de l'exploration des TNEP inclut l'évaluation de biomarqueurs communs à la plupart des TNEP ainsi que des hormones sécrétées par les TNEP-F, responsables des syndromes associés.

#### **a. Marqueurs non spécifiques**

Parmi les biomarqueurs des TNEP figurent la chromogranine A (CgA), l'énolase spécifique du neurone (NSE) et le polypeptide pancréatique (PP).

##### **o Cg A :**

La CgA est une glycoprotéine sécrétée par les neurones et les cellules neuroendocrines, considérée comme l'un des biomarqueurs cliniques les mieux décrits des TNE avec une sensibilité de 66 %, une spécificité de 95 % et une précision globale de 71 % dans les TNEP [171]. Plusieurs lignes directrices, y compris celles de la North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) et de l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), recommandent la CgA sérique comme marqueur lors du diagnostic et du suivi des TNEP-NF [172,173]. Cependant, la CgA n'est pas spécifiée comme biomarqueur diagnostique car elle est faussement élevée dans d'autres situations tumorales et non tumorales, telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, la gastrite chronique, l'insuffisance rénale ou hépatique, la pancréatite et le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et analogues de la somatostatine (ASS).

Par ailleurs, la CgA pourrait être un facteur pronostic indépendant de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) chez les patients atteints de TNEP. Pulvirenti et coll ont analysé une cohorte de 65 patients atteints de TNEP et ont trouvé une valeur initiale de CgA > 15 ng/ml comme prédicteur significatif de la SG [171]. Giusti et coll ont rapporté que la CgA plasmatique préopératoire chez les patients présentant une récurrence postopératoire était

significativement plus élevée que chez les patients sans récurrence [174]. Plusieurs études ont montré que la réponse au traitement et la présence de métastases, en particulier dans le foie, sont corrélées aux taux sériques de CgA [175]. Par conséquent, la mesure des niveaux de CgA peut servir de marqueur fiable pour la prise en charge clinique dans le suivi plutôt que pour le diagnostic.

- **NSE :**

L'ESN est une enzyme glycolytique exprimée dans les neurones et les cellules neuroendocrines et paraneuronales. L'ESN n'est pas couramment utilisée seule en pratique clinique, en raison de sa sensibilité diagnostique de 31%. Cependant, des taux élevés sont associés à une mauvaise différenciation et à une SSP plus courte, même si la CgA est normale [176].

- **PP :**

Le PP est produit par les cellules des îlots pancréatiques situées dans la tête et l'uncinus du pancréas. La PP est généralement considérée comme un marqueur secondaire des TNEP, en raison de sa sensibilité et de sa spécificité limitées. Des études ont rapporté une sensibilité diagnostique pour le PP allant de 41 % à 68 % pour les TNEP. Une concentration sérique plus élevée de PP peut également être détectée dans plusieurs conditions physiologiques, y compris l'exercice physique, l'hypoglycémie et la prise alimentaire. Walter et al ont constaté qu'au cours de la période de suivi, la PP avait une spécificité élevée (84%) pour prédire le taux de contrôle de la maladie, et qu'une augmentation > 50% du taux sérique de PP était corrélée à la progression tumorale à l'imagerie [176].

#### **b. Marqueurs spécifiques**

Les marqueurs spécifiques des TNEP correspondent aux différentes hormones secrétées par les tumeurs fonctionnelles et permettant d'orienter vers le type de tumeur. Ces marqueurs comprennent notamment l'insuline, la gastrine, le glucagon, le vasoactif intestinal peptide (VIP) et la somatostatine. D'autres hormones sont plus rarement secrétées dont l'ACTH responsable du syndrome de cushing, la GRH et la PTH.

○ **Insuline :**

Les patients atteints d'insulinomes présentent une augmentation des taux d'insuline sérique et d'autres symptômes cliniques associés à l'hypoglycémie. Certaines études ont rapporté que le test de jeun de 72 heures constituait le gold standard pour le diagnostic de l'insulinome avec une sensibilité et une spécificité de près de 100%. Le développement des symptômes classiques de l'hypoglycémie nécessite 12 h de jeûne et dans les 48 premières heures, la plupart des patients souffrent de la triade de Whipple [176].

Le diagnostic biologique de l'insulinome est basé sur la présence de taux sériques anormaux d'insuline, de peptide C et, plus récemment, de proinsuline au moment de l'hypoglycémie à jeun. Il existe un certain accord concernant les seuils diagnostiques devant être atteints. Il est à noter qu'un taux d'insuline normal n'exclut pas la maladie. La disponibilité des tests de proinsuline a conduit à l'utilisation de seuils de proinsuline sérique comme outil de diagnostic : il a été recommandé qu'un seuil de 20 pmol/l de proinsuline au moment de l'hypoglycémie < 45 mg/dl indique la présence d'un insulinome [177].

○ **Gastrine :**

L'augmentation de la gastrine sérique peut indiquer la présence d'un gastrinome. Étant donné que la gastrine peut être élevée chez les patients atteints de gastrite atrophique et pendant le traitement par des IPP, il est suggéré d'arrêter de prendre des IPP ou de chercher une alternative aux antagonistes des récepteurs de l'histamine de type 2 (H2) pendant au moins 7 jours [178]. En général, les taux de gastrine <100 pg/ml sont normaux, tandis que les taux >1000 pg/ml peuvent être considérés comme diagnostique pour le gastrinome une fois que l'achlorhydrie est exclue. Des taux de gastrine modérément élevés nécessitent la réalisation d'un test de sécrétine [113].

○ **Glucagon :**

Le glucagon est une hormone produite par les cellules des îlots pancréatiques  $\alpha$ , jouant un rôle opposé à l'insuline dans le glycométabolisme. Des niveaux de glucagon supérieurs à 500 pg/ml peuvent être détectés dans les glucagonomes. Cependant, des niveaux élevés de

glucagon, seul indicateur spécifique, sont observés dans d'autres conditions, telles que la cirrhose, la septicémie et les brûlures et doivent être considérées avec d'autres symptômes typiques pour le diagnostic [176].

- **Vasoactive intestinal peptide (VIP) :**

Il s'agit d'une hormone produite par le cerveau, l'intestin et le pancréas et jouant un rôle important dans la contraction gastro-intestinale et la sécrétion exocrine pancréatique. Elle est aussi sécrétée par les VIPomes qui constituent une forme relativement rare de TNEP. Dans une grande cohorte de 1 000 patients présentant divers facteurs étiologiques de diarrhée, des taux plasmatiques élevés de VIP se sont avérés 100% spécifiques de la présence de VIPome chez 39 patients [176].

- **Somatostatine :**

Les TNE productrices de somatostatine proviennent principalement du pancréas, du duodénum près de l'ampoule et de la région péri-ampullaire. Cette hormone inhibe la sécrétion endocrinienne et la motricité de l'estomac et de la vésicule biliaire à l'origine des symptômes observés. Les taux sériques de somatostatine peuvent être élevés en ce qui concerne diverses TNE extra-pancréatiques, et une faible prévalence de TNE productrices de somatostatine pancréatique rend difficile de tirer des conclusions fondées à la fois sur les symptômes cliniques typiques et sur les évaluations de laboratoire [176].

Dans notre série, l'évaluation du taux d'insuline et de peptide C a été réalisée chez 2 cas de TNEP et se sont révélés élevés dans tous les cas permettant en association avec les symptômes cliniques et l'imagerie, d'évoquer le diagnostic d'insulinome.

### **2.3. Étude histologique**

#### **A. CP :**

L'étude anatomopathologique constitue le Gold standard dans le diagnostic du CP. À l'exception des patients candidats à une résection chirurgicale, les patients restants doivent obtenir un diagnostic pathologique clair avant de formuler un plan thérapeutique. Les mé-

thodes actuelles d'obtention d'échantillons histopathologiques comprennent les biopsies guidées par l'EUS ou la TDM, et les biopsies obtenues sous laparoscopie ou laparotomie [2].

Le prélèvement doit être obtenu par la méthode la plus simple. En cas de cancer métastatique, une biopsie échoguidée des métastases hépatiques peut être réalisée. Dans le cas d'un cancer de localisation céphalique, localement évolué non métastasé, la réalisation d'une biopsie de la tumeur pancréatique sous écho endoscopie a supplanté dans cette localisation la biopsie sous examen tomodensitométrique. Lorsque le cancer est situé au niveau du corps ou de la queue du pancréas, la preuve histologique est obtenue par une biopsie faite sous échographie ou sous examen tomodensitométrique.

Par ailleurs, une étude cytologique peut être réalisée sur un prélèvement du liquide d'ascite ou obtenu par EUS-FNA. Lorsqu'il y a indication à réaliser une CPRE, la preuve peut être apportée par une cytologie positive recueillie par brossage [117].

Dans notre série, l'étude des biopsies obtenues par EUS et TDM a révélé la présence d'un ADK pancréatique chez 12 patients et s'est avérée non concluante dans les autres cas.

### **B. TKP**

La cytologie du liquide kystique obtenue par EUS-FNA permet d'orienter vers le type de tumeur mais aussi de déterminer la malignité, en identifiant des cellules tumorales malignes. Toutefois celle-ci est souvent non concluante en raison de sa faible sensibilité [179].

Actuellement, la biopsie tissulaire « Through The Needle Biopsy » de la portion solide des TKP représente le gold standard pour un diagnostic anatomopathologique précis. Plusieurs études ont montré un meilleur rendement diagnostique de cette méthode, comparé à l'étude cytologique [180].

Par ailleurs, l'analyse moléculaire de certains marqueurs permet d'apporter des critères diagnostiques supplémentaires afin d'optimiser la PEC de ces tumeurs.

Il existe des marqueurs diagnostics tel que le KRAS, GNAS, VHL, CTNNB1 qui orientent vers le type de TKP, et d'autres marqueurs pronostics comme le TP53, PIK3CA, PTEN qui orien-

tent vers la malignité de la tumeur. Cependant, leur utilisation est limitée en raison d'un coût élevé.

Dans notre série, l'analyse cytologique du liquide kystique obtenue par cytoponction au cours de l'écho endoscopie a révélé la présence de cellules tumorales malignes chez 1 seul cas de TKP.

### **C. TNEP**

Les TNE pancréatiques sont définitivement diagnostiquées par l'examen histologique de la tumeur et l'étude immunohistochimique (IHC). Les tissus peuvent être obtenus par biopsie de la tumeur par EUS, par biopsie percutanée d'une métastase hépatique ou par résection chirurgicale, bien que tous les efforts doivent être faits pour obtenir un diagnostic tissulaire avant l'opération [5].

Dans notre série, aucun cas de TNEP n'avait de diagnostic anatomopathologique pré-thérapeutique.

## **V. Bilan d'extension**

Le bilan d'extension des tumeurs pancréatiques est réalisé sur la base de multiples examens d'imagerie incluant l'échographie abdominale, la tomodensitométrie thoraco-abdominale, l'IRM et le PET scan.

L'imagerie permet, en plus du diagnostic, de déterminer la résécabilité tumorale et d'éliminer les contres indications d'un éventuel geste curatif, notamment la présence d'une carcinose péritonéale et de métastases à distance.

L'échographie abdominale participe à l'identification de métastases hépatiques. La TDM thoraco-abdominale, explore en plus de l'atteinte vasculaire et ganglionnaire, les métastases à distance notamment pulmonaires et hépatiques et la présence de carcinose péritonéale. L'IRM permet également d'objectiver les métastases hépatiques, et le PET scan évalue l'atteinte hépatique et osseuse.

Par ailleurs, l'EUS est performante dans la détection de carcinose péritonéale, et explore certaines parties du lobe hépatique gauche.

L'ADK possède un tropisme important pour les gaines nerveuses au sein et au –delà de la glande, expliquant l'envahissement fréquent de la graisse péri pancréatique au stade de découverte. L'atteinte ganglionnaire, à proximité ou à distance du pancréas, est également précoce. L'extension lymphatique se réalise d'abord au niveau péri pancréatique puis le pédicule hépatique mésentérique supérieur et enfin coéliquaue. Concernant l'extension locorégionale, elle se fait au niveau de la voie biliaire principale, du tronc porte, de l'estomac, du duodénum, du mésocolon. Les sites de métastases à distance les plus fréquents incluent le foie et le péritoine ; le poumon étant l'organe extra-abdominal le plus souvent atteint.

Le bilan d'extension réalisé chez les cas de CP a révélé la présence de métastases chez 41.2 % des cas. Le foie représentait la principale localisation ; ce qui concorde avec les données de la littérature. Par ailleurs, une carcinose péritonéale été retrouvée chez 12 cas (28.6 %), des métastases pulmonaires chez 8 cas (19 %), osseuses chez 2 cas (4.8 %) et surrenaliennes chez 1 seul cas (2.4 %). La fréquence des métastases peut être expliquée par le retard de diagnostic et de prise en charge des patients dans notre contexte.

**Tableau XXX : Pourcentage de CP métastatiques selon les auteurs (%)**

Séries	Hadizadeh et al (Iran)	Kpossou et al (Bénin)	Hasbi et al (Fès, Maroc)	Aomari et al (Rabat, Maroc)	Notre série
Métastases	45.8	51.4	12.5	77.6	41.2

Les TNEP métastatiques sont courantes. Les métastases sont observées dans plus de 50 % des TNEP et jusqu'à 100 % des CNE, impliquant le plus souvent le foie et les ganglions lymphatiques. Elles peuvent également atteindre l'os et la cavité péritonéale [48].

Un seul cas de TNEP de notre série présentait des métastases hépatiques. Par ailleurs, aucun cas de TKP n'était métastatique.

## VI. Stadification

La classification TNM s'applique aux carcinomes du pancréas exocrine et aux carcinomes neuroendocriniens de haut grade, conformément à la 8e édition du Manuel de stadification du cancer de l'AJCC (Annexe 3). Elle se base sur l'extension locale, l'envahissement ganglionnaire et les métastases à distance et aboutit à la stadification tumorale [1].

Il s'agit d'une classification internationale permettant de proposer une prise en charge, adaptée et reproductible à chaque stade de la maladie, et de définir un pronostic.

Dans notre série, le stade IV représentait le stade majoritaire ce qui rejoint les résultats des séries de Hadizadeh et al, Kpossou et al et Belbaraka et al.

**Tableau XXXI : Répartition des stades du CP selon les auteurs (%)**

Séries	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Hadizadeh et al (Iran)	2.3	7.6	44.3	45.8
Kpossou et al (Bénin)	-	-	-	51.4
Belbaraka et al (Marrakech, Maroc)	0.7	25.4	12.7	61.3
Notre série	14	21.9	23.7	40.4

## VII. Traitement

### A. CP

#### 1. Objectifs

Le but de la prise en charge du CP est d'obtenir la guérison. Si cette dernière n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution de la maladie le plus longtemps possible et permettre au patient une bonne qualité de vie en atténuant les symptômes liés à la pathologie.

#### 2. Moyens

La prise en charge repose sur une approche pluridisciplinaire. Elle a recours à trois armes thérapeutiques majeures incluant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. En com-

plément à ces traitements s'ajoutent les techniques d'endoscopie digestive, de radiologie interventionnelle ainsi que la prise en charge des symptômes et les soins palliatifs, qui occupent une place fondamentale dans le traitement.

Des thérapies, telles que la thérapie ciblée et l'immunothérapie, ont fait l'objet de plusieurs études et été évaluées dans le traitement du CP.

## **2.1 Chirurgie**

### **a) Critères d'opérabilité et de résecabilité**

#### **o Critères d'opérabilité :**

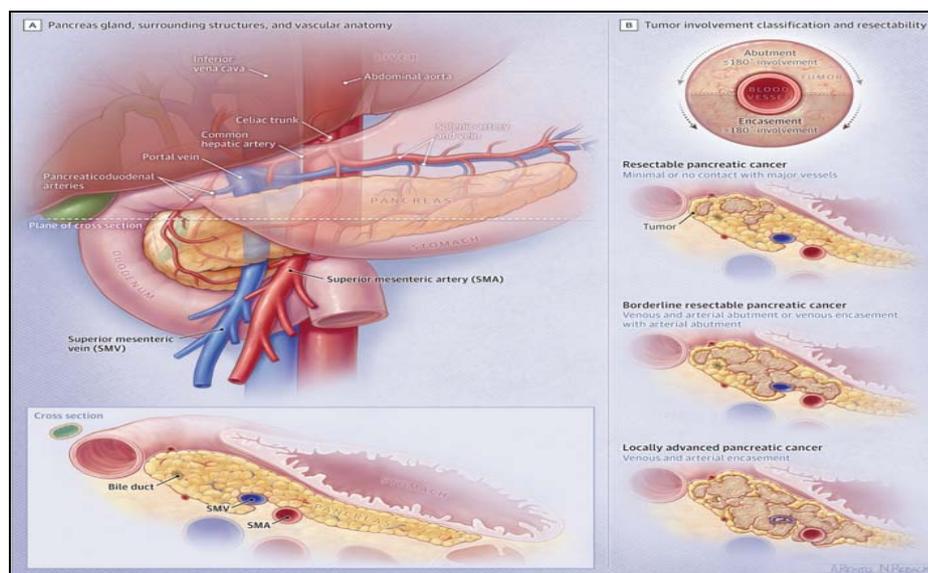
La sélection adéquate des patients est un facteur déterminant clé du résultat de la chirurgie du cancer du pancréas.

Elle doit être basée sur l'évaluation du stade tumoral et des risques associés à la chirurgie. Des facteurs de risque bien définis de morbidité et de mortalité péri opératoire chez les patients subissant une chirurgie pancréatique peuvent être classés soit comme des facteurs liés au patient, tels que l'âge et les comorbidités, soit comme des facteurs liés à la tumeur, y compris l'étendue de l'atteinte locale des organes et des vaisseaux sanguins voisins [181]. Par ailleurs, la présence de métastases viscérales (hépatiques, péritonéales ou pulmonaires), compte tenu de la durée de survie qui est de 3 à 6 mois, contre-indique la chirurgie [104].

Concernant les facteurs individuels, les résultats des études populationnelles montrent que les patients âgés (>65-70 ans) se voient souvent refuser une intervention chirurgicale. Toutefois, les données de plusieurs études monocentriques ont montré que l'augmentation de l'âge n'affectait pas la survie à long terme si les patients étaient bien sélectionnés. L'âge moyen des patients subissant une intervention chirurgicale dans les essais adjuvants ESPAC-4 et JASPAC-01 à grande cohorte, prospectifs, randomisés, était respectivement de 65 et 66 ans, et l'âge des patients n'était pas un pronostic indépendant de survie dans les deux études. Les patients plus âgés ne devraient donc pas se voir refuser une résection chirurgicale en raison de leur âge uniquement, mais compte tenu de tous les facteurs de risque liés au patient, à la tumeur et à l'hôpital [181].

○ Critères de résecabilité :

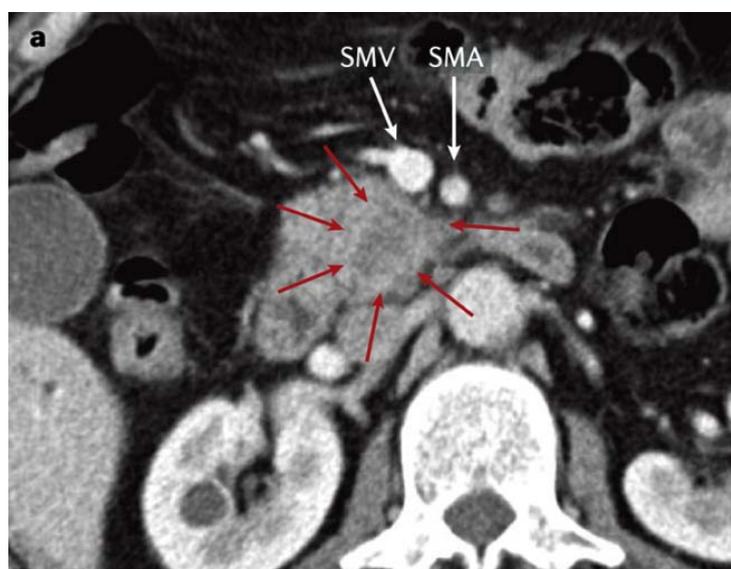
La détermination précise de la résecabilité tumorale est essentielle à la planification de la stratégie thérapeutique appropriée au CP ; et ce, sur les bases d'une concertation pluridisciplinaire. Les tumeurs doivent être classées dans l'une des trois catégories suivantes : résecables, à limite de la résecabilité (borderline) ou non résecables en fonction du degré de contact tumoral et d'invasion des structure vasculaires mésentérique supérieure, de l'artère hépatique et du système vasculaire cœliaque. Le système le plus utilisé est celui du National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Deux autres systèmes de classification couramment utilisés, sont le MD Anderson Cancer Center et l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Les tumeurs résecables correspondent aux lésions qui permettront d'obtenir une excision totale macroscopique avec des marges histologiquement négatives (R0) [124].



**Figure 95 : (A) Structures voisines et rapports vasculaires de la glande pancréatique (B) Classification de la résecabilité tumorale [182]**

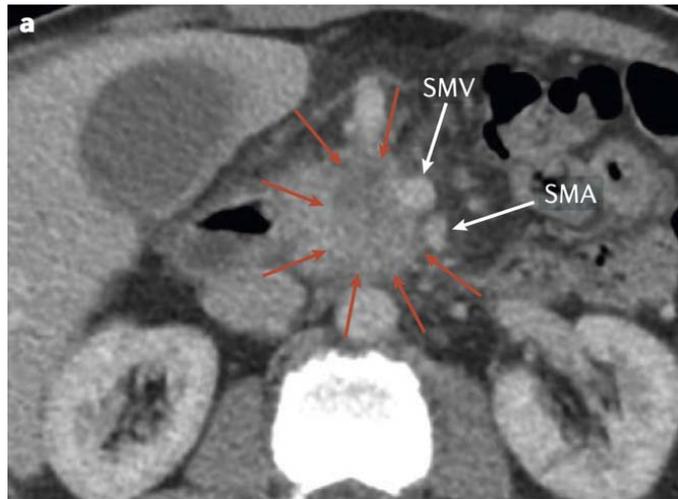
Sur la base du système NCCN, une tumeur est considérée comme résecable en absence d'envahissement du système artériel, en particulier du tronc cœliaque (TC), de l'artère hépatique commune (AHC) et de l'artère mésentérique supérieure (AMS). En outre, la tumeur ne

doit pas présenter d'atteinte de la veine porte ou de la veine mésentérique supérieure (VMS). En présence d'un contact avec ces veines, il doit être  $< 180^\circ$  et sans déformation des contours.



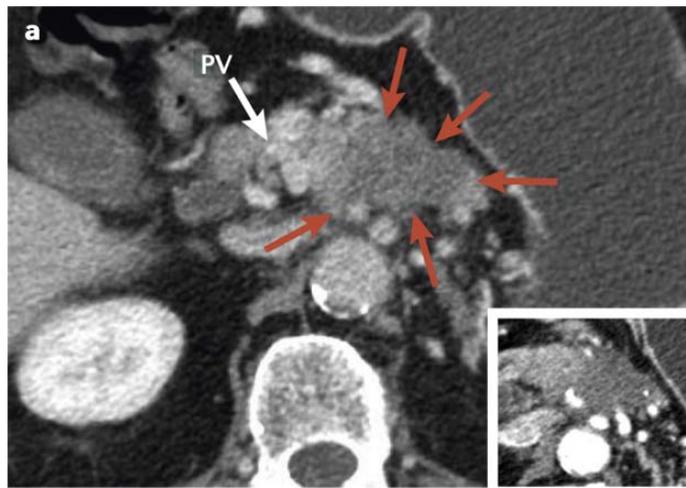
**Figure 96 : Coupe scanographique injectée (phase veineuse) d'un CP résécable objectivant une lésion hypodense située dans la tête pancréatique (flèches rouges) qui atteint la veine mésentérique supérieure (VMS) sans rétrécissement. Cette lésion n'est pas en contact avec l'artère mésentérique supérieure (AMS) [181].**

Les tumeurs à la limite de la résécabilité sont celles qui sont localement avancées avec une probabilité plus élevée de marges positives après résection. La définition de la tumeur à la limite de la résécabilité continue d'évoluer. Les lignes directrices du NCCN indiquent que ces tumeurs peuvent présenter une atteinte veineuse, y compris une occlusion sur un court segment, à condition qu'il existe un vaisseau proximal et distal approprié permettant une reconstruction veineuse. L'atteinte artérielle pour la résécabilité limite est définie comme un contact tumoral inférieur à  $180^\circ$  de l'AMS, ou une atteinte de l'artère gastroduodénale jusqu'à l'artère hépatique sur un court segment, sans extension au tronc cœliaque [183].



**Figure 97 : Coupe scanographique injectée (phase veineuse) d'un CP borderline démontrant une lésion hypodense située à la tête pancréatique (flèches rouges) qui a un contact de 180° avec la VMS et un contact de <math><180^\circ</math> avec l'AMS [181].**

Les tumeurs non résecables ou localement avancées ne peuvent pas subir de résection complète. Elles sont associées à un contact avec une artère majeure (AMS, TC, AHC) sur plus de 180° de leur circonférence ou à un envahissement veineux non techniquement résecable [124].



**Figure 98 : Coupe scanographique injectée (phase veineuse) d'un CP non résecable objectivant une lésion hypodense dans le corps pancréatique (flèches rouges) qui obstrue la veine porte (PV) (transformation caverneuse) et enveloppe à la fois l'artère hépatique commune (AHC) et l'artère mésentérique supérieure proximale (AMS) (représentée dans les encarts) [181].**

Dans notre série, 31.6 % des patients ont été jugés résecables, 4.4 % étaient à la limite de la résecabilité (Borderline) et 64 % non résecables, en raison de la présence d'une tumeur localement avancée ou métastatique.

b) **Chirurgie curative**

La résection tumorale en cas de CP repose sur différentes approches principalement guidées par la localisation tumorale. Elles comprennent la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), la spléno pancréatectomie caudale (SPC) et la pancréatectomie totale (PT). Par ailleurs, plusieurs techniques chirurgicales ont été décrites notamment pour la DPC dont le choix dépend de divers facteurs liés à la tumeur, à son environnement, au plateau technique et au chirurgien.

o **La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) :**

L'intervention chirurgicale standard pour la résection du CP est représentée par la DPC classique selon la procédure de Kausch-Whipple, décrite pour la première fois en 1935, ou la DP préservant le pylore avec la méthode Traverso-Longmire. Toutefois, de nouvelles approches axées sur les artères ont été développées.

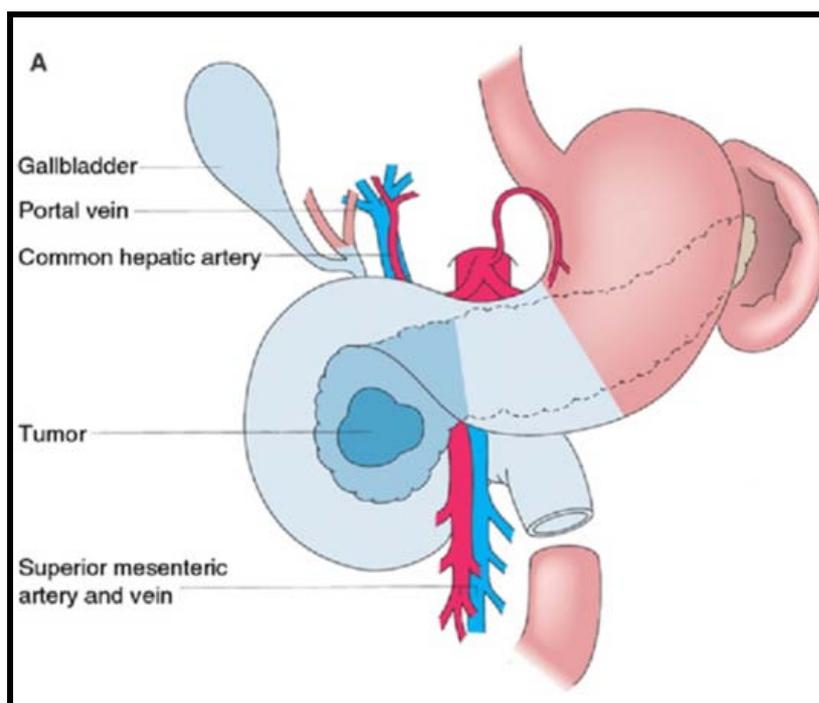


Figure 99 : Schéma d'une DPC standard selon la procédure de Whipple [184]

La DPC se déroule en plusieurs étapes :

- **La résection pancréatique :**

Dans la DPC classique, l'isthme du pancréas est séparé de la combinaison de la veine mésentérique supérieure et de la veine porte. Le pancréas est par la suite coupé le long du plan veineux. Le processus uncinatus et la tête peuvent alors être facilement disséqués des tissus environnants et ce n'est qu'à ce stade que le chirurgien peut tenter de séparer la tête de l'artère mésentérique.

Les deux techniques de DPC classique ont été comparées dans une revue systématique publiée en 2016, en termes de survie, de mortalité postopératoire, de complications et de qualité de vie après la chirurgie ; aucune différence statistiquement significative entre les deux méthodes n'a été constatée.

Selon les auteurs, le plus difficile techniquement et en même temps le plus important du point de vue oncologique de la DPC est la séparation de la tête du pancréas de l'artère mésentérique. Au cours des dernières décennies, plusieurs modifications ont été développées, axées sur cette manœuvre dans la phase initiale de l'opération, avant que le pancréas ne soit coupé ; ce qui est considéré comme une étape irréversible de la procédure. Les procédures pour obtenir une marge rétropéritonéale autour de l'artère mésentérique supérieure au stade initial de la DPC dans la littérature anglaise sont appelées « artery-first approach » ou « SMA-first approach » [185].

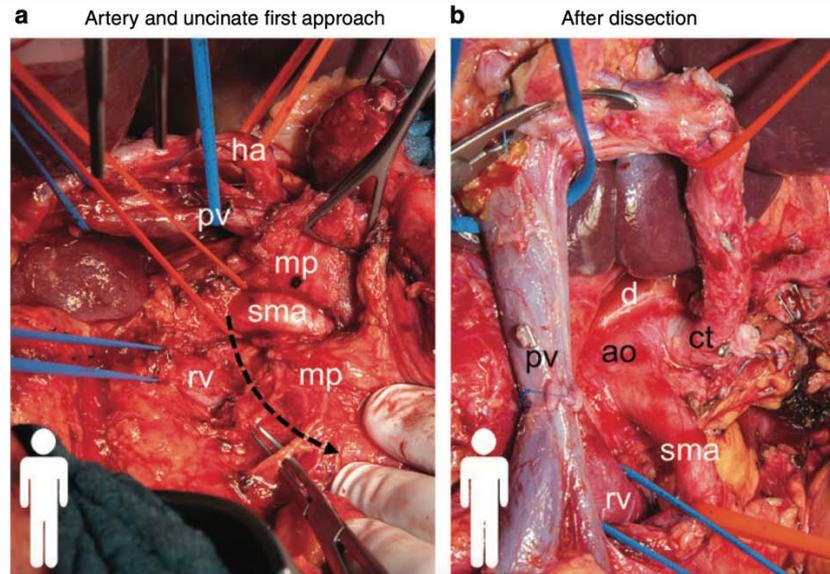
L'abord premier de l'AMS constitue une méthode de choix . Elle présente de nombreux avantages car elle permet l'exploration primaire des relais ganglionnaires situés à l'origine de l'AMS. En cas d'envahissement de ce groupe, l'intervention est récusée, sauf s'il s'agit d'une tumeur endocrine. Aussi, elle permet la dissection en arrière de l'AMS et le dégagement progressif de l'axe veineux mésentérico –porte par son flanc droit. Enfin, elle assure une exérèse complète de la MRP , en pratiquant la dissection de droite à gauche et d'arrière en

avant, à partir de la gaine de l'artère et facilite le repérage et la dissection d'une artère hépatique anormale née de l'AMS.

Après décollement du bloc duodéno-pancréatique, un curage inter-aortico-cave remontant jusqu'à l'abouchement de la veine rénale gauche est réalisé et envoyé pour examen extemporané. La présence d'un envahissement ganglionnaire à ce niveau constitue une contre-indication à l'exérèse. En arrière de l'isthme du pancréas, l'AMS est repérée à son origine au bord supérieur de la veine rénale gauche, disséquée et mise sur lacs. Au bord supérieur de la tête du pancréas, le pédicule hépatique est abordé après incision de la pars flaccide du petit épiploon. La voie biliaire est sectionnée au-dessus du confluent biliaire inférieur. Cette dissection de l'AMS, combinée à celle du pédicule hépatique, permet de repérer aisément une artère hépatique droite née de l'AMS.

Tous les tissus situés immédiatement à droite de l'AMS sont sectionnés du haut vers le bas, afin d'obtenir une exérèse complète de la lame rétro-péritonéale. La section gastrique et jéjunale est réalisée suivie du décroisement duodéno-mésentérique. Ensuite, le pancréas est libéré du bord droit de la veine porte et de la veine mésentérique supérieure, en liant toutes les veinules qui s'y jettent. Le dernier geste de l'exérèse est la section de l'isthme pancréatique [186].

L'étude des marges classiques, pancréatique distale, biliaire et gastrique ou duodénale, ne suffit pas. Il est recommandé d'étudier la « marge rétro-péritonéale » (MRP) qui représente la lame tissulaire pancréatique, qui se termine au bord droit et à la face postérieure de l'AMS [187]. Cette marge doit être marquée à l'encre de Chine sur la pièce d'exérèse [188] et ne peut être étudiée que si le pancréas « retro vasculaire » est réséqué en totalité. Les difficultés techniques de résection de la MRP est facilitée par le concept d'abord primaire de l'AMS.



