



HAL
open science

Apport à la prise en charge des tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas : à propos d'une série chirurgicale rétrospective de 28 patients

Loïc Birtwisle

► To cite this version:

Loïc Birtwisle. Apport à la prise en charge des tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas : à propos d'une série chirurgicale rétrospective de 28 patients . Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01255391

HAL Id: dumas-01255391

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01255391>

Submitted on 13 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

Apport à la prise en charge des tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas : à propos d'une série chirurgicale rétrospective de 28 patients

Thèse présentée et soutenue publiquement
le 16 octobre 2013
par **Loïc BIRTWISLE**, né le 23 mars 1981
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (diplôme d'État)

Examineurs de la thèse

Président

Monsieur le Professeur Daniel BENCHIMOL

Assesseurs

Madame le Docteur Eve GELSI

Madame le Docteur Marie-Christine SAINT-PAUL

Monsieur le Professeur Emmanuel BENIZRI

Monsieur le Professeur Patrick CHEVALLIER

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Jean-Louis BERNARD

Apport à la prise en charge des tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas : à propos d'une série chirurgicale rétrospective de 28 patients

Thèse présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2013
par Loïc Birtwisle, né le 23 mars 1981 pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine (diplôme d'État)

Examineurs de la thèse

Président | Monsieur le Professeur Daniel Benchimol

Assesseurs | Madame le Docteur Eve Gelsi
Madame le Docteur Marie-Christine Saint-Paul
Monsieur le Professeur Emmanuel Benizri
Monsieur le Professeur Patrick Chevallier

Directeur de thèse | Monsieur le Docteur Jean-Louis Bernard

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au 1^{er} septembre 2013 à la Faculté de Médecine de Nice

| | |
|----------------------------------|--|
| Doyen | M. BAQUÉ Patrick |
| Assesseurs | M. BOILEAU Pascal M. HEBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques |
| Conservateur de la bibliothèque | M. SCALABRE Grégory |
| Chef des services administratifs | M ^{me} CALLEA Isabelle |
| Doyens honoraires | M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel |
| Professeurs honoraires | |
| M. BALAS Daniel | M. LAMBERT Jean-Claude |
| M. BLAIVE Bruno | M. LAPALUS Philippe |
| M. BOQUET Patrice | M. LAZDUNSKI Michel |
| M. BOURGEON André | M. LEFEBVRE Jean-Claude |
| M. BOUTTÉ Patrick | M. LE BAS Pierre |
| M. BRUNETON Jean-Noël | M. LE FICHOUX Yves |
| M ^{me} BUSSIERE | M. LOUBIERE Robert |
| M. CHATEL Marcel | M. MARIANI Roger |
| M. COUSSEMENT Alain | M. MASSEYEFF René |
| M. DARCOURT Guy | M. MATTEI Mathieu |
| M. DELMONT Jean | M. MOUIEL Jean |
| M. DEMARD François | M ^{me} MYQUEL Martine |
| M. DOLISI Claude | M. OLLIER Amédée |
| M. FREYCHET Pierre | M. ORTONNE Jean-Paul |
| M. GÉRARD Jean-Pierre | M. SCHNEIDER Maurice |
| M. GILLET Jean-Yves | M. SERRES Jean-Jacques |
| M. GRELLIER Patrick | M. TOUBOL Jacques |
| M. HARTER Michel | M. TRAN Dinh Khiem |
| M. INGLESAKIS Jean-André | M. ZIEGLER Gérard |
| M. LALANNE Claude-Michel | |

M.C.A. Honoraire

M^{lle} ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
M^{lle} CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
M^{me} MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIREE Jean-Claude
M^{me} ROURE Marie-Claire

Professeurs classe exceptionnelle

| | |
|--------------------------------------|---|
| M. AMIEL Jean | Urologie (52.04) |
| M. BENCHIMOL Daniel | Chirurgie Générale (53.02) |
| M. CAMOUS Jean-Pierre | Thérapeutique (48.04) |
| M. DARCOURT Jacques | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| M. DELLAMONICA Pierre | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03) |
| M. DESNUELLE Claude | Biologie Cellulaire (44.03) |
| M ^{me} EULLER-ZIEGLER Liana | Rhumatologie (50.01) |
| M. FENICHEL Patrick | Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05) |
| M. FRANCO Alain | Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01) |
| M. FUZIBET Jean-Gabriel | Médecine Interne (53.01) |
| M. GASTAUD Pierre | Ophthalmologie (55.02) |
| M. GILSON Éric | Biologie Cellulaire (44.03) |
| M. GRIMAUD Dominique | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. HASSEN KHODJA Reda | Chirurgie Vasculaire (51.04) |
| M. HÉBUTERNE Xavier | Nutrition (44.04) |
| M. HOFMAN Paul | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03) |
| M. LACOUR Jean-Philippe | Dermato-Vénérologie (50.03) |
| M ^{me} LEBRETON Elisabeth | Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique (50.04) |
| M. MICHIELS Jean-François | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03) |
| M. PRINGUEY Dominique | Psychiatrie d'Adultes (49.03) |
| M. QUATREHOMME Gérald | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03) |
| M. SANTINI Joseph | O.R.L. (55.01) |
| M. THYSS Antoine | Cancérologie-Radiothérapie (47.02) |
| M. VAN OBBERGHEN Emmanuel | Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01) |

Professeurs première classe

| | |
|------------------------------------|---|
| M. BATT Michel | Chirurgie Vasculaire (51.04) |
| M. BÉRARD Étienne | Pédiatrie (54.01) |
| M. BERNARDIN Gilles | Réanimation Médicale (48.02) |
| M. BOILEAU Pascal | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02) |
| M. BONGAIN André | Gynécologie-Obstétrique (54.03) |
| M ^{me} CRENESSE Dominique | Physiologie (44.02) |
| M. DE PERETTI Fernand | Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01) |
| M. DRICI Milou-Daniel | Pharmacologie Clinique (48.03) |
| M. ESNault Vincent | Néphrologie (52-03) |
| M. FERRARI Émile | Cardiologie (51.02) |
| M. GIBELIN Pierre | Cardiologie (51.02) |
| M. GUGENHEIM Jean | Chirurgie Digestive (52.02) |
| M ^{me} ICHAI Carole | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. LONJON Michel | Neurochirurgie (49.02) |
| M. MARQUETTE Charles-Hugo | Pneumologie (51.01) |
| M. MARTY Pierre | Parasitologie et Mycologie (45.02) |
| M. MOUNIER Nicolas | Cancérologie, Radiothérapie (47.02) |
| M. MOUROUX Jérôme | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03) |
| M. PADOVANI Bernard | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02) |
| M. PAQUIS Philippe | Neurochirurgie (49.02) |
| M ^{me} PAQUIS Véronique | Génétique (47.04) |
| M. RAUCOULES-AIMÉ Marc | Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M ^{me} RAYNAUD Dominique | Hématologie (47.01) |
| M. ROBERT Philippe | Psychiatrie d'Adultes (49.03) |
| M. ROSENTHAL Éric | Médecine Interne (53.01) |
| M. SCHNEIDER Stéphane | Nutrition (44.04) |
| M. TRAN Albert | Hépatogastro-entérologie (52.01) |

Professeurs deuxième classe

| | |
|---|---------------------------------------|
| M. ALBERTINI Marc | Pédiatrie (54.01) |
| M ^{me} ASKENAZY-GITTARD Florence | Pédopsychiatre (49.04) |
| M. BAHADORAN Philippe | Cytologie et Histologie (42.02) |
| M. BAQUÉ Patrick | Anatomie - Chirurgie Générale (42.01) |
| M. BARRANGER Emmanuel | Gynécologie Obstétrique (54.03) |
| M. BENIZRI Emmanuel | Chirurgie Générale (53.02) |
| M ^{me} BLANC-PEDEUTOUR Florence | Cancérologie – Génétique (47.01) |
| M. BREAUD Jean | Chirurgie Infantile (54-02) |
| M ^{lle} BREUIL Véronique | Rhumatologie (50.01) |
| M. CANIVET Bertrand | Médecine Interne (53.01) |
| M. CARLES Michel | Anesthésiologie Réanimation (48.01) |

| | |
|--------------------------------------|---|
| M. CASSUTO Jill-Patrice | Hématologie et Transfusion (47.01) |
| M. CASTILLO Laurent | O.R.L. (55.01) |
| M. CHEVALLIER Patrick | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02) |
| M. DUMONTIER Christian | Chirurgie plastique |
| M. FERRERO Jean-Marc | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. FOURNIER Jean-Paul | Thérapeutique (48-04) |
| M. FREDENRICH Alexandre | Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04) |
| M ^{lle} GIORDANENGO Valérie | Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01) |
| M. GUÉRIN Olivier | Gériatrie (48.04) |
| M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. IANNELLI Antonio | Chirurgie Digestive (52.02) |
| M. JOURDAN Jacques | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03) |
| M. LEVRAUT Jacques | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. PASSERON Thierry | Dermato-Vénérologie (50-03) |
| M. PICHE Thierry | Gastro-entérologie (52.01) |
| M. PRADIER Christian | Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M. ROGER Pierre-Marie | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03) |
| M. ROHRLICH Pierre | Pédiatrie (54.01) |
| M. RUIMY Raymond | Bactériologie-virologie (45.01) |
| M. SADOUL Jean-Louis | Endocrinologie et Maladies Métaboliques (54.04) |
| M. STACCINI Pascal | Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04) |
| M. THOMAS Pierre | Neurologie (49.01) |
| M. TROJANI Christophe | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02) |
| M. VENISSAC Nicolas | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03) |

Professeurs des universités

| | |
|--------------------------|-------------------|
| M. SAUTRON Jean-Baptiste | Médecine Générale |
|--------------------------|-------------------|

Maîtres de conférences des universités - Praticiens hospitaliers

| | |
|--|---|
| M ^{me} ALUNNI-PERRET Véronique | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03) |
| M. AMBROSETTI Damien | Cytologie et Histologie (42.02) |
| M ^{me} BANNWARTH Sylvie | Génétique (47.04) |
| M. BENOLIEL José | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| M ^{me} BERNARD-POMIER Ghislaine | Immunologie (47.03) |
| M ^{me} BUREL-VANDENBOS Fanny | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. DELOTTE Jérôme | Gynécologie-Obstétrique (54.03) |
| M. DOGLIO Alain | Bactériologie-Virologie (45.01) |
| M ^{me} DONZEAU Michèle | Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05) |
| M. FOSSE Thierry | Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01) |
| M. FRANKEN Philippe | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| M. GARRAFFO Rodolphe | Pharmacologie Fondamentale (48.03) |

| | |
|---------------------------------------|--|
| M ^{me} HINAULT Charlotte | Biochimie et biologie moléculaire (44.01) |
| M ^{lle} LANDRAUD Luce | Bactériologie–Virologie (45.01) |
| M ^{me} LEGROS Laurence | Hématologie et Transfusion (47.01) |
| M ^{me} MAGNIÉ Marie-Noëlle | Physiologie (44.02) |
| M ^{me} MUSSO-LASSALLE Sandra | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. NAÏMI Mourad | Biochimie et Biologie moléculaire (44.01) |
| M. PHILIP Patrick | Cytologie et Histologie (42.02) |
| M ^{me} POMARES Christelle | Parasitologie et mycologie (45.02) |
| M ^{lle} PULCINI Céline | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03) |
| M. ROUX Christian | Rhumatologie (50.01) |
| M. TESTA Jean | Épidémiologie-Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M. TOULON Pierre | Hématologie et Transfusion (47.01) |

Professeurs associés

| | |
|----------------------------------|---|
| M. DIOMANDE Mohenou Isidore | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. HOFLIGER Philippe | Médecine Générale |
| M. MAKRIS Démosthènes | Pneumologie |
| M. PITTET Jean-François | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| M ^{me} POURRAT Isabelle | Médecine Générale |

Maîtres de conférences associés

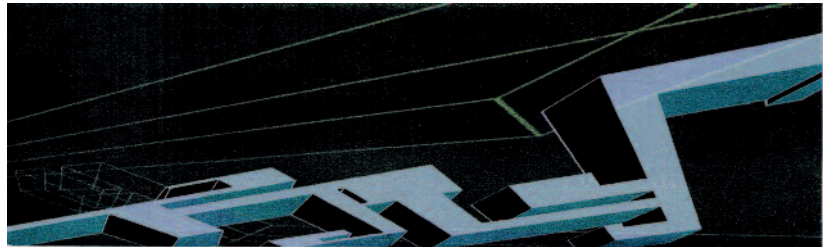
| | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| M ^{me} CHATTI Kaouthar | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M. GARDON Gilles | Médecine Générale |
| M ^{me} MONNIER Brigitte | Médecine Générale |
| M. PAPA Michel | Médecine Générale |

Professeurs conventionnés de l'université

| | |
|---|-----------------------------------|
| M. BERTRAND François | Médecine Interne |
| M. BROCKER Patrice | Médecine Interne Option Gériatrie |
| M. CHEVALLIER Daniel | Urologie |
| M ^{me} FOURNIER-MEHOUAS Manuella | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. MAGNE Jacques | Biophysique |
| M. QUARANTA Jean-François | Santé Publique |

“La vie c’est comme la chirurgie, ce n’est qu’exposition.”

Y.B.



F.B.

Remerciements

À mon maître et Président du jury de thèse

Monsieur le Professeur Daniel BENCHIMOL

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir permis d'apprendre à vos côtés et surtout de la confiance que vous m'avez accordée aux moments clef de ma formation. Si votre dextérité chirurgicale est sans égale, votre parole l'est aussi. Je suis honoré et heureux d'être accueilli dans votre équipe.

À mon maître et juge

Monsieur le Professeur Emmanuel BENIZRI

Tes conseils ont toujours été avisés. Je te remercie pour le temps que tu as accordé à ma formation. Tu as trouvé les mots pour me rassurer lorsque l'avenir ou le présent était obscurs. Pour cela, je te suivrai partout.

À mon maître et juge

Monsieur le Professeur Patrick CHEVALIER

Votre signature au bas d'un compte rendu lui donne toujours à mes yeux un sens particulier. Votre savoir force le respect. Merci pour votre disponibilité permanente.

À mon maître et juge

Madame le Docteur Ève GELSI

Merci d'avoir accepté de juger ce travail d'interne de chirurgie... Votre présence m'honore.

À mon maître et juge

Madame le Docteur Marie-Christine SAINT-PAUL

À ceux qui disent : « Les anapath ont la belle vie. » je réponds : « Allez voir MCSP et vous comprendrez votre erreur ! ». Merci du travail que tu as fourni pour permettre la rédaction de cette thèse. Au plan personnel, ce que je pourrais dire n'a pas sa place ici.

À mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Jean-Louis BERNARD

Ton expérience chirurgicale est immense. Les instruments en mains, tu as toujours raison. J'espère un jour t'arriver à la cheville. Je te remercie d'avoir dirigé ce travail.

À ceux qui ont participé à ma formation

Patrick BAQUE,

Je te remercie pour les moments de chirurgie que tu m'as offerts. Comme mon père, tu m'as donné envie de choisir cette voie. J'admire ton humilité et ta réflexion chirurgicale.

Imhed BEN AMOR,

Je te remercie pour la confiance que tu m'accordes.

Jean-Marc BEREDER,

J'apprécie l'intelligence scientifique qui dirige toutes vos pratiques. Je vous remercie de me faire partager votre expérience. Votre rôle dans cette thèse a été capital.

