

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM

كلية الطب

Faculté de Médecine Dr Benaouda BENZERDJEB

Département de Médecine



Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine

Intitulé du mémoire :

Prise en charge chirurgicale du cancer de la tête du pancréas

Réalisé par :

BABA AHMED Mounir

SARI Abdelkarim

Encadré par :

Pr Ag BENAMARA Fouad

Remerciements

Au Professeur Abi Ayad, chef du service de chirurgie générale A et transplantation rénale du CHU Tlemcen :

Nous tenons à chaleureusement vous remercier pour avoir mis à notre disposition tous les moyens nécessaires à la réalisation de notre étude.

A notre cher professeur encadrant : Pr Ag Benamara

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail, que vous avez suivi de très près. Nous avons été marqués par votre modestie, votre sympathie, votre disponibilité et par la patience dont vous avez fait preuve lors de l'élaboration de cette thèse. Vos qualités humaines et professionnelles nous serviront d'exemple dans l'exercice de notre profession. Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et notre très haute considération.

Nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de notre stage d'internat.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
---------------------------	----------

PARTIE THEORIQUE

EPIDEMIOLOGIE	8
Epidémiologie descriptive.....	8
Epidémiologie analytique	11
RAPPELS	14
Rappel embryologique.....	14
Rappel anatomique.....	15
Rappel histophysiologique	23
PHYSIOPATHOLOGIE	36
DIAGNOSTIC	38
Présentation clinique	38
Marqueurs tumoraux sériques : CA19-9.....	39
Examens morphologiques.....	41
Preuve histologique	45
Classification thérapeutique	46
DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES	49
Lésions précancéreuses	49
Formes génétiques.....	49
TRAITEMENTS	53
Tumeurs résécables d'emblée	53
Tumeurs localement avancées.....	57
Formes métastatiques	59
Soins de support	60
INDICATIONS THERAPEUTIQUES.....	61
SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE	63
Surveillance après traitement.....	63
Evaluations en cours de traitement.....	63
TRAITEMENT DES RECIDIVES.....	64
Récidive métastatique	64
Récidive loco-régionale	64
ARBRES DECISIONNELS	65

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS ET METHODES	68
RESULTATS	70
Données épidémiologiques.....	71
Données cliniques	72
Données paracliniques	73
Données thérapeutiques.....	76
DISCUSSION	79
Données épidémiologiques.....	80
Données cliniques	80
Données paracliniques	80
Données thérapeutiques.....	81
Evolution post-opératoire.....	82
RÉSUMÉ	83

REFERENCES

INTRODUCTION

Le pancréas est une glande amphicrine (mixte), c'est-à-dire qu'elle est dotée à la fois d'une fonction exocrine et endocrine. Ces deux fonctions sont assurées par deux tissus morphologiquement, histologiquement et physiologiquement distincts. Avec la sécrétion d'une part du suc pancréatique, maillon essentiel dans le processus de digestion, et d'autre part d'hormones comme l'insuline, le glucagon ou la somatostatine, le pancréas est considéré comme un organe vital.

Sa localisation dans l'espace rétropéritonéal, à proximité des gros vaisseaux, rend son étude, son exploration et son abord chirurgical particulièrement complexes. Tant et si bien que la pancréatologie demeure aujourd'hui encore comme une discipline où le plus dur reste à faire.

Les affections du pancréas sont dominées par deux grands groupes de pathologie, d'une part les maladies inflammatoires représentées par les pancréatites aiguë et chronique, et les tumeurs, d'autre part, avec le cancer du pancréas qui sera l'objet de notre étude.

Le cancer du pancréas est l'une des principales causes de mortalité par cancer dans les pays développés. Selon les estimations de GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), en 2020, ce cancer a été responsable de 466 033 décès dans le monde, ce qui représente environ 4,5% de tous les décès par cancer, se classant ainsi en septième position des décès par cancer chez les deux sexes réunis. Pour ce qui est de l'incidence, 495 773 personnes ont été nouvellement diagnostiquées du cancer du pancréas dans le monde en 2020, ce qui en fait le 12^{ème} cancer le plus fréquent. Avec un taux de survie à 5 ans estimé à moins de 5 %, il est considéré comme l'un des cancers au pronostic le plus sombre. En Algérie, il y a eu 974 nouveaux cas de cancer du pancréas recensés en 2020, et 938 décès causés par ce cancer la même année.

D'un point de vue histologique, les deux principaux types de cancer du pancréas sont l'adénocarcinome (qui représente environ 85% des cas) et les tumeurs endocrines pancréatiques (qui représentent moins de 5% de tous les cas).

PARTIE THÉORIQUE

I. EPIDEMIOLOGIE

II.1 Epidémiologie descriptive

Comprendre l'épidémiologie du cancer du pancréas pourrait être la clé pour élucider l'étiologie du cancer du pancréas et donc la pierre angulaire du développement d'une stratégie de prévention.

Incidence

L'incidence du cancer du pancréas varie beaucoup selon les régions et les populations. Les taux d'incidence du cancer du pancréas en 2020 étaient les plus élevés en Europe occidentale (8,6 pour 100 000 personnes) et en Amérique du Nord (8,0 pour 100 000 personnes), suivies par les autres régions d'Europe et la région Australie/Nouvelle-Zélande (environ 7,4 pour 100

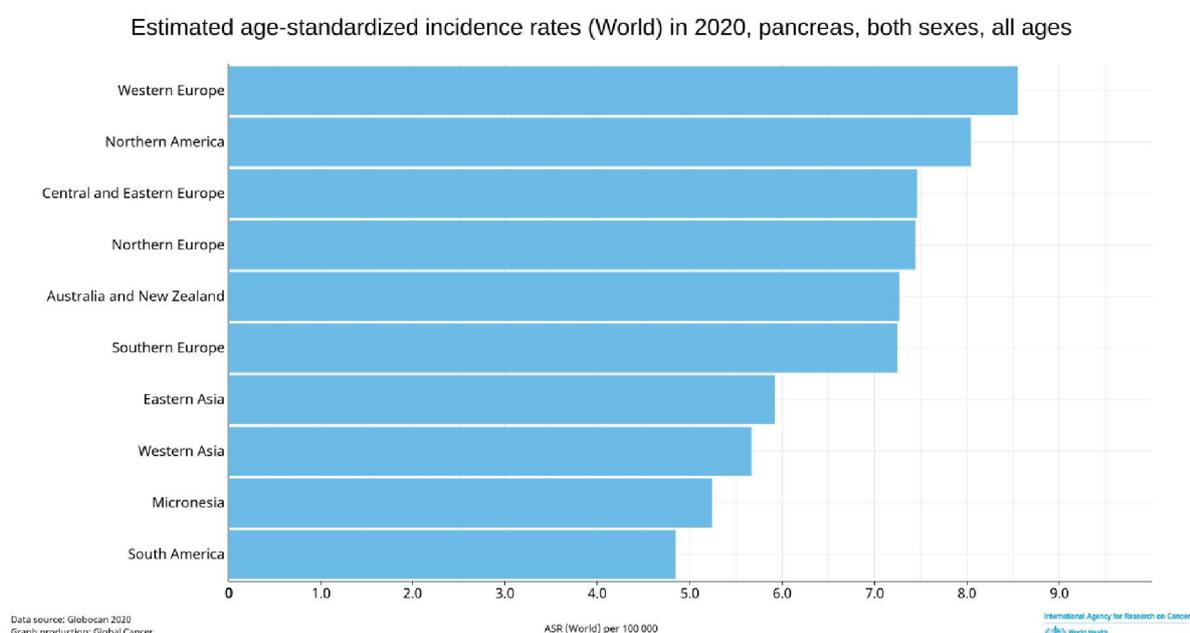


Figure 1 : incidences les plus élevées du cancer du pancréas selon les régions du monde

000 personnes) (figure 1).

Les taux les plus bas ont été observés en Asie centrale et du Sud (1,2 pour 100 000 personnes) et en Afrique centrale (1,5 pour 100 000 personnes). Les différences entre les taux d'incidence étaient multipliées par dix-sept entre les populations présentant le taux le plus élevé (Hongrie – 11,2), et la population ayant le taux le plus bas (Malawi – 0,63). En Algérie, le taux d'incidence s'élève à 2,3 pour 100 000 habitants [1].

Près de la moitié des nouveaux cas (47,7%) ont été enregistrés dans les régions aux revenus élevés. D'un point de vue continental, l'Asie (47,0%) et l'Europe (28,2%) enregistraient la plus grande partie des nouveaux cas en 2020, alors que l'Afrique n'abritait que 3,4% de ceux-ci [1].

Il existe des variations géographiques significatives dans l'incidence du cancer du pancréas selon le sexe. Le taux d'incidence du cancer du pancréas chez les hommes en 2020 était de 5,7 par 100 000, et chez les femmes de 4,1 par 100 000. Chez les hommes, le risque de

développer un cancer du pancréas était le plus élevé en Hongrie (13,7), en Guyane française (13,0), en Uruguay (12,8) et en Slovaquie (12,0). En revanche, le risque de contracter un cancer du pancréas chez les hommes était le plus faible en Eswatini (0,57) et au Malawi (0,46). Les femmes vivant en Hongrie (9,2), en Uruguay (8,9) et au Japon (8,2) ont le risque le plus élevé de développer un cancer du pancréas, tandis que les femmes des Comores (0,47) et du Pakistan (0,30) ont le risque le plus faible. En Algérie, il se situe à 2,9 pour 100 000 habitants chez les hommes et à 1,8 pour 100 000 chez les femmes [1].

Les taux d'incidence pour les deux sexes augmentent avec l'âge, le taux le plus élevé étant celui des personnes âgées de plus de 70 ans. Il s'agit principalement une maladie des personnes âgées, et près de 90 % des cas sont diagnostiqués après l'âge de 55 ans.

Bien qu'il ne soit pas possible d'expliquer complètement les différences dans l'incidence du cancer du pancréas dans les différentes régions du monde, la plupart des variations ont été attribuées à l'exposition à des facteurs de risque connus ou suspectés liés au mode de vie ou à l'environnement. Le tabagisme est susceptible d'expliquer ces variations et les différences entre les sexes [2]. Certains résultats indiquent que l'obésité pourrait avoir un certain effet sur les différences [3]. En outre, d'autres études indiquent le rôle du vieillissement et des facteurs génétiques et héréditaires. Les raisons de l'incidence plus élevée du cancer du pancréas chez les hommes sont encore insuffisamment connues : les femmes sont soit moins sujettes à ce type de tumeurs malignes, soit elles sont moins exposées aux facteurs de risque de l'environnement responsables de leur apparition [4,5].

En outre, ces différences dans le monde reflètent probablement les capacités qu'ont les différents pays à poser le diagnostic et l'évolution de l'utilisation des diverses techniques diagnostiques [6]. En 2020, l'Europe a enregistré près d'un tiers de l'incidence globale, ce qui pourrait refléter le diagnostic plus précis du cancer du pancréas dans cette région plutôt que la prédominance d'une étiologie en particulier [7]. Il faut noter enfin que certaines différences dans l'incidence du cancer du pancréas dans le monde peuvent aussi être attribuées à la qualité des registres, dont la couverture, l'exhaustivité et la précision varient selon les pays [8].

Mortalité

Les taux de mortalité du cancer du pancréas varient de façon significative dans les différentes

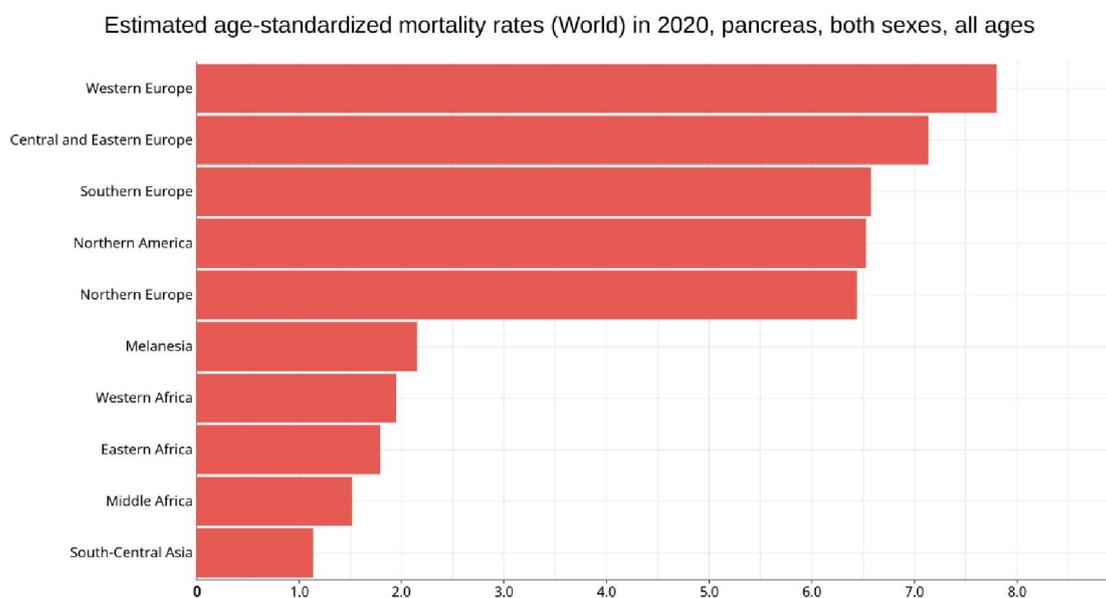


Figure 2 : comparaison entre les régions du monde aux taux de mortalité le plus haut et celles où le taux est le plus bas.

régions du monde. En 2020 chez les deux sexes, ils étaient les plus élevés en Europe occidentale (7,8 pour 100 000 personnes) et dans la région regroupant Europe orientale et centrale (7,1), suivis par les autres régions d'Europe et par l'Amérique du Nord (environ 6,5 pour 100 000 personnes). La mortalité la plus faible étant enregistrée dans les pays d'Afrique centrale (1,5) et d'Asie centrale et du Sud (1,1) (figure 2). En Algérie, ce taux s'élève à 2,3 pour 100 000 habitants [1].

Les taux de mortalité ont été multipliés par 16 entre les populations ayant le taux le plus élevé et le plus bas (Hongrie vs Malawi : 10,2 vs 0,62). Près de la moitié (48,0%) de tous les décès par cancer du pancréas en 2020 ont été dénombrés en Asie, tandis que 28,0% ont été enregistrés en Europe. Le plus petit nombre de décès a été enregistré en Micronésie et Polynésie.

La mortalité due au cancer du pancréas chez les deux sexes augmente avec l'âge, et presque 90% de tous les décès sont enregistrés après l'âge de 55 ans. Les taux de mortalité les plus élevés en 2020 chez les hommes ont été enregistrés en Hongrie (12,6) et en Uruguay (12,2), tandis que le taux de mortalité le plus faible chez les hommes a été noté au Malawi (0,46). Les taux de mortalité les plus élevés en 2020 chez les femmes ont été enregistrés en Uruguay (8,5) et en Hongrie (8,4), quant au plus faible, on le retrouve au Pakistan (0,30). En Algérie, le taux de mortalité s'élève à 2,8 chez les hommes et à 1,8 chez les femmes.

La mortalité du cancer du pancréas est presque identique à son incidence, car c'est l'une des tumeurs malignes les plus mortelles. Les raisons pour les différences substantielles dans les taux de mortalité du cancer du pancréas n'ont pas été complètement élucidées. Les différences dans les taux d'incidence peuvent être apparentes et spécieuses. Les données sur l'incidence et la mortalité publiées par l'OMS n'ont pas la même pertinence dans tous les pays [8]. Bien que la qualité (exactitude et exhaustivité de l'enregistrement des causes de décès, principalement) et le recueil des informations dans la plupart des pays en développement puissent être considérés comme limités, le registre des cancers reste souvent la seule source disponible. Le cancer du pancréas est difficile à diagnostiquer, il fait partie des cancers les plus souvent détectés lors des études d'autopsie [6,9]. Il est connu que pour le cancer du pancréas il n'existe pas de modalité viable de dépistage, de détection précoce et de traitement efficace, ce qui explique la faible variabilité des taux de survie entre les pays développés et les pays en voie de développement [10]. Les options de traitement actuellement disponibles sont limitées. En raison du stade avancé au moment du diagnostic, 80 à 90% des patients ont des tumeurs non résecables et la survie à long terme après une résection chirurgicale est faible

Survie

Le cancer du pancréas reste l'un des cancers les plus mortels, le rapport mortalité/incidence est de 98%. Le taux global de survie à cinq ans est d'environ 6% (varie de 2% à 9%), mais ceci reflète en partie la qualité variable des données dans le monde [37,38]. Comme dit précédemment, les taux de survie varient très peu entre les pays développés et les pays en voie de développement [11].

Sur la base des données de l'Institut National du Cancer des États-Unis pour le cancer du pancréas chez les deux sexes et toutes les races, 9,4% sont diagnostiqués au stade local durant

lequel la survie à 5 ans était de 29,3% au cours de la période 2006-2012. Plus de la moitié (52%) de tous les cas ont été diagnostiqués à un stade avancé, avec un taux de survie à 5 ans de 2,6 %.

Il existe quelques différences de survie entre les pays européens, ainsi le taux de survie à 5 ans était inférieur à 3% pour les deux sexes en Angleterre et au Pays de Galles, atteignait les 3,8% au Danemark et en Suède, et n'excédait pas 1,2% en Italie. Le groupe de travail EURO CARE a analysé la survie des patients atteints d'un cancer diagnostiqué entre 1990 et 1994 dans 22 pays européens et a montré que les taux de survie à 5 ans étaient les plus élevés chez les hommes en Estonie (7,0%) et chez les femmes en République tchèque (7,5 %), tandis que les taux de survie les plus bas ont été enregistrés chez les hommes à Malte (0,0%) et chez les femmes en Slovénie (1,3%). Il est à noter que le taux de survie du cancer du pancréas en Allemagne au début du XXIème siècle atteignait les 9.0%.

Les taux de survie du cancer du pancréas dans la population sont impactés par de nombreux facteurs, tels que le type de cancer, la stadification au moment du diagnostic, le taux d'albumine sérique, la taille de la tumeur, les modalités de traitement, les différences entre les systèmes de santé, et d'autres facteurs comme l'âge, le sexe, l'état de santé général et le mode de vie. En outre, les taux de survie du cancer du pancréas pourraient être influencés aussi par des facteurs tels que la validité du registre, l'exhaustivité et la qualité des données d'enregistrement, ainsi que le déroulement du suivi [12].

II.2 Epidémiologie analytique

À ce jour, les causes du cancer du pancréas sont encore insuffisamment connues, bien que certains facteurs de risque aient été identifiés. Un individu a un risque plus élevé de développer un cancer du pancréas en présence d'un facteur de risque tel que le tabagisme, l'obésité, un terrain génétique particulier, le diabète, des facteurs alimentaires ou la sédentarité.

Dans une étude menée au Royaume-Uni en 2011, il a été estimé qu'environ 26,2% des cancers du pancréas chez les hommes et 31,0% chez les femmes étaient liés au tabac[4].

Le Centre international de recherche sur le cancer a confirmé un lien de causalité entre le tabagisme et le cancer du pancréas. Une méta-analyse récente qui a inclus 82 études a trouvé que le risque de cancer du pancréas était $RR = 1,7$ pour les fumeurs actuels et $RR = 1,2$ pour les tabagiques sevrés (RR : risque relatif). Les sujets tabagiques ont une augmentation du risque de cancer du pancréas de 75% par rapport aux non-fumeurs, et le risque persiste au moins 10 ans après l'arrêt du tabac. L'étude européenne (EPIC) a montré en 2012 que le risque augmentait pour chaque tranche de cinq cigarettes fumées par jour. Par ailleurs, la même étude EPIC a constaté que le tabagisme passif peut augmenter le risque de cancer du pancréas de 50%.

Le risque de développer un cancer du pancréas augmente avec l'âge [14]. Plus de 80% des cancers du pancréas se développent entre l'âge de 60 et 80 ans. Il survient rarement avant l'âge

de 40 ans, et plus de la moitié des cas d'adénocarcinome pancréatique surviennent chez les personnes de plus de 70 ans. Des études menées aux États-Unis ont montré que le cancer du pancréas est plus fréquent chez les sujets afro-américains qu'il ne l'est chez les sujets blancs. Une partie de ce risque accru peut être due à des facteurs socio-économiques et au tabagisme.

Selon une étude de l'American Cancer Society, l'obésité a été associée à une mortalité accrue due au cancer du pancréas. Le risque de développer cette maladie chez les hommes et les femmes obèses (indice de masse corporelle IMC ≥ 30) par rapport aux hommes et aux femmes dont l'IMC est normal (< 25) était RR = 2,08 [15]. Une étude publiée en 2011 a estimé qu'au Royaume-Uni, environ 12,8 % des cas de cancer du pancréas chez les hommes et 11,5% chez les femmes peuvent être liés au surpoids ou à l'obésité[4]. Une récente méta-analyse a confirmé l'hypothèse selon laquelle l'obésité générale et l'obésité abdominale sont toutes deux associées à un risque accru de cancer du pancréas. De plus, l'inactivité physique a été liée à un risque accru de voir apparaître un cancer du pancréas.

Il existe des preuves que la consommation de viande rouge ou transformée et la cuisson à haute température peuvent augmenter le risque de cancer du pancréas. Dans une vaste étude effectuée au Royaume-Uni en 2016, les personnes mangeant peu de viande (environ 30 à 45 % de mortalité en moins), ainsi que les végétariens et végétaliens (environ 50 % de mortalité en moins) avaient une mortalité plus faible pour le cancer du pancréas par rapport aux consommateurs de viande réguliers. L'étude EPIC n'a trouvé aucune association entre la consommation de viande rouge ou transformée et le cancer du pancréas, alors que la consommation de volaille était associée à un risque accru. Une méta-analyse récente de 11 études prospectives a trouvé une association entre incidence du cancer du pancréas et la consommation de viande transformée. Cependant, certaines études n'ont pas confirmé ces résultats, ou ont confirmé l'association chez les hommes seulement. D'autre part la consommation fréquente de noix est inversement associée au risque de cancer du pancréas chez les femmes. Une vaste étude cas-témoins réalisée en 2010 a montré également une augmentation du risque en cas de consommation de 60 g/j ou plus de liqueur (et autres spiritueux), et n'a trouvé aucune association avec la bière ou le vin.

D'autres études confirment que la consommation de fruits et de légumes est inversement associée au risque de cancer du pancréas [23]. De plus, un résumé des études méta-analytiques a montré que le principal facteur de protection est l'augmentation de l'apport en fruits ou en folates, avec fractions de prévention dans la population de 0 à 12 % [24]. Dans la population italienne, 11,9 % des cancers du pancréas étaient attribuables à une faible adhésion au régime méditerranéen [25].

Le diabète sucré est lié à un risque accru de tumeurs du pancréas [24]. Les diabètes de type I et II ont doublé le risque de cancer du pancréas. L'étude sur l'impact du cancer du pancréas dans la population italienne a estimé que 9,7% des cancers du pancréas étaient attribuables au diabète [25]. L'Institut National du Cancer des États-Unis estime que le diabète est associé à un risque 1,8 fois plus élevé de cancer du pancréas, en particulier chez les hommes hispaniques et les Asiatiques par rapport aux blancs et aux afro-américains [26]. Le risque de cancer du pancréas diminue avec la durée du diabète, mais un excès de risque de 30 %

persiste pour plus de deux décennies après le diagnostic de diabète [27]. Les antidiabétiques oraux ou l'insuline ont été associés à une réduction du risque [26,27].

Certaines études ont montré que l'infection à *Helicobacter pylori* (H.P) est le principal facteur de risque associé au cancer du pancréas, avec une fraction attribuable à la population de 4 % à 25 % [24]. Cependant, d'autres études n'ont pas observé d'association entre l'infection par H.P et le cancer du pancréas.

Les patients atteints de pancréatite, surtout les formes chroniques ou récurrentes, présentaient un excès modéré de risque de cancer du pancréas [28]. Environ 4% des patients atteints de pancréatite chronique ont développé un cancer du pancréas [29]. On estime que 1,34% des cancers du pancréas sont attribuables à la pancréatite chronique, mais pour les personnes qui avaient moins de 65 ans, ce risque était deux fois plus élevé [30]. Les patients atteints de pancréatite héréditaire (maladie rare, à transmission autosomique dominante, qui se produit habituellement à un jeune âge) ont un risque qui est 50-60 fois plus élevé que la population normale [31].

On estime que 5% à 10% des cancers du pancréas sont héréditaires [4]. Une histoire familiale de cancer du pancréas chez un parent, un frère ou une sœur ou un enfant a été associée à un risque accru de cancer du pancréas [32]. Les personnes ayant au moins deux parents au premier degré (mère, père, frère, sœur) atteints du cancer du pancréas ont presque le double du risque des personnes sans cancer du pancréas dans leur famille [33].

Il y a beaucoup de désordres génétiques héréditaires qui sont connus pour accroître le risque de cancer du pancréas, y compris le syndrome de Lynch, le syndrome de Peutz-Jeghers, le syndrome du mélanome multiple atypique familial, le syndrome du cancer héréditaire du sein et des ovaires, le syndrome de Li-Fraumeni, ou encore la polypose adénomateuse familiale. Les individus présentant des mutations ou une délétion dans des gènes tels que PRSS1, K-ras, p16, p53, et BRCA2 ont également un risque accru de développer un cancer du pancréas [34].

Certaines découvertes montrent un lien entre le cancer du pancréas et des cancers antérieurs (cancer de la vésicule biliaire, du poumon, de l'estomac, de l'utérus, du sein, du côlon, etc.) voire d'autres pathologies (maladie de Crohn, ulcère gastrique) [34].

Parmi les autres facteurs de risque potentiels, citons la consommation d'aspirine, l'exposition professionnelle à certains pesticides, et des facteurs alimentaires tels que la consommation de glucides. La plupart des facteurs de risque du cancer du pancréas sont faiblement associés à la maladie. De plus, de nombreuses personnes atteintes du cancer du pancréas n'ont aucun facteur de risque spécifique.

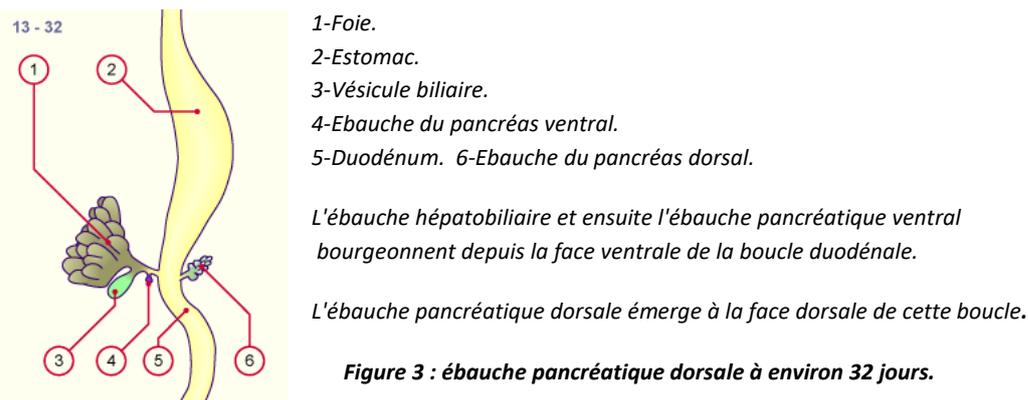
II. RAPPELS

III.1 Rappel embryologique

Le pancréas est constitué à partir de deux ébauches, toutes deux bourgeonnant depuis l'endoderme au niveau de la boucle duodénale. Initialement c'est le bourgeon pancréatique dorsal (env. 31 jours) qui prolifère dans le mésentère dorsal depuis le versant dorsal du duodénum [35].

Un peu plus tard le bourgeon pancréatique ventral prolifère à partir de l'ébauche du conduit cholédoque, à angle droit sous l'ébauche hépatique.

Le bourgeon pancréatique dorsal s'étend rapidement dans le mésoduodénum sous la grande courbure de l'estomac. Sa queue atteint la proximité de la rate. Son conduit d'évacuation qui part de la queue, fusionne en général avec le conduit d'évacuation du pancréas ventral pour former le conduit pancréatique principal. Ce dernier s'unit au conduit cholédoque et s'abouche dans la papille duodénale majeure. Il arrive que le conduit d'évacuation du pancréas dorsal reste indépendant, formant alors le conduit pancréatique accessoire qui s'abouche dans la papille duodénale mineure, en position un peu plus crâniale [35].



L'ébauche du pancréas ventral se développe un peu plus tard (env. 32-33 jours) sous la forme d'une excroissance de la partie proximale du canal cholédoque. Suite à la rotation de l'estomac de 90 degrés et à l'allongement de la boucle duodénale, le canal cholédoque, la vésicule biliaire et le pancréas ventral migrent autour du duodénum et s'apposent postérieurement sur le pancréas dorsal. Dans le pancréas adulte la partie antérieure de la tête, le corps et la queue proviennent ainsi du pancréas dorsal, la partie postérieure de la tête ainsi que le processus uncinatus proviennent du pancréas ventral [35].

L'abouchement du conduit pancréatique peut varier considérablement chez l'adulte. En général le conduit dorsal est annexé par le conduit ventral et s'abouche dans la papille duodénale majeure.

Le pancréas est constitué à partir de deux ébauches, toutes deux bourgeonnant depuis l'endoderme au niveau de la boucle duodénale. Initialement c'est le bourgeon pancréatique dorsal (env. 31 jours) qui prolifère dans le mésentère dorsal depuis le versant dorsal du duodénum.

Un peu plus tard le bourgeon pancréatique ventral prolifère à partir de l'ébauche du conduit cholédoque, à angle droit sous l'ébauche hépatique [35].

Le bourgeon pancréatique dorsal s'étend rapidement dans le mésoduodénum sous la grande courbure de l'estomac. Sa queue atteint la proximité de la rate. Son conduit d'évacuation qui part de la queue, fusionne en général avec le conduit d'évacuation du pancréas ventral pour former le conduit pancréatique principal. Ce dernier s'unit au conduit cholédoque et s'abouche dans la papille duodénale majeure. Il arrive que le conduit d'évacuation du pancréas dorsal reste indépendant, formant alors le conduit pancréatique accessoire qui s'abouche dans la papille duodénale mineure, en position un peu plus crâniale [35].

