

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



**Prise en charge du cancer de la tête du pancréas exocrine
au service de chirurgie viscérale CHU Hassan II de Fès
(A propos de 101 cas)**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur EL HAOUDI KHALID
Né le 10 Mars 1981 à Méknès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : CHIRURGIE GENERALE**

**Sous la direction de :
Professeur AIT LAALIM SAID**

Mai 2014

REMERCIEMENTS

A mon maitre

Mr Le Professeur KHALID AIT TALEB

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

A mon maitre

Mr Le Professeur KHALID MAZAZ

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maitre, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A mes maitres

Mme Le Professeur IMANE TOUGHRAI

MR Le Professeur SAID AIT LAALIM

MR le Professeur KARIM IBN MAJDOUB

Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source d'admiration et de profond respect.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

A nos maitres

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.

Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	8
I- INTRODUCTION.....	9
II- MATERIELS ET METHODES.....	11
III- RESULTATS	12
1- Données épidémiologie	12
2- Facteurs de risque	12
3- Anatomopathologie	14
4- Clinique.....	15
5- Bilan para clinique	16
6- Traitement.....	19
7- Complications	22
IV- DISCUSSION	23
1- Rappel anatomopathologique	23
2- Epidémiologie.....	24
3- Diagnostic clinique	29
4- Diagnostic para clinique	31
5- Prise en charge thérapeutique.....	40
6- Pronostic et survie	50
V- CONCLUSION	52
VI- RESUME	53
VII- BIBLIOGRAPHIE.....	54

ABREVIATIONS

ACE :	Antigène carcino-embryonnaire
AEG :	altération de l'état général
CPRE :	Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
DPC :	duodéno-pancréatectomie céphalique
DPT :	duodéno-pancréatectomie totale
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EVA:	échelle visuelle analogique
FFCD :	Fédération francophone de cancérologie digestive
GERCOR :	Groupe coopérateur multidisciplinaire en Oncologie
GITSG :	Castro Intestinal Sud Group
IRM :	imagerie par résonance magnétique
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
RCC :	Radio-chimiothérapie concomitante
SG :	survie globale
TDM:	tomodensitométrie
5 Fu:	5 Fluor-uracil 2

I-INTRODUCTION :

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

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

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

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

Dans l'Union Européenne, environ 68 000 nouveaux cas de cancer du pancréas sont diagnostiqués chaque année (2).

A Rabat, il est également très fréquent et se place au troisième rang des cancers digestifs chez les deux sexes (3).

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

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

Le scanner spiralé doit être préféré à l'écho-endoscopie car il n'est pas invasif et c'est l'examen de choix pour le diagnostic ainsi que pour le bilan d'extension.

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

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

La résection chirurgicale est le seul traitement à visée curative mais n'est possible que chez 20% de malades.

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

La chimiothérapie adjuvante est recommandée.

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

Le but de notre travail est de :

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

II - MATERIEL ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur 101 patients

pris en charge au service de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès depuis Janvier 2010 jusqu'à Novembre 2013.

L'objectif de ce travail à travers cette série de 101 cas de malade est de faire une évaluation épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutive du cancer du pancréas dans le service de chirurgie viscérale du CHU Hassan II de Fès.

Le matériel s'est basé sur :

- Le registre des malades entrants des deux services de chirurgie viscérale A et B et celui du service d'oncologie médicale.
- Hosix
- L'exploitation des dossiers des malades.
- L'appel téléphonique des patients.

Les résultats sont exprimés en nombre, moyenne, extrême et en pourcentage.

III - RESULTATS :

1 - Données épidémiologiques :

a- Age :

- Age moyen : 62 ans
- Extrêmes de 38 et 86 ans.
- Pics de fréquence : entre 50 et 60 ans.
- Chez nos patients, on n'a recensé que 4 cas de cancer de la tête du pancréas avant l'âge de 40 ans.

b-Sexe :

Notre série comporte 66 hommes et 35 femmes avec un sexe ratio de 1.88.

c-Origine :

- 48 cas de Fès.
- 25 cas de Meknès.
- 18 cas d'Er-Rachidia.
- 10 cas de Khénifra.

2 - Les facteurs de risque :

a) Le tabac :

Représente le facteur de risque le plus incriminé retrouvé chez 42 malades soit 41% des cas.

b) Le diabète :

Dans notre étude le diabète a été retrouvé chez 22 malades avec une incidence de 21%.

c) Les facteurs nutritionnels :

Dans notre étude on a essayé d'étudier la relation alcool –cancer du pancréas.

La consommation d'alcool était présente chez 19 cas avec une incidence de 18.8%.

d) L'obésité :

Dans notre étude l'obésité a été trouvée chez 11 patients avec une incidence estimé à 10%.

e) La pancréatite chronique :

La pancréatite chronique a été notée chez 2 patients, soit une incidence de 2%

f) Antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux de cancer de pancréas ont été retrouvés dans notre étude chez 4 cas de premier degré avec une incidence estimé à 4%.

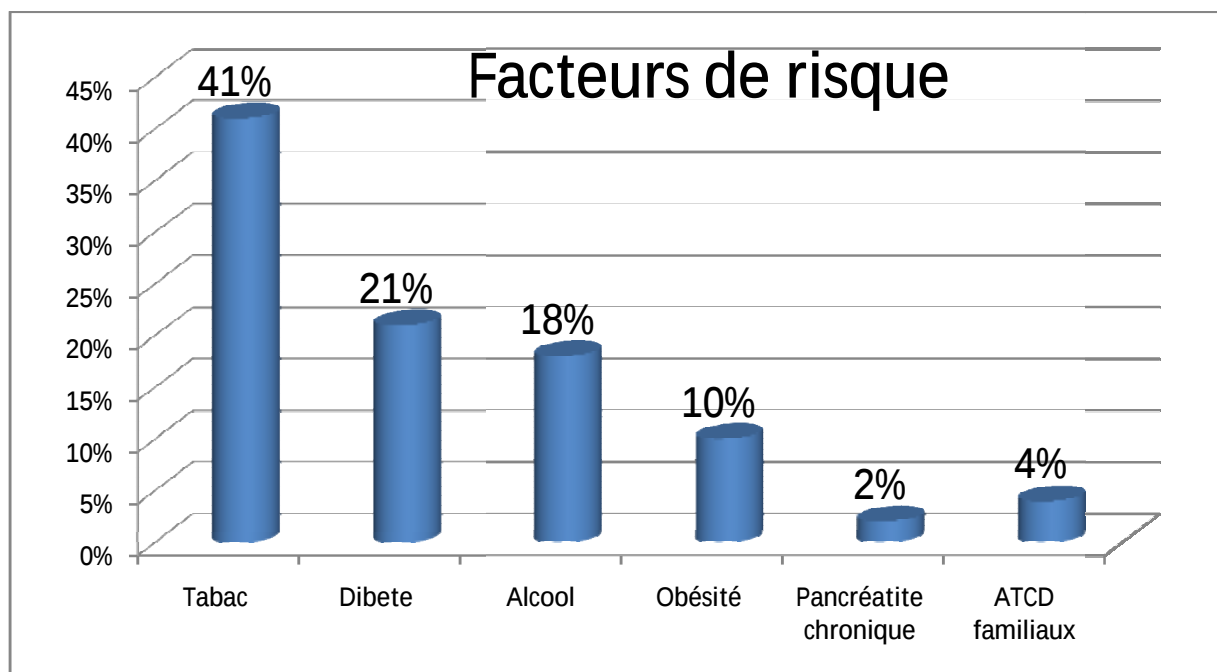


Figure 1 : répartition des antécédents

3 - ANAPATHOMOPATHOLOGIE :

Le type histologique est dominé par l'adénocarcinome papillaire retrouvé dans 96%.

Chez 27 patients, le diagnostic a été retenu après chirurgie.

Chez 45 patients le diagnostic a été retenu par la biopsie.

Une preuve histologique n'a pas pu être obtenue chez 29 patients.

