



LE CANCER DE LA TETE DU PANCREAS
ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, RADIOLOGIQUE,
THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Mémoire présenté par

Docteur JAMAL ZHAR

Né le 19 DECEMBRE 1986 A ERRACHIDIA

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité en Médecine

Option : CHIRURGIE GENERALE

Sous la direction de :

Professeur MOUAQIT OUADII

Session Juillet 2020

PLAN

LE CANCER E LA TETE PANCREAS

INTRODUCTION	5
MATERIELS ET METHODES	9
A. PATIENTS ET METHODE :	10
B. RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES :	10
RESULTATS	14
1. Incidence	15
2. Répartition selon le sexe :	15
3. Répartition selon les tranches d'âge :	15
4. L'exposition aux facteurs de risque :	16
1. Les motifs de consultation	17
2. L'examen clinique :	18
3. L'examen biologique.....	19
4. Bilan radiologique :	19
5. L'examen anatomo-pathologique	20
6. La stadification :	20
1. Résécabilité :	21
2. Traitement chirurgical :	21
3. La chimiothérapie/ La radiothérapie.....	22
4. Le traitement endoscopique :	22
5. Traitement médical symptomatique :	23
DISCUSSION.....	26
A. Epidémiologie :	27
1. Incidence et répartition géographique :	27
2. Fréquence selon l'âge :	28
3. Fréquence selon le sexe :	29
4. Impact âge / sexe :	30
5. Facteurs de risque :	31
B. Diagnostic clinique :	38

LE CANCER E LA TETE PANCREAS

C. Biologie:	40
D. Imagerie :	42
E. Traitement :	44
1. Traitement chirurgical :	44
a. A visée curative.....	44
2. Le traitement endoscopique :	50
3. La chimiothérapie/ La radiothérapie.....	50
F. Survie :.....	55
CONCLUSION.....	56
RESUME	61
BIBLIOGRAPHIE.....	64

INTRODUCTION

Les tumeurs du pancréas peuvent être bénignes ou malignes, solides ou kystiques, développées à partir du tissu exocrine ou endocrine. Ces différentes caractéristiques sont associées à un pronostic et une présentation clinique très différents.

Les tumeurs du pancréas exocrines représentent plus de 95% des tumeurs pancréatiques; l'adénocarcinome canalaire représente 90 % des tumeurs malignes de cet organe. Il s'agit d'un cancer peu fréquent néanmoins il représente la deuxième cause de décès par cancer digestif, et la huitième cause de mortalité par cancer sur l'ensemble du globe.

Notre étude sera consacrée aux cancers du pancréas exocrine vu sa prédominance, les autres types histologiques seront exclus.

A l'échelle mondiale, le cancer du pancréas affecte plus de quart d'un million de personnes dans le monde, il se classe au 13ème rang des cancers pour les cas incidents, avec un nombre annuel de cas incidents estimé à 279 000 pour l'année 2008, avec une incidence estimée à 145000 chez les hommes et 134000 chez les femmes.

En Europe, le cancer du pancréas est le dixième cancer le plus fréquent. On estime qu'un homme sur 100 et une femme sur 150 développeront un cancer du pancréas à un moment donné de leur vie.

Dans l'Union Européenne, environ 68 000 nouveaux cas de cancer du pancréas sont diagnostiqués chaque année. (1).

En terme de décès, le cancer du pancréas se place au 5ème rang des cancers, dans les pays industrialisés. Avec 8623 décès observés en 2007 (5,3% des décès par cancer) avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 5 %. Ce cancer est considéré comme une maladie très meurtrière, le pronostic très sombre s'explique par un diagnostic

tardif, dû à une absence de marqueurs moléculaires et de symptômes spécifiques, et une invasion tumorale précoce par voie lymphatique et nerveuse, la résection chirurgicale techniquement difficile, et la faible efficacité des thérapies systémiques.

L'ictère et/ou les douleurs solaires sont présents dans 90% des cas au moment du diagnostic, témoignant généralement d'un stade déjà avancé de l'affection. Cependant une tumeur située au niveau de la tête du pancréas peut provoquer un ictère précoce, à l'opposé des cancers localisés au corps et à la queue du pancréas qui sont de diagnostic encore plus tardif.

Le diagnostic du cancer du pancréas exocrine est généralement porté par les explorations morphologiques : échographie, tomodensitométrie, IRM, cholangiopancréatographie rétrograde ou plus récemment la cholangiopancréatographie IRM et l'écho endoscopie.

La résection chirurgicale de la tumeur est le seul traitement à visée curative mais n'est réalisée que chez 20 % des malades. Pour les cancers de la tête du pancréas, la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) est l'intervention de référence. Une chimiothérapie adjuvante est par la suite recommandée à base de gemcitabine pendant 6 mois.

Malheureusement, la majorité des patients sont vus à des stades avancés, et par conséquent, les possibilités thérapeutiques se limitent, jusqu'à nos jours, à des interventions palliatives de dérivations biliaires et/ou digestives si nécessaire, et à des traitements adjuvants associant chimiothérapie et radiothérapie. Le pronostic reste sombre n'ayant pas changé depuis 20 ans. (2)

Notre travail aura pour objectif spécifique de faire le point sur les connaissances actuelles concernant le cancer du pancréas exocrine, et d'en préciser le profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutiques, évaluer l'opérabilité et la résecabilité et la survie chez nos patients et delà le pronostic, à travers l'étude d'une série de 78 cas de cancer du pancréas exocrine colligés au Service de Chirurgie Viscérale au A CHU Hassan II Fes en la comparant aux grandes séries internationales.

MATERIELS ET METHODES

A. PATIENTS ET METHODE :

Il s'agit d'une étude rétrospective uni centrique qui a porté sur 78 patients pris en charge au service de Chirurgie Viscérale A du CHU Hassan II Fès sur une période de 07 ans étalées de janvier 2012 jusqu'à décembre 2018.

L'objectif de ce travail à travers cette série de 78 cas de malades est de faire une évaluation épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutive du cancer du pancréas dans notre service.

Nous profiterons de l'analyse de notre série pour :

- Etablir une comparaison avec les différentes séries Internationales.
- Enumérer les principaux tableaux cliniques.
- Montrer la place de l'échographie et de la tomодensitométrie dans le diagnostic de la maladie et la détection des métastases.
- Décrire les différentes modalités thérapeutiques et leurs résultats.
- Apprécier le pronostic global du cancer du pancréas.

B. RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES :

Pour la réalisation de ce travail, nous nous sommes basés sur le registre des malades entrants au service de chirurgie viscérale pour avoir le nombre total des patients présentant un cancer du pancréas exocrine au cours de la période analysée, puis les données ont été recueillies à partir de leurs dossiers cliniques et d'hosix,

Les résultats sont exprimés en nombre, moyenne, extrême et en pourcentage. Les données recueillies on été rapportées sur une fiche d'exploitation préétablie comprenant les informations suivants:

Fiche d'exploitation

IDENTITE

Nom & Prénom :

Origine :

Age : ans.

Profession :

Sexe: Masculin

Féminin

ANTECEDENTS

-Personnels :

Médicaux :

Tares associées : DIABETE : oui non

NEPHROPATHIE : oui non

HTA : oui non

CARDIOPATHIE : oui non

AUTRES :

Chirurgicaux :

Toxiques :

Tabagisme : oui non

Alcoolisme : oui non

Autres :

- Familiaux :

CLINIQUE

Motif de consultation :

Délai de consultation :

Examen clinique

BIOLOGIE :

Plaquettes : Diminuée Normale Elevée

Glycémie : Diminuée Normale Elevée

TP : Normal Elevé Diminué

TCA : Normale Elevée Diminuée

Lipasémie :	Normale	Elevée	Diminuée
ASAT ALAT :	Normale	Elevée	Diminuée
Bilirubine libre :	Normale	Elevée	Diminuée
Bilirubine totale :	Normale	Elevée	Diminuée
Phosphatase alcaline :	Normale	Elevée	Diminuée
GGT :	Normale	Elevée	Diminuée
Ca 19-9 :	Normale	Elevée	Diminuée
ACE :			

IMAGERIE

Echographie abdominale :

- Scanner abdominal : Taille
- Envahissement des organes de voisinage
 - Envahissement ganglionnaire
 - Métastases hépatiques
 - Ascite
 - Envahissement vasculaire
 - Dilatation biliopancréatique

Autre imagerie :IRM

TTT endoscopique

Laparotomie exploratrice

- Taille
- Envahissement organes de Voisinage
- Métastases hépatiques
- Ascite
- Gestes pratiqués (résection, dérivation, abstention)
- Chirurgie d'exérèse :
 - Duodéno pancréatectomie céphalique
 - Chirurgie de dérivation

Compte rendu anatomopathologique:

- Nature
- Taille
- Envahissement ganglionnaire

• Type de résection • R0

• R1

• R2

Autres traitements

• Chimiothérapie

• Radiothérapie

• Traitement antalgique

Suites postopératoires : • Infection

• Fistule

• Lâchage

• Vomissement

• Reintervention

Evolution et survie

RESULTATS

A. Epidémiologie :

1. Incidence

Sur la période d'étude , nous avons colligé un total de 78 cas de cancers de la pancréas exocrine, on s'est limité aux cancers exocrine de la tête du pancréas , les autres types histologiques seront exclus.

La répartition de nos malades sur les sept ans incluses dans l'étude a montré que le recrutement annuel des cancers du pancréas exocrine dans le service est variable d'une année à l'autre (**Figure 1**). La fréquence la plus élevée a été notée au cours des 2 dernières années.

2. Répartition selon le sexe :

La prédominance masculine e notre service durant la période d'étude est nette. En effet, Parmi les 78 cas colligés d'étude, la prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,3.

3. Répartition selon les tranches d'âge :

La moyenne d'âge des patients de cette étude était de 65,8 ans avec 42 ans comme âge minimal et 85 ans au maximum. Le pic de fréquence antre 60-70 ans soit 36% des malades.