III.2 Rappel anatomique

Le pancréas est un organe de couleur rose pâle qui apparaît distinctement lobulé à l'œil nu. Du tissu conjonctif sont formés les septas qui délimitent des lobules macroscopiques ; chacun est composé de nombreux lobules microscopiques, qui sont les unités fonctionnelles du pancréas exocrine. Cet organe pèse environ 100 g chez les hommes adultes, 85 g chez les femmes adultes, et 5 g chez le nouveau-né. La glande adulte mesure 14 à 18 cm de long, 2 à 9 cm de large et 2 à 3 cm d'épaisseur. Elle est divisée en quatre régions : la tête, l'isthme, le corps et la queue. La plus grande masse est concentrée dans la tête, qui représente une structure dérivée en partie des ébauches pancréatiques embryonnaires dorsale et ventrale. La tête reste, dans une certaine mesure, divisible structurellement et fonctionnellement selon ses progéniteurs [36]. L'isthme est aminci d'avant en arrière, le tronc veineux spléno-mésaraïque et la veine mésentérique supérieure s'unissent en arrière de l'isthme pour former la veine porte. Le corps fait suite à l'isthme vers la gauche et se mêle sans limite distincte dans la queue effilée, qui se termine brusquement à côté de la rate.

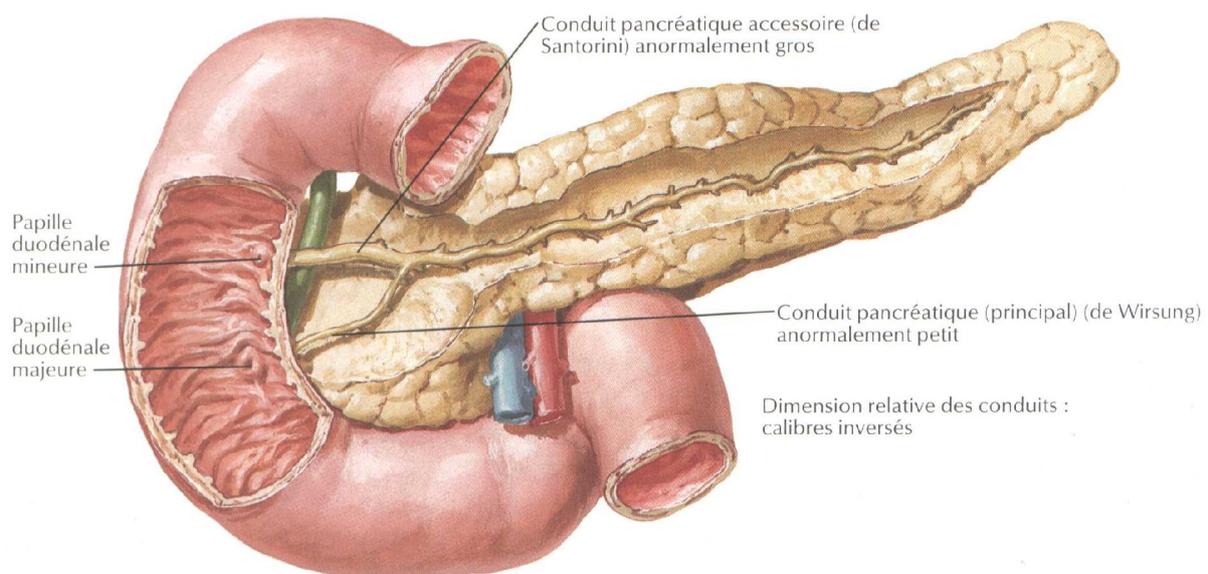


Figure 4 : abouchement des canaux pancréatiques dans la lumière duodénale

Le pancréas a une consistance ferme et caoutchouteuse. Il est composé de 71% d'eau et de 13% (poids humide) de protéines. Sa composition en graisses peut être très variable (3-20%). Le tissu glandulaire est pénétré par de nombreuses structures vasculaires, tant celles qui irriguent la glande que celles qui se dirigent vers d'autres localisations. Ces vaisseaux non irriguant la glande peuvent former de profonds sillons à sa surface.

Le canal principal de drainage des sécrétions pancréatiques exocrines commence dans la queue par une confluence de plus petits conduits. Le canal pancréatique principal, ainsi formé, s'écoule ensuite plus près de la surface postérieure à travers le corps et l'isthme jusqu'à la tête, recevant dans son trajet les conduits secondaires, qui le rejoignent de manière régulière presque à angle droit. Dans la tête, le canal principal s'incline nettement en arrière et en bas, en suivant parfois une trajectoire arquée, pour atteindre son abouchement dans le duodénum. Le canal pancréatique principal se trouve immédiatement à gauche du canal cholédoque dans la tête, où ce dernier soit pénètre dans la glande ou alors s'enfonce dans un sillon sur la face postérieure du pancréas. Les deux canaux pénètrent dans le duodénum obliquement et parallèlement l'un à l'autre. Ils peuvent s'unir au contact du duodénum pour former l'ampoule hépatopancréatique (de Vater). Le canal pancréatique principal (de Wirsung) et le canal cholédoque se déversent dans la lumière duodénale au niveau de la papille duodénale majeure (de Vater), une proéminence située 8 à 10 cm en aval du pylore. Un drainage supplémentaire du pancréas peut être accompli par le canal pancréatique accessoire (de Santorini), qui s'anastomose avec le canal principal et ses branches dans la tête, pénètre dans la paroi du duodénum, et s'ouvre à la papille duodénale mineure, approximativement 2 cm au-dessus de la papille duodénale majeure (figure 4). Le canal pancréatique accessoire n'est pas toujours fonctionnel [37].

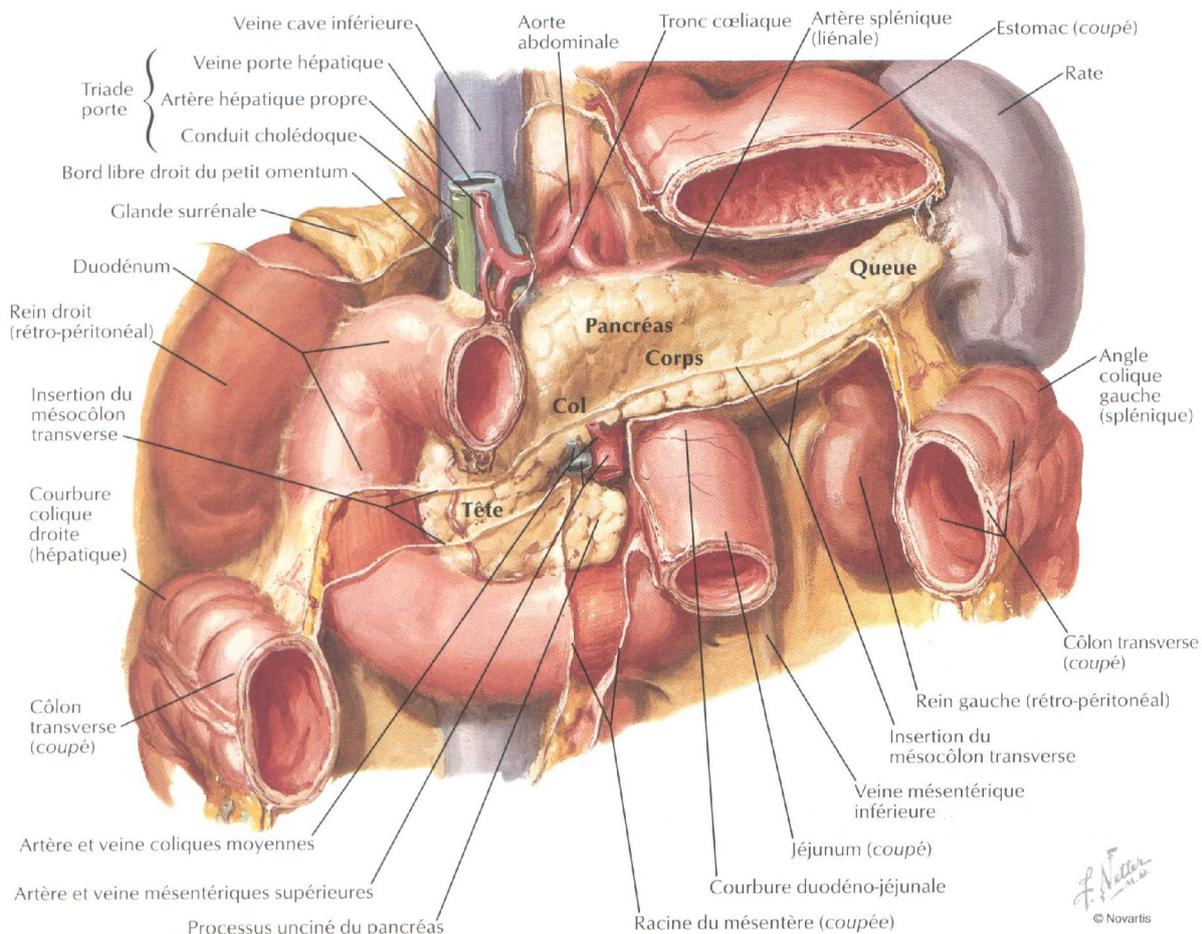
Le canal cholédoque et le canal pancréatique principal se rejoignent dans un canal commun (l'ampoule de Vater) environ 80% du temps et s'ouvrent dans la lumière duodénale séparément dans 18% des cas, un canal pancréatique principal fonctionnel manque dans les autres cas [38]. Les canaux sont enveloppés d'une couche commune de tissu conjonctif et d'une couche musculaire intrinsèque complexe. La couche de muscle lisse entoure les canaux individuellement et en commun. L'épaisseur supplémentaire des parois est due à la présence accrue de glandes dans la muqueuse. Avec une augmentation de l'épaisseur de ces parois, il y a une diminution concomitante dans les diamètres de la lumière. Le diamètre moyen du canal cholédoque passe de 5,7 à 3,9 mm au niveau de la paroi épaissie. Lorsqu'il traverse la sous-muqueuse, le diamètre moyen de 3,3 mm est réduit à 1,9 mm à la jonction avec le canal pancréatique. Le diamètre de l'ampoule s'étend à 2,9 mm, et l'orifice mesure en moyenne 2,1 mm [38]. Les calculs biliaires se trouvent plus souvent dans le canal cholédoque que dans l'ampoule.

Les canaux cholédoque et pancréatique traversent la paroi duodénale obliquement. La muqueuse de l'ampoule est sous forme de plis composés principalement de tissu conjonctif et de glandes muqueuses pour former des valvules muqueuses [38]. La conséquence de cette conformation est que le fluide passe dans la lumière duodénale sous des pressions relativement faibles, mais le flux dans la direction opposée est empêché. Le contenu duodénal capable d'activer les enzymes pancréatiques est donc exclu du système canalaire pancréatique.

Rapports du pancréas

La tête du pancréas est intimement liée au duodénum pour former ce qu'on appelle le bloc duodéno-pancréatique (figure 4). Le corps et la queue s'inclinent vers le haut en s'approchant de la rate. Le pancréas et le duodénum se situent en arrière du péritoine, en avant des vertèbres lombaires supérieures. L'aorte passe en avant des corps vertébraux, légèrement à gauche de la ligne médiane, après avoir pénétré le diaphragme entre les deux piliers. La veine cave inférieure est parallèle à l'aorte et se trouve à droite. Le lit dorsal sur lequel est appliqué le pancréas oblige donc une projection antérieure relative de la proportion moyenne du pancréas, en comparaison avec les extrémités gauche et droite. Ainsi le pancréas décrit une courbe qui est convexe vers l'avant. Les surfaces postérieures du pancréas et du duodénum sont reliées, sans péritoine intermédiaire, aux reins gauche et droit et/ou aux glandes surrénales, les artères et les veines rénales, l'aorte et la veine cave. Les surfaces antérieures du pancréas et du duodénum sont recouvertes de péritoine sauf le long du trajet d'origine du mésocôlon transverse.

Figure 5 : rapports du pancréas



La face antérieure du pancréas est liée à la face postérieure de l'estomac. Ce dernier est suspendu dans la cavité péritonéale entre l'oesophage, qui pénètre le diaphragme par le hiatus œsophagien, et le duodénum, qui se fait suite au pylore. L'estomac est donc recouvert de

péritoine. Les couvertures péritonéales du pancréas et de l'estomac se font face à travers un espace virtuel appelé arrière-cavité des épiploons ou bourse omentale. L'entrée dans la bourse omentale depuis la cavité péritonéale principale se fait par le foramen épiploïque, une ouverture verticale en forme de fente qui se trouve en avant de la veine cave et en arrière du petit épiploon. Entre les deux couches du petit épiploon, le canal cholédoque est transmis du foie à la glande pancréatique, la veine porte est transmise de son origine derrière le pancréas vers le foie, et l'artère hépatique proprement dite se dirige vers le foie.

Ce dernier occupe une grande partie de la cavité en forme de dôme sous le diaphragme dans la partie supérieure et droite de la cavité péritonéale. Le bord inférieur s'étend sur une distance inférieure variable et vers la gauche, de telle sorte que l'estomac est recouvert par la partie gauche de sa surface inférieure. Par conséquent, le foie peut chevaucher dans une certaine mesure la projection antérieure du pancréas.

Comme le côlon transverse s'incurve du bord colique droit vers le bord colique gauche (splénique), il se retrouve en avant de la partie descendante du duodénum et la tête du pancréas. Dans son trajet, il est lié au foie, à la grande courbure de l'estomac et à la rate le long de sa face supérieure. Le péritoine se reflète sur la paroi postérieure du côlon transverse, incluant les surfaces antérieures du duodénum et du pancréas, pour former le mésocôlon transverse. Les spires de l'intestin grêle entrent également en relation avec le pancréas et le duodénum, ainsi qu'avec les autres viscères décrits.

Vascularisation artérielle

Le pancréas est caractérisé par son association avec une pléthore de structures vasculaires. Son parenchyme est imprégné par les vaisseaux sanguins qui irriguent la glande elle-même. De plus, les principaux vaisseaux peuvent être transmis à d'autres structures à travers sa substance ou à travers de profonds sillons contre lesquels ils seront intimement liés. Comme le reste du tractus gastro-intestinal, la vascularisation artérielle du pancréas est marquée par de nombreuses anastomoses. Les arcades artérielles sont formées par des branches de différentes artères principales, et entre les branches de chaque artère principale.

Le pancréas reçoit du sang à partir des branches de deux grands troncs artériels distincts qui proviennent de la face antérieure de l'aorte : le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure.

Le tronc cœliaque jaillit de l'aorte immédiatement après son entrée dans la cavité abdominale. Trois branches principales partent du tronc : l'artère gastrique gauche, l'artère splénique et l'artère hépatique commune. L'artère gastrique gauche s'anastomose avec une branche de l'artère hépatique commune pour alimenter la petite courbure de l'estomac. Le pancréas est richement irrigué par des branches des artères hépatiques et spléniques. L'artère splénique suit un trajet très tortueux le long du bord supérieur du pancréas, apportant de nombreuses petites branches pancréatiques en cours de route. Une branche plus grande de l'artère splénique est appelée la grande artère pancréatique, qui peut s'anastomoser avec d'autres branches de l'artère splénique, ainsi qu'avec des branches de l'artère mésentérique supérieure. Les autres branches de l'artère splénique comprennent les courtes gastriques vers l'estomac, les branches terminales vers la rate, et l'artère gastro-épiploïque gauche, qui s'anastomose avec la gastro-

épiploïque droite pour alimenter la grande courbure de l'estomac. L'artère hépatique commune donne l'artère gastroduodénale, puis continue vers le foie en tant que l'artère hépatique propre. L'artère gastroduodénale fournit l'artère gastro-épiploïque droite et deux vaisseaux qui alimentent la tête du pancréas et le duodénum adjacent, s'anastomosant finalement avec les branches correspondantes de l'artère mésentérique supérieure.

Les branches de l'artère gastroduodénale sont les suivantes : l'artère pancréaticoduodénale supéro-antérieure et l'artère pancréaticoduodénale supéro-postérieure. Les artères anastomosées correspondantes à partir de l'artère mésentérique supérieure sont l'artère pancréaticoduodénale inféro-antérieure et la pancréaticoduodénale inféro-postérieure. L'artère mésentérique supérieure apporte d'autres branches qui approvisionnent le corps et la queue du pancréas, y compris une branche à l'artère pancréatique transverse, qui peut aussi recevoir des branches de l'artère splénique.

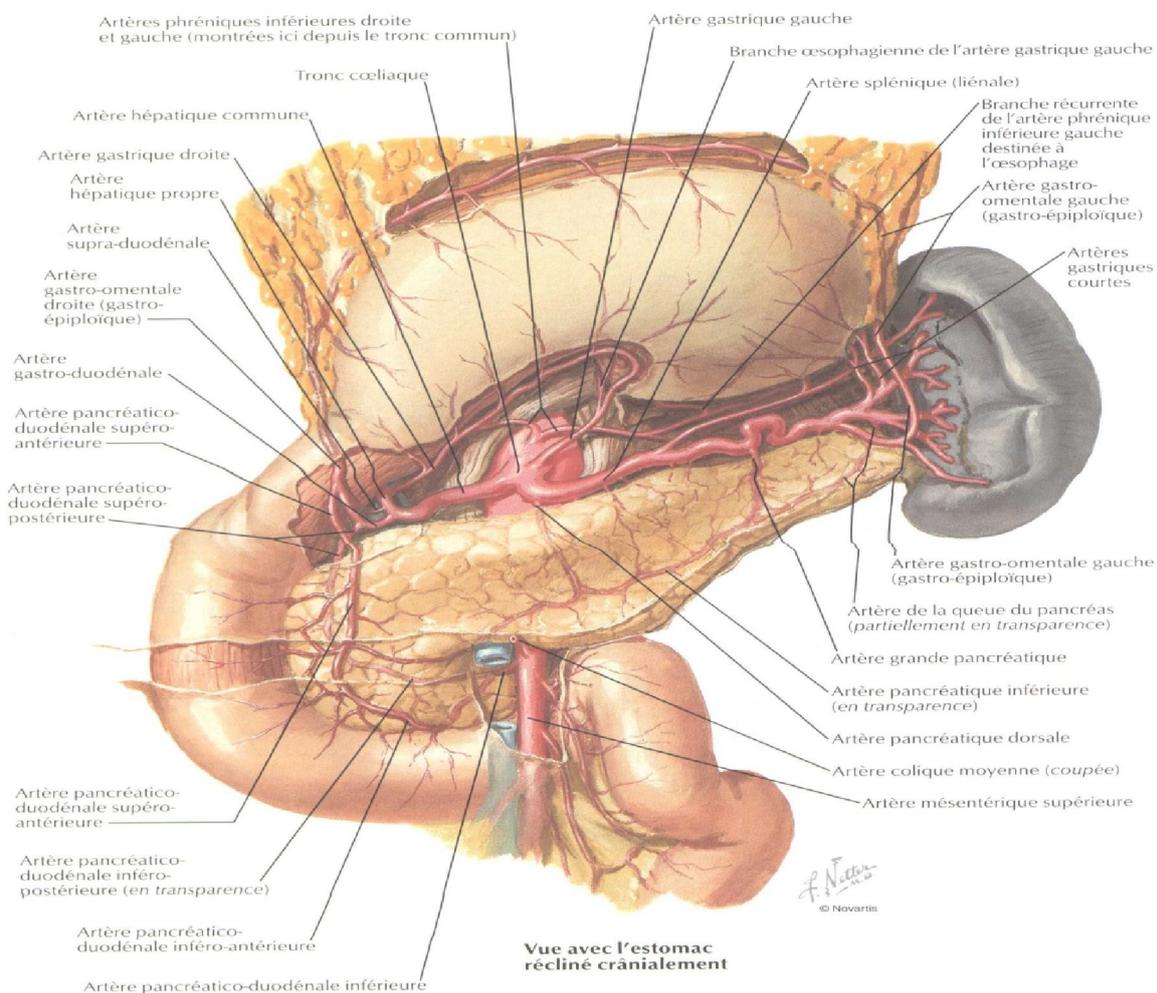


Figure 6 : vascularisation artérielle du pancréas

Les artères pancréaticoduodénales ont tendance à cheminer dans l'intervalle entre la tête du pancréas et le duodénum, fournissant des branches aux deux organes. L'artère mésentérique supérieure a une relation spéciale avec le pancréas. Elle naît de l'aorte postérieurement au pancréas, passant immédiatement antérieurement, de sorte qu'une partie de la tête du

pancréas, le processus unciné, est prolongé vers la gauche pour se trouver en avant de l'aorte et en arrière de l'artère mésentérique supérieure.

Drainage veineux

Le drainage veineux du pancréas s'écoule dans le système porte hépatique autour de la région de formation de la veine porte à partir du tronc spléno-mésaraïque et de la veine mésentérique supérieure. La veine splénique commence par la confluence des veines de la rate et est rejointe par les veines gastriques courtes et gastro-épiplœique gauche. La veine splénique se dirige vers la droite dans une rainure dans la partie postérieure du pancréas, en dessous de l'artère splénique. Dans son parcours, elle reçoit de nombreux petits affluents qui drainent le pancréas, puis elle s'unit à la veine mésentérique inférieure pour former le tronc spléno-mésaraïque. En arrière de l'isthme du pancréas, ce s'unit à la veine mésentérique supérieure pour former la veine porte. La veine mésentérique supérieure se rapproche de la marge inférieure du pancréas en passant par la face antérieure de la troisième portion du duodénum, après avoir reçu du sang provenant d'une grande partie de l'intestin grêle et du gros intestin. La veine mésentérique supérieure, en parallèle avec l'artère mésentérique supérieure, passe en avant du processus unciné au niveau de sa jonction avec le tronc spléno-mésaraïque. La veine porte ainsi formée passe par le petit épiploon jusqu'au hile hépatique. Les veines pancréaticoduodénales se drainent dans la veine mésentérique supérieure et la veine porte, à l'instar des petites veines drainant le pancréas.

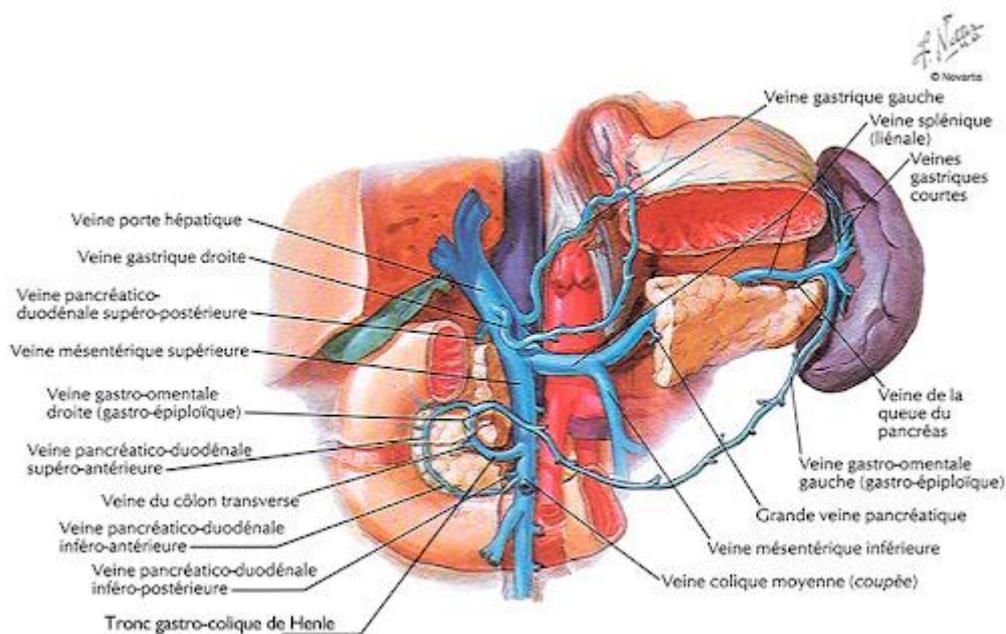


Figure 7 : drainage veineux du pancréas

Système lymphatique

Le pancréas a un drainage lymphatique étendu, bien que les lymphatiques ne soient pas particulièrement proéminents dans des conditions physiologiques. Le grand potentiel de drainage des fluides et des particules par les vaisseaux lymphatiques est évident quand l'oedème, l'hémorragie, et la dégradation cellulaire sont présents pendant la pancréatite [39].

Les plexus lymphatiques profonds du pancréas proviennent du tissu conjonctif périlobulaire. Ils gagnent l'accès à la surface parallèlement aux vaisseaux sanguins qui traversent les septa du tissu conjonctif. Les ganglions lymphatiques peuvent être intégrés dans le tissu pancréatique, mais ils se trouvent habituellement adjacents à l'organe en association étroite avec les artères principales d'approvisionnement. Une chaîne de ganglions lymphatiques s'étendant le long de l'artère splénique, les ganglions pancréaticospléniques, servent de ganglions primaires de drainage pour une grande partie du corps et de la queue.

Leurs efférences se drainent ensuite dans les ganglions cœliaques, le groupe supérieur de ganglions préaortiques regroupés autour du tronc cœliaque. D'autres chaînes de nœuds, appelées pancréaticoduodénales, sont regroupées dans les intervalles, antérieurement et postérieurement, où le duodénum est recouvert par la tête du pancréas. Le drainage des ganglions pancréaticoduodénaux peut se faire en dessous des ganglions mésentériques supérieurs (une deuxième division des ganglions préaortiques) ou au dessus des ganglions hépatiques dispersés le long de l'artère hépatique, et de là, vers les ganglions cœliaques. Le drainage d'une partie de la tête peut se faire par les ganglions subpyloriques et les ganglions hépatiques vers les cœliaques. Les lymphonœuds cœliaques et mésentériques supérieurs se drainent via le tronc lymphatique intestinal dans la citerne du chyle en avant de la deuxième vertèbre lombaire, puis par le canal thoracique via le hiatus aortique dans la cavité thoracique, pour finalement déboucher dans la veine sous-clavière gauche.

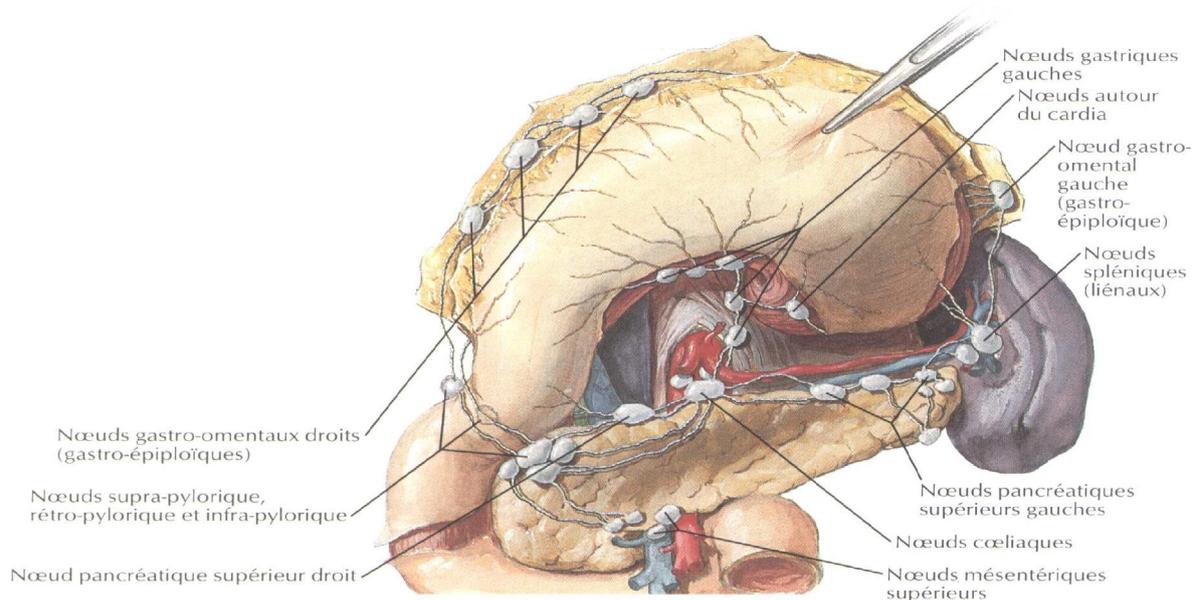


Figure 8 : drainage lymphatique du pancréas

Innervation

Le pancréas est innervé par des branches provenant des divisions parasymphatiques et sympathiques du système nerveux autonome. L'innervation parasymphatique fournit une partie du stimulus sécrétoire du pancréas et est assurée par les nerfs vagues. Les cellules nerveuses sont situées dans le noyau dorsal du nerf crânien X. Les fibres du nerf vague droit sont conduites le long du tronc vagal postérieur vers le plexus cœliaque à proximité du tronc cœliaque, puis le long des vaisseaux sanguins, jusqu'au parenchyme pancréatique, où la

synapse est faite sur de petits ganglions qui sont des collections de neurones postganglionnaires et qui ont des terminaisons nerveuses dispersées de façon diffuse dans le tissu conjonctif. Les fibres du nerf vague gauche sont conduites au plexus cœliaque via le tronc vagal antérieur, se rendent à la partie descendante du duodénum et innervent la tête adjacente du pancréas à travers des ganglions similaires à ceux décrits ci-dessus.

L'innervation sympathique prend son origine dans la colonne intermédiolatérale dans les segments 5 à 10 de la moelle épinière thoracique. Les fibres sympathiques sont conduites aux ganglions cœliaques via les nerfs splanchniques supérieurs. Après synapse dans les ganglions cœliaques, les fibres postganglionnaires sont conduites le long de l'artère hépatique et de ses branches (plexus hépatique), le long de l'artère splénique et de ses branches (plexus splénique), et le long de l'artère mésentérique supérieure (plexus mésentérique supérieur) pour fournir une innervation de la vascularisation du pancréas.

Une plus grande partie des fibres pancréatiques du nerf vague sont des afférences viscérales plus que des afférences parasympathiques. Les fibres afférentes viscérales accompagnent aussi l'innervation du système sympathique, en entrant dans la moelle épinière aux niveaux correspondant à l'origine efférente. Les fibres qui médient la douleur dans le pancréas sont considérées comme étant celles qui accompagnent les fibres sympathiques. La douleur est un facteur important dans la maladie pancréatique. Bien que les mécanismes ne soient pas entièrement compris, il y a des changements morphologiques qui peuvent raisonnablement être corrélés avec l'induction de la douleur.