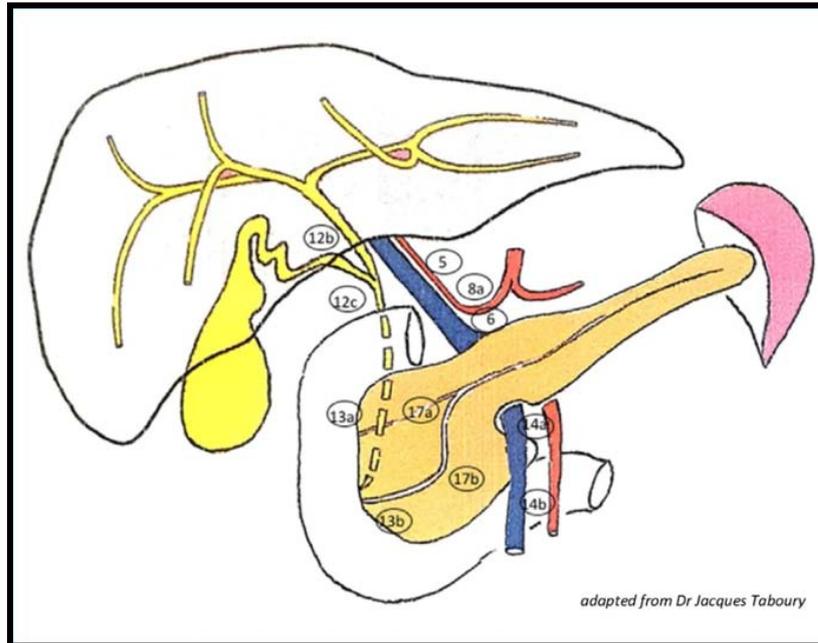
**Figure 100 : Vue peropératoire de la dissection d'un ADK canalaire de la tête du pancréas (A) : Abord premier de l'artère et du processus uncinatus pour la dissection du méso pancréas. (B) : Vue après dissection [189]**

- **Le curage ganglionnaire :**

Le curage ganglionnaire dans la DPC comprend deux options. Le curage standard, qui emporte les ganglions juxta pancréatiques, et le curage élargi étendu aux ganglions du hile hépatique, aux ganglions aortico-caves situés entre la région hiatale et l'origine de l'artère mésentérique inférieure et aux ganglions situés à l'origine du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure.

Une méta-analyse de Michalski et al 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 [190]. Toutefois, dans un essai italien, la survie des malades qui avaient des métastases ganglionnaires était meilleure après curage étendu [191].

De ce fait, la pancréatectomie avec lymphadénectomie standard comprenant au moins 15 ganglions lymphatiques devrait être la procédure de choix. Il n'existe aucune preuve évidente que la lymphadénectomie étendue entraîne un bénéfice en termes de survie. Par ailleurs, elle augmente les complications péri opératoires [192].

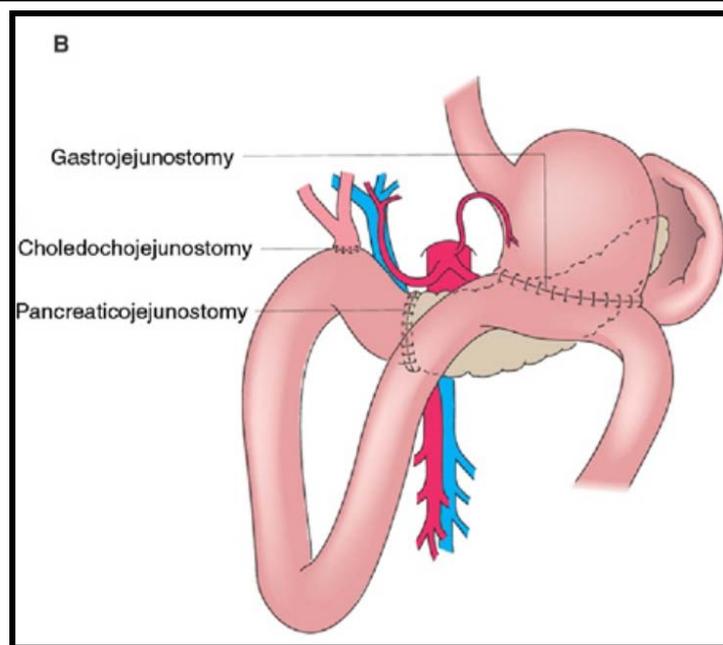


**Figure 101 : Schéma d'une lymphadénectomie au cours d'une DPC comprenant les ganglions suprapyloriques (5), infrapyloriques (6), de l'artère hépatique commune (8a), le long du canal biliaire et du canal kystique (12b-c), le long de la tête du pancréas (13a-b), le long du côté latéral droit de l'artère mésentérique supérieure (14a-b), le long de la face antérieure de la tête du pancréas (17a-b) [193].**

- **Le rétablissement de continuité :**

De très nombreux procédés ont été décrits pour le rétablissement de la continuité digestive. Il existe de multiples variantes pour la réalisation des anastomoses pancréatico-jéjunale, gastro-jéjunale et hépatico-jéjunale.

Le procédé le plus commun est celui de Child (1943), où sont successivement remis en circuit sur l'anse jéjunale, le pancréas, la voie biliaire et l'estomac.



**Figure 102 : Schéma d'un rétablissement de continuité après DPC standard selon Child [184]**

○ **La pancréatectomie totale (PT) :**

Au début de l'ère de la chirurgie oncologique du pancréas, la PT était utilisée comme « procédure radicale » dans le traitement chirurgical du cancer pancréatique. La procédure associe la pancréatectomie à une gastrectomie distale pour prévenir les ulcères à l'anastomose gastro-entérique et à une splénectomie pour prévenir l'ischémie résultant d'une diminution de l'apport sanguin à la rate (dans la malignité, l'artère et la veine splénique sont toujours réséquées ; ce qui signifie que seuls les vaisseaux courts entre la rate et l'estomac sont laissés intacts). Cependant, de nouvelles connaissances dans le domaine oncologique, associées aux preuves des effets secondaires de la pancréatectomie totale notamment métaboliques, ont rendu cette procédure moins attrayante. La morbidité et la mortalité à court et à long termes, associées à l'état post opératoire, affectant ces patients continuent d'être préoccupantes [194].

Pour ces raisons, l'ablation complète du pancréas n'est pas considérée aujourd'hui comme une opération plus « radicale » pour les patients atteints d'un cancer du pancréas et elle ne peut être considérée comme la norme de soins pour le traitement chirurgical de ces patients [195].

Toutefois, cette méthode conserve certaines indications notamment [196]:

- Les tumeurs malignes développées de la tête du pancréas au pancréas gauche,
- Le cancer de la tête pancréatique où il n'est pas possible d'assurer des marges de résection saines,
- La pancréatectomie de secours après une fuite de la pancréatico-jéjunostomie avec septicémie ou saignement suite à une première résection de type Whipple,
- Les tumeurs multifocales,
- Le cancer héréditaire du pancréas avec un risque élevé de cancer pour les porteurs.
- Le pancréas friable.

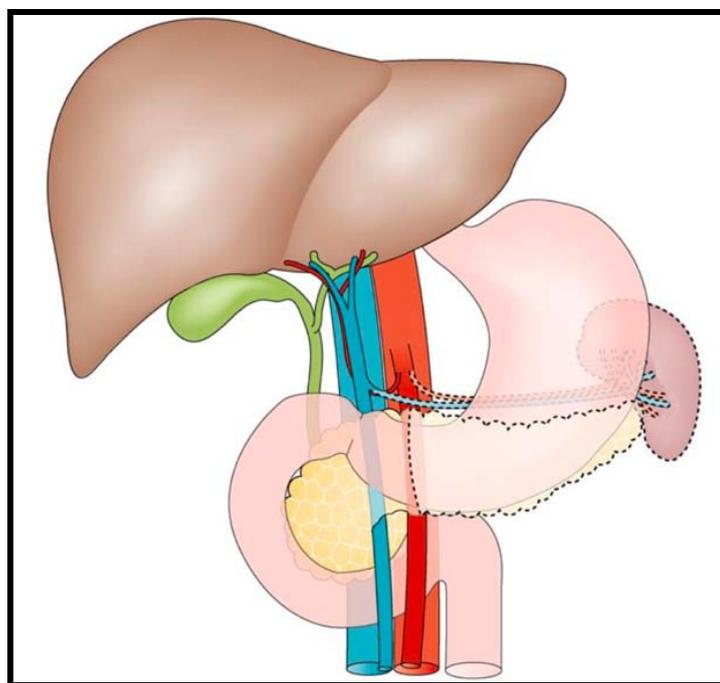
Des modifications de cette technique incluant la préservation pylorique et la conservation splénique ont été étudiées bien qu'elles n'aient pas encore apporté de réponse évidente quant à leur valeur ajoutée.

○ **La spléno pancréatectomie caudale (SPC) :**

Cette procédure est réservée aux tumeurs situées au niveau du corps et de la queue du pancréas. Elle consiste, dans un premier temps, en une exposition du corps et de la queue en pénétrant dans le sac inférieur par le ligament gastrocolique. La plus grande courbure de l'estomac est complètement mobilisée en divisant les vaisseaux gastriques courts. La flexion splénique du côlon est retirée de la partie inférieure de la rate et les attaches latérales de la rate sont libérées. Cela permet une mobilisation complète de la rate et de la queue du pancréas médialement vers l'aorte. L'artère et la veine spléniques peuvent être encerclées, ligaturées et divisées à ce stade. Le pancréas est réséqué et ligaturé par suture.

La pancréatectomie distale avec préservation splénique est faisable, mais n'est généralement pas recommandée pour l'ADK pancréatique. Aucune reconstruction n'est nécessaire après une résection pancréatique distale. En règle générale, les chirurgiens laissent une petite partie d'épiploon pour remplir l'espace du quadrant supérieur gauche, et placent rare-

ment une partie de l'intestin grêle comme une plaque le long de la marge de transection du pancréas [124]



**Figure 103 : Schéma d'une SPC [197]**

Dans notre série, 28 cas de CP (24.6 %) ont bénéficié d'une résection tumorale. Ce résultat est nettement supérieur aux 7.6 % et 2.7 % des études de Hadizadeh et al et Kpossou et al. Ces disparités peuvent s'expliquer par le stade tumoral variable au moment du diagnostic pouvant limiter les options thérapeutiques, ainsi que le caractère lourd de la chirurgie pancréatique nécessitant un plateau technique développé.

**Tableau XXXII : Fréquence de résection tumorale selon les auteurs (%)**

Séries	Hadizadeh et al (Iran)	Kpossou et al (Benin)	Aomari et al (Rabat, Maroc)	Atmane et al (Marrakech, Maroc)	Notre série
Résection tumorale	7.6	2.7	8.95	23.46	24.6

Chez les patients réséqués, la DPC représentait l'intervention la plus fréquemment réalisée, comparée à la SPC vu la localisation céphalique plus répandue.

c) **Chirurgie palliative**

Le pronostic des patients atteints d'un carcinome pancréatique est sombre. Au moment du diagnostic, environ 80 % des patients ont une tumeur non résécable, localement avancée ou métastatique [198].

Par conséquent, la plupart des patients bénéficient d'un traitement palliatif, qui vise à améliorer la qualité de vie et à soulager les symptômes dominés par la douleur, l'ictère obstructif et l'obstruction de la sortie gastrique. La controverse demeure sur la question de savoir si ces symptômes doivent être traités chirurgicalement ou non.

Dans notre série, 57 patients, soit 50 % des cas de CP, ont bénéficié d'une intervention palliative.

**Tableau XXXIII : Fréquence de la chirurgie palliative selon les auteurs (%)**

Série	Kpoussou et al (Bénin)	Sidibé et al (Mali)	Hasbi et al (Fès, Maroc)	Belbaraka et al (Marrakech, Maroc)	Notre série
Chirurgie palliative	37.5	51.32	50	31	50

Le type d'intervention réalisé correspondait dans la majorité des cas à une dérivation biliaire puis bilio-digestive. En revanche, dans la série de Sidibé et al, la double dérivation bilio-digestive représentait l'intervention la plus fréquente (94.87 %) suivie par la dérivation biliaire seule (5.13 %)

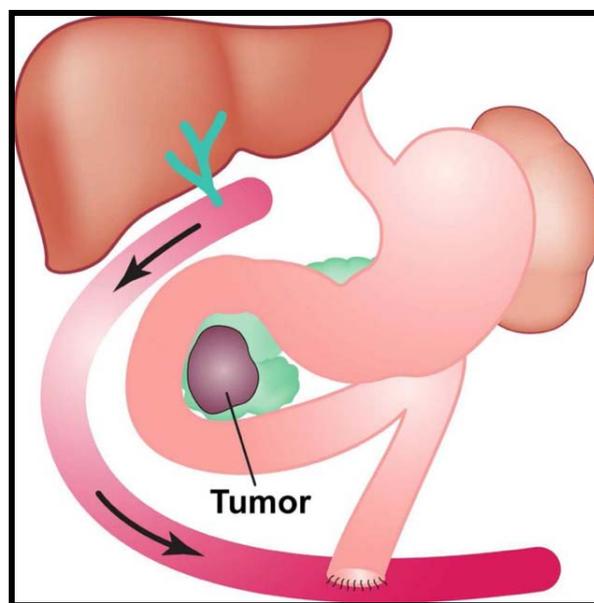
o **Les dérivations biliaires :**

L'ictère est un symptôme fréquent de CP, notamment non résécable. Son caractère obstructif entraîne de nombreuses complications en partie liées au syndrome de malabsorption, mais aussi un dysfonctionnement hépatique et un risque accru d'angiocholite, en particulier si l'arbre biliaire a déjà été instrumenté et n'a pas été drainé de manière appropriée. Dans une étude, jusqu'à 38% des patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement palliatif sont décédés des complications d'une obstruction biliaire [199].

Les dérivations biliaires permettent de soulager les patients porteurs de symptômes liés à l'obstruction des voies biliaires. Les options chirurgicales courantes impliquent une anastomose directe de l'arbre biliaire à l'intestin, via une cholédocho-duodénostomie, une cholédocho-jéjunostomie ou une cholecysto-jéjunostomie.

La cholédocho-jéjunostomie est généralement réalisée avec une anastomose côte à côte ou de bout en bout entre le cholédoque et une anse de Roux-en-Y du jéjunum. Cette option est associée à un meilleur taux de perméabilité à long terme, mais ne peut être appliquée que lorsque l'accès au canal cholédoque est possible. Les grandes tumeurs malignes ou les adénopathies portes volumineuses peuvent rendre cela difficile à effectuer en toute sécurité. La cholécystectomie peut améliorer l'accès au canal cholédoque lorsqu'elle est présente et distendue.

En ce qui concerne la cholecysto-jéjunostomie et la cholédocho-duodénostomie, elles sont tombées en disgrâce, en raison d'une forte probabilité d'obstruction duodénale ou gastrique par la tumeur au fil du temps, ainsi que de la possibilité de reflux biliaire dans l'estomac [198].



**Figure 104 : Schéma d'une dérivation biliaire avec réalisation d'une hépatico-jéjunostomie roux-en-y [198]**

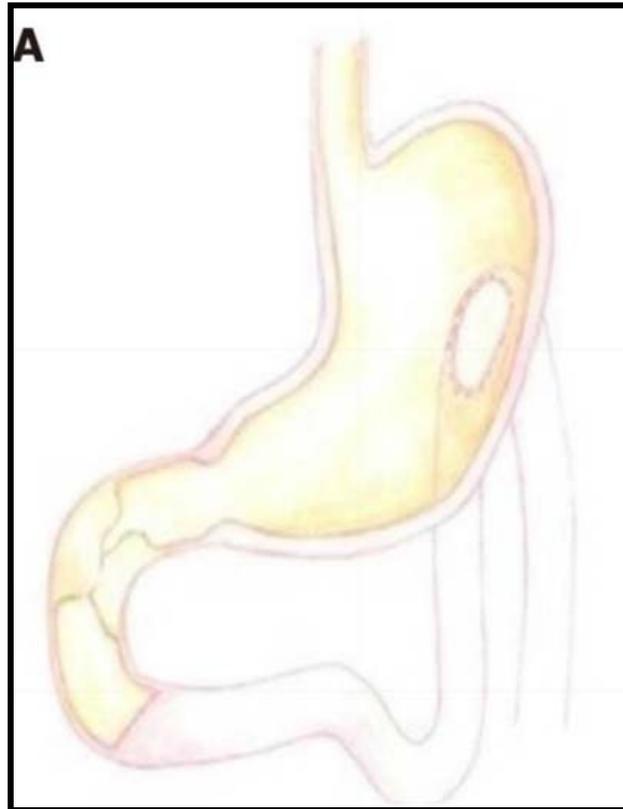
○ **Les dérivations digestives :**

Dix à vingt-cinq pour cent des patients atteints d'un CP développent des symptômes d'obstruction digestive nécessitant une intervention, bien que la résolution des symptômes soit difficile, une fois que la maladie parvient à ce stade. Environ 20% des patients décèdent avec des symptômes d'obstruction duodénale [198].

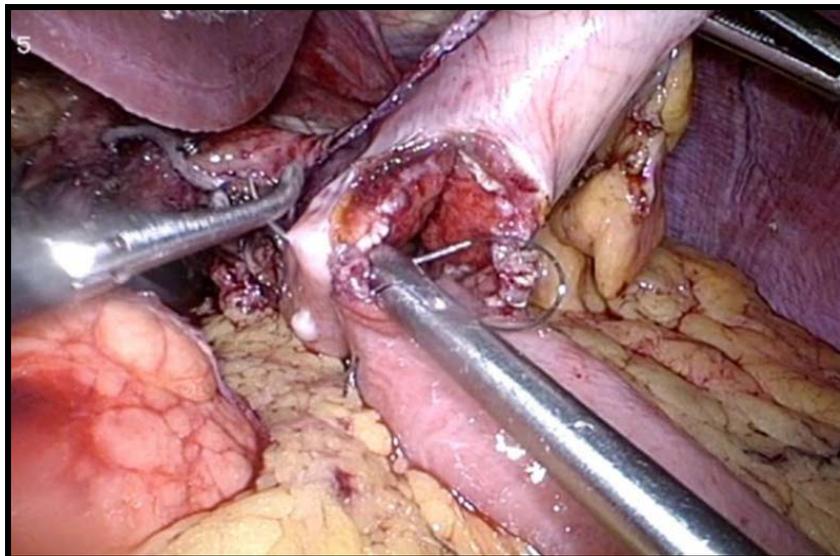
Les dérivations digestives sont réalisées pour pallier aux symptômes d'obstruction digestive et améliorer la survie. Toutefois, il existe une certaine controverse quant à la réalisation d'une dérivation digestive prophylactique chez les patients asymptomatiques jugés non résécables au moment de l'opération. Le débat se situe entre le risque d'obstruction ultérieure de la sortie gastrique et le risque de morbidité supplémentaire pour le patient. La morbidité et la mortalité sont encore significatives chez les patients subissant une exploration chirurgicale, lorsqu'ils s'avèrent non résécables [200].

Une étude prospective de Johns Hopkins a randomisé 87 patients jugés non résécables et n'ayant pas d'obstruction duodénale imminente au moment de l'opération en deux groupes, l'un bénéficiant d'une gastroentérostomie prophylactique et l'autre non. Les 2 groupes avaient des durées d'hospitalisation et des taux de complications similaires. Il est significatif que 19% de ceux n'ayant pas subi de dérivation ont ensuite développé une obstruction de la sortie gastrique à une médiane de 2 mois après l'opération exploratrice. Le pontage prophylactique était sûr et a permis d'éviter des problèmes futurs chez de nombreux patients [201].

Selon une étude menée au Danemark, l'âge avancé, les comorbidités, les opérations d'urgence, l'hypoalbuminémie préopératoire et l'hyponatrémie étaient prédicteurs de morbidité et de mortalité en cas de gastroentérostomie pour toutes les causes d'obstruction de la sortie gastrique [202].



**Figure 105 : Schéma d'une gastro-jéjunostomie chirurgicale [203]**



**Figure 106 : Image per-opératoire d'une jéjunostomie chirurgicale laparoscopique [203]**

- **La double dérivation :**

Elle consiste en la réalisation d'une dérivation biliaire associée à une dérivation digestive.

Un essai randomisé multicentrique, mené aux Pays-Bas, a randomisé des patients porteurs de tumeurs découvertes en peropératoire comme étant non résécables en deux groupes, le premier bénéficiant d'une hépatico-jejunosomie seule et le second d'une hépatico-jejunosomie associée à une gastro-jéjunostomie. Dans le premier groupe, 20% ont par la suite développé des symptômes d'obstruction digestive nécessitant une ré-opération. La morbidité postopératoire était de 30% dans les deux groupes. L'essai a pris fin à mi-chemin en raison de la supériorité de la double dérivation sur la dérivation simple [204].

○ **La neurolyse coéliqua (NPC) :**

La neurolyse du plexus coéliqua per opératoire est facile, rapide et efficace. Elle est obtenue en injectant environ 40 cc de solution alcoolique à 50% dans le plexus coéliqua. La moitié du volume est injectée à côté de l'aorte au niveau de l'artère coéliqua de chaque côté ; ceci est plus sûr et associé à une morbidité minimale [205].

Des approches de splanchnicectomie thoracoscopique ou de laparoscopie ; moins invasives ont également été décrites.

**d) Complications**

La mortalité liée aux pancréatectomies est devenue relativement faible , toutefois, elles gardent une morbidité élevée

Après DPC, les principales complications sont représentées par les troubles de la vidange gastrique et la fistule pancréatique (FP).

L'hémorragie précoce justifie une réintervention d'hémostase . Les hémorragies tardives (en règle associées à une fistule anastomotique ) et les complications ischémiques sont rares (environ 3 % et 1 % respectivement), de traitement difficile et mal codifié , et sont associées à une mortalité élevée

○ **Troubles de la vidange gastrique :**

La gastroparésie représente la principale complication des résections pancréatiques .Sa prévalence est estimée à 20-40% des patients [206]. Elle correspond à un retard de la vidange gastrique en l'absence de tout obstacle mécanique organique entraînant un retard de la reprise

de l'alimentation normale. Les symptômes digestifs retrouvés sont similaires à ceux d'une dyspepsie fonctionnelle [207]. Plusieurs définitions ont été utilisées avant qu'une définition univoque ne soit proposée en 2007 par l'International Study Group of pancreatic surgery (ISGPS). Ce groupe définit la gastroparésie par le maintien d'une sonde naso-gastrique (SNG) plus de trois jours après l'intervention, ou la nécessité de réinsertion de celle-ci après J3 et l'impossibilité pour le patient d'avoir une alimentation solide après J7 [208]. Elle engage rarement le pronostic vital lorsqu'elle est isolée, mais elle augmente de façon significative la durée d'hospitalisation et le coût et altère la qualité de vie des patients.

○ **Fistule pancréatique :**

La fistule pancréatique (FP) représente la deuxième principale complication de cette chirurgie pancréatique. Son incidence varie entre 5 et 30 % des patients opérés. Elle reste liée à un taux de mortalité élevé [209]. L'International Study Group on pancreatic fistula (ISGPF) a défini la fistule pancréatique comme une fuite de liquide par l'intermédiaire d'un drain, placé en per-opératoire ou inséré en postopératoire, à partir du 3<sup>e</sup> me jour postopératoire avec un taux d'amylase égal à trois fois celui de la limite supérieure du taux sérique normal, indépendamment de son volume ou de son débit [210].

Le seul facteur prédictif précoce indépendant de fistule pancréatique grave retrouvé était un rapport entre la lipase dans le liquide de drainage et la lipasémie au premier jour postopératoire (r11) supérieur à 10,6 avec un odds ratio de 10.2. La sensibilité de ce seuil dans la détection des fistules pancréatiques (FP) graves était de 91%. Aussi, la lipasémie préopératoire normale représentait un facteur de risque indépendant, simple et objectif de FP après DPC [211].

○ **Hémorragie :**

L'hémorragie post-pancréatectomie (HPP) est une complication rare de la DPC (1% à 8% des patients opérés). Cependant, elle représente la complication la plus létale. Son taux de mortalité varie de 11% à 38% [212]. Une HPP précoce survient dans les 24 premières heures et témoigne essentiellement d'un problème technique (défaut d'hémostase) ou d'une

coagulopathie postopératoire. Quelle que soit son origine, si elle est modérée (patient stable sur le plan hémodynamique avec baisse de l'hémoglobine inférieure à 30 g/l et transfusion de 2-3 culots érythrocytaires) une recherche de la cause et une surveillance peuvent suffire.

Lorsque l'hémorragie est plus sévère, une reprise chirurgicale s'impose. Une HPP tardive survient après 24 heures ou plus. Elle doit faire évoquer une complication intra-abdominale qu'il faut activement rechercher et identifier.

La prévention de l'hémorragie précoce repose sur l'utilisation de techniques hémostatiques méticuleuses lors de l'intervention[213].

○ **Complications ischémiques :**

Il s'agit de complications ischémiques artérielles, parfois liées à un traumatisme de l'artère hépatique ou de l'artère mésentérique supérieure au cours d'une dissection difficile, mais le plus souvent en rapport avec une lésion sténosante préexistante de l'artère mésentérique supérieure ou surtout du tronc cœliaque.

○ **Complications infectieuses :**

La DPC peut être suivie de complications septiques dont le risque de survenue peut atteindre 14 à 35% [214]. On distingue les abcès intra-abdominaux et les infections du site opératoire.

- Le diagnostic de l'abcès repose sur une TDM, indiquée après la constatation de signes infectieux chez le patient, suivie d'une ponction de la collection [215],
- L'infection de la plaie chirurgicale ou site opératoire n'est pas rare. Elle est favorisée par l'obésité et les fautes d'asepsie. Sa prévention repose sur un ensemble de mesures d'asepsie rigoureuse.

La principale complication de la pancréatectomie gauche est la FP. Ces FP évoluent favorablement sous traitement conservateur dans plus de 95 % des cas, mais peuvent justifier une sphinctérotomie endoscopique pancréatique si elles se prolongent. Des complications infectieuses peuvent également survenir.

## **2.2 Traitement interventionnel**

### **a. Traitement endoscopique**

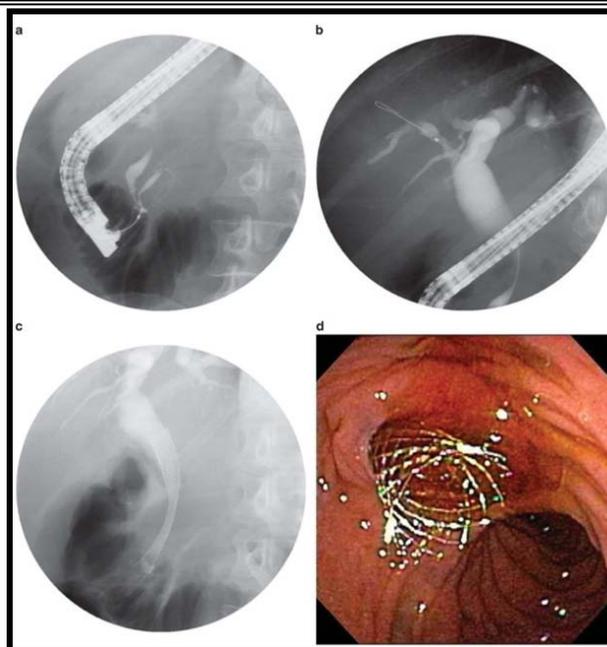
#### **o Palliation de l'obstruction biliaire :**

Actuellement, la mise en place d'endoprothèses biliaires lors de la CPRE est la méthode privilégiée pour pallier l'ictère obstructif chez les patients atteints d'un cancer du pancréas non résecable ou métastatique. Les progrès de la technologie endoscopique ont permis la mise en place réussie d'endoprothèses chez plus de 90 % des patients au cours de la CPRE avec une efficacité égale, mais moins de morbidité et de mortalité par rapport aux soins palliatifs chirurgicaux avec dérivation biliaire [198].

Toutefois, l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) déconseille le drainage biliaire préopératoire de routine chez les patients présentant une obstruction biliaire extra hépatique maligne. Le drainage biliaire préopératoire doit être réservé aux patients atteints de cholangite, d'ictère symptomatique sévère (prurit intense par exemple) ou de chirurgie retardée, ou avant une chimiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'ictère [216].

Il existe un certain nombre d'endo stents différents, chacun avec ses propres avantages et limites. Les stents métalliques auto-expansibles (SEMS) ont une perméabilité plus longue avec un risque moindre de migration. En revanche, Les endoprothèses en plastique présentent l'avantage d'être moins coûteuses mais sont sujettes à l'obstruction secondaire.

Bien que les endoprothèses en plastique soient nettement moins chères que les endoprothèses métalliques, les coûts globaux diminuent avec le SEMS si un patient survit plus de 4 mois, en raison de moins de procédures répétées et d'hospitalisations, de sorte que la sélection devrait dépendre du pronostic du patient. Par conséquent, en général, il est recommandé que les patients dont la survie attendue est supérieure à 4 mois bénéficient d'endoprothèses métalliques [198].



**Figure 107 : Images d'une CPRE. (a) Image d'une obstruction du canal pancréatique avec une sténose distale des voies biliaires (« signe du double canal ») (b) Dilatation biliaire proximale à la sténose biliaire (c) Image fluoroscopique d'un stent métallique placé à travers la sténose biliaire (d) Image endoscopique d'un stent métallique placé à travers la sténose biliaire, avec écoulement biliaire ultérieur [217]**

Dans notre série, seuls 7 patients, soit 6.1 % des cas de CP, ont bénéficié de la mise en place d'une endoprothèse biliaire par CPRE. Ce faible taux de réalisation est principalement dû aux limitations en termes de plateau technique et de personnel formé dans ce contexte.

**Tableau XXXIV : Fréquence de mise en place d'endoprothèses biliaires selon les auteurs (%)**

Séries	Hadizadeh et al (Iran)	Kpossou et al (Benin)	Aomari et al (Rabat, Maroc)	Atmane et al (Marrakech, Maroc)	Notre série
Endoprothèses biliaires	29.6	1.38	14.92	11.76	6.1

○ **Palliation de l'obstruction digestive :**

La prise en charge de l'obstruction de la sortie gastrique peut être effectuée par voie endoscopique, avec mise en place de grands stents auto-expansibles. Les endoprothèses sont

efficaces dans 92 à 100 % des cas, permettant aux patients de reprendre l'alimentation orale moins de 24 heures chez 73 à 93 % des cas.

Bien que les patients puissent gérer leurs propres sécrétions salivaires et boire des liquides, l'occlusion de l'endoprothèse se produit souvent avec les aliments solides.

Les complications précoces surviennent dans 2 à 12 % des cas et comprennent la perforation, l'hémorragie gastro-intestinale, la pneumonie par aspiration ou un ictère et une cholangite potentielle due à la compression du canal cholédoque. Par ailleurs, des complications globales surviennent chez 26 % des patients, y compris des complications tardives, telles que la défaillance de l'endoprothèse et la migration. La pose d'endoprothèse doit être réservée aux patients symptomatiques, car il existe un risque élevé de migration si l'endoprothèse est placée dans une sténose non critique [198].

La décision de procéder à la pose d'une endoprothèse ou à une intervention chirurgicale dépend en grande partie de la survie prévue et de l'état fonctionnel du patient. Les premières études ont rapporté des taux de réussite similaires entre la pose d'endoprothèses et la chirurgie. Les patients porteurs d'endoprothèses présentaient moins de complications, un retour plus rapide à la prise orale et des hospitalisations plus courtes [218,219]. En revanche, l'essai SUSTENT (gastro-jéjunostomie chirurgicale ou pose d'endoprothèse endoscopique pour la palliation de l'obstruction maligne de la sortie gastrique), un essai contrôlé randomisé multicentrique comparant l'endoprothèse à la chirurgie, a révélé que bien que les soins palliatifs endoscopiques aient montré un retour plus rapide à la prise orale, le groupe chirurgical avait une prise orale significativement meilleure. Après ajustement pour la survie, la chirurgie a été associée à plus de jours tolérant la prise alimentaire et est recommandée chez les patients ayant une espérance de vie de 2 mois ou plus [220]. Toutefois, de nombreux chirurgiens préconiseraient de réserver l'intervention chirurgicale aux patients ayant une espérance de vie d'au moins 4 mois et un bon état fonctionnel.

Les progrès de l'EUS interventionnelle ont enrichi le domaine de l'endoscopie thérapeutique. Au cours des dernières années, il a été développé et proposé une technique innovante

qui permet la création d'une anastomose gastro-jéjunale stable par une procédure guidée par EUS, appelée gastroentérostomie guidée par EUS (EUS-GE) [221,222].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de la mise en place d'une prothèse digestive.

○ **Alcoolisation du plexus solaire :**

Ce geste consiste en une interruption de l'innervation splanchnique par injection d'alcool par voie endoscopique en vue d'obtenir une neurolyse chimique [223].

Elle permet de diminuer les manifestations douloureuses dont se plaignent les patients.

**b. Traitement radiologique**

Le drainage biliaire percutané est généralement réservé aux patients atteints d'une maladie non résécable à l'imagerie et qui ne peuvent pas subir de drainage endoscopique. En raison de la dilatation biliaire marquée, le drainage percutané est réussi dans 96% à 100% des cas, là où la CPRE échoue. Le drainage endoscopique n'est souvent pas possible chez les patients qui présentent localement des lésions très avancées. Les procédures guidées par radiologie peuvent impliquer la mise en place d'endoprothèses internes, similaires à celles placées par endoscopie, ou un drainage externe, lorsque la mise en place d'un stent n'est pas possible. Les drains externes peuvent se compliquer d'une angiocholite, d'un déplacement, d'une occlusion, d'une ascite qui fuit et d'une douleur au site du cathéter, et constituent une charge pour le patient [200].

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié d'un drainage biliaire externe radiologique.

**2.3 Chimiothérapie**

La chimiothérapie anticancéreuse en matière de cancer pancréatique repose sur des agents endommageant l'ADN, qui affectent directement sa synthèse et sa réparation (oxaliplatine, irinotécan) et des antimétabolites, tels que la gemcitabine et le fluorouracile. Il s'agit d'un traitement systémique pouvant précéder le traitement loco-régional (chimiothérapie néoadjuvante), lui faire suite (chimiothérapie adjuvante), ou, dans certains cas, constituer l'unique traitement possible (chimiothérapie palliative).

Dans notre série, 35 cas de CP, soit 30.7 %, ont bénéficié d'une chimiothérapie. Il s'agissait d'une chimiothérapie néoadjuvante chez 5 cas de tumeurs borderlines, adjuvante chez 10 cas de cancers résécables et 2 cas de cancers borderlines. Enfin, une chimiothérapie à visée palliative a été administrée dans 20 cas de cancers non résécables.

Le faible recours à la chimiothérapie est expliqué par des facteurs individuels, notamment le faible niveau intellectuel et socio-économique des patients, ainsi que les idées préétablies concernant les effets néfastes de cette thérapie. Par ailleurs, le manque de centre d'oncologie accessibles, ainsi que le caractère onéreux des traitements limitent l'adhésion des patients.