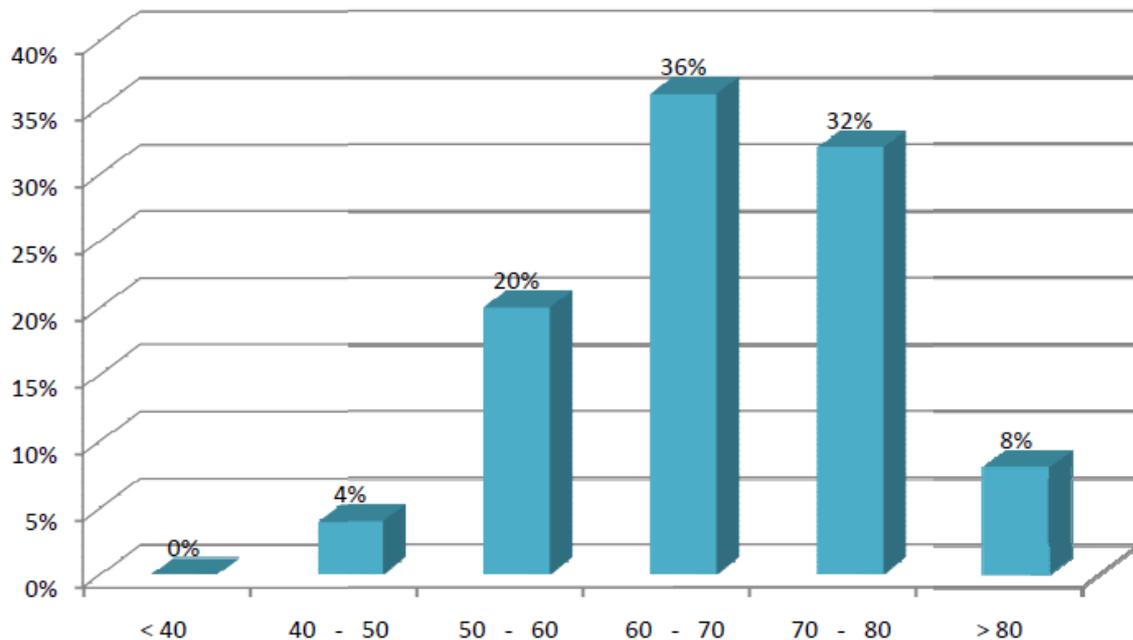


Figure 1 : Répartition des malades selon la tranche d'âge

4. L'exposition aux facteurs de risque :

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

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

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

B. DIAGNOSTIQUE POSITIF

1. Les motifs de consultation

Les symptômes cliniques étaient multiples mais dominés par l'ictère (72,7%),

Les épigastralgies (44,45%) l'amaigrissement et la fièvre (44,1%). Ainsi tous les malades présentaient au moins trois parmi les quatre symptômes sus jacents. Autres signes étaient aussi présents mais moins fréquemment. **Figure 2.**

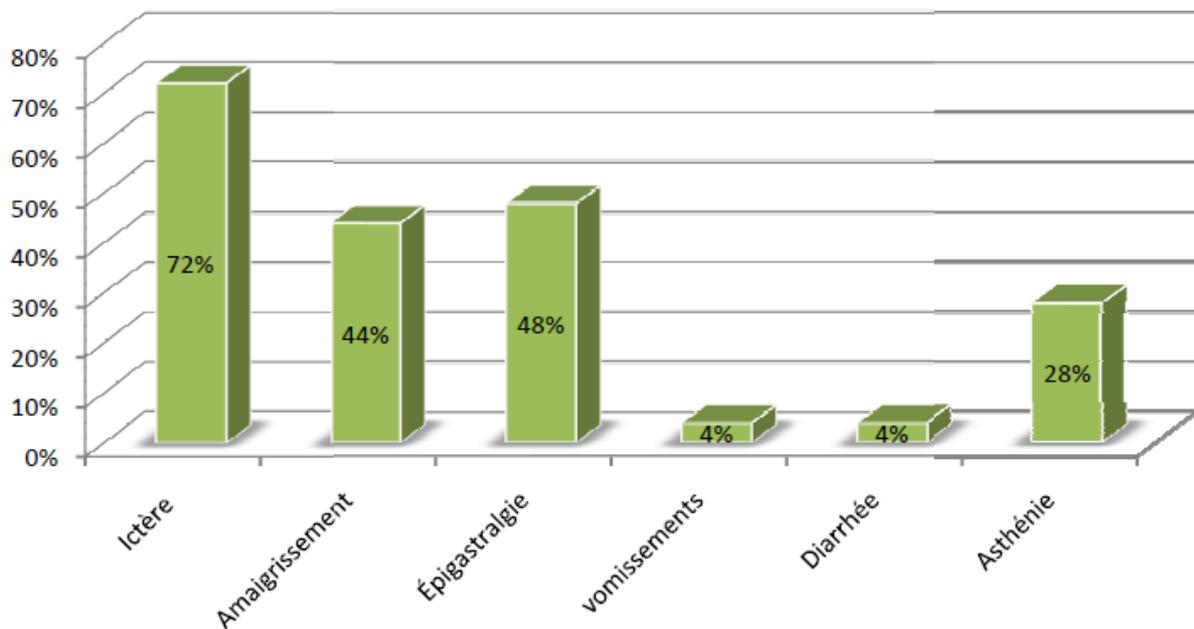


Figure 2 : Pourcentage des signes fonctionnels

2. L'examen clinique :

L'examen physique était pauvre et non spécifique, on a essayé de chercher les signes physiques les plus évocateurs selon la littérature :

- L'ictère a été retrouvé chez 72% des patients
- L'altération de l'état général a été notée dans 56 % des cas.
- La sensibilité épigastrique et La sensibilité de l'hypochondre gauche a été retrouvée chez 48 % des cas.
- Une grosse vésicule palpable a été retrouvée chez 08 patients (8 %).
- La masse épigastrique a été rarement retrouvée.
- L'ascite dans 5% et le ganglion de Troisier n'a pas été retrouvé chez aucun cas.

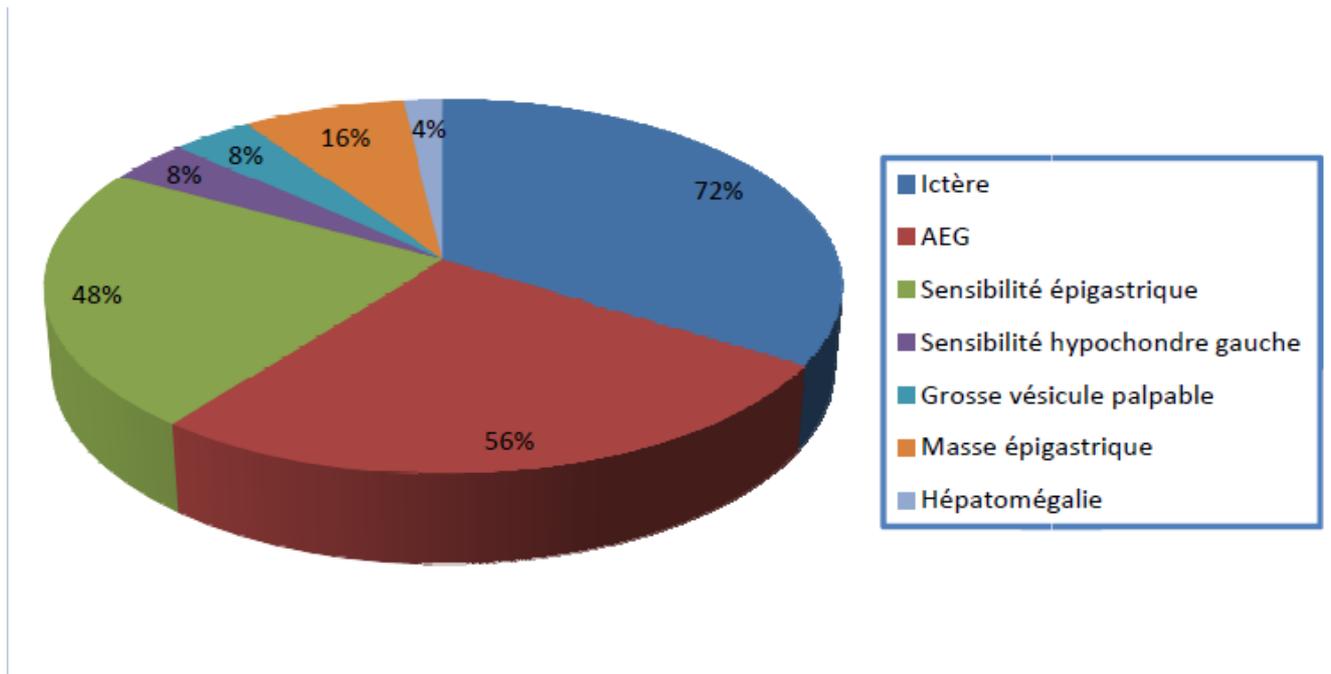


Figure 3 : répartition des signes physiques.

3. L'examen biologique

- Une cholestase biologique existait chez environ 87 %.
- le taux des transaminases était élevé chez 37 de nos patients, soit 50,3 %.
- aux de prothrombine : a été demandé chez tous malades, un taux inférieur à 70% a été retrouvé chez 21 cas.
- Marqueurs tumoraux : Le dosage des marqueurs essentiellement le CA19-9 a été fait chez 70 % des, positif dans 86,7%. Il existe une corrélation entre l'importance de la tumeur et le taux de l'Ag CA 19-9. Ainsi, les chiffres sont élevés plus la tumeur est localement avancée et prédictif de cancers métastatiques. L'ACE a été demandé chez presque tous malades, revenant élevé dans 65,7 %. CA-125 a été demandé rarement.

4. Bilan radiologique :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une succession logique d'examens radiologiques commençant par l'échographie suivie d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Cette succession était pour la majeure partie (89,4%) largement suffisante pour orienter le diagnostic. Ainsi l'échographie a permis de mettre en évidence une dilatation des voie biliaires intra et ou extra hépatiques en cas d'angiocholite avec un apport faible dans le bilan d'extension except les métastases hépatiques et l'ascite et rarement la masse pancréatique ou les adénopathies profondes.

La TDM abdominale a été demandée chez tous les malades soit 100%. Elle a posé le diagnostic de tumeur pancréatique chez 92,9% des cas. Elle a permis de déceler, dans le cadre du bilan d'extension :

- Métastases hépatiques dans 17,4 %.

- Envahissement vasculaire chez 39,1%.
- Envahissement des organes de voisinage chez 21,7%.

L'IRM abdominale a été réalisée chez 20 de nos patients, évoquant le diagnostic de tumeur pancréatique.

5. L'examen anatomo-pathologique

- L'examen histologique était réalisé à la suite :

D'une biopsie : La biopsie radioguidée pancréatique ou sur métastase hépatique était réalisée dans les situations palliatives et par voie chirurgicale pour les tumeurs non résécables lors des laparotomies exploratrices.

D'une résection tumorale : L'examen histologique était réalisé sur un prélèvement issu d'une résection tumorale dans 13,89% des cas.

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

Les tumeurs du pancréas retrouvées dans cette étude tous des adénocarcinomes. Ces adénocarcinomes étaient répartis en adénocarcinomes bien différenciés, adénocarcinomes moyennement différenciés, adénocarcinomes peu différenciés.

6. La stadification :

Chaque tumeur était classée selon la classification TNM .Les tumeurs retrouvées chez les malades étaient en majeure partie des stades III-IV (76,67% des cas). Les autres stades étaient moins fréquents.

C. TRAITEMENTS :

1. Résécabilité :

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

2. Traitement chirurgical :

a. A visée curatif :

- Opérabilité / Résécabilité :

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

Non résécables : quelques cas une chirurgie palliative de dérivation.

Borderline : chez les malades ayant des tumeurs dites borderline (31,51%), une réévaluation de la résécabilité tumorale était nécessaire après un traitement néo adjuvant (chose qui n'est pas faite dans notre étude).