Récemment, il a été démontré que le périneurium, qui normalement forme une barrière à l'intérieur de laquelle les fibres nerveuses existent dans un microenvironnement spécial, est endommagé dans la pancréatite chronique. Les cellules inflammatoires, principalement les lymphocytes, mais aussi les granulocytes et les macrophages, sont fréquemment concentrées autour des nerfs et des ganglions dans le pancréas de patients atteints de pancréatite chronique. Les cellules épithélioïdes multicouches du périneurium, et la lame basale qui l'accompagne sont perturbées, permettant à des substances biologiquement actives de pénétrer dans l'endoneurium et donc d'accéder directement aux fibres nerveuses. Il est probable que les fibres sensorielles et motrices soient stimulées dans ces conditions. Le fait que les nerfs aient été trouvés plus nombreux et que leur diamètre moyen était plus grand que dans le pancréas normal plaide contre la constriction, due à la fibrose, comme étant un stimulus pour la douleur.

Une cause probable de la douleur dans le cancer du pancréas est la pénétration des nerfs par la tumeur. Drapiewski [40] a rapporté que sur 83 cas de carcinome pancréatique étudiés, 84% montraient une invasion des nerfs par la tumeur. Les fibres nerveuses pourraient être stimulées dans cette situation soit par l'effet direct du tissu envahissant, soit par la détérioration de la barrière périneurale, permettant à des substances biologiquement actives de pénétrer dans le compartiment endoneurial. On peut donc supposer qu'il y a de multiples façons par lesquelles la douleur pancréatique peut être générée.

En plus des mécanismes discutés ci-dessus, la distension des canaux pancréatiques, l'oedème, le spasme du muscle lisse, et l'ischémie peuvent causer de la douleur, seuls ou de concert. Inversement, la douleur peut se produire sans preuve de l'une ou l'autre de ces conditions.

III.3 Rappel histophysologique

Le pancréas joue un rôle central dans la digestion et l'absorption ainsi que dans l'utilisation et le stockage des substrats énergétiques. Il consiste en deux systèmes glandulaires structurellement distincts mais fonctionnellement intégrés, à savoir le pancréas exocrine et le pancréas endocrine, tous deux issus d'une excroissance de l'intestin primitif.

La sécrétion par le pancréas exocrine est modulée par des signaux neuronaux et hormonaux, particulièrement sous la forme de nombreuses hormones peptidiques gastro-intestinales [41]. En raison de l'absence de membranes basales ou de capsules de compartimentation pour les différents types de cellules dans le pancréas, les cellules des îlots sont dispersées dans les acini exocrines. Les acini situés à proximité des îlots, appelés acini péri-insulaires, sont composés de cellules de plus grande taille, possédant des noyaux plus grands et des granules de zymogène plus abondants que les acini éloignés des îlots, appelés acini télé-insulaires. Certains produits sécrétoires des cellules des îlots, comme l'insuline, interagissent directement avec les cellules acineuses et régulent ainsi la fonction acineuse [42]. La morphologie exclusive des acini péri-insulaires se reflète dans la présence de concentrations élevées d'insuline dans cette région [43].

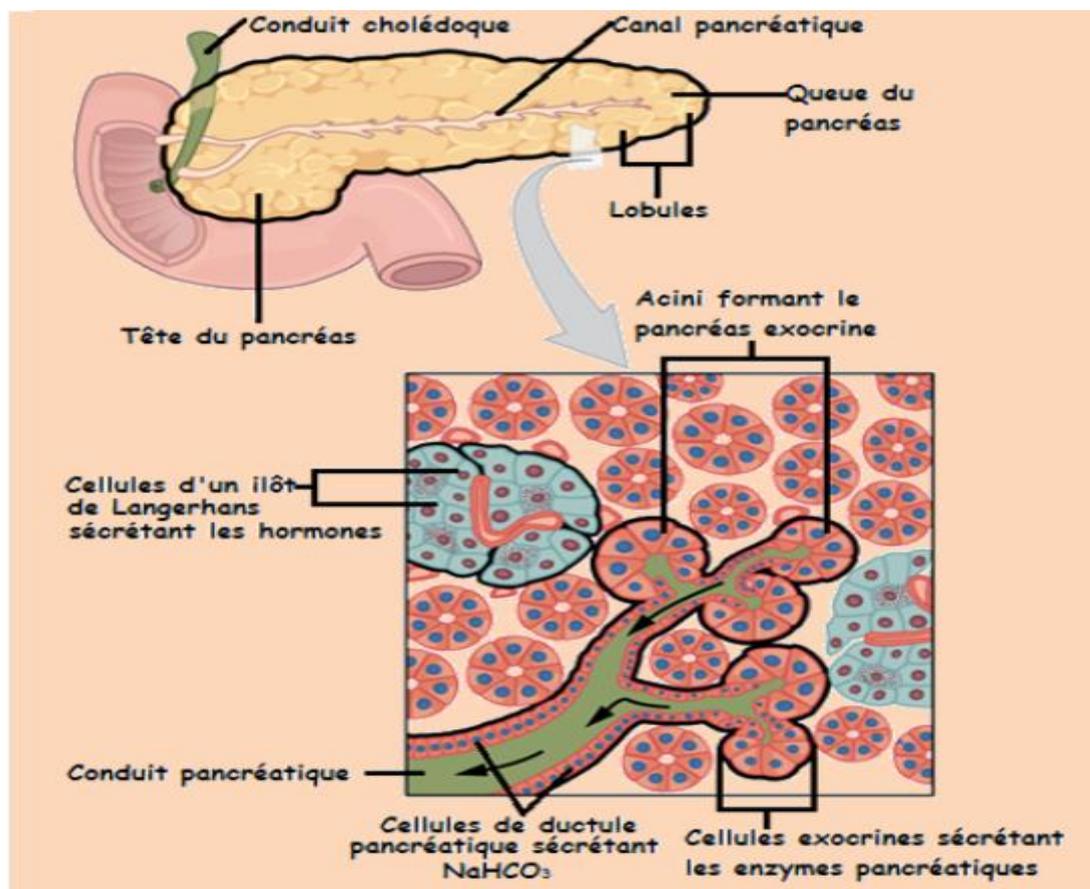


Figure 9 : parties exocrine et endocrine du lobule pancréatique

Il a été rapporté que le diabète réduit la fonction exocrine du pancréas [44], suggérant ainsi une interaction étroite entre les composants endocriniens et exocriniens du pancréas. Un nouveau concept d'axe insulino-acinaire a été proposé en 1985; il a été suggéré qu'il était impliqué dans le système porte îlot-acinaire et qu'il participait à la régulation physiologique de la fonction des cellules acineuses par les peptides des îlots [45]. Les artères intralobulaires pancréatiques se ramifient dans les îlots de Langerhans via les vaisseaux afférents, qui se divisent à leur tour en structures de glomérules capillaires à l'intérieur des îlots. Les vaisseaux efférents font saillie dans le pancréas exocrine environnant pour former le système porte insulo-acinaire. L'acinus péri-insulaire est donc particulièrement exposé à de fortes concentrations d'hormones insulaires à proximité. Tout le sang efférent des îlots passe dans le capillaire acinaire avant de quitter le pancréas, ce faisant, aucun sang provenant des îlots intralobulaires ne s'écoule directement dans les veines sans passer par la partie exocrine du pancréas. D'autres hormones peptidiques produites par le pancréas endocrine, telles que la somatostatine, le glucagon, le polypeptide pancréatique (PP) et la ghréline, contribuent à la régulation de la synthèse, du transport et de la sécrétion des enzymes pancréatiques, ainsi qu'à la croissance des cellules acineuses.

L'interaction de l'axe insulo-acinaire peut être illustrée par ses effets sur les fonctions exocrines et endocrines. A cet égard, la régulation de la sécrétion exocrine pancréatique dépend de l'hormone peptidique insuline libérée par les cellules β des îlots de Langerhans. On sait que l'apport de glucose dans le pancréas de rat perfusé a induit la libération d'insuline endogène, et par conséquent augmenté la sécrétion exocrine pancréatique en réponse à l'hormone peptidique cholécystokinine ou CCK [46]. Une augmentation significative de la sécrétion pancréatique a également été observée en présence d'insuline exogène (Patel et al., 2004). Il est intéressant de noter que la prémédication avec l'atropine, un antagoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques, a aboli l'augmentation de la sécrétion pancréatique induite par l'insuline chez les rats hyperglycémiques [47].

Cette observation implique que la sécrétion pancréatique est stimulée par l'activation cholinergique vagale, provoquée par l'hypoglycémie. L'insuline exogène a également été rapportée comme inhibant la sécrétion exocrine de bicarbonate pancréatique stimulée par la sécrétine chez le chien [48,49]. Cependant, l'hyperinsulinémie seule n'a pas inhibé la sécrétion de bicarbonate. En revanche, l'hyperinsulinémie avec normoglycémie réduit la sécrétion de bicarbonate [50], ce qui démontre que l'effet inhibiteur de l'hyperglycémie sur la sécrétion pancréatique peut être indépendant de l'insuline.

Plusieurs études ont montré que la somatostatine endogène sécrétée par les cellules δ du pancréas inhibe la libération de sécrétine et de CCK et donc la sécrétion exocrine pancréatique [41]. Comme la somatostatine est présente à la fois dans la muqueuse intestinale et dans le pancréas, on suppose que la somatostatine muqueuse peut jouer un rôle dans la régulation des hormones intestinales. La somatostatine pancréatique régule directement la sécrétion exocrine du pancréas, sous la forme de messagers paracrines [51]. La somatostatine et le PP ont également des rôles suppressifs dans l'axe insulo-acinaire [52].

En revanche, l'effet du glucagon sur la sécrétion exocrine reste assez controversé. L'injection intraveineuse de glucagon peut transitoirement activer puis inhiber la somatostatine stimulée par la sécrétine et la CCK, suivie d'une augmentation de la somatostatine circulante chez le chien [53], ce qui suggère que la régulation de la sécrétion exocrine médiée par le glucagon peut se produire indirectement.

Des interactions fonctionnelles ont été trouvées entre le pancréas exocrine et endocrine. Par exemple, beaucoup de patients diabétiques éprouvent des changements dans la fonction exocrine pancréatique [44]. Cependant, l'altération de la fonction exocrine chez ces patients n'est peut-être pas directement liée à une déficience en insuline, puisque des fonctions exocrines altérées ont également été observées chez certains patients atteints de diabète sucré de type 2 [54]. La carence en insuline chez les patients diabétiques peut être due à l'action inadéquate de l'insuline sur la potentialisation de la sécrétion stimulée par la sécrétine et la CCK, l'induction de la transcription du gène de l'amylase [55], et la régulation négative de ses propres récepteurs [56].

Les cellules acineuses pancréatiques

La cellule acineuse pancréatique appartient à la partie exocrine du pancréas. La cellule acineuse séreuse, de forme pyramidale, est le type de cellule dominant dans le pancréas, constituant 82% du volume total du pancréas [57]. Sa principale fonction est de produire, stocker et sécréter trois grandes catégories d'enzymes digestives : l' α -amylase, la lipase et la protéase, qui sont responsables de la digestion des glucides, des graisses et des protéines, respectivement. Les cellules acineuses à l'intérieur de chaque acinus sont reliées par des jonctions communicantes. Le réseau étendu du système de canaux du pancréas exocrine permet des communications intercellulaires chimiques et électriques entre les cellules acineuses [58].

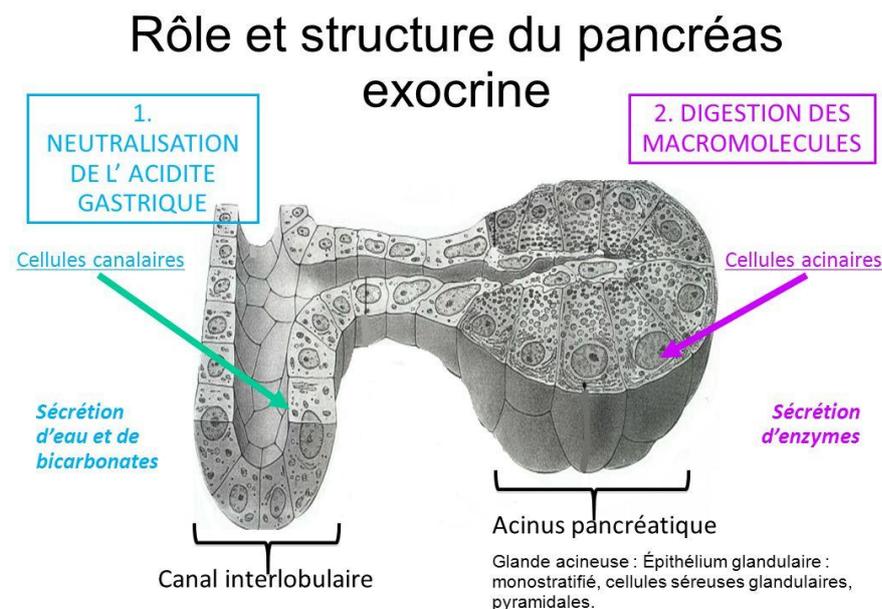


Figure 10 : rôle et structure du pancréas exocrine

Une cellule acineuse est constituée d'un noyau basal, de mitochondries abondantes, de ribosomes, de réticulum endoplasmique rugueux, et contient un appareil de Golgi bien développé. Cette architecture d'organites permet la production d'abondants granules sécrétoires, appelés granules zymogènes (ZG), composés d'une multitude d'enzymes et de précurseurs qui sont polarisés sur la face apicale des cellules acineuses. Les précurseurs de protéases des ZG comprennent le trypsinogène, le chymotrypsinogène et les procarboxypeptidases, qui sont sécrétés avec le mélange isotonique de NaCl appelé jus pancréatique. Au moment de sa libération dans le duodénum, le trypsinogène inactif est converti en trypsine active par une enzyme appelée entérokinase, qui est ancrée à la membrane apicale de l'entérocyte. L'entérokinase liée au duodénum peut couper spécifiquement 6 acides aminés de l'extrémité N-terminale du trypsinogène pour produire une protéine de 223 acides aminés contenant de la trypsine.

Le feedback positif par la trypsine peut auto-catalyser davantage le trypsinogène en trypsine et activer d'autres précurseurs en leurs formes actives respectives, comme le chymotrypsinogène en chymotrypsine, la procarboxypeptidase en carboxypeptidase et la proélastase en élastase. Physiologiquement parlant, l'activation de protéases dans le duodénum plutôt qu'à l'intérieur du pancréas empêche l'autodigestion du pancréas, menant ainsi à la pancréatite. En plus des protéases, la sécrétion acinaire contient également des enzymes digestives actives telles que la lipase pancréatique, l'amylase et la nucléase, ainsi que d'autres produits sécrétoires tels que la co-lipase, cette dernière n'étant pas une enzyme hydrolytique en soi [51]. Les produits sécrétoires des acini doivent être dirigés vers les canalicules, puis le système canalaire, et enfin dans la lumière intestinale. Les canaux Cl⁻ activés par le Ca²⁺ se trouvent spécifiquement sur la membrane plasmique apicale des cellules acineuses. L'ouverture de ces canaux libère des ions Cl⁻ dans la lumière acineuse, la charge négative accrue entraîne l'afflux de Na⁺ extracellulaire à travers les jonctions serrées entre les cellules acineuses. Le NaCl présent dans la lumière acineuse attire alors l'eau par osmose et constitue ainsi le fluide acinaire [59].

Certains mécanismes de base régissent la régulation des fonctions sécrétoires exocrines du pancréas. Bien que le stimulus primaire soit la nourriture elle-même, les systèmes neuronaux et hormonaux jouent un rôle central dans la régulation de la sécrétion des cellules acineuses via des voies de signalisation neurocrine, endocrine et paracrine. Les principaux régulateurs incluent une molécule neurocrine, l'acétylcholine (ACh), et la molécule endocrine, la cholécystokinine (CCK), ainsi que certaines molécules paracrines endocrines telles que la sécrétine, le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) et l'angiotensine II [60]. Ces sécrétagogues agissent sur leurs récepteurs respectifs situés sur la membrane plasmique basolatérale des cellules acineuses.

L'ACh et le CCK exercent leurs effets sur le pancréas exocrine en se liant à leurs récepteurs muscariniques et CCKB respectifs. Les récepteurs muscariniques et CCKB dans le pancréas exocrine sont tous deux liés aux protéines Gαq-G, utilisent la voie de transduction du phospholipase C (PLC)/Ca²⁺ et entraînent une augmentation de la sécrétion d'enzymes par les cellules acineuses. D'autre part, les actions du VIP et de la sécrétine sont médiées par leurs récepteurs respectifs et activent toutes les deux les protéines G_s-G, ce qui stimule l'adénylate

cyclase (AC), entraînant la production d'AMPc et l'activation de la protéine kinase A (PKA). La PKA et la PKC déclenchent finalement la fusion des grains de zymogène avec la membrane plasmique apicale, ce qui conduit à la sécrétion polarisée des enzymes digestives ou à l'exocytose dans la lumière acineuse [61].

Il est généralement admis que l'exocytose est activée par une augmentation du niveau de Ca^{2+} cytosolique. Cependant, étant donné que la cellule acineuse pancréatique n'est pas électriquement excitable, elle ne peut pas compter sur l'influx extracellulaire de Ca^{2+} pour stimuler la sécrétion d'enzyme [62]. La concentration de Ca^{2+} nécessaire peut être obtenue à partir des réserves intracellulaires. Ce concept a été bien illustré par des données expérimentales montrant que la réponse sécrétoire initiale à l'ACh ou à la CCK est indépendante du Ca^{2+} extracellulaire. Cependant, une sécrétion prolongée nécessite une augmentation du Ca^{2+} extracellulaire lorsque les réserves de Ca^{2+} intracellulaires sont épuisées. L'ACh et le CCK peuvent déclencher différents types de signaux Ca^{2+} au sein des cellules acineuses; la nature du signal dépend de la concentration du sécrétagogue que les cellules acineuses rencontrent. De faibles concentrations d'ACh ou de CCK induisent de faibles signaux Ca^{2+} locaux près du pôle sécrétoire des cellules acineuses. En revanche, une concentration élevée de sécrétagogue produit une onde Ca^{2+} globale qui se propage dans toute la cellule). En outre, la sécrétine et le VIP activent une élévation des niveaux d'AMPc, et donc l'activation de la PKA [61]. D'autre part, un système local rénine-angiotensine (SRA) dont l'existence a été démontrée dans la cellule acineuse pourrait avoir un rôle fonctionnel dans la régulation de la sécrétion de protéines par les cellules acineuses pancréatiques. Dans ce contexte, il a été démontré que l'angiotensine II stimule l'exocytose des cellules acineuses pancréatiques d'une manière dépendante de la dose, probablement par la médiation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} .

Les cellules du canal pancréatique

Les cellules du canal pancréatique représentent une minorité de la partie exocrine du pancréas. Néanmoins, ces cellules sont indispensables au fonctionnement normal des enzymes digestives sécrétées par les cellules acineuses et l'intégrité de la muqueuse duodénale.

Les cellules du canal pancréatique sont essentielles car elles sont responsables de la sécrétion du liquide alcalin riche en bicarbonate de sodium (HCO_3^-) qui neutralise le chyme gastrique qui est déversé dans le duodénum. La fonction physiologique du bicarbonate est de fournir un pH optimal pour les enzymes digestives pancréatiques et de prévenir les lésions de la muqueuse duodénale ou l'ulcère gastro-duodéal. Une déficience des cellules du canal entraîne donc la maldigestion et la malabsorption. Alors que la sécrétion enzymatique des cellules acineuses a été étudiée de manière approfondie, le mécanisme sous-jacent de la sécrétion du canal est relativement moins bien compris. Les cellules canalaire ne constituent que 10% du nombre total de cellules et 5% de la masse totale du pancréas humain [63]. Les terminaisons du canal sont structurellement liées aux cellules acineuses par les cellules centroacineuses, qui ont plusieurs caractéristiques canalaire et sont considérées comme les terminaisons de l'arbre canalaire. Les enzymes digestives produites par les cellules acineuses sont d'abord déversées dans les canaux intercalaires, puis dans les canaux intralobulaires et enfin dans un canal interlobulaire. Les canaux intralobulaires fusionnent dans le conduit

pancréatique principal, qui partage l'ouverture duodénale avec le canal cholédoque à l'ampoule de Vater. Il existe un sphincter composé de muscles lisses, appelé le sphincter d'Oddi, et sa contraction régule simultanément l'entrée de la bile et des sucs pancréatiques dans le duodénum. Les cellules des canaux intercalaires et intralobulaires sont les principaux producteurs de HCO_3^- . Ces canaux sont tapissés de cellules principales qui possèdent de petites quantités de réticulum endoplasmique rugueux, d'appareil de Golgi et de vésicules sécrétoires. Les mitochondries sont abondantes dans les cellules principales, reflétant les énormes besoins énergétiques des cellules du conduit de sécrétion. Les membranes apicales des cellules principales possèdent des microvillosités, tandis que les membranes basales des cellules principales sont reliées par des jonctions serrées ou des jonctions adhérentes. Étant les plus grandes branches du réseau, les cellules du canal interlobulaire deviennent en forme de colonnes et s'entremêlent avec les cellules à gobelet, qui sont responsables de la production de mucus.

Le suc pancréatique est un fluide clair, alcalin et isotonique, riche en HCO_3^- . Environ 1 à 2 litres de jus pancréatique sont produits chaque jour dans le corps humain adulte. La concentration de HCO_3^- dans le jus pancréatique est extraordinairement élevée à 120-140 mmol/l (Domschke et al., 1977), qui est cinq fois plus élevée que celle du plasma. Le bicarbonate provenant du conduit pancréatique et la sécrétion enzymatique acinaire sont augmentées après la consommation d'un repas. Le principal stimulus de la sécrétion de bicarbonate par l'épithélium canalaire est régulé par l'hormone peptidique sécrétine, sécrétée par les cellules endocrines de l'intestin (cellules D), en réponse au chyme gastrique acide, qui pénètre dans le duodénum, en particulier avec un pH inférieur à 3,5 (Bayliss & Starling, 1902). Les acides gras et les concentrations élevées de sels biliaires peuvent également induire la production de sécrétine par les cellules endocrines D situées dans la muqueuse duodénale (Hanssen, 1980). Outre la sécrétine, de multiples facteurs stimulants et inhibiteurs, tels que la CCK et la stimulation vagale, sont également impliqués dans la régulation de la sécrétion du canal pancréatique; cette multitude de facteurs neurohormonaux qui interagissent entre eux est une indication de la complexité de la régulation de la sécrétion du canal (Pandol, 2004). Au niveau moléculaire et cellulaire, la sécrétion de fortes concentrations de HCO_3^- dans le liquide canalaire est sous le contrôle direct de plusieurs canaux ioniques, notamment le canal chlorure apical appelé CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator), spécifiquement exprimé sur les cellules canalaire.

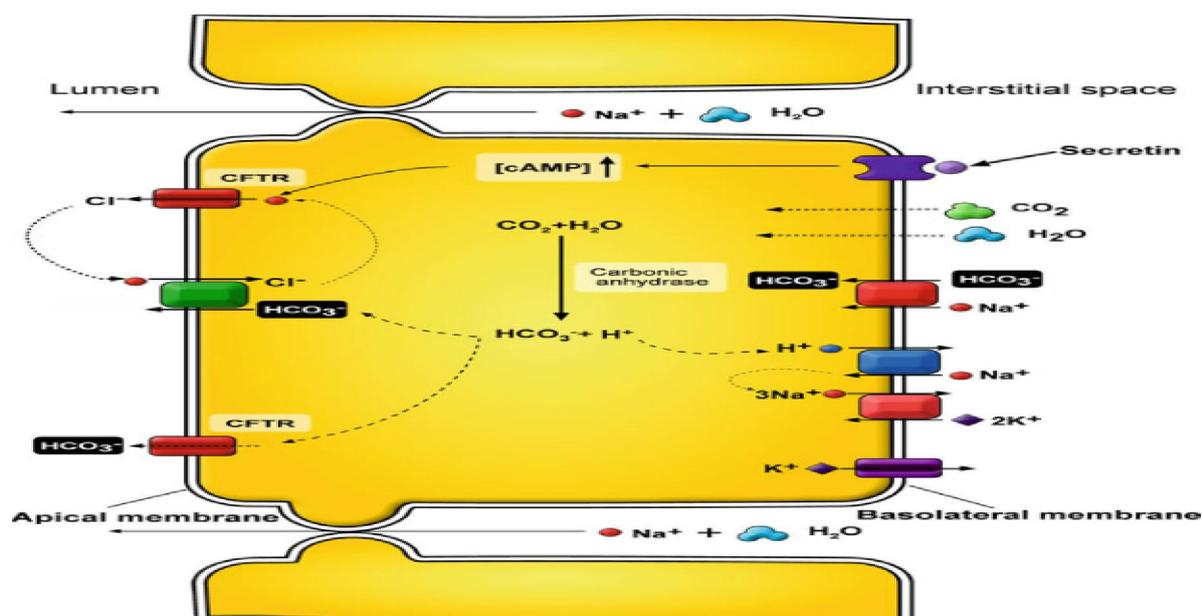


Figure 11 : mécanismes de sécrétion du bicarbonate de la cellule canalaire

La figure 11 présente un schéma du modèle cellulaire actuellement accepté pour la sécrétion de bicarbonate médiée par CFTR dans les cellules canalaire. Dans ce modèle, le CO_2 pénètre dans la cellule par diffusion passive et l'anhydrase carbonique, qui est exprimé à l'intérieur de la cellule, catalyse la formation de bicarbonate à partir de CO_2 et de H_2O tout en produisant simultanément des protons ou H^+ . Les protons sont transportés hors de la cellule par un échangeur Na^+/H^+ sur la membrane basolatérale. La pompe Na^+/K^+ -ATPase expulse ensuite le Na^+ hors de la cellule, fournissant ainsi une force motrice pour l'échangeur Na^+/H^+ avec l'établissement d'un gradient de concentration d'ions Na^+ . Pendant ce temps, HCO_3^- est sécrété en échange de Cl^- par un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ situé dans la membrane apicale. Il est important de noter que le couplage étroit de la sécrétion de Cl^- et de HCO_3^- dépend de façon critique de la régulation et de l'activité du canal CFTR (Poulsen et al., 1994). En effet, l'activité du CFTR ou son ouverture est dépendante de l'AMPc qui, à son tour, est déterminée par l'hormone sécrétine liée à son récepteur situé sur la membrane basolatérale de la cellule du conduit. CFTR peut être "activé" pour le transport de HCO_3^- lorsque le Cl^- luminal est réduit à environ 20 mmol/l. L'importance clinique de la CFTR se manifeste par un défaut génétique de ce canal anionique chez les patients atteints de fibrose kystique.

En dehors de sa fonction sécrétoire pancréatique établie, la cellule du canal pancréatique a récemment été proposée comme source de potentiels progéniteurs ou de cellules souches. Il a été trouvé que les cellules du canal possèdent une certaine capacité de prolifération pour la néogénèse de nouveaux canaux, ainsi que des cellules d'îlot, même après que la morphogénèse du pancréas a été complètement achevée. Une augmentation de l'activité mitotique des cellules du conduit est évidente lorsque le pancréas est soumis à divers degrés de lésion, comme la ligature du canal ou la destruction des cellules β induite par la streptozotocine [65]. La co-expression de plusieurs marqueurs canaux et de marqueurs du développement, notamment PDX1 (un marqueur spécifique des cellules pancréatiques), dans un sous-ensemble de cellules canales a été identifiée. Ces résultats nous incitent à suggérer

que les cellules canalaire pancréatiques pourraient servir de progéniteurs ou de cellules souches pour la génération de nouvelles cellules pancréatiques. Les preuves accumulées ont montré que la culture *in vitro* de cellules canalaire enrichies provenant du pancréas humain ou de souris diabétiques non obèses est capable de générer des cellules sécrétant de l'insuline. De plus, on a constaté que les cellules canalaire initient la différenciation des cellules endocrines grâce à l'inclusion de plusieurs facteurs transcriptionnels spécifiques. En raison du manque de marqueurs spécifiques pour ces cellules, leur capacité régénératrice reste incertaine.

Les cellules des îlots pancréatiques

En contraste avec la partie exocrine massive du pancréas, la partie endocrine représente seulement 1-2% de la masse totale de l'organe. Malgré leur minorité, les cellules des îlots de Langerhans assurent des fonctions indispensables à l'homéostasie du glucose. Les îlots de Langerhans, richement vascularisés reçoivent environ 10 à 15% du flux sanguin total du pancréas malgré leur petite population de cellules. Parmi les quatre principaux types de cellules endocrines, les cellules β sont dominantes, constituant environ 80% de la population totale des cellules des îlots de Langerhans. Ces quatre types de cellules sont disposés selon un schéma bien défini, de telle sorte que les cellules β sont situées au centre, entourées par les cellules α et δ en périphérie des îlots. Le sang circule du centre de l'îlot vers la périphérie; cette disposition unique permet une interaction cellule-cellule paracrine au sein des îlots.