**Tableau XXV : Fréquence de la chimiothérapie selon les auteurs (%)**

Séries	Hadizadeh et al (Iran)	Kpossou et al (bénin)	Atmane et al (Marrakech, Maroc)	Notre série
Chimiothérapie	22.1	13.9	35.3	30.7

○ **Chimiothérapie néoadjuvante :**

Malgré des preuves de haut niveau limitées pour soutenir l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante, de nombreux centres à volume élevé utilisent un traitement néoadjuvant chez les patients atteints d'une maladie résécable ou à la limite de la résécabilité. Les objectifs du traitement systémique préopératoire comprennent l'exclusion des patients atteints d'une maladie à progression rapide qui ne bénéficieraient probablement pas d'une intervention chirurgicale majeure et l'augmentation potentielle des chances d'obtenir une résection R0. Plusieurs études à un seul bras ont montré l'innocuité du traitement néoadjuvant [224,225].

En cas de tumeur à la limite de la résécabilité, Il est recommandé de démarrer une chimiothérapie néoadjuvante comprenant soit un protocole de FOLFIRINOX ou une association de gemcitabine plus nab-paclitaxel.

En 2020, les résultats finaux de l'étude de phase 3 PREOPANC-185 ont été publiés, dans lesquels la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la gemcitabine a été comparée à la chirurgie

immédiate chez les patients atteints d'ADK pancréatique résécable ou à la limite de la résécabilité. Bien qu'il n'y ait pas eu de différence statistiquement significative dans la survie, la chimioradiothérapie néoadjuvante était associée à un taux de résection R0 plus élevé et à une survie prolongée sans maladie [226].

Plusieurs études sont actuellement en cours pour comparer le traitement néoadjuvant à la résection chirurgicale initiale, suivie d'un traitement adjuvant.

- **Chimiothérapie adjuvante :**

Le rôle de la thérapie systémique chez les patients atteints d'une maladie résécable et à la limite de la résécabilité a été le plus étudié dans le cadre postopératoire.

Les recommandations concernant le traitement adjuvant sont basées sur plusieurs essais importants des deux dernières décennies. La chimiothérapie adjuvante recommandée après la résection de l'ADK pancréatique repose sur le protocole FOLFIRINOX modifié (fluorouracile, oxaliplatine, irinotécan, leucovorine) pour les personnes ayant un statut fonctionnel élevé. Elle fait aussi appel à la gemcitabine et capécitabine, ou gemcitabine seule pour les personnes ayant un état fonctionnel plus faible [227,228].

L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans la prise en charge du CP réséqué a été définie dans l'essai CONKO-001, dans lequel 368 patients ayant subi une résection chirurgicale ont été randomisés pour recevoir 6 mois de gemcitabine adjuvante ou subir une observation. Une survie globale médiane supérieure a été observée chez les patients traités par gemcitabine par rapport à ceux ayant subi une observation (22,8 vs 20,2 mois) ; ce qui représentait une prolongation modeste de la survie [229].

L'essai de phase 3 ESPAC-4 a démontré un avantage supplémentaire en termes de survie de la thérapie à double agent à base de gemcitabine adjuvante plus capécitabine par rapport à la gemcitabine seule (28,0 vs 25,5 mois) [227].

Plus récemment, dans l'essai multicentrique PRODIGE-24 de 2018, 493 patients atteints d'un ADK canalaire pancréatique réséqué, avec un faible taux de CA19-9 (< 180 U/ml) et un excellent indice de performance (score du Eastern Cooperative Oncology Group, 0-1), ont été

randomisés pour recevoir 6 mois de protocole adjuvant FOLFIRINOX modifié ou de gemcitabine seule. Dans cet essai, une survie favorable s'est produite dans les deux groupes par rapport aux essais antérieurs avec la gemcitabine dans le cadre adjuvant et reflétait probablement l'inclusion de patients plus hautement sélectionnés : les patients traités par FOLFIRINOX modifié avaient une survie globale de 54,4 mois, contre 35 mois chez les patients traités par gemcitabine (HR, 0,64 [IC à 95 %, 0,48–0,86]) [230].

○ **Chimiothérapie palliative :**

La chimiothérapie palliative du CP repose sur différents protocoles. Le protocole FOLFIRINOX a été comparé à la gemcitabine, dans un essai randomisé de phase 3, portant sur 342 patients atteints d'un CP métastatique non traité. Le schéma thérapeutique combiné a amélioré la survie globale médiane de 6,8 à 11,1 mois [231]. Deux ans plus tard, les résultats d'une autre étude de phase 3 de première ligne ont été publiés comparant la gemcitabine associée au nab-paclitaxel à la gemcitabine en monothérapie. La survie globale médiane dans le bras combiné de la chimiothérapie était de 8,5 mois contre 6,7 mois dans le bras monothérapie [232].

#### **2.4 Radiothérapie**

La radiothérapie repose sur l'utilisation de rayons X ou autres particules . Le rayonnement émis s'apparente à celui d'une radiographie avec une dose plus élevée , mais qui demeure indolore. La dose de rayonnement et les angles sont calculés par l'équipe thérapeutique avant que le traitement ne commence . Celui-ci se fait à raison de cinq jours par semaine pendant quelques minutes [233] durant cinq à six semaines [234]. Le nombre de séances peut être réduit grâce à l'utilisation de radiothérapie stéréotaxique qui cible plus précisément la tumeur. La radiothérapie peut être utilisée dans plusieurs situations incluant les patients ayant subi une intervention chirurgicale mais qui présentent un risque élevé de récurrence (résection de type R1). Elle permet d'accéder à l'intervention chirurgicale d'une tumeur à la limite de la résectabilité et de maladie localement avancée et peut être utilisée pour soulager la douleur au stade métastatique.

○ **Radiothérapie néoadjuvante :**

Le traitement néoadjuvant initial est recommandé pour les patients atteints d'une maladie à la limite de la résécabilité sur la base de petites études rétrospectives et de méta-analyses. Dans ce contexte, la contribution spécifique de la radiothérapie (RT) à la chimiothérapie néoadjuvante reste incertaine. Les objectifs de la RT néoadjuvante sont de diminuer les cellules viables à la périphérie de la tumeur, améliorant ainsi les chances d'une marge négative. La chimioradiothérapie peut également augmenter le taux de résection R0 chez les patients atteints d'une maladie non résécable qui peuvent enfin être opérés [235].

La RT néoadjuvante est généralement administrée de façon concomitante à la chimiothérapie, après 2 ou 3 cycles de chimiothérapie d'induction si le patient reste exempt de métastases à distance.

○ **Radiothérapie adjuvante :**

La chimio-radiothérapie a été utilisée dans la prise en charge du cancer du pancréas résécable dans le contexte adjuvant en raison de son potentiel à réduire la probabilité de récurrence locale et de progression de la maladie. Toutefois, l'essai ESPAC-1 n'a pas montré d'avantage de l'ajout de la radiothérapie postopératoire ; la chimiothérapie seule demeurant la norme de soins dans le contexte adjuvant [236]. En revanche, dans l'étude de phase II GERCOR, le taux de récurrence locale était nettement plus faible (11 % vs 24 %) pour le groupe traité par chimio-radiothérapie [237].

○ **Radiothérapie palliative :**

En ce qui concerne le cancer du pancréas non résécable, la plupart des lignes directrices (NCCN, ASCO, ESMO) recommandent une période initiale de chimiothérapie, suivie soit davantage de chimiothérapie ou de chimioradiothérapie [238]. La chimioradiothérapie est principalement utilisée chez certains patients qui ne développent pas de maladie métastatique pendant la chimiothérapie initiale [239,240].

Enfin, la radiothérapie seule peut être utilisée comme traitement palliatif de la douleur réfractaire au traitement narcotique.

## 2.5 Thérapies ciblées et immunothérapie

De nombreuses thérapies ciblées ont été évaluées seules ou en association, avec la chimiothérapie dans le cancer du pancréas métastatique. Toutefois, la plupart des agents n'ont jusqu'à présent pas réussi à améliorer la survie des patients. Le seul agent à avoir présenté un effet statistiquement significatif, mais cliniquement marginal, sur la survie des patients est l'erlotinib appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), qui inhibe la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. Il est utilisé en association avec la gemcitabine, après évaluation du statut EGFR, dans le traitement du l'ADK canalaire pancréatique au stade métastatique [241].

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

Des mutations germinales ou somatiques dans les gènes BRCA1 ou BRCA2 sont présentes chez 5 à 9 % des patients atteints d'un cancer du pancréas. Les données sur les cancers du pancréas et de l'ovaire indiquent que la réponse à l'inhibition de PARP semble être plus prononcée chez les patients porteurs de gènes BRCA1 ou BRCA2 mutés qui sont sensibles au platine. En décembre 2019, l'olaparib a été approuvé aux États-Unis pour une utilisation dans ce contexte, la première thérapie ciblée basée sur des biomarqueurs approuvée pour le cancer du pancréas [242,243].

Les thérapies ciblées sont en principe mieux tolérées que les chimiothérapies classiques, du fait de leurs mécanismes d'action respectifs. Toutefois, l'utilisation de nouvelles molécules implique l'apparition de nouveaux effets indésirables. Par ailleurs, les coûts de ces traitements peuvent s'avérer assez conséquents, du fait du prix de l'innovation. Il est donc nécessaire de sélectionner les patients selon des biomarqueurs prédictifs de réponse.

En ce qui concerne les thérapies par immunosuppresseurs, leur effet ne s'est pas encore traduit dans le cas des adénocarcinomes canaux pancréatique, en partie à cause du micro-environnement complexe et hautement immunosuppresseur de cette tumeur [244].

## 2.6 Soins de support

### a. Gestion de la douleur

La douleur dans le CP peut être expliquée, d'une part, par la compression canalaire liée à l'envahissement ou à la compression tumorale et, d'autre part, par l'infiltration néoplasique, inflammatoire ou fibreuse des plexus nerveux retro pancréatiques (plexus cœliaque essentiellement). Ce dernier mécanisme explique l'effet antalgique de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans ce type de douleur, ainsi que l'efficacité des infiltrations et de la destruction des plexus cœliaques.

Le traitement de la douleur constitue une partie intégrante de la prise en charge du cancer du pancréas et participe à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Une revue effectuée en 2016 a conclu que les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur le soulagement de la douleur liée au cancer continuent d'être la méthode la plus efficace [245]. Son principe repose sur une « échelle douleur/analgésie » avec une escalade thérapeutique en fonction de la gravité des symptômes.

Le traitement initial consiste en l'utilisation de médicaments non opioïdes comme le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour la douleur légère. Ces derniers peuvent être associés. Des substances puissantes du groupe des acides arylacétiques (indométacine, diclofénaque) ou des acides arylpropioniques (ibuprofène, kétoprofène) peuvent être utilisées dans cette indication. Les effets secondaires de ces médicaments prescrits, parfois au long cours, exposent non seulement aux problèmes gastro-intestinaux, mais aussi à une néphrotoxicité, en particulier chez les sujets âgés et déshydratés.

Le traitement de deuxième ligne comprend l'introduction d'opioïdes légers à modérés comme le tramadol et la codéine, pouvant être associées aux AINS, puis dans un troisième temps d'opioïdes plus forts comme la morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone et le fentanyl.

L'effet potentiel addictif des opioïdes entraîne des réticences quant à son utilisation dans la gestion des douleurs cancéreuses par les praticiens et les patients. Dans une analyse de dix ans réalisée par Chino et coll, les décès associés aux opioïdes étaient dix fois moins suscep-

tibles chez les patients atteints de cancer que dans la population générale [246]. Conformément aux lignes directrices du RNCA, les praticiens devraient tenter de réduire la dose d'opioïdes chez les patients souffrant de douleur chronique bien contrôlée, puis d'être aiguillés vers une équipe interdisciplinaire de soins de soutien pour un plan complet de gestion de la douleur [247].

En ce qui concerne la douleur intense réfractaire aux opioïdes oraux et parentéraux, les thérapies interventionnelles sont parfois bénéfiques en cas de cancer pancréatique localisé. La méthode la plus courante consiste en un bloc du plexus cœliaque (CPB), qui implique une perturbation de l'innervation viscérale du pancréas et des structures environnantes par une injection de corticostéroïdes ou d'anesthésique à action prolongée, réalisée par écho endoscopie ou percutanée guidé par tomodensitométrie [248]. Par ailleurs, la neurolyse du plexus cœliaque (NPC) qui correspond à une destruction permanente du plexus est tout aussi efficace et adaptée aux patients ayant une courte espérance de vie et peut apporter un soulagement symptomatique pendant 3 à 6 mois [249].

En outre, des systèmes d'administration intrathécale de médicaments (IDDS) peuvent être placés pour améliorer le contrôle de la douleur et réduire considérablement la consommation d'opioïdes.

Parmi les autres options de traitement de la douleur figurent les IRSN, les anticonvulsifs, ainsi que les Co-analgiques comme les corticoïdes et enfin la radiothérapie.

#### **b. Gestion des symptômes associés**

Les symptômes courants ressentis par les patients porteurs de CP comprennent les nausées, la distension/ballonement abdominal, la constipation, l'anxiété et la dépression.

Les nausées sont souvent contrôlées avec succès avec des antagonistes de la sérotonine seuls ou combinés aux antagonistes des récepteurs de la dopamine et des antipsychotiques de première ou de deuxième génération [250].

La distension abdominale secondaire aux métastases péritonéales et à l'ascite associée est généralement prise en charge par une paracentèse thérapeutique, avec ou sans cathéter de

drainage permanent, un traitement dirigé contre la tumeur et, parfois, des diurétiques ou un shunt péritonéo-veineux, selon le contexte clinique [251].

Souvent, la meilleure stratégie pour la constipation, y compris lorsqu'elle est induite par les opioïdes, est un régime médicamenteux multiple qui combine différents mécanismes d'action.

La prise en charge de l'anxiété et de la dépression comprend un contrôle adéquat de la douleur et l'utilisation d'anxiolytiques comme les benzodiazépines non métabolisés dans le foie, d'antidépresseurs comme un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) et d'un soutien psychologique [252].

La perte de poids, la malnutrition, la stéatorrhée, la diarrhée et l'anorexie sont très fréquentes. Les patients capables de maintenir un poids et un état nutritionnel stables ont un meilleur pronostic [253]. Une alimentation équilibrée de légumes et d'aliments riches en protéines, consommés en petits repas toutes les deux à trois heures, est recommandée avec suffisamment de liquides, en évitant les aliments riches en matières grasses, les glucides raffinés/simples et l'alcool excessif.

Il a été démontré que la thérapie enzymatique substitutive pancréatique améliore considérablement la malabsorption, les douleurs abdominales, les ballonnements, la stéatorrhée, la diarrhée et la qualité de vie [254].

Dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, les patients atteints d'un cancer avancé ayant reçu du dronabinol avaient une augmentation de l'appétit, de l'appréciation de la nourriture, de la consommation de protéines et de l'apport calorique total, ainsi que de la qualité du sommeil, de la relaxation et de la qualité de vie [255].

#### c. Gestion des complications thrombo-emboliques

Les patients avec un CP représentent parmi tous les patients atteints de cancer, ceux qui présentent le risque le plus élevé de développer un épisode de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Ceci est expliqué par les caractéristiques tumorales, le stade souvent avancé de la maladie au moment du diagnostic et l'exposition à des thérapeutiques prothrombogènes.

L'incidence de la MTEV varie de 5 à 41 % selon les séries, atteignant 57 % dans les séries autopsiques. La survenue d'un épisode de MTEV est associée à une diminution de la survie sans progression et de la survie globale [256].

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

Les recommandations internationales pour le traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer du pancréas incluent un traitement initial à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pendant les 10 premiers jours suivi d'un traitement de maintenance à base d'HBPM qui est préférée aux antivitamines K (AVK), pour une durée minimale de 3 mois.

Après 3 à 6 mois de traitement, la décision de poursuivre ou d'arrêter les anticoagulants (AVK ou HBPM) doit être basée sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice /risque, de la tolérance, de la préférence des patients et de l'activité tumorale [257].

### **3. Indications**

#### **1.1. Tumeurs résécables**

Les patients porteurs d'une tumeur à priori résécable, jugés opérables, sont candidats dans un premier temps à une chirurgie d'exérèse dont le type dépend fortement de la localisation tumorale, suivie d'une chimiothérapie adjuvante suivant les protocoles précédemment cités.

Au terme de l'exploration chirurgicale, les tumeurs résécables bénéficient d'une intervention chirurgicale d'exérèse. En revanche, quand la résection n'est pas réalisable notamment en raison d'un envahissement vasculaire ou de la découverte de métastases, le chirurgien peut procéder à une intervention palliative, en présence de signes d'obstruction biliaire ou digestive, ou décider d'une abstention thérapeutique.

En cas de chirurgie curative, le moment d'initiation de la chimiothérapie par rapport à la chirurgie a été évalué dans des études rétrospectives avec une analyse de 2019 suggérant que les patients ayant commencé un traitement adjuvant entre 28 et 59 jours de résection chirurgicale avaient une meilleure survie que ceux qui en ont bénéficié avant le 28ème ou après 59ème jour [258].

### **1.2. Tumeurs à la limite de la résecabilité**

Concernant les tumeurs à la limite de la résecabilité, il est recommandé de démarrer une chimiothérapie néoadjuvante. Une radio chimiothérapie peut également être décidée. Ensuite, une exploration est réalisée en vue d'une résection de type R0.

Le drainage biliaire préopératoire, selon les recommandations de l'ESGE est réservé aux cas de cholangite ou avant la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'ictère [216].

A l'issue du traitement néoadjuvant, si l'intervention est réalisable, le patient pourra par la suite intégrer un essai clinique ou disposer d'une chimiothérapie associée à une chimio-radiothérapie ou d'une chimiothérapie adjuvante seule. En revanche, si l'opération est impossible, le patient suivra les mêmes protocoles que ceux définis pour une tumeur localement avancée ou métastatique selon le cas.

### **1.3. Tumeurs localement avancées**

Le CP localement avancé est une maladie inopérable au moment du diagnostic. Au moins un tiers des patients atteints d'un CP présentent une maladie localement avancée, généralement en raison d'une atteinte vasculaire étendue qui empêche une résection chirurgicale [105].

Environ 80% des patients sont peu susceptibles d'avoir une réponse tumorale suffisante du traitement néoadjuvant pour devenir éligibles à la résection chirurgicale. Pour contrôler la maladie, le traitement initial consiste généralement en des schémas de chimiothérapie, tels que le protocole FOLFIRINOX modifié ou la Gemcitabine plus nab-paclitaxel ou de radiochimiothérapie [182].

#### **1.4. Tumeurs métastatiques**

Environ 50 % des patients atteints de cancer du pancréas présentent des métastases à distance au moment du diagnostic. La chimiothérapie systémique reste la principale modalité de traitement dans le but de pallier aux symptômes liés au cancer et de prolonger la survie. Bien que le FOLFIRINOX de première intention et la gemcitabine plus nab-paclitaxel n'aient jamais été comparés dans un essai clinique en tête-à-tête, des analyses rétrospectives en situation réelle indiquent que les patients plus jeunes et plus en forme sont plus susceptibles de recevoir FOLFIRINOX et ont tendance à avoir une survie globale améliorée par rapport à la gemcitabine plus nab-paclitaxel [259] . La gemcitabine en monothérapie reste une option pour les patients dont l'indice fonctionnel ou les comorbidités excluent la chimiothérapie combinée.

Les patients présentant un PS 3-4, avec des comorbidités importantes, l'espérance de vie est alors très courte et un traitement par gemcitabine n'est même pas envisageable. La prise en charge est palliative avec établissement d'un traitement symptomatique [260].

Le seul traitement de deuxième intention pour le traitement du cancer du pancréas métastatique qui ait montré un avantage de survie dans une étude de phase 3 est la combinaison de fluorouracile plus leucovorine avec irinotécan nanoliposomal. Pour les patients qui ont progressé sous FOLFIRINOX de première intention, la chimiothérapie à base de gemcitabine est une option de deuxième intention appropriée pour les patients ayant un indice de performance adéquat pour la chimiothérapie [261].

## **B. TKP**

### **1. Objectifs**

La prise charge des TKP représente un véritable dilemme entre le recours à un simple surveillance ou à un traitement chirurgical ; le défi étant d'éviter au patient une chirurgie lourde sans l'exposer au risque de dégénérescence.

## **2. Moyens**

### **2.1. Surveillance**

La surveillance préopératoire est préconisée pour des lésions bénignes ou en cas d'absence d'éléments suffisants de malignité qui justifieraient le recours à la chirurgie.

Elle est radiologique, et se fait généralement par la TDM ou l'IRM, rarement par l'EUS. L'IRM reste la technique de choix étant donné l'absence d'irradiation, ainsi qu'une meilleure étude canalaire. En effet, des études ont montré qu'une exposition répétée aux radiations ionisantes augmentait le risque de malignité des tumeurs [262].

Le rythme de surveillance est variable, diffère selon les recommandations mais dépend principalement de la taille de la tumeur. Ce rythme peut changer au cours de la surveillance, notamment en cas de modifications cliniques ou radiologiques de la tumeur, où la surveillance devient plus rapprochée et le recours à l'EUS voire la chirurgie devient considéré. À l'opposé, en cas de stabilisation des lésions, l'intervalle de surveillance est allongé [263].

### **2.2. Chirurgie**

#### **a. Curative :**

La chirurgie à visée curative est une chirurgie proposée en cas de tumeur résécable afin d'obtenir une exérèse complète de la tumeur.

Le type de résection dépend de la taille de la lésion, de sa localisation, de ses rapports et de son potentiel de malignité indépendamment du type tumoral [264].

On distingue :

- La résection radicale ou oncologique représentée par la DPC, la PC et la PT, souvent associée à un curage ganglionnaire et à un examen extemporané de la pièce afin d'évaluer les marges de résections et éventuellement élargir la résection,
- La résection conservatrice qui est une résection non anatomique et limitée, représentée par la pancréatectomie médiane (PM) et l'énucléation, pratiquée de cas de petites tumeurs bénignes [265].

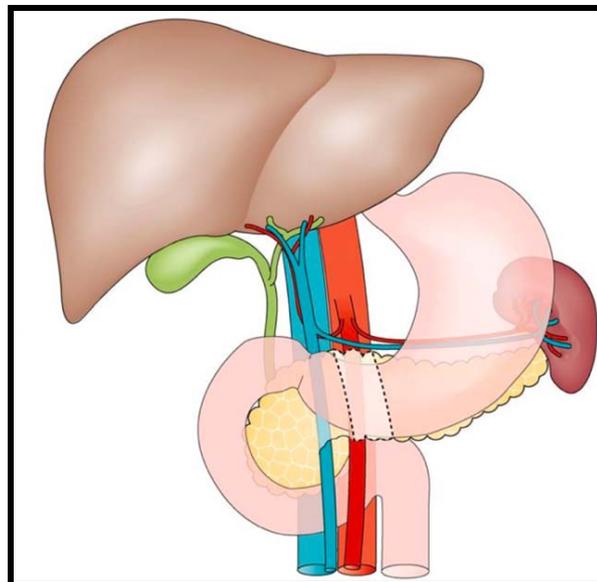
La DPC et SPC ont été détaillées dans le chapitre de prise en charge du CP.



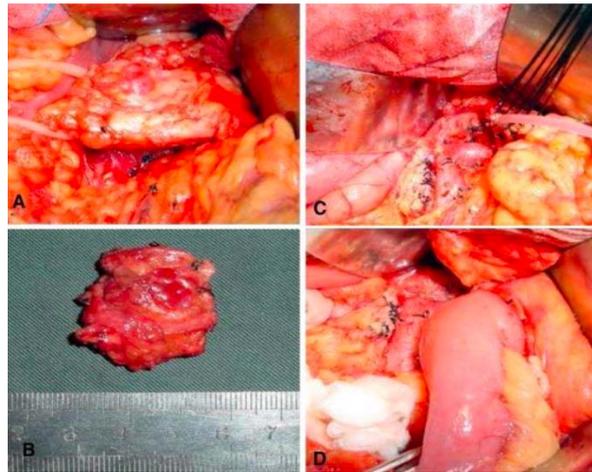
**Figure 108 : Pièce de DPC d'un CM malin de la tête du pancréas [141]**

- **La pancréatectomie médiane (PM) :**

Elle consiste en une résection limitée de la partie médiane du pancréas incluant l'isthme et le corps du pancréas, tout en préservant la tête et la queue. Cette procédure permet de préserver le parenchyme pancréatique, et donc la fonction amphotérique du pancréas à long terme.



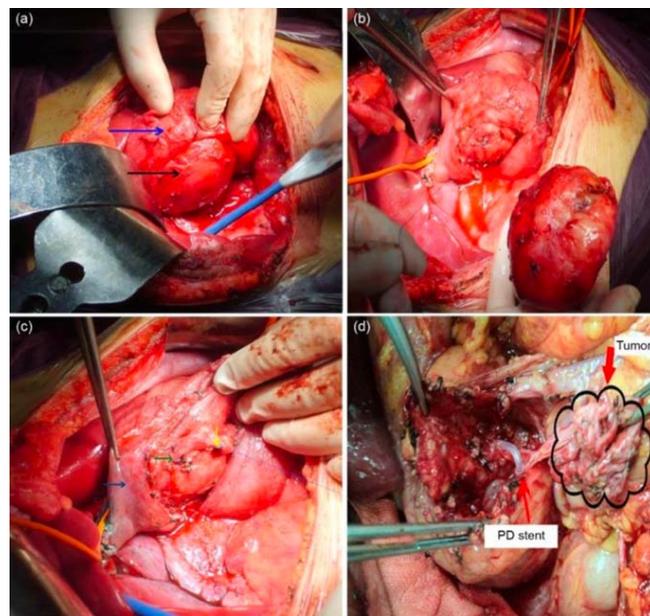
**Figure 109 : Schéma d'une PM [197]**



**Figure 110 : Vue per-opératoire d'une PM pour une tumeur du corps du pancréas [266]**

- L'énucléation :

Il s'agit d'une technique chirurgicale conservatrice qui consiste en une extirpation de la tumeur en la séparant du reste du parenchyme pancréatique. C'est une résection non anatomique et non oncologique ne s'accompagnant pas d'un curage ganglionnaire. Comme dans la pancréatectomie centrale, cette procédure permet de préserver le parenchyme pancréatique et, par conséquent, la fonction amphicrine du pancréas.



**Figure 111 : Image per-opératoire d'une énucléation pancréatique avec drainage du canal pancréatique principal [267]**

Les cas de TKP réséqués dans notre série ont bénéficié d'une DPC chez 4 cas (25%), d'une PC chez 8 cas (50 %) dont 5 SPG, d'une PM chez 2 cas (12.5 %) et d'une énucléation chez 2 cas (12.5 %).

**Tableau XXXVI : Répartition du type de résection selon les auteurs (%)**

Séries	DPC	PC	PM	Enucleation	PT
You et al (Chine)	12	70.5	5	10	0.5
Limaiem et al (Tunisie)	40	20	0	40	0
Sabbah et al (Rabat, Maroc)	25	50	0	25	0
Notre série	25	50	12.5	12.5	0

**b. Palliative :**

En cas de tumeurs non résécables ou métastatiques, la chirurgie devient à visée palliative ayant pour but de soulager les symptômes.

Dans notre série, 4 cas (17.4 %) de TKP ont bénéficié d'une opération palliative dont 3 dérivations biliaires et une double dérivation bilio-digestive.

**Tableau XXXVII : Fréquence de réalisation des interventions palliatives selon les auteurs (%)**

Séries	Chaudhari et al (Inde)	Wlazlak et al (Pologne)	Limaiem et al (Tunisie)	Notre série
Chirurgie palliative	4.3	6.25	0	17.4

**2.3. Traitement endoscopique**

Le traitement endoscopique permet en cas de TKP de pallier à certains symptômes causés par la tumeur, notamment l'obstruction biliaire par la mise en place d'endoprothèses biliaires et la sphinctérotomie endoscopique, qui permet la désobstruction du CPP en cas de tumeurs

obstructives mucosécrétantes. Elle est réservée aux patients ayant des contre-indications à la chirurgie.

Par ailleurs, des techniques d'ablation de kystes par voie endoscopique ont été décrites.

L'ablation de kystes par injection d'éthanol ou de Paclitaxel consiste en l'aspiration du kyste à l'aide d'une aiguille et à l'injection d'éthanol ou Paclitaxel au sein de la cavité kystique sous guidage écho-endoscopique afin d'entraîner sa résorption. Cette technique reste réservée aux lésions >20 mm, uni ou oligoloculaires sans communication avec le CPP, chez des patients refusant la chirurgie ou à haut risque opératoire.

Les limites de cette technique sont l'impossibilité d'une surveillance radiologique après collapsus de kyste, avec un risque persistant de transformation maligne, mais aussi des complications non négligeables, qui sont par la pancréatite aigüe, la douleur abdominale résiduelle, la péritonite et l'oblitération de la veine splénique [268].

L'ablation par radiofréquence utilise un courant à haute fréquence générant une énergie thermique et entraînant la destruction et la nécrose des tissus. Elle est de plus en plus utilisée dans le traitement des lésions pancréatiques.

Malgré l'avènement de ces nouvelles techniques prometteuses, leur efficacité n'est pas encore suffisamment prouvée [269].

#### **2.4. Chimiothérapie**

Le recours à la chimiothérapie peut se faire en situation adjuvante en cas de tumeur invasive ou de reliquat tumoral après une chirurgie curative, permettant de réduire le risque de récurrence. Elle peut également être administrée en situation palliative pour les tumeurs délimitées non résectables ou métastatiques [270]. Les produits utilisés sont le 5-FU, la cisplatine, la gemcitabine et l'oxaliplatine. Dans les maladies métastatiques, l'effet palliatif est démontré pour la gemcitabine et la combinaison du 5-FU et de la cisplatine.

Dans notre série, 12 cas de TKP ont bénéficié d'une chimiothérapie, dont 6 de chimiothérapie adjuvante et 6 de chimiothérapie palliative.

### 2.5. Gestion des symptômes

La gestion des symptômes en cas de TKP repose, comme pour le CP, sur un arsenal de traitements notamment antalgiques, antihistaminiques et antiémétiques. Les cas de TKP dans notre étude ont également bénéficié d'une prise en charge des symptômes accompagnant leur maladie, ainsi qu'une correction des perturbations du bilan biologique.

### 3. Indications

La prise en charge des TKP représente un véritable dilemme en pratique médicale entre le choix d'une surveillance et le recours à une intervention chirurgicale.

En règle générale, une surveillance est indiquée en cas de lésion à faible potentiel de malignité, tandis que la chirurgie est réalisée devant des kystes symptomatiques, malins ou à haut risque de malignité. Par ailleurs, la stratégie thérapeutique tient compte de l'âge, des comorbidités et de l'espérance de vie des patient [271].

Des recommandations ont été publiées afin d'établir une stratégie thérapeutique en cas de TKP. Les principales sont celles de l'American Gastroenterology Association (AGA), de l'International Association of Pancreatology (IAP) et l'European Study Group (ESG).

- **International Association of Pancreatology (IAP) guidelines :**

Les recommandations de l'association internationale de pancréatologie, révisées en 2017, s'intéressent surtout aux TIPMP. Elles distinguent les stigmates de tumeur à haut risque « high risk stigmata » et les critères de malignité « worrisome features ». Les stigmates de tumeur à haut risque correspondent à : un ictère, une dilatation canalaire supérieure ou égale à 10 mm, un nodule mural  $\geq 5$  mm prenant le contraste, une cytologie en faveur de la malignité. La présence d'un de ces critères impose le recours à la chirurgie, sans passer par un autre examen complémentaire. Les « worrisome features » précédemment cités correspondent aux critères justifiant le recours à l'EUS [268].

En cas d'absence de ces critères, une surveillance est recommandée tous les 2-3 ans pour les tumeurs  $< 10$  mm, annuellement pour les tumeurs entre 10 à 20 mm pendant 2 ans, puis à un intervalle plus long en cas de stabilisation. Pour les tumeurs entre 20 à 30 mm, une

EUS dans les 3–6 mois, puis chaque année en alternant EUS et IRM. Pour les tumeurs >30 mm, une surveillance rapprochée tous les 3–6 mois en alternant EUS et IRM est souhaitable.

La surveillance est maintenue tant que le patient reste éligible à la chirurgie. C'est la raison pour laquelle une chirurgie est conseillée pour les patients plus jeunes, à partir de 20 mm afin de leur éviter une surveillance prolongée [272].

- **European guidelines :**

Les recommandations européennes, publiées et révisées en 2018, s'intéressent à l'ensemble des tumeurs pancréatiques kystiques contrairement à l'IAP qui ne s'intéresse qu'aux TIPMP.

Concernant les CM, les indications de la chirurgie sont représentées par le caractère symptomatique (ictère, pancréatite, diabète d'apparition récente), la taille  $\geq 40$  mm et la présence d'un nodule mural à l'imagerie.

Pour les TIPMP, les indications chirurgicales sont réparties en indications absolues (ictère, nodules muraux  $\geq 5$  mm rehaussés, dilatation canalaire  $\geq 10$ mm, cytologie maligne ou dysplasie de haut grade) et indications relatives (taille  $\geq 40$  mm, vitesse de croissance  $\geq 5$ mm/an, dilatation canalaire entre 5–9 mm, nodules muraux  $< 5$ mm, taux de CA19–9 élevé, diabète d'apparition récente, pancréatite aiguë). La chirurgie est recommandée devant la présence d'une indication absolue ou au moins 2 indications relatives [270].

En absence d'indication chirurgicale, la surveillance est recommandée par l'IRM ou l'EUS, ainsi que le dosage du CA19–9 tous les 6 mois pendant 1 an, puis tous les ans. La surveillance est maintenue tant que le patient est candidat à la chirurgie. En cas d'apparition d'un critère de malignité au cours de la surveillance, la chirurgie est proposée.

- **American gastroenterology association (AGA) guidelines :**

Selon les recommandations de l'association américaine de gastro-entérologie publiées en 2015 qui s'intéressent aux kystes asymptomatiques, la présence d'au moins 2 facteurs de risques (taille  $\geq 30$  mm, présence d'une composante solide, dilatation du canal pancréatique

principal) indiquent le recours à l'EUS dans un premier temps. Une cytologie en faveur de la malignité constitue une indication à la chirurgie.

Une surveillance est proposée en cas de tumeur kystique dont la taille est  $<30$  mm et en absence de dilatation canalaire, de nodule mural ou de cytologie suspecte. Elle est d'abord annuelle, puis tous les 2 ans pendant 5 ans et peut être interrompue en cas de stabilisation des lésions, contrairement aux autres recommandations qui préconisent le maintien de la surveillance tant que le patient peut être candidat à la chirurgie [273].

Sur la base des recommandations des différentes sociétés savantes, une stratégie de prise en charge peut être établie selon le type de TKP :

- **CM :**

Selon les recommandations de l'IAP et l'AGA, la résection tumorale est recommandée chez tous les patients présentant un CM quel que soit la taille de la tumeur.