Serge DECLEMY,

Vous n'avez peur de rien et savez tout faire. Merci pour votre apprentissage.

Mariangella DESANTIS

Je te remercie de m'avoir « laisser en paix » pendant 6 mois. Je serai meilleur comme collègue que comme interne... Un jour on vendra des papayes sous les cocotiers, promis !

Antonio IANNELLI

Ton contact m'a énormément apporté et je doute de pouvoir te rendre un jour ce que tu m'as donné. Je te remercie d'avoir identifié mes défauts dans le domaine chirurgical. Je te remercie aussi pour tous les bons moments que nous avons partagés.

Amine RAHILI,

Votre rigueur et votre amour de la chirurgie forcent le respect. Vous avez eu raison de me donner tous ces coups de marteau. Étrangement, je vous en suis reconnaissant. « un instant » plus « un instant » plus « un instant » font que vous avez dans ma formation un rôle central.

Eric SEJOR,

Que de bons moments de chirurgie et de vie partagés ! Tu as l'art d'enseigner dans la joie et ce que tu m'as appris restera gravé à jamais.

Aline STACCINI-MYX,

Merci de m'avoir conseillé et surtout supporté. Ta présence apporte un équilibre et une humanité dans ce monde de brutes.

Nicolas VENISSAC,

Votre dévouement aux patients m'a stupéfait. Si je devais partir loin et opérer, c'est avec vous (et Serge) que je partirais. Vous m'avez dit un jour que vous souhaitiez porter haut l'école de chirurgie thoracique. C'est ce que vous faites.

Je n'oublie pas de remercier celles et ceux sans qui le service ne pourrait pas fonctionner :

Madame la surveillante

Gaby, dite « gabouille »

Christelle, dite « christouille »

Claire, dite « Clairette »

Isabelle, la dame du Nord

Cathy, Céline, Christine, Gigi

Johan, dit « jojo »

Malika, dite « la brune »

Karima, « les yeux bleu »

Framboise, dite « ma.t..s.e »

Laurence, dite « Lolo »

Claude, dit « le karatéka »

Fred le jongleur et Marie la rose

Vous occupez une place tellement importante que vous me manquez quand je suis en vacances.

Après de vous toutes et tous du service et du bloc je m'excuse dans ces lignes pour toutes les fois où je ne suis pas comme il faut ! J'espère que vous avez compris que j'étais un peu maladroit et gentiment bizarre.

À ma famille

Maman, je te dédie ce travail. Comme tu m'as tout donné, je te dois tout

Elisa et Basile, vous êtes mon trésor

Romain, mon ami de toujours, tu es comme un frère

Katherine, ma tantine, tu donnes sans compter

Papy, dit « Bilou » dit « le Sage »

Mes starlettes de cousines, Chloé, Charlotte, Agathe et mon gangster de cousin, Arthur

Isabelle et Alex, ma tante et mon oncle, vous avez toujours été là

Dianou, Charlotte et Éric, Pat et Yves, je n'aurais pas pu rêver une belle-famille si merveilleuse

Nono, je m'excuse de ne pas toujours être à la hauteur de l'amitié que nous partageons

Marie-Christine et Roger, une famille d'adoption

À tous ceux qui comptent

Alex, dit « un ami qui vous veut du bien »
Caro, dite « la petite bête qui mangera la grosse »
Jean Lo, dit « la motte »
Flo et Ben, les pauvres parisiens
Margo et Thibaut, les aventuriers
Nico, les yeux bleu
Nono, une vraie patte
Riton et Berang, dits « le couple parfait »
Sol et John, une sacrée famille
Tony, qui ferait mieux de revenir à Nice

Je remercie également tout ceux qui savent que je les apprécie

Anne-Sophie, à deux c'était moins dur. Tu es la star du vestiaire !
Alex et Seb, l'avenir..., coupez-vous les cheveux !
JB et Olivia, j'espère que le temps nous réunira
Lisa, j'attends tellement des moments familiaux que nous allons partager
Lulu, dit « que je t'aime »
Laurence Bianchini, je te remercie d'avoir rendu un peu plus agréable le moment le plus dur de ma vie
Olivier Gastaud, tu es toujours de bonne compagnie, quelle qualité !
Remi Gauchier, un syndicaliste pas comme les autres
Sandy, l'étoile qui brille au sous-sol

...et tous ceux oubliés en route !

Sommaire

| | |
|---|----|
| Sommaire | 1 |
| Liste des abréviations | 3 |
| Liste des figures | 4 |
| Liste des tableaux | 5 |
| Résumé | 6 |
| | |
| I. PROBLÉMATIQUE | 8 |
| | |
| II. INTRODUCTION | |
| A. Généralités | 10 |
| B. Épidémiologie et modes de révélation | 11 |
| C. Histoire naturelle | 11 |
| D. Aspects anatomopathologiques | 11 |
| 1. Aspects microscopiques | 11 |
| 2. Degrés de dysplasie et dégénérescence carcinomateuse | 14 |
| E. Diagnostic positif préopératoire | 15 |
| 1. Données morphologiques | 15 |
| 2. IRM | 18 |
| 3. Écho-endoscopie avec duodénoscopie | 19 |
| F. Évaluation préopératoire du degré de dysplasie ou d'invasion | 21 |
| 1. Arguments cliniques | 21 |
| 2. Marqueurs sériques | 21 |
| 3. Arguments morphologiques | 21 |
| 4. Prélèvements obtenus lors de l'EE | 23 |
| G. Pronostic des patients opérés | 23 |
| H. Stratégie de prise en charge : recommandations | 24 |
| 1. Indications opératoires | 24 |
| 2. Type de résection pancréatique | 27 |
| | |
| III. MATÉRIEL ET MÉTHODES | |
| A. Recueil des données | 28 |
| B. Données anatomopathologiques | 28 |
| C. Données préopératoires | 29 |
| 1. Données cliniques | 29 |
| 2. Données d'imagerie | 29 |
| 3. Marqueurs tumoraux | 30 |

| | |
|---|----|
| D. Données post-opératoires | 30 |
| E. Techniques chirurgicales | 31 |
| F. Analyse statistique | 35 |
| | |
| IV. RÉSULTATS | |
| A. Données cliniques, radiologiques, opératoires et post-opératoires immédiates | 37 |
| B. Aspects anatomopathologiques | 39 |
| C. Facteurs prédictifs de la présence d'une lésion à haut risque ou d'une lésion invasive | 41 |
| 1. Analyse univariée | 41 |
| 2. Analyse multivariée | 44 |
| D. Application des « guidelines » de 2006 et de 2012 à notre série | 45 |
| E. Création de nouveaux algorithmes de prise en charge et application de ces algorithmes à notre série | 46 |
| F. Données de suivi | 48 |
| 1. Survie globale | 48 |
| 2. Survie sans récurrence | 50 |
| | |
| V. DISCUSSION | |
| A. Facteurs prédictifs de lésion à haut risque histologique) | 52 |
| B. Impact des résultats sur la prise en charge chirurgicale | 54 |
| C. Évaluation des « guidelines » de 2006 et de 2012 | 56 |
| D. Evaluation de nouveaux algorithmes | 57 |
| | |
| VI. CONCLUSION | 58 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | 59 |

Liste des abréviations

| | |
|------------|--|
| ACE | Antigène carcino-embryonnaire |
| ASA | American society of anesthesiologists |
| CA 19-9 | Carbohydate antigen 19-9 |
| CA 72-4 | Carbohydate antigen 72-4 |
| CP | Canal principal |
| CS | Canal secondaire |
| DBG | Dysplasie de bas grade |
| DI | Dysplasie intermédiaire |
| DHG | Dysplasie de haut grade |
| DPC | Duodéno-pancréatectomie céphalique |
| DPT | Duodéno-pancréatectomie totale |
| <i>Cis</i> | Carcinome <i>in situ</i> |
| CPRE | Cholangio-pancréatographie rétrograde |
| CP-IRM | Cholangio-pancréato-IRM |
| EE | Écho-endoscopie |
| FN | Faux négatif |
| FP | Faux positif |
| IC | Intervalle de confiance |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| Ng | Nanogramme |
| Mg | Milligramme |
| Mm | Millimètre |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| OR | Odd Ratio |
| PC | Pancréatectomie caudale |
| RCP | Réunion de concertation pluridisciplinaire |
| TDM | Tomodensitométrie |
| TIPMP | Tumeur intra-canalaire papillaire et mucineuse |
| U | Unité |
| VN | Vrai négatif |
| VP | Vrai positif |
| VPP | Valeur prédictive positive |
| VPN | Valeur prédictive négative |

Liste des figures

| | | |
|-------------|--|----|
| Figure 1 | Trois types morphologiques de TIPMP | 10 |
| Figure 2 | Quatre types histologiques | 10 |
| Figure 3 | Association des types bilio-pancréatique et gastrique au sein d'une même lésion | 13 |
| Figure 4 | Aspects microscopiques des différents degrés de dégénérescence | 14 |
| Figure 5 | Aspect de TIPMP du canal principal avec dilatation diffuse du canal principal. Prédominance de la dilatation canalaire dans la partie céphalique | 15 |
| Figure 6 | Aspect de TIPMP des canaux secondaires | 16 |
| Figure 7 | TIPMP des canaux secondaires avec aspect tubulaire | 16 |
| Figure 8 | Aspect de TIPMP mixte | 17 |
| Figure 9 | Aspect de béance papillaire | 18 |
| Figure 10 | Aspect de TIPMP des canaux secondaires en EE | 19 |
| Figure 11 | Gouttelettes de mucus en EE | 19 |
| Figure 12 | Image d'invasion en EE | 22 |
| Figure 13 | Aspect de nodule en EE | 22 |
| Figure 14-A | Aspect d'épaississement pariétal en EE | 22 |
| Figure 14-B | Aspect d'épaississement de la paroi du canal principal sur coupe axiale T1 injectée | 22 |
| Figure 15 | Critères opératoires selon les « guidelines » de 2006 | 25 |
| Figure 16 | Critères opératoires selon les « guidelines » de 2012 | 25 |
| Figure 17 | Section du pancréas au bistouri à lame froide | 32 |
| Figure 18 | Section de la lame rétro-portale | 33 |
| Figure 19 | Photo peropératoire après exérèse de la pièce de duodéno pancréatectomie céphalique. La lame rétro-portale a été sectionnée au bord droit de l'artère mésentérique supérieure | 33 |
| Figure 20 | Montage selon Child | 34 |
| Figure 21 | Image per opératoire de la coupe pancréatique avec une pince agrafeuse linéaire dans le cas d'une PC | 35 |
| Figure 22 | Précision des « guidelines » pour le diagnostic de TIPMP à haut risque | 45 |
| Figure 23 | Précision des « guidelines » de 2012 pour le diagnostic de TIPMP à haut risque | 46 |
| Figure 24 | Précision de l'algorithme I pour le diagnostic de TIPMP à haut risque | 47 |
| Figure 25 | Précision de l'algorithme II pour le diagnostic de TIPMP à haut risque | 47 |
| Figure 26 | Survie globale après résection | 48 |
| Figure 27 | Survie globale après résection en fonction du risque histologique | 48 |
| Figure 28 | Survie globale après résection en fonction de la présence d'une invasion | 49 |
| Figure 29 | Survie globale après résection en fonction de la présence d'un envahissement ganglionnaire | 49 |
| Figure 30 | Survie sans récurrence après résection en fonction de la présence d'une invasion | 50 |

Liste des tableaux

| | | |
|-----------|---|----|
| Tableau 1 | Classification de Dindo-Clavien | 30 |
| Tableau 2 | Données cliniques, radiologiques, opératoires et post opératoires immédiates | 38 |
| Tableau 3 | Résultats anatomopathologiques en fonction du type morphologique établi en préopératoire | 40 |
| Tableau 4 | Facteurs préopératoires reconnus par les « guidelines » comme prédictifs d'une TIPMP à haut risque histologique sur la pièce de résection pancréatique | 42 |
| Tableau 5 | Facteurs préopératoires reconnus par les « guidelines » comme prédictifs d'une TIPMP invasive sur la pièce de résection pancréatique | 42 |
| Tableau 6 | Facteurs préopératoires susceptibles d'être prédictifs d'une atteinte à haut risque sur la pièce de résection pancréatique | 43 |
| Tableau 7 | Facteurs préopératoires susceptibles d'être prédictifs d'une atteinte à haut risque sur la pièce de résection pancréatique | 44 |

Résumé

Introduction

Les tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuse du pancréas (TIPMP) constituent une entité anatomopathologique rare et de découverte récente. Elles ont un potentiel de dégénérescence maligne. Les TIPMP à haut risque sont celles où est retrouvée la présence d'une dysplasie de haut grade ou d'une invasion.

Comme elles surviennent surtout chez des patients asymptomatiques et qu'elles ont une évolution lente, elles posent le problème du choix entre surveillance et traitement chirurgical lorsqu'elles sont diagnostiquées à un stade supposé débutant. Si leur traitement peut être curatif, le risque est de sur-traiter les patients, surtout lorsqu'ils ont âgés.

La problématique est donc de prédire en préopératoire le degré de dysplasie ou la présence d'une invasion pour proposer une prise en charge chirurgicale aux patients les plus à risque. C'est dans ce sens qu'ont été publiées des recommandations en 2006. Par manque de spécificité, elles ont été réactualisées en 2012.

Objectifs

L'objectif principal de notre travail est d'identifier les données du bilan préopératoire susceptibles de prédire le risque d'une atteinte à haut risque ou d'une atteinte invasive.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer les recommandations de 2012, de les comparer à celles de 2006 et de proposer un nouvel algorithme de prise en charge.

Matériels et méthodes

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers de patients opérés d'une TIPMP au CHU de Nice sur une période de 20 ans. Pour identifier les données du bilan préopératoire susceptibles de prédire le risque d'une atteinte à haut risque ou d'une atteinte invasive, nous avons confronté les données cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques du bilan préopératoire au résultat de l'analyse histologique des pièces de résection pancréatique. La précision diagnostique des recommandations de 2012 a été évaluée en l'appliquant à notre série. L'élaboration de nouveaux algorithmes de prise en charge a été réalisée à partir des résultats de notre étude et de notre expérience.

Résultats

Entre décembre 1993 et octobre 2012, 28 patients ont été opérés d'une TIPMP. La présence d'éléments tissulaires intra-canaliaires (nodule mural, végétation) ou de symptômes liés à l'atteinte pancréatique était significativement associée aux TIPMP à haut risque ($p = 0,02$ et $p = 0,05$

respectivement). L'ictère et l'altération de l'état général étaient significativement associés à la présence d'une atteinte invasive ($p = 0,0002$ et $p = 0,006$ respectivement). Un taux de CA 19-9 sérique supérieur à 37 ng/ml était à la limite de la significativité pour prédire la présence d'une atteinte invasive. Si la spécificité de ces données préopératoires pour le diagnostic d'une atteinte à haut risque est proche de 100 %, leur sensibilité est faible.

Comparées aux recommandations de 2006, les recommandations de 2012 permettent un gain de spécificité notable (33,3 % vs 16,7 %) au prix d'une baisse de la sensibilité (90,9 % vs 100 %) pour prédire la présence d'une atteinte à haut risque. Deux patients sans indication opératoire selon les recommandations de 2012 avaient une TIPMP à haut risque.