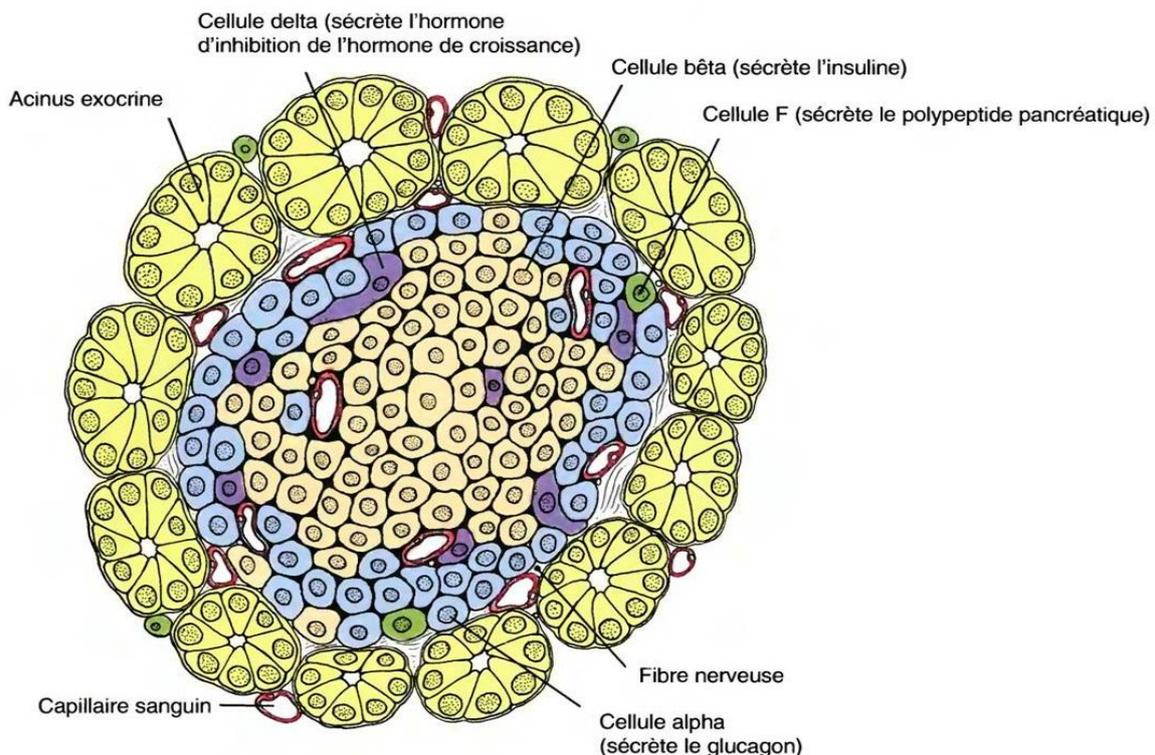


Figure 12 : structure d'un îlot de Langerhans

En vertu de cette disposition, les cellules α et δ sont exposées à de fortes concentrations d'insuline afin de contrôler finement la libération de glucagon et de somatostatine, respectivement. Les cellules β et δ sont distribuées dans tout le pancréas; les cellules α sont situées exclusivement dans la queue, le corps et la partie supérieure de la tête du pancréas; les cellules F ou cellules PP qui produisent le polypeptide pancréatique sont présentes dans les parties moyenne et inférieure de la tête du pancréas (figure 12).

La fonction des cellules β du pancréas est de synthétiser et de libérer l'insuline, qui est bien connue pour être une hormone peptidique anabolique. Elle diminue le taux de glucose dans le plasma en augmentant l'absorption du glucose par les tissus périphériques tels que les tissus adipeux et squelettiques et en supprimant la production hépatique de glucose. La pré(pro)insuline est clivée en (pro)insuline au cours de son insertion dans le réticulum endoplasmique. La (pro)insuline est constituée d'une chaîne β amino-terminale et d'une chaîne α carboxy-terminale, ainsi que d'un peptide de liaison, appelé peptide C, entre les chaînes. Le peptide C permet une bonne stabilisation de la molécule d'insuline et la formation de liaisons disulfure entre les chaînes α et β . Dans le réticulum endoplasmique, la (pro)insuline est clivée par une endopeptidase spécifique connue sous le nom de prohormone convertase en insuline mature. L'élimination du peptide C expose l'extrémité de la chaîne de l'insuline et permet ainsi son interaction avec les récepteurs insuliniques (Steiner et Rubenstein, 1997). Le peptide C libre et l'insuline mature sont emballés dans des granules sécrétoires dans l'appareil de Golgi des cellules β et sont libérés dans le sang par exocytose. Seuls environ 5% des granules sont facilement libérables; la plupart des granules (>95%) sont stockés et doivent subir d'autres modifications chimiques pour devenir facilement libérables. Ainsi, seule une petite proportion de l'insuline peut être libérée par les cellules β sous stimulation maximale.

Les cellules bêta

Les cellules bêta sont surtout connues pour leur capacité à produire de l'insuline en réponse aux variations des taux plasmatiques des principaux nutriments, en particulier le glucose, les acides aminés et les acides gras. L'insuline est également augmentée par un certain nombre d'hormones intestinales telles que le glucagonlike peptide-1 (GLP-1), le peptide inhibiteur gastrique (ou appelé peptide insulino-trope dépendant du glucose, GIP), la sécrétine et la CCK, ainsi que par une stimulation vagale et β -adrénergique. D'autre part, la sécrétion des cellules β est diminuée par le jeûne, l'exercice et la somatostatine, ainsi que par une activité α -adrénergique accrue. Les cellules bêta absorbent et métabolisent le glucose, le galactose et le mannose, et chacun d'eux peut provoquer la sécrétion d'insuline par l'îlot de Langerhans. À cet égard, le principal stimulus de la libération d'insuline est le nutriment tel que l'acide aminé, les acides gras et particulièrement le glucose. L'importance physiologique du stimulus primaire qu'est le glucose peut être illustrée par le concept fondamental appelé sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (GSIS) (figure 13). Selon ce concept, le glucose pénètre dans la cellule β par un transporteur de glucose lié à la membrane, GLUT2, via une diffusion facilitée. Le glucose importé est phosphorylé par une enzyme appelée glucokinase, et une réaction en chaîne de la glycolyse s'ensuit, menant au cycle de l'acide citrique qui produit de l'acétyl-coenzyme A (CoA) et de l'adénosine triphosphate (ATP). L'augmentation concomitante du rapport ATP/ADP inhibe un canal potassique sensible à l'ATP, ce qui réduit

l'efflux de K^+ et entraîne une dépolarisation membranaire de la cellule. La dépolarisation active un canal Ca^{2+} dépendant du voltage, qui à son tour favorise l'afflux de Ca^{2+} à travers la membrane plasmique. Une augmentation des niveaux intracellulaires de Ca^{2+} déclenche finalement l'exocytose et la libération de l'insuline des granules sécrétoires dans la circulation sanguine [66].

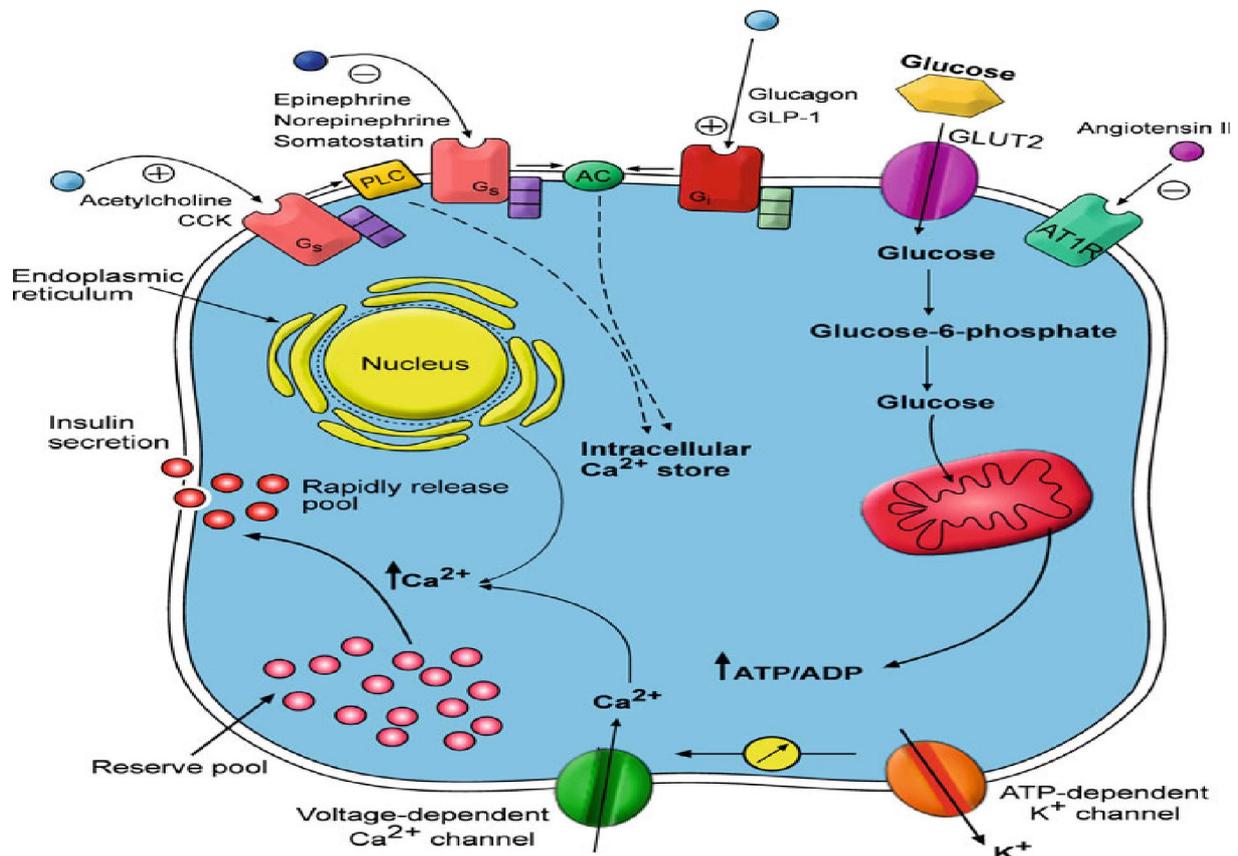


Figure 13 : sécrétion d'insuline stimulée par le glucose

Le GSIS est bien connu pour présenter une action biphasique en réponse à la stimulation par le glucose. Lors d'un test au glucose, il y a d'abord une phase aiguë de libération d'insuline, la première phase de sécrétion d'insuline, qui se caractérise par un pic rapide de libération d'insuline et un retour au niveau de base. La première phase de la libération d'insuline est suivie d'une phase chronique ou soutenue, ou seconde phase de sécrétion d'insuline, qui atteint lentement un plateau et se maintient pendant toute la durée de l'épreuve de glucose. La première phase rapide est due à la libération des réserves d'insuline présynthétisée tandis que la lenteur de la deuxième phase est attribuée à la libération de l'insuline nouvellement fabriquée. D'autre part, l'amyline est un peptide produit par les cellules bêta en même temps que l'insuline, dans un rapport de un pour un, qui est censé réguler la motilité gastrique, l'absorption rénale et les actions métaboliques. La formation de dépôts amyloïdes dans les îlots de Langerhans à partir d'amyline réduit la masse de cellules bêta et la sécrétion d'insuline, et agit donc comme un facteur physiopathologique clé dans la pathogenèse du diabète

Les cellules alpha

Les cellules alpha produisent du glucagon, qui agit en opposition à l'insuline. Contrairement à l'insuline, son principal effet physiologique est d'augmenter le taux de glucose plasmatique en tant qu'hormone catabolique en stimulant la synthèse du glucose hépatique par la néoglucogenèse. La sécrétion de glucagon est activée par des conditions hypoglycémiques mais inhibée par des conditions hyperglycémiques. Des niveaux plasmatiques élevés d'acides aminés, d'adrénaline et l'activation vagale stimulent également la libération de glucagon. En outre, la somatostatine inhibe la libération de glucagon de manière paracrine. En général, le glucagon peut contrecarrer l'effet de l'insuline sur l'homéostasie du glucose par sa liaison au récepteur du glucagon couplé à la protéine Gs.

Il est intéressant de noter qu'il a été récemment signalé que les cellules α peuvent produire un ligand du récepteur sécrétagogue de l'hormone de croissance (GHSR), qui stimule la libération de l'hormone de croissance par l'antéhypophyse par l'intermédiaire d'un récepteur GHSR couplé à une protéine G. Ce peptide de 28 acides aminés, appelé ghréline, a été identifié pour la première fois dans l'estomac. La ghréline stimule l'appétit et la prise de nourriture, tout en favorisant le dépôt de masse graisseuse et la prise de poids par le biais de ses actions sur des systèmes organiques multiples, y compris le système nerveux central et le système gastro-intestinal. Récemment, il a été proposé que les cellules sécrétant de la ghréline, appelées cellules epsilon sont identifiées dans le pancréas humain en développement et adulte, ce qui indique que les cellules epsilon sont ontogénétiquement et morphogénétiquement distinctes des cellules alpha et bêta. Dans le pancréas, la ghréline a des effets biologiques sur la sécrétion d'insuline et la sécrétion d'enzymes acineuses. À cet égard, un système de ghréline exprimé localement a été signalé dans les cellules acineuses comme ayant un rôle dans la régulation de leur fonction. Par conséquent, le système de ghréline des cellules acineuses est soumis à une régulation par des stimuli physiologiques et physiopathologiques tels que l'inhibition de l'acidité gastrique, la pancréatite aiguë et la faim, suggérant qu'il est impliqué dans la fonction et le dysfonctionnement du pancréas exocrine.

Cellules delta et cellules PP

La somatostatine a été découverte à l'origine comme un neuropeptide produit par les cellules hypothalamiques, en raison de son action inhibitrice sur la libération de l'hormone de croissance par l'hypophyse, elle a par la suite été découverte dans diverses cellules, incluant les cellules intestinales endocrines et nerveuses, ainsi que dans le pancréas. En dehors de ses actions classiques sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, la somatostatine présente un large spectre de fonctions sécrétoires et motrices sur des organes du système gastro-intestinal tels que l'estomac et l'intestin ainsi que le pancréas exocrine et endocrine. Il existe deux formes biologiquement actives de la somatostatine synthétisée à partir du précurseur, la préprosomatostatine, appelées SS-14 et SS-28, composées respectivement de 14 et 28 acides aminés. Dans l'intestin, la SS-14 a été identifiée à la fois dans les neurones entériques et les cellules entéroendocrines, tandis que la SS-28 a été signalée uniquement dans les cellules endocrines D. La sécrétion de la somatostatine est régulée par les nutriments, les hormones gastro-intestinales, le glucagon et les neurotransmetteurs, et inhibée par l'insuline. Physiologiquement parlant, la somatostatine est un inhibiteur de la sécrétion d'insuline et du

glucagon, ainsi qu'un puissant inhibiteur de la sécrétion d'acide par les cellules pariétales de l'estomac. En général, l'administration de somatostatine diminue le taux d'assimilation de tous les nutriments provenant du système gastro-intestinal. Dans le pancréas, la somatostatine est produite par les cellules delta des cellules endocrines des îlots de Langerhans qui constituent une population cellulaire relativement peu nombreuse de l'îlot (environ 5 %). Elle a des effets biologiques et physiologiques sur le pancréas endocrine et exocrine. Par exemple, un effet inhibiteur sur la sécrétion pancréatique exocrine, en particulier la libération d'enzymes digestives via sa médiation de la cholécystokinine et de la sécrétine, a déjà été reconnu chez l'homme. En ce qui concerne le pancréas endocrine, la somatostatine exerce des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'insuline et de glucagon par les cellules des îlots de Langerhans, diminuant ainsi de façon marquée les niveaux de glucose sanguin chez les sujets diabétiques. Récemment, les récepteurs de l'angiotensine II de type 2 (AT2R) ont été identifiés comme étant co-localisés avec les cellules delta productrices de somatostatine dans le pancréas endocrine; il est intéressant de noter que l'angiotensine II peut stimuler une libération biphasique de somatostatine d'une manière dose-dépendante, probablement via la médiation des récepteurs AT2 exprimés dans les cellules δ .

Le peptide pancréatique (PP) est produit par une petite population de cellules PP ou cellules F dans les îlots de Langerhans. Il n'y a que quelques cellules F (moins de 1 % de la population cellulaire insulaire) dispersées à travers les îlots, principalement concentrées dans la partie dorsale de la tête du pancréas, dans une distribution opposée à celle du glucagon. Le PP est un peptide de 36 acides aminés avec un résidu tyrosine amide C-terminal distinctif qui appartient à la famille du neuropeptide Y et du peptide YY. Sa sécrétion est augmentée par l'ingestion de nourriture, principalement en raison de la teneur en protéines et en graisses, de la stimulation cholinergique et de l'hypoglycémie, et elle est diminuée par le glucose. Fondamentalement, la libération de PP est fortement dépendante de la stimulation cholinergique, bien que certains agents hormonaux libérés par les repas régulent également la libération postprandiale. Bien que des récepteurs de la PP aient été trouvés dans l'axe intestin-cerveau, la fonction physiologique de la PP reste obscure. Parmi les rôles supposés, le PP est connue pour avoir divers effets sur la sécrétion et la motilité gastro-intestinales, comme l'inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine, la stimulation de la sécrétion d'acide gastrique, la relaxation de la motilité de la vésicule biliaire et la régulation du complexe moteur migrateur du muscle lisse de l'intestin. Plus récemment, il a été signalé que des taux plasmatiques élevés de PP sont associés à une augmentation de l'accumulation de graisse intra-abdominale et donc à une résistance à l'insuline chez l'homme [67].

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Les adénocarcinomes du canal pancréatique évoluent à partir de lésions précurseurs non invasives, le plus souvent des néoplasies intraépithéliales pancréatiques, en acquérant des altérations génétiques et épigénétiques sélectionnées par clonage en cours de route. Les cancers du pancréas peuvent également évoluer à partir de néoplasmes mucineux papillaires intracanalaires ou de néoplasmes kystiques mucineux.

Les exomes de 24 adénocarcinomes du canal pancréatique ont été séquencés afin de caractériser plus complètement les gènes mutés dans les cancers du pancréas. Les anomalies génétiques les plus fréquentes dans les adénocarcinomes pancréatiques invasifs sont l'activation mutationnelle de l'oncogène KRAS, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, y compris CDKN2A, TP53, SMAD4, et BRCA2 [69], des pertes chromosomiques généralisées, des amplifications génétiques [68] et le raccourcissement des télomères[70]. Les mutations de KRAS et le raccourcissement des télomères sont les anomalies génétiques connues les plus précoces enregistrées, même dans les néoplasies pancréatiques intraépithéliales de bas grade, et on pense que le raccourcissement des télomères contribuerait à l'instabilité chromosomique, alors que l'inactivation de TP53, SMAD4 et BRCA2 se produit dans les néoplasies intraépithéliales pancréatiques avancées et les carcinomes invasifs. Les gènes mutés dans quelques (<20%) cancers pancréatiques incluent des oncogènes tels que BRAF, MYB, AKT2 et EGFR, et des gènes suppresseurs de tumeurs tels que MAP2K4, STK11, TGFBR1, TGFBR2, ACVR1B, ACVR2A, FBXW7 et EP300. L'analyse structurale des gènes mutés implique PIK3CG, DGKA, STK33, TTK, et PRKCG comme des mutations conductrices de faible fréquence.

Les néoplasmes mucineux papillaires intracanalaires abritent de nombreuses altérations génétiques enregistrées dans les néoplasmes intraépithéliaux pancréatiques, mais avec des différences notables; par exemple, les néoplasmes papillaires mucineux intracanalaires inactivent rarement SMAD4. Des modèles de souris génétiquement modifiées ciblant certains des gènes les plus fréquemment altérés dans le cancer du pancréas humain ont été développés, et plusieurs d'entre eux récapitulent la maladie humaine et sont utilisés pour étudier les mécanismes et agents thérapeutiques [71].

En plus des gènes conducteurs discutés ci-dessus, les modifications épigénétiques peuvent aussi altérer la fonction des gènes dans les cancers du pancréas. La dérégulation épigénétique comprend des altérations de la méthylation de l'ADN, des modifications des histones et des ARN non codants. La méthylation des promoteurs et l'extinction des gènes dans les cancers du pancréas ont été signalés pour la première fois pour le gène suppresseur de tumeurs CDKN2A, dont le blocage épigénétique est limité aux néoplasmes sans inactivation génétique de CDKN2A. Seuls quelques gènes suppresseurs de tumeurs et de réparation de l'ADN subissent une extinction épigénétique dans les cancers du pancréas; par exemple, MLH1 et CDH1 sont méthylés dans une petite proportion de tumeurs. De nombreux autres gènes sont des cibles fréquentes de la méthylation aberrante et d'extinction de gènes dans les cancers du pancréas, y compris CDKN1C, RELN, SPARC, TFPI2, et d'autres encore. Certains des gènes les plus couramment hyperméthylés de façon aberrante dans les néoplasmes pancréatiques ont

été évaluées pour leur pertinence diagnostique ou biologique. L'hypométhylation du promoteur des gènes surexprimés a également été rapportée pour plusieurs gènes, tels que SFN, MSLN, et S100A4, et les gènes de la mucine [72].

Les altérations de l'expression des microARN semblent contribuer au développement et à la progression du cancer. La surexpression de plusieurs microARN dans les cancers du pancréas, notamment le miR-21, miR-34, miR-155 et miR-200 - contribuerait à la progression néoplasique. De plus, comme les microARN sont stables et qu'ils sont détectables dans le plasma humain, ils pourraient être des marqueurs de diagnostic utiles.

Les altérations génétiques et épigénétiques des cancers du pancréas jouent probablement un rôle dans l'agressivité des tumeurs et les modèles de progression.

L'évolution moléculaire des cancers du pancréas a été évaluée en utilisant les mutations somatiques comme horloges moléculaires. D'après cette analyse, un clone néoplasique précurseur initial met environ plus de 10 ans à évoluer vers un clone malin et plusieurs années supplémentaires pour que des sous-clones métastatiques émergent du cancer primitif. La comparaison des altérations moléculaires du cancer primitif du pancréas et des métastases d'un patient révèle non seulement que presque tous les principaux gènes conducteurs sont mutés avant le développement de l'adénocarcinome invasif mais aussi que l'instabilité génétique continue après la dissémination du cancer, une certaine hétérogénéité génétique apparaissant dans différentes métastases. Bien que ces estimations reflètent un éventail de comportements tumoraux chez différents patients, elles indiquent qu'un cancer primaire peut résider dans le pancréas pendant de nombreuses années avant les métastases, ce qui offre potentiellement des opportunités de dépistage [73].

Microenvironnement tumoral

Les interactions entre les fibroblastes associés au cancer (le type prédominant de cellules stromales) et les cellules néoplasiques pourraient contribuer à l'initiation, à la progression et à la dissémination métastatique.

Le rôle du système immunitaire dans la progression du cancer pancréatique s'est concentré sur le bénéfice potentiel de l'inhibition des lymphocytes régulateurs T (cellules qui suppriment les réponses immunitaires antitumorales) ou de l'utilisation de vaccins - y compris des cellules cancéreuses pancréatiques irradiées et génétiquement modifiées ou des antigènes pancréatiques immunostimulateurs, tels que des protéines surexprimées (par exemple, la mésothéline) ou mutées. De plus, les mécanismes d'échappement immunitaire par les cellules cancéreuses et les fibroblastes associés au cancer ont été étudiés [74].

Le rôle des cellules initiatrices de tumeurs (appelées cellules souches) dans le développement du cancer du pancréas est controversé. Bien que des cellules souches aient été identifiées, réconcilier la notion de cellules initiatrices de tumeur avec la sélection clonale fournie aux cellules néoplasiques par des mutations tumorigènes acquises pendant la carcinogenèse est difficile. L'une des hypothèses est que les marqueurs des cellules souches cancéreuses identifient les cellules les plus susceptibles de survivre à un stress cellulaire donné à un moment donné, comme la capacité à survivre à une chimiothérapie [75].

IV. DIAGNOSTIC

V.1 Présentation clinique

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

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, soit révélateurs, soit plus souvent apparaissant lors de l'évolution et qui sont en rapport avec un envahissement duodéal. Lorsque le cancer est localisé au niveau du crochet du pancréas, l'ictère révélateur n'est pas constant.

Tumeur localisée au corps ou à la queue du pancréas

Il n'y a pas d'ictère et le diagnostic est souvent tardif, encore plus tardif qu'en cas de localisation céphalique, lorsque la masse tumorale est importante ou au stade métastatique. Des douleurs isolées ou associées à l'ictère sont présentes dans 80 % des cas. Au début, elles sont liées à l'hyperpression canalaire en amont de la tumeur puis à l'envahissement rétropéritonéal nerveux. Elles sont épigastriques à irradiation dorsale en arrière et à gauche, et classiquement calmées par la position penchée en avant. Elles sont particulièrement trompeuses lorsqu'elles sont uniquement postérieures, simulant une origine vertébrale. Une poussée de pancréatite aiguë révèle le cancer dans 15 % des cas.

Autres modes de révélation

Ils peuvent être :

- une phlébite : les thromboses veineuses sont fréquentes au cours du cancer du pancréas, qu'il s'agisse de thromboses révélatrices de la maladie ou survenant au cours de l'évolution. Dans une série récente, leur prévalence est de 26,7 %, intéressant les membres inférieurs et pouvant être bilatérales. Le risque de thrombose veineuse est augmenté lorsque la maladie est métastatique et en cas de syndrome biologique inflammatoire; en cas de maladie métastatique, la fréquence de la thrombose veineuse est de 26 % et de 15 % en cas de cancer localement avancé. La thrombose peut aussi intéresser la veine de la chambre implantable utilisée pour la chimiothérapie. Les phlébites peuvent se compliquer d'embolies pulmonaires dont la prévalence dans la série suscitée est de 4,4 %. Au cours de l'évolution, la découverte d'une embolie pulmonaire sur un examen tomодensitométrique réalisé pour évaluer l'efficacité de la chimiothérapie n'est pas exceptionnelle. Il importe de confirmer le diagnostic par un angioscanner thoracique et/ou un échodoppler veineux des membres inférieurs. Les événements thromboemboliques ont très vraisemblablement un poids important dans les causes de décès précoces, c'est-à-dire 3 mois après que le diagnostic a été posé et avant même que la chimiothérapie ait pu être entreprise [76].

Ainsi, 23,3 % de malades décèdent précocement ; la cause de leur décès est identifiée chez seulement 2,8 %, la moitié meurent de progression de leur maladie. Sous cette dénomination se cachent des causes thrombotiques au niveau des veines mésentériques, porte et des embolies pulmonaires [76]. Les études autopsiques confirment cette fréquence élevée d'embolies pulmonaires, dans les cancers du pancréas en particulier. Ainsi, dans une étude comprenant 441 cancers du pancréas, 42 % ont une embolie pulmonaire, cause du décès dans 14 % ;

- l'apparition d'un diabète ou l'aggravation d'un diabète ancien sont fréquentes ;
- une diarrhée avec stéatorrhée par malabsorption liée à une insuffisance pancréatique exocrine est un mode de révélation plus rare.

V.2 Marqueurs tumoraux sériques : CA19-9

V.2.1 Diagnostic

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

- Sa sensibilité et sa spécificité sont de 80% et 80%-90%, respectivement, chez les patients symptomatiques, mais sa valeur prédictive positive est insuffisante pour le diagnostic ou le dépistage de l'AP [75]
- Néanmoins, dans les cas exceptionnels de patients ayant une tumeur avancée, avec :
 - Retentissement sur l'état général,
 - Au moins une tentative de biopsie diagnostique non contributive,
 - Une indication de chimiothérapie urgente,
 - Un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (CA 19-9 > 10N sans cholestase) et radiologiques (tumeur hypodense au scanner avec injection de produit de contraste) peut être suffisant pour débiter une chimiothérapie rapidement [77]. Cette décision doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

V.2.2 Pronostic

Le taux de CA 19-9 apporte une **information pronostique** dans deux circonstances [78] :

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

V.2.3 Interprétation du CA 19-9

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

- de faux négatifs chez les patients n'exprimant pas le marqueur sanguin Lewis (a- b-, 5%-10% de la population) ;
- de nombreux faux positifs: cholestase quelle qu'en soit la cause, diabète, pancréatite chronique, cirrhose, autres cancers [78]

V.2.4 Autres marqueurs

D'autres marqueurs sanguins sont en cours d'exploration :

Thrombospondine 2, ADN tumoral circulant, cellules tumorales circulantes, et vésicules extracellulaires circulantes

Mais ne sont pas validés et ne peuvent être recommandés à ce jour.

V.3 Examens morphologiques

V.3.1 Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP)

Une fois le diagnostic de tumeur pancréatique suspectée cliniquement ou après qu'une masse pancréatique a été détectée l'examen de référence pour évaluer le stade tumoral et juger de la résecabilité tumorale éventuelle est la **tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne** (TDM TAP) en coupes fines avec injection de produit de contraste.

- **Le protocole recommandé** [79] est un examen tri-phasique par angioscanner multidétecteur, avec une épaisseur de coupes $\leq 0,5-1$ mm,
 - (i) sans injection,
 - (ii) puis après injection intraveineuse de produit de contraste iodé, une phase artérielle tardive, dite parenchymateuse pancréatique (à 40-50 s),
 - (iii) suivie d'une phase veineuse portale (à 65-70 secondes).
- Les Adénocarcinomes Pancréatique, tant au niveau de la tumeur primitive que des métastases, sont typiquement hypodenses à la phase artérielle et isodenses/faiblement rehaussées à la phase portale. Des reconstructions doivent être réalisées en complément de l'acquisition pour l'étude vasculaire.
- **Le compte rendu doit préciser :**
 1. La taille de la tumeur,
 2. Son aspect avant et après injection,
 3. Sa localisation,
 4. La présence d'une sténose canalaire biliaire et/ou pancréatique et/ou d'une dilatation d'amont,
 5. Les rapports vasculaires,
 6. La présence éventuelle d'une extension extra-pancréatique contre-indiquant la chirurgie (ex. ganglions extra-régionaux, métastases hépatiques, péritonéales, ou pulmonaires) [79]

- **L'évaluation de la résécabilité** de l'Adénocarcinome Pancréatique à la TDM implique la description précise de l'atteinte des artères (artère mésentérique supérieure [AMS], tronc cœliaque, artère splénique, artère hépatique et ses variantes anatomiques) où on doit rechercher :
 - La circonférence de contact,
 - La présence d'un rétrécissement vasculaire
 - L'irrégularité des contours
 Et des veines régionales (veine mésentérique supérieure [VMS], veine porte [VP], veine splénique) :
 - Thrombose ou occlusion
 - Circulation collatérale,
 - et l'éventuelle présence d'un ligament arqué.
- **La standardisation du compte-rendu**, sous forme de check-list [79] est actuellement recommandée (Tableau I).
- **L'imagerie au moment de l'évaluation doit impérativement être récente** (<4 semaines) car l'évolution des Adénocarcinome Pancréatique peut être rapide et un délai plus long augmente le risque (> 20%) de découverte per-opératoire de métastases non vues à l'imagerie pour une tumeur présumée résécable [80].