Toutefois, l'ESG ne recommande la chirurgie qu'en cas de tumeur symptomatique, de taille  $\geq 40$  mm ou en cas de présence d'un nodule mural à l'imagerie [197].

Dans le cas contraire, une simple surveillance est de mise, tous les 6 mois la 1<sup>ère</sup> année, puis annuelle.

La surveillance reste maintenue tant que le patient est candidat à la chirurgie et reste inutile chez les patients inopérables ou ayant une espérance de vie limitée.

- **CS :**

Les CS sont des tumeurs kystiques bénignes à faible potentiel de malignité et à développement lent, généralement asymptomatiques et ne nécessitant aucune surveillance particulière [263]. Leur résection est uniquement indiquée quand ils deviennent symptomatiques.

Par ailleurs, une surveillance peut être réalisée en cas de diagnostic douteux, et rejoint la surveillance des TIPMP des canaux secondaires qui représentent le principal diagnostic différentiel.

– **TIPMP :**

Le but de la PEC des TIPMP est de prévenir la dégénérescence maligne tout en évitant le recours à une chirurgie abusive.

La résection des TIPMP est recommandée par l'ensemble des sociétés savantes lorsqu'elles se manifestent cliniquement par un ictère, devant une dilatation canalaire et devant la présence d'un nodule mural rehaussé. Toutefois, les indications de la résection chirurgicale en fonction de la taille tumorale diffèrent.

Le type de chirurgie dépend de l'étendue des lésions : en cas de dilatation canalaire segmentaire, une pancréatectomie partielle est pratiquée, selon la localisation de la tumeur (généralement une DPC), tandis qu'en cas de dilatation canalaire diffuse, une pancréatectomie totale est réalisée.

La surveillance est préconisée pour les tumeurs qui ne présentent ni de « high risk stigmata », ni de « worrissome features ».

La surveillance reste maintenue tant que le patient est candidat à la chirurgie sauf dans les guidelines de l'AGA, où elle peut être interrompue au bout de 5 ans en cas de stabilisation des lésions.

– **TPPS :**

Les TPPS sont considérées comme des lésions précancéreuses avec risque d'extensions locale et métastatique. Leur résection est proposée systématiquement [270].

## **C. TNEP**

### **1. Objectifs**

La prise en charge des TNEP a pour but d'obtenir la guérison. En cas de TNEP-F le traitement chirurgical constitue de seul moyen radical de traiter les symptômes engendrés. Quand un traitement curatif ne peut être envisagé, le traitement cherche à stabiliser la maladie et améliorer la qualité de vie.

## **2. Moyens**

Le traitement des TNEP est multidisciplinaire. Il repose essentiellement sur la chirurgie, les analogues de la somatostatine (ASS), la thérapie ciblée et la chimiothérapie cytotoxique. D'autres approches thérapeutiques incluant la thérapie par radionucléides à récepteurs peptidiques et le traitement local des atteintes hépatiques sont également adoptés. Un certain nombre d'essais récents a considérablement élargi les options thérapeutiques, et les lignes directrices de la prise en charge, qui continue d'évoluer.

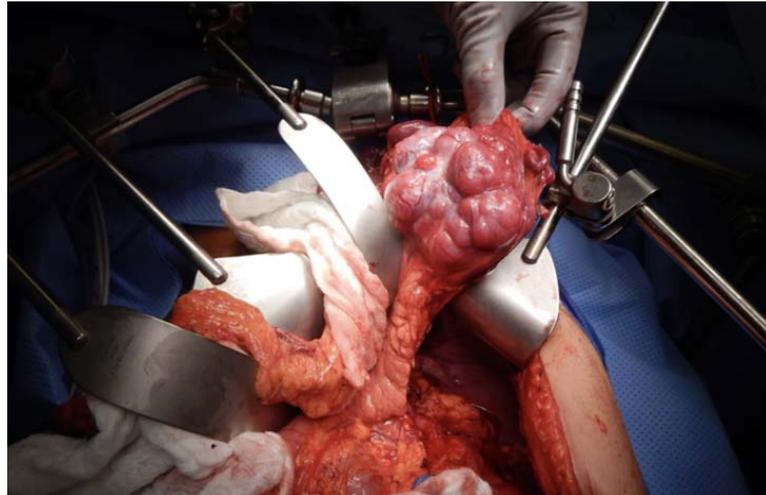
### **2.1. Chirurgie**

La chirurgie constitue le pilier de la prise en charge des TNEP. Elle est souvent curative chez les patients ayant des tumeurs localisées et apporte un bénéfice significatif en termes de contrôle des symptômes et de survie en situation métastatique. L'approche chirurgicale adoptée dépend de l'emplacement de la tumeur, sa taille, son caractère fonctionnel ou non fonctionnel et la présence ou non de métastases à distance. Elle peut se faire par laparotomie, laparoscopie, voire par chirurgie robotique [5].

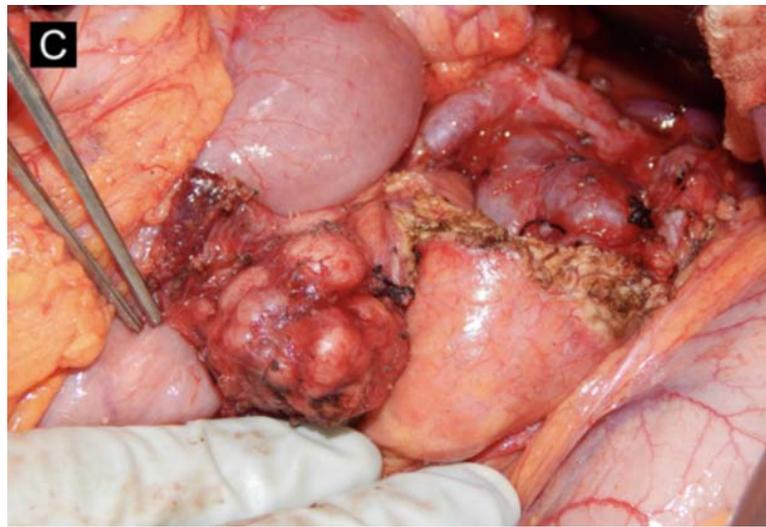
#### **a. Chirurgie curative**

La chirurgie curative en cas de TNEP repose sur la résection tumorale. Elle peut être réalisée par DPC, pancréatectomie caudale avec ou sans splénectomie, pancréatectomie centrale ou par énucléation simple plus conservatrice.

L'atteinte ganglionnaire représente un facteur de risque indépendant de survie sans maladie et de SG pour les patients atteints de TNEP. Par conséquent, le curage ganglionnaire est nécessaire pour la résection radicale de la tumeur en cas de chirurgie radicale [274,275].



**Figure 112 : Vue per-opératoire d'une TNEP de la queue du pancréas [5]**



**Figure 113 : Image per-opératoire d'une masse pancréatique bien encapsulée à distance du canal pancréatique avec réalisation d'une énucléation [5].**

Dans notre série, 4 cas de TNEP (57.1 %) ont bénéficié d'une résection radicale dont 2 PC et 2 énucléations.

**b. Chirurgie palliative**

Les TNEP peuvent donner lieu à une obstruction biliaire ou digestive. Dans les cas où une résection tumorale ne peut être envisagée, les dérivations bilio-digestives permettent de palier à l'obstruction et de soulager les symptômes qui en résultent.

Les patients porteurs d'une TNEP dans notre série ont bénéficié d'une dérivation biliaire dans 2 cas et digestive chez 1 cas.

## 2.2. Traitement par analogues de la somatostatine (SSAs)

Selon les lignes directrices du NCCN et de l'ENETS, les analogues de la somatostatine (SSAs) représentent le traitement médical de choix pour les TNEP ayant un faible indice de prolifération ( $Ki-67 < 10\%$ ) et une expression positive du récepteur de la somatostatine (SSRT) [176]. Les SSAs à libération prolongée, tels que l'octréotide et le lanréotide, ont un effet anti-prolifératif et permettent d'inhiber la sécrétion hormonale. L'essai CLARINET (un essai de phase III) a montré une association significative entre le traitement par lanréotide et la SSP prolongée chez les patients atteints de TNEP avancées [276].

Toutefois, la réponse tumorale aux SSAs diminue dans les TNEP de haut grade, et une réduction significative de l'efficacité a été notée dans les TNEP avec  $Ki-67$  plus de 5%. Les analogues de la somatostatine ne sont pas recommandés pour les CNE [277,278]. L'interféron $\alpha-2b$  peut être utilisé, à la place ou en association, lorsque l'effet curatif des SSAs est faible chez les patients atteints du syndrome carcinoïde réfractaire [279]. D'autres médicaments peuvent soulager les symptômes liés à un fonctionnement spécifique des TNEP incluant les IPP pour l'hypersécrétion d'acide gastrique par le gastrinome et la métyrapone pour l'hypersécrétion d'ACTH par ACTHoma.

## 2.3. Thérapie ciblée

Parmi les nombreuses thérapies ciblées étudiées dans le traitement des TNE-GEP, les inhibiteurs de la rapamycine, l'évérolimus, et les inhibiteurs de la tyrosine kinase, le sunitinib, sont les deux agents actuellement approuvés par la Food and Drug Administration. Ces agents sont généralement recommandés, comme traitement de deuxième intention après le traitement par SSAs, chez les patients présentant une expression tumorale positive de SSTR, et, comme traitement de première intention chez les patients présentant une expression tumorale négative de SSTR [280]

Des études contrôlées randomisées prospectives ont montré que l'évérolimus et le sunitinib pouvaient améliorer la SSP des TNEP avancées avec une SSP médiane respectivement de 11.0 et 11.4 mois, par rapport au placebo, respectivement. Toutefois, ces molécules jouent un rôle limité dans les TNEP de haut grade. Outre ces agents, des essais cliniques sur d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase en tant qu'agents ciblant les TNEP, notamment le cabozantinib, le sulfatinib et le lenvatinib, sont menés en continu.

À l'heure actuelle, de nombreux médicaments visant de nouvelles cibles dans les TNEP ont fait l'objet de recherches et ont été mis au point, notamment le palbociclib ciblant CDK4/6 [176].

#### 2.4. Chimiothérapie

La chimiothérapie est bénéfique chez les patients atteints de TNEP avancées (c'est à dire progressives, avec une charge tumorale élevée ou un indice Ki67 élevé), ou dans un contexte néoadjuvant, pour obtenir un rétrécissement de la tumeur pour la résection tumorale secondaire. À l'heure actuelle, trois types de schémas de chimiothérapie sont recommandées pour les TNEP.

Les chimiothérapies à base de témozolomide et à base de streptozotocine (streptozocine mono- ou plus 5-fluoracil) sont principalement utilisées pour les tumeurs, avec une bonne différenciation et croissance relativement rapide [280].

La chimiothérapie à base de cisplatine ou de carboplatine plus « étoposide ou irinotécan » est utilisée en première intention pour les TNEP de haut grade. Un certain nombre d'autres agents ont été suggérés comme traitement de deuxième intention, mais aucun n'est bien validé. Parmi les TNEP de haut grade, celles dont l'indice Ki-67 se situait entre 20 et 55 % étaient moins susceptibles de répondre à une chimiothérapie à base de platine, mais étaient associés à une meilleure survie que ceux dont l'indice Ki-67 était supérieur à 55 %. Cela peut refléter la différence entre TNEP bien différenciées de haut grade, qui ont généralement des indices Ki-67 plus proches de 20%, et les CNE peu différenciés, qui ont généralement des indices Ki-67 beaucoup plus élevés [5].

Dans notre série, 2 cas de TNEP ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative.

#### 2.5. Immunothérapie

L'immunothérapie pour les TNE est encore au stade précoce des essais cliniques et l'efficacité de l'immunothérapie anti programmée de la protéine de mort cellulaire 1 (-1) pour les TNEP est plus faible, avec un TRG < 10 % [281].

#### 2.6. Thérapie par radionucléides à récepteurs peptidiques

Le traitement par radionucléides à récepteurs peptidiques (PRRT) est appliqué chez les patients atteints de TNE avancées par injection de SSAs radiomarqués. Un radio-isotope, tel que le 90 Yttrium ou le 177 Lutetium (177Lu), se lie à un SSAs via un chélateur et délivre un rayonnement ciblé précisément aux tumeurs. L'émission  $\beta$  peut effectivement produire des effets toxiques lorsque le SSA radiomarqué se lie à la surface des cellules tumorales avec une expression élevée de SSTR [282]. Plusieurs études rétrospectives ont démontré le rôle de la PRRT dans le traitement des TNEP avancées [283]. Toutefois aucune donnée d'essai de phase 3 n'est actuellement disponible pour les patients atteints de TNEP.

#### 2.7. Ablation locale

Bien que la résection chirurgicale soit le principal traitement des métastases hépatiques, les complications postopératoires dues à l'insuffisance du volume hépatique résiduel, aux lésions d'ischémie-reperfusion, aux hémorragies postopératoires et à l'infection retardent le schéma thérapeutique systématique.

L'ablation locale peut être réalisée par radiofréquence (ARF), par micro-ondes ou par cryothérapie, complétée éventuellement par ultrasons / tomodensitométrie ou par des approches laparoscopiques. Pour les lésions de moins de 3 cm, l'ablation locale a la même sécurité et la même efficacité que la résection chirurgicale, tandis que pour les lésions d'un diamètre de 3 à 5 cm, l'effet curatif reste controversé. Une technique améliorée, l'échographie en temps réel / ARF guidée par fusion d'images CT-IRM, est de plus en plus largement utilisée. L'ablation locale, en prévision d'une ablation R0/R1 ou d'une ablation par réduction tumorale, serait une option acceptable combinée à un traitement systématique des métastases hépatiques [176].

### 2.8. Embolisation hépatique

L'embolisation trans-artérielle dirigée vers le foie (ETA), la chimio embolisation trans-artérielle (TACE) et la radiothérapie interne sélective sont des modalités de traitement efficaces largement utilisées pour les métastases hépatiques. La TACE combine l'injection intra-artérielle d'agents cytotoxiques avec l'embolisation particulaire, obtenant une concentration de chimiothérapie intra tumorale relativement plus élevée et un temps de séjour prolongé de l'agent dans la tumeur par rapport à l'administration systémique. L'ETA et la TACE sont toutes deux efficaces chez les patients atteints de TNEP présentant des métastases hépatiques. L'ETA serait préféré en raison d'un profil de toxicité légèrement diminué [284].

## 3. Indications

Pour les patients atteints de TNEP localisées, la résection est souvent curative et aucun traitement supplémentaire n'est nécessaire en l'absence de récurrence. En cas de tumeur agressive et en situation métastatiques, les thérapies systémiques sont disponibles en plus de la chirurgie pour le contrôle de la maladie et le traitement des symptômes associés.

### 3.1. En situation localisée

Toutes les TNEP de plus de 2 cm et les tumeurs fonctionnelles, quelle que soit leur taille, doivent être réséquées. Les TNEP découvertes accidentellement de moins de 2 cm présentent généralement un comportement bénin et le diagnostic de plus en plus fréquent de petites TNEP non fonctionnelles a intensifié la controverse, sur la façon dont elles devraient être gérées [5].

Plusieurs études ont démontré une corrélation distincte entre la taille de la tumeur et un potentiel de malignité inférieur, en ce qui concerne les TNEP inférieures à 2 cm [176]. À l'inverse, Sharpe et Finkelstein [285,286] ont observé que les patients atteints de TNEP localisées  $\leq 2$  cm présentaient une meilleure SG avec la résection par rapport à l'observation.

Une nouvelle stratégie pour la gestion des petites TNEP non fonctionnelles consiste à obtenir un classement histopathologique par écho endoscopie et aspiration à l'aiguille fine, de sorte que la décision finale soit basée sur le diagnostic histopathologique. Des études ont rapporté que les petites TNEP de grade 3 de l'OMS devraient être traitées chirurgicalement en rai-

son de leur potentiel de malignité ; ce qui n'est pas concluant pour les tumeurs de grade 2 de l'OMS [176].

Selon les recommandations de la Tumor Society (NANETS), les patients atteints de TNEP de grade 3 localisées et bien différenciées, peuvent être candidats à une résection dans le contexte d'un traitement multimodal, tel qu'un traitement néoadjuvant. En revanche, les patients atteints de CNE ne doivent pas être considérés comme candidats à la chirurgie, en raison du caractère agressif et du mauvais pronostic de la maladie [287].

Lorsque la décision de réséquer est prise, les options thérapeutiques chirurgicales en cas de TNEP localisée et bien différenciée comprennent l'énucléation, la PM, la DPC et la pancréa-tectomie distale, avec ou sans conservation splénique. L'énucléation peut être envisagée pour les tumeurs bien circonscrites, petites, bien différenciées, non proches du canal pancréatique et sans signes de métastases ganglionnaires ou distantes. En revanche, la résection pancréa-tique radicale doit être effectuée pour les tumeurs de plus de 2 à 3 cm, attenantes au canal pancréatique, de grade intermédiaire ou élevé, ou suspectes d'atteinte ganglionnaire [5].

La lymphadénectomie régionale doit être pratiquée systématiquement avec la résection pancréatique, car plus de 50% des tumeurs de plus de 2 cm auront des métastases ganglionnaires. La récurrence est fréquente même après la résection R0 et est significativement plus probable chez les patients présentant des métastases ganglionnaires. Bien que plusieurs facteurs, y compris la taille de la tumeur supérieure à 3 à 4 cm, l'atteinte des ganglions lymphatiques, la vascularisation tumorale évaluée par CT et l'indice Ki-67 supérieur à 5% soient associés à une probabilité accrue de récurrence [5].

Pour résumer les lignes directrices et les études actuelles, le curage ganglionnaire est recommandé pour les TNEP-NF > 2 cm de diamètre et toutes les TNEP-F, à l'exception de l'insulinome. Ceci s'applique également aux TNEP-NF de 1 à 2 cm. Aucune lymphadénectomie n'est réalisée chez les patients atteints de TNE-NF < 1 cm, mais sans facteurs de risque élevés [176].

### 3.2. En situation métastatique

Environ 65% à 95% des patients sont initialement diagnostiqués avec des métastases à distance, en particulier des métastases hépatiques. Bien que les patients atteints de métastases à distance aient généralement dépassé le point auquel la résection curative peut être espérée, la chirurgie continue de jouer un rôle central dans leur traitement.

Une revue systématique examinant le rôle de la résection tumorale primaire avec la maladie métastatique non résécable au moment du diagnostic a montré que la résection tumorale primaire, même sans chirurgie de réduction tumorale du foie, restait associée à une diminution du risque de décès à 5 ans, par rapport aux patients qui n'avaient pas la tumeur primaire réséquée. La morbidité chirurgicale et la réponse prédictive au traitement adjuvant doivent être envisagés avant la résection tumorale primaire avec maladie métastatique non résécable.

Une revue systématique récente a analysé 1 542 patients atteints de métastases hépatiques et révélé que les taux de survie à 1, 3 et 5 ans des patients subissant une hépatectomie étaient significativement plus élevés que ceux des patients sans hépatectomie. Cependant, les recommandations de pratique clinique sont limitées. La résection complète des métastases hépatiques a été associée à une meilleure survie à long terme, dans des études antérieures, des taux de survie de 60% à 80% à cinq ans peuvent être atteints dans le groupe de résection, tandis que cela diminue à environ 30% lorsque les métastases hépatiques ne sont pas réséquées. La résection radicale est suggérée chez les patients atteints de métastases hépatiques de type I et d'une partie de type II avec un reste hépatique anticipé d'au moins 30%, tandis que d'autres indications incluent des tumeurs bien différenciées (G1-G2), l'absence de métastases extra-abdominales et une résection R0 / R1 attendue. L'hépatectomie palliative n'est pas recommandée chez les patients présentant des métastases hépatiques de grade 3 ou de type III de l'OMS [176].

## VIII. Étude anatomopathologique

L'étude anatomopathologique des biopsies tissulaires ou des pièces de résection permet de poser le diagnostic de certitude des différents types de tumeurs pancréatiques.

### A. CP

#### 1. Types histologiques

Le cancer pancréatique est représenté majoritairement par l'adénocarcinome canalaire. Toutefois, d'autres types histologiques peuvent être retrouvés.

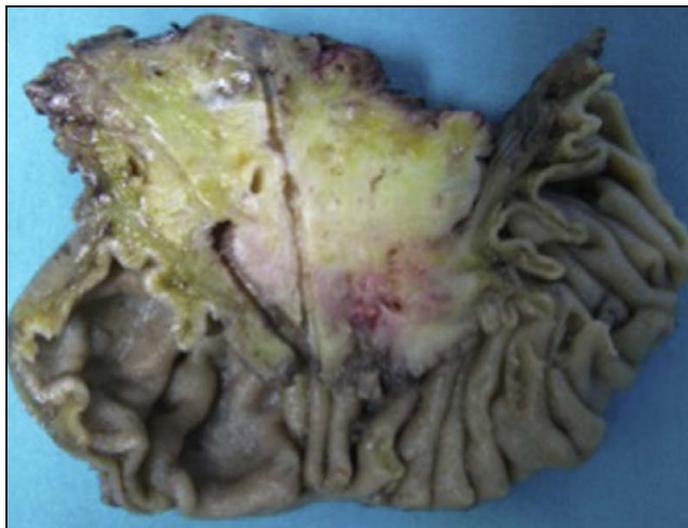
##### a. ADK canalaire

L'ADK canalaire et ses sous-types représentent les types histologiques les plus fréquents de cancer pancréatique, et constitue près de 90% de tous les néoplasmes pancréatiques [1].

- ADK canalaire dans sa forme commune :

Sur le plan macroscopique, il apparaît sous forme d'une masse nodulaire, dure de consistance pierreuse, blanc jaunâtre ou grisâtre, mal limitée, avec perte de lobulation du parenchyme pancréatique.

Sur le plan microscopique, la plupart des ADK canaux sont bien à moyennement différenciés. Ils se caractérisent par des structures glandulaires bien développées, qui imitent plus ou moins les canaux pancréatiques normaux, intégrés dans le stroma desmoplastique. La grande quantité de stroma fibreux explique leur consistance ferme.



**Figure 114 :Aspect macroscopique d'un ADK canalaire conventionnel de la tête du pancréas représenté par une masse ferme, dure, sclérosée et mal définie remplaçant l'architecture lobulaire normale de la glande envahissant le canal cholédoque et le canal Wirsung avec sténose [288].**

Les carcinomes bien différenciés sont constitués de grandes structures sous forme de canaux, combinées à des glandes néoplasiques de taille moyenne. Les motifs tubulaires ou cribriformes sont typiques. L'activité mitotique est faible. Les cellules néoplasiques productrices de mucine ont tendance à être cylindriques, ont un cytoplasme éosinophile, parfois pâle ou même clair, et sont généralement plus grandes que celles des canaux non néoplasiques. Elles contiennent de gros noyaux ronds à ovoïdes qui peuvent varier en taille, avec des membranes nucléaires pointues et des nucléoles distincts, qui ne se trouvent pas dans les cellules canalaire normales.

Dans les carcinomes moyennement différenciés, les glandes sont plus petites et les atypies plus marquées. Les glandes incomplètement formées sont courantes et les figures mitotiques sont assez fréquentes. Le cytoplasme est généralement légèrement éosinophile, mais les cellules claires sont parfois abondantes. La production de mucine semble diminuer.

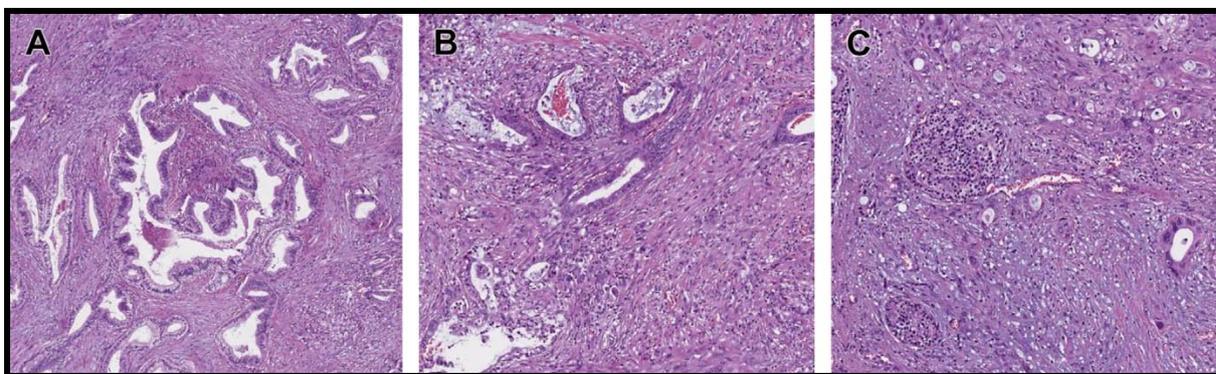
Les carcinomes canalaire peu différenciés sont peu fréquents. Ils sont composés d'un mélange de petites glandes irrégulières, densément tassées, ainsi que de feuilles et de nids de cellules tumorales solides, qui remplacent entièrement le tissu actif. Il peut y avoir des cellules

inflammatoires dispersées. Des foyers de nécrose et d'hémorragie se produisent. Les cellules néoplasiques présentent un pléomorphisme marqué, peu ou pas de production de mucine et une activité mitotique rapide.

**Tableau XXXVIII : Caractéristiques des ADK canaux pancréatiques selon le grade tumoral [288]**

Tumor Grade	Glandular/Ductal Differentiation	Mucin Production	Mitoses ( $\times 10$ HPF)	Nuclear Atypia
1	Well-differentiated ductlike glands	Intensive and diffuse	$\leq 5$	Mild atypia, polar arrangement
2	Moderately differentiated ductlike glands and tubular glands	Irregular and focal	6–10	Moderate pleomorphism
3	Poorly differentiated glands, solid nests, single cells infiltration, pleomorphic structures	Abortive	$>10$	Marked pleomorphism and increased nuclear size, prominent huge nucleoli

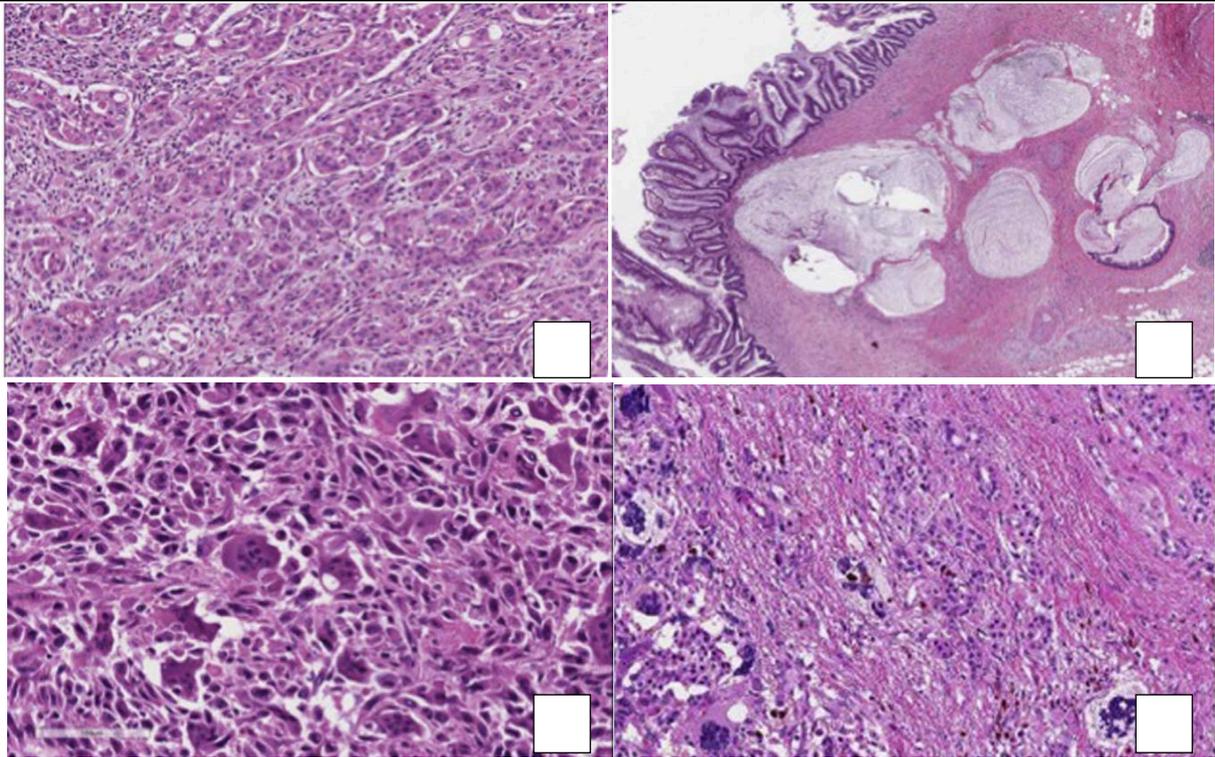
Abbreviation: HPF, high-power field.



**Figure 115 : Classification histologique de l'ADK canalaire pancréatique. (A) Le grade 1 caractérisé par une bonne différenciation glandulaire avec peu de polymorphisme et un arrangement polaire marqué. (B) Le grade 2 caractérisé par des structures en forme de canaux et des glandes tubulaires modérément différenciées et peu de glandes rompues, sans la disposition polaire claire du grade 1. (C) Le grade 3 présentant dans ce cas une seule glande, très atypique, avec schéma classique unicellulaire d'infiltration de grade 3 [288]**

Plusieurs variantes histologiques de l'adénocarcinome canalaire du pancréas ont été décrites notamment :

- Le carcinome épidermoïde : Il est généralement représenté par une masse ferme et multinodulaire blanc-gris et possède deux contingents, glandulaire et épidermoïde. Ce dernier devant dépasser 30% de la tumeur.
- Le carcinome anaplasique sarcomatoïde : Il se compose majoritairement de cellules de grande taille, éosinophiles, peu cohésives et pléomorphes, rondes à fusiformes. Le stroma est fibreux et peu abondant. Il se caractérise par une co-expression de la vimentine et de la cytokératine par les cellules tumorales.
- Le carcinome colloïde : C'est une tumeur épithéliale faite de plages de mucus tapissées de cellules tumorales flottantes et muco sécrétante . Elle se développe souvent en association à des tumeurs intra canalaire papillaires et mucineuses.
- Le carcinome médullaire : Il se caractérise par une faible différenciation et un schéma de croissance syncytial proéminent immergé dans un infiltrat inflammatoire intense composé de leucocytes ; un nombre accru de lymphocytes CD3-positifs infiltrant la tumeur peut être présent.
- - Le carcinome hépatoïde : Il se caractérise par des masses multilobées blanc-jaunâtre avec une population cellulaire importante à différenciation hépatocellulaire. Ces tumeurs présentent souvent un schéma trabéculaire, très similaire aux carcinomes hépatocellulaires bien différenciés.
- - Le carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton : Adénocarcinome extrêmement rare exclusivement constitué de cellules tumorales en bague à chaton.
- -Le carcinome indifférencié : Il ne présente pas de schéma de différenciation. Sa forme ostéoclastique présente souvent des foyers d'hémorragie et de nécrose [288].



**Figure 116 : (A) Coupe histologique d'un carcinome adénosquameux (B) Coupe histologique d'un carcinome colloïde (C) Coupe histologique d'un carcinome indifférencié (D) et d'un carcinome anaplasique (D) [288]**

**b. Autres types de cancers solides**

- Le carcinome à cellules acineuses : Il Représente moins de 1% des tumeurs pancréatiques. Il se compose histologiquement de cellules de type acineux relativement monomorphes, au cytoplasme granulaire PAS positif.
- Le pancré atoblastome : C'est une tumeur rare de l'enfant, faite de cellules blastiques uniformes d'agencement variable formant parfois des rosettes.
- Les tumeurs conjonctives malignes : Les tumeurs conjonctives malignes du pancréas sont exceptionnelles. Elles sont représentées par les léiomyosarcomes et les tumeurs stromales malignes.
- Les lymphomes : Le lymphome primitif du pancréas est très rare. Il représente moins de 0,5% des tumeurs pancréatiques. Ils sont habituellement de phénotype B : le lymphome diffus à petites cellules, le lymphome folliculaire , le lymphome B à grandes cellules . Enfin de ponctuels cas de lymphome T primitifs pancréatiques ont été rapportés.

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

Dans notre série, l'ADK canalaire représentait le type histologique le plus fréquent, diagnostiqué dans 96.5 % des cas. Les autres types correspondaient à un carcinome indifférencié retrouvé chez 2 patients, un carcinome à cellules acineuses chez 1 patient et un 1 cas de sarcome a également été retrouvé.

Concernant la différenciation, 62 % des ADK étaient moyennement différenciés, 22 % bien différenciés et 16 % peu différenciés

**Tableau XXXIX: Pourcentage des ADK selon les auteurs (%)**

Série	ADK
Sidibé et al (Mali)	94.87
Mdaghri et al (Rabat, Maroc)	88
Aomari et al (Rabat, Maroc)	83
Notre série	95.9

## **2. Immunohistochimie**

Bien qu'aucun marqueur histochimique ou immunohistochimique ne soit capable de distinguer formellement l'ADK pancréatique de l'ADK extra-pancréatique, certains marqueurs sont utiles pour différencier l'ADK canalaire du pancréas des tumeurs non canalaire ou d'autres carcinomes gastro-intestinaux.

Les ADK canalaire expriment le même ensemble de cytokératines (CK) que l'épithélium canalaire normal, c'est-à-dire CK 7, 8, 18 et 19. Plus de 50 % des carcinomes expriment également CK 4, mais sont généralement négatifs pour CK 20. Comme les profils habituels de kératine des néoplasmes pancréatiques de type non canalaire (c'est-à-dire les carcinomes acinaires et les tumeurs endocrines, CK 8, 18 et 19) et les carcinomes intestinaux (c'est-à-dire

CK 8, 18, 19 et 20) diffèrent de ceux du carcinome canalaire, il est possible de distinguer ces tumeurs sur la base de leur profil de CK.

Sur le plan immunohistochimique, la plupart des ADK canaux expriment MUC1, MUC3 et MUC5/6 (mais pas MUC2), CA 19-9, Du-Pan 2, Span-1, CA 125 et TAG72. Ces marqueurs marquent également l'épithélium des canaux pancréatiques normaux dans une certaine mesure, en particulier dans la pancréatite chronique, et les cellules tumorales de certains CS et carcinomes à cellules acineuses.

Les anticorps monospécifiques dirigés contre l'ACE, qui ne reconnaissent pas les autres membres de la famille des ACE, sont capables de faire la distinction entre les modifications non néoplasiques des canaux, telles que l'hyperplasie papillaire canalaire, et une variété de néoplasmes.