Pour l'algorithme I, qui suggère une prise en charge chirurgicale des patients avec des symptômes ou des éléments tissulaires intra-canalaires, le couple sensibilité-spécificité est identique à celui des recommandations de 2012. Cependant, les 2 patients opérés hors algorithme I présentaient une atteinte à bas risque. L'algorithme II, qui considère en sus comme critère opératoire la présence d'une dilatation du canal principal supérieure à 10 mm, offre le couple sensibilité-spécificité le plus favorable (sensibilité : 100 % ; spécificité : 33,3 %).

Conclusion

L'évaluation préopératoire de la présence d'une TIPMP à haut risque est essentielle pour décider d'une résection chirurgicale. Réduire les indications opératoires à la présence d'éléments tissulaires intra-canalaires et/ou de symptômes liés à l'atteinte pancréatique n'altère pas l'évaluation préopératoire du risque. Nous proposons donc un algorithme de prise en charge simplifié, plus adapté pour identifier les patients à haut risque. La chirurgie, quand elle est décidée, doit répondre aux critères de chirurgie carcinologique du cancer du pancréas.

I. Problématique

Les tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) entrent dans le cadre des tumeurs kystiques du pancréas. Ce sont des lésions précancéreuses, hétérogènes par leur localisation, leur présentation clinique et radiologique, leur aspect histologique et leur pronostic. Si elles sont d'identification récente, la fréquence de leur diagnostic a considérablement augmenté pendant cette dernière décennie grâce à l'amélioration des techniques d'imagerie et de leur disponibilité.

Leur diagnostic est souvent fortuit, fait au cours d'un bilan d'imagerie réalisé pour l'exploration d'une autre pathologie abdominale. Au diagnostic, la néoplasie est souvent débutante (TIPMP à bas risque).

L'histoire naturelle des TIPMP reste encore mal connue mais elle est dominée par le risque de transformation maligne en carcinome invasif. Après résection, le pronostic des formes invasives avancées semble aussi mauvais que celui de l'adénocarcinome pancréatique « classique » (1). Ainsi, toute TIPMP diagnostiquée devrait idéalement faire l'objet d'une résection pancréatique « préventive ». Cependant, elles surviennent souvent chez des patients âgés pour lesquels la morbi-mortalité du geste de résection est élevée. De plus elles ont une évolution lente.

Aussi, est-il légitime de proposer une exérèse chirurgicale pour une TIPMP débutante qui survient chez un patient âgé ?

Depuis les premières descriptions, certaines données anamnestiques, biologiques, radiologiques ont été identifiées comme critères permettant de distinguer en préopératoire les tumeurs à bas risque de celles à haut risque. En fonction de ces critères des recommandations ont été publiées en 2006 (2) (critères de Sendai) puis révisées en 2012 (3).

L'évaluation préopératoire du risque d'être en présence d'une TIPMP à opérer (TIPMP à haut risque) est aujourd'hui la clef de voûte de la prise en charge des patients. En effet elle permettrait d'éviter la résection pancréatique aux patients les moins à risque de dégénérescence surtout lorsqu'ils sont âgés. Cependant, l'analyse attentive de la littérature permet de conclure qu'il persiste à ce jour de nombreuses incertitudes quant aux critères permettant l'évaluation préopératoire de ce risque.

Au total, les TIPMP posent un problème récurrent aux équipes médico-chirurgicales qui doivent choisir entre surveillance et sanction chirurgicale.

Cette constatation a motivé la réalisation de notre travail.

Nous avons étudié rétrospectivement 28 dossiers de patients opérés avec un diagnostic de TIPMP, au CHU de Nice, entre 1993 et 2013.

L'objectif principal de notre travail était de rechercher des corrélations entre les données préopératoires (cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques) et les résultats de l'analyse anatomo-pathologiques sur pièce pour identifier au mieux les patients à haut risque c'est-à-dire avec une TIPMP dégénérée (invasive) ou à haut potentiel de dégénérescence (TIPMP en dysplasie de haut grade).

Les objectifs secondaires étaient de comparer les nouvelles recommandations de 2012 à celles de 2006 en les appliquant à notre série afin d'évaluer l'amélioration qu'elles apportent pour prédire la présence d'une lésion à haut risque.

En fonction des résultats obtenus, nous espérons pouvoir identifier un nouvel algorithme permettant d'améliorer la prise en charge des patients.

Enfin, comme il s'agit d'une pathologie rare, ce travail devrait permettre d'identifier les défauts de notre prise charge. Il pourrait donc servir de base pour l'uniformisation et l'amélioration de la stratégie thérapeutique multidisciplinaire des patients dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

II. Introduction

A. Généralités

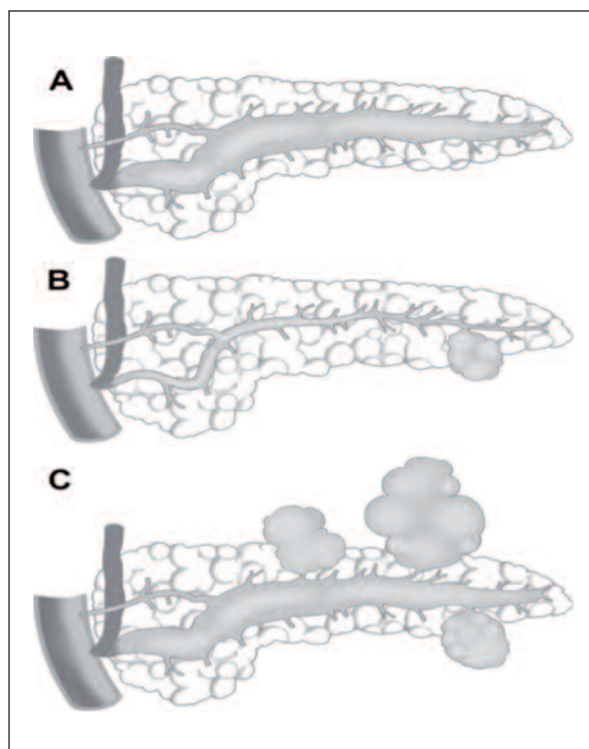
Depuis leur première description dans les années 1980 par Itai et coll. (4), les TIPMP ont fait l'objet d'un nombre croissant de publications et ont reçu de multiples appellations (adénomatoïse, papillomatoïse, ectasie canalaire mucineuse...). En 1996, l'OMS individualise au sein des tumeurs kystiques productrices de mucine, deux entités distinctes : les TIPMP et les kystes mucineux du pancréas (cystadénomes mucineux et cystadénocarcinomes mucineux) (5).

Alors que les kystes mucineux du pancréas ne communiquent que rarement avec l'arborisation canalaire pancréatique (6), les TIPMP sont, par définition, développées soit au sein du canal pancréatique principal soit dans les canaux secondaires qui communiquent avec le canal principal (« kyste branché »).

On individualise 3 types morphologiques en fonction de la topographie de l'atteinte canalaire (**figure 1**).

Figure 1 - Trois types morphologiques de TIPMP

- A. Les TIPMP du canal principal (*main duct type*)
- B. Les TIPMP des canaux secondaires (*branch duct type*)
- C. Les TIPMP mixtes (*mixed type*)



B. Épidémiologie et modes de révélation

Les TIPMP appartiennent au groupe des tumeurs kystiques épithéliales du pancréas. Ce sont des tumeurs rares puisqu'elles ne représentent que 1% des tumeurs du pancréas exocrine et 12% des tumeurs kystiques du pancréas.

Elles peuvent être diagnostiquées à tout âge mais il existe un pic d'incidence entre 60 et 65 ans. Le sexe ratio est équilibré.

Environ 30 % des TIPMP sont diagnostiquées de façon fortuite. Lorsqu'elles sont symptomatiques les manifestations les plus fréquentes sont :

- La pancréatite aiguë : mode de révélation le plus fréquent. Presque toujours bénigne elle est due à l'obstruction canalaire par un bouchon de mucus. Dans 20 % des cas elle est récidivante (7).
- La douleur abdominale, non spécifique
- L'altération des fonctions exocrine et/ou endocrine du pancréas : diabète, stéatorrhée
- L'ictère par compression des voies biliaires
- L'altération de l'état général

C. Histoire naturelle

L'épithélium de revêtement néoplasique qui tapisse les parois des canaux atteints est susceptible d'évoluer, après une phase de développement *in situ* [dysplasie de bas grade (DBG) puis de grade intermédiaire (DI) puis de haut grade (DHG)], vers une tumeur invasive.

Il s'agit d'une tumeur d'évolution lente. Ainsi le risque actuariel de développer une TIPMP au moins en DHG est de 49 % à 10 ans (8).

Ce risque est différent selon le niveau d'atteinte de l'arborisation canalaire. Ainsi l'atteinte du canal principal est associée à un risque d'avoir au moins une DHG de 63 % à 5 ans alors qu'il n'est que de 15 % en cas d'atteinte des canaux secondaires (8).

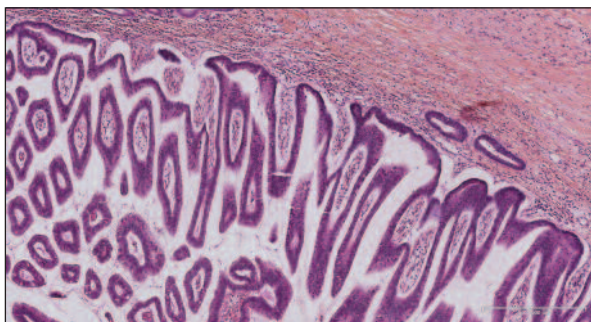
D. Aspects anatomopathologiques

1. Aspects microscopiques

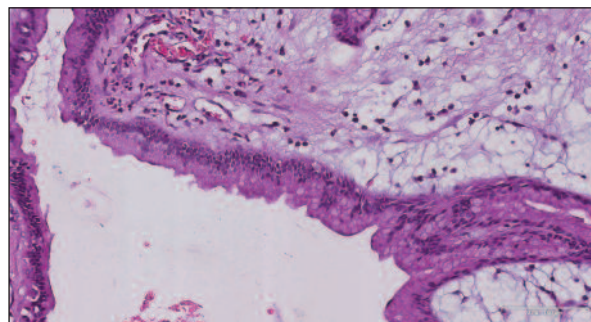
Les TIPMP sont définies sur le plan histologique par le remplacement de l'épithélium normal des canaux excréteurs pancréatiques par un épithélium néoplasique, présentant un caractère souvent mucosécrétant. Cet épithélium va présenter des degrés variables de dysplasie et il est susceptible de donner naissance à une prolifération carcinomateuse invasive. Typiquement cette néoplasie va entraîner une dilatation, voire une kystisation des segments canaux atteints car le mucus produit gêne l'écoulement du suc pancréatique.

L'épithélium peut être plat ou former des papilles qui peuvent être microscopiques ou plus volumineuses et comporter des axes vasculaires. Il présente une différenciation variable et selon les caractères architecturaux et cytologiques on décrit quatre types histologiques (9) (**figure 2**).

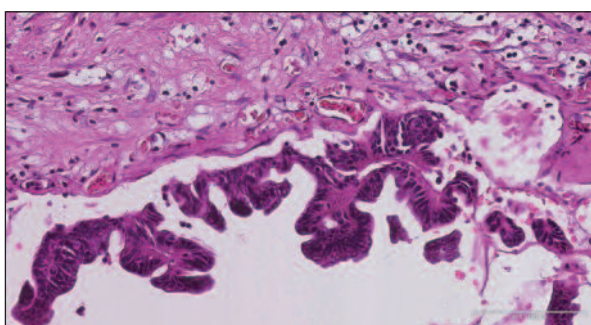
Figure 2 - Quatre types histologiques :



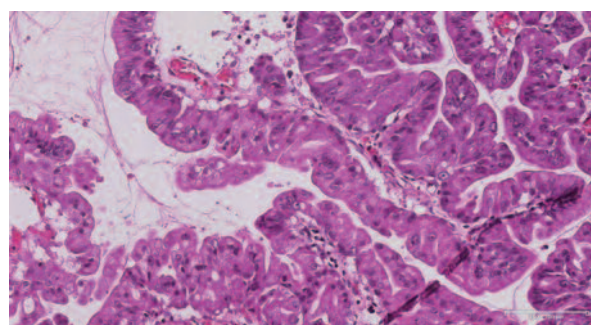
A. Type intestinal / HES x 200



B. Type gastrique / HES x 400



C. Type bilio-pancréatique / HES x 400



D. Type oncocytaire / HES x 400

Leur diagnostic est morphologique et peut s'aider de marqueurs immuno-histochimiques.

- **Le type intestinal**

C'est le type le plus fréquent. La prolifération cellulaire est faite d'éléments ressemblant aux cellules épithéliales intestinales normales, de type caliciforme. On observe une architecture faite de papilles souvent épaissies, pouvant former des massifs volumineux dans les lumières des canaux dilatés. Le risque de transformation maligne est de 35 % (10), le plus souvent sous la forme d'un carcinome colloïde.

- **Le type gastrique**

La prolifération cellulaire ressemble aux cellules épithéliales mucosécrétantes de la muqueuse gastrique, de grande taille, au cytoplasme abondant, pâle, au noyau basal. On peut observer quelques cellules intestinales caliciformes éparses. Le revêtement est souvent plat et les papilles, lorsqu'elles existent, sont courtes. Les canaux sont peu dilatés. Le risque de transformation maligne est faible.

- **Le type bilio-pancréatique**

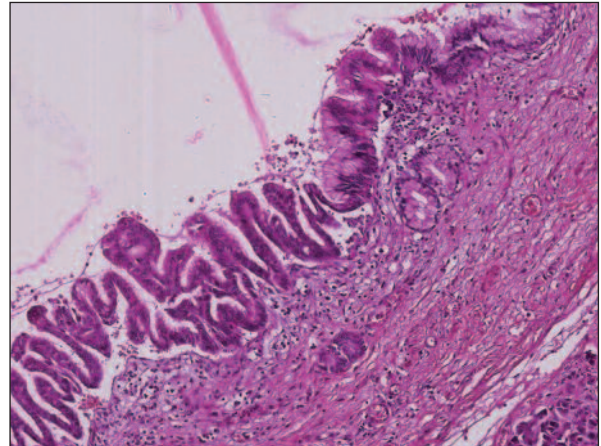
Moins fréquent, il est caractérisé par une prolifération de cellules ressemblant aux cellules épithéliales de revêtement des canaux biliaires et pancréatiques normaux. L'architecture est faite de fines papilles souvent ramifiées et anastomosées, revêtues de cellules cubiques aux noyaux ronds, hyperchromatiques, nucléolés. On observe souvent une DHG, et il existe un risque élevé de transformation maligne (10).

- **Le type oncocytaire**

Il est caractérisé par une prolifération de cellules à cytoplasme abondant et éosinophile, d'architecture complexe, avec des papilles épaissies et des zones solides. L'aspect est habituellement celui d'une DHG.

Il existe des formes de passage entre les types histologiques qui peuvent se combiner dans une même lésion (**figure 3**). D'autant pensent que le type bilio pancréatique est la transformation en haut grade du type gastrique (11).