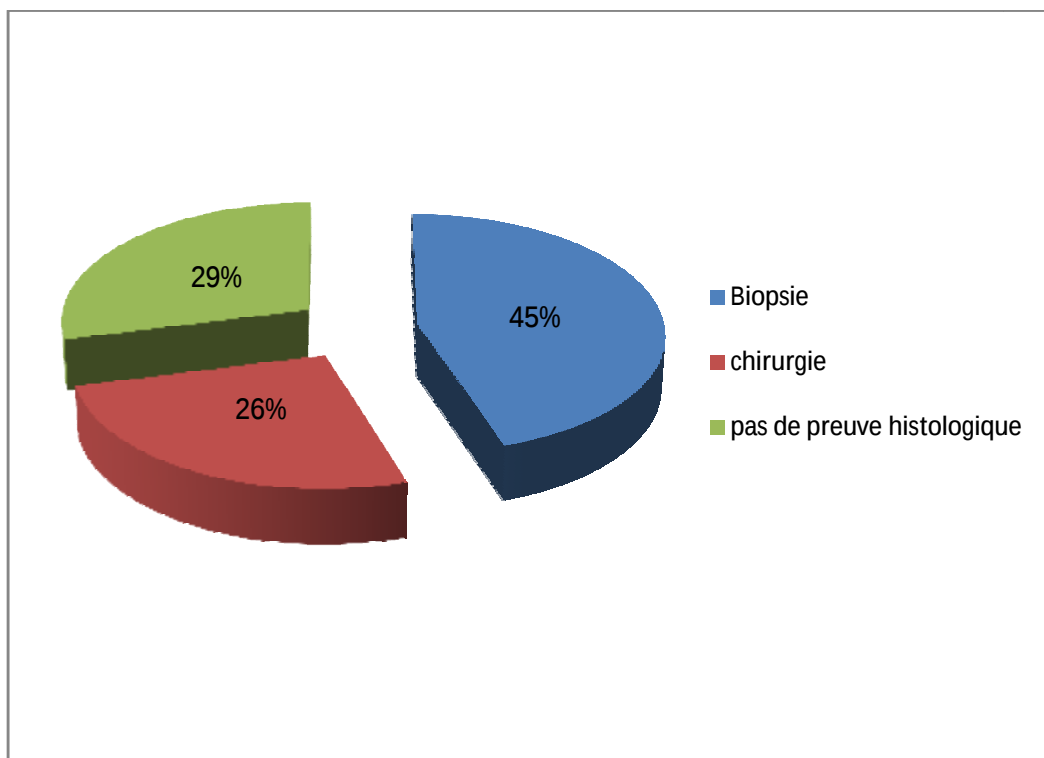


Figure 2 : le pourcentage des cas selon la méthode de confirmation histologique

4 - CLINIQUE :

a- Circonstances de diagnostic:

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et le diagnostic était 5 mois avec des extrêmes (1- 10 mois).

Chez nos patients, la symptomatologie clinique était dominée par :

- L'ictère : était un signe d'appel fréquent retrouvé chez 87 patients.
- Les épigastralgies : retrouvée chez 79 patients, soit 78% des cas.
- L'altération de l'état général : elle représente dans notre série un motif fréquent de consultation retrouvé chez 55 patients (54% des cas)
- Hémorragie digestive : retrouvé chez 3 patients, soit 3% des cas.
- Vomissements : retrouvé chez 24 patients, soit 23%

Tableau 1 : le pourcentage des signes fonctionnels

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Epigastralgies	79	78%
Ictère	87	86%
AEG	55	54%
AMG	50	49%
Hémorragie digestive	3	3%

b- Examen physique :

L'examen physique de nos patients avait montré :

- Un ictère dans 86% (87 patients).
- Soixante cinq patients présentaient une sensibilité épigastrique.
- Lésions de grattage chez 35 patients soit 34% des cas.
- Grosse vésicule palpable a été rencontré dans 21 malades soit 20% des cas.
- Hépatomégalie notés chez 24 patients
- La présence d'une masse épigastrique palpable a été retrouvé dans 18% des cas.
- Une ascite a été mise en évidence dans 17 cas.
- L'état général selon l'échelle OMS
 - OMS était à 1 chez 54 patients, OMS 2 chez 25 patients, OMS 3 chez 10 patients, et OMS 4 chez 12 patients.

5- Bilan para clinique :

a- Les données biologiques :

Ø Le bilan hépatique :

- Cholestase :
 - o Bilirubine totale
 - ü moins de 200 mg/l : 52 patients, soit 51% des cas
 - ü entre 200 et 300 mg/l : 30 patients, soit 29% des cas
 - ü supérieure à 300 mg/ : 19 patients.
- Cytolyse :
 - ü Retrouvée chez 40 patients soit 39% des cas.

- Ø Le dosage des marqueurs essentiellement le CA19-9 : il a été fait chez 86 malades soit 85% des cas, revenant positif chez 70 cas. Il existe
- une corrélation entre le stade évolutif de la tumeur et le taux de l'Ag
 - CA 19-9. L'ACE était élevé dans 45% des cas.

b- les explorations radiologiques :

Ø Echographie abdominale:

L'échographie abdominale a été faite chez 52 malades soit 51%.

Elle a permis d'évoquer le diagnostic chez 17 malades soit 33%. Chez 44 patients l'échographie a permis de mettre en évidence une dilatation des voies biliaires intra et ou extra hépatiques.

Des métastases hépatiques ont été détectées par l'échographie abdominale dans 30% des cas et une ascite dans 22% des cas.

Le complément écho doppler a détecté un envahissement vasculaire chez 6 malades soit 6%.

Ø La TDM abdominale :

La TDM abdominale a été demandée chez tous les malades. Et elle a posé le diagnostic de tumeur pancréatique chez 96 malades soit 95%, dans les cas restants elle a objectivé un foie métastatique d'origine indéterminé.

Egalement elle a permis de détecter :

- l'envahissement ganglionnaire qui a été retrouvé dans 55% des cas.
- □L'envahissement aux organes de voisinage a été retrouvé dans 20% des cas.
- L'envahissement vasculaire retrouvé dans 15% des cas.
- Métastases hépatiques et/ou pulmonaires notées chez 18 patients.

Ø L'écho -endoscopie :

Elle a été réalisée chez 18 malades dans notre série soit 17% des cas; elle a permis d'individualiser la tumeur au niveau de la tête du pancréas avec une taille moyenne de 3,5 cm et de détecter une dilatation des voies biliaires.

Ø L'IRM abdominale

L'IRM abdominale a été réalisée chez 16 patients.

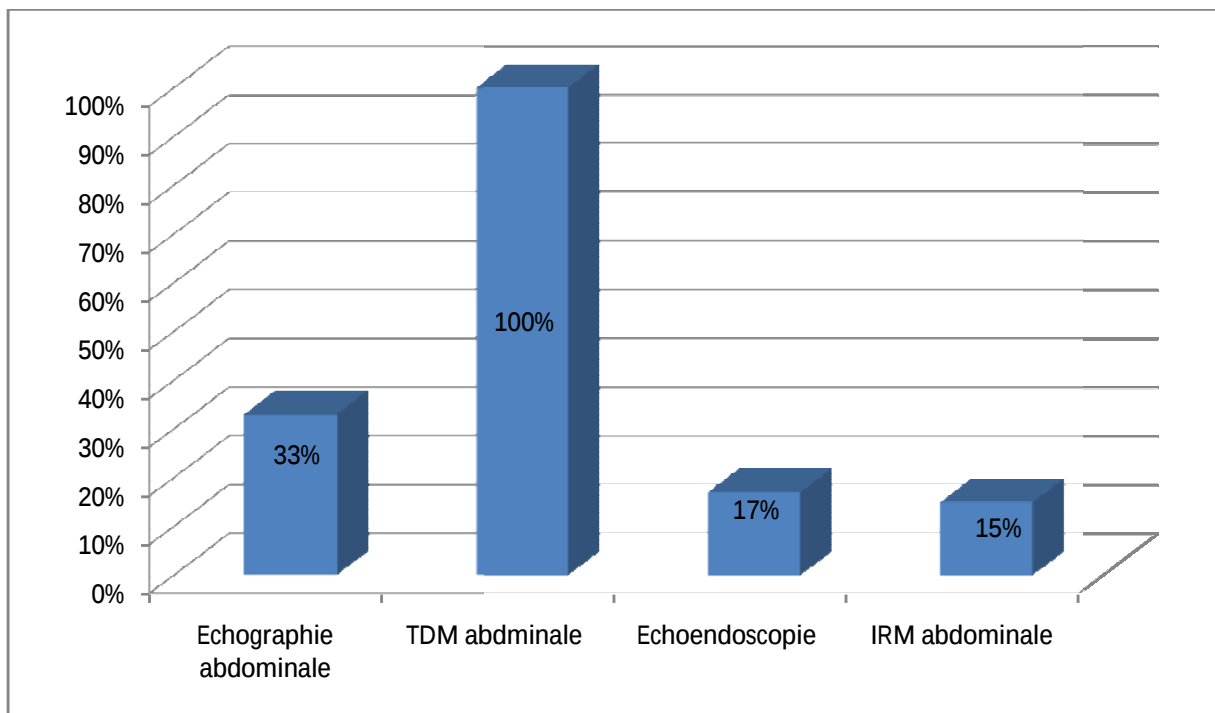


Figure 3 : examens radiologiques

c- La biopsie :

La biopsie dans notre étude a été réalisée chez 72 malades revenant positive. Chez 57 patients soit 79% des cas.