Les ADK canaux sont habituellement négatifs pour la vimentine et ne se marquent pas non plus avec des marqueurs endocriniens tels que la synaptophysine et la chromogranine à de rares exceptions. Aussi sont-ils généralement négatifs pour les enzymes pancréatiques telles que la trypsine, la chymotrypsine et la lipase. Les carcinomes pancréatiques surexpriment le facteur de croissance épidermique et son récepteur, c-erbB-2, le facteur de croissance transformant alpha, la métallothionéine, CD44v6 et la mécanique E-cadhérine [289].

### **3. Cytogénétique**

Les anomalies moléculaires observées dans le CP permettent de soutenir le diagnostic et constituent des éléments pronostic. Ils concernent 4 gènes clés : KRAS, CDKN2A, TP53 et SMAD4. L'altération génétique la plus courante se trouve dans le gène KRAS, où des mutations typiques se produisent dans les codons 12, 13 et 61. Plus de 90% des ADK canaux pancréatiques contiennent des mutations KRAS.

Les mutations entraînant la progression néoplasique sont des gènes suppresseurs tumoraux, tels que CDKN2A, TP53 et SMAD4. L'accumulation supplémentaire d'altérations génétiques et épigénétiques entraîne la progression néoplasique des lésions précurseurs en carcinome invasif. La plupart des tumeurs présentent des anomalies dans CDKN2A. Une mutation

TP53 se produit dans 50 % des ADK canaux pancréatiques, et une perte d'expression de SMAD4 est observée dans 55 %. La perte de SMAD4 est associée à un mauvais pronostic, tandis que des mutations dans les gènes régulateurs de la chromatine (MLL, MLL2, MLL3 et ARID1A) sont associées à une amélioration de la survie [290].

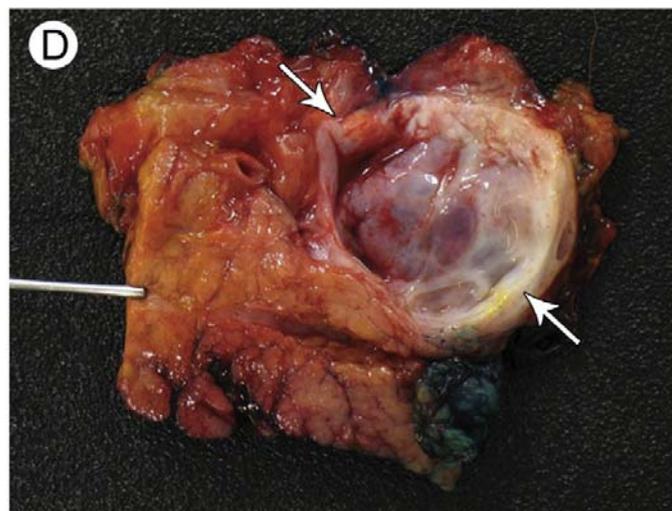
## B. TKP

### 1. Types histologiques

#### a. CM

##### - **MACROSCOPIE :**

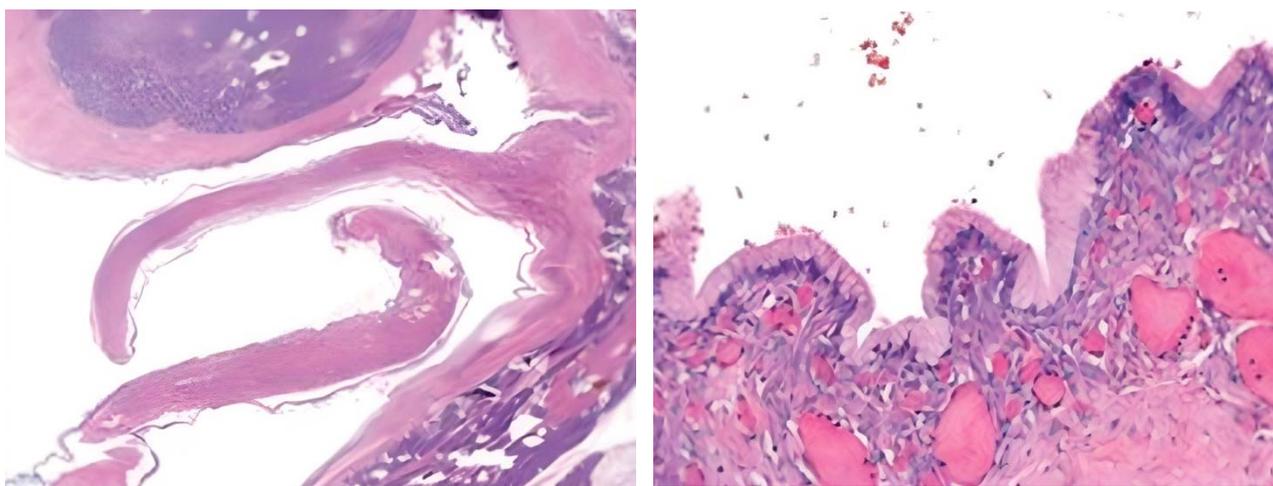
Les CM sont habituellement de volumineuses tumeurs unies ou multiloculaires, ayant un diamètre moyen de 6,5 cm et pouvant atteindre 35 cm. Ces tumeurs sont entourées d'une capsule fibreuse épaisse, contiennent du mucus en abondance et parfois quelques locules contenant du sang ou des débris. Typiquement, les CM ne communiquent pas avec les canaux pancréatiques. Les calcifications sont fréquentes et la présence de projections papillaires, internes et/ou de nodules muraux, est significativement corrélé avec la malignité [145].



**Figure 117 : Aspect macroscopique d'une pièce de résection pancréatique distale montrant un CM encapsulé [31]**

– MICROSCOPIE :

L'épithélium tapissant la surface interne de la paroi kystique est de type intestinal, aplati ou formé de papilles de différentes tailles . Les cellules sont cylindriques, riches en mucus et présentent une atypie architecturale et cyto-nucléaire variable. De façon caractéristique, l'épithélium repose sur un stroma très particulier, de type ovarien, à cellularité élevée. Ce stroma forme typiquement une bande dense de cellules fusiformes en dessous de l'épithélium néoplasique. Différents degrés de dysplasie coexistent, souvent au sein de la même tumeur. Sur la base du plus haut degré d'atypie architecturale et cytologique, les CM non invasifs sont sous-classés en CM avec dysplasie de bas grade, dysplasie modérée ou dysplasie de haut grade (carcinome in situ). Jusqu'à un tiers des CM dans les séries de résections chirurgicales sont associés à un cancer invasif, qui ressemble à l'adénocarcinome canalaire pancréatique typique [145].



**Figure 118 : Coupe histologique d'un CM représenté par un épithélium monostratifié et cylindrique sous-tendu par un chorion mimant le stroma ovarien**

b. CS

– MACROSCOPIE

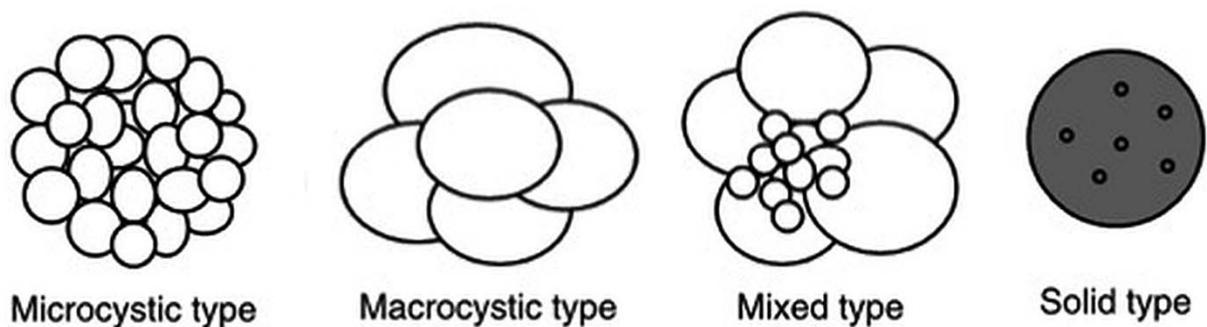
Macroscopiquement, les CS sont typiquement micro kystiques, composés de multiples microkystes de quelques millimètres d'apparence polykystique (70%) ou en nid d'abeille (20%). Leur taille moyenne est de 6 cm, mais peut varier entre 1 et 30 cm. Ces tumeurs sont typique-

ment bien limitées par rapport au reste du pancréas et présentent une lésion stellaire centrale avec de nombreux microkystes, ce qui leur confère un aspect spongieux. Cette apparence caractéristique permet souvent de les diagnostiquer au seul examen macroscopique [138].



**Figure 119 : Aspect macroscopique d'un CS microkystique [291]**

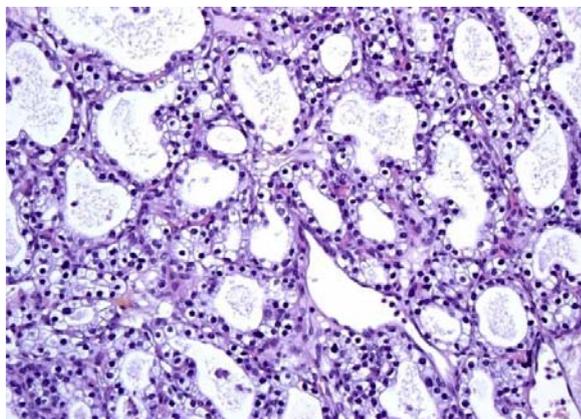
D'autres variantes de CS ont été décrites, notamment, le CS macro kystique avec un aspect en grappe de raisin, le CS oligokystique et, dans certains cas, un aspect mixte macro-microkystique a été décrit.



**Figure 120 : variantes morphologiques du CS [292]**

– MICROSCOPIE

A l'examen microscopique, l'aspect des CS est le même pour toutes les variantes. Les locules sont tapissées d'un épithélium fait de cellules cubiques ou aplaties. Le cytoplasme est abondant, clair et riche en glycogène [138].



**Figure 121 : Coupe histologique d'un CS représenté par des microkystes bordés par un épithélium cubique uni-stratifié [291]**

c. TIPMP

– Macroscopie :

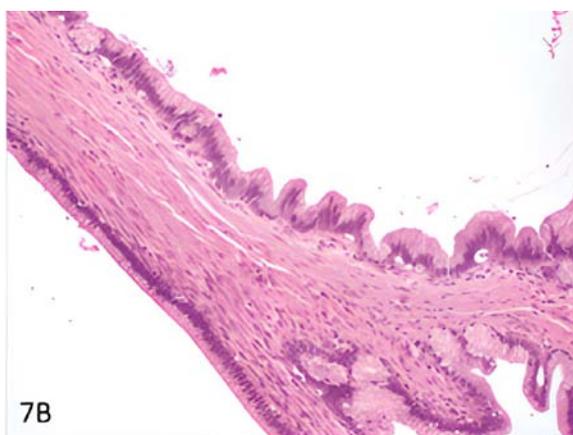
Les TIPMP se présentent typiquement comme des lésions kystiques multiloculaires, parfois uniloculaires, remplies de mucus et communiquant avec les canaux excréteurs adjacents. Elles sont classées morphologiquement en 3 sous types sur la base de leur localisation et leur communication avec les canaux pancréatiques [138] :

- Les TIPMP du canal principal (TIPMP-MD) : Elles se caractérisent par une dilatation localisée ou diffuse du canal de Wirsung de > 5 mm, sans autre cause d'obstruction,
- Les TIPMP des canaux secondaires (TIPMP-BD) : Toute tumeur kystique de > 5 mm communiquant avec le canal pancréatique principal est considérée comme étant une TIPMP des canaux secondaires,
- Les TIPMP mixtes : Regroupant les caractéristiques des deux entités.

– **Microscopie:**

Les TIPMP sont caractérisées par le remplacement de l'épithélium normal des canaux excréteurs par un épithélium néoplasique, d'architecture le plus souvent papillaire, habituellement muco-sécrétant. Typiquement, ce remplacement de l'épithélium normal entraîne la dilatation, l'ectasie et la kystisation des segments canaux atteints, dont la lumière se remplit de mucus.

Les TIPMP sont divisées en néoplasmes non invasifs ou invasifs. Les TIPMP non invasives sont classées en fonction du plus grand degré de dysplasie en dysplasie de bas grade, modérée et de haut grade ou carcinome in situ. Les TIPMP invasifs sont colloïdaux ou tubulaires, ces derniers (le carcinome tubulaire) ayant un pronostic plus sombre, semblable à celui de l'ADK canalaire conventionnel. Un sous-typage histologique supplémentaire de la différenciation épithéliale est basé sur la lignée cellulaire, la morphologie des papilles et l'immunophénotypage, et comprend la classification en sous-types intestinal, gastrique, pancréaticobiliaire. La différenciation de ces sous-types d'épithélium est cliniquement pertinente en raison du risque spécifique de transformation maligne, associée à chaque sous-type [293].

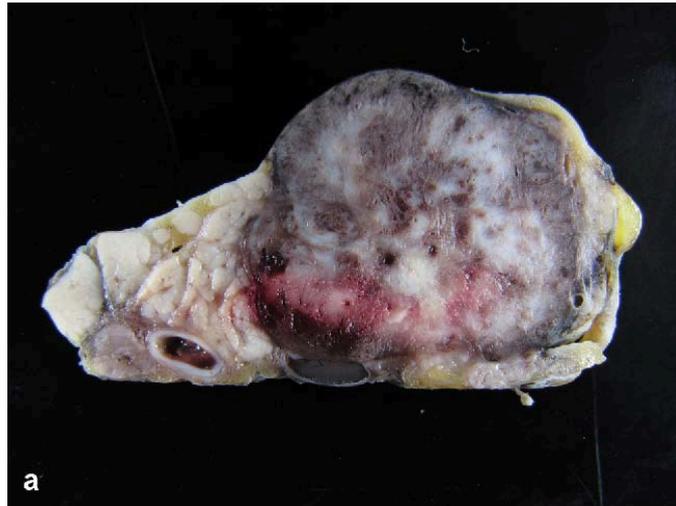


**Figure 122 : Coupe histologique d'une TIPMP de sous-type gastrique représentée par des papilles bordées par un épithélium cylindrique avec des noyaux basaux et de la mucine au bord apical [294]**

d. TPPS

– MACROSCOPIE

Macroscopiquement, les TPPS présentent l'aspect d'une masse ronde, unique, volumineuse et bien limitée, caractérisée par l'alternance de zones solides de consistance friable et de zones kystisées, souvent en raison de phénomènes post-nécrotiques

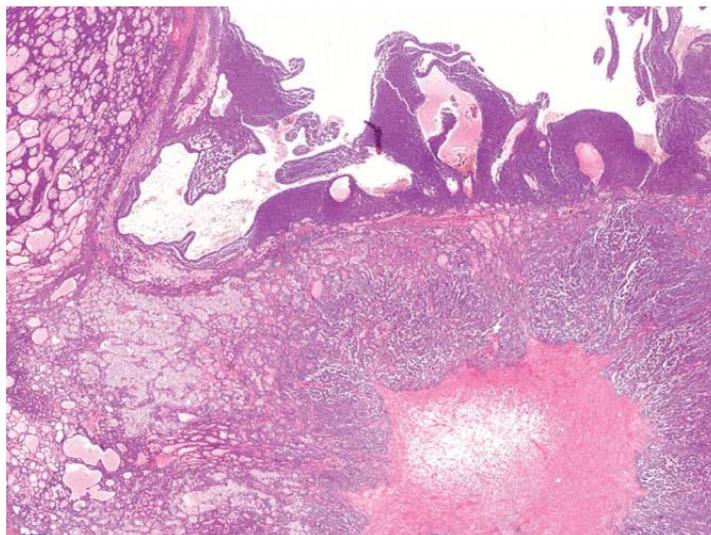


**Figure 123 : Aspect macroscopique d'une TPPS représenté par une lésion nodulaire solide bien limitée avec une composante kystique de contenu hémorragique [295]**

– MICROSCOPIE

A l'examen microscopique, des composantes solides, kystiques et pseudopapillaires sont observées. Les zones solides sont formées de cordes de cellules monomorphes séparées par de petits vaisseaux.

Les structures les plus caractéristiques des TPPS sont des faisceaux fibro-vasculaires secondaires au manque de cohésion des cellules néoplasiques. La prolifération tumorale présente un aspect typique, avec des cellules à noyaux incisés et à cytoplasme abondant, contenant fréquemment des inclusions hyalines [3].



**Figure 124 : Coupe histologique d'une TPPS représentée par des zones kystiques et nécrotiques compactes [296]**

L'étude anatomopathologique des TKP dans notre étude a retrouvé une TIPMP chez 10 cas (45.5 %), un CM chez 8 cas (36.4 %), une TPPS chez 3 cas (13.6 %) et un CS chez 1 seul cas (4.5 %).

**Tableau XL : Répartition des types de TKP selon les auteurs (%)**

Séries	CM	CS	TIPMP	TPPS
Chaudhari et al (Inde)	30	23	8	28
Mori et al (Espagne)	17	41	17	25
Sabbah et al (Rabat, Maroc)	9	27	27	27
Notre série	36.4	4.5	45.5	13.6

## 2. Immunohistochimie

### a. CM

Les cellules de l'épithélium néoplasique expriment des marqueurs épithéiaux et des mucines. Le stroma de type ovarien exprime le gène alpha de l'actine des muscles lisses, les récepteurs de la progestérone et de l'estrogène.

Les marqueurs épithéliaux comprennent l'EMA, l'ACE, les CK (7, 8, 18 et 19) et les marqueurs de type fovéolaire gastrique MUC5AC, avec MUC1 observé dans les CM de haut grade et le carcinome invasif. La protéine SMAD4 est généralement intacte dans les CM non invasifs, mais peut être perdue dans le composant carcinome invasif [293].

#### **b. CS**

Les CS expriment plusieurs marqueurs épithéliaux, dont des cytokératines et l'antigène épithélial membranaire (EMA). Les cellules tumorales sont positives à la coloration PAS vu la présence de glycogène et sont négatives aux CA 19–9, ACE, vimentine et aux marqueurs neuroendocriniens [294].

#### **c. TIPMP**

Selon la classification OMS 2019 des tumeurs digestives , trois types histologiques de TIPMP sont reconnus. Chacun s'associe à des caractéristiques cliniques et à un potentiel évolutif distinct. Leur diagnostic est morphologique et peut éventuellement s'aider de marqueurs immuno- histochimiques. Par ordre de fréquence décroissante, ces trois types sont [4] :

- Le type intestinal : C'est le type le plus fréquent , associé à un risque de transformation maligne d'environ 35% et caractérisé par la prolifération de cellules épithéliales muco-sécrétantes ressemblant aux cellules épithéliales intestinales normales, de type caliciforme et exprimant le même profil de cytokératines (CK7-, CK20+). Le profil d'expression des mucines est MUC1+, MUC2+, MUC5AC+. L'architecture est typiquement papillaire. Ces papilles, qui sont souvent épaisses, peuvent former des massifs volumineux faisant saillie dans la lumière des canaux kystisés.
- Le type bilio-pancréatique: Il se caractérise par une prolifération de cellules ressemblant aux cellules épithéliales de revêtement des canaux biliaires et pancréatiques normaux. Elles expriment de la cytokératine CK7 et sont typiquement CK20-. Leur profil d'expression est MUC1+/-, MUC2-, MUC5AC+. L'architecture est typiquement papillaire , avec des papilles relativement délicates et souvent

anastomosées. Il existe un risque élevé de transformation maligne, avec des carcinomes invasifs habituellement de type canalaire conventionnel, donc agressifs.

- Le type gastrique : La prolifération cellulaire ressemble aux cellules épithéliales muco-sécrétantes de la muqueuse gastrique. Le profil d'expression est MUC1-, MUC2-, MUC5AC+. Ce type est presque toujours associé à des atteintes des canaux secondaires. Les papilles sont courtes, voir absentes, et les dilatations canalaire sont peu importantes. Le risque de transformation maligne est très faible et une surveillance est donc souvent proposée.

Il existe des formes de passage entre les trois premiers types histologiques, qui peuvent se combiner dans une même lésion.

Les tumeurs intra canalaire papillaires oncocytaires sont caractérisées par une prolifération de cellules à cytoplasme abondant et éosinophile. Son architecture est complexe, associant des papilles épaisses et anastomosées et des zones solides. Les atypies sont importantes et l'aspect est habituellement celui d'une dysplasie de haut grade ou d'un carcinome in situ.

#### **d. TPPS**

Le profil immuno-histochimique très particulier des TPPS peut aider au diagnostic. Les marqueurs les plus utiles sont l'absence d'expression des cytokératines, l'expression de la vimentine, des récepteurs de la progestérone et l'expression nucléaire et cytoplasmique de la  $\beta$ -catenin [145].

### **3. Cytogénétique**

Des séquençages des exomes des quatre tumeurs kystiques les plus fréquentes du pancréas, CM, CS, TIPMP, TPSP, ont révélé que chaque type de ces tumeurs semble avoir un profil de mutations qui lui est propre. Les mutations KRAS, TP53, et RNF43 sont retrouvées dans les TIPMP et CM. Les mutations GNAS sont relativement spécifiques des TIPMP. Les mutations VHL sont retrouvées dans les CS et celles du CTNNB1 sont spécifiques des tumeurs solides et papillaires [293].

## C. TNEP

### 1. Macroscopie

Les TNEP sont généralement des tumeurs solides siégeant au niveau du corps ou de la queue du pancréas, bien qu'elles puissent impliquer l'ensemble de la glande. Elles ont tendance à être solitaires et bien circonscrites, avec une couleur variant du rose-rouge au brun-beige. Parfois, elles peuvent être fermes et sclérosées, de couleur blanc-gris à jaune. Environ 5% des tumeurs sont kystiques et ont tendance à être plus grosses. Leur taille varie de 0,5 à 30 cm et ont souvent une consistance plus molle que le pancréas normal adjacent. Les tumeurs fonctionnelles sont généralement retrouvées à une taille inférieure à 2 cm. Les micro-adénomes (<0,5 cm), en revanche, sont presque toujours non fonctionnels. Les tumeurs de plus de 3 cm ont tendance à être plus agressives, bien que la gravité des symptômes ne soit pas corrélée à la taille.

Les carcinomes neuroendocriniens (CNE) pancréatiques sont généralement des tumeurs solides, relativement circonscrites et lobulées, de couleur rouge beige à jaune. Ils sont souvent hémorragiques et peuvent parfois être nécrotiques. Une étude a montré que les CNE se produisent plus souvent dans la tête du pancréas, contrairement aux TNEP. La taille des CNE pancréatiques varie de 2 à 18 cm avec une médiane de 4 cm [48].



**Figure 125 : Aspect macroscopique d'une TNEP bien différenciée objectivant une masse solitaire solide et bien circonscrite et de couleur allant du rose-rouge au brun-beige [48].**

## **2. Microscopie**

La différenciation des TNEP en fonction du grade dépend en grande partie des indices de prolifération cellulaire. De ce fait, la reproductibilité du comptage des mitoses et des cellules Ki-67 positives est nécessaire.

Selon la classification de l'OMS de 2019, les TNEP bien différenciées sont classées en trois grades (G1, G2 and G3). Les carcinomes neuroendocrines sont reconnus comme étant de haut grade par définition. Et le néoplasme mixte neuroendocrinien-non neuroendocrinien est défini par la présence de composantes neuroendocriniennes et non neuroendocriniennes, où chacune doit représenter plus de 30% de la population cellulaire. Habituellement, la composante neuroendocrinienne est mélangée à un ADK canalaire, mais elle peut parfois être mélangée avec un carcinome à cellules acineuses [297].

**Tableau XLI : Classification des NEN gastro-intestinales et des organes hépato-biliaires selon le grade et la différenciation [297]**

Classification and grading criteria for neuroendocrine neoplasms (NENs) of the GI tract and hepatopancreatobiliary organs

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate* (mitoses/2 mm <sup>2</sup> )	Ki-67 index*
NET, G1	Well differentiated	Low	<2	<3%
NET, G2		Intermediate	2–20	3–20%
NET, G3		High	>20	>20%
NEC, small-cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High <sup>†</sup>	>20	>20%
NEC, large-cell type (LCNEC)			>20	>20%
MiNEN	Well or poorly differentiated <sup>‡</sup>	Variable <sup>‡</sup>	Variable <sup>‡</sup>	Variable <sup>‡</sup>

LCNEC, Large-cell neuroendocrine carcinoma; MiNEN, Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm; NEC, Neuroendocrine carcinoma; NET, Neuroendocrine tumour; SCNEC, Small-cell neuroendocrine carcinoma.

\*Mitotic rates are to be expressed as the number of mitoses/2 mm<sup>2</sup> as determined by counting in 50 fields of 0.2 mm<sup>2</sup> (i.e. in a total area of 10 mm<sup>2</sup>); the Ki-67 proliferation index value is determined by counting at least 500 cells in the regions of highest labelling (hot-spots), which are identified at scanning magnification; the final grade is based on whichever of the two proliferation indexes places the neoplasm in the higher-grade category.

<sup>†</sup>Poorly differentiated NECs are not formally graded, but are considered high-grade by definition.

<sup>‡</sup>In most MiNENs, both the neuroendocrine and non-neuroendocrine components are poorly differentiated, and the neuroendocrine component has proliferation indices in the same range as other NECs, but this conceptual category allows for the possibility that one or both components may be well differentiated; when feasible, each component should therefore be graded separately.

– TNEP bien différenciées de bas grade (G1) et de grade intermédiaire (G2):

Les TNEP bien différenciées ont une variété d'apparences histopathologiques. Elles présentent généralement une architecture organoïde avec des motifs solides, trabeculaires, glandulaires et tubuloacinaires. Les cellules sont de petite à moyenne taille, avec un cytoplasme éosinophile finement granuleux. Les noyaux sont généralement ronds ou ovales et situés au centre avec une chromatine finement pointillée, qui donne l'aspect neuroendocrinien classique du sel et poivre. Le stroma est généralement richement vascularisé avec une fibrose variable. Il y a une atypie minimale et la nécrose n'est généralement pas présente dans les TNEP de bas grade. Il existe quelques rares variantes de TNEP qui posent souvent un défi diagnostique, notamment la variante à cellules claires et la variante riche en lipides. La variante à cellules claires ressemble à un carcinome rénal à cellules claires et peut être trouvée dans jusqu'à 60% des TNEP associées au syndrome de VHL. De ce fait, des métastases au niveau du pancréas doivent être exclues. La variante riche en lipides est souvent confondue avec la variante à cellules

claires. Cependant, la microscopie électronique confirme que les vacuoles cytoplasmiques sont remplies de lipides. Contrairement à la variante à cellules claires, la variante riche en lipides n'est pas associée de manière significative au syndrome de VHL [48].

– **TNEP bien différenciées de haut grade (G3) et carcinome neuroendocrine (CNE) :**

Histologiquement, les TNEP de haut grade bien différenciées peuvent être difficiles à différencier du CNE. Il y a plusieurs facteurs critiques à évaluer lors de la distinction entre ces deux entités, y compris le taux de prolifération, le schéma de croissance organoïde et l'étendue de la nécrose. Les carcinomes neuroendocriniens pancréatiques ont souvent une mitose abondante et des corps apoptotiques ainsi qu'une nécrose tumorale. La coexistence d'un carcinome conventionnel, tel que l'adénocarcinome, est également très évocatrice de CNE. D'autre part, la coexistence d'une TNEP de bas grade soutient un diagnostic de TNEP G3 parce que les CNE ne découlent pas des TNEP. De plus, les antécédents d'une TNEP de bas grade, lors d'une biopsie antérieure, appuient également une TNEP de haut grade plutôt qu'un CNE. Malgré les indices histologiques susmentionnés pour différencier les TNEP de haut grade G3 des CNE, il reste difficile de distinguer ces 2 entités. Les TNEP G3 bien différenciées sont plus susceptibles d'être trouvées fortuitement et d'être fonctionnelles que les CNE. Cela peut être attribué en partie au fait que les CNE se développent plus rapidement et sont plus susceptibles de présenter des symptômes obstructifs tels que des douleurs abdominales, la jaunisse et une perte de poids. La pancréatite et le diabète sont également plus fréquents dans les CNE.

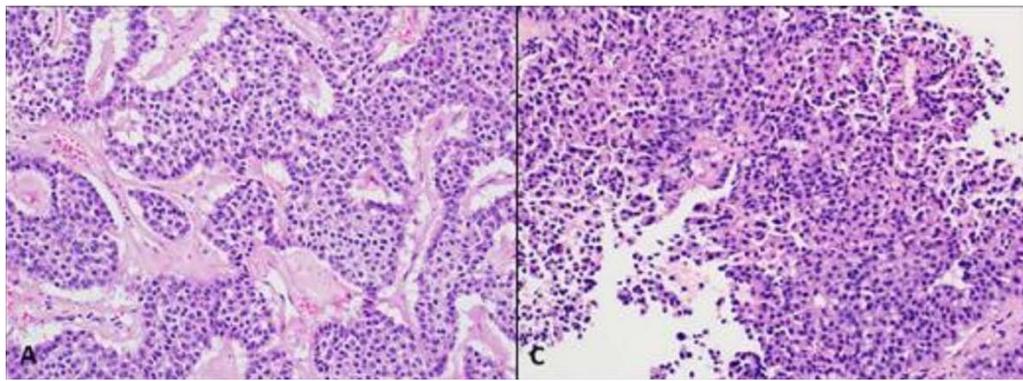
Les carcinomes neuroendocriniens pancréatiques sont composés de cellules néoplasiques hautement atypiques et peuvent être subdivisés en carcinome à petites cellules et en carcinome à grandes cellules. Les variantes à petites et à grandes cellules ressemblent aux carcinomes pulmonaires. La variante à petites cellules est généralement composée de feuilles diffuses de petites cellules avec moulage et de noyaux hyperchromatiques avec des nucléoles discrets et peu de cytoplasme, tandis que les grandes cellules ont un cytoplasme éosinophile modéré à abondant avec des noyaux vésiculaires et des nucléoles proéminents. Les grandes cellules (61 %) sont plus courantes que les petites cellules (39 %). En général, les cellules néoplasiques des

CNE sont pléomorphes et la chromatine classique sel-poivre n'est pas aussi évidente. La nécrose géographique, ainsi que l'invasion périneurale et angiolymphatique, sont souvent présentes dans les CNE [48].

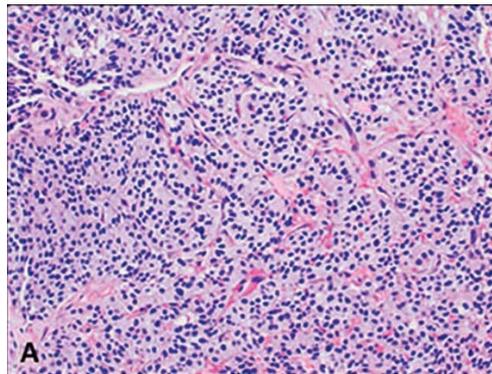
- **Métastases :**

Les métastases de TNEP sont fréquentes. Une étude a montré que des écarts de grade entre la tumeur primaire et les métastases peuvent atteindre 55% des cas, et les patients ont un pronostic plus sombre lorsque les métastases hépatiques ont un grade plus élevé que la tumeur primaire. Par conséquent, il est recommandé de reclasser les dépôts métastatiques avec numération mitotique et Ki-67 [48].

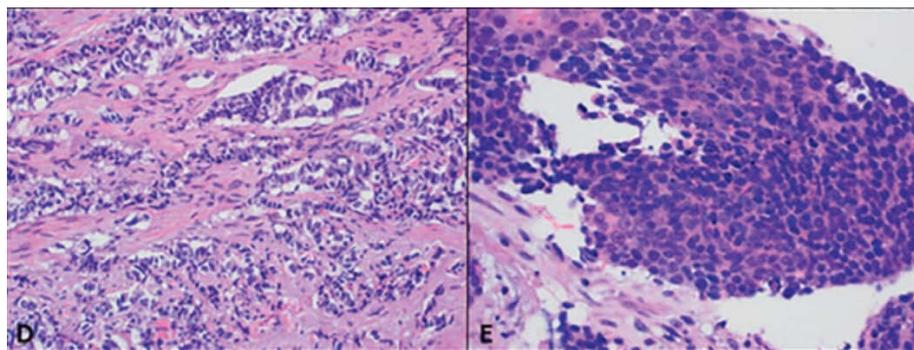
Le risque de métastases à distance est proportionnel à la taille de la tumeur primaire (< 1 cm : 20% contre > 2 cm : 70%) [298].



**Figure 126 : Coupes histologiques de TNEP bien différenciées. (A) : TNEP de G1 composées de petites cellules avec cytoplasme finement granulaire et chromatine poivre et sel classique, disposées selon un motif trabéculaire (C) : TNEP de G2 [48]**



**Figure 127 : Coupe histologique d'une TNEP bien différenciée de haut grade G3 [48]**



**Figure 128 : Coupes histologiques d'un CNE peu différencié (D) : CNE à grandes cellules (E) : CNE à petites cellules [48]**

Dans notre série, les TNEP–NF représentaient le principal type histologique retrouvé chez 3 cas (42.8 %). Par ailleurs, nous avons recensé 2 insulinomes (28.6 %) et 2 CNE (28.6 %).

Concernant la différenciation, les TNEP–NF dans notre série étaient bien différenciées, dont 2 de grade intermédiaire G2 et 1 de bas grade G1. Les insulinomes étaient bien différenciés de grade intermédiaire G2 et les 2 cas de CNE étaient peu différenciés de haut grade G3.

### **3. Immunohistochimie (IHC)**

Les colorations immunohistochimiques permettent de mettre en évidence les caractéristiques neuroendocriniennes des TNEP.

Les TNEP sont positives pour la synaptophysine, la chromogranine A (CgA), la NSE, CD56 et CD57. Plus de 95 % de ces tumeurs expriment la synaptophysine et/ou la CgA [299]. Parmi ces marqueurs neuroendocriniens, la CgA est le plus sensible et se colore apicalement et focalement. Cependant, elle n'est pas spécifique. La coloration de synaptophysine est généralement diffuse et forte, mais sera plus faible dans les CNE par rapport aux TNEP bien différenciées.

Des marqueurs hormonaux spécifiques sont disponibles pour démontrer la production d'hormones ; notamment l'insuline, le glucagon, la somatostatine, la gastrine, le VIP, le polypeptide et la sérotonine ; pouvant être utile pour le diagnostic des TNEP–F. Cependant, l'utilité chez les patients sans syndrome clinique est incertaine. La coloration peut varier de focale à diffuse, et plusieurs hormones ou peptides sont fréquemment détectés dans la même tumeur.