Figure 3 - Association au sein d'une même lésion des types bilio-pancréatique (en haut à droite) et gastrique (en bas à gauche) / HES x 400



Dans la nouvelle classification de l'OMS 2010 (11), les anciennes dénominations ont été remplacées ainsi :

| OMS 1996 | OMS 2010 |
|--|--|
| Adénome mucineux papillaire intra-canalair | Néoplasie mucineuse intra-canalair avec dysplasie de bas grade |
| Néoplasie mucineuse papillaire intra-canalair avec dysplasie modérée (<i>borderline</i>) | Néoplasie mucineuse intra-canalair avec dysplasie de grade intermédiaire |
| Carcinome papillaire mucineux intra-canalair, non invasif ou carcinome <i>in situ</i> (<i>Cis</i>) | Néoplasie mucineuse intra-canalair avec dysplasie de haut grade |
| Carcinome papillaire mucineux intra-canalair, avec invasion | Carcinome papillaire mucineux intra-canalair avec un carcinome invasif associé (TIPMP invasive ou TIPMP maligne) |

2. Degrés de dysplasie et dégénérescence carcinomateuse

On distingue les TIPMP non invasives et invasives.

- **Les TIPMP non invasives** peuvent présenter des lésions de DBG, de DI et de DHG.

Pour les lésions en DBG, l'épithélium est composé de grandes cellules cylindriques mucosécrétantes disposées en monocouche, bien polarisées, aux noyaux petits et uniformes avec de rares mitoses.

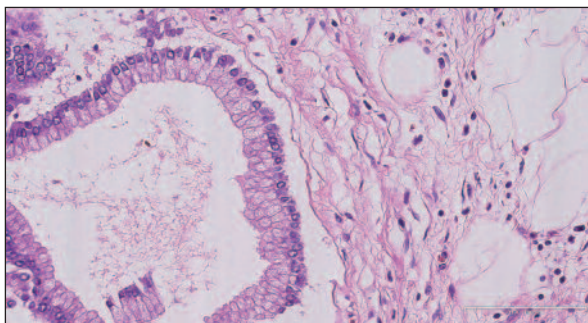
Pour les lésions en DI les cellules épithéliales présentent une perte de polarité à minima, les noyaux sont augmentés de taille et hyperchromatiques. L'épithélium présente une pseudo-stratification, il peut s'organiser en structures pseudo papillaires bien identifiables.

Pour les lésions en DHG, les atypies cyto-nucléaires sont plus marquées avec notamment une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique. Les noyaux sont hyperchromatiques et pléomorphes, très augmentés de volume, avec des mitoses nombreuses. La muco sécrétion est diminuée avec une inversion de la polarité sécrétoire. On observe des micro papilles ou des papilles irrégulières, coalescentes avec des aspects polyadénoïdes. Ces altérations restent par définition intra-épithéliales (**figure 4 A-B-C**).

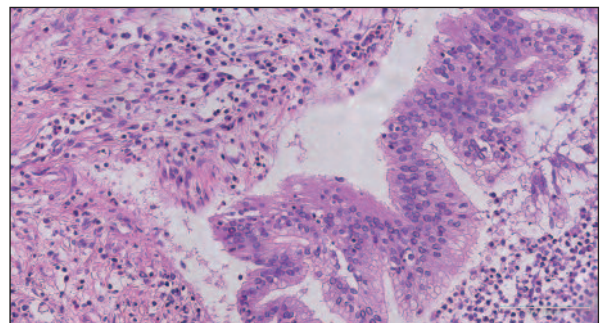
- **Les TIPMP invasives** (dégénérées) sont définies par la présence de cellules tumorales qui dépassent la membrane basale du canal (**figure 4 D**). Cette infiltration s'accompagne d'une réaction stromale desmoplastique. Elle peut être unifocale ou plurifocale. Le plus souvent le carcinome invasif est décrit dans les TIPMP avec DHG.

Deux types principaux sont décrits : l'adénocarcinome colloïde développé sur TIPMP de type intestinal et l'adénocarcinome canalaire conventionnel développé sur TIPMP de type bilio-pancréatique ou de type intestinal. Les carcinomes développés sur TIPMP de type oncocytaire sont à type d'adénocarcinomes canaux conventionnels avec des aspects oncocytaires en plus.

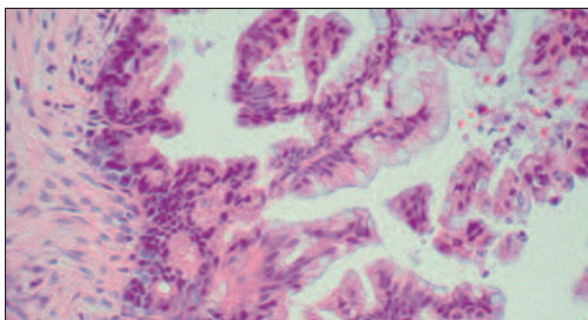
Figure 4 - Aspects microscopiques des différents degrés de dégénérescence



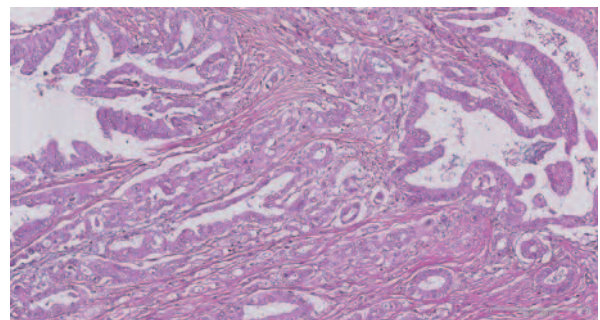
A. Type gastrique en DBG / HES x 400



B. Type gastrique en DI / HES x 400



C. Type gastrique en DHG / HES x 400



D. Type bilio-pancréatique invasif / HES x 200

E. Diagnostic positif préopératoire

1. Données morphologiques

Le diagnostic préopératoire de TIPMP repose sur :

- **L'imagerie non invasive** : tomodensitométrie en coupes fines (TDM), échographie, imagerie par résonance magnétique (IRM) avec cholango pancréato-IRM (CP-IRM)
- **L'imagerie invasive** : cholango pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), pancratoscopie et écho-endoscopie (EE) avec étude de la papille au temps endoscopique de l'examen. De plus, pour aider au diagnostic de TIPMP, les examens d'imagerie invasive permettent la réalisation de prélèvements du liquide intra-kystique pour analyse biologique et cytologique et de biopsies de contingents tissulaires.

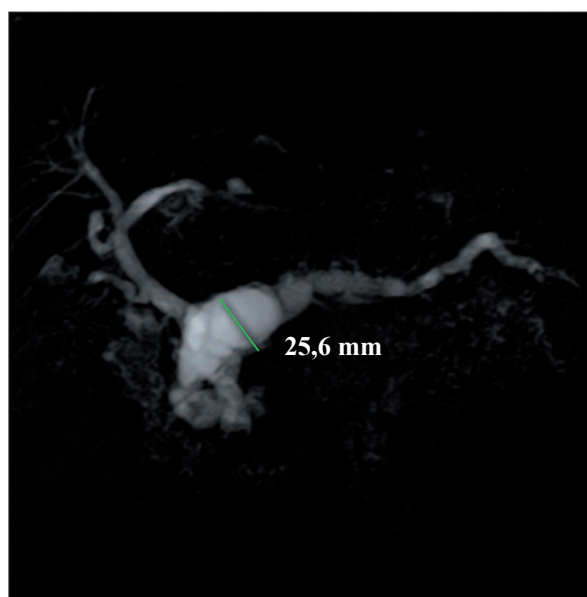
Tous ces examens ne participent pas de la même manière au diagnostic des TIPMP et, si l'échographie et la scannographie sont souvent réalisées initialement, c'est actuellement la CP-IRM et/ou l'EE avec duodénoscopie qui permettent d'établir le diagnostic (12). Alors que la CPRE était l'examen de référence, elle a maintenant un rôle anecdotique. Aussi nous ne détaillerons que de l'apport de l'IRM et de l'EE pour le diagnostic de TIPMP.

Contrairement aux kystes mucineux du pancréas les TIPMP sont localisées dans près de 70% des cas dans la tête du pancréas. Une atteinte diffuse de la glande pancréatique est retrouvée dans environ 10% des cas (13).

Les TIPMP du canal principal se présentent sous la forme d'une dilatation du canal principal, segmentaire ou diffuse sans nodule tumoral extrinsèque intra parenchymateux (**figure 5**).

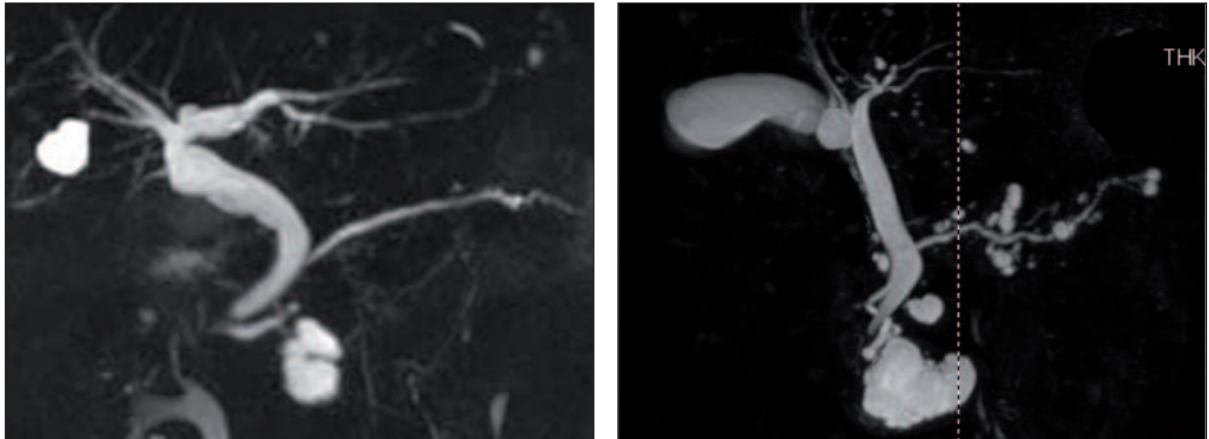
Depuis les travaux récents de Hwang et coll., la dilatation canalaire doit dépasser 5 mm dans la tête, en l'absence d'autres causes d'obstruction canalaire, pour poser le diagnostic de TIPMP du canal principal (14).

Figure 5 - Aspect de TIPMP du canal principal avec dilatation diffuse du canal principal. Prédominance de la dilatation canalaire dans la partie céphalique (CP-IRM 2D)



Les TIPMP des canaux secondaires se présentent sous la forme d'un ou le plus souvent de plusieurs kystes de plus de 5 mm de diamètre, communiquant avec le canal de Wirsung (3). Elles peuvent être localisées à un segment de la glande (processus unciné et queue du pancréas habituellement), mais dans 14,5 à 38 % des cas, l'atteinte des canaux secondaires touche plusieurs segments (12) (15) (16) (**figure 6 A-B**).

Figure 6 - Aspect de TIPMP des canaux secondaires (CP-IRM avec reconstruction 3D)



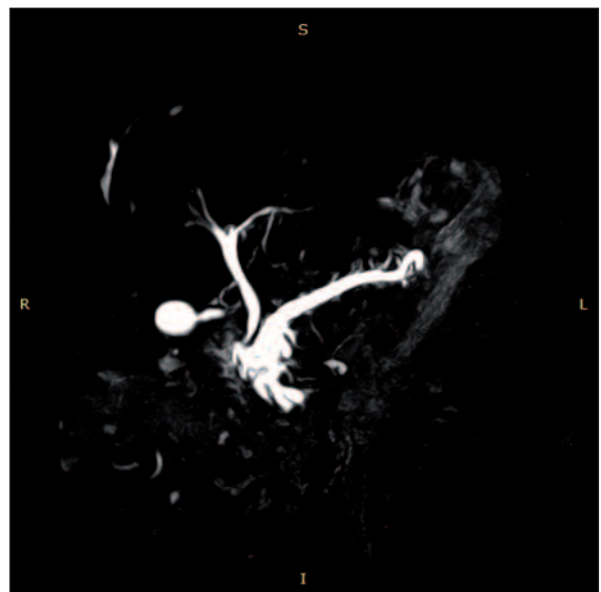
A. Kyste unique

B. Kystes multiples. Atteinte multi-focale

Au même titre que la communication avec le canal principal, le caractère multiple de l'atteinte des canaux secondaires est un argument fort pour le diagnostic de TIPMP. En effet la TIPMP est la cause quasi exclusive de tumeurs kystiques multiples du pancréas. Les autres diagnostics de lésions kystiques multiples (transformation kystique des acini, polykystose, maladie de Von Hippel Lindau) sont exceptionnels.

Une TIPMP des canaux secondaires peut également apparaître sous la forme d'une structure canalaire tubulaire, dilatée et branchée au canal pancréatique principal (**figure 7**).

Figure 7 - TIPMP des canaux secondaires avec aspect tubulaire (CP-IRM avec reconstruction 3D)



On peut aussi noter un aspect de groupe de kystes rassemblés et accolés les uns aux autres. Dans cette situation, la communication avec le canal pancréatique principal n'est pas facile à mettre en évidence. Un argument pour le diagnostic de TIPMP est l'existence, parmi ces kystes, d'une structure franchement canalaire, allongée et cylindrique. Le principal diagnostic différentiel est le cystadénome séreux au sein duquel il n'y a pas de structure canalaire (17).

Les TIPMP mixtes regroupent les caractéristiques des 2 types d'atteintes les constituant (**figure 8**).

Figure 8 - Aspect de TIPMP mixte
(CP-IRM avec reconstruction 3D)

➔ : canal communiquant



Elles posent le problème de la nature de l'atteinte du canal principal. En effet le canal de Wirsung peut subir une dilatation passive consécutive à son obstruction par le mucus s'écoulant du canal secondaire atteint. Dans ces cas on observe le plus souvent une dilatation du canal de Wirsung en aval des kystes des canaux secondaires, alors qu'en amont il a un aspect normal, son revêtement n'étant pas tumoral. En pratique il n'est souvent pas possible de trancher dans ces cas entre une atteinte mixte et une atteinte des canaux secondaires avec dilatation passive du canal principal, excepté si l'imagerie met en évidence des signes manifestes de dégénérescence au niveau du canal de Wirsung. Il est donc essentiel, pour que le compte-rendu d'imagerie soit informatif, que soient précisés la topographie exacte des éléments dilatés et l'état des parois du canal de Wirsung.

Cependant, certaines données morphologiques sont communes aux différents types morphologiques :

- **La protrusion papillaire ou béance papillaire** : elle est observée dans 30 % des cas. Elle est en rapport avec la sécrétion de mucus qui a du mal à s'évacuer et qui entraîne la distension de la papille qui reste ouverte. Elle est pathognomonique de la maladie. Elle est surtout observée en cas d'atteinte du canal principal de la tête mais peut l'être également en cas d'atteinte isolée mais importante des canaux secondaires de l'uncus (18). La protrusion peut être diagnostiquée au TDM, à l'IRM et à l'endoscopie (**figure 10**).