Chez 30 malades la biopsie était écho guidée ciblant des métastases hépatiques, chez 15 malades la biopsie était scanno-guidée ciblant la tumeur pancréatique, chez 12 patients la biopsie était chirurgicale, et cinq patients ont bénéficié d'une biopsie pancréatique par écho-endoscopie.

6- Traitement :

a) Traitement Chirurgical :

- Dans notre série qui inclut 101 cas, 53 malades ont bénéficié d'un acte chirurgical soit 52% de l'ensemble des cas.
- Quarante huit malades n'ont pas été opérés soit 48% des cas :
 - Résection tumorale : chez 23 malades soit 22% des cas
 - Dérivation chirurgicale : chez 30 patients
 - o Anastomose cholédoco-jéjunale dans 52% des cas.
 - o Anastomose cholédoco-duodénale dans 40 % des cas.
 - Laparotomie exploratrice a été réalisé chez 11 patients.

La chirurgie était complète avec des marges retro péritonéales, pancréatiques et duodénale saines chez 21 cas.

Le curage ganglionnaire était optimal avec 10 ganglions chez 19 malades opérés soit 83% des cas.

Concernant la chirurgie palliative une dérivation biliaire a été réalisée chez 30 patients: une anastomose cholédoco-jéjunale dans 52% des cas dérivés, une anastomose cholédoco-duodénale dans 40% des cas, et une double anastomose a été réalisée dans 8% des cas.

b) Traitement endoscopique :

Un drainage biliaire endoscopique par pose de prothèse plastique a été réalisé chez 34 malades ayant un ictère chole statique symptomatique.

L'évolution a été marquée par une amélioration clinique dans 88% des malades.

c) Drainage radiologique :

Le drainage radiologique externe a été préconisé chez seulement 6 patients qui étaient non opérables.

d) Chimiothérapie :

Cinquante malades ont reçu une chimiothérapie. Vu l'altération de l'état général, 12 malade n'ont pas la recevoir.

Un bilan hépatique perturbé chez 18 malades avait contre indiqué une chimiothérapie. Vingt et un malades ont été perdus de vue soit après première consultation ou après première cure de chimiothérapie.

Ø Chimiothérapie néo adjuvante :

Dans notre série, aucun patient n'en a bénéficié.

Ø Chimiothérapie adjuvante :

Une chimiothérapie adjuvante a été indiquée chez tous les malades ayant bénéficié d'une DPC, mais juste 14 ont pu la recevoir, pour les 9 autres, ils ont été perdus de vue.

La gemcitabine en monothérapie a été utilisée chez tous les malades en situation adjuvante.

Ø Chimiothérapie palliative :

- pour les cancers localement avancés :

Vingt six malades ont été diagnostiqués à un stade localement avancé soit 26 % de l'ensemble des malades de l'étude, mais juste 20 malades ont pu recevoir la chimiothérapie, à base de gemcitabine (18 patients), FUFOL Mayo Clinic (2 patients). Pour les 2 autres malades, ils ont été perdus de vue.

La RCC n'a pas été réalisée chez les malades de notre série.

- pour les cancers métastatiques:

Le stade métastatique a été noté chez 52 patients, mais juste 22 malades soit 21% des cas étudiés de la série ont reçu la chimiothérapie. Les 30 autres malades n'ont pas reçu la chimiothérapie vue l'altération importante de l'état général ou par refus du traitement.

e) Traitement antalgique :

Le recours au traitement antalgique était nécessaire chez 75 malade soit 74% des malades inclus dans notre série.

Le recours aux morphiniques était nécessaire chez 35 patients soit 35 % des malades traités par des antalgique.

L'alcoolisation du plexus solaire a été faite chez deux malades de la série dans un but antalgique.

f) Survie :

Le taux de survie de nos patients à 1 et à 2 ans était respectivement de 18% et 6%. La médiane de survie des patients était de 8 mois.

En situation métastatique, la médiane de survie était de 4 mois.

Chez les patients ayant une tumeur localement avancée, la médiane de survie était de 6 mois.

En situation adjuvante 23 patients ont eu une résection chirurgicale, avec une survie médiane de 12 mois. A 2 ans, 5 patients sont restés en rémission complète.

7 - Complications :

- o Gastroparésie :

Dans notre série La gastroparésie a été notée dans 30% des cas de DPC.

- o La fistule pancréatique :

16% de nos patients ont présenté ce type de complications.

- o Abscess abdominal :

Il a été rapporté dans 6% de nos patients.

- o Hémorragie :

Dans notre série, l'hémorragie est survenue dans seulement 4% des cas.

- o Autres complication : cardiovasculaire, respiratoire et rénale 17%.

IV-Discussion :

1-Rappel anatomo pathologique :

Les tumeurs malignes primitives du pancréas peuvent se développer aussi bien à partir du pancréas exocrine que du pancréas endocrine, mais l'adénocarcinome développé à partir de l'épithélium canalaire du pancréas exocrine prédomine largement puisqu'il représente 75 à 92 % de l'ensemble des tumeurs du pancréas(1).

Dans 95 % des cas, l'adénocarcinome pancréatique se traduit par une masse focale unique et dans 5 % par une atteinte diffuse (2). L'adénocarcinome possède un tropisme important pour les gaines nerveuses au sein et au-delà de la glande, expliquant le fréquent envahissement de la graisse péri pancréatique au stade de découverte.

Par ordre de fréquence, l'extension vasculaire arrive en tête (environ 40 %), suivie des métastases hépatiques (35 %) et péritonéales (15 %) (3-4).

Notre travail a été consacré à l'étude d'adénocarcinome vu sa prédominance.

Tous les patients étudiés dans notre série présentaient des adénocarcinomes avec une prédominance nette de type papillaire estimé à 94% de l'ensemble des tumeurs diagnostiqué histologiquement.

2-Epidémiologie :

a)-Incidence et répartition géographique :

A l'échelle mondiale, le cancer du pancréas se classe au 13eme rang des cancers pour les cas incidents avec un nombre annuel de cas estimé à 279 000 pour l'année 2008 soit 2.2% avec une incidence estimée à 145000 chez les hommes et 134000 chez les femmes (5).

En France, On estime qu'environ 7700 nouveaux cancers de cancer du pancréas exocrine ont été diagnostiqués en 2009. C'est le dixième cancer le plus fréquent en France et la cinquième cause de décès par cancer, avec 8623 décès observés en 2007 (5.3 % des décès par cancer).

Le cancer du pancréas reste un véritable problème de santé publique en France, en occupant le cinquième rang des cancers gastro-intestinaux dans la population masculine et le troisième dans la population féminine (6).

Cette maladie est la quatrième cause plus fréquente de décès chez les hommes aux États-Unis (après poumons, de la prostate et le cancer colorectal) et les femmes (après le poumon, du sein, et cancer colorectal) (7). Ces données montrent la grande fréquence du cancer du pancréas dans les pays occidentaux.

Le cancer du pancréas à Rabat est également plus fréquent chez les hommes, représentant 2,9% de l'ensemble des cancers, occupant donc le neuvième rang des cancers masculins et 1,8% de l'ensemble des cancers chez les femmes, se plaçant alors au douzième rang des cancers féminins. Il est toutefois, le troisième cancer digestif chez les deux sexes (8).

Dans la ville de Casablanca après le cancer de l'estomac et celui du rectum et de la jonction recto-sigmoïdienne, le cancer du pancréas est moins fréquent, se place au quatrième rang des cancers digestifs chez l'homme et au neuvième rang de l'ensemble des cancers, avec un taux de 2,1%.

Au CHU Hassan II de Fès, on n'a pas encore de résultats réels vu qu'on ne dispose pas encore d'un registre de la région de Fès.

b)-L'âge de survenue :

Le risque de cancer du pancréas augmente avec l'âge. La plupart des cancers du pancréas sont diagnostiqués entre 60 et 80 ans (9).

Aux États-Unis, l'incidence augmente rapidement avec l'âge. En effet, entre 70 et 74 ans, les taux d'incidence sont d'environ 57 pour 100 000 par année, beaucoup plus élevés que chez les patients de 50 à 54 ans, chez qui les taux d'incidence sont de 9,8 pour 100 000 (10).

Dans notre série l'âge moyen était estimé à : 57ans. L'âge élevé constitue un facteur de mauvais pronostic pour la prise en charge du patient essentiellement la prise en charge chirurgicale (DPC).

c)- La fréquence selon le sexe :

En Europe, on estime qu'un homme sur 100 et une femme sur 150 développent un cancer du pancréas à un moment donné de leur vie (9).

En France, la prédominance masculine est notée par tous les auteurs, ce cancer est plus fréquent chez l'homme avec un sexe ratio de 1,6 (10).

Le taux d'incidence en 2005 était de 7,7 pour 100 000 habitants chez l'homme et 4,7 pour 100 000 chez la femme. L'incidence a augmenté ces dernières années particulièrement chez la femme (11).