En ce qui concerne l'étude IHC des métastases, il est difficile d'identifier la tumeur primitive dans le cas de TNE car il existe un chevauchement morphologique important entre les néo-

plasmes neuroendocriniens du pancréas, d'autres sites gastro-intestinaux et des sites pulmonaires. Les colorations immunohistochimiques sont recommandées pour le diagnostic, en particulier dans le contexte d'un nodule pulmonaire ou de l'absence d'antécédents cliniques. Une étude récente a révélé qu'un panel à 3 marqueurs (TTF1, CDX2 et ISL1) a une précision relativement élevée (82%) pour séparer les TNE métastatiques en 3 sites primaires principaux : pancréas/rectum, intestin grêle et poumon [48].

#### **4. Cytogénétique**

Il y a 3 principales voies moléculaires impliquées dans les TNEP : l'inactivation de MEN1 (44 %), la mutation et/ou la perte DAXX/ATRX (43 %) et les altérations de la voie de la cible mammifère de la rapamycine (mTOR) (14 %), qui comprennent PTEN, TSC2 et PIK3CA [277].

Les personnes présentant des altérations MEN1 et DAXX/ATRX ont un meilleur pronostic global, tandis que celles présentant des mutations mTOR ont un pronostic plus sombre [300,301].

La mutation MEN1 est la mutation la plus courante observée dans les TNEP héréditaires. La maladie de VHL, la NF1 et la sclérose tubéreuse ont un pronostic plus sombre que les NEM.

Les gènes impliqués dans les TNEP sont distincts de ceux associés aux CNE et aux MiNEN. Les altérations moléculaires dans les CNE et les MiNEN se rapprochent plus de celles observées dans les ADK, et sont associées à l'instabilité des microsatellites, et aux mutations TP53, KRAS, APC, BRAF et RB [277]. Inversement, les mutations DAXX/ATRX ne sont pas trouvées dans les CNE.

Enfin, le séquençage du génome entier permet de découvrir continuellement de nouvelles mutations génétiques qui pourraient être impliquées dans l'angiogenèse des TNEP. Toutefois, malgré une meilleure compréhension de la génétique des TNEP, il n'y a aucune preuve que l'identification de changements génétiques spécifiques ait un impact sur la gestion de la maladie. Par conséquent, l'analyse génétique n'est pas recommandée à l'heure actuelle [300].

## **IX. Pronostic**

### **1. CP**

Le CP se classe aux derniers rangs des cancers en termes de pronostic. Il représente la septième cause de décès par cancer dans le monde. Les Statistiques mondiales de GLOBOCAN 2020 sur le cancer ont montré un total de 466 003 décès signalés à l'échelle mondiale pour le cancer pancréatique, avec presque autant de mortalité que d'incidence [20]. Il devrait devenir la deuxième cause de décès par cancer dans certaines régions [27].

Le cancer du pancréas a un faible taux de survie à 5 ans, allant de 2% à 9%, avec peu de différence entre les pays à revenu élevé et les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire [27]. Par conséquent, le taux de survie à 5 ans varie globalement dans différentes régions et pays, mais ne dépasse pas 10%. Selon Cancer Statistics 2021, l'American Cancer Society a signalé environ 60 430 nouveaux cas et 48 220 décès pour le CP aux États-Unis, se classant au troisième rang après le cancer bronchopulmonaire et le cancer colorectal [302]. Dans les 28 pays de l'Union européenne (UE), il est estimé qu'environ 111 500 personnes (55 000 hommes et 56 500 femmes) mourront d'un CP d'ici 2025, et le nombre de décès enregistrés par cancer en 2010 augmentera de près de 50% (45% chez les hommes et 49% chez les femmes) [303].

Les taux moyens standardisés selon l'âge d'incidence et de mortalité par CP varient considérablement d'une région du monde à l'autre. Ils sont significativement plus élevés dans les régions où l'indice de développement humain (IDH) est très élevé par rapport aux régions à IDH moyen ou faible. Les taux plus élevés dans les pays à haut IDH indiquent l'importance d'accorder plus d'attention et de mettre en œuvre un programme approprié pour réduire les facteurs de risque contre ce cancer [20].

Parmi les patients diagnostiqués d'un CP, seuls 15 % peuvent bénéficier d'une résection à visée curative. Malgré cela, la majorité des patients meurent dans les 2 ans suivant la chirurgie. La survie à 5 ans des patients résectionnés est inférieure à 20 %. En cas de cancer non résectionné, la survie médiane est de 4 mois et un malade sur quatre meurt 3 mois après que le diagnostic ait été posé [304].

Après résection à visée curative, les facteurs prédictifs de survie sont représentés par le stade et l'absence d'envahissement des marges de résection. Sur le plan histologique, après résection curative, un facteur important de survie prolongée est l'absence d'envahissement ganglionnaire. La survie à 5 ans, en l'absence ou en présence de ganglions envahis, est respectivement de 36 % et 14 % [305]. En plus de l'envahissement ganglionnaire, la positivité des marges de résection, le caractère indifférencié de la tumeur et la taille supérieure à 2 cm sont de pronostic défavorable [236].

Les suites à long terme de nos patients étaient difficiles à évaluer dans notre contexte par manque de suivi régulier. Les cas de CP pris en charge au sein du service ont été adressés après leur sortie en oncologie. Parmi ces patients, 30 cas ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante ou palliative.

## 2. TKP

Concernant les TKP, la surveillance post-opératoire permet de dépister une récurrence ou une extension locorégionale ou à distance. Elle n'est pas systématique. Son rythme diffère selon les recommandations.

Le pronostic des CS est excellent. La chirurgie est considérée comme un traitement curatif, et n'est indiquée qu'en cas de symptômes. Aucune surveillance radiologique n'est nécessaire après le geste opératoire. La survie dépend essentiellement de la morbidité du geste chirurgical [306].

Pour les CM, une revue systématique de 13 études menée sur un échantillon de 773 patients n'a objectivé aucun risque de récurrence après la résection de CM bénins. Ainsi, les CM bé-

nins réséqués ne nécessitent aucune surveillance en post-opératoire, avec une survie à 5 ans proche de 100%.

Les CM dégénérés réséqués quant à eux ont un taux de récurrence de 25%, avec un taux de survie à 5 ans rapporté de 57% [306] ; ce qui impose une surveillance qui rejoint celle d'un ADK traité par une résection pancréatique partielle, à savoir tous les 6 mois pendant 2 ans puis chaque année [197].

Pour les TIPMP, quelques cas de récurrence sont rapportés dans la littérature avec un taux de récurrence allant de 1 à 20% et récurrence maligne allant de 2 à 7,8 %. En effet, Marchegiani et al rapporte dans son étude que sur les 299 patients opérés pour une TIPMP non invasive, le taux de récurrence était de 9,4 % avec une récurrence maligne de l'ordre de 2 % [307].

Selon les recommandations de l'ESG, le rythme de surveillance des TIPMP dégénérées réséquées rejoint celui des ADK pancréatiques. Les TIPMP associées à une dysplasie de haut grade réséquées doivent être surveillées chaque 6 mois pendant 2 ans, puis chaque année. Les TIPMP bénignes ou associées à une dysplasie de bas grade réséquées doivent être surveillées au même rythme que les TIPMP non réséquées [270].

Les TPPS ont un taux de survie à 5 ans supérieur à 95% après une chirurgie curative, et un taux de récurrence < 5% [306].

Il n'existe aucune recommandation de surveillance après résection mais une surveillance à long terme est souhaitable, étant donné quelques cas de récurrences rapportés dans la littérature [308].

Parmi les cas de TKP, 12 patients (52.2 %) ont présenté une évolution favorable, dont 3 sont actuellement suivis en oncologie sous chimiothérapie. Par ailleurs, 2 patients (8.7 %) ont présenté une récurrence tumorale sur un scanner de contrôle, 4 patients (17.4 %) sont décédés et 5 ont été perdus de vue.

### 3. TNEP

La plupart des TNEP présentent une évolution indolente. Toutefois des facteurs pronostiques indésirables peuvent être présents et comprennent la taille tumorale, l'état fonctionnel, les métastases et le grade tumoral. Les gastrinomes sont plus agressifs que les autres TNEP. Au moment du diagnostic, 50 % à 60 % des gastrinomes sont malins et environ 33% des patients présentent des métastases hépatiques. Environ 60 à 70% métastasent agressivement et sont également associés au développement de 5% de toutes les tumeurs carcinoïdes gastriques [309,310].

Par ailleurs, un Ki-67 supérieur à 5 % a été associé à un pronostic plus sombre. Pour les TNEP de bas grade, la survie globale à 10 ans est de 60 % à 70 %. Les petites TNEP de bas grade de moins de 2 cm ont une survie à 10 ans de plus de 95 %. En revanche, les TNEP de haut grade (G3) ont un mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de 22 %, comparativement à 61 % pour les grades intermédiaires (G2). Les carcinomes neuroendocriniens pancréatiques ont une survie à 5 ans de 17 %. [48]

Parmi les cas de TNEP de notre série, les 2 patients porteurs d'un insulinome ont présenté une évolution favorable avec un suivi en endocrinologie, les 2 cas de CNE ont bénéficié de séances de chimiothérapie au service d'oncologie dont 1 a développé des métastases hépatiques par la suite et 3 cas ont été perdus de vue.

---

## **FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE**

---

## I. Points forts

Ce travail traite un sujet d'actualité dont la connaissance revêt une importance capitale en matière de prise en charge des pathologies pancréatiques . En effet , nous assistons à un accroissement des cas de tumeurs pancréatiques diagnostiqués comprenant les CP, les TKP et les TNEP. Ceci est lié en partie à une prise de conscience quant à l'existence et à la fréquence de ces lésions ainsi qu'aux progrès de l'imagerie.

Notre étude représente le premier travail réalisant un tour d'horizon de l'ensemble des tumeurs pancréatiques à l'échelle locale et s'intéressant plus précisément au profil épidémiologique et à la prise en charge thérapeutique . Aucun travail traitant ces aspects en particulier n'avait été réalisé auparavant à Marrakech.

A travers notre étude , nous avons mis la lumière sur les particularités de chaque type tumoral en caractérisant leur profil sur le plan :

- Épidémiologique
- Clinique
- Radiologique
- Biologique
- Thérapeutique
- Anatomopathologique
- Évolutif et pronostic

Nous avons ainsi pu comparer les résultats obtenus au CHU Mohamed VI de Marrakech sur le plan local avec des études s'intéressant particulièrement au CP, sur le plan national avec les résultats obtenus dans les différentes études réalisées aux CHU de Rabat et de Fès et sur le plan international.

## II. Points faibles

Comme toute étude rétrospective, les limites de notre étude sont liées aux éléments suivants :

- La coïncidence de la période choisie pour l'étude avec la pandémie de la COVID-19 ayant limité les hospitalisations et la prise en charge thérapeutique des patients,
- Le faible nombre de cas étudiés retentissant sur l'analyse des données à la lumière de la littérature,
- L'absence de preuve histologique chez certains cas non opérés qui influence les données épidémiologiques et la catégorisation des tumeurs,
- Les dossiers incomplets exclus de l'étude pouvant limiter la prévalence de la pathologie, en général, et de chaque type tumoral en particulier,
- Les données manquantes non répertoriées sur les dossiers médicaux,
- Le mauvais suivi des patients inclus dans l'étude et perdus de vue,
- Le biais de sélection relatif à l'inclusion uniquement les patients pris en charge au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech,
- Le plateau technique limité et le manque de professionnels formés à la réalisation de l'écho-endoscopie couplée à la cytoponction et aux biopsies pancréatiques.

---

# ALGORITHMES

---

A. CP :

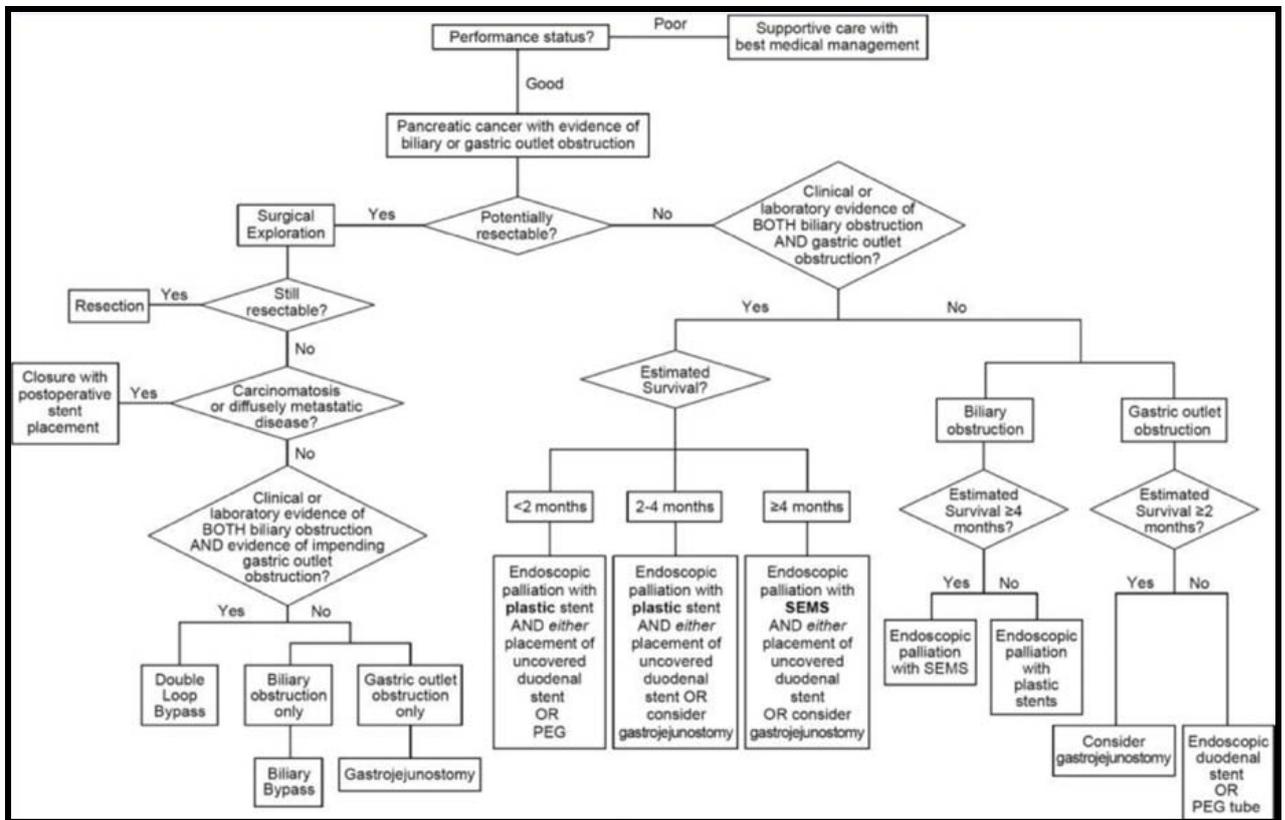


Figure 129 : Conduite à tenir thérapeutique chirurgicale et interventionnelle en fonction de la résécabilité tumorale [198]

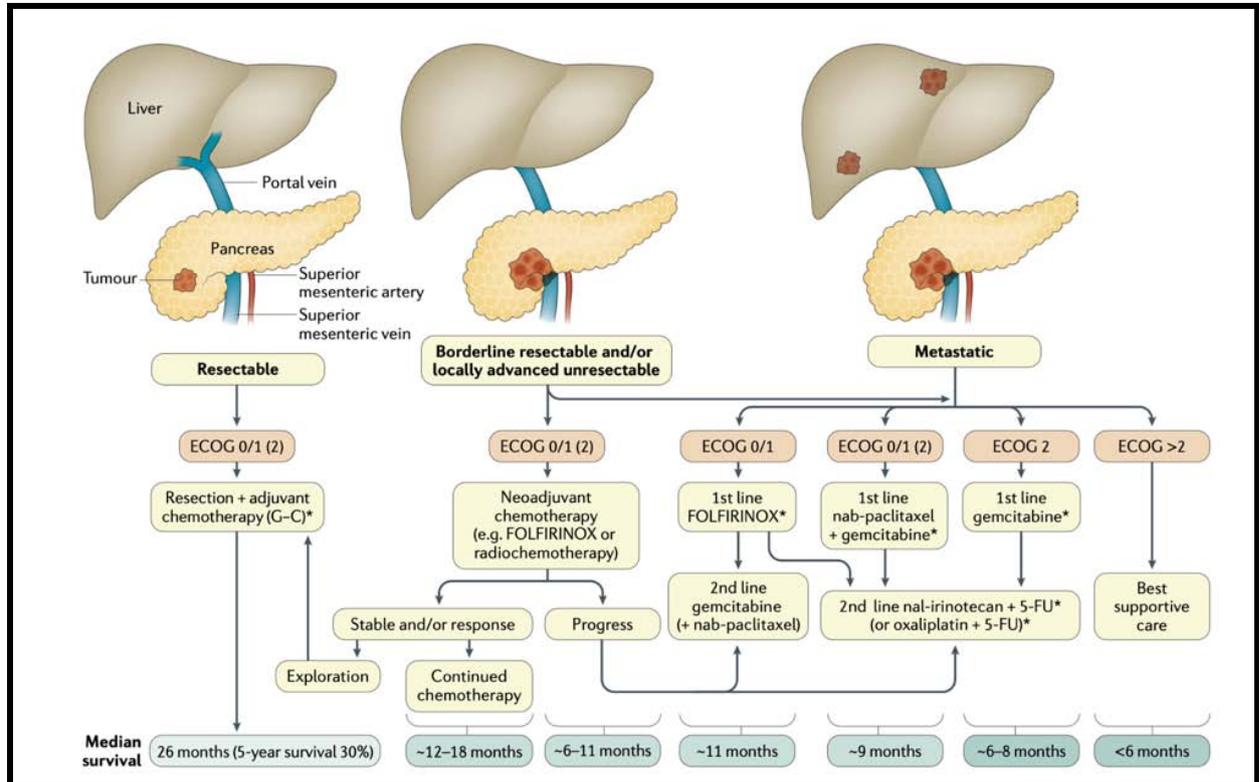
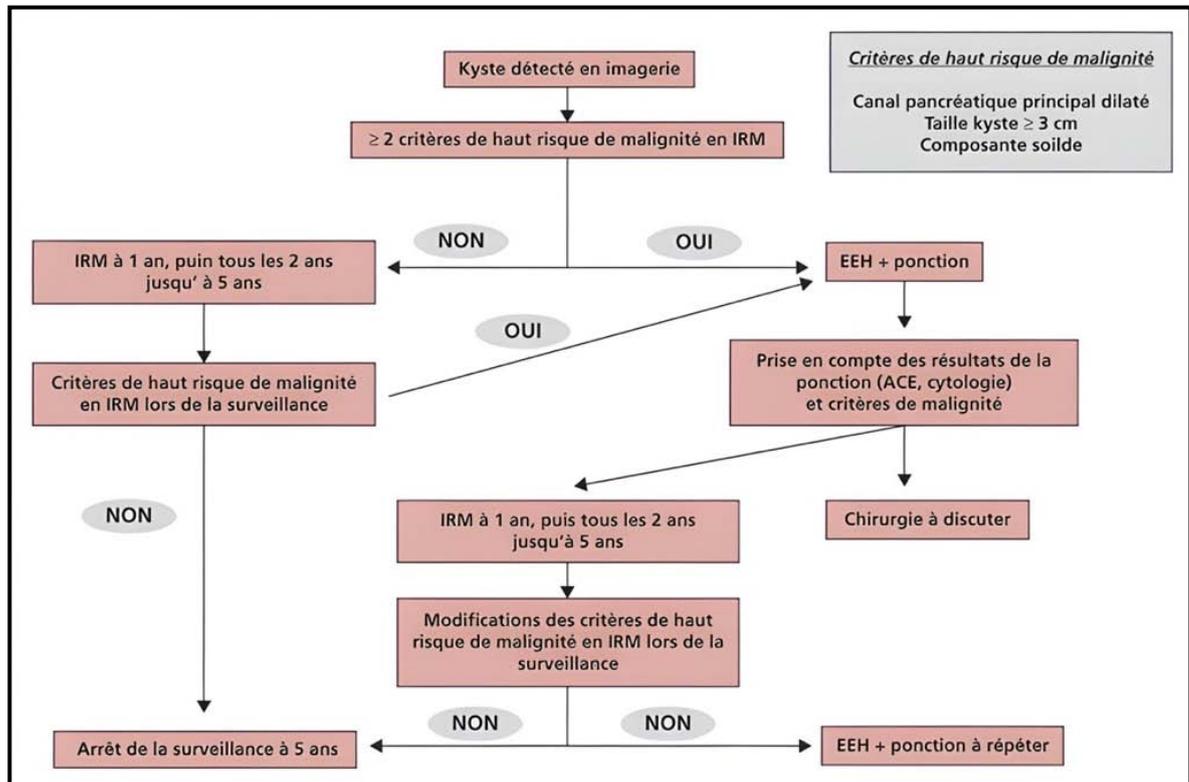


Figure 130 : Conduite à tenir thérapeutique devant un CP résecable, borderline et non résecable [241]

**B. TKP :**



**Figure 131 : CAT devant une tumeur kystique détectée à l'imagerie [272]**

C. TNEP :

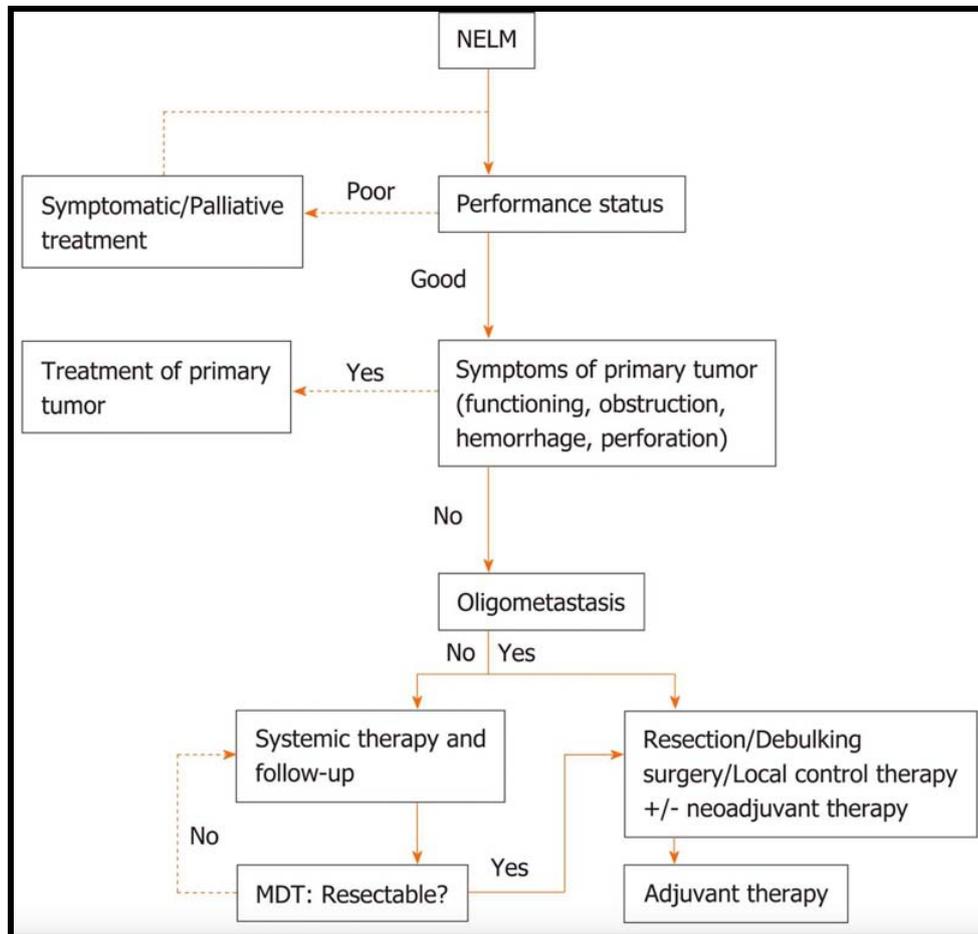


Figure 132 : CAT thérapeutique devant une TNE avec métastases hépatiques [176]

---

## CONCLUSION

---

L'ensemble des tumeurs pancréatiques sont de plus en plus diagnostiquées.

Le CP représente un problème de santé publique, en raison de son incidence croissante et de son pronostic fâcheux.

De nombreux facteurs de risque incluant l'âge avancé, le sexe masculin, le diabète et le tabagisme ont été associés à cette maladie, mais d'autres restent à confirmer.

Longtemps asymptomatique, le diagnostic se fait souvent à des stades avancés où le traitement curatif ne peut plus être envisagé. Les symptômes sont nombreux mais non spécifiques relatifs à l'effet de masse tumorale et à son agressivité, dominés par les douleurs abdominales, l'AEG et l'ictère.

L'approche diagnostique repose essentiellement sur l'imagerie. L'échographie abdominale permet d'évoquer la présence d'un processus pancréatique tandis que la TDM et l'IRM présentent de plus grandes sensibilités et spécificités dans la détection des lésions, leur caractérisation et l'évaluation de l'extension loco-régionale et à distance. L'EUS associée à un prélèvement tissulaire permet de formuler un diagnostic pré-thérapeutique indispensable en cas de tumeur non résécable ou à la limite de la résécabilité, en vue d'un traitement néoadjuvant ou palliatif. Les examens biologiques sont non spécifiques et les marqueurs tumoraux fournissent des éléments pronostics et permettent le suivi thérapeutique.

Le diagnostic de certitude est histologique, reposant sur l'étude anatomopathologique des pièces de résection et des biopsies. Elle permet de déterminer le type tumoral dominé par l'ADK canalaire pancréatique et de fournir les facteurs histo-pronostics.

La prise en charge requiert une approche pluridisciplinaire chirurgicale, interventionnelle et médicale. La chirurgie représente à ce jour le seul traitement potentiellement curatif, réalisée pour les tumeurs résécables à la suite du bilan pré-thérapeutique de résécabilité et d'opérabilité.

Les thérapies systémiques, notamment la chimiothérapie et la thérapie ciblée, représentent des alternatives thérapeutiques et peuvent être utilisés dans un contexte néoadjuvant ou en complément à un traitement radical.

Malgré les progrès réalisés en termes de diagnostic et de traitement, le CP reste une maladie agressive associée à un faible taux de survie.

Des données épidémiologiques sur l'incidence, l'identification de facteurs de risque, la prise en charge et l'évolution de cette maladie sont nécessaires pour améliorer les stratégies de dépistage et permettre un diagnostic et un traitement précoces.

Les TKP constituent une entité moins fréquente que l'ADK canalaire pancréatique, mais présentent de véritables défis aux praticiens, liés aux difficultés de diagnostic et au choix de l'attitude thérapeutique, étant donné leur potentiel de malignité et l'impossibilité d'obtenir une certitude diagnostique préopératoire.

Souvent asymptomatiques, ces tumeurs sont de plus détectées fortuitement à l'imagerie. La TDM, ainsi que l'IRM, sont les principales modalités utilisées dans la caractérisation tumorale et le bilan d'extension. L'écho-endoscopie permet, en plus de la visualisation des lésions, d'effectuer des cytoponctions et des biopsies pour une analyse chimique, cytologique

et histologique. Le diagnostic préopératoire est basé sur l'ensemble de ces explorations et permet de guider l'attitude thérapeutique.

Le diagnostic de certitude des TKP est également histologique, obtenu par étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

Le traitement de ces tumeurs présente un dilemme entre le choix d'une surveillance, au risque d'une dégénérescence tumorale, et le recours à un traitement chirurgical avec une lourde morbi-mortalité.

Plusieurs recommandations internationales de l'IAP, l'AGA et l'ESG ont été formulées afin de guider cette prise en charge.

L'évolution est souvent favorable, mais conditionnée par le type de tumeur, le stade évolutif, ainsi que de la précocité de la prise en charge. Toutefois, il reste meilleur comparé à celui de l'ADK pancréatique; d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce bien établi et d'une prise en charge appropriée.

L'incidence des TNEP est faible. Toutefois, elle a considérablement augmenté ces dernières décennies car elles sont de plus en plus détectées accidentellement à l'imagerie sous forme d'incidentalomes. Ces tumeurs peuvent être héréditaires ou sporadiques, syndromiques ou non syndromiques, avec des présentations et des pronostics variables.

Les manifestations cliniques varient considérablement en fonction du caractère fonctionnel ou non fonctionnel des tumeurs. Elles sont associées dans leur forme fonctionnelle à une forte morbidité liée aux symptômes d'hypersécrétion hormonale.

L'imagerie médicale représente un des piliers du diagnostic permettant la localisation, la caractérisation et l'évaluation de l'extension tumorale et, par conséquent, de la faisabilité de la chirurgie curative ou de cytoréduction. Par ailleurs, l'EUS avec la réalisation de biopsies permet de formuler un diagnostic pré-thérapeutique. Il est recommandé d'obtenir une classification histopathologique de telle sorte que la prise en charge soit basée sur ce diagnostic. Par ailleurs, les explorations biologiques, spécifiques et non spécifiques, participent au diagnostic, fournissent des éléments pronostics et permettent le suivi thérapeutique.

Le traitement curatif est chirurgical, reposant sur la chirurgie d'exérèse radicale ou conservatrice. Le type de résection dépend fortement de la localisation tumorale, de sa taille, de son degré de différenciation et de son extension loco-régionale. D'autres thérapies, locales et systémiques, peuvent être utilisées en cas de tumeur non résécable ou métastatique.

Les facteurs pronostiques indésirables des TNEP comprennent la taille tumorale, l'état fonctionnel, les métastases et le grade tumoral. Toutefois les TNEP bien différenciées restent de meilleur pronostic que le CNE.

Ainsi, la connaissance de la pathologie tumorale pancréatique et des particularités de chaque type tumoral est primordiale à la formulation d'un diagnostic précis et à la réalisation d'une prise en charge optimale, adaptée au profil de chaque patient, et permettant d'améliorer le pronostic de ces affections.

---

# RÉSUMÉS

---

## Résumé

Les tumeurs pancréatiques regroupent un large spectre de néoplasmes, se développant à partir des cellules du pancréas.

Le CP est dominé par l'ADK canalaire invasif et ses sous-types, représentant près de 90 % de ces tumeurs. Il présente une incidence croissante et un pronostic péjoratif. Les TKP plus rares, constituent moins de 10 % de l'ensemble des tumeurs pancréatiques et 10 à 15 % des lésions kystiques de la glande. Elles sont représentées dans 90 % des cas par les CM, les CS les TIPMP et les TPPS. Les TNEP sont un groupe hétérogène de néoplasmes, représentant 3 à 5 % des tumeurs pancréatiques diagnostiquées. Elles sont majoritairement constituées de TNEP-NF. Les TKP et les TNEP sont de plus en plus détectées en raison des progrès de l'imagerie.

L'objectif de ce travail est de relever les caractéristiques épidémiologiques, d'établir les aspects diagnostiques et de décrire la prise en charge thérapeutique relative à chaque catégorie, à travers une étude rétrospective étalée sur la période allant de Janvier 2016 à Décembre 2021.

Dans cette étude, nous avons recensé un total de 144 tumeurs pancréatiques. Celles-ci comprenaient 114 cas de CP, 23 de TKP et 7 de TNEP, représentant respectivement 79.1 %, 16 % et 4.9 % des cas.

L'âge moyen était de 59.9 ans, pour tout type confondu, et respectivement de 61.8 ans, 52 ans et 54.7 ans pour le CP, les TKP et les TNEP. Nous avons enregistré une prédominance masculine globale, avec un sexe ratio de 1.4 et une prédominance féminine parmi les cas de TKP. La majorité des patients étaient d'origine urbaine et avaient un bas niveau socio-économique.

Les antécédents les plus fréquents étaient le diabète (29.2 %), suivi du tabagisme (21.5%). Ils représentaient les principaux facteurs de risque de CP, de TKP et de TNEP.

Cliniquement, la majorité des patients étaient symptomatiques, avec un délai diagnostic moyen de 8.4 mois, plus court pour les cas de CP (7.8 mois) et allongé pour les TKP et TNEP.

La symptomatologie était dominée par l'amaigrissement et les douleurs abdominales pour les trois catégories et des hypoglycémies à répétition avec signes neuroglucopéniques ont été retrouvées chez 2 cas de TNEP.

L'examen physique était généralement pauvre et non spécifique.

L'échographie et la TDM abdominales représentaient les principales explorations, réalisées respectivement dans 68.7 % et 92.4 % des cas. L'IRM constituait un complément à ces examens, effectuée chez 32.6 % des cas, ayant permis d'orienter le type tumoral parmi les TKP et les TNEP. L'écho-endoscopie dont ont bénéficié 27 patients, a contribué à la réalisation de biopsies et de cytoponctions. Le dosage du CA 19-9 a été réalisé dans 60.5 % des cas de CP et 43.5 % des cas de TKP, et s'est révélé positif dans 78.3 % et 50 % des cas respectivement. Des taux élevés d'insuline et de peptide C ont été retrouvés chez 2 cas de TNEP.

La prise en charge était chirurgicale chez 127 patients, jugés opérables, soit 88.2 % des cas. Une résection tumorale a été effectuée dans 24.6 % des cas de CP, 69.6 % des cas de TKP et 57.1 % des cas de TNEP. Elle consistait en une DPC chez la majorité des patients. La chirurgie palliative réalisée dans 50 % des cas de CP, 17.4 % des cas de TKP et 42.8 % des cas de TNEP, devant des tumeurs non résécables, consistait en la confection de dérivations biliaires et /ou digestives. Le taux de mortalité post-opératoire était de 6.3 % et la morbidité s'élevait à 25.2 %. La durée moyenne d'hospitalisation était de 12 jours. Un traitement interventionnel à type de mise en place d'endoprothèse biliaire et de drainage biliaire externe a été effectué chez 9 patients. Une chimiothérapie a été administrée chez 35 cas de CP, 12 cas de TKP et 2 cas de TNEP.

A l'examen anatomopathologique, les cas de CP correspondaient à des ADK canalaires dans 95.9 % des cas. Les TKP étaient constituées de 10 TIPMP (45.5 %), 8 CM (36.4 %), 3 TPPS (13.6 %) et 1 CS (4.5 %) et les TNEP étaient constituées de 3 TNEP-NF (42.8 %), 2 insulinomes (28.6 %) et 2 CNE (28.6 %).