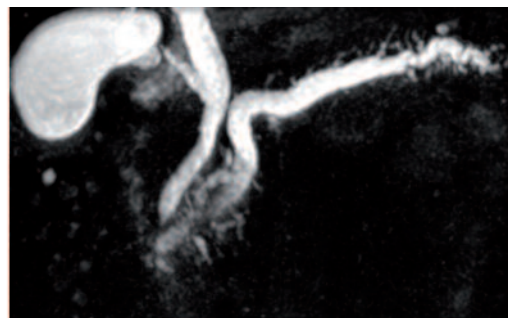
Figure 9 - Aspect de béance papillaire



A. Écoulement de mucus par la papille en duodéoscopie



B. Béance papillaire en duodéoscopie



C. Aspect de béance papillaire avec TIPMP du canal principal diffuse en wirsungographie. Dilatation diffuse des canaux secondaires compatible avec une pancréatite chronique associée

- **Les calcifications endoluminales** : elles sont développées sur les bouchons de mucus. Elles peuvent siéger dans les canaux secondaires ou dans le canal principal (14) mais semblent plus fréquentes chez les patients qui présentent de volumineux kystes (19).

2. IRM

L'examen doit comporter des coupes axiales T2 avec annulation du signal de la graisse et en diffusion. Doivent également être réalisées des coupes axiales T1 en phase et en opposition de phase puis des coupes axiales T1 avec annulation du signal de la graisse sans, puis après injection intraveineuse rapide de gadolinium en apnée. Enfin doit être associées une cholangiowirsungographie T2 2D avec coupes épaisses, centrées et radiées sur le canal de Wirsung. Une cholangiowirsungographie 3D avec reconstruction multi-planaire sur console est également réalisée.

Le mucus apparaît en hyper signal T2 et en hypo signal T1. Il ne peut être différencié du liquide pancréatique. Le contenu canalaire est homogène ou hétérogène (gouttelette de mucus, impaction mucoïde, élément tissulaire intra-canalaire).

La visualisation du canal pancréatique principal par l'IRM est constante. Sa lumière est dilatée. En l'absence de dégénérescence, ses parois sont régulières, fines, rectilignes, sans images de sténose et ne se rehaussent pas après injection de produit de contraste.

L'atteinte des canaux secondaires apparaît sous la forme d'images kystiques habituellement rondes mesurant de quelques millimètres à plusieurs centimètres, « branchées » sur le canal principal. Le plus souvent il s'agit d'une formation kystique multi-loculée au sein de laquelle des septa sont observés dans 100 % des cas (20). Les séquences de Wirsungographie paraissent les plus sensibles pour affirmer la communication avec le canal de Wirsung.

Les limites de l'IRM pour le diagnostic de TIPMP des canaux secondaires tiennent à sa sensibilité qui n'est que de 73 % (12).

3. Echo-endoscopie avec duodénoscopie

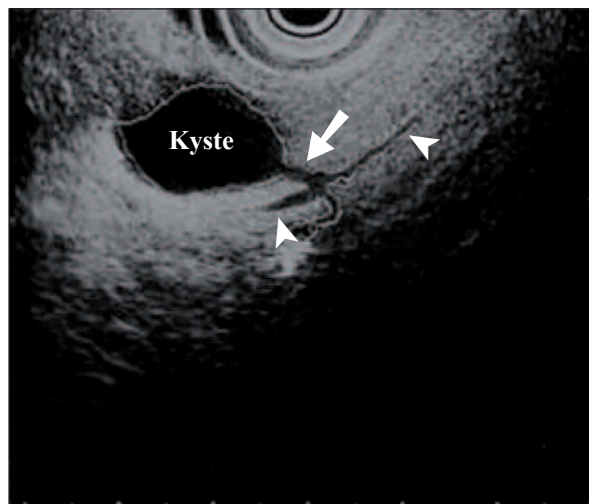
a) Description de l'aspect écho-endoscopique

Il permet de visualiser la communication entre les canaux secondaires ectasiques et le canal de Wirsung si le doute persistait à l'issue de la CP-IRM (**figure 10**)

Figure 10 - Aspect de TIPMP des canaux secondaires en EE

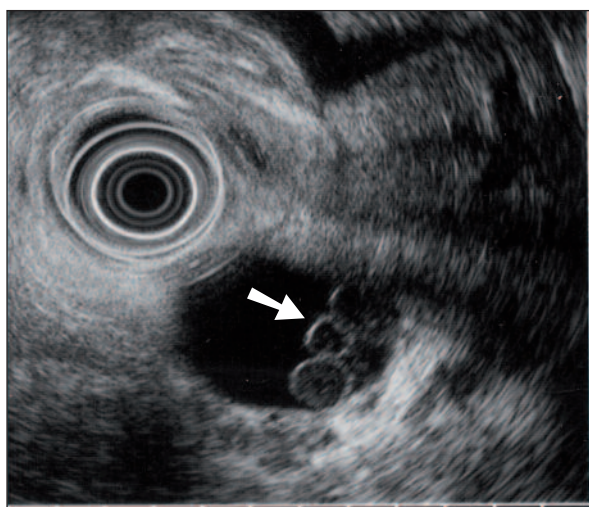
➔ : canal communicant

➤ : canal principal



En sus il différencie le mucus intra-canaux du suc pancréatique (filament hyper-échogène) et les gouttelettes de mucus (image rondes, finement cerclées, déclives) d'un élément tissulaire intra-canaux (**figure 11**).

Figure 11 - Gouttelettes de mucus en EE



Enfin il permet d'affirmer le diagnostic en visualisant l'issue de mucus par la papille en cas de béance papillaire (cf. **figure 9 A**).

Au total, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de l'EE avec duodénoscopie pour le diagnostic de TIPMP sont respectivement de 86 %, 99 %, 78 % et 99 % (21).

Par ailleurs, l'EE permet d'apprécier l'extension de la tumeur aux structures vasculaires et digestives locales et donc de préciser la résectabilité tumorale en cas de tumeur invasive.

Cependant il s'agit d'un examen invasif, réalisé sous anesthésie générale qui est parfois difficile à obtenir et qui reste « opérateur dépendant ».

b) Interprétation des prélèvements réalisés sous écho-endoscopie

• L'analyse biochimique

Les marqueurs intra-kystiques mesurés sont l'amylase, l'ACE et le CA 72-4. Ils aident surtout à différencier les tumeurs mucineuses (cystadénome ou cystadénocarcinome mucineux et TIPMP) des tumeurs non mucineuses (cystadénome séreux, pseudo-kyste).

Ainsi un dosage intra kystique d'ACE inférieur à 5 ng/ml et d'amylase inférieur à 5000 U/ml a une VPP de 96 % pour le diagnostic de cystadénome séreux (22). Prise isolément, une valeur d'ACE intra kystique inférieure à 5 ng/ml suggère le diagnostic d'adénome séreux avec une sensibilité de 50 % et une spécificité de 95 % (23).

La méta-analyse la plus récente mettait en évidence pour l'ACE une sensibilité de 63 % et une spécificité de 88 % pour le diagnostic de tumeur mucineuse (24). Les travaux récents de Cizinger et coll. ont montré que le cut-off le plus adapté pour poser le diagnostic de tumeur mucineuse pouvait être ramené à 109.9 ng/ml avec pour cette valeur une VPP de 86% (25).

En revanche pour le diagnostic propre de TIPMP ces marqueurs sont très peu performants. En effet, des mesures intra-kystiques d'ACE et de CA 72-4 supérieures à 200 ng/ml et 40 U/ml ont une sensibilité et une spécificité faibles pour le diagnostic de TIPMP, respectivement de 44 % et 39 % (26).

• L'analyse cytologique

Elle permet le diagnostic de tumeur mucineuse lorsqu'elle retrouve du mucus, mais elle ne différencie pas les cystadénomes mucineux des TIPMP. Prise isolément, son intérêt pour le diagnostic de tumeur mucineuse est limité du fait de sa faible sensibilité (environ 60 %) (27) (28).

L'analyse histologique d'un élément solide intra kystique a quant à elle une sensibilité de plus de 90 % pour le diagnostic de TIPMP en révélant notamment l'architecture papillaire de la prolifération (18).

F. Evaluation préopératoire du degré de dysplasie ou d'invasion

Elle est basée sur la combinaison d'arguments cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques reconnus comme associés à des degrés divers à la présence d'une lésion à haut risque histologique (DHG ou carcinome invasif associé). Elle est essentielle pour identifier les patients qui nécessitent, lorsqu'ils sont opérables, une prise en charge chirurgicale plutôt qu'une simple surveillance.

1. Arguments cliniques

La présence de symptômes, quels qu'ils soient, est retrouvée comme facteur prédictif de TIPMP à haut risque en analyse univariée dans de nombreuses séries (29) (30). Cependant les données de la littérature sont discordantes quant aux symptômes à considérer comme facteurs prédictifs de la présence d'une atteinte à haut risque.

L'âge est également retrouvé par certains auteurs comme facteur prédictif de TIPMP à haut risque (31).

2. Marqueurs sériques

L'utilisation des taux sériques d'ACE et de CA19-9 ne fait pas consensus comme facteur prédictif de TIPMP à haut risque. En revanche, elle semble utile pour prédire une atteinte invasive associée. En effet, lorsqu'il atteint la valeur cut-off de 37 ng/ml, le CA19-9 est retrouvé comme marqueur tumoral prédictif d'une atteinte invasive. Sa sensibilité est alors de 74 % et sa spécificité de 85.9 % (31) (32).

La mesure du taux d'ACE ne doit pas être retenue pour prédire le risque d'atteinte invasive car avec un cut-off fixé à 6 ng/ml sa sensibilité n'est que de 40 % (32).

3. Arguments morphologiques

Les arguments prédictifs de lésion à haut risque les plus couramment admis sont les suivants :

- L'envahissement métastatique : viscérale ou ganglionnaire.
- L'envahissement du parenchyme pancréatique (**figure 12**).
- L'extension loco-régionale vasculaire.
- La présence d'une masse tumorale avec le plus souvent sténose du canal pancréatique et/ou du canal biliaire.
- L'atteinte du canal principal, isolée ou mixte (31) (33) (34) (35).
- Le diamètre du canal principal mesurant plus de 6-12 mm (29) (35) (36) (37) selon les auteurs. D'autres encore n'ont pas trouvé de corrélation entre diamètre du canal pancréatique principal et lésion à haut risque (38).
- Le diamètre d'un canal secondaire supérieur ou égal à 30 mm pour certains (39), supérieur à 40 mm pour d'autres (29). D'autres encore n'ont pas trouvé de corrélation entre le diamètre des canaux secondaires et la présence d'une lésion à haut risque (16)(40).
- La présence d'un nodule mural (41) (**figure 13 A**) ou d'une végétation intra-kystique (15). La sensibilité de l'EE semble nettement supérieure à celle de l'IRM pour le diagnostic de nodule mural mais aucune étude à ce jour n'a comparé ces 2 techniques. En effet l'EE permet une

meilleure distinction entre les bouchons de mucus, mobiles et déclives, et les nodules, adhérents à la paroi et en continuité avec celle-ci.

- L'épaississement du canal principal (**figure 14 A-B**) et la présence de septa épais dans les dilatations kystiques des canaux secondaires (42).

Figure 12 - Image d'invasion en EE

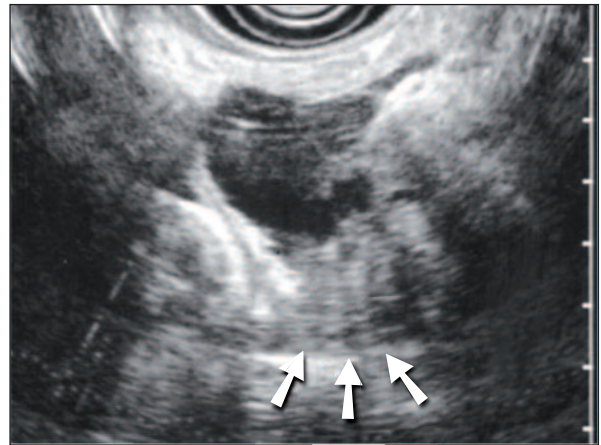


Figure 13 - Aspect de nodule en EE

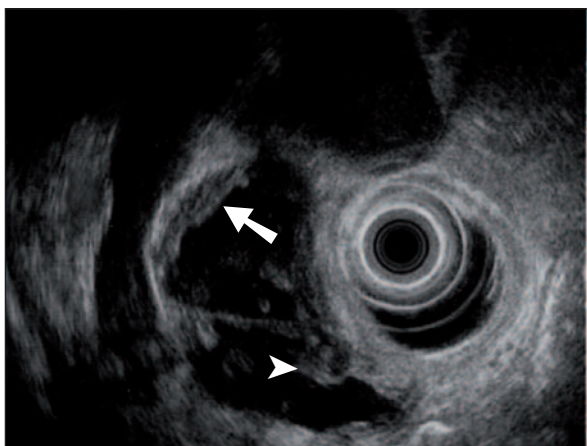


Figure 14 A - Aspect d'épaississement pariétal en EE

- ➔ : épaississement
- : nodule mural

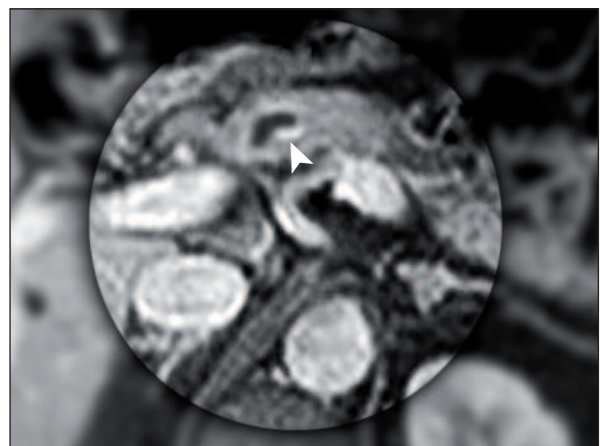


Figure 14 B - Aspect d'épaississement de la paroi du canal principal sur coupe axiale T1 injectée

4. Prélèvements obtenus lors de l'EE

• Marqueurs tumoraux

Leur utilité pour prédire le risque de malignité reste très controversée.

Ainsi, pour un cut-off fixé à 200 ng/ml pour la valeur de l'ACE intra-kystique et à 40 U/ml pour celle du CA72-4 intra-kystique, l'équipe de Maire et coll. trouvait une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) pour le diagnostic de malignité autour de 90 %, 70 %, 50% et 95% (26).

Cependant ces résultats n'ont pas été validés par d'autres travaux. Ainsi Nagula et coll., sur une série de 66 patients présentant une tumeur mucineuse n'identifiait pas d'association entre le taux d'ACE intra-kystique et la malignité (43).

Enfin la méta-analyse la plus récente confirme ces résultats puisqu'elle conclut à une faible sensibilité (65 %) et spécificité (66 %) du taux d'ACE intra-kystique pour le diagnostic de malignité des tumeurs mucineuses du pancréas (44).

• Cytologie et biopsie

Le matériel recueilli contient souvent beaucoup de mucus et peu de cellules. Les cellules épithéliales de contamination, d'origine gastrique ou duodénale, sont détectées plus ou moins facilement.

La présence d'un mucus épais et d'aspect colloïde est en faveur du diagnostic de TIPMP, mais ne permet pas de préjuger du degré de dysplasie. La présence de petits amas de cellules est en faveur d'un diagnostic de dysplasie au moins de bas grade. Des atypies cyto-nucléaires, des nucléoles proéminents sont en général observés dans les DHG. La nécrose est le seul signe histologique associé significativement à la présence d'une atteinte à haut risque (45).