Tableau I - Conditions de réalisation et compte rendu standardisé de TDM

Paramètre	Détails
Type de scanner	Hélicoïdal (de préférence 64 barrettes ou plus)
Épaisseur de coupe	Les plus fines possible, de préférence $\leq 0,5-1$ mm
Intervalle	Identique à l'épaisseur de coupe
Contraste oral	Neutre (type hydrique 100 mL, juste avant l'examen), l'opacification digestive par du contraste positif (baryte ou hydrosoluble) doit être bannie car ce produit diminue le contraste parenchymateux pancréatique
Contraste intraveineux	Produit de contraste iodé, de préférence fortement concentré (< 300 mg I/L), à une vitesse de 3-5 mL/sec
Acquisition	Sans injection, puis phase parenchymateuse pancréatique (à 40-50 secondes), suivie d'une phase veineuse portale (à 65-70 secondes).
Analyse et reconstructions	<ul style="list-style-type: none"> - Coupes axiales et reconstructions multiplanaires de 2-3 mm - MIP ou coupes 3D volumétriques épaisses pour l'évaluation vasculaire

Evaluation morphologique			
Aspect à la phase parenchymateuse hépatique	<input type="checkbox"/> Hypodense	<input type="checkbox"/> Isodense	<input type="checkbox"/> Hyperdense
Taille (plus grand axe en cm)	<input type="checkbox"/> Mesurable	<input type="checkbox"/> Non mesurable (tumeur isodense)	
Localisation	<input type="checkbox"/> Tête/crochet (à droite de la VMS)	<input type="checkbox"/> Corps/queue (à gauche de la VMS)	
Sténose canalaire pancréatique avec ou sans dilatation d'amont	<input type="checkbox"/> Présente	<input type="checkbox"/> Absente	
Sténose biliaire avec ou sans dilatation d'amont	<input type="checkbox"/> Présente	<input type="checkbox"/> Absente	

Évaluation artérielle			
Contact avec l'AMS	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Absent	
Circonférence de contact (degrés)	<input type="checkbox"/> ≤ 180	<input type="checkbox"/> > 180	
Rétrécissement vasculaire ou irrégularité des contours	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Absent	
Extension à la 1 ^{ère} branche de l'AMS	<input type="checkbox"/> Présente	<input type="checkbox"/> Absente	
Contact avec le tronc coeliaque	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Absent	
Circonférence de contact (degrés)	<input type="checkbox"/> ≤ 180	<input type="checkbox"/> > 180	
Rétrécissement vasculaire ou irrégularité des contours	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Absent	
Contact avec l'artère hépatique commune	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Absent	
Circonférence de contact (degrés)	<input type="checkbox"/> ≤ 180	<input type="checkbox"/> > 180	
Rétrécissement vasculaire ou irrégularité des contours	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Absent	
Extension au tronc coeliaque	<input type="checkbox"/> Présente	<input type="checkbox"/> Absente	
Extension à la bifurcation de l'artère hépatique droite/gauche	<input type="checkbox"/> Présente	<input type="checkbox"/> Absente	
Variantes anatomiques artérielles	<input type="checkbox"/> Présente	<input type="checkbox"/> Absente	
Type	<input type="checkbox"/> Artère hépatique droite issue de l'artère mésentérique supérieure pour le foie droit	<input type="checkbox"/> Artère hépatique droite issue de l'artère mésentérique supérieure pour foie total	<input type="checkbox"/> Autre :
Circonférence de contact vasculaire	<input type="checkbox"/> ≤ 180	<input type="checkbox"/> > 180	
Sténose de l'ostium de l'AMS ou du TC ou autre anomalie	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Description :

V.3.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec séquences de cholangio-pancréatographie est une alternative aussi sensible et spécifique que la TDM pour le bilan diagnostique et d'extension de l'adénocarcinome du pancréas à l'étage abdominal, mais est moins utilisée en raison de son coût et de sa disponibilité plus limitée [81]

- Elle a une valeur ajoutée pour le diagnostic des lésions pancréatiques isodenses, non ou mal visibles en TDM, et les lésions hépatiques trop petites pour être caractérisées ou de nature indéterminée.
- Il est recommandé de réaliser une IRM hépatique au diagnostic de tout AP localisé (résécable, de résécabilité limitée ou localement avancé après traitement d'induction) avant chirurgie pour s'assurer de l'absence de métastases hépatiques infra-centimétriques.
- L'IRM de diffusion est plus sensible que la TDM pour détecter les petites métastases hépatiques et permet d'éviter une laparotomie inutile chez 12% des patients ayant un adénocarcinome du pancréas présumé résécable [82].

La découverte d'une lésion hépatique infra-centimétrique restreignant la diffusion, est fortement évocatrice de métastase. Il existe cependant de rares faux positifs (3,5%). La décision de contre-indiquer la résection ou d'obtenir une preuve histologique par voie transpariétale ou par coelioscopie doit alors être discutée en RCP.

- Si l'IRM abdominale est choisie pour le bilan d'extension, celui-ci doit être complété par une TDM thoracique.

V.3.3 Echoendoscopie

- Si l'**écho-endoscopie** (EE) digestive haute a pour principal intérêt de permettre la réalisation de prélèvements à visée cytologique ou histologique, elle peut aussi apporter des informations complémentaires à la TDM concernant l'extension locorégionale.
- Néanmoins, du fait de variantes anatomiques artérielles hépatiques fréquentes (jusqu'à 10% des patients) et de son caractère opérateur-dépendant, elle ne constitue pas l'examen de référence pour l'évaluation de l'atteinte vasculaire.
- Ses quatre indications dans adénocarcinome du pancréas sont :
 - (i) une forte suspicion d'adénocarcinome du pancréas non visualisé par les autres examens d'imagerie, notamment en cas de sténose du canal pancréatique principal ;
 - (ii) une masse pancréatique de nature incertaine à la TDM et l'IRM (ex. diagnostic différentiel avec une pancréatite auto-immune pseudo-tumorale);
 - (iii) nécessité d'obtenir une confirmation pathologique de l'adénocarcinome du pancréas en l'absence d'autre site tumoral d'accès plus facile;
 - (iv) ou si une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est envisagée pour réaliser un geste de drainage biliaire [88]

- Les améliorations techniques de l'EE (sono-élastométrie, injection veineuse de produit de contraste ou endo-microscopie confocale) n'ont pas fait l'objet d'une validation suffisamment ro
- buste pour les recommander.

V.3.4 CPRE

La **CPRE** ne présente qu'un intérêt thérapeutique afin de drainer une sténose biliaire.

- Un brossage à visée diagnostique peut être réalisé au cours de la procédure, mais sa sensibilité est inférieure à celle de la cytoponction/biopsie [89]
- Une prothèse biliaire, si indiquée hors contexte d'urgence (angiocholite, bilirubine > 250 µmol/L, prurit invalidant) ne doit être mise en place qu'après une imagerie complète et de qualité.
- En cas de doute sur la nature ou sur la résécabilité de la tumeur en situation d'urgence, une courte prothèse biliaire métallique couverte doit être privilégiée.
- En l'absence d'urgence, l'indication de drainage biliaire doit être posée idéalement en RCP en présence d'endoscopistes et/ou de chirurgiens spécialisés.

V.3.5 TEP FDG

La **tomographie par émission de positons au 18-fluorodesoxyglucose** ne fait pas partie du bilan systématique de l'AP.

- Elle est inconstamment informative, en particulier dans les variantes d'adénocarcinome du pancréas produisant de la mucine ou pauci-cellulaires, ou en cas de diabète mal équilibré.
- *A contrario*, des lésions inflammatoires non tumorales (ex. pancréatite auto-immune) peuvent causer des faux positifs.
- La valeur de cet examen pour améliorer le diagnostic et l'évaluation pré- thérapeutique des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas par rapport aux autres examens disponibles reste discutée [82]

V.3.5 Laparoscopie

La **laparoscopie** permet de détecter et de biopsier de petites métastases péritonéales et/ou hépatiques et de modifier la stratégie thérapeutique chez un nombre limité de patients avec tumeur supposée résécable à l'issue d'un bilan d'imagerie moderne et rigoureusement interprété [83]

- Si elle n'est pas systématique, elle peut être discutée dans les cas suivants :
 - (i) avant la résection d'une volumineuse tumeur du corps ou de la queue,
 - (ii) et/ou en cas de taux élevé de CA 19-9 (seuil > 130 à 400 U/mL),
 - (iii) ou lorsqu'un traitement néoadjuvant ou d'induction est envisagé [83]

V.4 Preuve histologique

- Les biopsies doivent être réalisées sur le site tumoral le plus facile d'accès (pancréas ou foie le plus souvent) et en privilégiant, pour le pancréas, la voie échocendoscopique à l'abord transpariétal sous contrôle TDM [84]
- Elle est indiquée dans trois situations :
 - (i) doute diagnostique avec une lésion bénigne ;
 - (ii) tumeur non résecable mais sans métastase facilement accessible par voie transpariétale, pour avoir une preuve histologique avant de débuter le traitement médical ;
 - (iii) tumeur potentiellement résecable si un traitement néoadjuvant est envisagé.
- Le calibre de l'aiguille utilisée (25G, 22G ou 19G), son type (ex. Procore®, à fenêtré latérale,...) ou certaines modalités techniques (ex. *wet aspiration* ou *fanning*) permettraient d'optimiser les performances des biopsies sous EE.
- Une métastase hépatique (gauche) découverte pendant l'examen peut faire l'objet de la cytoponction sachant que le rendement histo/cytologique est meilleur que pour la tumeur primitive.
- En revanche, une métastase hépatique connue et accessible par voie transpariétale doit être prélevée sous contrôle échographique ou TDM.
- Il est important de rappeler que la preuve cyto/histologique de malignité n'est **pas systématique ni nécessaire avant la résection chirurgicale** pour une maladie résecable d'emblée, et qu'une biopsie non informative ne doit pas retarder la résection chirurgicale en cas de forte suspicion clinique de cancer pancréatique.
- **A contrario une ponction sous EE et des biopsies d'ampoule seront conseillées** pour éliminer une pancréatite auto-immune de type 1 en cas de tumeur de la tête du pancréas chez un patient à risque chirurgical élevé ou quand la tumeur présente certaines caractéristiques (absence de dilatation du canal de Wirsung en amont de la masse, aspect de cholangite associé). Une aiguille à biopsie de 20G ou 22G sera alors privilégiée.

V.5 Classification thérapeutique

La classification TNM AJCC 2017 (8^{ème} version) (Tableaux II et III)

- Introduit des modifications dans les catégories T et N par rapport aux classifications antérieures [85]
- S'applique aux carcinomes du pancréas exocrine et aux carcinomes neuroendocrines de haut grade. La maladie doit être confirmée histologiquement ou par cytologie.

Définition du caractère régional des adénopathies

- Les ganglions lymphatiques régionaux pour les tumeurs de la tête et de l'isthme ne sont pas définis de façon consensuelle. Classiquement, les adénopathies régionales sont définies comme étant celles du pédicule hépatique, de l'artère hépatique commune, de la veine porte, pyloriques, antérieurs ou postérieurs aux vaisseaux pancréatico-duodénaux, et le long de la VMS et du bord latéral droit de l'AMS (AJCC 2017).
- Les ganglions lymphatiques régionaux pour les tumeurs du corps et de la queue ne sont pas non plus définis de façon consensuelle et pourraient ne pas être les mêmes pour les tumeurs la partie proximale du corps et de la queue. Classiquement, les adénopathies régionales sont définies comme étant celles le long de l'artère hépatique commune, du tronc cœliaque, de l'artère splénique, et du hile splénique (AJCC 2017).
- Les atteintes des autres groupes lymphatiques sont considérées comme des métastases à distance.

Tableau II - Classification TNM

**En italique : les modifications par rapport à l'édition précédente.*

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension	Modifications par rapport à la 7 ^{ème} classification*
T1	Tumeur ≤ 2 cm T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm T1c Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm	
T2	Tumeur > 2 et ≤ 4 cm	Basée sur la taille et non pas sur l'invasion extra-pancréatique (avantage : plus objective, meilleure corrélation avec la survie)
T3	Tumeur > 4 cm	
T4	Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune	Basée sur l'envahissement des artères et non pas la notion de résecabilité
Catégorie N	Adénopathies régionales (subdivision dans la nouvelle classification)	
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale	
N1	1 à 3 ganglions régionaux métastatiques	Distinction N1/N2.
N2	≥ 4 ganglions régionaux métastatiques	
Catégorie M	Métastases à distance (pas de changement)	
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	

Tableau III - Synthèse des stades pTNM

Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1-T3	N1	M0
Stade III	Tout TT4	N2 Tout N	M 0 M 0
Stage IV	Tout T	Tout N	M1

En pratique, la séparation des tumeurs en fonction de leur caractère résécable, borderline, localement avancé ou métastatique (Tableau IV) est plus utile que la classification TNM [86]

- La détermination précise de l'atteinte vasculaire en imagerie peut être difficile, notamment pour distinguer une infiltration tumorale d'une zone de fibrose ou inflammatoire.
- Les images de TDM/IRM doivent être analysées en réunion pluridisciplinaire en présence de radiologues, chirurgiens et oncologues/gastroentérologues expérimentés en pathologie bilio-pancréatique.

Tableau IV - Définition des critères de résécabilité selon le stade d'envahissement vasculaire selon le MD Anderson Cancer Center (MDACC) ou le National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

AMS : artère mésentérique supérieure, AHC : artère hépatique commune, VMS/VP : veine mésentérique supérieure/veine porte, TC : tronc cœliaque

NCCN 2015			
	Résécable	<i>Borderline</i>	Localement avancé
VMS/VP	Contact < 180° sans irrégularité du calibre de la veine	Contact ≥ 180° Contact < 180° avec irrégularité du calibre de la veine sans occlusion et/ou occlusion tumorale chirurgicalement reconstructible	Occlusion tumorale chirurgicalement non reconstructible ou envahissement des principales veines jéjunales
AMS	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°
AHC	Pas de contact	Contact court, quel que soit le degré de circonférence, sans envahissement du tronc cœliaque ou de l'origine de l'artère hépatique	Chirurgicalement non reconstructible

		commune, chirurgicalement restructurable	
TC	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°

- **En cas de tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) dégénérée**, il est fréquent que l'atteinte vasculaire soit surestimée.
- **Toutes les extensions vasculaires ne sont pas synonymes de non- résecabilité.** En particulier, un envahissement de l'artère et/ou de la veine splénique ne constitue(nt) pas une contre-indication à une résection chirurgicale d'emblée pour un AP du corps ou de la queue du pancréas.
- **L'envahissement ganglionnaire** de la loge pancréatique est un facteur pronostique indépendant défavorable de la survie, mais ne contre-indique pas une exérèse [90]
En revanche, une atteinte ganglionnaire à distance documentée (hile hépatique, racine du mésentère, rétro-péritonéale ou inter-aortico-cave) est un facteur de très mauvais pronostic et doit contre-indiquer une stratégie de chirurgie première

V.6 Stratification pronostique

L'évaluation du patient (*performance status* [PS], état nutritionnel, comorbidités) est déterminante pour les possibilités thérapeutiques.

Figure 13 : performance status de l'OMS

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

V.6.1 Tumeurs résécables

- Le pronostic est principalement déterminé par les facteurs liés à la tumeur (diamètre, différenciation, envahissement ganglionnaire et/ou des marges chirurgicales), et le fait qu'une chimiothérapie adjuvante puisse être administrée [91].
- **L'âge** n'est pas un critère pour récuser les patients pour une approche chirurgicale. En effet, la faisabilité et l'efficacité sur la survie de la chirurgie pancréatique a été démontrée chez les sujets âgés (y compris ceux âgés de plus de 80 ans) [103]
Cependant, en cas de comorbidités lourdes, de PS altéré (ECOG > 2) ou de dénutrition sévère malgré des soins de support optimaux, l'abstention d'une chirurgie pourtant techniquement possible peut être justifiée (intérêt d'algorithmes nord-américains pour évaluer le risque de morbidité et de mortalité postopératoires dans ce contexte ; <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/>).

V.6.2 Tumeurs avancées

- Les facteurs liés au patient et au volume tumoral métastatique jouent un rôle pronostique majeur.
- L'altération de l'état général (PS ECOG \geq 2), un âge > 65 ans, une albuminémie <35 g/L, une qualité de vie altérée, la présence de métastases synchrones et leur localisation hépatique, le nombre de sites métastatiques et un taux sérique élevé de CA 19-9 sont associés négativement à la survie [98]

VI DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES ET DES FORMES FAMILIALES

VI.1 Lésions précancéreuses

- Elles comprennent les néoplasies intra-épithéliales (PanIN), les tumeurs intra- canalaies papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les cystadénomes mucineux [104]
- Des signes radiologiques préoccupants ont été définis pour guider les indications opératoires des TIPMP et des cystadénomes mucineux [105]

Sont en faveur d'une résection :

- o pour les TIPMP :
 - indications relatives :
 - (i) diamètre du canal de Wirsung entre 5 et 9,9mm
 - (ii) canal secondaire ≥ 40 mm.
 - indications absolues :
 - (i) Ictère,
 - (ii) Nodule mural > 5 mm prenant le contraste,
 - (iii) Diamètre du canal de Wirsung > 10 mm
- o pour les cystadénomes mucineux :
 - (i) Diamètre ≥ 40 mm
 - (ii) Nodule prenant le contraste.
- Pour les patients non opérés, il est recommandé de réaliser une surveillance par IRM et/ou EE tous les 6 mois la première année, puis annuelle [105]

VI.2 Formes génétiques

- Une susceptibilité génétique expliquerait environ 5%-10% des adénocarcinomes du pancréas (AP) [106]
- Les cancers du pancréas familiaux (CaPaFa) sont définis par la survenue d'un AP chez au moins 2 apparentés au premier degré, ou en présence d'au moins 3 cas de la même branche quels que soient le degré de parenté et l'âge de survenue.
- Le risque de développer un AP augmente avec le nombre d'apparentés atteints dans la famille [106]
- Les situations et syndromes de prédisposition héréditaires indiqués dans le Tableau V sont associés à un risque augmenté de développer un AP [106]
- Aucune mutation germinale n'est actuellement identifiée dans près de 85 % des cas de CaPaFa (contexte d'agrégation familiale non syndromique), et à l'inverse des mutations germinales (*BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*, *MLH1*, *CDKN2A* et *TP53*) peuvent être identifiées chez des patients sans histoire familiale [107]

Tableau V - Risque de développer un adénocarcinome pancréatique et principaux syndromes héréditaires de prédisposition à l'adénocarcinome du pancréas

Histoires familiales et syndromes de prédisposition héréditaires	Gène(s)	Risque relatif	Risque d'AP à 70 ans (%)	% parmi les CaPaFa	Autres cancers liés
Pas d'antécédent familial	-	1	0,5-1	-	-
2 apparentés au premier degré atteint d'AP	Inconnus	4-6	5-12	80-85	?
≥ 3 apparentés au premier degré atteint d'AP	Inconnus	20-40	40		?
Cancers héréditaires du sein et de l'ovaire	<i>BRCA1</i>	2-4	3-4	1-5	Sein, ovaire, prostate, +/- côlon, mélanome
	<i>BRCA2</i>	2-10	4-5	5-20	
	<i>PALB2, FANC-C/G</i>	2-6	4-5	1-3	
Pancréatite héréditaire	<i>PRSS1</i>	50-80	40-55	1-4	
Mélanomes multiples héréditaires (FAMMM)	<i>p16/CDKN2A</i>	10-25	5-25	2-3	Mélanome, rein, ORL, glioblastome, plèvre
Peutz-Jeghers	<i>LKB1/STK11</i>	100-130	30-40	1-3	Côlon, estomac, intestin grêle, sein, col utérin, ovaire, testicule
Lynch	<i>hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS1/2</i>	4-8	3-5	1-3	Côlon, endomètre, intestin grêle, estomac, voies urinaires, ovaire, voies biliaires
Ataxie-télangiectasie	<i>ATM</i>	?	?	< 2 %	Hémopathies, sein, estomac
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	?	?	< 2 %	Sarcomes, sein, hémopathies, cerveau, surrénale
Mc Cune Albright	<i>GNAS</i>	?	?	0%	thyroïde TIPMP

VI.2.1 Dépistage

- L'objectif du dépistage de l'AP est de détecter les lésions précancéreuses (PanIN de haut grade et TIPMP en dysplasie de haut grade) accessibles à une prise en charge chirurgicale précoce à visée curative et donc seulement chez les sujets éligibles à une chirurgie pancréatique.
- Ces sujets doivent être adressés à des centres experts pour consultation d'oncogénétique et discussion en RCP du rapport bénéfice/risque et des modalités (types d'exams, intervalles) d'un éventuel dépistage, conformément aux recommandations internationales CAPS [108]
- Le dépistage est indiqué chez les sujets ayant un risque théorique cumulé d'AP $>5\%$ ou risque relatif ≥ 5 :
 - o ayant ≥ 2 apparentés atteints d'AP dont ≥ 1 au premier degré,
 - o ou ayant une mutation germinale d'un gène de prédisposition et ≥ 2 apparentés atteints d'un AP ou ≥ 1 au premier degré,
 - o ou un syndrome de Peutz-Jeghers
 - o et éligibles à une éventuelle résection pancréatique (espérance de vie théorique, comorbidités)
 - o et après discussion des avantages potentiels et risques d'un tel dépistage (*accord d'experts*).
- Les modalités de dépistage sont à définir en RCP en centre expert
- La correction des autres facteurs de risque est recommandée (tabagisme, obésité, diabète)

VII TRAITEMENTS

VII.1 Tumeurs résécables d'emblée

VII.1.1 Chirurgie

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

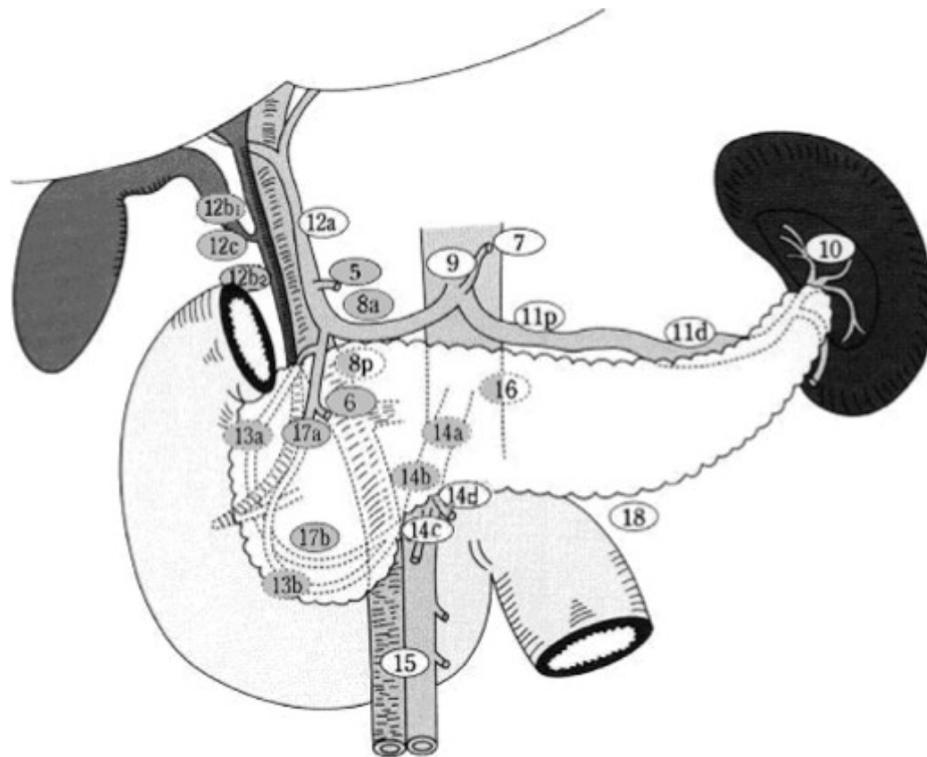
L'objectif de la chirurgie est de réaliser une résection en limites saines (marges R0) pour espérer qu'elle soit à visée curative [109] Pour cela, elle doit être réalisée dans un centre expert à haut volume, dont la définition précise reste controversée [109] et dans les 3-4 semaines suivant la dernière évaluation scanographique [111]

- Il faut identifier et déterminer dès le diagnostic :
 - (i) d'éventuelle(s) contre-indication(s) opératoire(s) : métastases à distance, contre-indication technique ou comorbidités ;
 - (ii) le risque de mortalité post-opératoire ;
 - (iii) les possibilités d'exérèse R0 (résécable d'emblée versus *borderline* faisant discuter un traitement d'induction) ;
 - (iv) la prise en charge optimale d'un éventuel ictère et de l'état nutritionnel.

Le type de geste de résection chirurgicale est déterminé par la localisation et l'extension de la tumeur [112]

- **Pour les cancers de la tête du pancréas**, la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) est l'intervention de référence.
 - o Un curage ganglionnaire, emportant au moins 15 ganglions [113] et les relais 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a, et 17b (Figure1), et une résection de la lame rétroporte mettant à nu le bord droit de l'artère mésentérique supérieure doivent être réalisés.
Une chirurgie plus agressive, avec lymphadénectomie étendue et/ou résection artérielle en bloc, n'améliore pas la survie à long terme et n'est pas recommandée [113]

Figure 14 : Curage ganglionnaire recommandé en cas de duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) (relais grisés) (Tol et al., 2014)



- o La conservation du pylore n'a pas d'influence pronostique négative [114]
- o Un *picking* inter-aortico-cave avec examen extemporané est une option [115]
- o La présence d'une artère hépatique droite ou d'un ligament arqué ne contre-indique pas définitivement une tentative de résection carcinologique, mais doivent être dépistés en pré-opératoire [116]
- **Les AP du corps ou de la queue du pancréas** sont traités par spléno-pancréatectomie gauche (SPG), qui doit être réalisée de la droite vers la gauche avec un curage ganglionnaire associé, emportant au moins les relais 10, 11, et 18. Il doit comporter de 15 à 20 ganglions [123]
- Les indications de la **pancréatectomie totale** sont très rares :
 - (i) une tumeur intra-canaulaire papillaire et mucineuse (TIPMP) diffuse dégénérée,
 - (ii) ou une nouvelle tumeur (ou plus rarement une récurrence loco-régionale unique) localisée au pancréas restant.
- **La voie d'abord laparoscopique** est une option, non encore validée, mais pourrait être envisagée en particulier pour les petites tumeurs du pancréas gauche. Elle semble diminuer la durée d'hospitalisation, mais on ne dispose pas d'étude randomisée permettant de la recommander [124]

- Un **examen pathologique extemporané** est systématique pour écarter un envahissement de la tranche de section pancréatique et éventuellement élargir le geste.
- La **définition d'une résection R0**, dont le taux a été précédemment surestimé, nécessite un examen attentif des marges de résection incluant l'encrage multicolore par le chirurgien des trois marges de résection (VMS/VP, AMS et marge postérieure). Une résection R0 doit être définie comme une clairance (distance cellules tumorales-marge) >1 mm [110]
- La pièce opératoire doit être classifiée selon l'OMS 2010 et l'AJCC 2017. La standardisation du compte-rendu, par exemple selon les items du *Royal College of Pathologists* (www.rcpath.org) ou le *College of American Pathologists* (www.cap.org), est encouragée.

VI.1.2 Drainage biliaire

- La **CPRE avec pose d'une prothèse biliaire** avant chirurgie n'est pas systématique car on observe une augmentation du taux de complications, notamment infectieuses, après drainage biliaire préopératoire, plus particulièrement en cas de prothèse plastique [117]
- En cas de drainage, la pose d'une **prothèse métallique courte** est à privilégier
- Un drainage est discuté en cas de :
 - (i) angiocholite,
 - (ii) taux de bilirubine > 250 µmol/L,
 - (iii) traitement néoadjuvant envisagé,
 - (iv) chirurgie différée (> 3-4 semaines).

VII.1.3 Traitement adjuvant

Environ 80% des patients opérés à visée « curative » pour un AP localisé auront une récurrence locale ou métastatique [118]

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

- Depuis 2001, la chimiothérapie adjuvante est le standard (étude de phase III ESPAC-1, chimiothérapie par 5-fluorouracile [5-FU] en bolus et acide folinique [AF] supérieure à observation) [119]
 Sur la base des études de phase III CONKO-001 [125] et ESPAC-3 [120] 6 mois de chimiothérapie adjuvante par gemcitabine ou 5-FU sont recommandés.
 L'expression du transporteur hENT-1 a été proposée comme marqueur prédictif de l'efficacité de la gemcitabine [126] mais ne peut être recommandée en raison de résultats discordants et en l'absence d'anticorps validé pour la routine [127]

- Le composé S-1, un dérivé oral de fluoropyrimidine, s'est révélé non inférieur, et même supérieur à la gemcitabine dans un essai randomisé de phase III dans une population japonaise. mais ce produit n'a pas été testé en Europe et n'est pas disponible
- Les résultats de l'étude de phase III PRODIGE 24 phase III ont été présentés au congrès de l'ASCO 2018 [99] Par rapport à la gemcitabine, la chimiothérapie par FOLFIRINOX modifié (5-FU, AF, irinotécan, et oxaliplatine) pendant 6 mois (12 cycles) améliore la SSM (médiane: 21,6 vs. 12,8 mois, HR: 0,58, p<0.0001)
Et la SG FOLFIRINOX (médiane: 54,4 vs. 35 mois, HR=0,64, p=0,003) chez les patients OMS 0-1 sans diarrhée majeure ni contre-indication cardiaque au 5-FU.
Le FOLFIRINOX modifié peut être considéré comme une référence dans cette indication.
- La chimiothérapie apporte un bénéfice de survie quels que soient les statuts T, N et R [99]
- Quelle que soit la chimiothérapie choisie, il est important de la réaliser en totalité (6 mois) même si son initiation est retardée (mais avec un délai ne devant pas dépasser 3 mois) [122]
- En revanche, la place de la radiothérapie en situation adjuvante n'est pas consensuelle (études contradictoires mais anciennes et protocoles d'irradiation non optimaux/non contrôlés) [121] Même en cas de résection R1, aucun gain de survie n'a été observé avec la chimioradiothérapie adjuvante dans un essai prospectif. Un essai randomisé dans cette indication est en cours aux États-Unis (RTOG-0848, NCT01013649). La chimioradiothérapie n'est donc pas recommandée même en clôture en cas de résection R1.