Résécables : ce groupe rassemble des patients ayant des tumeurs d'emblée résécables (10,89%) et des patients opérables.

Les différentes méthodes chirurgicales utilisées pour résection tumorale.

DPC : La duodéno pancréatectomie céphalique selon Whipple.

- Le curage ganglionnaire :

Tous les malades traités par chirurgie radicale ont eu un curage ganglionnaire, dont la majeure partie des cas était un curage standard.

- la marge de résection :

Les malades traités par chirurgie curative avaient une résection type R0, R1, R2.

Dans notre série, la chirurgie d'exérèse n'était pas possible chez la majorité des malades, la plupart d'eux ont été vus tardivement et donc une chirurgie palliative ou a abstention si traitement endoscopique est préalablement réalisé.

b. A visée palliative

Dans notre étude 19.51% des patients ont reçu une chirurgie palliative : dérivation bilio digestive.

3. La chimiothérapie/ La radiothérapie

a. Traitement adjuvant :

A l'exception des malades décédés en postopératoire, 10% des malades réséqués ont reçu un traitement adjuvant à base de gemcitabine et dans d'autres cas une RCC postopératoire (R1).

b. Traitement néo adjuvant :

Aucun des malades n'a pas bénéficié de traitement néoadjuvant.

c. Traitement palliatif :

Les patients ayant des tumeurs non résécables ont reçu une chimiothérapie palliative folforinox et la gemcitabine pour améliorer la qualité de vie et allonger la survie un pourcentage était de 40%.

4. Le traitement endoscopique :

a. Le drainage biliaire préopératoire :

Le drainage biliaire préopératoire a été réalisé chez les patients avec des taux de bilirubines élevées dans 10% des cas.

b. Le drainage biliaire symptomatique :

Ce drainage est utilisé chez les patients avec des tumeurs non résécables et avec des taux de bilirubine augmentés. Dans notre étude, le pourcentage des malades recevant ce genre de traitement était de 65.51%.

c. Le traitement de la sténose duodénale :

C'est un traitement réservé pour des patients présentant une sténose duodénale et qui sont inopérables. Dans notre étude, seulement 5% l'ensemble de tous les patients ont reçu un traitement de la sténose duodénale.

5. Traitement médical symptomatique :

a. les compléments alimentaires :

L'anémie ferriprive et l'hypoalbuminémie sont pratiquement les seules maladies carencielles pour laquelle nos malades ont été traités.

Alimentation hyperprotidique et le fer ont été administrés en préopératoire pour les malades résécables et opérables.

En cas d'ictère la vitamine K était administrée.

b. Traitement antidépresseur :

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

c. Traitement de la douleur :

La majorité des patients porteurs du cancer de la tête du pancréas étaient mis sous antalgiques en particulier des dérivés morphiniques (80% des cas).

d. traitement prophylactique :

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

Les malades en période de préparation ont bénéficié d'un traitement prophylactique contre les maladies thromboemboliques

D. Survie :

Le taux de survie de nos patients porteurs de tumeurs pancréatiques (tout type confondu) à un an était de 13.7% et à 2 ans de 10.52%. La médiane de survie tout type confondu était de 09 mois. La médiane de survie des tumeurs jugées non résécables était de 04 mois. Les patients porteurs de tumeurs dites résécables (ou des tumeurs borderlines devenant résécables) ayant bénéficié d'une résection chirurgicale suivie d'un traitement adjuvant avaient une médiane de survie de 14 mois.

E. Les complications de la DPC

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

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

❖ **Décès post op :**

Chez 4 patients, sepsis

❖ **Gastroparésie :**

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

❖ **La fistule pancréatique :**

Le dosage de la lipasémie n'est pas systématique dans le drain à j5. 20.31% de nos patients ont présenté ce type de complications qui a bien évolué sous traitement médical.

❖ **Hémorragie :**

Dans notre série, l'hémorragie est survenue dans 4 cas nécessitant une reprise.

❖ **fistule biliaire :**

Chez 10 post op dont 3 ont été repris.

DISCUSSION

A. Epidémiologie :

1. Incidence et répartition géographique :

Le cancer du pancréas, 12^{ème} cancer classé au monde, se place au cinquième rang des cancers digestifs. Son incidence varie d'une région à l'autre et selon les populations. En 2018, 458 918 nouveaux cas de cancer du pancréas ont été enregistrés dans le monde entier, représentant 2,5 % de tous les cancers. 243.033 sont des hommes et 215. 885 sont des femmes. L'incidence la plus élevée était en Europe (7,7 pour 100 000 habitants) et en Amérique du Nord (7,6 pour 100 000 habitants), suivie de l'Océanie (6,4 pour 100 000 habitants). Le taux le plus bas a été observé en Afrique avec une incidence estimée à 2,2 pour 100 000 habitants(3).

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

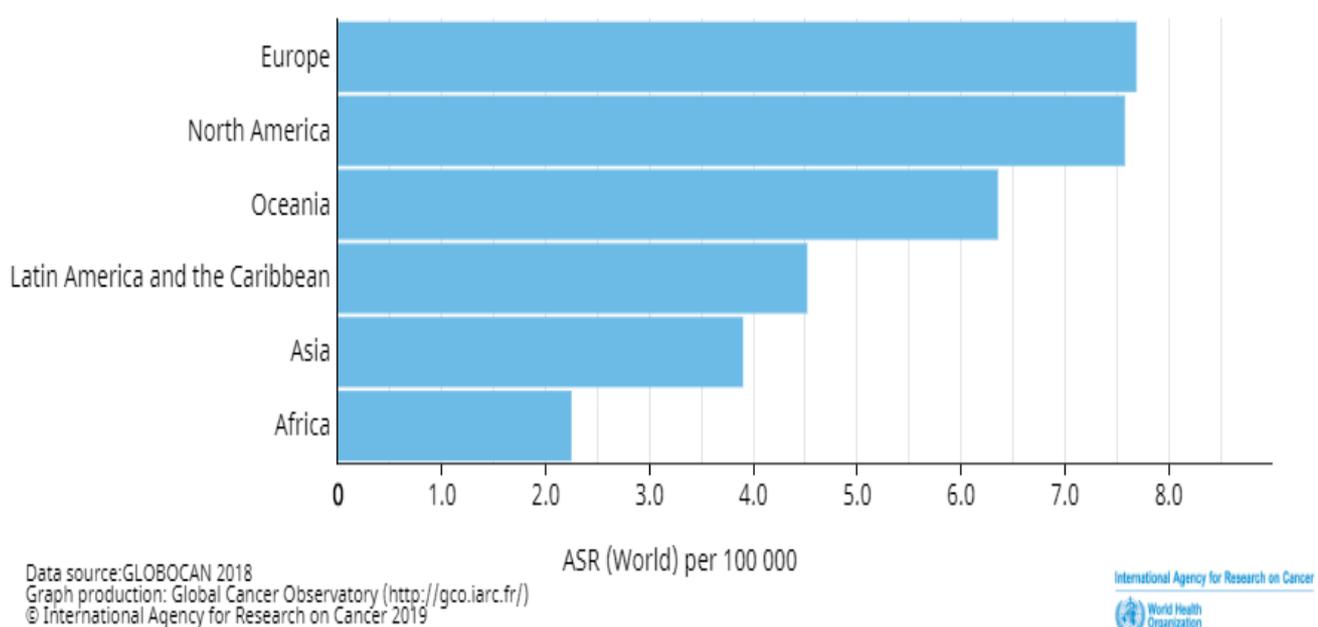


Figure 4 : L'incidence estimée du cancer du pancréas selon Globocan2018

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

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

Notre série comporte 78 patients atteints de cancer du pancréas avec une moyenne de malades variable par an.

2. Fréquence selon l'âge :

Indépendamment du rôle de facteurs environnants, le risque du cancer du pancréas augmente avec l'âge. Il est extrêmement rare avant l'âge de 30 ans, et 90 % des patients nouvellement diagnostiqués sont âgés de plus de 55 ans, la majorité d'entre eux étant âgés de plus de 70 et 80 ans. Le pic est pendant la septième décennie (6,7).

. Il constitue un facteur de mauvais pronostic pour la prise en charge du patient, essentiellement la prise en charge chirurgicale (DPC) (8).

La moyenne d'âge des patients de cette étude était de 65,8 ans avec 42 ans comme âge minimal et 85 ans au maximum.

3. Fréquence selon le sexe :

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

Dans notre étude La prédominance masculine est nette avec un sexe ratio 1,5 ce qui rejoint la littérature.

4. Impact âge / sexe :

Le tableau et le graphe suivants montrent, comme dans notre étude, que le cancer du pancréas apparait plus précocement chez les hommes que chez les femmes [1].

Tableau : La répartition des malades des deux sexes selon des tranches d'âge [8].

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

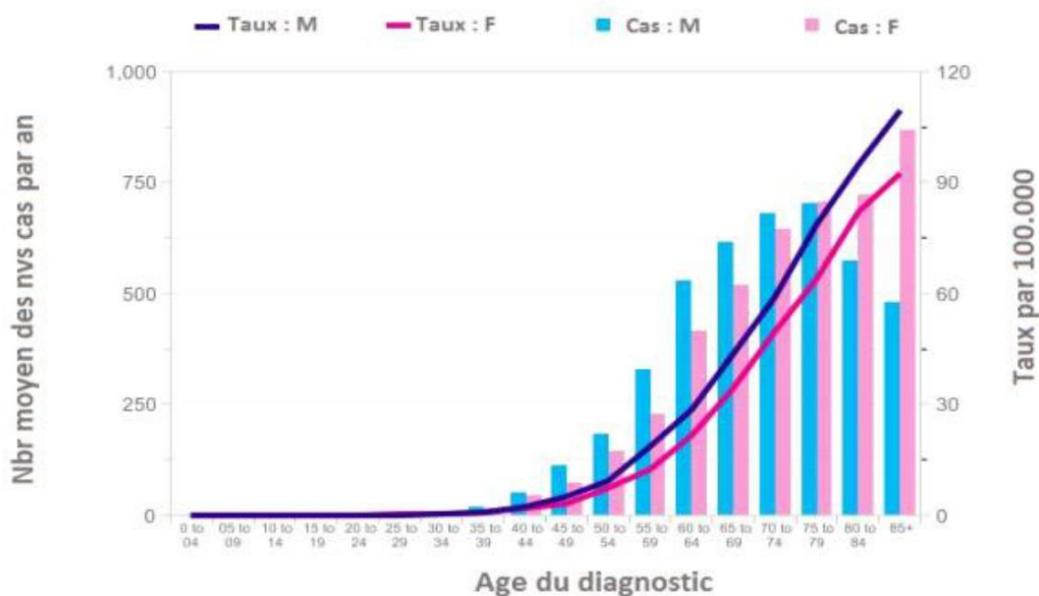


Figure 5: L'évolution de taux des malades des deux sexes en fonction de l'âge (8).