Les suites à long terme de nos patients étaient difficiles à évaluer dans notre contexte par manque de suivi régulier. Les cas de CP pris en charge au sein du service ont été adressés au service d'oncologie à leur sortie. L'évolution des cas de TKP était bonne dans 52.2 % des cas. Elle a été marquée par une récurrence tumorale dans 8.7 % des cas et un décès dans 17.4 % des cas. Parmi les cas de TNEP, les 2 patients porteurs d'un insulinome ont présenté une évolution favorable avec un suivi en endocrinologie et les 2 cas de CNE ont bénéficié de séances de chimiothérapie au service d'oncologie.

Les différentes entités précédemment citées se distinguent par des profils histopathologiques, épidémiologiques, thérapeutiques et évolutifs variables, imposant une démarche diagnostique minutieuse pour une prise en charge adéquate. La prise en charge demeure complexe et multidisciplinaire, guidée par les différentes recommandations internationales.

## Abstract

Pancreatic neoplasms are a wide spectrum of tumors developed from pancreatic cells. Pancreatic cancer (PC) is dominated by invasive ductal adenocarcinoma and related subtypes that represent nearly 90 % of pancreatic tumors. It has an increasing incidence and a bad prognosis. Pancreatic cystic neoplasms (PCN) are uncommon. They account for less than 10 % of all pancreatic neoplasms and 10 to 15% of pancreatic cystic lesions. They are represented in 90 % by mucinous cystic neoplasms (MCN), serous cystic neoplasms (SCN), intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) and solid pseudopapillary neoplasms (SPN). Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are a heterogeneous group of neoplasms representing 3–5 % of diagnosed pancreatic tumors. They are mainly made up of nonfunctional neoplasms (NF-pNETs) and functional neoplasms (F-pNETs) including insulinomas and gastrinomas. PCN and pNETs are being increasingly diagnosed due to advances in imaging.

The aim of this study is to identify epidemiological characteristics, set the diagnosis aspects and describe the therapeutic management of each category through a retrospective study spread over the period from January 2016 to December 2021.

In this study, we identified 144 pancreatic neoplasms including 114 cases of PC, 23 of PCN and 7 of pNETs representing respectively 79.1%, 16% and 4.9% of all cases. The mean age was 59.9 years for all types combined, and 61.8 years for PC, 52 years for PCN and 54.7 years for pNETs. We found an overall male predominance with a sex ratio of 1.4 and a female predominance among PCN cases. The majority of patients were urban in origin and had low socio-economic status. The most common past medical history encountered was diabetes (29.2%), followed by smoking (21.5%). They represented the main risk factors for PC, PCN and pNETs.

Most of the patients were symptomatic with a median delay between the onset of symptoms and diagnosis of 8.4 months, shorter for PC cases (7.8 months) and longer for PCN and pNETs. The most common clinical presentation was weight loss and abdominal pain for all subtypes, and repeated hypoglycemia associated to features of neuroglycopenia in 2 cases of pNETs.

The physical examination was generally poor and non-specific.

Abdominal ultrasound (US) and CT-scan were the main investigations performed in 68.7% and 92.4 % of cases, respectively. MRI was complementary in 32.6 % of cases and helped guiding tumors types for PCN and pNETs. Endoscopic ultrasound (EUS) performed in 27 cases guided biopsies and needle aspirations. Serum tumor marker CA19-9 was performed in 60.5 % cases of PC cases and 43.5 % of PCN cases, and was positive in 78.3 % and 50 % respectively. High levels of insulin and peptide C were found in 2 cases of pNETs.

In our study, 127 cases (88.2%) underwent surgical treatment. Tumor resection was performed in 24.6 % of PC cases, 69.6 % of PCN cases and 57.1 % of pNETs cases and mainly consisted of pancreaticoduodenectomy. Palliative surgery was performed in 50 % of PC

cases, 17.4 % of PCN and 42.8% of pNETs cases, with unresectable tumors, and consisted on biliary and/or digestive bypass. Perioperative mortality rate was 6.3% and overall morbidity was 25.2%. The median hospital stay was 12 days. Interventional treatment with endoscopic biliary stenting and percutaneous biliary drainage was performed in 9 cases. Chemotherapy was administered in 35 cases of CP, 12 cases of PCN and 2 cases of pNETs.

Histopathological examination shown that cases of PC corresponded to ductal adenocarcinoma in 95.9% of cases. PCN was composed of 10 IPMN (45.5%), 8 MCN (36.4%), 3 SPN (13.6%) and 1 SCN (4.5%). The pNETs were composed of 3 well differentiated NF-pNETs (42.8%), 2 insulinomas (28.6%) and 2 neuroendocrine carcinomas (NEC) (28.6%).

Long-term follow-up of our patients was difficult to assess in our context due to lack of regular follow-up. PC cases managed were referred to oncology department. PCN cases showed a favorable evolution in 52.2% of cases, recurrence in 8.7% and death in 17.4% of cases. Among pNETs, the 2 patients with insulinomas presented a favorable evolution with follow-up in endocrinology department and the 2 cases of NEC had chemotherapy in oncology department.

The various entities mentioned above are distinguished by variable histopathological, epidemiological, therapeutic and evolutionary profiles, requiring a careful diagnostic approach for adequate management. Management remains complex and multidisciplinary, guided by various international recommendations.

## ملخص

تشكل أورام البنكرياس مجموعة واسعة من الأورام التي تتطور انطلاقاً من خلايا البنكرياس. يتشكل سرطان البنكرياس أساساً من الأورام الغدية وأنواعها الفرعية التي تمثل ما يقرب من 90% من مجموع الأورام، ويصاحبه ارتفاع معدلات الإصابة وسوء التمكن.

تعتبر الأورام الكيسية للبنكرياس وحدة نادرة حيث تشكل أقل من 10% من مجموع أورام الغدة ومن 10% إلى 15% من كيسات البنكرياس. تمثل الأورام الكيسية المخاطية والأورام الكيسية المصلية والأورام المخاطية الحليلة داخل الاقنية والأورام الحليلة الكاذبة الصلبة 90% من الأورام الكيسية. أورام الغدد الصماء العصبية للبنكرياس هي مجموعة متنوعة من الأورام حيث تمثل 3% إلى 5% من أورام الغدة المشخصة وتشكل أساساً من أورام غير وظيفية.

لقد أصبح تشخيص الأورام الكيسية وأورام الغدد الصماء العصبية للبنكرياس متزايداً نتيجة تطور تقنيات الفحص بالتصوير المقطعي. الهدف من هذا البحث هو إبراز الخصائص الابدmiولوجية لهذه الأورام مع عرض طرق التشخيص ووصف وسائل التدبير العلاجي عبر دراسة استرجاعية ممتدة على فترة 6 سنوات من يناير 2016 إلى دجنبر 2021.

في هذه الدراسة أحصينا 144 حالة لأورام البنكرياس موزعة بين: 114 حالة سرطان بنكرياس، 23 حالة أورام كيسية و7 حالات من أورام الغدد الصماء العصبية.

بلغ متوسط العمر 59.9 سنة لمجموع الحالات، 61.8 سنة لحالات لسرطان البنكرياس، 52 سنة لحالات الأورام الكيسية و 54.7 سنة لأورام الغدد الصماء العصبية. سجلنا غلبة الذكور بالمجمل حيث كانت النسبة بين الجنسين 1.4، أما بخصوص الأورام الكيسية فكانت الغلبة للإناث. أغلب الحالات تنتمي للمجال الحضري وكان لها مستوى اقتصادي واجتماعي منخفض. السوابق الطبية الأكثر شيوعاً كانت هي داء السكري في 29.2% من الحالات متبوعة بالتدخين في 21.5% من الحالات، وقد شكلت أهم عوامل خطر حدوث كافة الأورام.

ظهرت على غالبية الحالات اعراض المرض وتم التشخيص الايجابي في غضون 8.4 أشهر. كانت هذه المدة أقصر بالنسبة لحالات السرطان (7,8 أشهر) و أطول في الحالات الأخرى. شكل فقدان الوزن والام البطن أهم الاعراض بالنسبة لكل أنواع الأورام وكانت تعاني حالتين من انخفاض متكرر لنسبة السكر في الدم مع اعراض عصبية جانبية. الفحص السريري لم يكن غنياً.

الفحص بالموجات فوق الصوتية والفحص المعياري شكلاً أهم وسائل الفحص بالتصوير وقد تم انجازها في 68,7% و 92,4% من الحالات. الفحص بالرنين المغناطيسي كان مكماً لتلك الوسائل في 32,6% من الحالات حيث مكن من توجيه نوعية الأورام الكيسية وأورام الغدد الصماء العصبية.

التصوير التنظيري بالموجات فوق الصوتية المنجز عند 27 حالة مكن من أخذ عينات نسيجية ومن الشفط بالإبرة الدقيقة. تم القياس الدموي للواسم الورمي (CA19-9) عند 60,5% من حالات السرطان و 43,5% من حالات الأورام الكيسية وكان ايجابياً عند 78,3% و 50% من الحالات.

بالإضافة إلى ذلك كان ارتفاع نسبة الانسولين و (Peptide C) عند حالتين من أورام الغدد الصماء العصبية.

تم التدخل الجراحي عند 127 حالة (88.2%). انجزت عملية استئصال الورم عند 24.6% من حالات السرطان، 69.6% من حالات الاورام الكيسية و 57,1% من حالات أورام الغدد الصماء العصبية. كانت عبارة عن استئصال الاثنا عشري والبنكرياس في اغلب الحالات. في حين كانت الجراحة ملطفة عند 50% من حالات السرطان، 17.4% من حالات الاورام الكيسية و 42.8% من حالات أورام الغدد الصماء العصبية امام اورام غير قابلة للاستئصال.

بلغت نسبة الوفيات عقب الجراحة 6.3% وكان معدل الاعتلال 25.2% فيما وصلت المدة المتوسطة للاستشفاء 12 يوما.

استفادت 9 حالات من علاجات تدخلية منها وضع أطراف اصطناعية للقنوات الصفراوية والتصريف الخارجي للصفراء. في حين حصلت 35 حالة من سرطان البنكرياس، 12 حالة من الاورام الكيسية وحالتين من أورام الغدد الصماء العصبية على علاج كيميائي.

أسفر التشريح المرضي عن ان حالات السرطان كانت عبارة عن اورام غدية في 95.9% من الحالات. الاورام الكيسية كانت تشكل من 11 حالة اورام مخاطية حليلة داخل الاقنية (45.5%)، 8 اورام كيسية مخاطية (36.4%)، 3 اورام حليلة كاذبة صلبة (13.6%) وورم كيسي مصلي (4.5%). اورام الغدد الصماء العصبية كانت تتكون من 3 اورام غير وظيفية (42.8%)، وورمين مفرزين للأنسولين (28.6%) وحالتي سرطان الغدد الصماء العصبية (28.6%).

كان تطور الحالات صعب التقويم. حالات سرطان البنكرياس تم ارشادها الى مصلحة الانكلوجيا بعد فترة الاستشفاء. بالنسبة لحالات الاورام الكيسية كان التطور ايجابيا في 52% من الحالات في حين سجلت عودة الورم عند 8.7% والوفاة عند 17,4% من الحالات. اما بخصوص اورام الغدد الصماء العصبية، كان التطور ايجابيا بالنسبة لحالتي الاورام المفرزة للأنسولين وتم تتبعهم بمصلحة امراض الغدد في حين ان حالتي سرطان الغدد حصلت على علاج كيميائي. مختلف الانواع التي تم ذكرها تتميز بخصائص تشريحية، وبائية، علاجية وتطورية مختلفة مما يستوجب نهج تشخيصي شامل من اجل تدبير علاجي مناسب. الا ان هذا التدبير يضل صعبا إذ يستوجب تدخل عدة تخصصات ويعتمد على توصيات عالمية.

---

# ANNEXES

---

**« FICHE D'EXPLOITATION » (Annexe 1)**

**Profil épidémiologique et prise en charge thérapeutique des tumeurs pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi–CHU Mohamed VI de Marrakech**

**I- Type tumoral**

Cancer pancréatique (CP)  Tumeur kystique pancréatique (TKP)

Tumeur neuroendocrine pancréatique (TNEP)

**II- Données épidémiologiques**

**A. Renseignements personnels**

- Nom : .....

- Prénom : .....

- IP : .....

- Âge : .....

- Sexe : Homme  Femme

- Origine : .....

- Milieu : Rural  Urbain

- N° de téléphone : .....

- Situation familiale :

Célibataire  Marié(e)  Divorcé(e)  Veuf(ve)

**Profil épidémiologique et prise en charge thérapeutique des tumeurs pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi – CHU Mohamed VI de Marrakech**

---

---

- Niveau socio-économique :

Bas

Moyen

Haut

- Profession : .....

- Couverture médicale :

RAMED

CNOPS

CNSS

Autre : .....

Sans couverture

- Année d'hospitalisation :

2016

2017

2018

2019

2020

2021

- Mode d'admission :

Urgences

Consultation

Référé

Autre :  
.....

**B. Antécédents**

**1. Personnels**

**a. Antécédents**

Néoplasie : .....

Pancréatite chronique

Ulcère gastro-duodéal

Pathologie hépato-biliaire : .....

Cholécystectomie

Autres : .....

b. Comorbidités

- Diabète
- HTA
- Obésité
- Cardiopathie
- Dysthyroïdie : .....
- Asthme
- Allergie
- Autres : .....

c. Consommation de substances toxiques/médicaments

Tabagisme       Éthylisme       Drogues       Prise médicamenteuse

2. Familiaux

- Diabète
- Pancréatite chronique
- Cancer du pancréas
- Autre néoplasie : .....
- Prédisposition héréditaire
- Autres : .....

III. Facteurs de risque

A. CP

Diabète  Tabagisme  Alcoolisme  Obésité  Autres : .....

B. TKP

Diabète  Tabagisme  Alcoolisme  Autres : .....

C. TNEP

Diabète  Tabagisme  Syndrome de cancer héréditaire  Autres : .....

IV. Données cliniques

A) Circonstances de Découverte

- Fortuite
- Symptomatique
- Complications :
  - Hémorragie digestive
  - Angiocholite
  - Pancréatite aigue
  - Syndrome occlusif

B) Présentation clinique

1) Délai de diagnostic : .....

2) Signes généraux

- Fièvre

AEG (Asthénie/Anorexie/ Amaigrissement)

Amaigrissement

IMC :

<18 kg/m<sup>2</sup>

18-25 kg/m<sup>2</sup>

25-30 kg/m<sup>2</sup>

>30 kg/m<sup>2</sup>

État général : (PS OMS)

0

1

2

3

4

### 3) Symptômes

Douleur

Si oui :

- Siège :

Épigastre

HCD

HCG

Diffuse

- *Intensité* :

Légère

Modérée

Intense

Ictère

**Profil épidémiologique et prise en charge thérapeutique des tumeurs pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi – CHU Mohamed VI de Marrakech**

---

---

- Syndrome de cholestase
- Prurit
- Dyspepsie
- Nausées/vomissements
- Diarrhée
- Constipation
- Hypoglycémies à répétition
- Autres : .....

4) Signes physiques

- Ictère
- Lésions de grattage
- Sensibilité
- Empâtement abdominal
- Masse abdominale
- HPM
- SPM
- Ascite
- ADP

**V. Données paracliniques**

A) Imagerie

- Échographie abdominale :
  - Visualisation d'une tumeur pancréatique :    Oui                     Non

**Profil épidémiologique et prise en charge thérapeutique des tumeurs pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi – CHU Mohamed VI de Marrakech**

---

---

- Localisation : Tête  Corps  Queue  Autre :  
.....
- Taille : .....
- Échogénicité : Anéchogène  Hypoéchogène  Isoéchogène  Hyperéchogène
- Échostructure : Homogène  Hétérogène
- Cloisons : Oui  Non
- Végétations : Oui  Non
- Calcifications : Oui  Non
- Vascolarisation au Doppler : Oui  Non



TDM :

- Visualisation d'une tumeur pancréatique : Oui  Non
- Localisation : Tête  Corps  Queue  Autre : .....
- Taille : .....
- Nature : Solide  Kystique  Mixte
- Densité : Hypodense  Isodense  Hyperdense
- Rehaussement : Oui  Non
- Calcifications : Oui  Non



IRM:

- Visualisation d'une tumeur pancréatique : Oui  Non



**Profil épidémiologique et prise en charge thérapeutique des tumeurs pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi – CHU Mohamed VI de Marrakech**

---

- CRP : Normale  Augmentée
- Lipase : Normale  Augmentée
- Amylase : Normale  Augmentée
- Cholestase : Oui  Non
- Transaminases : Normal  Perturbé
  
- 
- GAJ Normale  Augmentée
- Marqueurs tumoraux :
  - CA 19-9 : Normal  Élevé
  - Si positif : <200  200-600  >600
  - ACE : Normal  Élevé

**C) Biopsies**

Résultats : .....

**D) Cytoponction**

1) Cytologie

Cellules malignes

Atypies cellulaires

2) Biochimie

Lipase

Amylase

CA-19-9

ACE

Mucine

## VI. Bilan pré-thérapeutique

### 1. Bilan de résecabilité

#### a. Bilan d'extension

- Extension loco-régionale :

Envahissement vasculaire

Adénopathies

Envahissement duodéal

Envahissement de la lame rétro porte

- Métastases : Oui  Non

Si oui, site : Foie  Carcinose péritonéale  Poumons  Os  Autres : .....

- Stade : I  II  III  IV

#### b. Résecabilité :

Résecable  Borderline  Non résecable

### 2. Opérabilité :

Patient opérable  Patient non opérable

## VII. Prise en charge thérapeutique

### A) Traitement médical

- Antalgiques : .....
- Antihistaminiques
- Anti acides (IPP)
- Antibiothérapie : .....
- Vitamine K
- Perfusion Albumine
- Transfusion sanguine
- Anticoagulants

B) Traitement chirurgical

Oui  Non

1- Voie d'abord

- Coelioscopie
- Laparotomie : Bi-sous-costale  Laparotomie médiane  Sous costale droite

2- Exploration chirurgicale

- Fixité tumorale
- Envahissement vasculaire
- Adénopathies loco-régionales
- Envahissement duodéal
- Ascite
- Lésions hépatiques
- Carcinose péritonéale
- Autres : .....

3. Résécabilité tumorale après exploration

Résécable  Non résécable

4. Type intervention

a. Curative

- DPC
- SPC

**Profil épidémiologique et prise en charge thérapeutique des tumeurs pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi – CHU Mohamed VI de Marrakech**

---

- PC
- PT
- PM
- Énucléation
- b. Palliative
- Dérivation biliaire
- Dérivation digestive
- Double dérivation
- Abstention thérapeutique
- Autres : .....

5. Suites opératoires

- Simples
- Compliquées :
  - Mortalité
  - Péritonite
  - Fistule pancréatique
  - Hémorragie
  - Infection  Siège : .....
  - Gastroparésie
  - Pancréatite
  - Accident thrombo-embolique
  - Éviscération

Autres : .....

6. Durée d'hospitalisation:.....

C) Traitement interventionnel

Oui

Non

Si oui, type : .....

D) Chimiothérapie

Néoadjuvante

Adjuvante

Palliative

E) Autres : .....

### VIII. Résultats anatomopathologiques

A. CP

ADK

Autre : .....

- Différenciation : Bien différencié  Moyennement différencié  Peu différencié

B. TKP

CM

CS

TIPMP

TPPS

Cystadénocarcinome

**Profil épidémiologique et prise en charge thérapeutique des tumeurs pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi – CHU Mohamed VI de Marrakech**

---

- Nature de la tumeur : Bénigne  Borderline  Maligne

- Grade : Bas  Intermédiaire  Haut

C. TNEP

TNEP-NF

TNEP-F

Type : .....

CNE

Autres : .....

- Différenciation : Bien différenciée  Peu différenciée

- Grade : Haut G1  Intermédiaire G2  Bas G3

D. Évolution

Perdu de vue

Favorable

Métastases

Récidive

Décès

**Indice de performance OMS (Annexe 2)**

<b>0</b>	Activité identique à celle avant la maladie, sans restriction
<b>1</b>	Restriction des efforts physiques importants mais patient ambulant et capable de mener un travail
<b>2</b>	Patient ambulant capable de subvenir à ses besoins personnels mais aucun travail possible. Alité moins de 50 % du temps
<b>3</b>	Activités limitées. Patient alité ou en chaise plus de 50 % du temps
<b>4</b>	Aucune activité même pour les besoins personnels. Alité ou en chaise en permanence.

**Classification clinique TNM 8<sup>ème</sup> édition 2017 [1] (Annexe 3):**

La 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM introduit des modifications dans les catégories T et N par rapport aux classifications antérieures. Elle s'applique aux carcinomes du pancréas exocrine et aux carcinomes neuroendocrines de haut grade. La maladie doit être confirmée histologiquement ou par cytologie.

<b>T : Tumeur primitive</b>	
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm
T1a	Tumeur ≤ 0.5 cm
T1b	Tumeur >0,5 cm et <1 cm
T1c	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm
T2	Tumeur >2 cm et ≤ 4 cm

**Profil épidémiologique et prise en charge thérapeutique des tumeurs pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi – CHU Mohamed VI de Marrakech**

T3	Tumeur >4 cm
T4	Tumeur étendue à l'axe cœliaque, à l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune

<b>N : Adénopathies régionales</b>	
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire régionale
<b>N1</b>	Envahissement de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
<b>N2</b>	Envahissement ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

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

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

<b>M : Métastases</b>	
<b>M1</b>	Pas de métastase à distance
<b>M2</b>	Présence de métastase(s) à distance

La présence d'une carcinose péritonéale classe la maladie en M2, de même que la présence de cellules tumorales dans l'ascite. En l'absence d'ascite, un lavage péritonéal positif est également considéré comme M2 (AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed).

**Profil épidémiologique et prise en charge thérapeutique des tumeurs pancréatiques au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Arrazi – CHU Mohamed VI de Marrakech**

---

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

**Groupement par stades :**

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

**Classification histopathologique pTNM**

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

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

---

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

1. **WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL.**  
DIGESTIVE SYSTEM TUMOURS. VOLUME 1. 5TH EDITION, 2019, 635 p.
2. **Zhao Z, Liu W.**  
Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat* 2020;19:1533033820962117.
3. **Karoumpalis I, Christodoulou DK.**  
Cystic lesions of the pancreas. *Ann Gastroenterol* 2016;29:155-61.
4. **Scoazec JY, Vullierme MP, Barthet M, Gonzalez JM, Sauvanet A.**  
Cystic and ductal tumors of the pancreas: diagnosis and management. *J Visc Surg* 2013;150:69-84.
5. **Scott AT, Howe JR.**  
Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin North Am* 2019;99:793-814.
6. **Kohler DC.**  
Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) :200.
7. **Skandalakis LJ, Rowe JS, Gray SW, Skandalakis JE.**  
Surgical Embryology and Anatomy of the Pancreas. *Surgical Clinics of North America* 1993;73:661-97.
8. **Adda G, Hannoun L, Loygue J.**  
Development of the human pancreas: variations and pathology. A tentative classification. *Anat Clin* 1984;5:275-83.
9. **Carballés MG, Coma A, Casabiel XM, Martin LR, Riera L, Castellote A, et al.**  
Pancreas in children: from head to tail. ECR 2019 EPOS European Congress of Radiology 2019.
10. **Bouchet A, Cuilleret J.**  
Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle: L'abdomen, la région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée. Elsevier Masson SAS 1991. 702 p.
11. **Wagner M.**  
Radio-anatomie du pancréas :75.
12. **Agostini S.**  
Radioanatomie du pancréas. EMC. Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale-abdominale.
13. **Netter FH, SCOTT J.**  
Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences. 2019.
14. **Young B, O'Dowd G, Woodford P.**  
Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater. De Boeck Supérieur; 2015.
15. **Lahlaïdi A.**  
Anatomie topographique: Applications anatomo-chirurgicales. Livres Ibn Sina; 1986.
16. **Cesmebasi A, Malefant J, Patel SD, Plessis MD, Renna S, Tubbs RS, et al.**  
The surgical anatomy of the lymphatic system of the pancreas: The Surgical Anatomy of the Lymphatic System of the Pancreas. *Clin Anat* 2015;28:527-37.

17. **Makhmutova M, Caicedo A.**  
Optical Imaging of Pancreatic Innervation. *Front Endocrinol* 2021;12:663022.
18. **Dolenšek J, Pohorec V, Rupnik MS, Stožer A, Dolenšek J, Pohorec V, et al.**  
*Pancreas Physiology*. IntechOpen; 2017.
19. **Cancer today – Global cancer observatory – IARC**  
<http://gco.iarc.fr/today/home>
20. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.**  
Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021;71:209–49.
21. **Registre des cancers de Rabat 2009–2012.** Institut de recherche sur le cancer.
22. **Registre des cancers de la région du grand casablanca pour la période 2008–2012 édition 2016.** Institut de recherche sur le cancer.
23. **Registre des tumeurs d'Alger Année 2019 édition 2022.** Algérie: Institut National de Santé Publique.
24. **Midha S, Chawla S, Garg PK.**  
Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Letters* 2016;381:269–77.
25. **Pancreatic cancer statistics. Cancer Research UK.**  
<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/pancreatic-cancer#heading=Zero>.
26. **Sadr-Azodi O, Konings P, Brusselaers N.**  
Menopausal hormone therapy and pancreatic cancer risk in women: a population-based matched cohort study. *United European Gastroenterol J* 2017;5:1123–8.
27. **McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS.**  
Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018;24:4846–61.
28. **Gardner TB, Glass LM, Smith KD, Ripple GH, Barth RJ, Klibansky DA, et al.**  
Pancreatic cyst prevalence and the risk of mucin-producing adenocarcinoma in US adults. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1546–50.
29. **Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal CP, Pollard CA, Berry DP, et al.**  
Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatology* 2008;8:236–51.
30. **Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL.**  
Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004;351:1218–26.
31. **Mortelé KJ.**  
Cystic pancreatic neoplasms: imaging features and management strategy. *Semin Roentgenol* 2013;48:253–63.
32. **Schmid RM, Siveke JT.**  
Approach to cystic lesions of the pancreas. *Wien Med Wochenschr* 2014;164:44–50.
33. **Burk KS, Knipp D, Sahani DV.**  
Cystic Pancreatic Tumors. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 2018;26:405–20.
34. **Stark A, Donahue TR, Reber HA, Hines OJ.**  
Pancreatic Cyst Disease: A Review. *JAMA* 2016;315:1882–93.
35. **De Jong K, Nio CY, Mearadji B, Phoa SS, Engelbrecht MR, Dijkgraaf MG, et al.** Disappointing interobserver agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance

imaging. *Pancreas* 2012;41:278–82.

- 36. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid–Lombardo KM, Sarr MG.**  
Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms. *Surg Oncol* 2011;20:e84–92.
- 37. Sahani DV, Kambadakone A, Macari M, Takahashi N, Chari S, Fernandez–del Castillo C.**  
Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:343–54.
- 38. Dewhurst CE, Mortelet KJ.**  
Cystic tumors of the pancreas: imaging and management. *Radiol Clin North Am* 2012;50:467–86.
- 39. You L, Xiao J, Cao Z, Zhang W, Liao Q, Dai M, et al.**  
Analysis of clinical characteristics and treatment of pancreatic cystic tumors. *Chin J Cancer Res* 2016;28:519–27.
- 40. Mori E, Yuen K, Medrano H, Torres J, García C, Montes J.**  
Management of pancreatic cystic tumors in the Alberto Sabogal Sologuren hospital]. *Rev Gastroenterol Peru* 2012;32:169–77.
- 41. Chaudhari VA, Pradeep R, Ramesh H, Bhandare MS, Dhar P, Pal S, et al.**  
Surgery for cystic tumors of pancreas: Report of high–volume, multicenter Indian experience over a decade. *Surgery* 2019;166:1011–6.
- 42. Sabbah F, Chairi M said.**  
Les tumeurs kystiques du pancréas à propos de 11 cas et revue de la littérature 2021.
- 43. Właźlak M, Oleśna A, Danilewicz M, Strzelczyk J.**  
Pancreatic cysts or pancreatic cystic neoplasms? An analysis of 145 cases. *Pol Przegl Chir* 2018;90:22–6.
- 44. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al.**  
Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335–42.
- 45. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM.**  
The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:1–18, vii.
- 46. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S.**  
Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population–based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121:589–97.
- 47. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al.** Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008;113:2655–64.
- 48. Fang JM, Shi J.**  
A Clinicopathologic and Molecular Update of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms With a Focus on the New World Health Organization Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:1317–26.
- 49. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J.**  
Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut* 2004;53:549–53.
- 50. Basturk O, Tang L, Hruban RH, Adsay NV, Yang Z, Krasinskas AM, et al.**  
POORLY DIFFERENTIATED NEUROENDOCRINE CARCINOMAS OF THE PANCREAS: A CLINICOPATHOLOGIC ANALYSIS OF 44 CASES. *Am J Surg Pathol* 2014;38:437–47.
- 51. Halfdanarson TR, Rabe K, Rubin J, Petersen GM.**

Pancreatic endocrine tumors (PETs): Incidence and recent trend toward improved survival. *JCO* 2007;25:4584–4584.

52. **Drouillard A, Manfredi S, Lepage C, Bouvier A-M.**  
Épidémiologie du cancer du pancréas. *Bulletin du Cancer* 2018;105:63–9.
53. **Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R.**  
Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol* 2021;27:4939–62.
54. **Pizzato M, Turati F, Rosato V, La Vecchia C.**  
Exploring the link between diabetes and pancreatic cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2019;19:681–7.
55. **Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al.**  
Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case–Control Consortium. *Ann Oncol* 2014;25:2065–72.
56. **Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, Haycock PC, Wade KH, Relton CL, et al.**  
The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djx012.
57. **Molina-Montes E, Coscia C, Gómez-Rubio P, Fernández A, Boenink R, Rava M, et al.**  
Deciphering the complex interplay between pancreatic cancer, diabetes mellitus subtypes and obesity/BMI through causal inference and mediation analyses. *Gut* 2021;70:319–29.
58. **Yuan S, Kar S, Carter P, Vithayathil M, Mason AM, Burgess S, et al.**  
Is Type 2 Diabetes Causally Associated With Cancer Risk? Evidence From a Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Diabetes* 2020;69:1588–96.
59. **Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, Boker LK, Sadeh M, Berlin A, et al.**  
Time-Dependent Risk of Cancer After a Diabetes Diagnosis in a Cohort of 2.3 Million Adults. *American Journal of Epidemiology* 2016;183:1098–106.
60. Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives – Liu – 2015 – *International Journal of Cancer* – Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29440>
61. **Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A.**  
Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology* 2019;156:2024–40.
62. **Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST.**  
Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer-associated Diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134:981–7.
63. **Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al.**  
Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes* 2017;66:1103–
64. **Hadizadeh M, Padashi M, Alizadeh AHM, Zali MR.**  
Clinical, Laboratory Biomarkers and Imaging Findings of Pancreatic Adenocarcinoma in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014;15:4349–52.
65. **Aomari.A, et al.**  
Cancer du pancréas : Aspects épidémiologiques, cliniques et morphologiques, et modalités thérapeutiques. Résultat d'un centre universitaire marocain. *Annales des sciences de la santé* 2017;13:13–22.
66. **Belbaraka.R, El Fatihi.M.**  
Le cancer du pancréas : Prise en charge thérapeutique expérience du centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech. 2019.

67. **Zheng Z, Zheng R, He Y, Sun X, Wang N, Chen T, et al.**  
Risk Factors for Pancreatic Cancer in China: A Multicenter Case–Control Study. *J Epidemiol* 2016;26:64–70.
68. **Kandikattu HK, Venkateshaiah SU, Mishra A.**  
Chronic Pancreatitis and the Development of Pancreatic Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020;20:1182–210.
69. **Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V.**  
Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol* 2019;10:10–27.
70. **Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli–Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R.**  
Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010;24:349–58.
71. **Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al.**  
Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case–Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23:2964–70.
72. **Yeo TP.**  
Demographics, Epidemiology, and Inheritance of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Seminars in Oncology* 2015;42:8–18.
73. **Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A.**  
Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:224–32.
74. **Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM, et al.**  
The Risk of Pancreatic Cancer in Families with Lynch Syndrome. *JAMA* 2009;302:1790–5.
75. **Fan Y, Hu J, Feng B, Wang W, Yao G, Zhai J, et al.**  
Increased Risk of Pancreatic Cancer Related to Gallstones and Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta–Analysis. *Pancreas* 2016;45:503–9.
76. **Rosato V, Negri E, Bosetti C, Malats N, Gomez–Rubio P, Consortium P, et al.**  
Gallbladder disease, cholecystectomy, and pancreatic cancer risk in the International Pancreatic Cancer Case–Control Consortium (PanC4). *European Journal of Cancer Prevention* 2020;29:408.
77. **Ansary–Moghaddam A, Huxley R, Barzi F, Lawes C, Ohkubo T, Fang X, et al.**  
The Effect of Modifiable Risk Factors on Pancreatic Cancer Mortality in Populations of the Asia–Pacific Region. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2006;15:2435–40.
78. **Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, et al.**  
Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis From the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol* 2009;170:403–13.
79. **Hasbi.S, Mernissi.O.**  
Cancer du pancréas. Expérience du service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (A propos de 16 cas). Thèse de médecine. 2021.
80. **Davoodi SH, Malek–Shahabi T, Malekshahi–Moghadam A, Shahbazi R, Esmaeili S.**  
Obesity as an Important Risk Factor for Certain Types of Cancer. *Iran J Cancer Prev* 2013;6:186–94.
81. **Rebours V, Gaujoux S, d'Assignies G, Sauvanet A, Ruszniewski P, Lévy P, et al.**  
Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). *Clin–*

ical Cancer Research 2015;21:3522–8.