Par ailleurs, la cytologie sous estime souvent le grade de dysplasie (18) par manque de cellularité du prélèvement ou par défaut d'échantillonnage (45).

Les études rapportées dans la littérature concernant les résultats cytologiques et leur apport dans la prise en charge des TIPMP sont très contradictoires. Certains rapportent des résultats avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour le diagnostic de carcinome invasif (45). D'autres concluent à une utilité limitée de la cytologie, insistant sur les résultats faussement positifs et faussement négatifs de cet examen (46) (47). Au total, la place de l'analyse cytologique du liquide intra-kystique dans la prise en charge des TIPMP reste donc à préciser.

G. Pronostic des patients opérés

Le pronostic des patients opérés dépend du degré de dégénérescence de l'atteinte canalaire. Pour les atteintes non invasives, la survie globale à 10 ans est de 90 % alors qu'elle n'est que de 25 % pour les formes invasives (48).

Cependant pour les formes invasives, l'analyse en sous groupe permet de conclure que la survie globale dépend de la présence d'un envahissement ganglionnaire régional et de la présence d'une extension locale aux tissus péri-pancréatiques. Ainsi, en présence d'un envahissement des ganglions régionaux, la médiane de survie est comprise entre 12 et 18 mois alors qu'elle atteint 60 mois en l'absence d'atteinte ganglionnaire (1) (48). Considérant l'envahissement ganglionnaire et/ou l'extension locale (correspondant au stade II ou III de la classification TNM du cancer du

pancréas utilisée par analogie), la survie globale à 5 ans est d'environ 25 % alors qu'elle est de 67 % pour les TIPMP sans extension locale ou ganglionnaire (stade I de la classification TNM) (1). Ainsi, comparé à l'adénocarcinome canalaire « classique », le pronostic des TIPMP invasives est meilleur excepté pour le sous-groupe des patients présentant une atteinte ganglionnaire ou une extension locale (1).

H. Stratégie de prise en charge : recommandations

1. Indications opératoires

Au moment du diagnostic, deux stratégies de prise en charge s'opposent : la surveillance et la chirurgie d'exérèse. La décision doit prendre en compte 4 paramètres :

- **Le risque actuel** d'être en présence d'une TIPMP à haut risque. Ce paramètre fait intervenir la combinaison des arguments cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques sus cités.
- **Le risque longitudinal** de développer une atteinte à haut risque. En l'absence de signes manifestes de dégénérescence, l'évaluation de ce risque est essentiellement basée sur la topographie de l'atteinte canalaire. En effet, les TIPMP avec atteinte du canal principal ont un risque d'évolution vers une atteinte à haut risque nettement plus élevé que celles atteignant les canaux secondaires, même sans signe de dégénérescence canalaire sur le bilan morphologique (8)(49).
- **L'espérance de vie** du patient.
- **La morbi-mortalité immédiate** et les séquelles fonctionnelles du geste de résection pancréatique envisagé. Ces paramètres sont aujourd'hui connus.

Pour les duodéno-pancréatectomies céphaliques (DPC) la mortalité est inférieure à 3 % dans les centres experts (50). La morbidité immédiate reste élevée, comprise entre 30 et 50 %. Elle est dominée par la fistule pancréatique.

Pour les pancréatectomies caudales (PC), la mortalité et la morbidité sont plus faibles, autour de 2% et 35 % respectivement (51). En revanche au plan fonctionnel, la survenue d'un diabète est plus fréquente (10 à 40 % des cas).

La mortalité immédiate après duodéno-pancréatectomie totale (DPT), réglée ou de nécessité, lorsque les marges de résection sont envahies, est quasi identique à celle observée après DPC. La morbidité de la DPT est inférieure à celle des autres résections pancréatiques réglées. Elle est dominée par la survenue d'un ulcère anastomotique gastro-jéjunal ou gastro duodéal dans 20 à 25 % des cas et de complications liées à l'insuffisance exocrine ou endocrine mal substituée (52).

Les recommandations publiées tiennent compte, pour la décision de prise en charge, des 3 premiers paramètres. Leur implication dans le choix thérapeutique fait encore débat expliquant que l'on préfère au terme de « recommandations » celui de « guidelines ». Ainsi ont été publiés en 2006 les critères de Sendaï (2) (**figure 15**) mis à jour en 2012 (3) (**figure 16**).

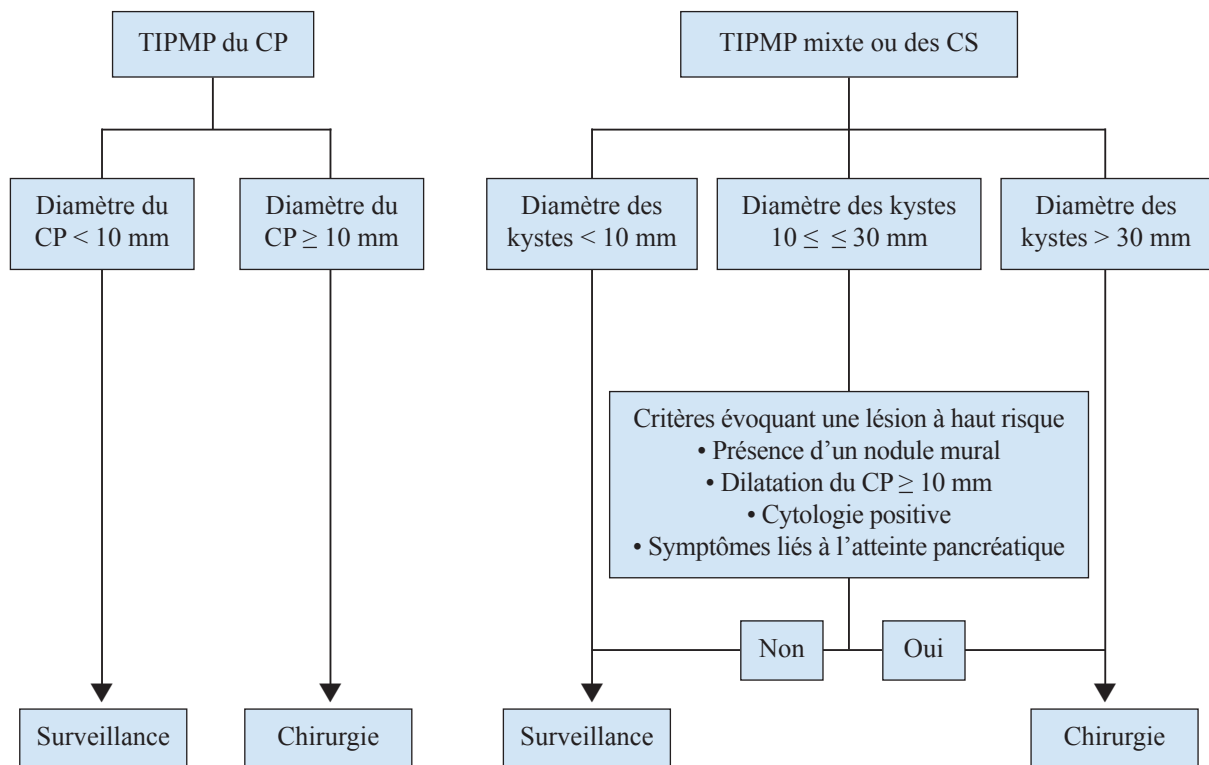


Figure 15 - Critères opératoires selon les « guidelines » de 2006
 CP : canal principal / CS : canal secondaire

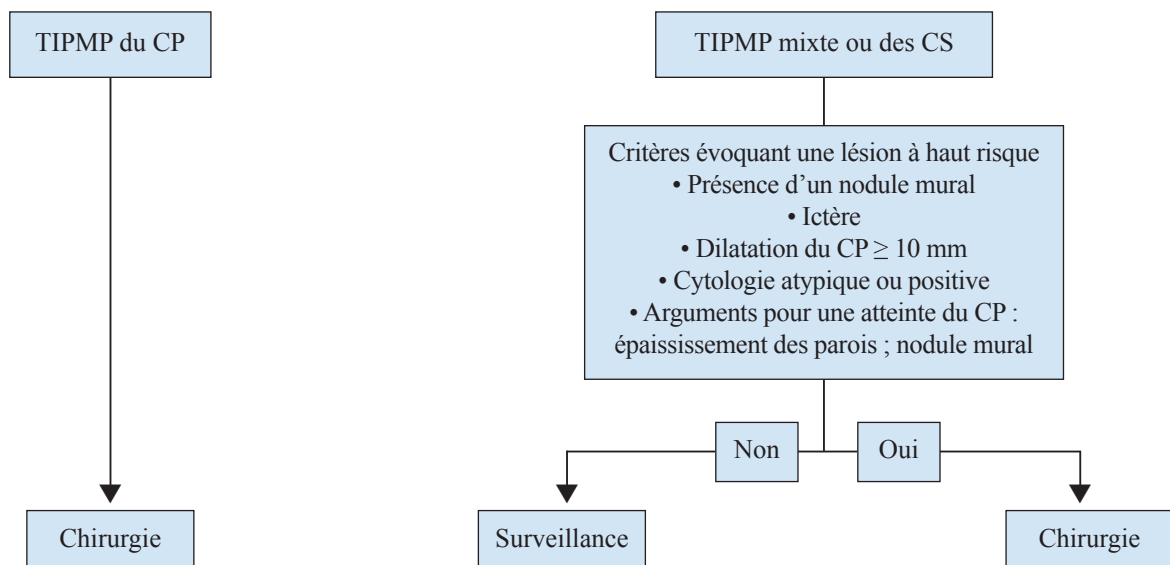


Figure 16 - Critères opératoires selon les « guidelines » de 2012
 CP : canal principal / CS : canal secondaire

Pour les patients présentant une TIPMP du canal principal, les « guidelines » de 2006 et de 2012 suggèrent la nécessité d'une prise en charge chirurgicale pour tous les patients opérables. Les « guidelines » de 2012 précisent que la surveillance est une option envisageable en cas de dilatation canalaire modérée (inférieure à 10 mm) et/ou de doute diagnostique (diagnostic différentiel avec une pancréatite chronique) en l'absence de signes évocateurs de dégénérescence.

Pour les patients présentant une TIPMP des canaux secondaires et mixtes, les principales modifications dans la prise en charge apportées par les « guidelines » de 2012 concernent l'implication de la taille des canaux secondaires qui n'est plus retenue isolément comme critère opératoire. En revanche, chez les patients jeunes présentant une TIPMP des canaux secondaires avec un diamètre des kystes supérieur ou égal à 2 cm et sans autre facteur de risque de dégénérescence, une résection pancréatique peut être proposée pour éviter une surveillance prolongée et compte tenu du risque patent de dégénérescence. En effet pour ces patients il existe un risque non négligeable, évalué à 25%, que la lésion soit à haut risque (40) (53).

Par ailleurs si les « guidelines » de 2006 considèrent que la présence de n'importe quel symptôme lié à l'atteinte pancréatique est suffisante pour poser l'indication d'une résection pancréatique, les « guidelines » de 2012 sont plus restrictives puisque seul l'ictère est reconnu isolément comme critère de résection.

S'agissant de la ponction-aspiration-biopsie, les « guidelines » de 2012 précisent qu'elle ne doit pas être réalisée systématiquement.

Le dosage des marqueurs dans le liquide intra-kystique, en particulier de l'ACE, ne doit pas être considéré isolément aussi bien pour le diagnostic de TIPMP que pour l'évaluation préopératoire du risque de lésion à haut risque (faible sensibilité).

Pour l'analyse cytologique du liquide intra-kystique, l'indication persiste dans les TIPMP des canaux secondaires de petite taille sans critère clinico-morphologique péjoratif. Dans ce cas la présence d'une cytologie "atypique" plutôt que positive est beaucoup plus sensible pour prédire le risque d'être en présence d'une TIPMP à haut risque (72 % vs 29 %) (54). Elle peut également être indiquée lorsqu'un doute persiste entre un diagnostic de cystadénome séreux et celui de TIPMP des canaux secondaires.

Pour la surveillance des patients sans critère opératoire, les « guidelines » récentes suggèrent de réaliser un bilan morphologique à 6 mois pour juger de la stabilité ou de l'évolutivité de l'atteinte. Ensuite il est suggéré d'adapter le rythme de la surveillance à la taille des dilatations kystiques (tous les 6 mois si le diamètre des kystes est supérieur à 20 mm ; tous les 2 ans si le diamètre des kystes est inférieur à 20 mm). Le type d'examen réalisé est fonction du risque de voir apparaître une lésion à haut risque histologique. Pour les kystes dont le diamètre est supérieur à 20 mm les « guidelines » suggèrent de réaliser en alternance IRM et EE. Si le diamètre des kystes est inférieur à 20 mm, l'IRM ou la TDM sont suffisantes.

2. Type de résection pancréatique

Le traitement de référence reste la pancréatectomie réglée (DPC, PC avec splénectomie, DPT). Elle permet d'obtenir une résection R0 et une lymphadénectomie indispensable si la lésion s'avère invasive (3). Les résections pancréatiques limitées (énucléation, pancréatectomie médiane, uncinectomie) et la pancréatectomie caudale sans splénectomie peuvent être envisagées uniquement si l'atteinte est présumée bénigne (7). Pour ce groupe de patients elle permet un traitement « préventif » optimal puisqu'elle offre un meilleur résultat fonctionnel.

En cas d'atteinte multifocale des canaux secondaires étendue à plusieurs régions anatomiques, une résection pancréatique réglée peut ne pas être suffisante pour éliminer l'ensemble de la maladie. Il paraît alors raisonnable de réaliser une résection de la région anatomique la plus à risque et de surveiller les lésions restantes. Une DPT peut cependant être indiquée.

Pour les pancréatectomies réglées, un examen extemporané sur la tranche de section pancréatique est indispensable. Ce dernier peut imposer la réalisation d'une exérèse complémentaire. En cas d'atteinte diffuse du canal principal cet examen extemporané doit aider à réséquer les zones tumorales mais permet aussi de préserver les zones non tumorales sièges d'une dilatation « passive » localisée en amont ou en aval de la zone tumorale.

L'existence d'une dysplasie de haut grade sur la tranche de section doit faire étendre l'exérèse du fait de la forte probabilité d'un foyer invasif coexistant et/ou d'une récurrence tumorale invasive précoce sur le pancréas restant. Pour les TIPMP des canaux secondaires il est possible de tolérer la présence d'une DBG sur la tranche pancréatique du fait du faible risque évolutif associé à ce type d'atteinte.

Entre ces deux « extrêmes », on ne sait pas encore précisément quel seuil histologique sur la tranche de section doit faire poursuivre l'exérèse. Selon les « guidelines » de 2012, il faut réséquer toute atteinte du canal principal et donc étendre la résection en cas de DBG du canal principal sur la tranche de section. De même il faudrait probablement étendre la résection en présence de dysplasie intermédiaire sur les canaux secondaires. Ces seuils doivent être pondérés par l'espérance de vie du patient (plus de tolérance chez un patient âgé), le terrain (une éventuelle ré-intervention sera-t-elle possible ?) et rarement le souhait du patient (si il a exprimé un désaccord avec l'éventualité d'une DPT).

III. Matériels et méthodes

A. Recueil des données

Nous avons étudié rétrospectivement les dossiers de 28 patients, opérés entre décembre 1993 et octobre 2012, et ayant un diagnostic de TIPMP confirmé par l'analyse histologique de la pièce de résection pancréatique.