Notre série comporte 66 hommes et 35 femmes avec un sexe ratio 1.88, ce qui est concordant avec les données des pays occidentaux et ceux des registres nationaux qui notent une nette prédominance masculine.

d)- Facteurs de risque :

- ü Les facteurs environnementaux et maladies favorisantes :

- ü Les facteurs de risque indiscutable sont l'âge avancé, une histoire familiale du cancer du pancréas, et le tabagisme.

- ü Le tabac

- ü 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.

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, dans les formes sporadiques le risque augmente avec le nombre de cigarette et la durée de la consommation (12) (13).

Dans notre étude, le tabac présente un facteur de risque fréquent vu son incidence estimé à 41%. D'où l'intérêt de la prévention primaire qui pourra contribuer à la diminution de l'incidence de ce type de cancer.

Ø Facteurs nutritionnels :

Le cancer de pancréas est lié au développement socio économique et industriel comme en témoigne l'incidence élevée dans les pays occidentaux, dans ce contexte un régime hypercalorique, un état d'obésité et un défaut d'exercice physique sont corrélés à une augmentation d'incidence du cancer du pancréas (14) (15).

L'effet protecteur de la consommation de thé et l'effet néfaste de la consommation de café ou d'alcool ont été suggérés par des études anciennes.

D'autres facteurs nutritionnels ont été également bien étudiés ainsi, un certain nombre de facteurs alimentaires y compris une alimentation pauvre en fibres (16) et riche en viande et en graisse, une alimentation riche en amine hétérocycliques présente dans la viande et le poisson cuit est également incriminé. Quelques données ponctuelles permettent également de penser que la consommation de vitamine C, de caroténoïdes et de sélénium on peut être un rôle dans la survenue du cancer du pancréas (16).

Dans notre étude, il était difficile de trouver une corrélation entre le régime alimentaire et ce type de cancer.

Ø L obésité :

C'est un facteur de risque d'un grand nombre de cancer et en particulier le cancer du pancréas.

Une étude récente montre une association entre l'augmentation de l'indice de masse corporelle et le cancer du pancréas chez la femme mais pas chez l'homme, la proportion de cancer du pancréas attribuable à l'obésité est de 14% (17).

Dans notre étude l'obésité a été retrouvé chez 11 patients avec une incidence estimé à 10%, c'est un pourcentage plus faible que celui retrouvé dans la littérature 14% (17).

Ø La pancréatite chronique :

Dans la littérature, le risque de cancer du pancréas dans la pancréatite chronique est de 30% pour Lesur G et al et 40% selon The World Cancer Report (16).

Dans notre série on a trouvé ce facteur chez seulement deux aucun cas.

Ø Diabète :

De nombreuses études épidémiologiques ont décrit une association entre diabète et cancer du pancréas. Ainsi une méta-analyse a mis en évidence un risque relatif de cancer chez les diabétiques type 2 multiplié par 2 environ par rapport aux non diabétiques. Au moment du diagnostic de cancer du pancréas entre 40 % à 60% des patients ont un diabète.

Le diabète est probablement plus la conséquence de la tumeur que sa cause, si on exclut les cas de diabète diagnostiqués 1 à 5 ans avant le diagnostic de cancer.

La physiopathologie du diabète nouvellement diagnostiqué au cours du cancer du pancréas est mal connu, 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(18).

Dans notre étude le diabète a été retrouvé chez 22 malades avec une incidence faible de 21%, tous les patients avaient un diabète ancien datant de plus de 2 ans avant le diagnostic du cancer du pancréas.

Ø Predisposition génétique au cancer

Des facteurs héréditaires peuvent être impliqués dans la survenue du cancer du pancréas. Trois situations génétiques prédisposant ont été décrites dans la littérature : le cancer du pancréas familial, la pancréatite héréditaire, ainsi que certains syndromes associés au cancer du pancréas comme le syndrome de Peutz-Jeghers.

3- Diagnostic clinique :

a- Tableau clinique :

Les cancers du pancréas sont souvent découverts à un stade évolué, dans 50% des cas au stade métastatique et 35% au stade localement avancé

Ø Forme typique :

- v La douleur : C'est le symptôme le plus fréquent. La douleur siège dans l'épigastre le plus souvent, irradiant en ceinture vers l'arrière. Plus rarement, elle siège dans l'hypochondre droit, simulant une colique hépatique. Cette douleur n'a pas de rapport précis avec l'horaire des repas, mais peut être déclenchée par un repas ou la prise d'alcool.

Dans le temps, l'évolution est variable. Le plus souvent, les douleurs deviennent de plus en plus fréquentes et intenses pouvant conduire à la toxicomanie. En résumé la crise solaire avec irradiation transfixiante ou en ceinture est le plus souvent évocatrice. Elle a été retrouvée chez 79 de nos patients, soit 78% des cas.

v Amaigrissement :

Très fréquemment retrouvé lors d'une affection pancréatique.

Dans notre série il a été rencontré dans 49% des cas.

Il peut être dû à une anorexie ou une crainte pour le malade de s'alimenter en raison des douleurs, un diabète ou une stéatorrhée peuvent être des facteurs surajoutés.

v Ictère :

Il s'agit d'un ictère cholestatique. Dans le cancer du pancréas, l'ictère progressif accompagné de prurit et de décoloration des selles avec à l'examen un gros foie de cholestase et une grosse vésicule (loi de Courvoisier) est très évocateur et également des urines foncées.

Ce signe a été retrouvé chez 87 patients.

v Hémorragie digestive :

Quoique peut évocatrice d'une affection pancréatique, elle peut être révélatrice dans certaines situations comme celle des cancers du pancréas envahissant la muqueuse duodénale.

Au départ, l'ictère et la douleur sont fréquents ou en association dans 90% des cas.

Beaucoup plus évocatrice est l'association ictère - douleur abdominale - amaigrissement.

Ø Formes atypiques :

Les formes cliniques atypiques sont plus rares et peuvent également être révélatrices : douleurs abdominales atypiques, ballonnement abdominal, troubles du transit ou d'allure dyspeptique, pancréatite aiguë, pseudokyste, fièvre prolongée avec syndrome inflammatoire syndrome dépressif, accidents thrombo emboliques surtout les phlébite, ceux-ci sont fréquents au cours du cancer du pancréas, dans

une série récente leurs prévalences est de 26.7 % intéressant les membres inférieures et parfois bilatérale et le risque thromboembolique augmente si la maladie est métastatique et en cas de syndrome biologique inflammatoire (19).

En fait, c'est l'apparition récente de troubles avant tout digestifs, même atypiques, qui doit faire évoquer le diagnostic, surtout chez le sujet de plus de 50 ans.

b)- Modes de révélation :

- ☐ Dans les cancers de la tête du pancréas :

L'ictère cholestatique souvent prurigineux, sans fièvre ni frissons, sans douleurs abdominales de type biliaire est le mode de révélation le plus fréquent.

L'ictère peut révéler un cancer de petite taille, mais le plus souvent le cancer est déjà localement évolué et/ou métastatique. Il s'y associe souvent une anorexie avec atteinte de l'état général.

Le cancer peut aussi se manifester par des vomissements qui sont en rapport avec un envahissement duodénal.

- ☐ Lorsque le cancer est localisé au niveau du crochet du pancréas, l'ictère révélateur n'est pas constant.

4- Diagnostic para clinique :

a)- Les explorations radiologiques :

De nombreux examens d'imagerie ont été évalués dans le cancer du pancréas, la plupart d'entre eux participent au diagnostic et au bilan d'extension en pré thérapeutique, certains permettent un geste thérapeutique en même temps.

✚ Imagerie diagnostic :

Ø Échographie :

v Indications

L'échographie reste l'examen d'imagerie de première intention dans le bilan d'un ictère ou d'une douleur abdominale. Son rôle est double : établir le diagnostic positif de tumeur du pancréas et participer au bilan d'extension locorégional et à distance.

v Signes directs

L'adénocarcinome pancréatique se traduit typiquement en échographie par une formation hypoéchogène, à contours flous, déformant ou non les contours de la glande (38).

La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de cancer du pancréas varie beaucoup dans la littérature et apparaît comprise entre 55 et 90 % (20-21).

Elle dépend essentiellement de la taille et de la localisation de la tumeur.

v Signes indirects

- une dilatation du canal de Wirsung (supérieure à 2 mm) en amont de la lésion.
- une dilatation de la voie biliaire principale associée à une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, lorsque la lésion se situe dans la tête du
- pancréas.
- une atrophie parenchymateuse en amont de l'obstacle
- un pseudokyste secondaire à une pancréatite aiguë d'amont.

Dans notre série l'échographie a permis de poser le diagnostic dans 33%, résultat qui reste loin de celui de Champault : 50%.