VII.1.4 Traitement néoadjuvant

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

VII.2 Tumeurs *borderline*

VII.2.1 Traitement

Leur prise en charge doit se faire idéalement dans un centre expert

- En raison du risque élevé de résection R1 et malgré l'absence d'étude de haut niveau de preuve, un traitement d'induction est souvent privilégié à une chirurgie d'emblée. La faisabilité et la tolérance de celle-ci semblent correctes. Les taux de résection R0, de réponses tumorales majeures, et de survie prolongée, dans le sous-groupe des malades opérés, sont prometteurs [128]
- Dans les essais en cours, cette stratégie d'induction se base le plus souvent sur une chimiothérapie à base de FOLFIRINOX ou gemcitabine plus *nab*-paclitaxel.

VII.2.2 L'évaluation de la réponse tumorale

- **L'évaluation de la réponse tumorale** après traitement d'induction par imagerie est difficile [129] La corrélation entre la réponse radiologique et la réponse anatomopathologique est mauvaise, et une absence de réponse radiologique ne doit pas faire contre indiquer un geste de résection.
- Un aspect d'infiltration périvasculaire persiste souvent et il est difficile de distinguer des remaniements fibro-inflammatoires d'une infiltration tumorale résiduelle Néanmoins, la diminution de la taille tumorale et surtout du contact entre la tumeur et les vaisseaux et/ou le rétablissement du calibre vasculaire, suggèrent la possibilité d'aboutir à une résection R0, et doivent inciter à réaliser une exploration chirurgicale [129]
- Un autre critère d'efficacité important est l'absence d'apparition de métastases à distance, qui du fait de la difficulté d'évaluation de la réponse thérapeutique locale, peut suffire à inciter à l'exploration chirurgicale.
- Une diminution voire une normalisation du taux de CA 19-9 peut aussi guider l'indication opératoire [128]
- Il n'y a pas de consensus sur les critères d'analyse pathologique permettant de définir la réponse tumorale (pourcentage de cellules résiduelles, nécrose, fibrose) et leur valeur pronostique est controversée ; le score du *College of American Pathologists* est le système de classification le plus largement utilisé [130]

VII.3 Tumeurs localement avancées

VII.3.1 Chimiothérapie

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

- La gemcitabine reste la chimiothérapie de référence, sur la base des études menées dans les AP «avancés», regroupant des patients atteints de tumeurs métastatiques et localement avancées.
- Au vu des résultats obtenus avec les associations FOLFIRINOX et gemcitabine plus *nab*-paclitaxel en situation métastatique et par extrapolation, elles ont été testées chez des patients atteints d'un AP localement avancé avec des résultats intéressants [133]

VII.3.2 Radiothérapie

- La place de la radiothérapie n'est pas consensuelle.
- Elle peut être proposée comme traitement de "clôture" après une chimiothérapie d'induction de 3 à 6 mois (afin d'écarter les patients mauvais candidats avec une évolution tumorale agressive métastatique précoce) et avec administration concomitante de capécitabine à visée radiosensibilisante [132]

VI.3.3 Chirurgie

- La chirurgie de dérivation des AP non résécables de la tête du pancréas n'a pas de place chez un patient asymptomatique.
- Un traitement endoscopique (prothèse biliaire et/ou duodénale) est à préférer chez les patients symptomatiques.
- En cas de découverte per-opératoire d'une contre-indication à un geste chirurgical curatif, il est licite, chez un patient ayant une sténose biliaire justifiant un drainage, de réaliser une anastomose cholédoco-duodénale, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco-jéjunale.
- La réalisation d'une gastro-jéjunostomie prophylactique pour mettre à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale ne semble pas justifiée.
- En cas d'obstruction digestive haute chez un patient non candidat à un geste chirurgical potentiellement curatif, un traitement endoscopique est à préférer en première intention [131]

VII.4 Formes métastatiques

VII.4.1 Chimiothérapie de première ligne

- La chimiothérapie par gemcitabine a été établie comme référence dans le traitement de l'AP avancé en 1997, sur la base d'une étude de phase II randomisée ayant montré sa supériorité par rapport au 5-FU en termes de bénéfice clinique [97]
- En 2011, l'étude de phase III PRODIGE-4/ACCORD-11 a démontré la supériorité du schéma FOLFIRINOX par rapport à la gemcitabine (SG médiane : 11,1 contre 6,8 mois, $p < 0,001$) chez des patients âgés de moins de 75 ans avec PS 0-1 et taux de bilirubine $< 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) [100]
Une plus grande fréquence d'événements indésirables a été observée dans le groupe FOLFIRINOX, dont 5,4% de patients ayant eu une neutropénie avec fièvre. Le FOLFIRINOX modifié (sans bolus de 5-FU +/- diminution de la dose d'irinotécan à 150 mg/m^2) semble avoir un meilleur profil de tolérance et une efficacité maintenue au vu des études rétrospectives ultérieures [101] La place des stratégies de maintenance (allègement du FOLFIRINOX) après une période de contrôle tumoral, reste à préciser
- En 2013, l'association de la gemcitabine au *nab*-paclitaxel a aussi montré une augmentation significative de la SG (médiane : 8,5 contre 6,7 mois, $p < 0,001$) en comparaison avec la gemcitabine seule dans l'étude de phase III MPACT [102]

VII.4.2 Chimiothérapie de deuxième ligne

- Après progression sous une première ligne de chimiothérapie, la moitié environ des patients atteints d'AP métastatique sont en mesure de recevoir une ou plusieurs ligne(s) ultérieure(s) [92]. Seuls les patients restant dans un bon état général (PS ECOG 0-1) semblent en tirer un bénéfice.
- Après progression sous gemcitabine, les associations de 5-FU avec un platine (oxaliplatine ou cisplatine) ou l'irinotécan (forme standard ou nanoliposomale) ont été principalement étudiées [91]
- L'association du nal-IRI (MM-398), avec le 5-FU et l'AF a montré une amélioration de la SG (médiane : 6,1 contre 4,2 mois, $p = 0,012$) par rapport au 5-FU/AF seul dans une étude de phase III (NAPOLI-1) [93]

VII.5 Soins de support

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

- Ils comprennent le traitement [86]
 - (i) des obstructions biliaire et/ou digestive,
 - (ii) de la douleur,
 - (iii) des troubles anxieux et dépressifs,
 - (iv) de la dénutrition et de la sarcopénie
 - (v) des complications thromboemboliques.
- Une prévention primaire des complications thromboemboliques peut être indiquée chez les patients à haut risque selon le score de Khorana [87]
- Par ailleurs, une irradiation hypofractionnée à visée antalgique ou hémostatique peut être envisagée en situation palliative.
- Le bloc du plexus cœliaque guidé sous EE chez les patients atteints de douleur liée au cancer du pancréas non résécable peut être discuté en cas de douleurs réfractaires ou mal contrôlées par les traitements antalgiques standard en alternative à la radiothérapie à visée antalgique.

VIII INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

- Chirurgie à visée curative (R0) :
 - AP de la tête du pancréas :
 - DPC par laparotomie dans un centre expert (*niveau de recommandation : grade A*) avec un curage emportant au moins 15 ganglions et les relais 5,6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a, et 17b (*niveau de recommandation : grade B*).
 - La résection rétro-artérielle (marge rétro-artérielle, ou lame rétro-porte) du pancréas, jusqu'au bord droit de l'AMS est fortement conseillée
 - La lymphadénectomie étendue et résection artérielle en bloc ne sont pas recommandées.
 - AP du corps ou de la queue du pancréas :
 - SPG (*niveau de recommandation : grade A*) par laparotomie avec un curage ganglionnaire, emportant au moins les relais 10, 11, et 18 (*niveau de recommandation : grade B*).
- Une approche de la droite vers la gauche de type RAMPS (*radical antegrade modular pancreatosplenectomy*) est fortement conseillée
- Chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois (à débiter dans les 3 mois post-opératoires si possible) chez tous les patients après résection d'un AP, quels que soient les statuts T, N et R ; par FOLFIRINOX modifié, et si patient non éligible par gemcitabine, 5-FU ou gemcitabine plus capécitabine, à discuter au cas par cas (*niveau de recommandation : grade A*).
- Drainage biliaire (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) avant chirurgie
 - si angiocholite, taux de bilirubine > 250 µmol/L (*niveau de recommandation : grade A*) ;
 - si traitement néoadjuvant envisagé, ou chirurgie retardée (*accord d'experts*).
- Spléno- pancréatectomie gauche (SPG) laparoscopique exclusivement pour les petites tumeurs du corps et de la queue par des opérateurs entraînés.
- Si tumeur résécable mais malade non opérable : prise en charge comme une tumeur localement avancée (chimiothérapie si l'état général le permet +/- chimioradiothérapie)

VIII.2 Tumeur *borderline* (Algorithme 1)

- Traitement d'induction par FOLFIRINOX (*niveau de recommandation : grade B*).
- Chimioradiothérapie (avec capécitabine) pré-opératoire après chimiothérapie d'induction
- Chirurgie secondaire si absence d'apparition de métastases et patient opérable
- Chimiothérapie adjuvante).
- Drainage biliaire (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) avant chirurgie
 - si angiocholite, taux de bilirubine > 250 µmol/L (*niveau de recommandation : grade A*).
 - si traitement d'induction, ou chirurgie retardée

VII.3 Tumeur localement avancée (Algorithme 2)

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

VII.4 Tumeur métastatique (Algorithme 3)

VII.4.1 Première ligne

- Soins de support dès le diagnostic (*niveau de recommandation : grade A*) : endoscopie (en première intention plutôt que chirurgie) pour drainage biliaire en cas d'ictère et/ou prothèse duodénale en cas de sténose symptomatique, traitement de la douleur, prise en charge nutritionnelle et psychologique
- PS 3-4 : soins de supports exclusifs
- Age < 75 ans, PS 0-1 et bilirubine < 1,5 LSN : chimiothérapie par FOLFIRINOX ou gemcitabine plus nab-paclitaxel (*niveau de recommandation : grade A*).
- PS 2 et bilirubine < 1,5 LSN : chimiothérapie par gemcitabine plus nab-paclitaxel (*niveau de recommandation : grade B*) ou gemcitabine (*niveau de recommandation : grade A*).
- PS 0-2 et bilirubine ≥ 1,5 LSN ou comorbidités : chimiothérapie par gemcitabine (*niveau de recommandation : grade A*).

VII.4.2 Deuxième ligne

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

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

VII.4.3 Troisième ligne

- **Larotrectinib** (per os 200 mg/j) si fusion du gène *NTRK* sans aucune autre option thérapeutique satisfaisante (sélection par test immunohistochimique confirmé par séquençage (NGS ARN) ou séquençage (NGS ARN) d'emblée) (*niveau de recommandation : grade B*) [94]

VIII SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE

VIII.1 Surveillance après traitement

- Après résection chirurgicale à visée curative, une surveillance clinique et paraclinique pourrait être utile pour diagnostiquer précocement les récurrences [95] Elle s'appuie sur :
 - (i) un examen clinique,
 - (ii) un dosage du taux de CA19-9 sérique s'il était élevé au diagnostic,
 - (iii) et une TDM TAP, tous les 3 mois pendant la période la plus à risque de récurrence (2-3 ans) puis selon un rythme plus espacé tous les 6-12 mois jusqu'à 5 ans.

VIII.2 Evaluations en cours de traitement

- Il n'existe pas de données de la littérature comparant les modalités et les rythmes optimaux de surveillance.
On peut proposer :
 - (iv) un examen clinique,
 - (v) un dosage du taux de CA 19-9 sérique,
 - (vi) une TDM TAP comme suit :
 - en situation néoadjuvante ou d'induction : tous les 2 mois
 - en situation adjuvante : tous les 3 mois
 - en situation avancée : tous les 2 à 3 mois.

IX TRAITEMENT DES RECIDIVES

IX.1 Récidive métastatique

- En cas de récidive métastatique (70%), le traitement repose sur la chimiothérapie dont le choix dépend :
 - (i) de l'état général (PS, état nutritionnel, comorbidités) du patient,
 - (ii) de l'extension de la maladie et de son caractère symptomatique ou non,
 - (iii) d'une éventuelle toxicité résiduelle des traitements antérieurs (ex. neuropathie),
 - (iv) de leur efficacité initiale,
 - (v) et du délai de la récidive.

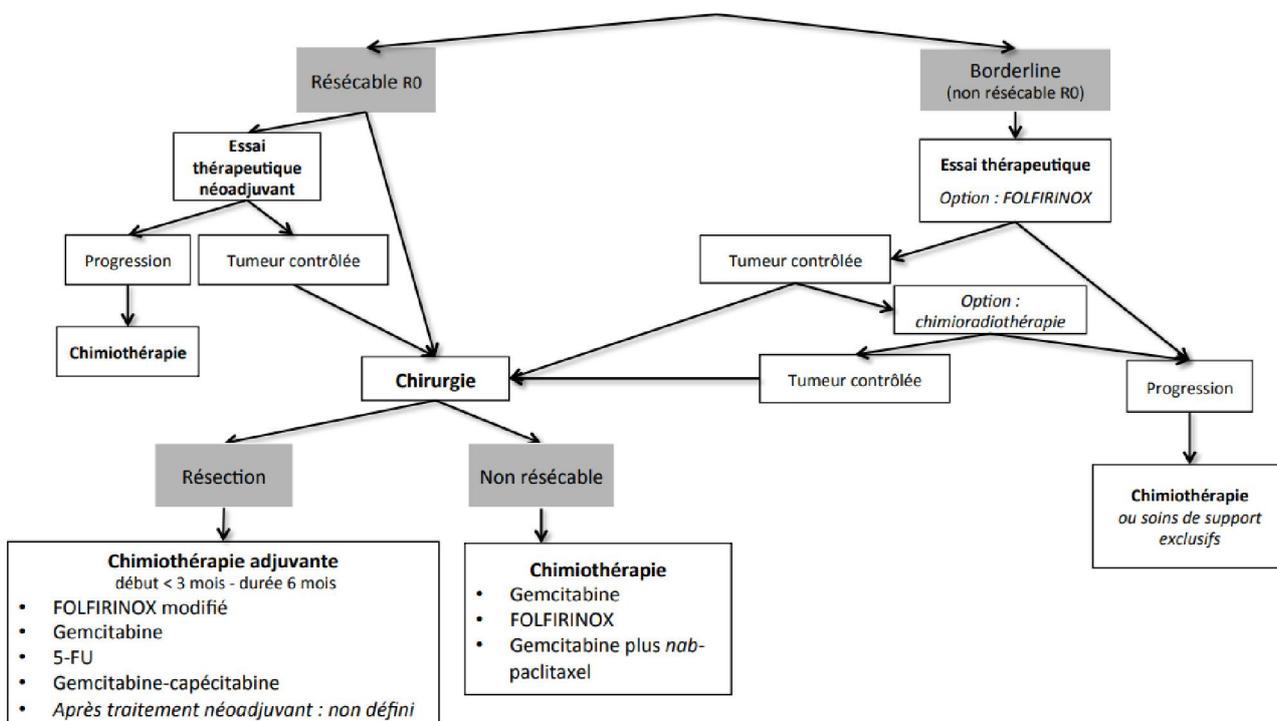
IX.2 Récidive loco-régionale

- En cas de récidive loco-régionale (30%), le patient doit être traité comme les formes non résécables.
- De façon exceptionnelle, en cas de stabilité ou de réponse prolongée à une chimiothérapie +/- chimioradiothérapie, et de possibilité technique de résection R0, une chirurgie peut être discutée [96]
- Cette situation doit être distinguée de la survenue d'un second cancer sur pancréas restant dans le cadre d'une affection prédisposante (ex. mutation germinale prédisposante ou TIPMP diffuse) qui doit être pris en charge comme un premier cancer s'il est résécable (chirurgie et traitement péri-opératoire), sous réserve de l'état général/co-morbidités du patient et de son acceptation des contraintes liées à la réalisation d'une pancréatectomie totale.

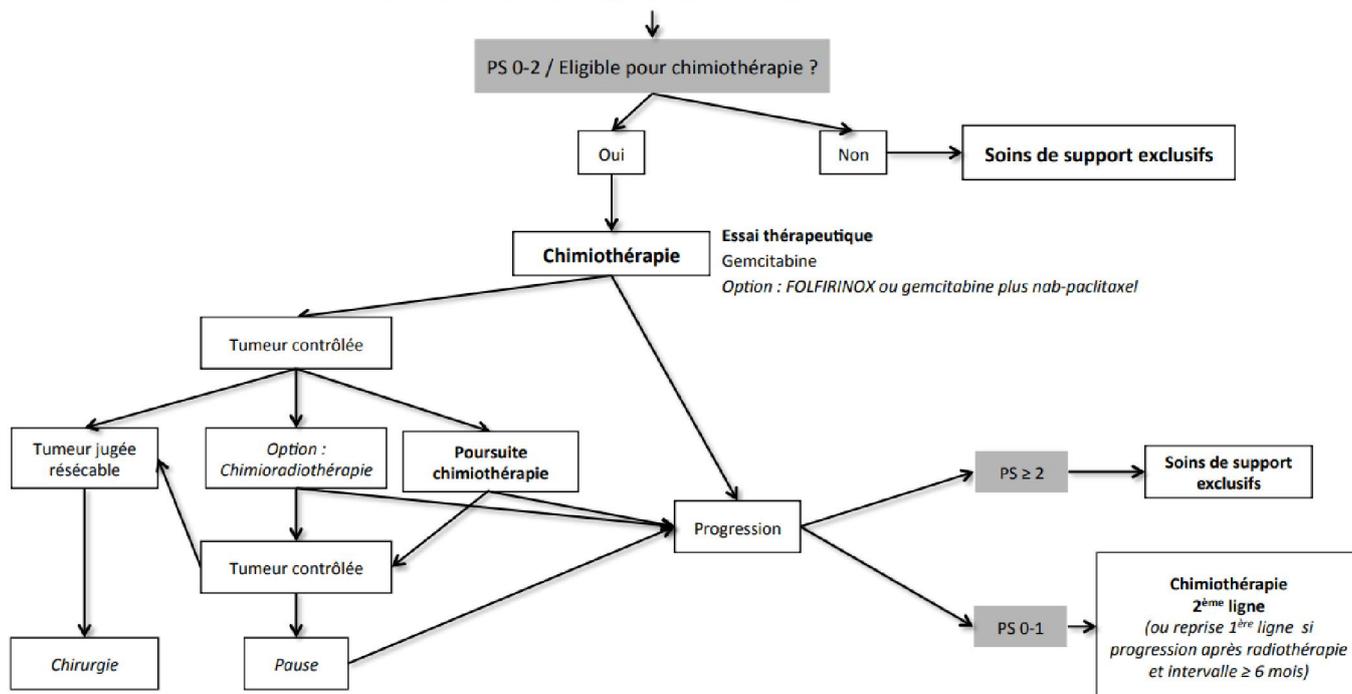
X ARBRES DECISIONNELS (ALGORITHMES)

Algorithme 1 - Traitements pour cancer résecable ou borderline

Adénocarcinome du pancréas opérable

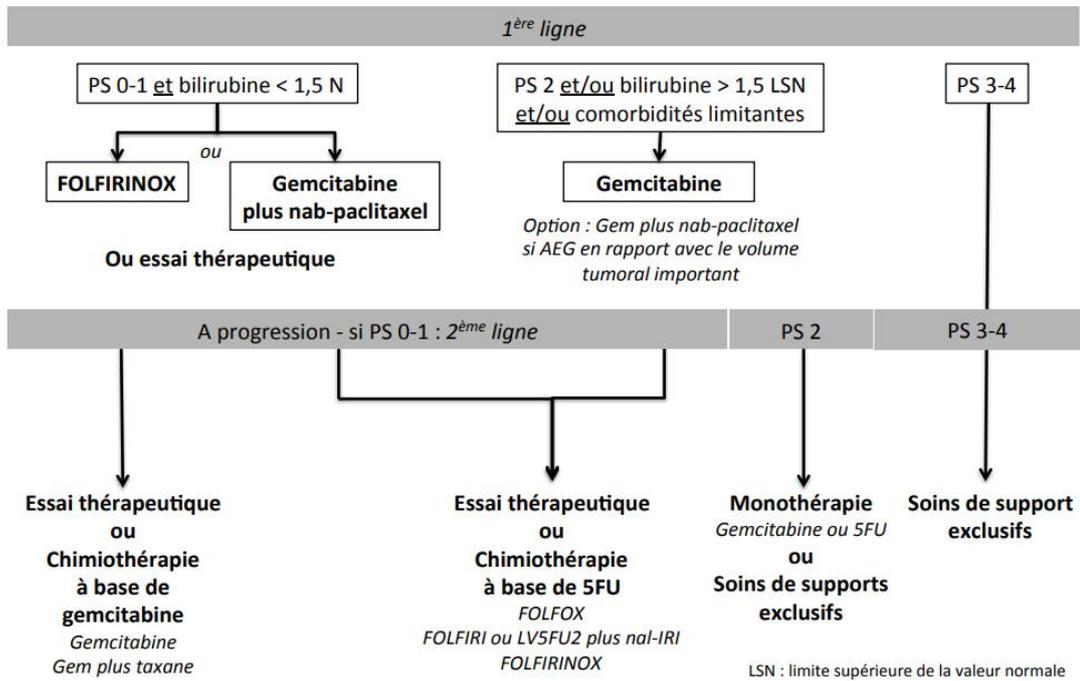


Adénocarcinome du pancréas localement avancé



Algorithme 2 - Traitements pour cancer localement avancé

Adénocarcinome du pancréas métastatique



Algorithme 3 - Traitements pour cancer métastatique

PARTIE PRATIQUE

MATÉRIELS ET MÉTHODES

C'est une étude rétrospective incluant 51 patients admis au service de chirurgie générale A du CHU Tlemcen pour la prise en charge d'un cancer du pancréas exocrine de janvier 2015 à mars 2020.

Les patients étaient recrutés par le biais de la consultation à la polyclinique Boudghene ou au box des urgences, et opérés dans le cadre d'une chirurgie programmée ou en urgence.

Les données étaient recueillies à partir du logiciel du service appelé « Chirurgia » avec :

- Analyse des renseignements généraux (âge, sexe, mode d'entrée)
- Analyse des données radiologiques
- Analyse des comptes rendus opératoires
- Analyse des fiches d'évolution

Les paramètres suivants ont particulièrement attiré notre attention : l'âge, le sexe, le mode d'entrée, le bilan d'extension, le traitement et l'évolution.

L'analyse statistique des données était faite par les programmes Microsoft office 2007. Les variables quantitatives étaient décrites par les moyennes. Les variables qualitatives étaient décrites par les effectifs et les pourcentages.

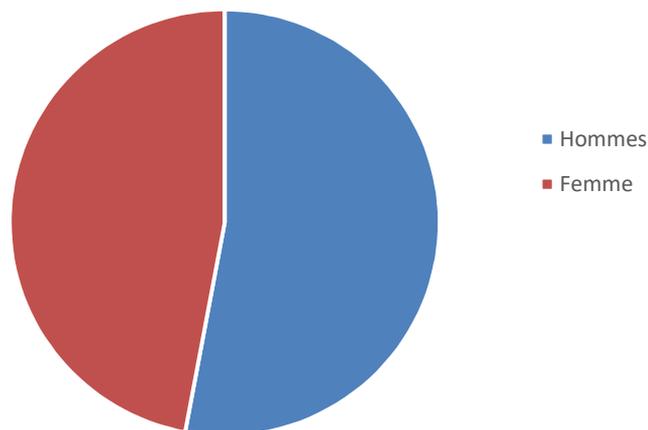
RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques

1- Selon le sexe

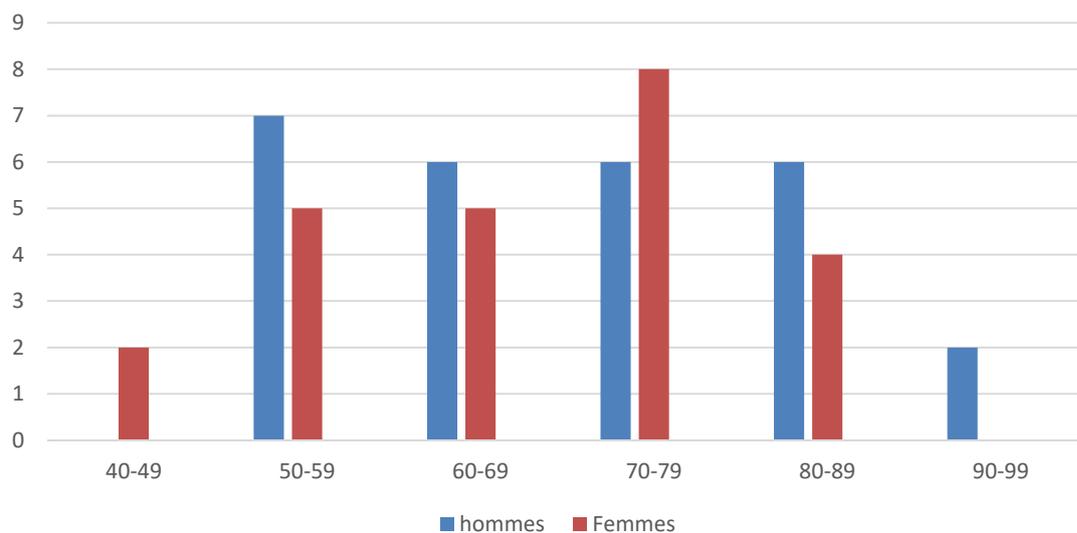
Sur 51 patients étudié, nous avons 27 hommes soit 52% des cas et 24 femmes soit 47% des cas, soit un sex-ratio (homme/femme) de 1,12 en faveur des hommes [Graphique N1]

G1: Selon le sexe



2- Selon l'âge

G2: Selon l'âge

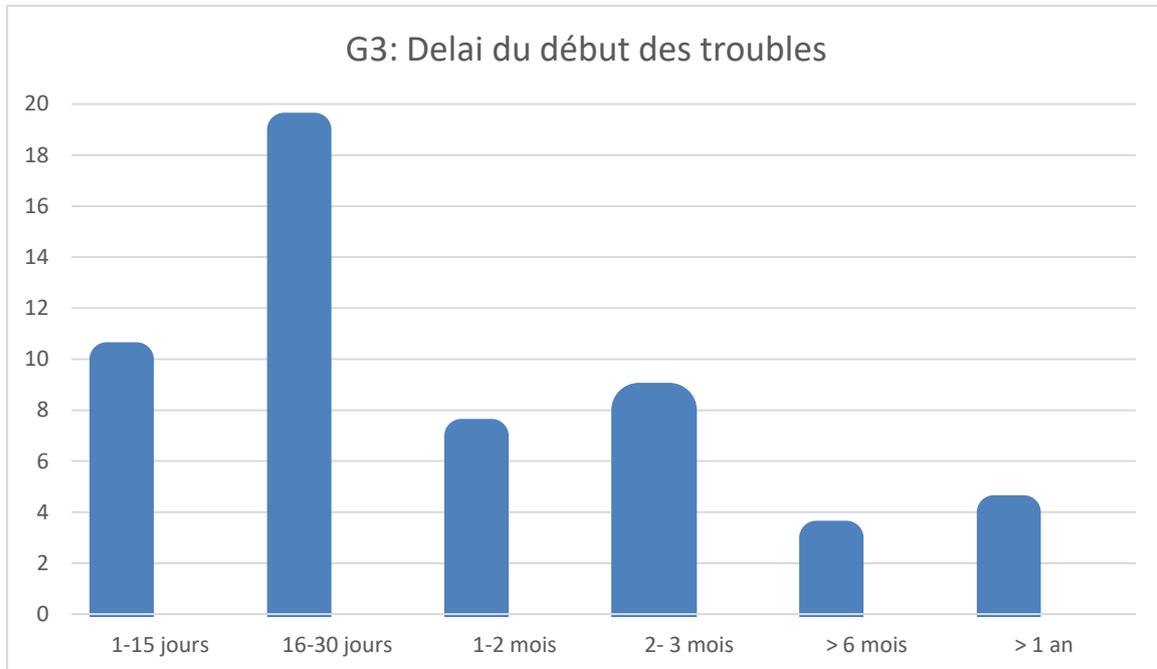


La moyenne d'âge de nos patients est de 68,03 ans avec des extrêmes de 48 et de 94 ans. La moyenne d'âge chez les hommes est de 68,15 ans et chez les femmes de 67,92 ans. La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 70 et 79 ans pour les femmes et entre 50 et 59 ans chez les hommes.