82. Klein AP, Lindström S, Mendelsohn JB, Steplowski E, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, et al. An Absolute Risk Model to Identify Individuals at Elevated Risk for Pancreatic Cancer in the General Population. *PLoS ONE* 2013;8:e72311.
83. Dobbins M, Decorby K, Choi BCK. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med* 2013;2013:680536.
84. Aune D, Greenwood DC, Chan DSM, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology* 2012;23:843–52.
85. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey J-N, Pisters PW, et al. Risk Factors for Pancreatic Cancer: Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2696–707.
86. Wang Y-T, Gou Y-W, Jin W-W, Xiao M, Fang H-Y. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2016;16:212.
87. Rahman F, Cotterchio M, Cleary SP, Gallinger S. Association between Alcohol Consumption and Pancreatic Cancer Risk: A Case-Control Study. *PLoS One* 2015;10:e0124489.
88. Kpoussou AR, Gbessi DG, Gnangnon FHR, Ba Boukari MM, Vignon RK, Sokpon CNM, et al. Cancers du pancréas au Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou: aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques. *Pan Afr Med J* 2021;39:18.
89. Stolzenberg-Solomon RZ, Cross AJ, Silverman DT, Schairer C, Thompson FE, Kipnis V, et al. Meat and Meat-Mutagen Intake and Pancreatic Cancer Risk in the NIH-AARP Cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2007;16:2664–75.
90. Lightsey D. Comment on 'Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies.' *Br J Cancer* 2012;107:754–5.
91. Beaney AJ, Banim PJ, Luben R, Lentjes MA, Khaw K-T, Hart AR. Higher Meat Intakes Are Positively Associated With Higher Risks of Developing Pancreatic Cancer in an Age-dependent Manner and Are Modified by Plasma Anti-oxidants: A Prospective Cohort Study (EPIC-Norfolk) Using Data From Food Diaries. *Pancreas* 2017;46:672–8.
92. Paluszkiwicz P, Smolińska K, Dębińska I, Turski WA. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiology* 2012;36:60–7.
93. Appleby PN, Crowe FL, Bradbury KE, Travis RC, Key TJ. Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr* 2016;103:218–30.
94. Aschebrook-Kilfoy B, Cross AJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Schatzkin A, Hollenbeck AR, Sinha R, et al. Pancreatic Cancer and Exposure to Dietary Nitrate and Nitrite in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2011;174:305–15.
95. Patel N, Asafo-Agyei KO, Osueni A, Mukherjee S. *Pancreatic Cysts*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

96. **Inoue T, Nishi Y, Okumura F, Mizushima T, Nishie H, Iwasaki H, et al.**  
Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas associated with familial adenomatous polyposis. *Intern Med* 2015;54:1349–55.
  
97. **Rozek M, Lipinski M, Jozefik E, Znajdek Z, Kiziak M, Sznurkowska M, et al.**  
Pancreatic cystic lesions in diabetes mellitus patients. *Prz Gastroenterol* 2021;16:62–6.
98. **Pezzilli R, Buscarini E, Pollini T, Bonamini D, Marchegiani G, Crippa S, et al.**  
Epidemiology, clinical features and diagnostic work-up of cystic neoplasms of the pancreas: Interim analysis of the prospective PANCY survey. *Dig Liver Dis* 2020;52:547–54.
99. **Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Yoshikawa T, Ishigaki K, Matsubara S, et al.**  
Prevalence of Pancreatic Cystic Lesions Is Associated With Diabetes Mellitus and Obesity: An Analysis of 5296 Individuals Who Underwent a Preventive Medical Examination. *Pancreas* 2017;46:801–5.
100. **Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G.**  
Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27:68–81.
101. **Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA.**  
Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008;113:1807–43.
102. **Ito T, Igarashi H, Jensen RT.**  
Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:737–53.
103. **Sidibé BY, Dembélé BT, et al.**  
DERIVATIONS BILIO-DIGESTIVES DANS LA CHIRURGIE PALLIATIVE DU CANCER DE LA TÊTE DU PANCREAS AU CHU GABRIEL TOURE 2018.
104. **Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Baugeon L, Colson Durand L, et al.**  
Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis* 2018;50:1257–71.
105. **Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT.**  
Pancreatic cancer. *The Lancet* 2020;395:2008–20.
106. **Mdaghri J, Sahhab O.**  
Le cancer du pancréas aux stades avancés. L'expérience de la clinique chirurgicale « b » : A propos de 34 cas. Thèse de médecine. Université Mohamed V, 2017.
107. **Chang YR, Park JK, Jang J-Y, Kwon W, Yoon JH, Kim S-W.**  
Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5535.
108. **Moris M, Bridges MD, Pooley RA, Raimondo M, Woodward TA, Stauffer JA, et al.**  
Association Between Advances in High-Resolution Cross-Section Imaging Technologies and Increase in Prevalence of Pancreatic Cysts From 2005 to 2014. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:585–593.
109. **Greer JB, Ferrone CR.**  
Spectrum and Classification of Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:339–50.
110. **Limaïem F, Khalfallah T, Farhat LB, Bouraoui S, Lahmar A, Mzabi S.**  
Pancreatic cystic neoplasms. *N Am J Med Sci* 2014;6:413–7.

111. **Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al.**  
ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120-34.
112. **Triponez F, Sadowski SM, Pattou F, Cardot-Bauters C, Mirallié E, Le Bras M, et al.**  
Long-term Follow-up of MEN1 Patients Who Do Not Have Initial Surgery for Small  $\leq 2$  cm Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors, an AFCE and GTE Study: Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne & Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines. *Ann Surg* 2018;268:158-64.
113. **Parbhu SK, Adler DG.**  
Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. *Hospital Practice* 2016;44:109-19.
114. **Atmane E, Bamou A.**  
Apport du scanner multibarettes dans le diagnostic du cancer du pancréas. Thèse de médecine. Université Cadi Ayad, 2021.
115. **Delabrousse E.**  
TDM des tumeurs abdominales. Elsevier Health Sciences; 2013.
116. **Zainoun B, Bouchelta Y.**  
L'apport de l'imagerie dans les tumeurs du pancréas: Expérience du service de Radiologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail (à propos de 18 cas). Thèse de médecine. Université Sidi Mohamed Benabdellah, 2020.
117. **Buffet C.**  
Cancer du pancréas exocrine : clinique, bilan diagnostique et préthérapeutique. *EMC – Hépatologie* 2009;4:1-10.
118. **Frapas E, David A, Regenet N, Touchefeu Y, Meyer J, Morla O.**  
Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:1207-23.
119. **Ishigami K, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Nishie A, et al.**  
Diagnostic value of the delayed phase image for iso-attenuating pancreatic carcinomas in the pancreatic parenchymal phase on multidetector computed tomography. *Eur J Radiol* 2009;69:139-46.
120. **Ashida R, Tanaka S, Yamanaka H, Okagaki S, Nakao K, Fukuda J, et al.**  
The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer: Review and Single-Center Experience. *Diagnostics (Basel)* 2018;9:2.
121. **Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, Lam V, Yuen L, Janssen A, et al.**  
Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol* 2017;92:17-23.
122. **Ahualli J.**  
The double duct sign. *Radiology* 2007;244:314-5.
123. **Zins M, Corno L, Béranger S, Silvera S, Boulay-Coletta I.**  
Bilan d'imagerie d'un cancer du pancréas: du diagnostic à l'extension. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2017;201:237-43.
124. **Kobi M, Veillette G, Narurkar R, Sadowsky D, Paroder V, Shilagani C, et al.**  
Imaging and Management of Pancreatic Cancer. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2020;41:139-51.
125. **Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A.**  
Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2018;24:2047-60.

126. **Kim HJ, Park M-S, Lee JY, Han K, Chung YE, Choi J-Y, et al.**  
Incremental Role of Pancreatic Magnetic Resonance Imaging after Staging Computed Tomography to Evaluate Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat* 2019;51:24-33.
  
127. **Hewitt MJ, McPhail MJW, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ.**  
EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:319-31.
128. **Burtin P, Luet D, Turbide C.**  
Indications biliaires et pancréatiques de l'échoendoscopie. *EMC – Hépatologie* 2007;2:1-10.
129. **Bhattacharya A, Gandhi NS, Baker ME, Chahal P.**  
Gastroenterology and pancreatic adenocarcinoma: what the radiologist needs to know. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:364-73.
130. **Ducloux T.**  
Les indications de la TEP-TDM en oncologie digestive. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009;33:295-300.
131. **Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S.**  
Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *J Gastrointest Surg* 2010;14:131-40.
132. **Ruf J, Lopez Hänninen E, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszczyński C, et al.**  
Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology* 2005;5:266-72.
133. **Buetow PC, Rao P, Thompson LD.**  
From the Archives of the AFIP. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1998;18:433-49.
134. **Morana G, Guarise A.**  
Cystic tumors of the pancreas. *Cancer Imaging* 2006;6:60-71.
135. **Kawamoto S, Horton KM, Lawler LP, Hruban RH, Fishman EK.**  
Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: can benign lesions be differentiated from malignant lesions with multidetector CT? *Radiographics* 2005;25:1451-68; discussion 1468-1470.
136. **Kawamoto S, Lawler LP, Horton KM, Eng J, Hruban RH, Fishman EK.**  
MDCT of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: Evaluation of Features Predictive of Invasive Carcinoma. *American Journal of Roentgenology* 2006;186:687-95.
137. **Casadei R, Santini D, Calculli L, Pezzilli R, Zanini N, Minni F.**  
Pancreatic solid-cystic papillary tumor: clinical features, imaging findings and operative management. *JOP* 2006;7:137-44.
138. **Maniere T.**  
Caractéristiques épidémiologiques et morphologiques des principaux kystes pancréatiques. *Acta Endosc* 2016;46:245-9.
139. **D'Onofrio M, De Robertis R, Capelli P, Tinazzi Martini P, Crosara S, Gobbo S, et al.**  
Uncommon presentations of common pancreatic neoplasms: a pictorial essay. *Abdom Imaging* 2015;40:1629-44.
140. **Régent D, Ropion-Michaux H, Fairise A, Gervaise A, Jausset F, Laurent V.**

Imagerie en coupes des tumeurs kystiques du pancréas. *Feuillets de Radiologie* 2011;51:237.

141. **Bai X, Zhang Q, Masood N, Masood W, Zhang Y, Liang T.**  
Pancreatic cystic neoplasms: a review of preoperative diagnosis and management. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013;14:185–94.
  
142. **Takeshita K, Kutomi K, Takada K, Kohtake H, Furui S, Takada T, et al.**  
Unusual imaging appearances of pancreatic serous cystadenoma: correlation with surgery and pathologic analysis. *Abdom Imaging* 2005;30:610–5.
143. **Mamone G, Barresi L, Tropea A, Di Piazza A, Miraglia R.**  
MRI of mucinous pancreatic cystic lesions: a new updated morphological approach for the differential diagnosis. *Updates Surg* 2020;72:617–37.
144. **Miller FH, Lopes Vendrami C, Recht HS, Wood CG, Mittal P, Keswani RN, et al.**  
Pancreatic Cystic Lesions and Malignancy: Assessment, Guidelines, and the Field Defect. *Radiographics* 2022;42:87–105.
145. **Farrell JJ.**  
Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2015;9:571–89.
146. **Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, Frison L, Liessi G, Chierichetti F, et al.**  
18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2007;246:932–7; discussion 937–9.
147. **Lo GC, Kambadakone A.**  
MR Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 2018;26:391–403.
148. **Rozenblum L, Mokrane F–Z, Yeh R, Sinigaglia M, Besson F, Seban R–D, et al.**  
The role of multimodal imaging in guiding resectability and cytoreduction in pancreatic neuroendocrine tumors: focus on PET and MRI. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:2474–93.
149. **Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al.**  
ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 2017;105:212–44.
150. **Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, Vullierme M–P, Hentic O, Ruszniewski P, et al.**  
Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple–phase MDCT are indicative of primary tumour location. *European Journal of Radiology* 2017;89:156–62.
151. **Mestier L, Dromain C, Assignies G, Scoazec J–Y, Lassau N, Lebtahi R, et al.**  
Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies: state of the art. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:R105–120.
152. **Semelka RC, Cumming MJ, Shoenut JP, Magro CM, Yaffe CS, Kroeker MA, et al.**  
Islet cell tumors: comparison of dynamic contrast–enhanced CT and MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression. *Radiology* 1993;186:799–802.
153. **Squires MH, Volkan Adsay N, Schuster DM, Russell MC, Cardona K, Delman KA, et al.**  
Octreoscan Versus FDG–PET for Neuroendocrine Tumor Staging: A Biological Approach. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2295–301.
154. **Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V.**

Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine* 2012;42:80-7.

155. **Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al.**  
Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1588-601.
156. **Ge L, Pan B, Song F, Ma J, Zeraatkar D, Zhou J, et al.**  
Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open* 2017;7:e018175.
157. **Ballehaninna UK, Chamberlain RS.**  
The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:105-19.
158. **Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D.**  
CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 2005;93:740-3.
159. **Saad ED, Machado MC, Wajsbrod D, Abramoff R, Hoff PM, Tabacof J, et al.**  
Pretreatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32:35-41.
160. **Pelzer U, Hilbig A, Sinn M, Stieler J, Bahra M, Dörken B, et al.**  
Value of Carbohydrate Antigen 19-9 in Predicting Response and Therapy Control in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Undergoing First-Line Therapy. *Front Oncol* 2013;3:155.
161. **Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, Hammad N, Philip PA, Shields AF, et al.**  
Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer* 2013;119:285-92.
162. **Goonetilleke KS, Siriwardena AK.**  
Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2007;33:266-70.
163. **Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K.**  
Pancreatic cancer. *The Lancet* 2016;388:73-85.
164. **Kanani T, Isherwood J, Chung WY, Dennison A.**  
Diagnostic approaches for pancreatic cystic lesions. *ANZ J Surg* 2020;90:2211-8.
165. **Lan C, Li X, Wang X, Hao J, Ren H.**  
A new combined criterion to better predict malignant lesions in patients with pancreatic cystic neoplasms. *Cancer Biol Med* 2018;15:70-8.
166. **Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al.**  
Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-6.
167. **van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ.**  
Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:383-9.
168. **Al-Haddad M, DeWitt J, Sherman S, Schmidt CM, LeBlanc JK, McHenry L, et al.**  
Performance characteristics of molecular (DNA) analysis for the diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc* 2014;79:79-87.

169. **Thornton GD, McPhail MJW, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ.**  
Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatology* 2013;13:48-57.
170. **Gaddam S, Ge PS, Keach JW, Mullady D, Fukami N, Edmundowicz SA, et al.**  
Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: results of a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2015;82:1060-9.
171. **Pulvirenti A, Rao D, Mcintyre CA, Gonen M, Tang LH, Klimstra DS, et al.**  
Limited role of Chromogranin A as clinical biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB (Oxford)* 2019;21:612-8.
172. **Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzsniwski P.**  
ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology* 2012;95:71-3.
173. **Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al.** NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39:735-52.
174. **Giusti M, Sidoti M, Augeri C, Rabitti C, Minuto F.**  
Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol* 2004;150:299-303.
175. **Modlin IM, Bodei L, Kidd M.**  
Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalytes to transcripts and algorithms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:59-77.
176. **Ma Z-Y, Gong Y-F, Zhuang H-K, Zhou Z-X, Huang S-Z, Zou Y-P, et al.**  
Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol* 2020;26:2305-22.
177. **Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al.**  
Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:829-37.
178. **Ito T, Cadiot G, Jensen RT.**  
Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: Increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 2012;18:5495-503.
179. **Lopes CV.**  
Cyst fluid glucose: An alternative to carcinoembryonic antigen for pancreatic mucinous cysts. *World J Gastroenterol* 2019;25:2271-8.
180. **Westerveld DR, Ponniah SA, Draganov PV, Yang D.**  
Diagnostic yield of EUS-guided through-the-needle microforceps biopsy versus EUS-FNA of pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020;8:E656-67.
181. **Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW.**  
Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:11-26.
182. **Park W, Chawla A, O'Reilly EM.**  
Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA* 2021;326:851-62.
183. **Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al.**  
Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2017;15:1028-61.

184. **Matsuoka L, Selby R, Genyk Y.**  
The Surgical Management of Pancreatic Cancer. *Gastroenterology Clinics of North America* 2012;41:211–21.
  
185. **Masiak–Segit W, Rawicz–Pruszyński K, Skórzewska M, Polkowski WP.**  
Surgical treatment of pancreatic cancer. *Pol Przegl Chir* 2018;90:45–53.
186. **Lahmidani S, Tijami F, Jalil A.**  
Actualité de la chirurgie du cancer du pancréas. *J Afr Cancer* 2009;1:212–6.
187. **Richelme H, Michetti C, Birtwisle Y, Bourgeon A.**  
Section of the right retropancreatic pedicle during duodeno–pancreatectomy of the head. [Technical modality]. *Ann Chir* 1986;40:401–4.
188. **Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al.**  
Exocrine Pancreas. *AJCC Cancer Staging Manual*, New York, NY: Springer; 2002, p. 157–64.
189. **Schneider M, Hackert T, Strobel O, Büchler MW.** Technical advances in surgery for pancreatic cancer. *British Journal of Surgery* 2021;108:777–85.
190. **Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Büchler MW, Friess H, et al.**  
Systematic review and meta–analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007;94:265–73.
191. **Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al.**  
Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998;228:508–17.
192. **Martin–Perez E, Domínguez–Muñoz JE, Botella–Romero F, Cerezo L, Matute Teresa F, Serrano T, et al.**  
Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol* 2020;22:1963–75.
193. **Jeune F, Coriat R, Prat F, Dousset B, Vaillant J–C, Gaujoux S.**  
Pancreatic cancer surgical management. *La Presse Médicale* 2019;48:e147–58.
194. **Parsaik AK, Murad MH, Sathananthan A, Moorthy V, Erwin PJ, Chari S, et al.**  
Metabolic and target organ outcomes after total pancreatectomy: Mayo Clinic experience and meta–analysis of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:723–31.
195. **Almond M, Roberts KJ, Hodson J, Sutcliffe R, Marudanayagam R, Isaac J, et al.**  
Changing indications for a total pancreatectomy: perspectives over a quarter of a century. *HPB (Oxford)* 2015;17:416–21.
196. **Andrén–Sandberg Å, Ansorge C, Yadav TD.**  
Are There Indications for Total Pancreatectomy in 2016? *Dig Surg* 2016;33:329–34.
197. **Van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, van Hooft JE, Besselink MG.**  
Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:676–89.
198. **Perone JA, Riall TS, Olino K.**  
Palliative Care for Pancreatic and Periampullary Cancer. *Surg Clin North Am* 2016;96:1415–30.
199. **Stark A, Hines OJ.**

Endoscopic and operative palliation strategies for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015;42:163–76.

200. **Kruse EJ.**  
Palliation in Pancreatic Cancer. *Surgical Clinics of North America* 2010;90:355–64.
201. **Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, et al.**  
Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322–8; discussion 328–330.
202. **Poulsen M, Trezza M, Atimash GH, Sorensen LT, Kallehave F, Hemmingsen U, et al.**  
Risk Factors for Morbidity and Mortality Following Gastroenterostomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009;13:1238–44.
203. **Troncone E, Fugazza A, Cappello A, Blanco GDV, Monteleone G, Repici A, et al.**  
Malignant gastric outlet obstruction: Which is the best therapeutic option? *World J Gastroenterol* 2020;26:1847–60.
204. **Van Heek NT, De Castro SMM, van Eijck CH, van Geenen RCI, Hesselink EJ, Breslau PJ, et al.**  
The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238:894–902; discussion 902–905.
205. **Sharp KW, Stevens EJ.**  
Improving palliation in pancreatic cancer: intraoperative celiac plexus block for pain relief. *South Med J* 1991;84:469–71.
206. **Mohammed S, Van Buren li G, McElhany A, Silberfein EJ, Fisher WE.**  
Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: Incidence, risk factors, and healthcare utilization. *World J Gastrointest Surg* 2017;9:73–8.
207. **Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, McCallum RW, Bharucha AE, Mayer EA, et al.**  
Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:113–33.
208. **Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al.**  
Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007;142:761–8.
209. **Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM.**  
Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg* 2008;32:419–28.
210. **Hackert T, Werner J, Büchler MW.**  
Postoperative pancreatic fistula. *Surgeon* 2011;9:211–7.
211. **Garnier J, Bian B, Moutardier V, Turrini O, Delpero JR, Gasmi M, et al.**  
Le profil d'expression génique préopératoire : un outil nécessaire pour mieux sélectionner les patients avant traitement chirurgical du cancer du pancréas. *Journal de Chirurgie Viscérale* 2016;153:A6.
212. **Kimura W.**  
Surgical anatomy of the pancreas for limited resection. *Journal of Hepato–Biliary–Pancreatic Surgery* 2000;7:473–9.
213. **Chopinnet S, Fuks D, Massol JP, Rinaudo M, Lamer C, Grégoire E, et al.**

Le saignement post-opératoire est-il le talon d'Achille de la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) par cœlioscopie? *Journal de Chirurgie Viscérale* 2016;153:A17.

214. **DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al.**  
Assessment of Complications After Pancreatic Surgery: A Novel Grading System Applied to 633 Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery* 2006;244:931-9.
215. **Reitano E, de'Angelis N, Bianchi G, Laera L, Spiliopoulos S, Calbi R, et al.**  
Current trends and perspectives in interventional radiology for gastrointestinal cancers. *World J Radiol* 2021;13:314-26.
216. **Dumonceau J-M, Tringali A, Papanikolaou I, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, et al.**  
Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated October 2017. *Endoscopy* 2018;50:910-30.
217. **Fogel EL, Shahda S, Sandrasegaran K, DeWitt J, Easler JJ, Agarwal DM, et al.**  
A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review. *Am J Gastroenterol* 2017;112:537-54.
218. **Fiori E, Lamazza A, Volpino P, Burza A, Paparelli C, Cavallaro G, et al.**  
Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004;24:269-71.
219. **Rudolph HU, Post S, Schlüter M, Seitz U, Soehendra N, Kähler G.**  
Malignant gastroduodenal obstruction: retrospective comparison of endoscopic and surgical palliative therapy. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:583-90.
220. **Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, van Eijck CHJ, Schwartz MP, Vleggaar FP, et al.**  
Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010;71:490-9.
221. **Khashab MA, Kumbhari V, Grimm IS, Ngamruengphong S, Aguila G, El Zein M, et al.**  
EUS-guided gastroenterostomy: the first U.S. clinical experience (with video). *Gastrointest Endosc* 2015;82:932-8.
222. **Khashab MA, Baron TH, Binmoeller KF, Itoi T.**  
EUS-guided gastroenterostomy: a new promising technique in evolution. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1234-6.
223. **Wyse JM, Chen Y-I, Sahai AV.**  
Celiac plexus neurolysis in the management of unresectable pancreatic cancer: when and how? *World J Gastroenterol* 2014;20:2186-92.
224. **Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh R de W, Collisson E, et al.**  
Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg* 2016;151:e161137.
225. **Van Buren G, Ramanathan RK, Krasinskas AM, Smith RP, Abood GJ, Bahary N, et al.**  
Phase II Study of Induction Fixed-Dose Rate Gemcitabine and Bevacizumab Followed by 30 Gy Radiotherapy as Preoperative Treatment for Potentially Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3787-93.
226. **Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al.**  
Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:1763-73.

227. **Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al.**  
Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:1011-24.
228. **Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al.**  
Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-81.
229. **Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al.**  
Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer: The CONKO-001 Randomized Trial. *JAMA* 2013;310:1473-81.
230. **Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al.**  
FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;379:2395-406.
231. **Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al.**  
FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* 2011;364:1817-25.
232. **Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al.**  
Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-703.
233. Radiation Therapy for Pancreatic Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/treating/radiation-therapy.html>.
234. Pancreatic Cancer – Types of Treatment. CancerNet 2012. <https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer/types-treatment>
235. **Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, Simon J-M, Hentic O, Coriat R, et al.**  
How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol* 2019;26:109-17.
236. **Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al.**  
A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
237. **Van Laethem J-L, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, et al.**  
Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:4450-6.
238. **Balaban EP, Mangu PB, Yee NS.**  
Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2017;13:265-9.
239. **Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, et al.**  
Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2015;54:979-85.
240. **Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PWT, et al.**

Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3496–502.

241. **Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, Costello E, Greenhalf W, Palmer DH.**  
Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:333–48.
242. **Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, et al.**  
Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol* 2016;140:199–203.
243. **Research C for DE and.** FDA approves olaparib for gBRCAm metastatic pancreatic adenocarcinoma. *FDA* 2019.
244. **O'Reilly EM, Oh D-Y, Dhani N, Renouf DJ, Lee MA, Sun W, et al.**  
Durvalumab With or Without Tremelimumab for Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1431–8.
245. **Carlson CL.**  
Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res* 2016;9:515–34. <https://doi.org/10.2147/JPR.S97759>.
246. **Chino FL, Kamal A, Chino JP.**  
Opioid-associated deaths in patients with cancer: A population study of the opioid epidemic over the past 10 years. *JCO* 2018;36:230–230.
247. **Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al.**  
Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:977–1007.
248. **Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, Wilson JL, Martin DP, Kinney MO, et al.**  
Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1092–9.
249. **Yan BM, Myers RP.**  
Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007;102:430–8.
250. **Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R.**  
Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Interv Aging* 2011;6:243–59.
251. **Sangisetty SL, Miner TJ.**  
Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg* 2012;4:87–95.
252. **Shakin EJ, Holland J.**  
Depression and pancreatic cancer. *J Pain Symptom Manage* 1988;3:194–8.
253. **Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J, Cancer Cachexia Study Group.**  
Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2004;23:239–47.
254. **Landers A, Brown H, Strother M.**  
The effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy for malabsorption in advanced pancreatic cancer, a pilot study. *Palliat Care* 2019;12:1178224218825270.
255. **Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al.**

Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 2011;22:2086-93.

256. **Frère C, Bournet B, Benzidia I, Jamelot M, Debourdeau P, Hij A, et al.**  
Maladie thromboembolique veineuse et cancer du pancréas. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire* 2018;43:246-54.
257. **Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al.**  
International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology* 2016;17:e452-66.
258. **Ma SJ, Oladeru OT, Miccio JA, Iovoli AJ, Hermann GM, Singh AK.**  
Association of Timing of Adjuvant Therapy With Survival in Patients With Resected Stage I to II Pancreatic Cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2:e199126.
259. **Chan KKW, Guo H, Cheng S, Beca JM, Redmond-Misner R, Isaranuwachai W, et al.**  
Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: A population-based propensity score-weighted analysis. *Cancer Med* 2020;9:160-9.
260. **Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al.**  
Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26:v56-68.
261. **Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, Costello E, Greenhalf W, Palmer DH.**  
Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:333-48.
262. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789-804. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316027>.
263. **Lennon AM.**  
Advances in the Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2022;18:54-6.
264. **Jabłońska B, Braszczok Ł, Szczęsny-Karczewska W, Dubiel-Braszczok B, Lampe P.**  
Surgical treatment of pancreatic cystic tumors. *Pol Przegl Chir* 2017;89:1-8.
265. **D'Haese JG, Werner J.**  
Surgery of Cystic Tumors of the Pancreas – Why, When, and How. *Visc Med* 2018;34:205-9.
266. **Zhou J, Dong M, Kong F, Li Y, Tian Y.**  
Central pancreatectomy for benign tumors of the neck and body of the pancreas: Report of eight cases. *J Surg Oncol* 2009;100:273-6.
267. **Lu W, Cai H, Ye M, Wu Y, Xu B.**  
Enucleation of non-invasive tumors in the proximal pancreas: indications and outcomes compared with standard resections. *J Zhejiang Univ Sci B* 2017;18:906-16.
268. **Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al.**  
Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017;17:738-53.
269. **Keane MG, Afghani E.**  
A Review of the Diagnosis and Management of Premalignant Pancreatic Cystic Lesions. *JCM* 2021;10:1284.
270. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on

pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789–804. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316027>.

271. **Malagelada J, Guda N, Goh K-L, Hackert T, Layer P, Molero X, et al.**  
Lésions pancréatiques kystiques 2019.
272. **Yoon JG, Smith D, Ojili V, Paspulati RM, Ramaiya NH, Tirumani SH.**  
Pancreatic cystic neoplasms: a review of current recommendations for surveillance and management. *Abdom Radiol* 2021;46:3946–62.
273. **Ge PS, Muthusamy VR, Gaddam S, Jaiyeola D-M, Kim S, Sedarat A, et al.**  
Evaluation of the 2015 AGA guidelines on pancreatic cystic neoplasms in a large surgically confirmed multicenter cohort. *Endosc Int Open* 2017;5:E201–8.
274. **Jilesen APJ, van Eijck CHJ, Busch ORC, van Gulik TM, Gouma DJ, van Dijkum EJM.**  
Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg* 2016;40:715–28.
275. **Lopez-Aguilar AG, Zaidi MY, Beal EW, Dillhoff M, Cannon JGD, Poultsides GA, et al.**  
Defining the Role of Lymphadenectomy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An Eight-Institution Study of 695 Patients from the US Neuroendocrine Tumor Study Group. *Ann Surg Oncol* 2019;26:2517–24.
276. **Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al.**  
Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224–33.
277. **Chai SM, Brown IS, Kumarasinghe MP.**  
Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: selected pathology review and molecular updates. *Histopathology* 2018;72:153–67.
278. **Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Chan JA, Dillon JS, Heaney AP, et al.**  
The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017;46:707–14.
279. **Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al.**  
ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153–71.
280. **Pavel M, Jann H, Prasad V, Drozdov I, Modlin IM, Kidd M.**  
NET Blood Transcript Analysis Defines the Crossing of the Clinical Rubicon: When Stable Disease Becomes Progressive. *Neuroendocrinology* 2017;104:170–82.
281. **Sampedro-Núñez M, Serrano-Somavilla A, Adrados M, Cameselle-Teijeiro JM, Blanco-Carrera C, Cabezas-Agricola JM, et al.**  
Analysis of expression of the PD-1/PD-L1 immune checkpoint system and its prognostic impact in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Sci Rep* 2018;8:17812.
282. **Cives M, Strosberg J.**  
Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep* 2017;19:9.
283. **Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al.**  
Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–35.
284. **Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V, Ruszniewski P.**  
Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:459–71.
285. **Sharpe SM, In H, Winchester DJ, Talamonti MS, Baker MS.**

Surgical resection provides an overall survival benefit for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2015;19:117-23; discussion 123.

286. **Finkelstein P, Sharma R, Picado O, Gadde R, Stuart H, Ripat C, et al.**  
Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): Analysis of Overall Survival of Nonsurgical Management Versus Surgical Resection. *J Gastrointest Surg* 2017;21:855-66.
287. **Howe JR, Merchant NB, Conrad C, Keutgen XM, Hallet J, Drebin JA, et al.**  
The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2020;49:1-33.
288. **Luchini C, Capelli P, Scarpa A.**  
Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. *Surgical Pathology Clinics* 2016;9:547-60.
289. **Aaltonen LA, Hamilton SR, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, editors.**  
Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon : Oxford: IARC Press ; Oxford University Press (distributor,); 2000.
290. **Ren B, Liu X, Suriawinata AA.**  
Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Precursor Lesions. *The American Journal of Pathology* 2019;189:9-21.
291. **Legrand M, Delalande F, Blechet C, Kerdraon R, Saint-Marc O, Michenet P.**  
Cystadénome séreux microkystique : une tumeur rare du pancréas. À propos de deux observations. *Annales de Pathologie* 2019;39:292-6.
292. **Palazzo L.**  
Diagnostic et prise en charge des tumeurs kystiques pancréatiques asymptomatiques Recommandations américaines 2015.
293. **Farrell JJ.**  
Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2015;9:571-89.
294. **Abdelkader A, Hunt B, Hartley CP, Panarelli NC, Giorgadze T.**  
Cystic Lesions of the Pancreas: Differential Diagnosis and Cytologic-Histologic Correlation. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2020;144:47-61.
295. **Klotz T, Da Ines D, Petitcolin V, Lannareix V, Essamet W, Garcier J-M.**  
Tumeur solide pseudo-papillaire du pancréas. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 2013;94:1169-74.
296. **Deliège M, Houbiers G, Blétard N, Materne R, Courtois A, Focan C.**  
Les tumeurs kystiques du pancréas : aspects pratiques de la prise en charge. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive* 2021;28:1043-51.
297. **Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al.**  
The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182-8.
298. **Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al.**  
ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98-119.
299. **Klimstra DS.**

Nonductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol* 2007;20 Suppl 1:S94-112.

300. **Mariën L, Islam O, Van Mileghem L, Lybaert W, Peeters M, Vandamme T.**  
Pathophysiology and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (PNENS): New Developments. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
301. **Schmitt AM, Schmid S, Rudolph T, Anlauf M, Prinz C, Klöppel G, et al.**  
VHL inactivation is an important pathway for the development of malignant sporadic pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1219-27.
302. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.**  
Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
303. **Ferlay J, Partensky C, Bray F.**  
More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol* 2016;55:1158-60.
304. **Sgouros J, Maraveyas A.**  
Excess premature (3-month) mortality in advanced pancreatic cancer could be related to fatal vascular thromboembolic events. A hypothesis based on a systematic review of phase III chemotherapy studies in advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol*
305. **Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Coleman J, Sauter PK, Hruban RH, et al.**  
Pancreaticoduodenectomy With or Without Extended Retroperitoneal Lymphadenectomy for Periapillary Adenocarcinoma. *Ann Surg* 1999;229:613.
306. **Al Efishat M, Allen PJ.**  
Therapeutic Approach to Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:351-61.
307. **Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al.**  
Patterns of Recurrence After Resection of IPMN: Who, When, and How? *Ann Surg* 2015;262:1108-14.
308. **Coelho JCU, da Costa MAR, Ramos EJB, Torres AR, Savio MC, Claus CMP.**  
Surgical Management of Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas. *JSL* 2018;22:e2018.00032.
309. **Wardlaw R, Smith JW.**  
Gastric Carcinoid Tumors. *Ochsner J* 2008;8:191-6.
310. **Mittendorf EA, Shifrin AL, Inabnet WB, Libutti SK, McHenry CR, Demeure MJ.**  
Islet cell tumors. *Curr Probl Surg* 2006;43:685-765.



## قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

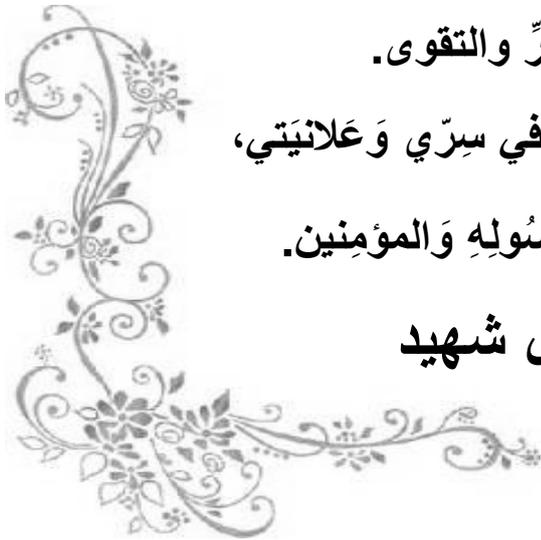
وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

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

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

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،  
نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد





كلية الطب  
و الصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 014

سنة 2023

دراسة الوضع الهوائي والتدبير العلاجي لأورام البنكرياس بمصلحة  
جراحة الجهاز الهضمي بالمستشفى الرازي- المركز الاستشفائي  
الجامعي محمد السادس بمراكش  
الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/02/10  
من طرف

الآنسة: ليلى زينب الشبيهي الموقت

المزداة في 02 شتنبر 1997 بأسفي

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أورام - البنكرياس - الابدميولوجية - العلاج

اللجنة

الرئيس

السيد ع.لوزي

أستاذ في الجراحة العامة

المشرف

السيد خ.الرباني

أستاذ في الجراحة العامة

الحكام

السيدة م.والي إدريسي

أستاذة في الفحص بالأشعة

السيدة ح.رايس

أستاذة في علم التشريح