Ø TDM :

▼ Indications

La TDM est l'examen fondamental pour le diagnostic et le bilan d'extension du cancer du pancréas (22-23 -24-25)

L'émergence, au début des années quatre-vingt-dix, de la TDM en mode hélicoïdal et, plus récemment, du scanner multi coupe a encore renforcé cette affirmation. Son but est double : affirmer le diagnostic de cancer du pancréas et effectuer le bilan d'extension locorégional et à distance le plus précis possible.

▼ Signes directs

L'adénocarcinome pancréatique se traduit typiquement par une masse hypodense au temps pancréatique de la TDM hélicoïdale (29).

Le caractère hypodense de la lésion n'est cependant retrouvé que dans 80 à 95 % des séries les plus importantes (22)(26)(27)(28) une forte minorité de tumeurs restant isodenses au pancréas sain.

▼ Signes indirects

- Dilatation des voies biliaires

Une dilatation des voies biliaires est notée chez 86 % des patients en cas de tumeur céphalique (30).

Une distension vésiculaire est classiquement associée du fait du caractère sous-cystique de l'obstacle tumoral.

- Dilatation du canal pancréatique :

Une dilatation du canal pancréatique principal est notée chez 88 % des patients en cas de tumeur céphalique(48).

L'association des deux signes indirects sus-décrits réalise le classique signe de la dilatation bi-canaulaire « double-duct sign » des auteurs anglo-saxons, très évocateur, même lorsqu'il est isolé du diagnostic de cancer du pancréas (27).

- Atrophie parenchymateuse d'amont :

Dans le cancer du pancréas, l'atrophie parenchymateuse est secondaire à l'obstruction canalaire et s'associe donc en règle générale, à une dilatation du canal pancréatique principal 82 % (28).

Les performances de la TDM incrémentale ou hélicoïdale pour le diagnostic de tumeur sont excellentes dans les principales séries radiologiques avec une sensibilité dépassant le plus souvent 90 % (27)(30)(31).

Les principales limites (relatives) de la TDM sont :

- un nombre de faux positifs proche de 10 % (27, 30).
- une sensibilité médiocre comprise entre 65 et 77 %, mais essentiellement dans des séries comparatives avec l'échoendoscopie ou l'IRM et utilisant le mode incrémental (32)(33)(34)(35).
- une difficulté à faire le diagnostic positif des tumeurs de moins de 20 mm.
- Cancer et pancréatite chronique (36) (37) : Une pancréatite chronique peut se traduire par un syndrome de masse avec double dilatation canalaire et thrombose veineuse, mimant un cancer de la tête du pancréas.

Dans notre série le scanner abdominal a été réalisé dans 100% des cas, il a permis d'évoquer le diagnostic dans 95% des cas, ce qui concorde avec la littérature. Dans la série Landi T et al ou la sensibilité du scanner a été de 90%.

Ø IRM :

▼ Indications

Son principal avantage est de pouvoir associer à l'imagerie «Conventionnelle», une imagerie spécifique des canaux biliaires et pancréatiques (cholangio pancréatographie par IRM (CPIRM)) ainsi qu'une imagerie vasculaire par la réalisation de séquences angiographiques dont la qualité est très proche de l'angiographie conventionnelle, l'ensemble de ces séquences permettant un bilan complet par une seule technique d'imagerie (« tout en un ») (38).

Malgré cela, la place de l'IRM dans le diagnostic et le bilan d'extension des adénocarcinomes du pancréas n'est toujours pas clairement établie.

▼ Résultats

Elle a une meilleure sensibilité dans le diagnostic des signes directs de tumeur du pancréas en comparaison avec l'échographie et la TDM. Ceci est particulièrement vrai pour les tumeurs de petite taille ne déformant pas les contours de la glande pancréatique (35).

En cas de tumeur s'accompagnant d'une pancréatite d'amont, la meilleure séquence est la séquence dynamique en écho de gradient avec injection de contraste, car la tumeur peut apparaître en isosignal sur la séquence en pondération T1 avec saturation de la graisse du fait d'un abaissement du signal du pancréas non tumoral en rapport avec la pancréatite (38). L'adénocarcinome du pancréas est mal

visualisé par les séquences en pondération T2, généralement sous la forme d'une zone hétérogène en discret hypersignal.

L'IRM selon la littérature n'est pas recommandé en première intention et dans notre étude elle n'a été réalisée que chez 16 malades vu surtout qu'ils présentaient une contre indication à l'injection de produit de contraste utilisé à la TDM.

Ø Echo endoscopie :

▼ Indications

L'écho endoscopie a longtemps été considérée comme l'examen d'imagerie le plus précis pour établir le diagnostic et évaluer la résécabilité d'un cancer du pancréas (39)(64)(54)(65). L'introduction du mode hélicoïdal et les progrès continus de la TDM (apparition de la TDM multicoupe) ont rendu à cette dernière le rôle d'examen de référence à réaliser immédiatement après l'échographie.

▼ Résultats

L'aspect échoendoscopique typique d'un adénocarcinome du pancréas est celui d'une formation hypoéchogène, à limites irrégulières et d'échostructure grossière. La sensibilité de l'échoendoscopie pour le diagnostic des

adénocarcinomes du pancréas est supérieure à 90 % (32)(33)(34). L'échoendoscopie est particulièrement performante dans le dépistage des tumeurs de moins de 2 cm.

La principale limite de l'échoendoscopie reste la difficulté à établir le diagnostic différentiel avec un noyau de pancréatite chronique (39).

Dans notre étude elle a été réalisée chez 18 malades soit 17% des cas; elle a permis d'individualiser la tumeur au niveau de la tête du pancréas avec une taille moyenne de 3,5 cm et de détecter une dilatation des voies biliaires.

Ø Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique(CPRE)

v Indications et résultats

Cet examen est le plus souvent pratiqué à titre thérapeutique lorsqu'une décompression biliaire avec mise en place d'une prothèse est indiquée.

Les rares indications persistantes à titre diagnostique sont l'existence d'un doute diagnostique entre noyau de pancréatite chronique et cancer ou encore la suspicion de cancer révélé par une poussée de pancréatite aiguë.

Elle a été réalisée chez 33 malades dans un but thérapeutique chez des malades ayant un ictère chole statique symptomatique et nécessitant la pose d'une prothèse. L'évolution a été marquée par une amélioration clinique chez 88% des malades avec une régression de l'ictère et du prurit ainsi que l'amélioration de la chole stase.

b)- Biopsie :

Ø Indications : diagnostic de certitude

La nécessité d'obtenir une preuve formelle du diagnostic d'adénocarcinome pancréatique est une règle absolue à observer lorsque :

La tumeur est jugée non résécable, le but est alors de ne pas méconnaître une tumeur d'autre nature (lymphome, tumeur endocrine...) dont le pronostic et la prise en charge thérapeutique sont très différents.

La tumeur est jugée résécable, mais la sémiologie réalisée n'est pas « typique » d'un adénocarcinome (absence de retentissement canalaire, caractère hypervascularisé de la tumeur) (65).

La ponction peut également être indiquée s'il existe un doute diagnostique entre adénocarcinome et noyau de pancréatite chronique ; le but est alors de

conforter une attitude conservatrice et de diminuer au maximum le pourcentage d'exérèses pancréatiques « par excès »(65).

Ø Technique de guidage

L'échographie est en pratique utilisée en cas de volumineuse tumeur facilement abordable et pour la ponction première de lésions hépatiques multiples fortement évocatrices de métastases.

La TDM est la technique de guidage la plus souvent utilisée pour la ponction transcutanée des tumeurs du pancréas. Le passage de l'aiguille au travers des structures digestives n'est pas associé à un risque plus élevé de complications (70).

Un stent, placé préalablement au décours d'une pancréatographie endoscopique ayant montré une sténose suspecte, peut être utilisé pour guider la ponction (71).

L'échoendoscopie est potentiellement la technique de guidage de référence à utiliser en cas de ponction de tumeur résécable au niveau du pancréas droit.

Ø Résultats

La précision diagnostique de la ponction-biopsie des tumeurs pancréatiques est élevée quelle que soit la technique de guidage choisie et comprise entre 80 et 90 % (65)(70)(72)(73). La faible sensibilité relative de la ponction, pour le diagnostic des tumeurs de petite taille, est un argument supplémentaire pour proposer d'emblée une chirurgie d'exérèse en cas de tumeur résécable, cliniquement et morphologiquement évocatrice de cancer (73)(76).

Les principales complications de la ponction pancréatique sont la survenue d'une pancréatite aiguë (dans 3 % des cas, et la survenue d'une hémorragie (74).

Dans notre étude la biopsie diagnostic a été réalisée dans 63 patients et les techniques de guidage utilisées ont été variées entre biopsie écho guidée, scanographie guidée et par écho endoscopie.