5. Facteurs de risque :

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme le montre le tableau ci-dessous :

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

Tableau ; principaux facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer pancréas (hors formes familiales (9).

❖ Âge

Le cancer du pancréas est plus fréquent chez les personnes âgées. Le risque de développer un cancer du pancréas augmente avec l'âge. Presque tous les patients sont âgés plus de 45ans. Environ les deux tiers sont âgés au moins de 65 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 71 ans (10).

Dans notre étude l'âge est présenté probablement comme un facteur de risque du cancer du pancréas vu que 80,09% ont été âgés entre 42 ans et 85 ans et l'âge moyen des malades était 65,8 ans.

❖ Sexe

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

différence a été plus prononcée dans le passé lorsque l'usage du tabac était beaucoup plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, mais l'écart a diminué ces dernières années (10).

De même que cette étude vient de rapporter que le sexe masculin était probablement un facteur de risque tout en sachant que les patients de sexe masculin représentaient 68,89% de l'ensemble des patients étudiés.

❖ Tabac

Le facteur de risque le mieux connu est le tabagisme. Les études prospectives de la littérature ont montré que le risque de tumeur du pancréas était statistiquement 3 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non fumeurs.

Environ 30% des cas de cancer du pancréas sont imputables à la cigarette (11), donc c'est un facteur pratiquement retrouvé dans toute les études comme facteur favorisant du cancer du pancréas avec un risque relatif de 2.2, il existe une relation dose effet et le risque relatif est multiplié par 5 lorsque la consommation de la cigarette est supérieure à 30 cigarettes/jour.

La consommation du tabac et du tabac sans fumée est classée par l'IARC (International Agency For Research On Cancer) comme élément causal du cancer pancréatique (relation cause effets par une étude cohorte). On estime que 29% des cancers du pancréas au Royaume-Uni sont lié au tabac et au tabagisme [10].

Le tabac parait un facteur de risque important dans le développement du cancer du pancréas selon notre étude, 30,05% des patients étaient tabagiques.

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

❖ Le surpoids et l'obésité:

L'obésité et le syndrome métabolique sont également associés à un risque accru d'adénocarcinome pancréatique. Les patients en surpoids et ayant un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² auraient une augmentation du risque de développer un adénocarcinome pancréatique, respectivement, de 10 % et de 20 % par rapport à un patient avec un indice de masse corporelle normal [12]. Au contraire, une activité physique régulière semble avoir un effet protecteur en réduisant ce risque de 11 % (RR : 0,89 ; 95 % CI [0,82–0,96]) [13].

L'obésité est associée à un risque accru de plusieurs types de cancer, y compris cancer du pancréas [14]. Quelques études ont trouvé que l'obésité augmente l'incidence et la mortalité du cancer du pancréas [15,16]. Une étude réalisée par Li et al [17] a révélé qu'être en surpoids (indice de masse corporelle (IMC): 25,0 – 29,9 kg / m²) ou obèse (IMC \geq 30 kg / m²) au début de l'âge adulte est associé à un risque plus élevé de cancer du pancréas.

Dans notre étude l'obésité était présente chez quelques malades.

❖ Alcool

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

La consommation d'alcool est un facteur de risque prouvé de pancréatite chronique mais sa relation avec le risque d'adénocarcinome pancréatique reste très débattue : malgré de nombreuses études négatives, deux récentes méta-analyses suggèrent une association entre risque de cancer du pancréas et une consommation élevée d'alcool (RR : 1,22 ; IC 95 % : 1,12– 1,34), indépendamment de la consommation de tabac [18,19].

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

Dans notre étude, la consommation de l'alcool a été rapportée chez 5,05% des patients, de même que le tabac et la consommation de l'alcool étaient proprement liés à l'homme dans cette étude.

❖ Conditions et traitements médicaux La pancréatite chronique :

Dans la littérature, le risque de cancer du pancréas dans la pancréatite chronique, quelle qu'en soit la cause, est de 30% pour Lesur G et al et 40% selon The World Cancer Report (21).

Ceci peut probablement en raison de l'intensification des activités d'enquête dans cette période et / ou erreur de diagnostic initiale prenant la pancréatite pour cancer du pancréas.

Le risque du cancer du pancréas est augmenté de plus de 50 fois chez les personnes atteintes de pancréatite héréditaire. Cette maladie rare, différente des pancréatites communes, est caractérisée par le développement d'épisodes récurrents de pancréatite chronique grave commençant dès la jeunesse. La pancréatite héréditaire est due à une mutation affectant le gène du trypsinogène PRSS1 (22).

Dans notre série, nous n'avons trouvé ce facteur chez aucun cas.

Les calculs biliaires

Le risque du cancer du pancréas est 25% plus élevé chez les personnes atteintes de calculs biliaires (lithiase biliaire) versus personnes lithiasiques, une méta-analyse a montré que la lithiase biliaire et la pancréatite sont souvent associées. Le risque du cancer du pancréas ne peut être augmentées que peu de temps après le diagnostic des calculs biliaires, (probablement en raison de l'activité augmenté de l'enquête dans

cette période et / ou les calculs biliaires étant un symptôme précoce de cancer du pancréas). Le risque du cancer du pancréas est 23% plus élevé chez les personnes qui ont subi une cholécystectomie (22).

Les cholécystectomisés

Dans notre étude représentaient 4,52% de l'ensemble des cas étudiés et les malades de sexe féminin ayant eu une cholécystectomie représentaient 100% de l'ensemble de ces malades.

Diabète

L'association entre le diabète de type I et le diabète de type II et le risque de cancer du pancréas a été rapportée par de nombreuses études.

Certaines études ont attribué le diabète comme symptôme précoce du cancer pancréatique. Le diabète peut en effet précéder de quelques mois les premiers signes spécifiques et le diagnostic d'adénocarcinome (23).

Le diabète est un facteur de risque bien établi du cancer du pancréas. Stevens et al (24) ont effectué une méta-analyse qui a démontré que le risque du cancer du pancréas était deux fois plus élevé chez les patients atteints de diabète de type 1 que chez les patients non diabétiques (RR : 2,00, 95%CI :1.37–3.01). Une autre méta-analyse complète de 36 études a également démontré le risque accru de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2 (RC : 1,82 95 % IC : 1,66–1,89) (25).

La physiopathologie du diabète nouvellement diagnostiqué au cours du cancer du pancréas est mal connue, une des explications pourrait être la destruction de la glande par la tumeur, une autre hypothèse serait que le diabète pourrait être la conséquence de produit de sécrétion par la tumeur, la régression de diabète dans presque 60% des cas après chirurgie d'exérèse est en faveur de cette hypothèse (26)

. Le risque de cancer du pancréas est 58% plus élevé chez les femmes présentant un syndrome métabolique (caractérisé par la surcharge pondérale, obésité, l'utilisation d'insuline inefficace (résistance à l'insuline), le diabète et l'hypertension), par rapport à la population générale, le risque du cancer du pancréas n'augmente pas à l'association du diabète au syndrome métabolique chez le sexe masculin [22].

Dans notre étude le diabète était présent chez 20,05% des malades,.

Antécédent de cancer

Le risque du cancer du pancréas est plus élevé chez les personnes atteintes des tumeurs des voies aérodigestives, gynécologiques, urologique, ou d'autres cancers du sein, du testicule et de l'estomac. Cela peut refléter des facteurs de risque partagés avec le premier cancer (le tabac, les conditions génétiques), ou en relation avec le traitement du premier cancer (exemple de la radiothérapie, la chimiothérapie) (22).

Trois situations génétiques prédisposant ont été décrites dans la littérature :

Le cancer du pancréas familial : Il est défini par la présence d'au moins deux ou trois cas de cancer du pancréas chez les membres de la famille au premier ou au second degré. (27,28).

La pancréatite héréditaire : Ces patients ont un risque de cancer de 40 %, le cancer pouvant survenir 30 ans, voire plus après la pancréatite.

Et troisièmement ; certains syndromes associés au cancer du pancréas comme le syndrome de Peutz-Jeghers, et mélanome familial multiple atypique.

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

Infections

- Hépatite :

Le risque de cancer du pancréas est 20–60% plus élevé chez les personnes atteintes d'une infection chronique à l'hépatite B, contre les personnes hépatite B négatif. L'hépatite C peut également augmenter le risque du cancer du pancréas, mais la preuve reste incertaine (22). Notre étude n'a pas montré une association entre l'hépatite virale C ou l'hépatite virale B et le cancer du pancréas.

- Helicobacterpylori (H. pylori) :

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

La FOGD n'a pas été réalésée dans ce cadre pour nos patients.

❖ Les rayonnements ionisants

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

On estime que 2% des cancers du pancréas chez les hommes au Royaume–Uni, et de 4% chez les femmes, sont liés à la radiothérapie pour cancer (22).

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

❖ Les expositions professionnelles

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

L'exposition à certains pesticides, à des colorants et à des produits chimiques utilisés dans le raffinage du métal peuvent augmenter le risque de développer un cancer du pancréas (22).

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

B. Diagnostic clinique :

Le cancer du pancréas est souvent diagnostiqué à un stade avancé ou métastatique de la maladie. Le pancréas est un organe profond. De ce fait les tumeurs pancréatiques sont caractérisées par leur latence clinique. Actuellement, il n'existe aucun outil de dépistage efficace disponible qui peut être recommandé en dehors d'une population à haut risque, par exemple, les patients avec une hérédité du cancer du pancréas (29).

Les symptômes principaux sont au nombre de trois : la douleur (surtout épigastrique), la perte de poids et la choléstase (ictère et prurit) (29). Souvent, des nausées et des vomissements sont associés (30). Malheureusement, ces symptômes sont tardifs, dans l'évolution de la maladie. Les tumeurs intra-épithéliales [31] sont le plus souvent asymptomatiques. Les douleurs dorsales persistantes sont associées à une infiltration rétropéritonéale des plexus nerveux splanchniques, et signent l'incurabilité [32]. L'ictère est un signe précoce dans les cancers péri-ampulaires, expliquant en partie le meilleur pronostic de ces tumeurs [33].

L'apparition récente d'un diabète (6-68%), surtout sans anamnèse familiale l'apparition ou l'aggravation d'un diabète chez un homme de plus de 40 ans doit toujours faire évoquer un adénocarcinome du pancréas, tous les symptômes de mal digestion (33). Les épisodes de pancréatites aiguës ou chroniques peuvent aussi être un mode présentation d'une tumeur pancréatique (5% des cas) (31,33). Des thromboses veineuses paranéoplasiques dans le contexte d'un syndrome de Trousseau sont également évocatrices car l'adénocarcinome du pancréas favorise les

phénomènes thrombotiques, et doivent faire rechercher une origine néoplasique lorsque la cause de la thrombose n'est pas claire (30).

Parfois, on retrouve des troubles neuropsychiatriques d'apparition récente une dépression est souvent associée. Elle précède l'annonce du diagnostic et parfois est même le premier symptôme.