II. Données cliniques :

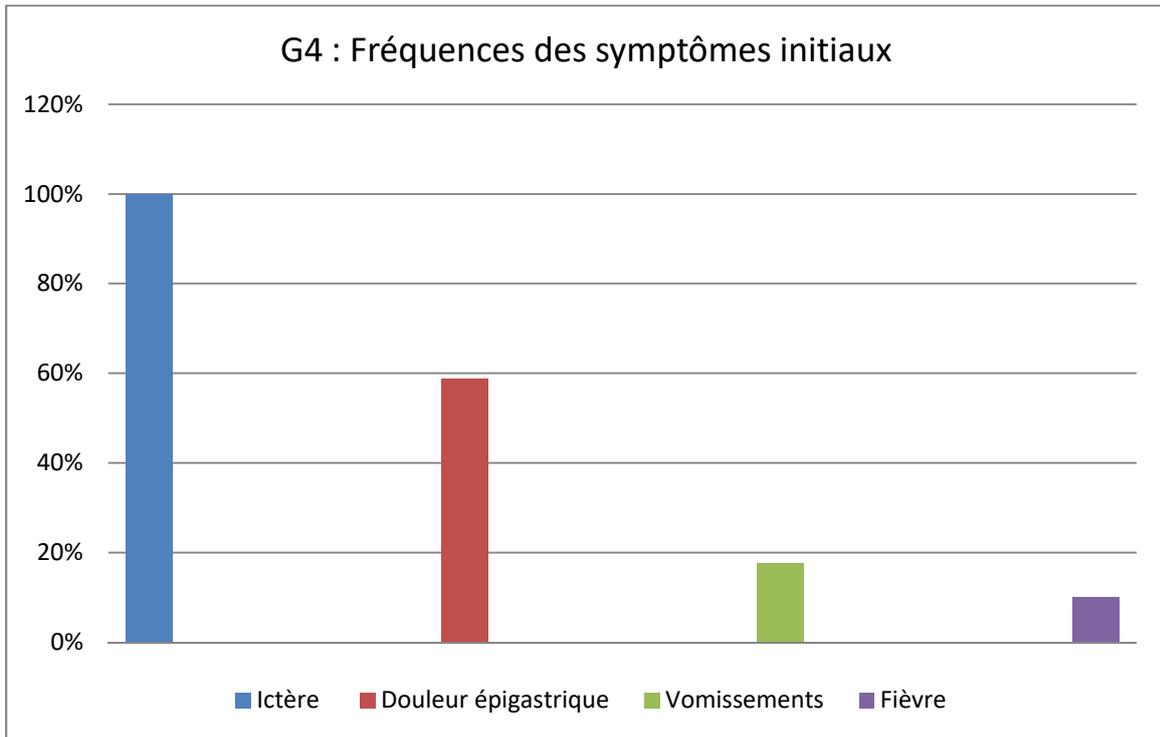
1- Le délai de début des troubles :

La durée d'évolution de la symptomatologie sur 51 malades étudiés comme schématisée sur le G3 était plus de 1 mois chez 22 malades, entre 15 et 30 jours chez 19 malades, inférieur à 15 jours chez 10 malades



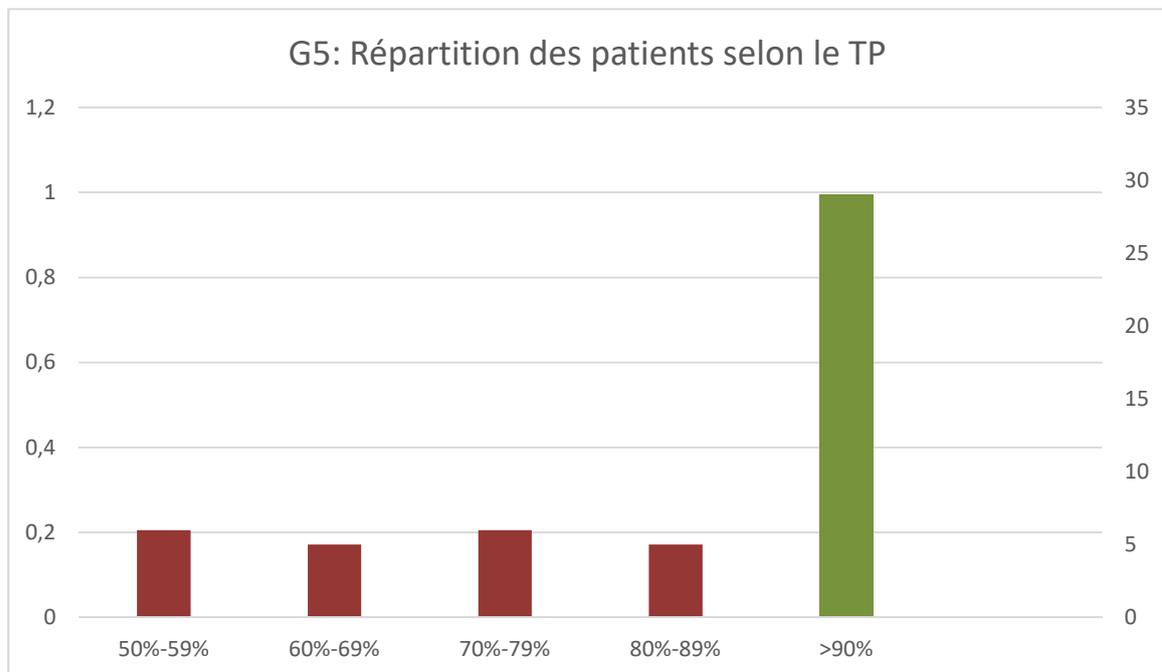
2- La symptomatologie initiale :

Le graphe sous-jacent nous renseigne sur la fréquence des signes retrouvés lors de la première consultation. Ainsi, nous remarquons que tous les patients étaient ictériques, tandis qu'un peu moins de 60% d'entre eux se plaignaient de douleurs épigastriques. Vomissements et fièvre étaient retrouvés dans respectivement 17% et 10% des cas.



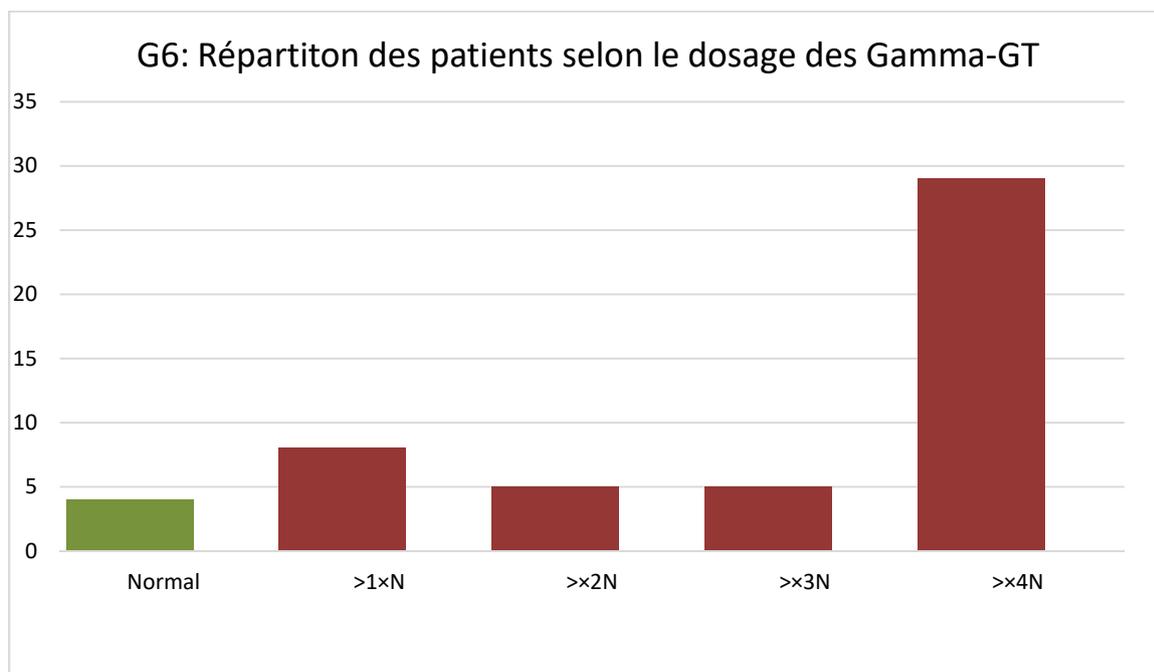
III. Données paracliniques :

1- TP :



Le bilan de taux de prothrombine (TP) a été réalisé chez nos 51 patients ; 56,86% avaient un bilan normal (c'est-à-dire supérieur à 90%) Et perturbé chez 43,14% des malades, avec 6 d'entre eux qui avaient un TP très perturbé, (inférieur à 60%)

2- Gamma GT :

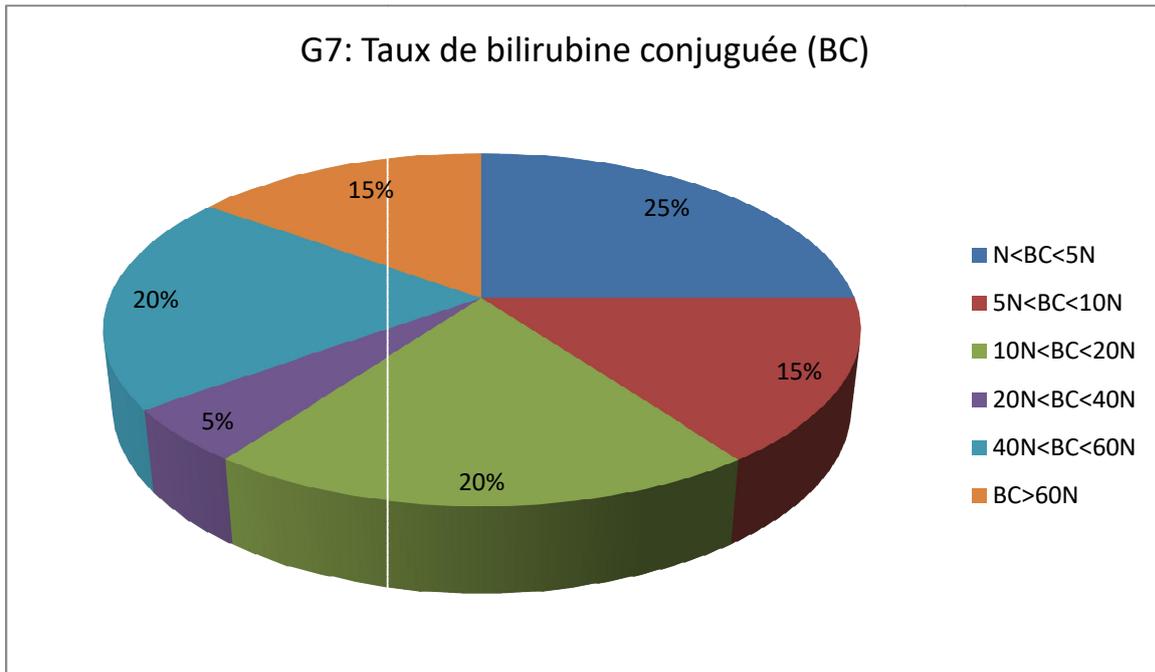


Sur les 51 patients étudiés, seul 4 patients ont le bilan des g-GT normal, soit 7,8% ; Les 47 patients restant ont des g-GT au-dessus de la normale, soit 92,2 % Avec 61.7% de ces 47 patients qui des g-GT supérieur à 4 fois la normale.

3- Bilirubine conjuguée :

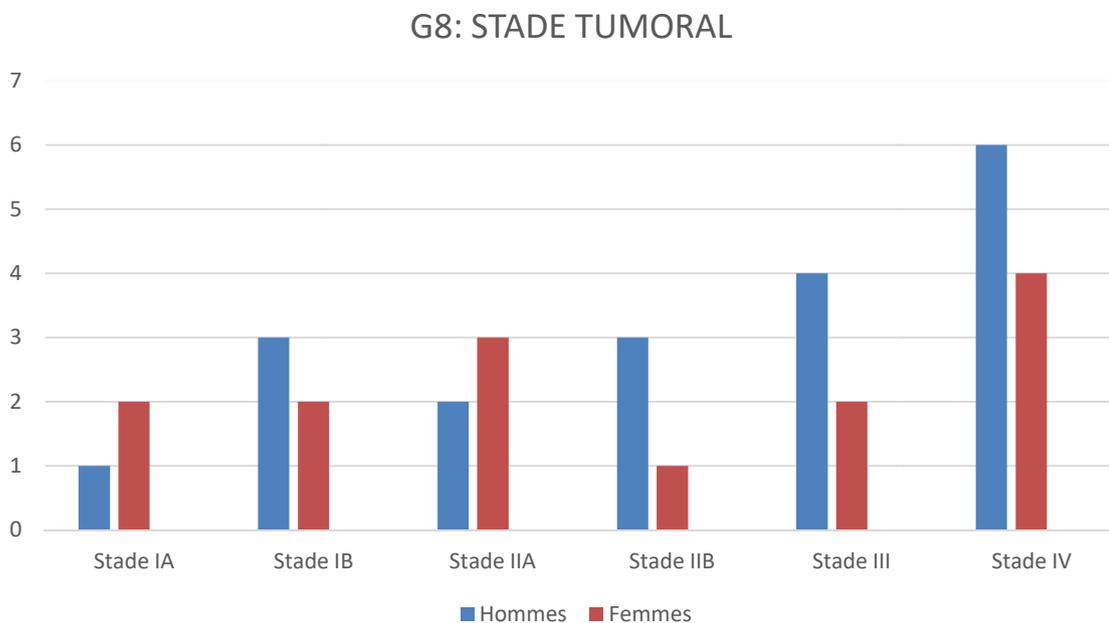
Tous les patients de notre étude présentaient une perturbation du taux de bilirubine conjuguée (BC).

Le graphe numéro 7 nous montre que 25% des patients avaient un taux de BC qui ne dépassait pas 5 fois la normale, tandis que 35% des patients avaient un taux de BC situé entre 5 fois et 20 fois la normale. De plus, nous remarquons que près de 15% des sujets présentaient une BC supérieure à 60 fois la valeur normale.



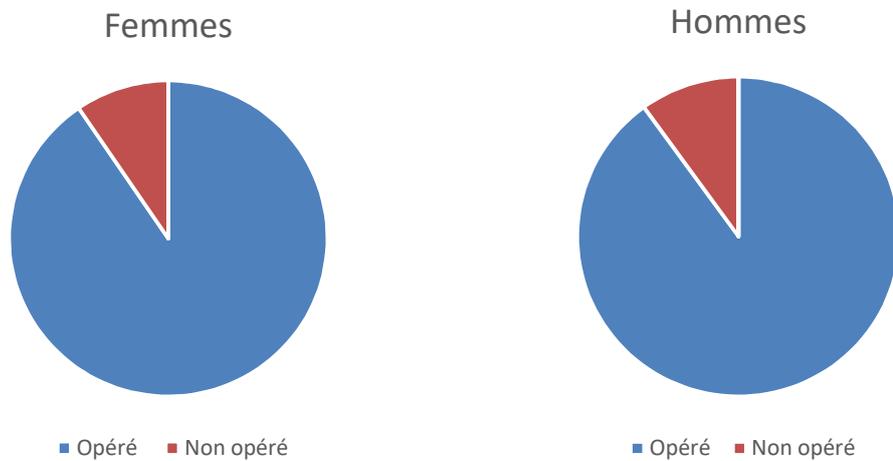
4- Selon la classification TNM

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien a été réalisé chez tous ces patients dans le cadre d'un bilan d'extension afin de classer ces tumeurs en 4 stades selon la classification TNM



Le [Graphique N3] nous a permis d'observer que sur les 33 tumeurs classé selon la Classification TNM (18 cas ont été considéré comme inclassable) 10 patients avaient une tumeur au stade IV au moment du diagnostic soit 31% des cas

Avec l'identification du stade tumoral, ce bilan d'extension permet de définir le pronostic de la maladie et le plan thérapeutique



Sur les 21 femmes étudiées, 19 ont subi une intervention chirurgicale soit 91% des cas ; pour les hommes, sur les 30 patients, 27 ont été opéré soit 90%

Au total 90% des patients étudiés ont été opéré à la suite du diagnostic de cancer pancréatique

IV. Données thérapeutiques :

1- Le caractère palliatif ou curatif du geste opératoire :

Le tableau numéro 04 nous montre que sur les 46 patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale, seuls 17% d'entre eux (08 patients) ont fait l'objet d'un geste curatif. La chirurgie palliative étant donc nettement plus fréquente. De plus, il est à noter que sur les 21 interventions réalisées en urgence, 3 l'ont été dans un but curatif.

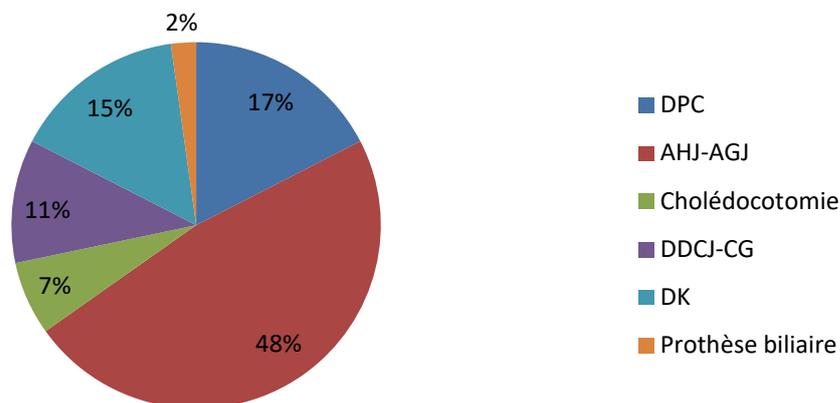
	Geste palliatif	Geste curatif	Total
Intervention à froid	20	5	25
Intervention en urgence	18	3	21
Total	38	8	46

Tableau 01 : répartition des opérés selon le caractère palliatif ou curatif du geste ainsi que le mode d'entrée du patient.

2- Le type d'intervention pratiquée :

Sur les 46 patients étudiés, près de la moitié (48%) a subi une anastomose hépato-jéjunale et gastro-jéjunale, 17% d'entre eux ont pour leur part bénéficié d'une duodéno-pancréatectomie céphalique. Viennent ensuite le drainage externe par drain de Kehr (15%), la double dérivation cholédoco-jéjunale et gastrique (11%), la cholédocotomie (7%) et enfin la mise en place d'une prothèse biliaire (2%).

G9 : répartition en pourcentage des différents types de gestes opératoires effectués.

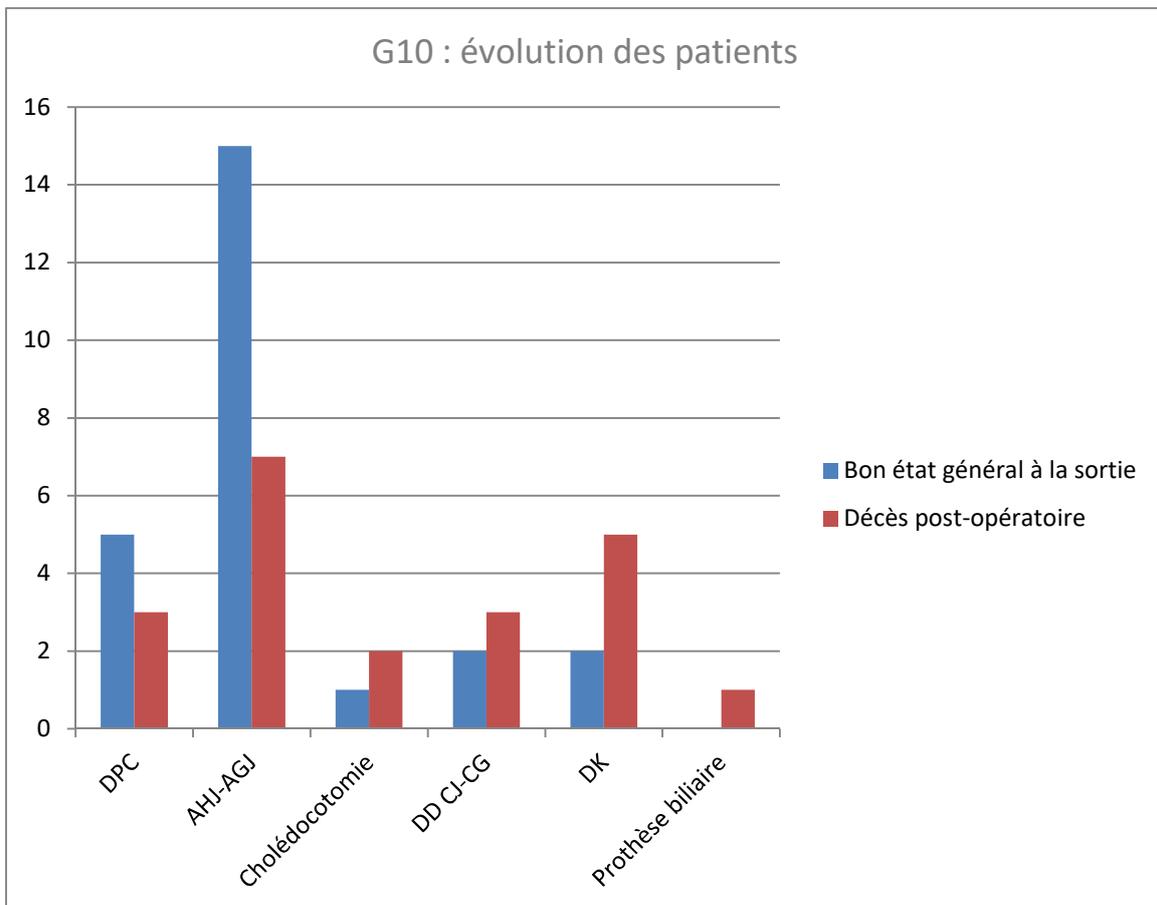


DPC : duodéno-pancréatectomie céphalique.
 AHJ-AGJ : anastomose hépato-jéjunale et gastro-jéjunale.
 DDCJ-CG : double dérivation cholédoco-jéjunale et gastrique.
 DK : drainage externe par drain de Kehr.

3- Evolution des patients :

Le graphe numéro 02 expose l'évolution des patients selon le protocole opératoire réalisé. Il n'y avait que deux évolutions possibles : un bon état général à la sortie ou le décès post-opératoire.

Sur les 22 patients traités par anastomose hépato-jéjunale et gastro-jéjunale, 15 sont sortis de l'hôpital en bon état général. Des 5 patients ayant subi une intervention curative (DPC), 3 sont décédés dans les jours qui ont suivi. A noter que concernant les patients traités par cholécotomie, drainage externe par drain de Kehr, double dérivation cholédoco-jéjunale et gastrique et prothèse biliaire, le nombre de décès post-opératoire dépassait celui des patients qui ont quitté l'hôpital en bon état général.



DISCUSSION

I- Données épidémiologiques

1- Selon le sexe

En Europe le *sex ratio* est de 1,8 en faveur des hommes [134]

Dans notre série il est proche 1,2 en faveur des hommes aussi ; cette légère différence peut très probablement s'expliquer par le nombre limité de patient étudié, même si la tendance masculine est toujours présente

2- Selon l'âge

Le cancer du pancréas touche essentiellement des personnes au-delà de 55 ans ;

En France [135], le diagnostic est posé en moyenne à 73 ans pour les femmes et 70 ans pour les hommes

Pour notre étude l'âge moyen est de 68,03 ans ; 67,92 ans pour les femmes et 68,12 ans pour les hommes ; des chiffres très proches de ceux de l'INCa (institut national de cancérologie français) qui confirment que l'âge est un facteur de risque pour ce genre de cancer.

II- Données

cliniques

1- Le délai de début des troubles

Selon notre étude, basée sur le suivi de 51 patients, on a pu observer que le délai entre le premier symptôme et la première consultation était le plus souvent inférieur à 1 mois soit dans 56,86% des cas ; dans 19,60% des situations, la consultation se fait même dans les 15 premiers jours.

2- La symptomatologie initiale :

Il ressort de notre étude que tous les patients admis au service de chirurgie A du CHU Tlemcen entre 2014 et 2020 pour la prise en charge d'un cancer de la tête du pancréas présentaient un ictère lors de la découverte de la maladie. La douleur épigastrique arrive en seconde position avec près de 60% des patients se plaignant de ce symptôme à leur admission. Les vomissements et la fièvre étant nettement plus rare.

III- Données

paraclinique

1- TP

Si on se base sur les résultats de notre étude, 43,14 % des patients souffrant du cancer de la tête du pancréas ont un bilan de Taux de Prothrombine perturbé

On peut en conclure que le dosage de TP peut être utile dans l'orientation vers le diagnostic de cancer de la tête du pancréas

2- Gamma-GT

Selon notre étude 92,2% des patients qui souffrent de cancer de la tête du pancréas ont un bilan des g-GT perturbé, avec 61,7% de ces patients qui ont des g-GT qui dépassent de 4 fois les valeurs normales

On conclue alors que le dosage des g-GT constituent un bilan très sensible et donc très utile pour nous orienter vers le diagnostic du cancer du pancréas.

3- Bilirubine conjuguée :

Nous avons constaté que la totalité des patients chez qui le taux de bilirubine conjuguée était documenté présentait une perturbation de ce paramètre. Un résultat en adéquation avec le tableau clinique où l'ictère était lui aussi présent chez tous les patients. Néanmoins, ces perturbations étaient quantitativement très variables d'un patient à l'autre. Ainsi, près de 25% des sujets présentaient une élévation du taux de BC ne dépassant pas 5 fois la normale. A contrario, 15% des patients avaient une BC supérieure à 60 fois la normale.

4- Selon la classification TNM :

Les cancers du pancréas sont souvent découverts à un stade évolué ; dans 50 % des cas, ils sont diagnostiqués au stade métastatique (stade 4) et dans 35 % à un stade localement avancé (Stade 3) [136] ;

Selon notre étude 33,1% des cas ont été diagnostiqué au stade 4, 20% au stade 3 ; donc globalement nos chiffres confirment que la majorité des cancers diagnostiqués le sont à un stade évolué ce qui explique le pronostic sombre de ce cancer.

IV. Traitement chirurgical :

La chirurgie curative a pour objectif de réséquer la tumeur avec des critères de qualité et de sécurité bien définis. Elle a souvent aussi comme objectif la gestion de l'extension locale et régionale de la maladie. Dans notre série, 17% des patients ont pu subir une intervention chirurgicale à visée curative, toutes représentées par la duodéno pancréatectomie céphalique.

L'intérêt principal du traitement palliatif est de soulager les patients en leur assurant une meilleure qualité de survie avec le minimum de complications et de dépendance aux soins hospitaliers.

Dans un travail mené par Tchangai [136], l'indication d'une chirurgie palliative a été portée en préopératoire chez 78,3% des patients, soit 29 des 37 patients de leur série. Une dérivation biliaire a été réalisée chez tous les patients, il s'agissait d'une hépaticojejunostomie dans 81,08% des cas, d'une cholécysto- jejunostomie dans 10,8% et d'une cholédoco-duodenostomie dans 8,1%. La dérivation biliaire était associée à une gastrojejunostomie chez 13 patients dont 4 d'indication préventive. Dans notre série, une dérivation bilio-digestive associée à une gastrojejunostomie a été observée dans 57,8% des chirurgies palliatives.

La double dérivation bilio-digestive est réalisée en routine par de nombreuses équipes et serait justifiée par le risque du développement d'une sténose digestive [137][138]. Dans notre série, cette méthode a représenté 13.1% des gestes palliatifs.

Une étude réalisée par Sacko O[138] dans le but d'évaluer l'importance des dérivations biliodigestives dans le traitement palliatif du cancer de la tête du pancréas. Les procédures de dérivations bilio-digestives ont été conduites chez 45 malades pour tumeurs de la tête du pancréas. Elles ont consisté en une anastomose cholédoco-jéjunale dans 18 cas (40%), une cholécysto-jéjunostomie dans 15 cas (33,3%), une anastomose cholédoco-duodénale dans 12 cas (28%). Cette dérivation bilio-digestive a été associée à une gastro-entéro-anastomose dans 100% des cas. Cette étude a conclu que les dérivations permettent d'améliorer la qualité de vie des patients.

Dans l'étude de Elmir[139], 31.51% des patients ont reçu une chirurgie palliative à type de dérivation bilio digestive.

Actuellement, la pose d'endoprothèses biliaires endoscopiques au cours d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est la méthode privilégiée pour la palliation de l'ictère obstructif chez les patients atteints d'un cancer du pancréas non résécable ou métastatique. Les progrès de la technologie endoscopique ont permis de placer avec succès un stent chez plus de 90% des patients au cours de la CPRE, avec une efficacité équivalente, mais avec une morbidité et une mortalité moindre par rapport à la palliation chirurgicale avec pontage biliaire-entérique. [140][141]

La série de Aomari note que les prothèses biliaires et duodénales sont une alternative à la chirurgie palliative pour traitement des sténoses biliaires et duodénales. Elle rapporte la mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique chez 14% des cas et un drainage biliaire externe chez 4% des malades.

Dans notre série, la pose d'une prothèse biliaire représentait 2.6% des chirurgies palliatives alors que le taux de drainage externe par drain de Kehr s'élevait à 18.4%.

V. Evolution post-opératoire :

Dans notre étude, la mortalité post-opératoire s'élevait à 45.6%. Le reste des patients ayant quitté l'hôpital dans un bon état général.

Dans l'étude de Tchang, une mortalité post-opératoire était notée dans 10.8% des cas. Celle-ci s'élevait à 11.1% dans l'étude réalisée par Sacko, 3.03% dans une étude malienne et 7.5% dans une étude pakistanaise.

RÉSUMÉ

Ce travail a pour objectif d'évaluer l'expérience du service de chirurgie A au centre hospitalier universitaire CHU Tlemcen dans la prise en charge clinique, paraclinique et essentiellement chirurgicale du cancer du pancréas.

Nous proposons une étude rétrospective incluant 51 patients admis pour la prise en charge du cancer du pancréas exocrine de janvier 2015 à mars 2020. Le bilan initial a comporté un interrogatoire, un examen clinique complet et un bilan paraclinique

La moyenne d'âge de nos patients était de 68,03 ans, et le sex ratio de 1,2 en faveur des hommes, 33% de nos patients ont été diagnostiqué au stade 4 et 90% ont été opérés.

La chirurgie curative, représentée exclusivement par la duodéno pancréatectomie céphalique a représenté 17% des gestes effectués, tandis que l'anastomose bilio-jéjunale et gastro-jéjunale a été réalisée dans 57.8% des interventions à visée palliative dans notre série.