L'écho-endoscopie n'a été réalisée que chez 18 malades vu le développement tout récent de cette technique au CHU.

c)- Imagerie pré-thérapeutique :

En pratique, les contre-indications formelles à un geste d'exérèse à visée curative admises par tous sont :

La présence d'une carcinose péritonéale ou de métastases hépatiques un envahissement du tronc cœliaque, de l'artère hépatique ou de l'artère mésentérique supérieure.

Le choix des examens d'imagerie pourra en être influencé. Ces différents examens devront avoir une très grande spécificité relative à la question de l'envahissement vasculaire, parfois au prix d'une perte relative de sensibilité, mais le but du bilan est de ne pas aboutir à une perte de chance pour le patient, c'est-à-dire de ne jamais classer comme non résecable un patient qui pourrait l'être.

Les examens d'imagerie utilisables dans le bilan d'extension du cancer du pancréas sont nombreux :

Échographie, TDM, IRM, échoendoscopie, artériographie, transit oesogastroduodénal.

Au terme d'un bilan clinique, biologique, et radiologique, on pourra faire le diagnostic positif par la biopsie et stadifier la maladie afin de proposer un traitement aux patients.

5- Prise en charge thérapeutique :

A- Traitement chirurgical :

a)- Chirurgie à visée curative :

Ø Critères d'opérabilité et de résécabilité :

✚ Contre-indications opératoires :

- ▼ Compte tenu de la durée de survie qui est de 3 à 6 mois, la présence de métastases viscérales contre-indique la chirurgie.
- ▼ L'existence d'une défaillance viscérale (cardiaque, pulmonaire, rénale, cirrhose prouvée avec signe d'hypertension portale...).
- ▼ Age :
Plusieurs études ont montré que la mortalité est très supérieure après 70 ans (16,6 %) par comparaison à un âge inférieur à 60 ans (6,1 %) (40)

✚ Bilan de résécabilité

ü Locorégional

- Vaisseaux (41)

▼ Artères

Sont des contre-indications à une chirurgie curatrice une sténose ou une invasion circonférentielle des artères : cœliaque, hépatique ou mésentérique supérieure.

▼ Veines

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.

Dans les cas de cancer du pancréas ayant une résécabilité limite, celle-ci doit être réévaluée après traitement néo adjuvant.

▼ Ganglions

L'envahissement des ganglions à distance de la tumeur (coeliaque, 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.

Coelioscopie :

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. de section pancréatique.

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.

Ø La résection pancréatique:

 DPC :

La résection chirurgicale de la tumeur est le seul traitement à visée curative mais n'est réalisée que chez 20 % des malades. Dans les cancers qui s'accompagnent d'adénopathies juxta-tumorales, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 5 % (42).

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

Dans notre série qui comporte 101 cas, 23 malades avaient une tumeur localisée, ils ont eu une DPC, et chez 24 malades, la résection était impossible vu l'extension locorégional de la tumeur.

La chirurgie était complète avec des marges retro péritonéale, pancréatiques et duodénale saines chez 21 cas.

Dans notre étude le pourcentage de la résécabilité était estimé à 22% ; la contre indication essentielle à la résécabilité dans notre étude était l'extension de la tumeur.

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

- o Anastomose pancréatico digestive : pancreatico jejunaie ou pancreatico gastrique.
- o Anastomose bilio digestive
- o Anastomose digestive : gastro-jejunaie, ou duodéno-jejunaie si le pylore est conservé.

Un essai a montré que ces anastomoses donnaient des résultats similaires (42).

La DPC avec conservation pylorique a pour avantage théorique d'améliorer le statut nutritionnel post opératoire (43), les études rétrospectives récentes montrent une morbidité et une mortalité voisine après préservation pylorique la survie ne semble pas différente, sachant que le curage ganglionnaire pylorique et péri gastrique peut être réalisé au cours de la DPC avec préservation pylorique (44).

Cependant ce curage reste impératif, car l'envahissement des ganglions péri gastrique distaux est retrouvé dans 14 % des pièces de DPC pour adénocarcinome.

Dans notre série, on a réalisé une DPC selon Wipple, et un montage de Child dans les 23 DPC réalisées.

Deux essais randomisés (43),(45) ont montré que la lymphadénectomie étendue, comportant un curage du pédicule hépatique, du tronc coeliaque, de l'artère mésentérique supérieure (AMS), et de l'espace rétro- péritonéal en regard du bloc duodéno- pancréatique (aortico-cave), n'améliorait pas la survie.

La réactualisation des résultats de cette étude met en évidence une tendance à l'amélioration en faveur de la lymphadénectomie étendue de la survie globale à 5 ans (29 vs 13 % ; p 0,13) explicable par une plus faible incidence de l'envahissement microscopique des marges après lymphadénectomie étendue vs chirurgie standard (5 vs 21 % ; p =0,002) (46).

Le curage ganglionnaire dans notre série a été réalisé dans 70% et il était optimal chez 80% des malades opérés ; dans la littérature les études (47) ont

comparé un curage ganglionnaire étendu à un curage classique n'ont pas démontré une supériorité de cette technique, à l'exception de Pedrazolé et al qui suggère l'existence d'un bénéfice sur la survie pour la sous population des malades N+ ayant subi un tel curage ganglionnaire (survie à un an 50% versus 25%).

Dans notre série, on a réalisé un curage standard chez tous les patients qui ont bénéficié d'une DPC.

- La mortalité après DPC a diminué depuis 15 ans. A l'origine, le taux de mortalité a la suite d'une DPC dépassait 25% alors que dans les récentes études uni et pluri centrique la mortalité observé varie de 3% a 8% ; elle n'excède pas 2% dans certains centres spécialisés(48).

Les causes principales de décès après la DPC sont, l'hémorragie intra abdominale et un état septique du a une fuite de l'anastomose pancréatico jéjunale ou une complication cardiaque et pulmonaire (48).

Dans notre étude, la mortalité après DPC est de 8%.

- La morbidité post opératoire reste élevée puisqu' elles concernent 30% à 50 % des opérés.

Les complications de la DPC sont représentés essentiellement par :

- o Gastroparésie :

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

Dans notre série La gastroparésie a été notée dans 30% des cas de DPC.

- o La fistule pancréatique :

Son incidence varie de 4% a 18% (49), elle semble inférieur a 8% dans les centres spécialisés. La mortalité associée à la fistule d'anastomose pancréatique s'est abaissée pendant les 2 dernières décennies à 5% en raison de l'utilisation du drainage per opératoire.

16% de nos patients ont présenté ce type de complications.

- o Abscès abdominal :

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

Il a été rapporté dans 6% de nos patients.

- o Hémorragie :

Son incidence varie de 1% à 12% dans la littérature, il semble être lié au type de résection.

La plupart des études montrent que la résection veineuse de l'axe mesentericoportale augmente la mortalité des pancréatectomies.

Dans notre série, l'hémorragie est survenue dans seulement 4% des cas.

- o Autres complication : cardiovasculaire, respiratoire et rénale 17%.

- o Complications tardives : ictère, sténose douleur

- b)- Chirurgie à visée palliative :

- § Exérèse palliative ou chirurgie de dérivation :

Plusieurs essais ont montré que la chirurgie palliative entraînait une mortalité supérieure aux traitements non chirurgicaux, mais moins de récurrence de l'ictère (42).

Un essai a montré qu'une gastro-jéjunostomie de principe mettait à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale, qui survient dans 15 % à 20 % des cas (50).

La meilleure dérivation biliaire est l'anastomose cholédoco-duodénale, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco-jéjunale (51).

Une étude faite par Lillemon et al a montré que l'exérèse chirurgicale apporte un gain de survie et de confort de vie nettement supérieur à un geste de dérivation. Des conclusions similaires ont été obtenues dans une analyse multicentrique rétrospective réalisée par Huguier et al sur plus de 3231 patients (52).

L'anastomose cholédoco-jéjunale a été la plus utilisée chez nos patients (52% des cas dérivés), suivie de l'anastomose cholédoco-duodénale (40% des cas), et une double anastomose a été réalisée dans 8% des cas.

B)-Traitement médical :

a)- La chimiothérapie :

Ø Chimiothérapie palliative :

1-Première ligne :

Le bénéfice de la chimiothérapie palliative dans les stades métastatiques du cancer du pancréas a été confirmé par la Meta analyse de Cochrane ayant inclus 8 essais prospectifs randomisés de chimiothérapie versus BSC conduit entre 1974 et 2001 a confirmé l'amélioration de la survie à un an par la chimiothérapie.

La Gemcitabine représente actuellement le standard thérapeutique en première ligne thérapeutique

Le schéma FOLFIRINOX est la première association de chimiothérapie sans gemcitabine ayant montré une amélioration significative de la SG en comparaison à la gemcitabine en monothérapie. La toxicité de cette combinaison paraissait gérable.

2-Deuxième ligne :

La chimiothérapie deuxième ligne peut être discutée chez les patients en bon état général.