Les autres critères d'inclusion étaient :

- La réalisation en préopératoire d'au moins un examen d'imagerie non invasif (TDM et/ou IRM) ou d'un examen d'imagerie invasif (CPRE ou EE)
- Un suivi post-opératoire d'au moins 6 mois

Toutes les pièces de résection pancréatique ont été relues par un médecin anatomopathologiste expert en pathologie pancréatique. Tous les examens d'imagerie non invasifs préopératoires ont été relus par l'investigateur de l'étude. En cas de discordance lors de la relecture entre les conclusions de l'investigateur et celles du compte rendu initial, l'examen était relu par un radiologue spécialisé dans la pathologie pancréatique. La plupart des examens d'imagerie invasifs ont été réalisés par un opérateur spécialisé dans la pathologie pancréatique.

B. Données anatomopathologiques

Le degré de dysplasie sur les pièces opératoires a été établi selon la dernière classification de l'OMS de 2010 (11) : TIPMP en DBG, TIPMP en DI, TIPMP en DHG et TIPMP invasive.

Les lésions étaient considérées à haut risque lorsqu'on retrouvait une DHG ou une invasion.

En présence de degrés différents d'atypie épithéliale au sein d'une même pièce opératoire le diagnostic retenu était celui correspondant au degré d'atteinte le plus sévère.

Pour tous les patients le canal pancréatique principal et les canaux secondaires ont fait l'objet d'une analyse séparée.

Les marges de résection pancréatiques considérées étaient en cas de DPC : la marge distale ou tranche de section pancréatique (avec une analyse séparée de l'épithélium de revêtement du canal principal et des canaux secondaires) ; la marge duodénale ; la marge cholédocienne et la marge rétro-péritonéale (marge pancréatique postérieure et lame rétro-portale). En cas de PC, les marges analysées étaient la marge distale et la marge pancréatique postérieure.

La réponse extemporanée sur la tranche de section pancréatique était considérée comme insuffisamment informative pour décider d'étendre la résection parenchymateuse (réponse de type : "présence de dysplasie"; "absence de carcinome invasif"), ou comme suffisamment informative (réponse précisant le niveau précis de dysplasie).

Le diagnostic d'un adénocarcinome canalaire « classique » associé était porté lorsqu'un intervalle non néoplasique le séparait de l'atteinte papillaire.

C. Données préopératoires

La sélection des variables cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques prédictives de lésions à haut risque a été basée sur les critères opératoires proposés par les « guidelines » et sur notre expérience.

Pour l'analyse statistique nous avons étudié l'association de ces mêmes variables à la présence d'une atteinte à haut risque et à la présence d'une atteinte invasive.

1. Données cliniques

Les symptômes considérés étaient :

- La douleur épigastrique d'origine pancréatique présumée
- La pancréatite aiguë
- L'ictère
- L'altération de l'état général
- L'apparition d'un diabète ou l'aggravation d'un diabète préexistant

2. Données d'imagerie

Basée sur les données de l'imagerie préopératoire, chaque tumeur était classée comme :

- **TIPMP du canal principal** lorsque la dilatation du canal principal était supérieure à 5 mm dans la tête, 4 mm dans le corps et 3 mm dans la queue
- **TIPMP des canaux secondaires** lorsque la dilatation kystique concernait exclusivement les canaux secondaires
- **TIPMP mixte** lorsque le canal principal et les canaux secondaires étaient concernés par les dilatations kystiques.

Nous avons mesuré pour chaque patient le diamètre du canal principal et des canaux secondaires. Une dilatation du canal principal supérieure à 10 mm et/ou des canaux secondaires supérieure à 30 mm était considérée comme évocatrice d'une atteinte à haut risque.

L'atteinte était considérée comme multifocale lorsque les dilatations canalaire concernaient plus d'un segment anatomique (tête, corps ou queue).

En présence de dilatations multiples des canaux secondaires ou d'une dilatation étendue du canal pancréatique principal, le diamètre retenu pour analyse était le diamètre maximal mesuré.

En présence d'une formation multi-kystique des canaux secondaires, le diamètre de la dilatation kystique considéré était celui de la formation multi-kystique.

Les nodules muraux et les végétations étaient définis comme des éléments intra-canalaire rattachés à la paroi du canal dilaté.

En IRM, les nodules se présentaient sous la forme d'éléments intra-canaux rehaussés après injection de produit de contraste. En EE, ils apparaissaient comme des éléments nodulaires, hypo-échogènes, hétérogènes, de diamètre supérieur à 5 mm.

Les végétations étaient définies en EE comme des structures linéaires.

La visualisation d'un flux vasculaire au sein de ces structures intra-canaux n'était pas nécessaire à leur diagnostic.

Un épaississement de la paroi canalaire était noté en EE lorsque l'épaisseur de la paroi était supérieure à 1 mm.

3. Marqueurs tumoraux

Nous avons étudiés 2 marqueurs tumoraux :

- Le dosage sérique du CA 19-9, considéré comme élevé si supérieur à 37 ng/ml
- Le dosage intra-kystique de l'ACE, obtenu par aspiration du liquide intra-kystique lors de l'EE. Il était considéré comme élevé si supérieur à 200 ng/ml.

D. Données post-opératoires

La morbi-mortalité peropératoire était celle survenant dans les 30 jours suivant le K opératoire. En ce qui concerne les complications post-opératoires, nous avons utilisé la classification de référence dite de Dindo-Clavien (**tableau 1**).

Tableau 1 : classification de Dindo-Clavien

| GRADE | DÉFINITION |
|-------|--|
| 1 | Pas de traitement ou traitement médical non spécifique (électrolytes, antalgiques, antiémétiques, antipyrétiques, diurétiques) |
| 2 | Traitement médical spécifique (antibiotiques, anticoagulants, transfusion, nutrition parentérale exclusive) |
| 3 | Traitement interventionnel (radiologique, endoscopique ou chirurgical) : 3 A : sans anesthésie générale 3 B : avec anesthésie générale |
| 4 | Complication menaçant le pronostic vital et nécessitant une prise en charge en réanimation ou soins intensifs |
| 5 | Décès |

La définition d'une fistule pancréatique était celle proposée par l'*International Study Group of Pancreatic Fistula* (55).

Les patients étaient revus en consultation postopératoire à 3 mois puis tous les 6 à 12 mois. Le suivi à long terme était clinique, biologique et morphologique. Le suivi morphologique reposait principalement sur une IRM annuelle.

E. Techniques chirurgicales

Dans notre service, nous réalisons toujours des pancréatectomies réglées par laparotomie avec lymphadénectomie régionale.

Le type de résection pancréatique est décidé en fonction de la localisation de l'atteinte pancréatique définie par le bilan d'imagerie préopératoire. Il est confirmé par la réalisation d'une échographie peropératoire.

Ainsi lorsque l'atteinte canalaire ne concerne que la tête du pancréas nous réalisons une DPC. Si elle est située à gauche de l'axe mésentérique nous réalisons une PC avec splénectomie.

En cas d'atteinte multifocale des canaux secondaires ou du canal principal, la résection pancréatique emporte la ou les zones les plus suspectes d'être le siège d'une atteinte à haut risque. En cas de dilatation du canal principal concernant la tête et le corps ou les 3 régions anatomiques du pancréas et en l'absence d'argument morphologique permettant d'identifier une zone plus à même d'être le siège d'une atteinte à haut risque, nous réalisons en première intention une DPC. En effet nous considérons toujours dans ce cas la possibilité d'une dilatation passive du canal principal en amont d'une atteinte néoplasique canalaire céphalique.

La décision d'étendre la pancréatectomie vers la gauche est alors fonction du résultat des examens extemporanés sur la tranche de section pancréatique. De plus il est plus facile d'étendre une DPC vers la gauche qu'une PC vers la droite. En effet lorsqu'on décide d'étendre une PC vers la droite l'artère gastroduodénale constitue une limite infranchissable, car son sacrifice revient à compromettre la vascularisation du bloc duodéno-pancréatique restant.

La décision de réaliser une DPT peut être prise en préopératoire sur la base des examens morphologiques préopératoires ou en peropératoire sur la base des résultats de l'analyse extemporanée des tranches de section pancréatique. Dans notre série la réalisation d'une DPT a été prise en peropératoire.

- Pour la DPC l'abord est soit une laparotomie médiane soit une laparotomie bi sous-costale limitée à gauche au muscle grand droit.

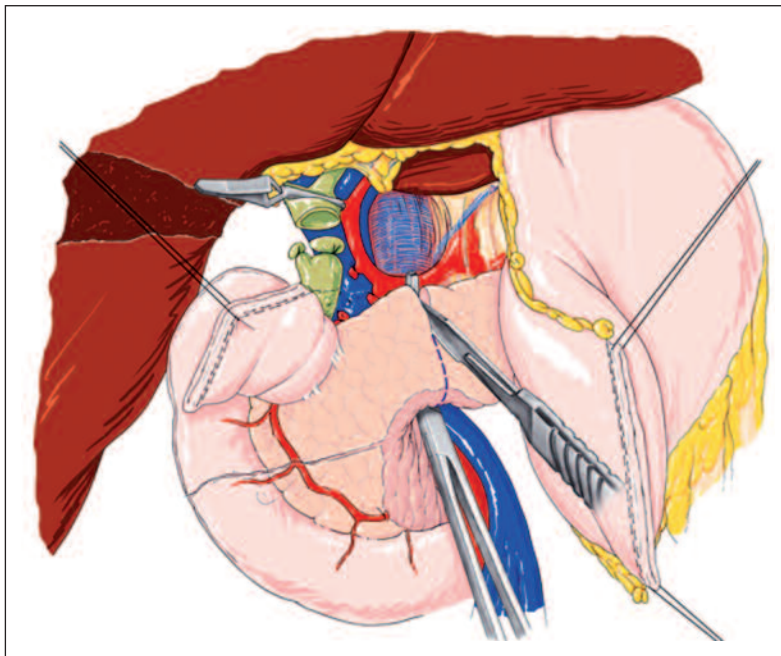
Les premiers temps opératoires consistent à s'assurer de l'absence de contre-indications évidentes à la résection pancréatique. Ainsi on réalise une exploration de l'ensemble de la cavité péritonéale pour éliminer la présence d'une carcinose péritonéale ou de métastases hépatiques. La recherche d'une extension métastatique péritonéale s'achève par le décollement colo-épiploïque qui expose l'arrière cavité des épiploons. On élimine ensuite la présence d'un envahissement métastatique ganglionnaire. Ainsi, la mobilisation du bloc duodéno-pancréatique jusqu'à l'artère mésentérique supérieure par manœuvre de Kocher permet un picking ganglionnaire de l'espace inter-aortico-cave sous rénal droit. De même la mise en évidence d'adénopathies macroscopiquement suspectes au niveau du pédicule hépatique et de l'artère hépatique commune impose la réalisation d'un examen extemporané. L'envahissement de ces relais ganglionnaires constitue une contre-indication à la résection pancréatique.

On se porte ensuite au niveau du pédicule hépatique pour la cholécystectomie et le curage hépatique propre. Ce temps opératoire expose l'origine de l'artère gastroduodénale que l'on lie à distance de son origine après épreuve de clampage. Ainsi est exposé le tronc porte au bord supérieur du pancréas isthmique.

Le passage rétro-isthmique est ensuite réalisé à la face antérieure de l'axe mésentérico-porte à l'aide d'un dissecteur mousse, de bas en haut. L'envahissement de l'axe veineux mésentérico-porte ne contre-indique pas la résection pancréatique mais impose la réalisation d'un geste de reconstruction vasculaire variable en fonction de sa localisation. En revanche, l'envahissement de l'artère mésentérique supérieure est une contre-indication formelle à la poursuite de la pancréatectomie. Elle doit être recherchée en peropératoire par la palpation qui permet d'apprécier les rapports de la tumeur avec l'artère mésentérique supérieure.

En cas de doute, nous préférons à la dissection "d'avant en arrière" une dissection "d'arrière en avant". Elle permet d'interrompre la résection envisagée en cas d'envahissement manifeste avant d'avoir réalisé la section pancréatique, « point de non-retour » de la procédure. En l'absence d'obstacle à l'exérèse pancréatique, la voie biliaire principale est sectionnée. Puis la section de l'isthme pancréatique est réalisée au bistouri froid ou au bistouri ultrasonique (**figure 17**).

Figure 17 - Section du pancréas au bistouri à lame froide



Puis nous réalisons la résection de la lame rétroportale en plusieurs plans, de bas en haut, en mettant à nu le bord droit de l'AMS (**figure 18 et 19**).