Pour ce qui est de l'évolution des patients, la mortalité post-opératoire s'élevait à 45.6% toutes chirurgies confondues.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bernstein L, van den Brandt PA, Calle EE, English DR, Folsom AR, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giles GG, Giovannucci E, Horn-Ross PL, Larsson SC, Leitzmann M, Männistö S, Marshall JR, Miller AB, Patel AV, Rohan TE, Stolzenberg-Solomon RZ, Verhage BA, Virtamo J, Willcox BJ, Wolk A, Ziegler RG, Smith-Warner SA. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer* 2011; 129: 1708-1717 [PMID: 21105029 DOI: 10.1002/ijc.25794]
- [2] Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105 Suppl 2: S77-S81 [PMID: 22158327 DOI: 10.1038/bjc.2011.489]
- [3] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI:10.3322/canjclin.55.2.74]
- [4] Avgerinos DV, Björnsson J. Malignant neoplasms: discordance between clinical diagnoses and autopsy findings in 3,118 cases. *APMIS* 2001; 109: 774-780 [PMID: 11900057 DOI: 10.1034/ j.1600-0463.2001.d01-145.x]
- [5] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403 [PMID: 23485231 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027]
- [6] Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 171-177 [PMID: 15798840]
- [7] Sens MA, Zhou X, Weiland T, Cooley AM. Unexpected neoplasia in autopsies: potential implications for tissue and organ safety. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1923-1931 [PMID: 19961246 DOI: 10.1043/1543-2165-133.12.1923]
- [8] Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1345-1389 [PMID: 18280139 DOI: 10.1016/j.ejca.2007.12.015]
- [9] Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, Grosclaude P, Hédelin G, Matsuda T, Møller H, Möller T, Verdecchia A, Capocaccia R, Gatta G, Micheli A, Santaquilani M, Roazzi P, Lisi D. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5: v61-118 [PMID: 14684501 DOI: 10.1093/annonc/ mdg754]
- [10] Brenner H, Hakulinen T. Population-based monitoring of cancer patient survival in situations with imperfect completeness of cancer registration. *Br J Cancer* 2005; 92: 576-579 [PMID: 15655546 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602323]

[11] Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, Canzian F, Steplowski E, Arslan AA, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, LaCroix A, Petersen G, Zheng W, Albanes D, Amundadottir L, Bingham SA, Boffetta P, Boutron-Ruault MC, Chanock SJ, Clipp S, Hoover RN, Jacobs K, Johnson KC, Kooperberg C, Luo J, Messina C, Palli D, Patel AV, Riboli E, Shu XO, Rodriguez Suarez L, Thomas G, Tjønneland A, Tobias GS, Tong E, Trichopoulos D, Virtamo J, Ye W, Yu K, Zeleniuch- Jacques A, Bueno-de-Mesquita HB, Stolzenberg-Solomon RZ. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 403-413 [PMID: 19561064 DOI: 10.1093/aje/kwp134]

[12] American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013. Available from: URL: <http://www.cancer.org>

[13] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638 [PMID: 12711737 DOI: 10.1056/NEJMoa021423]

[14] Appleby PN, Crowe FL, Bradbury KE, Travis RC, Key TJ. Mortality in vegetarians and comparable non vegetarians in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 218-230 [PMID: 26657045 DOI: 10.3945/ajcn.115.119461]

[15] Rohrmann S, Linseisen J, Nöthlings U, Overvad K, Egeberg R, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Cottet V, Pala V, Tumino R, Palli D, Panico S, Vineis P, Boeing H, Pischon T, Grote V, Teucher B, Khaw KT, Wareham NJ, Crowe FL, Goufa I, Orfanos P, Trichopoulou A, Jeurink SM, Siersema PD, Peeters PH, Brustad M, Engeset D, Skeie G, Duell EJ, Amiano P, Barricarte A, Molina-Montes E, Rodríguez L, Tormo MJ, Sund M, Ye W, Lindkvist B, Johansen D, Ferrari P, Jenab M, Slimani N, Ward H, Riboli E, Norat T, Bueno-de-Mesquita HB. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2013; 132: 617-624 [PMID: 22610753 DOI: 10.1002/ijc.27637]

[16] Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2012; 106: 603-607 [PMID: 22240790 DOI: 10.1038/bjc.2011.585]

[17] Arem H, Mayne ST, Sampson J, Risch H, Stolzenberg-Solomon RZ. Dietary fat intake and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Ann Epidemiol* 2013; 23: 571-575 [PMID: 23890797 DOI: 10.1016/j.annepidem.2013.06.006]

[18] Aschebrook-Kilfoy B, Cross AJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Schatzkin A, Hollenbeck AR, Sinha R, Ward MH. Pancreatic cancer and exposure to dietary nitrate and nitrite in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 305-315 [PMID: 21685410 DOI: 10.1093/aje/kwr092]

[19] Bao Y, Hu FB, Giovannucci EL, Wolpin BM, Stampfer MJ, Willett WC, Fuchs CS. Nut consumption

and risk of pancreatic cancer in women. *Br J Cancer* 2013; 109: 2911-2916 [PMID: 24149179 DOI: 10.1038/bjc.2013.665]

[20] Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, Mendelsohn JB, Steplowski E, Lynch SM, Wactawski-Wende J, Arslan AA, Bas Bueno-de-Mesquita H, Fuchs CS, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, Lacroix A, Petersen G, Zheng W, Allen N, Amundadottir L, Bergmann MM, Boffetta P, Buring JE, Canzian F, Chanock SJ, Clavel-Chapelon F, Clipp S, Freiberg MS, Michael Gaziano J, Giovannucci EL, Hankinson S, Hartge P, Hoover RN, Allan Hubbell F, Hunter DJ, Hutchinson A, Jacobs K, Kooperberg C, Kraft P, Manjer J, Navarro C, Peeters PH, Shu XO, Stevens V, Thomas G, Tjønneland A, Tobias GS, Trichopoulos D, Tumino R, Vineis P, Virtamo J, Wallace R, Wolpin BM, Yu K, Zeleniuch- Jacquotte A, Stolzenberg-Solomon RZ. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1213-1225 [PMID: 20373013 DOI: 10.1007/s10552-010-9548-z]

[21] Wu QJ, Wu L, Zheng LQ, Xu X, Ji C, Gong TT. Consumption of fruit and vegetables reduces risk of pancreatic cancer: evidence from epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2016; 25: 196-205 [PMID: 26075658 DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000171]

[22] Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 186-198 [PMID: 25502106 DOI: 10.1093/ije/dyu240]

[23] Rosato V, Polesel J, Bosetti C, Serraino D, Negri E, La Vecchia C. Population attributable risk for pancreatic cancer in Northern Italy. *Pancreas* 2015; 44: 216-220 [PMID: 25479588 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000251]

[24] Li D, Tang H, Hassan MM, Holly EA, Bracci PM, Silverman DT. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 189-197 [PMID: 21104117 DOI: 10.1007/s10552-010-9686-3]

[25] Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Neale RE, Muscat J, Anderson K, Gallinger S, Olson SH, Miller AB, Bas Bueno-de-Mesquita H, Scelo G, Janout V, Holcatova I, Lagiou P, Serraino D, Lucenteforte E, Fabianova E, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski W, Foretova L, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Negri E, Hassan M, Prizment A, Cotterchio M, Cleary S, Kurtz RC, Maisonneuve P, Trichopoulos D, Polesel J, Duell EJ, Boffetta P, La Vecchia C. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2014; 25: 2065-2072 [PMID: 25057164 DOI: 10.1093/annonc/mdu276]

[26] Ekblom A, McLaughlin JK, Karlsson BM, Nyrén O, Gridley G, Adami HO, Fraumeni JF. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 625-627 [PMID: 8145277 DOI: 10.1093/jnci/86.8.625]

[27] Kudo Y, Kamisawa T, Anjiki H, Takuma K, Egawa N. Incidence of and risk factors for developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 609-611 [PMID: 21661440]

[28] Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, Silverman DT, Ji BT, Gallinger S, Holly EA, Fontham EH, Maisonneuve P, Bueno-de-Mesquita HB, Ghadirian P, Kurtz RC, Ludwig E, Yu H, Lowenfels AB, Seminara D, Petersen GM, La Vecchia C, Boffetta P. Pancreatitis and pancreatic cancer

risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case- Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; 23: 2964-2970 [PMID: 22767586 DOI: 10.1093/annonc/mds140]

[29] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000; 84: 565-573 [PMID: 10872414]

[30] Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, Lacroix A, McWilliams RR, Steplowski E, Stolzenberg-Solomon RZ, Arslan AA, Bueno-de- Mesquita HB, Gross M, Helzlsouer K, Petersen G, Zheng W, Agalliu I, Allen NE, Amundadottir L, Boutron-Ruault MC, Buring JE, Canzian F, Clipp S, Dorronsoro M, Gaziano JM, Giovannucci EL, Hankinson SE, Hartge P, Hoover RN, Hunter DJ, Jacobs KB, Jenab M, Kraft P, Kooperberg C, Lynch SM, Sund M, Mendelsohn JB, Mouw T, Newton CC, Overvad K, Palli D, Peeters PH, Rajkovic A, Shu XO, Thomas G, Tobias GS, Trichopoulos D, Virtamo J, Wactawski-Wende J, Wolpin BM, Yu K, Zeleniuch- Jacquotte A. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer* 2010; 127: 1421-1428 [PMID: 20049842 DOI: 10.1002/ijc.25148]

[31] Greer JB, Whitcomb DC, Brand RE. Genetic predisposition to pancreatic cancer: a brief review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2564-2569 [PMID: 17958761 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01475.x]

[32] Slebos RJ, Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Brock JW, Zhang RH, Bracci PM, Foley J, Stockton P, McGregor LM, Flake GP, Taylor JA. K-ras and p53 in pancreatic cancer: association with medical history, histopathology, and environmental exposures in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1223-1232 [PMID: 11097231]

[33] Campus virtuel Suisse, universités de Fribourg, Berne et Genève. Organogenèse du pancréas/
www.embryologie.ch

[34] Baetens D, Malaisse-Lagae F, Perrelet A, Orci L. Endocrine pancreas: three-dimensional reconstruction shows two types of islets of Langerhans. *Science* 1979;206:1323-1325.

[35] Warwick R, Williams PL, eds. *Gray's anatomy*. Philadelphia: WB Saunders; 1973.

[36] Hand BH. An anatomical study of the choledochoduodenal area. *Br J Surg* 1963;50:486-494.

[37] Bockman DE, Schiller WR, Suriyapa C, Mutchler JHW, Anderson MC. Fine structure of early experimental acute pancreatitis in dogs. *Lab Invest* 1973;28:584-592.

[38] Drapiewski JF. Carcinoma of the pancreas: a study of neoplastic invasion of nerves and its possible clinical significance. *Am J Clin Pathol* 1944; 14:549-556.

[39] Chey WY and Chang T. Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion. *Pancreatology* 1:320-335, 2001.

[40] Murakami T, Fujita T, Taguchi T, Nonaka Y and Orita K. The blood vascular bed of the human pancreas, with special reference to the insulo-acinar portal system. Canning electronmicroscopy of corrosion casts. *Arch Histol Cytol* 55:381-395, 1992.

- [41] von Schönfeld J, Goebell H and Müller MK. The islet-acinar axis of the pancreas. *Int J Pancreatol* 16:131–140, 1994.
- [42] Chey WY, Shay H and Shuman CR. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 59:812–821, 1963.
- [43] Williams JA and Goldfine ID. The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes* 34:980–986, 1985.
- [44] Saito A, Williams JA and Kanno T. Potentiation of cholecystokinin-induced exocrine secretion by both exogenous and endogenous insulin in isolated and perfused rat pancreata. *J Clin Invest* 65:777–782, 1980.
- [45] Patel R, Singh J, Yago MD, Vilchez JR, Martínez-Victoria E and Mañas M. Effect of insulin on exocrine pancreatic secretion in healthy and diabetic anaesthetised rats. *Mol Cell Biochem*,261:105–110, 2004.
- [46] Berry SM and Fink AS. Insulin inhibits secretin-stimulated pancreatic bicarbonate output by a dose-dependent neurally mediated mechanism. *Am J Physiol* 270:G163–G170, 1996.
- [47] Howard-McNatt M, Simon T, Wang Y and Fink AS. Insulin inhibits secretin-induced pancreatic bicarbonate output via cholinergic mechanisms. *Pancreas* 24:380–385, 2002.
- [48] Simon T, Marcus A, Royce CL, Chao F, Mendez T and Fink AS. Hyperglycemia alone does not inhibit secretin-induced pancreatic bicarbonate secretion. *Pancreas* 20:277–281, 2002.
- [49] Beger HG. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. Blackwell, Oxford, 2008.
- [50] Nakagawa A, Stagner JI and Samols E. Suppressive role of the islet-acinar axis in the perfused rat pancreas. *Gastroenterology* 105:868–875, 1993.
- [51] Horiuchi A, Iwatsuki K, Ren LM, Kuroda T and Chiba S. Dual actions of glucagon: direct stimulation and indirect inhibition of dog pancreatic secretion. *Eur J Pharmacol* 237:23–30, 1993.
- [52] Hardt PD, Krauss A, Bretz L, Porsch-Ozcürümez M, Schnell-Kretschmer H, Mäser E, Bretzel RG, Zekhorn T and Klör HU. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 37:105–110, 2000.
- [53] Korc M, Owerbach D, Quinto C and Rutter WJ. Pancreatic islet-acinar cell interaction: amylase messenger RNA levels are determined by insulin. *Science* 213:351–353, 1981.
- [54] Okabayashi Y, Maddux BA, McDonald AR, Logsdon CD, Williams JA and Goldfine ID. Mechanisms of insulin-induced insulin-receptor downregulation. Decrease of receptor biosynthesis and mRNA levels. *Diabetes* 38:182–187, 1989.
- [55] Bolender RP. Stereological analysis of the guinea pig pancreas. I. Analytical model and quantitative description of nonstimulated pancreatic exocrine cells. *J Cell Biol* 61:269–287, 1974.

- [56] Iwatsuki N and Petersen OH. Electrical coupling and uncoupling of exocrine acinar cells. *J Cell Biol* 79:533–545, 1978.
- [57] Petersen OH. *Human Physiology*. Blackwell, Oxford, 2007.
- [58] Leung PS and Ip SP. Pancreatic acinar cell: its role in acute pancreatitis. *Int J Biochem Cell Biol* 38:1024–1030, 2006.
- [59] Wäsle B and Edwardson JM. The regulation of exocytosis in the pancreatic acinar cell. *Cell Signal* 14:191–197, 2002.
- [60] Petersen OH. Stimulus-secretion coupling: cytoplasmic calcium signals and the control of ion channels in exocrine acinar cells. *J Physiol* 448:1–5, 1992.
- [61] Githens S. The pancreatic duct cell: proliferative capabilities, specific characteristics, metaplasia, isolation, and culture. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 7:486–506, 1988.
- [62] Poulsen JH, Fischer H, Illek B and Machen TE. Bicarbonate conductance and pH regulatory capability of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:5340–5344, 1994
- [63] Bonner-Weir S and Sharma A. Pancreatic stem cells. *J Pathol* 197:519–526, 2002.
- [64] Schuit FC, Huypens P, Heimberg H and Pipeleers DG. Glucose sensing in pancreatic beta-cells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes* 50:1–11, 2001.
- [65] Tong J, Utschneider KM, Carr DB, Zraika S, Udayasankar J, Gerchman F, Knopp RH and Kahn SE. Plasma pancreatic polypeptide levels are associated with differences in body fat distribution in human subjects. *Diabetologia* 50:439–442, 2007.
- [66] Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008; 321: 1801–06.
- [67] Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, et al. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57: 1731–34.
- [68] van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 2002; 161: 1541–47.

- [69] Hingorani SR, Wang LF, Multani AS, et al. Trp53(R172H) and Kras(G12D) cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell* 2005; 7: 469–83.
- [70] Vincent A, Ducourouble MP, Van Seuning I. Epigenetic regulation of the human mucin gene MUC4 in epithelial cancer cell lines involves both DNA methylation and histone modifications mediated by DNA methyltransferases and histone deacetylases. *FASEB J* 2008; 22: 3035–45.
- [71] Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1109–13.
- [72] Disis ML, Bernhard H, Jaffe EM. Use of tumour-responsive T cells as cancer treatment. *Lancet* 2009; 373: 673–83.
- [73] Caldwell ME, Tuveson DA. Finding and killing the CRABs of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137: 782–85.
- [75] Huang, Z., & Liu, F. (2014). Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*, 35(8), 7459-7465. doi:10.1007/s13277-014-1995-9
- [76] : 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.
- [77] Nouts, A., Levy, P., Voitot, H., & Bernades, P. (1998). [Diagnostic value of serum Ca 19-9 antigen in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol*, 22(2), 152-159
- [78] Ballehaninna, U. K., & Chamberlain, R. S. (2012). The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol*, 3(2), 105- 119. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021
- [79] Al-Hawary, M. M., Francis, I. R., Chari, S. T., Fishman, E. K., Hough, D. M., Lu, D. S., . . . Simeone, D. M. (2014). Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology*, 146(1), 291-304 e291. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.004
- [80] Glant, J. A., Waters, J. A., House, M. G., Zyromski, N. J., Nakeeb, A., Pitt, H. A., . . . Schmidt, C. M. (2011). Does the interval from imaging to operation affect the rate of unanticipated metastasis

encountered during operation for pancreatic adenocarcinoma? *Surgery*, 150(4), 607-616.

doi:10.1016/j.surg.2011.07.048

[81] Bipat, S., Phoa, S. S., van Delden, O. M., Bossuyt, P. M., Gouma, D. J., Lameris, J. S., & Stoker, J. (2005). Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*, 29(4), 438-445.

[82] Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, Mabrut JY, Sauvanet A, Zins M, et al. (2018). Routine MRI With DWI Sequences to Detect Liver Metastases in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Ductal Carcinoma and Normal Liver CT: A Prospective Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol.*;211(5):W217-W225

[83] Allen, V. B., Gurusamy, K. S., Takwoingi, Y., Kalia, A., & Davidson, B. R. (2016). Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD009323. doi:10.1002/14651858.CD009323.pub3

[84] Brugge, W. R., De Witt, J., Klapman, J. B., Ashfaq, R., Shidham, V., Chhieng, D., . . . Staerkel, G. (2014). Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Cytojournal*, 11(Suppl 1), 2. doi:10.4103/1742-6413.133311

[85] Kamarajah, S. K., Burns, W. R., Frankel, T. L., Cho, C. S., & Nathan, H. (2017). Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Ann Surg Oncol*, 24(7), 2023- 2030. doi:10.1245/s10434-017-5810-x

[86] Tempero, M. A., Malafa, M. P., Al-Hawary, M., Asbun, H., Bain, A., Behrman, S. W., . . . Darlow, S. (2017). Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 15(8), 1028-1061. doi:10.6004/jnccn.2017.0131

[87] Farges, O., Bendersky, N., Truant, S., Delpero, J. R., Pruvot, F. R., & Sauvanet, A. (2017). The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Ann Surg*, 266(5), 797-804. doi:10.1097/SLA.0000000000002399

[88] De Angelis, C., Brizzi, R. F., & Pellicano, R. (2013). Endoscopic ultrasonography for pancreatic cancer: current and future perspectives. *J Gastrointest Oncol*, 4(2), 220-230. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2013.002

- [89] Weilert, F., Bhat, Y. M., Binmoeller, K. F., Kane, S., Jaffee, I. M., Shaw, R. E., . . . Shah, J. N. (2014). EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single-blind, comparative study. *Gastrointest Endosc*, 80(1), 97-104.
doi:10.1016/j.gie.2013.12.031
- [90] Moutardier, V., Giovannini, M., Magnin, V., Viret, F., Lelong, B., & Delpero, J. R. (2004). [How to improve treatment of resectable pancreatic adenocarcinomas? Surgical resection, histopathological examination, adjuvant therapies]. *Gastroenterol Clin Biol*, 28(11), 1083-1091.
- [91] Neuzillet, C., Hentic, O., Rousseau, B., Rebours, V., Bengrine-Lefevre, L., Bonnetain, F., . . . Hammel, P. (2012). FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. *World J Gastroenterol*, 18(33), 4533-4541. doi:10.3748/wjg.v18.i33.4533
- [92] Walker, E. J., & Ko, A. H. (2014). Beyond first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: an expanding array of therapeutic options? *World J Gastroenterol*, 20(9), 2224-2236.
doi:10.3748/wjg.v20.i9.2224
- [93] Chen, L. T., Von Hoff, D. D., Li, C. P., Wang-Gillam, A., Bodoky, G., Dean, A. P., . . . Bayever, E. (2015). Expanded analyses of navel-1: Phase 3 study of MM-398 (nal-IRI), with or without 5-fluorouracil and leucovorin, versus 5- fluorouracil and leucovorin, in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *J Clin Oncol*, 33(suppl 3), abstr #234
- [94] Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. Marchiò et al. *Ann Oncol*. 2019 Sep 1;30(9):1417-1427
- [95] Tjaden, C., Michalski, C. W., Strobel, O., Giese, N., Henneke, A. K., Buchler, M. W., & Hackert, T. (2016). Clinical Impact of Structured Follow-up After Pancreatic Surgery. *Pancreas*, 45(6), 895-899.
doi:10.1097/MPA.0000000000000564
- [96] Strobel, O., Hartwig, W., Hackert, T., Hinz, U., Berens, V., Grenacher, L., . . . Werner, J. (2013). Re-resection for isolated local recurrence of pancreatic cancer is feasible, safe, and associated with encouraging survival. *Ann Surg Oncol*, 20(3), 964-972. doi:10.1245/s10434-012-2762-z
- [97] Burris, H. A., 3rd, Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R., . . . Von Hoff, D. D. (1997). Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, 15(6), 2403-2413.

- [98] Conroy, T., Gourgou, S., & Malka, D. (2017). Traitement adjuvant du cancer du pancréas : CAP ou pas CAP ? *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 24, 532- 538.
- [99] Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. (2018). FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. . *N Engl J Med*, ;379(25):2395-2406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
- [100] Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouche, O., Guimbaud, R., Becouarn, Y., . . . Intergroup, P. (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 364(19), 1817-1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923
- [101] Mahaseth, H., Brucher, E., Kauh, J., Hawk, N., Kim, S., Chen, Z., . . . El-Rayes, B. F. (2013). Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*, 42(8), 1311- 1315. doi:10.1097/MPA.0b013e31829e2006
- [102] Von Hoff, D. D., Ervin, T., Arena, F. P., Chiorean, E. G., Infante, J., Moore, M., . . . Renschler, M. F. (2013). Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*, 369(18), 1691-1703. doi:10.1056/NEJMoa1304369
- [103] Turrini, O., Paye, F., Bachellier, P., Sauvanet, A., Sa Cunha, A., Le Treut, Y. P., . . . French Surgical, A. (2013). Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. *Eur J Surg Oncol*, 39(2), 171-178. doi:10.1016/j.ejso.2012.08.017
- [104] Basturk, O., Hong, S. M., Wood, L. D., Adsay, N. V., Albores-Saavedra, J., Biankin, A. V., . . . Baltimore Consensus, M. (2015). A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*, 39(12), 1730- 1741. doi:10.1097/PAS.0000000000000533
- [105] European Study Group on Cystic Tumours of the P. (2018). European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*, 67(5), 789- 804. doi:10.1136/gutjnl-2018-316027
- [106] de Mestier, L., Védie, A. L., Salfati, D., Rebours, V., & Hammel, P. (2017). Cancer du pancréas : causes, formes génétiques et dépistage. *Hépto-Gastro Oncol Dig*, 24, 7-17. doi:doi:10.1684/hpg.2017.1445

- [107] Shindo, K., Yu, J., Suenaga, M., Fesharakizadeh, S., Cho, C., Macgregor-Das, A., . . . Goggins, M. (2017). Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 35(30), 3382-3390. doi:10.1200/JCO.2017.72.3502
- [108] Lennon, A. M., Wolfgang, C. L., Canto, M. I., Klein, A. P., Herman, J. M., Goggins, M., . . . Hruban, R. H. (2014). The early detection of pancreatic cancer: what will it take to diagnose and treat curable pancreatic neoplasia? *Cancer Res*, 74(13), 3381-3389. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0734
- [109] Seufferlein, T., Bachet, J. B., Van Cutsem, E., Rougier, P., & Group, E. G. W. (2012). Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii33- 40. doi:10.1093/annonc/mds224
- [110] Farges, O., Bendersky, N., Truant, S., Delpero, J. R., Pruvot, F. R., & Sauvanet, A. (2017). The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Ann Surg*, 266(5), 797-804. doi:10.1097/SLA.0000000000002399
- [111] Sanjeevi, S., Ivanics, T., Lundell, L., Kartalis, N., Andren-Sandberg, A., Blomberg, J., . . . Ansorge, C. (2016). Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg*, 103(3), 267-275. doi:10.1002/bjs.10046
- [112] .Delpero, J. R., Paye, F., & Bachellier, P. (2010). *Cancer du Pancréas Monographies de l'Association Française de Chirurgie (Vol. 112e Congrès Français de Chirurgie)*. Paris: Wolters Kluwer France.
- [113] Martin, R. C., 2nd, Scoggins, C. R., Egnatashvili, V., Staley, C. A., McMasters, K. M., & Kooby, D. A. (2009). Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes. *Arch Surg*, 144(2), 154- 159. doi:10.1001/archsurg.2008.547
- [114] Diener, M. K., Fitzmaurice, C., Schwarzer, G., Seiler, C. M., Huttner, F. J., Antes, G., . . . Buchler, M. W. (2014). Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD006053. doi:10.1002/14651858.CD006053.pub5
- [115] Schwarz, L., Lupinacci, R. M., Svrcek, M., Lesurtel, M., Bubenheim, M., Vuarnesson, H., . . . Paye, F. (2014). Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma. *Br J Surg*, 101(5), 530-538. doi:10.1002/bjs.9444

- [116] Eshuis, W. J., Olde Loohuis, K. M., Busch, O. R., van Gulik, T. M., & Gouma, D. J. (2011). Influence of aberrant right hepatic artery on perioperative course and longterm survival after pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)*, 13(3), 161- 167. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00258.x
- [117] Eshuis, W. J., van der Gaag, N. A., Rauws, E. A., van Eijck, C. H., Bruno, M. J., Kuipers, E. J., . . . Gouma, D. J. (2010). Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg*, 252(5), 840-849. doi:10.1097/SLA.0b013e3181fd36a2
- [118] Hishinuma, S., Ogata, Y., Tomikawa, M., Ozawa, I., Hirabayashi, K., & Igarashi, S. (2006). Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg*, 10(4), 511-518. doi:10.1016/j.gassur.2005.09.016
- [119] Neoptolemos, J. P., Dunn, J. A., Stocken, D. D., Almond, J., Link, K., Beger, H., . . . European Study Group for Pancreatic, C. (2001). Adjuvant TNCD - Chapitre 9 : Cancer du pancréas - 24/01/2021 52 chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 358(9293), 1576-1585.
- [120] Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Bassi, C., Ghaneh, P., Cunningham, D., Goldstein, D., . . . European Study Group for Pancreatic, C. (2010). Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*, 304(10), 1073-1081. doi:10.1001/jama.2010.1275
- [121] Corsini, M. M., Miller, R. C., Haddock, M. G., Donohue, J. H., Farnell, M. B., Nagorney, D. M., . . . Gunderson, L. L. (2008). Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975- 2005). *J Clin Oncol*, 26(21), 3511-3516. doi:10.1200/JCO.2007.15.8782
- [122] Valle, J. W., Palmer, D., Jackson, R., Cox, T., Neoptolemos, J. P., Ghaneh, P., . . . Buchler, M. W. (2014). Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol*, 32(6), 504- 512. doi:10.1200/JCO.2013.50.7657
- [123] Malleo, G., Maggino, L., Ferrone, C. R., Marchegiani, G., Mino-Kenudson, M., Capelli, P., . . . Salvia, R. (2018). Number of Examined Lymph Nodes and Nodal Status Assessment in Distal Pancreatectomy for Body/Tail Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. doi:10.1097/SLA.0000000000002781

- [124] de Rooij, T., Sitarz, R., Busch, O. R., Besselink, M. G., & Abu Hilal, M. (2015). Technical Aspects of Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Benign and Malignant Disease: Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 472906. doi:10.1155/2015/472906
- [125] Oettle, H., Riess, H., Stieler, J. M., Heil, G., Schwaner, I., Seraphin, J., . . . Pelzer, U. (2014). Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*, 32(23), 2423-2429. doi:10.1200/JCO.2013.53.6995
- [126] Greenhalf, W., Ghaneh, P., Neoptolemos, J. P., Palmer, D. H., Cox, T. F., Lamb, R. F., . . . European Study Group for Pancreatic, C. (2014). Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC3 trial. *J Natl Cancer Inst*, 106(1), djt347. doi:10.1093/jnci/djt347
- [127] Svrcek, M., Cros, J., Marechal, R., Bachet, J. B., Flejou, J. F., & Demetter, P. (2015). Human equilibrative nucleoside transporter 1 testing in pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparison between murine and rabbit antibodies. *Histopathology*, 66(3), 457-462. doi:10.1111/his.12577
- [128] Bockhorn, M., Uzunoglu, F. G., Adham, M., Imrie, C., Milicevic, M., Sandberg, A. A., . . . International Study Group of Pancreatic, S. (2014). Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 155(6), 977-988. doi:10.1016/j.surg.2014.02.001
- [129] Cassinotto, C., Mouries, A., Lafourcade, J. P., Terrebonne, E., Belleanne, G., Blanc, J. F., . . . Montaudon, M. (2014). Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*, 273(1), 108-116. doi:10.1148/radiol.14132914
- [130] Verbeke, C., Lohr, M., Karlsson, J. S., & Del Chiaro, M. (2015). Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties. *Cancer Treat Rev*, 41(1), 17-26. doi:10.1016/j.ctrv.2014.11.002
- [131] Ducreux, M., Cuhna, A. S., Caramella, C., Hollebecque, A., Burtin, P., Goere, D., . . . Committee, E. G. (2015). Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v56-68. doi:10.1093/annonc/mdv295
- [132] Chauffert, B., Mornex, F., Bonnetain, F., Rougier, P., Mariette, C., Bouche, O., . . . Bedenne, L. (2008). Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally

advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*, 19(9), 1592-1599. doi:10.1093/annonc/mdn281

[133] Ferrone, C. R., Marchegiani, G., Hong, T. S., Ryan, D. P., Deshpande, V., McDonnell, E. I., . . . Fernandez-del Castillo, C. (2015). Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*, 261(1), 12- 17. doi:10.1097/SLA.0000000000000867

[134] *Cancers digestifs : pancréas, rectum*, Editions John Libbey Eurotext, 1998, p. 19

[135] INCa, Institut National de Cancérologie France 2019

[136] Tchangai, B., et al., INDICATIONS ET RESULTATS DE LA CHIRURGIE PALLIATIVE DES CANCERS DE LA TETE DU PANCREAS AU CHU SYLVANUS OLYMPIO. IN . Vol. 2. 2017.

[137] Kim, H.O., et al., Quality of survival in patients treated for malignant biliary obstruction caused by unresectable pancreatic head cancer: surgical versus non-surgical palliation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2008. 7(6): p. 643-8.

[138] O Sacko, Z.S., A Camara, S Koumaré, A Koïta, S Keïta, L Soumaré, M Camara, D Goïta, D Sangaré, Dérivations bilio-digestives dans la chirurgie palliative du cancer de la tête du pancréas : à propos de 45 cas. 2012.

[139] Siham, E., CANCER DE LA TETE DU PANCREAS : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES CLINIQUESTHERAPEUTIQUES ET PRONOSTIC A PROPOS DE 9 CAS. 2017.

[140] Maison MG, C.M., . Traitement palliatif du cancer du pancréas et des voies biliaires. *Surg Clin North Am*. 2005.

[141] Rémy Dumas (1), J.-F.D., François-Xavier Caroli-Bosc (1), Olivier Paolini (1), Dalila Guenenna (1), Emmanuel-Paul Peten (1), Jean-Pierre Delmont (1), Patrick Rampal (1), Traitement endoscopique palliatif des sténoses malignes duodénales par prothèse métallique. *Gastroentérologie clinique & biologique*, 2000.