Le cancer pancréatique peut se révéler par des états fébriles d'origine indéterminée (31). Enfin en ce qui concerne les signes physiques, on peut retrouver une vésicule biliaire palpable associée à un ictère (signe de Courvoisier dans 25% des cas). De plus, des adénopathies palpables au niveau supra-claviculaire (ganglion de Virshow ou de Troisier) ou au niveau péri-ombilical (ganglion de Sœur Mary Joseph) peuvent être des signes de non résécabilité (33). Parfois, on retrouve une masse abdominale palpable, une splénomégalie ou de l'ascite (29).

Dans l'étude actuelle, on a trouvé que les symptômes qui ramenaient les patients à consulter sont multiples mais dominés par l'ictère (72,7%), les épigastralgies (48,45%) l'amaigrissement et la fièvre (44,1%). Ainsi tous les malades présentaient au moins trois parmi les quatre symptômes sus jacents. 30 % des patients ont été pris en charge dans un tableau urgent d'angiocholite.

Les autres symptômes sont plus rares : l'ascite, la douleur osseuse, la douleur de l'hypocondre droit, la constipation, la douleur abdominale, la cachexie, l'asthénie profonde, l'hématémèse, les mélénes, la douleur péri ombilicale, la stéatorrhée, le ballonnement abdominal, les brûlures mictionnelles, les lombalgies, la colique hépatique et les diarrhées..

Le cancer du pancréas est un cancer insidieux donc les patients au moment du diagnostique se présentent déjà à un état avancé, et d'après l'étude les patients

tardaient à consulter car en moyenne 3 mois s'écoulaient après l'apparition des premiers signes (intervalle allant de 7 jours jusqu'à 19 mois).

A l'examen clinique, 56,1% des patients avaient un état général altéré avec un OMS entre II et IV.

L'ictère était un signe rencontré chez 72,7% des patients de notre étude suivi par l'épigastralgie qui était présent chez 48,47%, l'ascite chez 5% des malades.

C. Biologie:

✓ Standard :

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

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

Les enzymes pancréatiques sont normales ou modérément élevées sauf en cas de pancréatite associée. Il peut exister une anémie, soit de type inflammatoire, soit par carence martiale en cas de l'envahissement duodénal. Une hyperglycémie est fréquente, Une hypercalcémie par lyse osseuse secondaire à des mécanismes paranéoplasiques peut se rencontrer ainsi que des sécrétions hormonales ectopiques notamment GH (Growth hormone) et ACTH (Adenocortitrophic hormone). (34.35.29) En cas de cancer corporéo-caudal, les examens biologiques le plus souvent non pathologiques n'ont aucune spécificité(35).

Dans notre série une cholestase biologique existait chez environ 87 % et le taux des transaminases était élevé chez 60,3 % des cas.

✓ Marqueurs tumoraux :

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

Chez les patients symptomatiques, il peut aider à confirmer le diagnostic et à prédire le pronostic et la récurrence après la résection(35).

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

L'antigène CA19-9 a une sensibilité limitée de 50 % à 75 % et une spécificité de 80 % à 85% ; il ne peut faire la distinction entre le cancer et la pancréatite chronique et éventuellement d'autres états pathologiques avec inflammation chronique(36).

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), est une protéine présente chez le fœtus et son expression augmente en cas de différenciation cellulaire (en particulier lors de certains cancers). L'ACE est élevé dans 60-70% des cas de cancers pancréatiques avec un taux sérique qui est supérieur à 2.5 ng/ml. Il n'a pas de valeur diagnostique car son dosage est en effet peu sensible et non spécifique, mais il présente un intérêt dans la surveillance(37)

La sensibilité de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est de 25 à 60% mais sa spécificité est très faible(38).

Dans notre série le dosage des marqueurs essentiellement le CA19-9 a été fait chez 70 % des, positif dans 86,7%. Il existe une corrélation entre l'importance de la tumeur et le taux de l'Ag CA 19-9. Ainsi, les chiffres sont élevés plus la tumeur est localement avancée et prédictif de cancers métastatiques. L'ACE a été demandé chez

presque tous malades, revenant élevé dans 36 cas (65,7 %). CA-125 a été demandé rarement.

D. Imagerie :

L'échographie est l'examen de première intention. Elle permet, en cas d'ictère, d'affirmer qu'il s'agit d'une cholestase extrahépatique en montrant une dilatation de la voie biliaire principale qui vient buter sur une masse hypoechogène pancréatique visible de manière inconstante. Elle n'est pas sensible pour les tumeurs pancréatiques de moins de 15mm. Elle visualise parfaitement les métastases hépatiques (29).

L'adénocarcinome pancréatique apparaît typiquement comme une masse hypoéchogène aux frontières mal délimitées, responsable de la dilatation des canaux biliaires et/ou pancréatiques. La sensibilité de l'échographie pour la détection du cancer du pancréas varie entre 50 et 90 % selon la taille et le siège de la tumeur, l'expérience de l'opérateur et les conditions d'examen (39).

Si l'échographie ne montre pas bien le pancréas (20 % des cas) ou ne permet pas de voir la tumeur, le diagnostic radiologique repose essentiellement sur le scanner spiralé avec injection ou l'écho-endoscopie (EE), mais surtout l'examen de référence dans le bilan d'extension. Le scanner spiralé doit être préféré en première intention à l'écho-endoscopie car il n'est pas invasif et permet de mieux explorer la totalité de l'abdomen (en particulier le foie) à la recherche de métastases d'une part, et l'envahissement artériel et veineux avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 80 à 91 % et de 89 à 100 % d'autre part (40). Sa sensibilité est de 90 % pour le diagnostic de cancer du pancréas.

Cependant, 20 % à 30 % des cancers du pancréas de diamètre inférieur ou égal à 20 mm sont méconnus par cet examen. Dans ce cas, une écho-endoscopie doit

alors être réalisée car sa sensibilité ($\geq 95\%$) est indépendante de la taille de la tumeur(41). Entre les mains d'opérateurs performants, la normalité d'une échographie permet d'éliminer de manière quasi certaine le diagnostic de cancer du pancréas. Sa précision diagnostique est élevée pour l'envahissement artériel et surtout veineux aussi bien que ganglionnaire. Elle détecte mieux l'envahissement de la veine porte que l'examen tomodensitométrique. Enfin, elle permet une biopsie échoguidée en remplaçant, dans cette indication, la ponction-biopsie réalisée par voie transcutanée sous examen tomodensitométrique. La rentabilité de la biopsie guidée sous échographie à l'aiguille fine s'est améliorée de façon importante ces dernières années.

L'angio-IRM avec séquence ultra-rapide, qui ne fait pas partie du bilan systématique de diagnostic, d'extension et d'opérabilité des malades atteints de cancer du pancréas, est une alternative au scanner spiralé (42).

L'intérêt de la scintigraphie au FDG (TEP scanner) n'est pour l'instant démontré ni dans le diagnostic initial ni dans le bilan de résecabilité mais surtout utilisé en cas de suspicion de récurrence après exérèse chirurgicale de la tumeur et pourrait, chez des patients sélectionnés, être utilisé pour faire le diagnostic différentiel entre cancer et pancréatite chronique (43). Sa sensibilité est insuffisante pour le diagnostic de carcinose péritonéale ou de petites métastases(44).

Dans notre étude, l'échographie a rarement diagnostiqué les tumeurs, mais surtout la TDM qui est réalisée chez tous les malades permettant dans 90% le diagnostic. Quelques y avait recours à l'IRM pour confirmer le diagnostic. Sinon l'échographie n'as pas été réalisée chez nos patients.

E. Traitement :

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

1. Traitement chirurgical :

a. A visée curative

. Selon les données de la littérature, le taux de résecabilité varie entre 10% et 25% selon les études et l'expérience de l'équipe chirurgicale (45).

a.1. Critères d'opérabilité et de résecabilité :

➤ Contre-indications opératoires

Elles sont de deux ordres : la présence de métastases viscérales (hépatiques, péritonéales ou pulmonaires), compte tenu de la durée de survie qui est de 3 à 6 mois, contre-indique la chirurgie (46) une tumeur dont on prévoit la non-résecabilité est également une contre-indication à la chirurgie étant donné l'alternative possible au traitement chirurgical de dérivation biliaire et/ou digestive qu'est la pose de prothèses biliaire et/ou duodénale en cas de nécessité. Une prévision de mortalité élevée du fait de comorbidités et un âge physiologique avancé sont des contre-indications à la chirurgie. Le bon sens prime. Pour les malades correctement sélectionnés, la mortalité n'est pas différente chez les malades de moins et de plus de 70 ans. En revanche, chez les malades non sélectionnés, la mortalité est très

supérieure après 70 ans (16,6 %) par comparaison à un âge inférieur à 60 ans (6,1 %) (47).

➤ Bilan de résécabilité :

– Locorégional : Une infiltration postérieure (lame rétro portale, adventice aortique) qui est parfois possible de suspecter cliniquement lorsque les douleurs sont strictement dorsales ou abdominales avec des irradiations dorsales ne permet pas une exérèse curative (48).

– Vasculaire :

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

❖ Veineux : Suggèrent la non-résécabilité de la tumeur un envahissement de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte sur plus de 2 cm de manière circonférentielle, un thrombus intraveineux ou une invasion du mésocôlon transverse. En revanche, lorsque l'envahissement est moins important et lorsqu'il n'existe pas de circulation collatérale, la chirurgie est possible avec reconstitution veineuse. Dans les cas de cancer du pancréas ayant une résécabilité limite, celle-ci doit être réévaluée après traitement néo adjuvant.

– Ganglionnaire : L'envahissement des ganglions à distance de la tumeur (coéliquae, mésentérique supérieur, hépatique) est une contre indication à

l'exérèse chirurgicale. La résection est possible lorsque les ganglions envahis sont dans le champ de résection de la tumeur. La difficulté est d'ordre sémiologique : distinguer avec certitude des ganglions inflammatoires et tumoraux.

- Coelioscopique : Lorsqu'une intervention à visée curative est décidée, le chirurgien peut faire précéder la laparotomie par une cœlioscopie, qui permet de déceler les métastases difficiles à visualiser par les autres examens d'imagerie et en particulier les petits nodules de carcinose péritonéale. Cet examen a l'avantage d'éviter une laparotomie inutile. Il établit de manière supplémentaire le diagnostic de non-résécabilité dans 10 % à 13 % des cas.
- Examen histologique de la pièce de résection : Le compte-rendu anatomopathologique doit être standardisé. Le nombre de ganglions examinés doit être ≥ 10 . L'étude des marges de résection est essentielle. Lorsque les marges de résection ne sont pas envahies, la résection est classée R0, et R1 lorsqu'elles sont envahies. Les marges étudiées sont les marges cholédociennes, gastriques et la tranche de section pancréatique. Si celle-ci est envahie à l'examen anatomopathologique extemporané, il faut recouper afin d'étendre la pancréatectomie jusqu'à ce que la marge soit non envahie.