L'étude Conko 003 a montré l'efficacité d'une chimiothérapie par 5 Fu+ oxaliplatine (55).

Ce protocole peut être considéré comme le standard après échec de la gemcitabine.

Ø Chimiothérapie adjuvante :

Au total 3 essais randomisés et Une méta-analyse publiée en 2005, montrent qu'une chimiothérapie adjuvante seule à base de gemcitabine est efficace dans le cancer du pancréas ce qui n'est pas le cas d'une association radio-chimiothérapie.

Dans notre étude 36 malades avaient un cancer localement avancé mais juste 30 malades qui ont bénéficié d'une chimiothérapie, à base de gemcitabine monothérapie pour 27 patients et à base de FUFOL pour trois patients ce qui concorde avec les recommandations internationales qui recommandent sur une prise en charge similaire à celle des cancers métastatiques.

b)- Radiothérapie :

Ø Radio chimiothérapie concomitante :

v cancer localement avancé non métastatique et non résécable :

Les essais américains ont fait de l'association radio chimiothérapie une référence qui est actuellement devenu contestable.

Cependant, un essai publié en 2011 en JCO a montré la supériorité en matière de SG d'une RCC à base de gemcitabine suivi de gemcitabine pendant un mois vs gemcitabine seule (53).

Une autre stratégie intéressante pour les cancers localement avancés du pancréas est celle de réserver la RCC que pour les patients en bon control après une chimiothérapie première (54).

v tumeurs potentiellement résécables: traitement néo adjuvant :

Il n'y a aucun essai randomisé jusqu'à présent qui permet de prouver l'efficacité de la RCC néo adjuvante.

v Radio-chimiothérapie adjuvante:

L'association de radiothérapie et de chimiothérapie (RT-CT) avec du 5-FU ne peut être considérée comme un standard thérapeutique.

v Radiothérapie intra opératoire (IOP):

Permet de délivrer de hautes doses de radiothérapie directement au niveau de lit tumoral.

c)- Thérapies ciblées :

Le cancer du pancréas surexprime souvent l'EGFR et le VEGF, expliquant l'activité des thérapies ciblées antiangiogéniques telles que le bévacizumab et les thérapies ciblées anti EGFR telles que l'erlotinib et le cetuximab.

d)- Traitement médical palliatif :

Ø Traitement de la douleur :

Le cancer du pancréas infiltre les nerfs rétro péritonéaux expliquant le fait que les $\frac{3}{4}$ des patients diagnostiqués avec un cancer du pancréas se présentent avec une douleur d'emblée.

Cette douleur doit être prise en charge pour améliorer la qualité de vie des patients, elle peut être soulagée par les opioïdes.

Lorsqu'elle n'est plus contrôlée ou lorsque le patient développe des effets secondaires au traitement médical de la douleur la neurolyse du plexus coeliaque est recommandée.

Dans notre étude le traitement antalgique a été reçu chez 60 malades soit 59% ; et le recours au palier 3 était dans 30%.

Ø Traitement de la dépression :

La dépression est fréquente avec le cancer du pancréas. Cette dépression doit être prise en charge pour améliorer la qualité de vie des patients.

Ø Insuffisance pancréatique exocrine :

Se traduit par une malabsorption des graisses responsable d'une perte pondérale et de la cachexie. Les patients souffrant de cette malabsorption doivent être traités par un traitement enzymatique substitutif (lipase).

Ø Complications thromboemboliques :

Sont très fréquentes dans les cancers du pancréas, HBPM recommandé en curatif, voir en préventif pour certains patients pendant les 3 premiers mois de chimiothérapie.

Ces complications ont été rencontrées dans 8% des cas.

Ø Obstructions biliaire ou duodénale :

Pour les patients avec une estimation de durée de vie inférieure à 6 mois, un traitement endoscopique des par prothèse(s) métallique(s) est préférable par rapport aux dérivations chirurgicales.

Dans notre un drainage biliaire endoscopique par pose de prothèse plastique a été réalisé chez 34 malades ayant un ictère chole statique symptomatique.

L'évolution a été marquée par une amélioration clinique dans 88% des malades.

6- Pronostic et survie :

Ø Les facteurs de mauvais pronostic :

Les facteurs pronostiques classiques rapportés dans la littérature sont (56) :

- Le volume tumoral : la survie est significativement supérieure lorsque le diamètre tumoral est inférieur ou égale à 2 cm, le volume tumoral est d'ailleurs corrélé à l'envahissement ganglionnaire.
- Le caractère complet de la résection avec des marges histologique saines (R0).
- l'envahissement ganglionnaire dont la prévalence est élevée même en cas de « petit cancer » (40 % pour des tumeurs de moins de 2 cm) ; survie à 5 ans respectivement de 36 et 14 % en l'absence ou en présence de ganglions envahis (57).
- L'envahissement vasculaire, lorsque l'axe veineux a été réséqué.
- L'envahissement péri nerveux et le caractère indifférencié de la tumeur.
- Les qualités transfusionnelles préopératoires.
- Parmi les facteurs pronostiques classiques ; l'analyse multivariée réalisée par le groupe de Baltimore sur plus de 600 malades montre que le premier facteur pronostique est le caractère de la résection. Donc le pronostic défavorable est lié essentiellement à l'envahissement ganglionnaire, la positivité des marges de résection, le caractère indifférencié de la tumeur et une taille supérieure à 2 cm (58).

Sur l'ensemble des cancers du pancréas, la survie à 5 ans est inférieure à 3,5%.

Seuls 15 % des cancers peuvent bénéficier d'une résection à visée curative. Malgré cela, la majorité des patients meurent dans les 2 ans après la chirurgie. La survie à 5 ans des patients réséqués est inférieure à 20 %.

Parmi les patients qui n'ont pas été réséqués, la survie médiane est de 4 mois. Un malade sur quatre meurt 3 mois après que le diagnostic a été posé (59).

La survie des patients dans notre série est comparable à celle de la littérature en situation métastatique avec une médiane de 5 mois et elle est moindre en cas de résection chirurgicale avec une médiane de 12 mois.

V- Conclusion :

L'adénocarcinome canalaire est la tumeur la plus fréquente du pancréas Exocrine, dont le pronostic est sombre malgré les progrès des traitements médicaux et chirurgicaux.

Le tableau clinique comporte le plus souvent une altération de l'état général, un ictère et un syndrome douloureux.

Actuellement la résolution spatiale des techniques d'imagerie permettent théoriquement le diagnostic précoce des adénocarcinomes du pancréas pour autant que l'index de diagnostic clinique soit élevé.

La définition des critères de résécabilité des adénocarcinomes du pancréas est le domaine ayant ces derniers années le plus bénéficié des progrès de l'imagerie.

La résection chirurgicale à visée curative est le seul traitement susceptible d'apporter la guérison au prix d'une morbidité opératoire lourde.

Une meilleure compréhension de l'anatomie et des modes de diffusion du cancer du pancréas a permis de proposer une chirurgie plus optimale.

La chimiothérapie trouve sa place en situation adjuvante ainsi que pour les cancers à un stade localement avancé et métastatique.

Ces dernières années ont vu des progrès notables en matière de traitement médical par l'introduction de drogues de chimiothérapie et de thérapie ciblée en situation métastatique.

VI- Résumé :

Le cancer du pancréas est un véritable problème de santé public. Il représente le troisième cancer digestif au Maroc avec une incidence entre 1.9 et 2.9% selon les registres de cancer nationaux.

Il s'agit dans plus de 90 % des cas d'un adénocarcinome. Son pronostic est péjoratif. Le seul traitement curatif du cancer pancréatique est la chirurgie. Celle-ci ne peut être instituée à visée curative que dans 10 à 15 % des cas. Les autres patients relèvent d'un traitement palliatif.

Dans ce contexte, il nous a paru intéressant de mener une étude analytique sur le cancer exocrine de la tête du pancréas. Notre étude a porté sur 101 cas de cancers du pancréas ayant été suivi dans le service de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès depuis Janvier 2010 au Novembre 2013.

Le but de l'étude est de :

- Définir les différentes caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques du cancer de la tête du pancréas.
- Etablir les données objectives locales sur le taux d'opérabilité et de résécabilité du cancer de la tête du pancréas.
- Calculer la survie actuarielle et définir les facteurs pronostiques du cancer de tête du pancréas.
- Comparer ces données avec la littérature.

VII- Bibliographie:

- 1- Warshaw AL, Fernandez del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 1992;326:455-65.
- 2- Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Traverso LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. Radiology 1988;166:125-33.
- 3- 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.
- 4- Huguier M, Baumel H, Manderscheid JC et al. Les indications opératoires : résultats globaux de la chirurgie. In: H Baumel, M Huguier. Le cancer du pancréas exocrine : diagnostic et traitement. Paris : Springer-Verlag ; 1991. p. 63-73.
- 5- GLOBOCAN 2008 database (version 1.2)
- 6- Carmel Sauerland et al, Cancers of the Pancreas and Hepatobiliary System 2009, Seminars in Oncology Nursing, Gastrointestinal Malignancies; 25: 76-92
- 7- 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.
- 8- M.A. Tazi, N. Benjaafar, A. Er-raki Registre des cancers de Rabat, incidence des cancers à rabat année 2005. Edition 2009.
- 9- Basé sur les recommandations de l'ESMO – v.2012.1
- 10- A.-B. Lowenfels, P. Maisonneuve, Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2006, 20: 197–209.
- 11- A.-B. Lowenfels, P. Maisonneuve, Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2006, 20: 197–209.

- 12- Lowenfels AB, Maisonneuve P. Environmental factors and risk of pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2003; 3: 1-7.
- 13- Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA.* 2001; 286: 921-9.
- 14- Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2255-60.
- 15- Nilsen TI, Vatten LJ. A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway. *Cancer Causes Control* 2000;11:645-52.
- 16- LESUR G. SAUVANET A. LE VYP BELGHITTI ET BERNADES P. : Cancer du pancréas exocrine. *Encyclopédie Méd. Chirurgie (Paris France), hépatologie*, 7-106- A-1990, 10p
- 17- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
- 18- 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
- 19- Mitry E, Taleb-Fayad R, Deschamps A, Mansencal N, Lepère C, Declety G, et al. Risk of venous thrombosis in patients with pancreatic adenocarcinoma. *gastroenterol clin biol* 2007
- 20- Campbell JP, Wilson SR. Pancreatic neoplasms: how useful is evaluation with US. *Radiology* 1988;167:341-4.
- 21- Rösch T, Lorenz R, Braig C et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991;37:347-52.)

- 22- Megibow AJ. Pancreatic adenocarcinoma: designing the examination to evaluate the clinical questions. Radiology 1992;183:297-303.)
- 23- Warshaw AL, Fernandez del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 1992;326:455-65.)
- 24- Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL et al. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. Am J Surg
- 25- (Reznek RH, Stephens DH. The staging of pancreatic adenocarcinoma. Clin Radiol 1993;47:373-81. 1994;167:104-11.
- 26- Lu DS, Vedantham S, Krasny RM, Kadell B, Berger WL, Reber HA. Two-phase helical CT for pancreatic tumors: pancreatic versus hepatic phase enhancement of tumor, pancreas, and vascular structures. Radiology 1996;199:697-701.
- 27- Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Traverso LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. Radiology 1988;166:125-33).
- 28- Graf O, Boland GW, Warshaw AL, Fernandez del Castillo C, Hahn PF, Mueller PR. Arterial versus portal venous helical CT for revealing pancreatic adenocarcinoma: conspicuity of tumor and critical vascular anatomy. AJR 1997;169:119-23).
- 29- Agostini S ;choux R, Payon MJ ,Clement JP ;Sstre B, pancreas normal semiologie elementaire In , Tomographie du pancreas ,Paris vigot 1989
- 30- Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. Radiology 1998;206:373-8.

- 31- Legmann P, Vignaux O, Dousset B et al. Pancreatic tumors: comparison of dualphase helical CT and endoscopic sonography. *AJR* 1998;170:1315-22.
- 32- Yamada T, Nakamori S, Ohzato H, Oshima S, Aoki T, Higaki N, et al. Detection of K-ras gene mutations in plasma DNA of patients with adenocarcinoma: correlation with clinicopathological features. *ClinCancer Res* 1998;4:1527-32.
- 33- Gold DV, Modrak DE, Ying Z, Cardillo TM, Sharkey RM, Goldenberg DM. New MUC1 serum immunoassay differentiates pancreatic cancer from pancreatitis. *J Clin Oncol* 2006;24:252-8.
- 34- Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1994;190:745-51.
- 35- Vellet AD, Romano W, Bach DB, Passi RB, Taves DH, Munk PL. Adenocarcinoma of the pancreatic ducts: comparative evaluation with CT and MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1992;183:87-95.
- 36- Del Maschio A, Vanzulli A, Sironi S et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fineneedle biopsy. *Radiology* 1991;178:95-9.
- 37- Rohrmann CA Jr, Baron RL. Biliary complications of pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989;27:93-104.
- 38- Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman JA et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer ? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322-30.
- 39- Palazzo L, Roseau G, Gayet B et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993;25:143-50).

- 40- 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.
- 41- Lall CG, Howard TJ, Skandarajah A, DeWitt JM, Aisen AM, Sandrasegaran K. New concepts in staging and treatment of locally advanced pancreatic head cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1044-50.
- 42- Huguier M, Mason N. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. *Am J Surg* 1999;177:257-65.
- 43- Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Ann Surg* 1998
- 44- Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 1997;202:655-62.
- 45- Chauffert B, F Mornex, F Bonnetain, JP Triboulet, O Bouche, E Mitry et al. Phase III comparing initial chemotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5FU) followed by gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer : a FFCD-SFRO study. *Proc Am Clin Oncol* 2006;24:180s (abstr 4008).
- 46- Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler M, Gonnermann M, Schonekas A, Rost H et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2006 ; 20:3946-52.
- 47- B, morin, L. Chiche. E. Salame. G. Liberton. V. Rouleau . P. Segol ? resultat carcinologique de l'exérèse chirurgicale du cancer glandulaire cephalique du pancréas. *Annales de chirurgie* 2006.

- 48- JR .Delpro. institu Paoli – Calmettes,cancer du pancreas exocrine ,edition 2004
- 49- Jaek D, Boubjema K, Bachelier P,Weber JC, assensioet Wolf P.Duodenopancreatectomie totale.encyclopedia medicale ,Chir technique chirurgicales –Appareil digestif 2001
- 50- Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman JA et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer ? A prospective randomized trial. Ann Surg 1999;230:322-30.
- 51- Lacaine F. Chirurgie palliative et de dérivation. In LacaineF et Sauvanet A. Chirurgie du pancréas et de la rate. Elsevier-Masson. Paris, 2009. pp 78-84
- 52- F Borie,JG .Rodier,F.Guillon,B,millat.gastro enterol clin biol.2001
- 53- Loeher PJ Sr, Freng Y, Cardenes H, Wagner L , and all.gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an eastern cooperative Oncology group trial. JCO. 2011 Nov 1; 29(31): 4105-12
- 54- Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy
- 55- Riess H, Pelzer U, Stieler J et al. A randomized second line trial in patients with gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer-CONKO 003.JCO 2007,25 :201
- 56- Maire F, Hammel P, Ponsot P, Aubert A, O'Toole D, Hentic O, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. Am J Gastroenterol 2006;101:735-42

- 57- 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.

- 58- 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.

- 59- 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.

VIII- ANNEXES:

PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE :

Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4 (schéma de Burris).

Gemcitabine en monothérapie (1500 mg/m² 3 semaines sur 4 avec un rythme d'administration de 10 mg/m²/minute (FDR ou Fixed Dose Rate= schéma de Tempero)

Gemcitabine 1000 mg/m² en 30 minutes à J1 une fois par semaine et erlotinib (100 mg par jour).

Gemcitabine (1000 mg/m² en 30 minutes à J1 une fois par semaine, 3/4 semaines) et capécitabine (1600 mg/m²) J1-J21

GEMOX : Gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et Oxaliplatine 100 mg/m² à J2 (J1=J15)

FOLFIRINOX : association d'oxaliplatine (85 mg/m²), d'irinotécan (180 mg/m², d'acide folinique (400 mg/ m²) et de 5FU bolus (400 mg/ m²) suivie de 5FU en perfusion continue sur 46h (2,4g/m²).

FOLFOX : Oxaliplatine 85 mg/m², acide folinique 400 mg/m², puis 5 FU 400 mg/m² puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 44 h par infuseur portable

XELOX : Oxaliplatine 130 mg/m² puis Capécitabine (Xéloda®) 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.

FUFOL Mayo clinic : 5 Fu (425 mg/m²/) en bolus de J1 à J5 et acide folinique 20mg/m²/j de J1 à J5 (J1=j28)

La classification TNM

La classification TNM (AJCC 2009, 7ème version)

- Tumeur (T) :
 - Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
 - Tis : carcinome in situ
 - T1 : tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre
 - T2 : tumeur limitée au pancréas supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre
 - T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure.
 - T4 : tumeur étendue au tronc coeliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable).

- Adénopathies (N) : L'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.
- Nx : renseignements insuffisants pour classer les

§ adénopathies régionales

- N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

- Métastases viscérales (M) :

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

- Synthèse : les stades

- Stade 0 : Tis N0M0
- Stade IA : T1, N0, M0
- Stade IB : T2, N0, M0
- Stade IIA : T3, N0, M0
- Stade IIB : T1-3, N1, M0
- Stade III : T4, tout N, M0
- Stade IV : M1 quel que soit T et N.