L'envahissement de la marge pancréatique postérieure à laquelle s'ajoutent les marges vasculaires rétro veineuse et rétro artérielle doit également être précisé car il s'agit d'un facteur pronostique indépendant de survie et de récidence (29).

La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) : ou Intervention de Whipple décrite la 1ère fois en 1935 est l'intervention de base dans le cancer du pancréas céphalique (49). Il s'agit d'une pancréatectomie droite avec section de l'isthme pancréatique en avant de l'axe mésentérique, résection gastrique distale, du pylore,

du duodénum, de l'angle duodénojéjunal, de la vésicule biliaire et de la partie basse de la voie biliaire principale. Le rétablissement de la continuité est assuré par une anse jéjunale montée qui reconstitue la continuité biliaire, gastrique et pancréatique (anse en Y) (50) figure

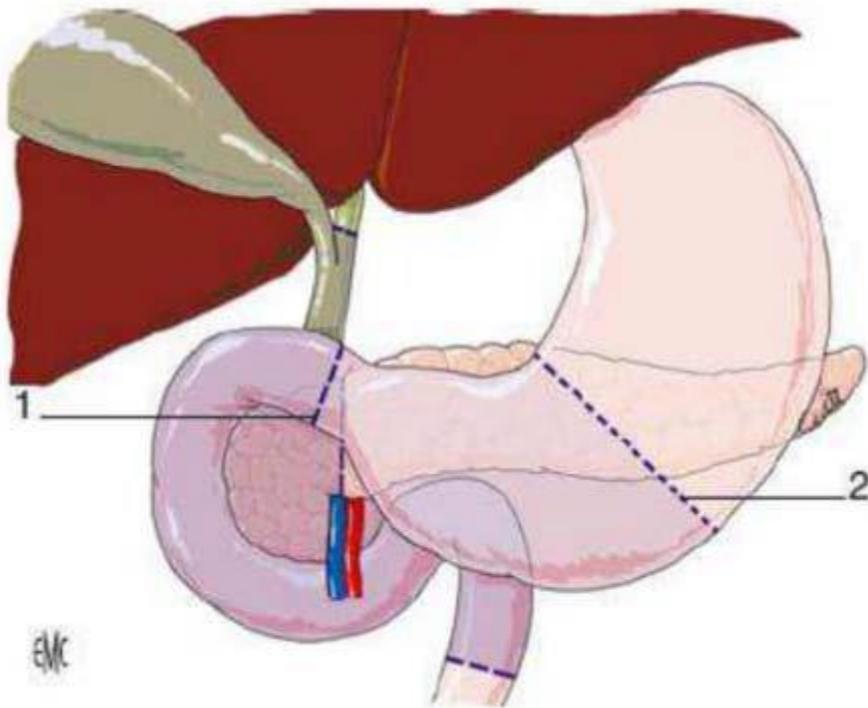


Figure 6 : duodéno pancréatectomie céphalique : limites de résection en cas de conservation antropylorique (1) et en cas d'antrectomie (2).

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

L'étude des marges classiques, pancréatique distale, biliaire et gastrique ou duodénale, ne suffit pas, et il est actuellement recommandé d'étudier la « marge rétropéritonéale » (MRP) qui représente la lame tissulaire pancréatique qui se termine au bord droit et à la face postérieure de l'AMS (51), cette marge doit être marquée à

l'encre de Chine sur la pièce d'exérèse (52) et ne peut être étudiée que si le pancréas « rétro vasculaire » est réséqué en totalité.

L'examen de la MRP dans les séries récentes a révélé qu'elle était envahie dans 30 à 50 % des cas (35,54), cet envahissement divise la durée moyenne de survie par deux (10,6 contre 22,7 mois lorsque cette marge de résection est saine) (55). Les difficultés techniques de résection de la MRP ont entraîné un changement des techniques de résection pancréatique, et le concept d'abord premier de l'AMS est apparu.

De très nombreux procédés ont été décrits pour rétablir la continuité digestive. Le plus commun est celui de Child (1943) où sont successivement remis en circuit sur l'anse jéjunale, le pancréas, la voie biliaire et l'estomac (38). Figure

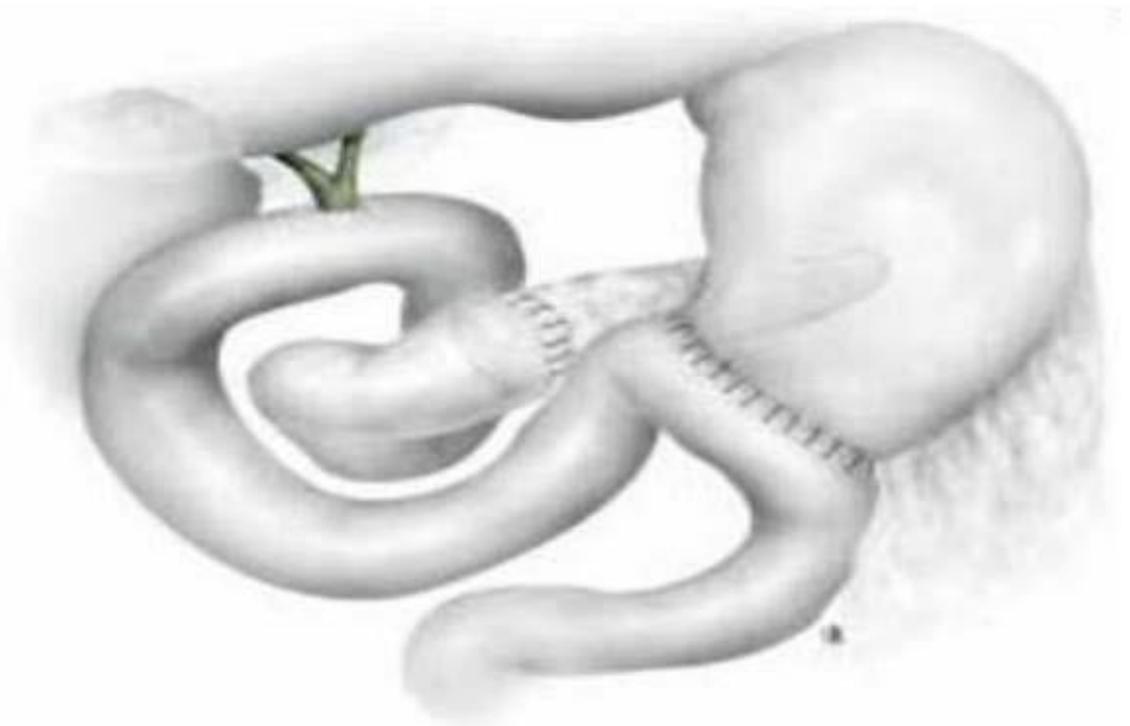


Figure 7 : montage de CHILD.

Dans notre série 10,89% opérés dans 35% étaient non résécables ayant nécessités un traitement palliatif ou abstention.

Curage ganglionnaire :

Le curage standard de la DPC emporte les ganglions juxta pancréatiques, alors que le curage extensif comprend les ganglions hépatiques, cœliaques, mésentériques supérieurs et pancréatiques. En 1999, Yeo et al ont comparé deux groupes de malades (57), les uns ont bénéficié d'un curage standard, les autres d'un curage extensif, cette étude semble indiquer que la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu n'augmente pas la morbidité et la mortalité opératoires ni n'améliore la survie. Une méta-analyse récente de Michalski et al. (58) a confirmé l'absence de différence en matière de survie entre les deux techniques, avec une augmentation de la morbidité dans le groupe ayant bénéficié d'un curage étendu. Dans un essai italien (59), la survie des malades qui avaient des métastases ganglionnaires était meilleure après DPC étendu qu'après DPC standard.

Tous les malades traités par chirurgie radicale ont eu un curage ganglionnaire, dont la majeure partie des cas était un curage standard.

b. A visée palliative

Elles sont réservées aux patients ayant une tumeur non résécable de la tête du pancréas. Elles sont ainsi destinées à supprimer la rétention biliaire et l'obstruction éventuelle du deuxième duodénum par la tumeur (50).

Les interventions sont de type dérivations biliaires, digestives ou doubles dérivations, sont au moins d moins pratiquées et cédant la place au traitement endoscopique par des prothèses biliaires et duodénales.

Dans notre étude 19.51% des patients ont reçu une chirurgie palliative : dérivation bilio digestive .Alors que la plupart des séries rapportent un taux de 60% à 70% de chirurgie palliative à base surtout de double dérivations bilio-digestives (60).

2. Le traitement endoscopique :

Dans notre étude, le pourcentage des malades recevant un drainage biliaire pour le traitement d'un ictère cholestatique était de 65% du total des patients. Ils ont eu recours à la mise en place de prothèses métalliques dont l'avantage est de réduire le risque de ré-obstruction par rapport aux prothèses plastiques (61).

Le traitement endoscopique de la sténose duodénale était réservé aux patients présentant une sténose duodénale et qui sont inopérables, intervention pratiquées chez 5% de malades.

3. La chimiothérapie/ La radiothérapie

a. Traitement adjuvant :

Tous nos malades opérés, à l'exception des malades décédés en postopératoire, ont reçu un traitement adjuvant à base de gemcitabine qui est le standard depuis la publication des résultats de l'essai ESPAC-3 (62).

Actuellement, depuis juin 2016, il y'a un nouveau standard qui est l'association de la gemcitabine à la capécitabine pendant 6 mois avec une augmentation de la survie globale de 12 % à 5 ans par rapport à la gemcitabine seule (63,64).

b. Traitement néo adjuvant :

Le traitement néo adjuvant à base de gemcitabine est utilisé dans le but de rendre résécable les tumeurs borderline. L'association d'une RCT à une chimiothérapie d'induction à base de gemcitabine a été faite avant la publication des résultats LAP 07 qui n'ont pas mis de bénéfice à cette association ni en SG ni en SSP (65,66).

Aucun de nos malades n'as reçu de traitement néo adjuvant.

c. Traitement palliatif :

40% de nos patients ayant des tumeurs non résecables ont reçu une chimiothérapie palliative de première ligne à base de gemcitabine pour la plupart. Le FOLFORINOX, le standard depuis la publication des résultats de l'essai français PRODIGE 4/ ACCORD 11 en 2010 (67), n'a été utilisé que chez les jeunes patients, en bon état général avec une fonction hépatique normale.

d-Radiothérapie :

Elle est utilisée dans plusieurs situations incluant les patients qui ont subi une intervention chirurgicale mais qui présentent un risque élevé de récurrence (résection de type R1). Elle permet d'accéder à l'intervention chirurgicale d'une tumeur à la limite de la résecabilité, de maladie localement avancée ou pour soulager la douleur au stade métastatique (68)

En général, associée à une chimiothérapie(RCC), est bénéfique car elle améliore les effets du rayonnement. En outre, les doses utilisées sont plus faibles qu'en monothérapie(69)

Quelques cas dont la résection était R1 ont reçu une RCC en adjuvant à la chirurgie.

e. Les complications de la DPC

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

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

❖ **Gastroparésie :**

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

Trois grades ont été retenus prenant en compte l'impact clinique et la prise en charge postopératoire (70):

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

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

❖ **La fistule pancréatique :**

La fistule pancréatique (FP) représente la deuxième principale complication de cette chirurgie pancréatique. Son incidence varie entre 5 et 30% des patients opérés (71) Elle reste liée à un taux de mortalité élevé.

En 2005, l'ISGPF (the International Study Group on PancreaticFistula) a défini la fistule pancréatique comme une fuite de liquide par l'intermédiaire d'un drain, placé en per-opératoire ou inséré en postopératoire, à partir du 3ème jour postopératoire avec un taux d'amylase trois fois celui de la limite supérieure du taux sérique normal, indépendamment de son volume ou de son débit (72, 73).

Le seul facteur prédictif précoce indépendant de FP grave retrouvé était un rapport entre la lipase dans le liquide de drainage et la lipasémie au premier jour postopératoire (RL1) supérieur à 10,6 avec un odds ratio de 10,22 [(2,06–63,38) ; $p = 0,0042$]. La sensibilité de ce seuil dans la détection des FP graves était de 91% également lipasémie préopératoire normale était un facteur de risque indépendant, simple et objectif de FP après DPC. L'adjonction de la lipasémie préopératoire au « FistulaRisk Score » augmentait significativement sa performance, et permettait donc une évaluation plus précise des risques opératoires et l'adaptation des stratégies thérapeutiques.(74)

Dans notre étude le dosage de la lipasémie n'est pas systématique dans le drain à j5. 20.31% de nos patients opérés ont présenté ce type de complications qui a bien évolué sous traitement médical.

❖ Hémorragie :

L'hémorragie post-pancréatectomie (HPP) est une complication qui survient rarement après la DPC (1% à 8% des patients opérés), mais elle reste la complication la plus létale. Son taux de mortalité varie de 11% à 38% (75)

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

Un étude faite entre 2009 à 2015, 978 pancréatectomies ont été effectuées dans 4 centres. Parmi les 9 % qui ont présenté une hémorragie tardive (après 24 h) 63 % (n 55) ont été traités par radiologie interventionnelle. Vingt ont bénéficié de la pose d'un stent (16 dans l'artère hépatique, 3 dans le tronc cœliaque et un dans l'artère mésentérique supérieure) (74)

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

- La surveillance étroite du patient, le diagnostic précoce et la prise en charge des complications postopératoires (infections, fistules pancréatiques ou biliaires...).
- La recherche de l'origine d'un saignement sentinelle en réalisant des investigations complémentaires, comportant un examen tomodensitométrique avec injection avec ou sans endoscopie, puis sa prise en charge. (76, 77, 78).
- Le traitement d'un pseudo-anévrisme par l'angiographie interventionnelle. (79, 80)
- L'amélioration des techniques chirurgicales. (81, 82)

Dans notre série, l'hémorragie est survenue dans 6 cas dont un était repris.

❖ **Complication septique :**

Comme toute autre chirurgie abdominale, la DPC peut être suivie de complications septiques. Le risque de survenue de ces complications peut atteindre 14 à 35% (83,84) .On distingue les abcès intra-abdominaux et les infections de la plaie chirurgicale.

Le diagnostic de l'abcès repose sur une TDM, indiquée après la constatation de signes infectieux chez le patient, suivie d'une ponction de la collection. La présentation tomodensitométrique des abcès après DPC n'est pas différente de celle des abcès intra-abdominaux d'autre étiologie. Typiquement il s'agit d'une lésion hypodense, souvent hétérogène, à contenu hydro-aérique, parfois réhaussée en périphérie par l'injection de produit de contraste iodé. Là encore, il est souvent difficile de différencier ces collections abcédées des collections liquidiennes transitoires non infectées. La ponction guidée par l'imagerie (échographie ou TDM), souvent associée à un drainage à visée thérapeutique, est déterminante.(85) Après ce

drainage, l'administration d'antibiotiques permet de traiter la plupart des abcès de manière efficace. Une reprise chirurgicale s'avère rarement nécessaire.

L'infection de la plaie chirurgicale ou site opératoire n'est pas non plus rare. Elle est favorisée par l'obésité (86) et les fautes d'asepsie. Sa prévention repose sur un ensemble de soins per-opératoires (87).

Aucun de nos patients n'a présenté cette complication

❖ L'angiocholite postopératoire

Dans la période postopératoire précoce, une angiocholite complique 5 % à 10 % des DPC. (88) Le diagnostic d'angiocholite dans les jours qui suivent une DPC n'est pas aisé étant donné les difficultés à interpréter le bilan biologique hépatique et à identifier l'origine d'une bactériémie. L'angiocholite est souvent liée à une sténose précoce de l'anastomose bilio-digestive, liée aux phénomènes inflammatoires et cicatricielles postopératoires ou à un problème technique qui peut être corrigé par une ré-intervention ou par dilatation du canal biliaire par voie endoscopique ou percutanée. (89).

Dans notre série n'y avait pas de cas d'angiocholite postopératoire.

F. Survie :

Le pronostic du cancer du pancréas est mauvais, la survie à 5 ans est inférieure 3,5 % et celle des patients réséqués est inférieure à 20 % (31). Alors que la médiane de survie des patients qui n'ont pas été réséqués est seulement de 4 mois (89). Ces données de la littérature concordent avec les résultats de notre série. En effet, Le taux de survie à un an dans notre étude était de 15.7% et à 2 ans de 10.52 % avec une médiane de survie de 9 mois (tumeurs résécables = 14 mois).

CONCLUSION

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

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

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

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

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

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

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

Nous avons trouvé également que l'examen radiologique de première intention était l'échographie abdominale qui est souvent capable de suspecter le diagnostic du cancer du pancréas. Le scanner était de grand apport pour nous informer sur l'envahissement locorégional et à distance. On avait recours à l'écho endoscopie et l'angio- scan dans seulement 6.33% des cas quand le couple échographie/ TDM n'étaient pas suffisants.

Le diagnostic du cancer du pancréas est un diagnostic histologique sur des biopsies ou sur une pièce de résection chirurgicale. L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent (plus de 96.5% des cas). L'étude a révélé également que les tumeurs du pancréas diagnostiquées sont en majeure partie des tumeurs stade III- IV (76%) ce qui rend la prise en charge thérapeutique de plus en plus délicate.

Le traitement du cancer pancréatique était basé sur la chirurgie qui représentait le pilier du traitement radicale, le type de résection variait en fonction de la

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

La chimiothérapie (seule ou en association à la radiothérapie) représente un relai thérapeutique incontournable et un complément élémentaire, utilisé en adjuvant suite à la chirurgie pour les tumeurs résécables. La Gemcitabine représente le traitement de choix soit en monothérapie soit en association avec d'autres agents.

En situation palliative, La Gemcitabine seule ou en association à d'autres agents était le traitement de référence en première ligne. En cas de chimiothérapie de deuxième ligne, l'association : Acide folinique avec le 5 Flurouracile et l'Oxaliplatine était le traitement de référence.

En parallèle aux traitements de fond, on avait recours aux soins de support qui présentent un pilier dans le traitement médical du cancer De la tête du pancréas.

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

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

RESUME

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

L'objectif de ce travail est de décrire et analyser le profil épidémiologique, clinique et la prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes pancréatiques céphaliques ainsi que de rapporter l'expérience du CHU Hassan II Fès à travers une étude rétrospective étalée sur une période de 08ans, allant de Janvier 2012 au Décembre 2018.

Notre série a comporté cent soixantes-dix huit (78) malades dont la moyenne d'âge est de 65,8.74 ans avec un sexe ratio H/ F = 1.30. Les principaux facteurs de risque retenus dans notre étude étaient le diabète et le tabac. Les principaux motifs de consultation étaient l'altération de l'état général, les épigastalgies et l'ictère. L'examen clinique objectivait généralement une douleur à la palpation, ascite, hépatomégalie et masse abdominale. Les signes biologiques sont souvent non spécifiques en dehors d'une choléstase biologique en cas de cancer céphalique. Le CA 19- 9 paraissait un facteur sensible du cancer du pancréas. L'échographie et la TDM abdominales permettaient de suspecter le diagnostic dans 92,9% des cas. 96,5% des cancers du pancréas étaient des adénocarcinomes. Le stade III-IV représentait 76,3% des stades. Les tumeurs résécables soit d'emblée (10.5% des cas) ont bénéficié

d'un traitement chirurgical à visée curative qui consistait dans 20.4% des cas en une duodéno pancréatectomie céphalique.

Concernant les patients ayant des tumeurs non résécables ou métastatiques, ils ont reçu une chimiothérapie palliative de première ligne à base généralement de gemcitabine associée à une dérivation bilio-digestive chirurgicale ou endoscopique en cas de sténose biliaire et / ou duodénale symptomatique.

La médiane de survie de tous nos patients ne dépassait pas 09 mois et celle des patients à tumeurs non résécables arrivait seulement à 4 mois alors que les patients présentant des tumeurs résécables ayant bénéficié d'un traitement accouplant le traitement chirurgical, une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie concomitante avaient une médiane de survie de 14 mois.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. l'Institut national du Cancer (InCA), France Publié le 20/03/2017
- [2]. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (10/2016) 97, 565—573
- [3]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394– 424.
- [4]. Registre des cancers de Rabat 2005 édition 2009.
- [5]. REGISTRE DES CANCERS de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 – 2012
- [6]. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett* 2016; 381: 269–277 [PMID: 27461582 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.022]
- [7]. Wood HE, Gupta S, Kang JY, Quinn MJ, Maxwell JD, Mudan S, Majeed A. Pancreatic cancer in England and Wales 1975–2000: patterns and trends in incidence, survival and mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1205–1214 [PMID: 16611282 DOI: 10.1111/j.1365–2036.2006.02860.x]
- [8]. Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5–years survivors. *J Am Coll Surg* 2004;198:722–31.
- [9]. Drouillard, A., Manfredi, S., Lepage, C., & Bouvier, A.–M. (2018). Épidémiologie du cancer du pancréas. *Bulletin Du Cancer*, 105(1), 63–69.

- [10]. Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, Coit DG, Fong Y, Chung S, et al. Pancreatic adenocarcinoma: the actual 5-year survivors. *J Gastrointest Surg* 2008;12:701–6.
- [11]. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159–75.
- [12]. INCa . Les traitements du cancer du pancréas, collection Guides patients Cancer info, INCa, décembre 2012
- [13]. Cancer info comment se déroule la chimiothérapie [http://www.ecancer.fr/cancer info/les-cancers/cancer-du pancréas/ chimiothérapie/comment-se déroule la-chimiothérapie-en pratique](http://www.ecancer.fr/cancer-info/les-cancers/cancer-du-pancreas/chimiotherapie/comment-se-deroule-la-chimiotherapie-en-pratique)
- [14]. I.Sielezneff. Faculté de médecine de Marseille : [http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite etudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Item155/Item155.htm](http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite-etudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Item155/Item155.htm).
- [15]. Thierry ANDRE. Le cancer du pancréas en questions 4ème édition : 2014.
- [16]. Heinrich S, Schafer M, Gorres G. Traitement néoadjuvant du cancer du pancréas. 2002;60:1009–13.
- [17]. Tumeur maligne affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – cancer du pancréas – novembre 2010 ALD 30.
- [18]. Behrens G, Jochem C, Schmid D, Keimling M, Ricci C, Leitzmann MF. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2015;30 (4):279–98.

- [19]. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer* 2010;126 (6):1474-86.
- [20]. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine* 2015; 2: 1996-2002 [PMID: 26844279 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023].
- [21]. OMS WORLD CANCER REPORT 2003.
- [22]. Sgouros J, Maraveyas A. Excess premature (3-month) mortality in advanced pancreatic cancer could be related to fatal vascular thromboembolic events. A hypothesis based on a systematic review of phase III chemotherapy studies in advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol* 2008;47:337-46.
- [23]. A.-C. Lefebvre et al, Pancreatic cancer: Incidence, treatment and survival trends -1175 cases in Calvados (France) from 1978 to 2002, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009;33:1045-1051.
- [24]. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96: 507-509 [PMID: 17224924 DOI: 10.1038/ sj.bjc.6603571].
- [25]. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076-2083 .

- [26]. Pannala R, Leirness JB, BamletWR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134:981–7.
- [27]. Grocock Cj, Vitone IJ, Neoptolemos JP, Raraty MG, Greenhalf W. Familial pancreatic cancer. A review and latest advances. *Adv Med Sci* 2007;52:37–49.
- [28]. Brentnall TA. Bronner MP. Byrd DR, Haggit RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment on pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1999;131:247–55.
- [29]. Buffet C. Cancer du pancréas exocrine : clinique, bilan diagnostique et préthérapeutique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7–106–A–12,2009.
- [30]. Mitry E, Taleb–Fayad R, Deschamps A, Mansencal N, Lepère C, Declety G, et al. Risk of venous thrombosis in patients with pancreatic adenocarcinoma. *GastroenterolClinBiol* 2007;31:1139–42.
- [31]. Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Haller DG, Morris JB, Williams NN, et al. Long-term survival after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma *Am J Gastroenterol* 2001;96:2609–15.
- [32]. KhoranaAA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *LancetOncol* 2004;5:655–63.
- [33]. Ogren M, Bergqvist D, Wåhlander K, Eriksson H, Sternby NH. Trousseau's Syndrome – what is the evidence? A population-based autopsy study. *ThrombHaemost* 2006;95:541–5.

- [34]. Billami W, Benbouziane C.
Cancer du Pancréas. Thèse en médecine, 2015. Faculté de médecine, Tlemcen.
- [35]. National Comprehensive Cancer Network.
NCCN clinical practice guideline in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2014.
- [36]. 74. Safi F, Roscher R, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer HP, Beger HG. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas*. 1987;2(4):398-403
- [37]. Achour N.
Cancer du pancréas exocrine. Thèse en médecine n° 51, 2007. Faculté de médecine, Fès.
- [38]. Mr PIERRE SINALE SODIO CANCER DE LA TETE DU PANCREAS :
PRISE EN CHARGE EN MILIEU CHIRURGICAL HOSPITALIER A BAMAKO
- [39]. E. Frampas, A. David, N. Regenet, Y. Touchefeu, J. Meyer, O. Morla .
Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment *Diagnostic and Interventional Imaging*, Volume 97, Issue 12, December 2016, Pages 1207-1223
- [40]. Zins M.
Adénocarcinome du pancréas, bilan d'extension. In: *Traité de pancréatologie clinique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2005. p. 168-77.

- [41]. Tamm EP, Bhosale PR, Lee JH. Pancreatic ductal adenocarcinoma: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *SeminUltrasound CT MR* 2007;28:330–8.
- [42]. Zins M. Adénocarcinome du pancréas, bilan d’extension. In: *Traité de Pancréatologie clinique*. Paris: Médecine–Sciences Flammarion; 2005. p. 168–77.
- [43]. Katz MH, Savides TJ, Moossa AR, Bouvet M. An evidence–based approach to the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Pancreatol*2005;5:576–90.
- [44]. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995;221:721–31.
- [45]. Achour N. Cancer du pancréas exocrine. Thèse en médecine n° 51, 2007. Faculté de médecine, Fès.
- [46]. Société nationale française de gastroentérologie. Cancer du pancréas exocrine : recommandations. Thésaurus – cancérologie. <http://www.snfge.org>.
- [47]. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222:638–45.
- [48]. Barthet M, Moutardier V, Marciano S. Adenocarcinomas of the pancreas: how best to evaluate resectability? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:216–21.

- [49]. Whipple AO, Parson WB, Mullins CR.
Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935 ; 102 :
763–79.
- [50]. Y. Bouhnik, P. Valleur.
Cancer du pancréas exocrine. In Raymond Jian, Robert Modigliani,.....,
Hépatogastroentérologie. Paris : Ellipses, 2001 : 360–372.
- [51]. Richelme H, Michetti C, Birtwisle Y, et al (1986)
Section of the right retropancreatic pedicle during
duodenopancreatectomy of the head. Technical modality. *Ann Chir*
40:401–4
- [52]. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (2002)
Cancer Staging Manual. 6th ed Springer Verlag, Berlin, 157–64
- [53]. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al (1993)
Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications
for radiation therapy. *Ann Surg* 217:144–8
- [54]. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al (1995)
Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201
patients. *Ann Surg* 221:721–31
- [55]. Luttges J, Vogel I, Menke M, et al (1998)
The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important
factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal
adenocarcinoma.
- [56]. Le cancer du pancréas en questions ©
Fondation A.R.C.A.D –Aide et Recherche en Cancérologie Digestive.

- [57]. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al (1999)
Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. *Ann Surg* 229:613-24
- [58]. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al (2007)
Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 94:265-73
- [59]. Pedrazzoli S, Dicarlo V, Dionigi R, et al (1998)
Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. A multicenter, prospective, randomised study. *Ann Surg* 228:508-17
- [60]. Geboes K, Geboes KP, Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2001; 15: 1-14.
- [61]. <http://www.atc.org.tn/fichiers/KPANCREAS.PDF>. Consulté le: 15/06/2016. [13]<http://www.pubcan.org/cancer/3813/ductal-adenocarcinoma/macroscopy>. Consulté le: 16/06/2016.
- [62]. Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD et al. ESPAC-3(v2): a multicenter, international, openlabel, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *ASCO* 2009: abstr. LBA4505.

- [63]. Conférence de presse. Chemotherapy Combination With Capecitabine Extends Survival After Pancreatic Cancer Surgery. Asco. 3 juin 2016.
- [64]. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. ASCO session orale 6 juin 2016. Résumé LBA4006.
- [65]. Krishnan S, Rana V, Janjan NA et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110(1):47-55.
- [66]. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J et al. Randomized multicenter phase III study in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas:gemcitabine with or without chemoradiotherapy and with or without erlotinib – LAP 07 study. ASCO® 2013: abstr. e14619.
- [67]. Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffit D, Berger H, Lacaine F, Link K et al. ESPAC-1: a european, randomized study to assess the roles of adjuvant chemotherapy(5-FU+ folinic Acid) and adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. *Lancet* 2001 ;358 :1576- 85.
- [68]. Gallocher, Olivier et Bachaud, Jean- Marc.
Place de la radiothérapie dans la prise en charge palliative des patients cancéreux. *Medecine palliative*, 2003, vol. 2, no 6, p. 307- 319.

- [69]. Pancreatic Cancer – Treatment Options [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.net>.
- [70]. 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.
- [71]. Pratt W, Callery M, Vollmer C. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg* 2008, 32:419–428.
- [72]. T. Hackert, J. Werner, M-W. Buchler. Postoperative pancreatic fistula. *The Surgeon* 2011; 211–217.
- [73]. Bassi C, Dervenis C, Butturini G et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138:8–13.
- [74]. Communications orales / Journal de Chirurgie – Vol. 153 – Hors-série 1 – Septembre 2016 – A9–A36
- [75]. Kimura W. Surgical anatomy of the pancreas for limited resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 473–9.
- [76]. Koukoutsis I, Bellagamba R. et al. Haemorrhage following Pancreaticoduodenectomy: Risk Factors and the Importance of Sentinel Bleed. *Dig Surg* 2006; 23:224–228.
- [77]. G. Rajarathinam, D.G. Kannan, V. Vimalraj, A. Amudhan et al. Post pancreaticoduodenectomy haemorrhage: outcome prediction based on new ISGPS Clinical severity grading. *HPB*, October 2008, Vol 10, p 363–370.

- [78]. O.Turrini, V. Moutardier, J. Guiramand, et al. Hemorrhage after duodenopancreatectomy : Impact of neoadjuvantradiochemotherapy and experience with sentinel bleeding. *World J Surg* 2005, Vol 29, p 212–216.
- [79]. Didier Roulin, Yannick Cerantola, Nicolas Demartines, Markus Schäfer. Systematic Review of Delayed Postoperative Hemorrhage after Pancreatic Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, June 2011, Vol 15, p 1055–1062.
- [80]. Atsuyuki Maeda, Tomoki Ebata, Hideyuki Kanemoto, Kazuya Matsunaga et al. Omental Flap in Pancreaticoduodenectomy for Protection of Splanchnic Vessels. *World Journal of Surgery*, September 2005, Volume 29, Issue 9, pp 1122–1126.
- [81]. Lacaine F, Sauvanet A. *Chirurgie du pancréas et de la rate, Techniques chirurgicales –Appareil digestif*. EMC 2009.
- [82]. S.H. Choi, H.J Moon, J.S Heo, J.W Joh, Y. Il Kim. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. Vol 199, August 2004, P 186–191.
- [83]. De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;244:931–937.
- [84]. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg*.2000;232:786–795.

- [85]. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Pancreaticoduodenectomy: role of interventional radiologists in managing patients and complications. *J GastrointestSurg* 2003;7:209–19.
- [86]. Michael G. House, Yuman Fong, Dean J. Arnaoutakis, Rohit Sharma et al. Preoperative Predictors for Complications after Pancreaticoduodenectomy: Impact of BMI and Body Fat Distribution. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. February 2008, Volume 12, Issue 2, pp 270–278.
- [87]. Harish Lavu, Matthew J. Klinge, Leonard J. Nowcid, Herbert E. Cohn et al. Perioperative Surgical Care Bundle Reduces Pancreaticoduodenectomy Wound Infections. *Journal of Surgical Research*. Volume 174, Issue 2, 15 May 2012, Pages 215–221.
- [88]. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s : pathology, complications and outcomes. *Ann Surg* 1997 ; 226 : 248–260.
- [89]. Schumacher B, Othman T, Jansen M, et al. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic therapy (PTT) in patients with definite benign anastomotic strictures after hepaticojejunostomy. *Endoscopy*. 2001 May;33(5):409–15.