Figure 18 - Section de la lame rétro-portale

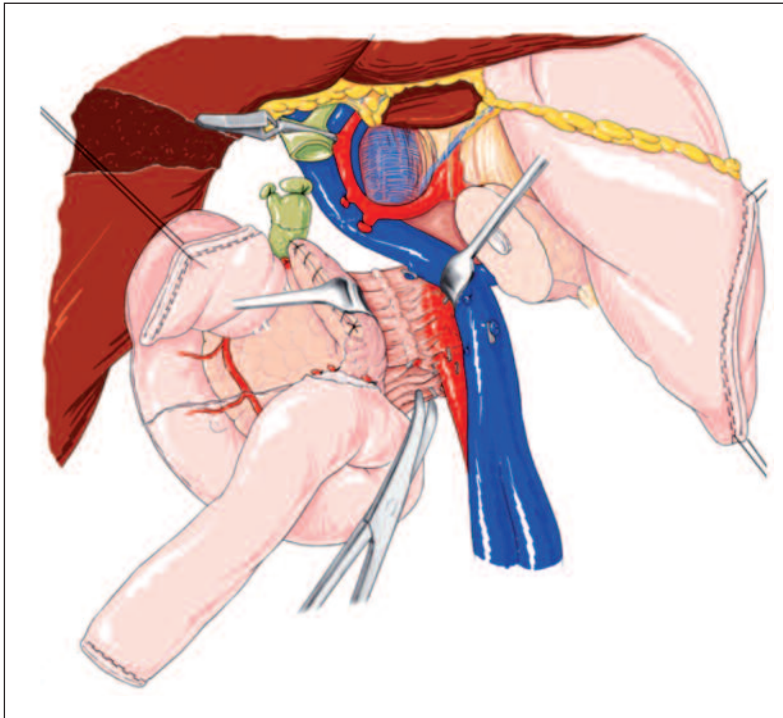
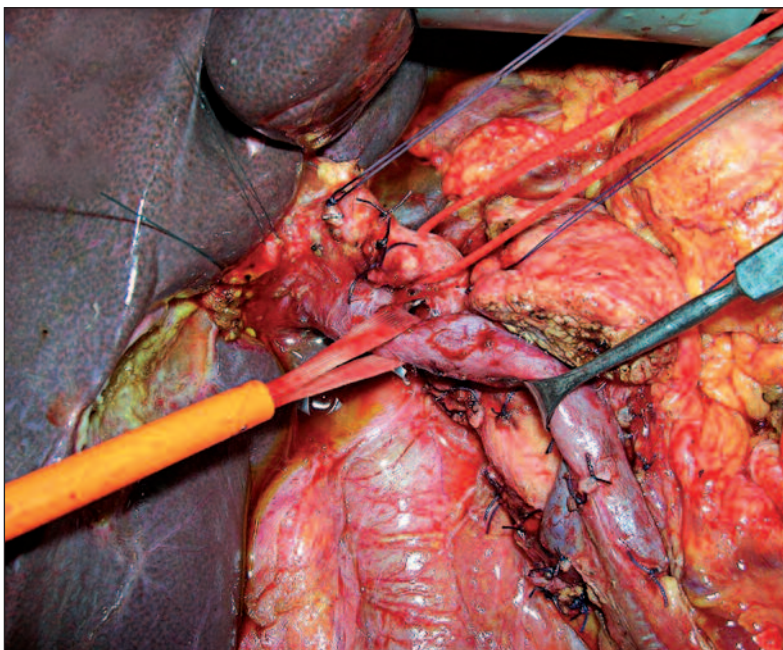
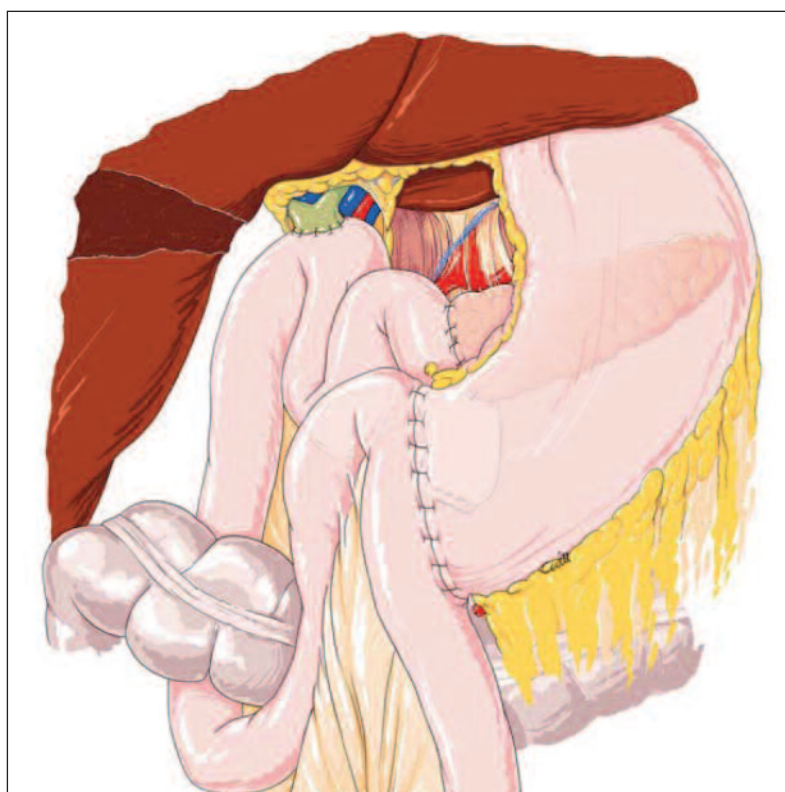


Figure 19 - Photo peropératoire après exérèse de la pièce de duodéno pancréatectomie céphalique. La lame rétro-portale a été sectionnée au bord droit de l'artère mésentérique supérieure



Nous réalisons toujours une DPC selon Whipple avec reconstruction selon Child (**figure 20**).

Figure 20 - Montage selon Child



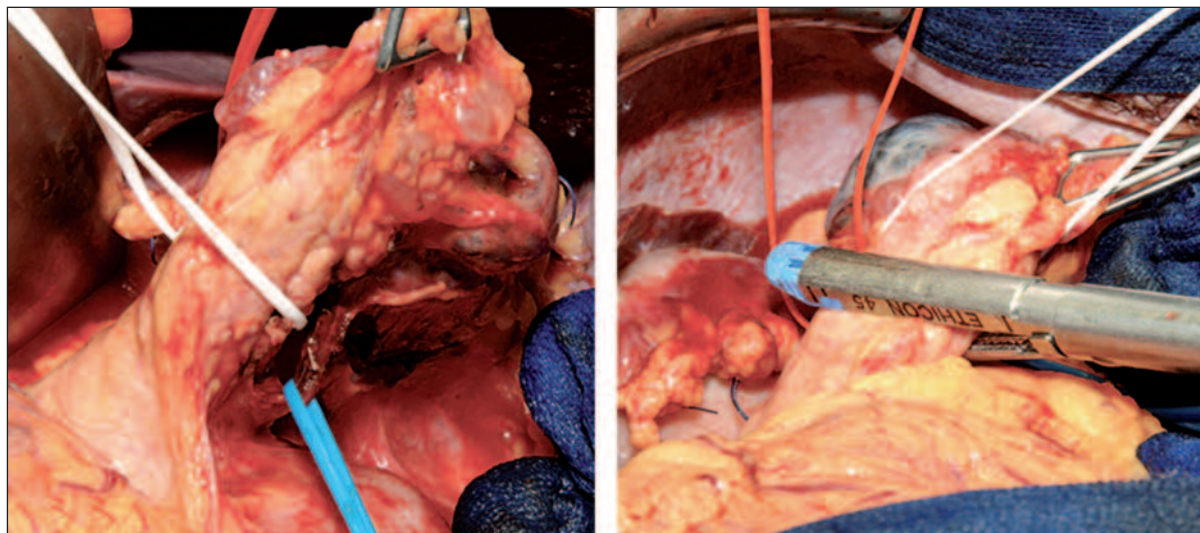
L'anastomose pancréatico-jéjunale est toujours termino-latérale avec ou sans cathétérisme du canal pancréatique principal. Les autres anastomoses sont réalisées selon les modalités habituelles (56). Pour le drainage, notre habitude est de placer un module drain-lame sous hépatique extériorisé à droite et un module drain-lame extériorisé à gauche.

- Pour la PC avec splénectomie, l'abord chirurgical est soit une laparotomie bi sous-costale limitée à droite au muscle grand droit, soit une laparotomie médiane sus-ombilicale étendue en sous-ombilicale.

Le temps initial d'exploration est identique. Nous préférons une dissection de la droite vers la gauche. D'une part elle semble plus logique au plan carcinologique car elle permet de mobiliser la tumeur après son exclusion vasculaire. D'autre part l'exclusion vasculaire première rend moins hémorragique le temps de dissection du mésogastre postérieur, surtout lorsqu'il existe une hypertension portale segmentaire. La dissection de la gauche vers la droite (centripète) avec mobilisation du bloc spléno-pancréatique avant la ligature des vaisseaux spléniques est préférée en cas d'inflammation péri-pancréatique importante (pancréatite chronique). En effet, elle permet un meilleur contrôle des vaisseaux spléniques. Dans les deux cas, artère et veine spléniques sont contrôlées séparément, l'artère splénique étant toujours sectionnée avant la veine pour limiter la congestion de la pièce opératoire. Elle est liée au mieux à 1 cm de son origine pour permettre en cas d'hémorragie active à ce niveau une ligature élective chirurgicale ou une embolisation sélective par voie endo-vasculaire. Nous réalisons systématiquement un curage de l'origine de

l'artère hépatique commune. Le pancréas est sectionné au bistouri froid ou à l'agrafeuse mécanique à distance de la zone atteinte (**figure 21**).

Figure 21 - Image per opératoire de la coupe pancréatique avec une pince agrafeuse linéaire dans le cas d'une PC



A - Après libération des attaches pancréatiques postérieures, les éléments vasculaires sont mis sur lac.

- Lac bleu : veine splénique
- Lac rouge : artère splénique

B - Section du pancréas corporel avec une pince agrafeuse linéaire

En cas de section au bistouri froid le canal pancréatique principal est fermé électivement avant la fermeture de la tranche pancréatique. L'application de colle biologique sur la tranche pancréatique n'est pas systématique. Pour le drainage, notre habitude est de placer un seul module drain-lame au contact de la tranche pancréatique et extériorisé dans le flanc gauche.

L'analyse extemporanée des tranches de section pancréatique n'est pas réalisée systématiquement. Lorsqu'elle n'est pas réalisée, les canaux paraissent toujours macroscopiquement sains.

F. Analyse statistique

L'analyse des résultats a été réalisée pour 28 patients atteints de TIPMP opérés consécutivement.

Une analyse univariée a porté sur l'ensemble des variables cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques préopératoires afin de déterminer les facteurs prédictifs d'une atteinte au moins en dysplasie de haut grade. Le modèle a été dans un premier temps ajusté sur un haut risque comprenant les TIPMP en DHG et les TIPMP invasives, puis sur les seules TIPMP invasives. L'analyse univariée a été réalisée par des tests de X2 lorsque les variables étaient qualitatives et par comparaison de moyennes par un test T de Student pour les variables quantitatives. Ce test nous a permis de rejeter l'hypothèse nulle pour un « p » jugé significatif si inférieur ou égal à 0,05.

Une analyse multivariée des facteurs ajustés sur le haut risque et sur la présence d'invasion a été réalisée par une régression logistique. Les variables introduites dans le modèle ont été sélectionnées en analyse univariée lorsque le « p » était inférieur à 0,1.

La réalisation de courbes de survie globale et de survie sans récurrence a été effectuée selon Kaplan-Meier. Pour la survie globale, la date de point a été fixée au 30/06/2013. Les comparaisons de survie au sein des strates ou groupes de survie analysés ont été faites grâce au test du log rank.

La mesure de la validité intrinsèque de certaines variables cliniques, biologiques et radiologiques a été évaluée par le calcul de la spécificité et de la sensibilité.

La sensibilité était calculée par le rapport des malades avec un test positif (vrais positifs (VP)) sur l'ensemble des malades. Elle reflète la probabilité d'avoir un test positif lorsque la maladie est présente.

La spécificité était calculée par le rapport des non malades avec test négatif (vrais négatifs (VN)) sur l'ensemble des non malades. Elle reflète la probabilité d'avoir un test négatif lorsque la maladie n'est pas présente.

Une bonne sensibilité limite le nombre de faux négatifs parmi les malades. Une bonne spécificité limite le nombre de faux positifs parmi les non malades.

IV. Résultats

A. Données cliniques, radiologiques, opératoires et post-opératoires immédiates (tableau 2)

L'âge médian des patients au K opératoire était de 71,1 ans et le sexe ratio était de 1,56 (17 hommes et 11 femmes). Le score ASA était égal à 2 pour 90 % des patients (25 / 28). Soixante dix huit pour cent des patients (22 / 28) présentaient des symptômes. Les symptômes les plus fréquents étaient la douleur abdominale (65 %) et la pancréatite aiguë (36 %).

Une IRM était réalisée chez 68 % (19 / 28) des patients.

Une EE était réalisée chez 93 % (26 / 28) des patients.

Le bilan d'imagerie préopératoire classait 4 patients (14 %) en TIPMP du canal principal, 20 patients (71 %) en TIPMP mixte et 4 patients (14 %) en TIPMP des canaux secondaires.

La DPC selon Whipple avec reconstruction selon Child était la procédure chirurgicale la plus souvent réalisée (n = 20 patients, 71 %). Pour la seule DPT réalisée, l'indication a été posée en peropératoire sur la base des résultats de 2 examens extemporanés (une recoupe) montrant des lésions de DHG.

La médiane d'hospitalisation était de 17 jours.

La morbidité était de 40 % avec 4 patients ayant présenté des complications post-opératoires Dindo-Clavien 3 ou 4. Une fistule pancréatique était présente chez 25 % des patients.

Il n'y a pas eu de mortalité post-opératoire immédiate.

Cf. **tableau 2** : données cliniques, radiologiques, opératoires et post opératoires immédiates

Tableau 2 - Données cliniques, radiologiques, opératoires et post opératoires immédiates

| | Valeur ou N | Pourcentage |
|--|--------------------|-------------|
| Âge (médiane [écart]) | 71,1 [46,6 - 76,4] | |
| Sexe (M : F) | 17 : 11 | |
| ASA (1 : 2 : 3) | 1 : 25 : 2 | |
| Symptômes | 22 | 78,6 % |
| AEG | 6 | 21,4 % |
| Ictère | 6 | 21,4 % |
| Douleur | 18 | 64,3 % |
| Pancréatite | 10 | 35,7 % |
| Diabète (apparition ou aggravation) | 3 | 10,7 % |
| Type morphologique | | |
| Canal principal | 4 | 14 % |
| Mixte | 20 | 71 % |
| Canaux secondaires | 4 | 14 % |
| Durée d'hospitalisation en jours (médiane [écart]) | 17 [10 - 47] | |
| Type de résection pancréatique | | |
| DPC | 20 | 71,4 % |
| SPG | 7 | 25 % |
| DPT | 1 | 3,6 % |
| Morbidité | 11 | 39,3 % |
| ≥ Dindo Clavien 3 | 4 | 14,3 % |
| Fistule pancréatique | 7 | 25 % |
| Mortalité à 30 jours | 0 | 0 % |
| Suivi en mois (médiane) | 36,1 [4,26 - 107] | |

B. Aspects anatomopathologiques (tableau 3)

Une atteinte à haut risque était retrouvée chez 79 % (22 / 28) des patients.

Les types histologiques les plus fréquents étaient les types bilio-pancréatiques (n = 22, 79 %) et gastriques (n = 20, 71 %). La présence de cellules claires était observée sur 3 pièces opératoires. Les types bilio-pancréatiques et gastriques étaient retrouvés conjointement sur 16 pièces opératoires. Les types oncocytaires et à cellules claires étaient toujours associés à la présence d'un carcinome invasif.

L'analyse histologique confirmait le type morphologique établi en préopératoire chez 86 % (24 / 28) des patients. Ainsi, un patient « étiqueté » en préopératoire comme présentant une TIPMP des canaux secondaires isolée présentait une atteinte non attendue du canal principal sur l'analyse définitive. De même, pour trois patients « étiquetés » comme présentant une TIPMP mixte, l'analyse de la pièce opératoire n'objectivait qu'une atteinte des canaux secondaires. Ces 3 patients présentaient donc une dilatation passive exclusive du canal principal. Pour ces patients le bilan morphologique préopératoire retrouvait pourtant une dilatation manifeste du canal principal (mesurée à 7 mm pour 2 patients et à 9 mm pour le troisième).

S'agissant de la tranche de section pancréatique, elle était pathologique chez 25 % des patients (7 / 28). Sur 6 tranches on observait une DBG et sur une tranche une DHG. Pour 6 patients la dysplasie était observée au sein de l'épithélium du canal pancréatique principal (5 patients avec une DBG et un patient avec une DHG). Pour 3 des 7 patients présentant une marge atteinte, l'analyse extemporanée de la tranche pancréatique n'avait pas été réalisée, en particulier pour le patient avec une tranche pancréatique en DHG.

Pour 12 patients la tranche pancréatique finale (recoupe y compris) n'a pas fait l'objet d'une analyse extemporanée.

Concernant l'analyse extemporanée, 23 tranches pancréatiques ont été étudiées chez 18 patients. Le résultat de ces analyses était insuffisamment précis dans 12 cas. L'analyse extemporanée n'était donc exploitable, pour orienter la décision d'une recoupe chirurgicale, que dans 48 % des cas.

Un résultat d'analyse extemporanée de la tranche insuffisamment précis était significativement associé à l'utilisation d'un bistouri ultrasonique pour la section pancréatique ($p=0,001$). Lorsque le résultat était suffisamment précis, la fiabilité de l'analyse extemporanée était de 90 % (10 / 11). En effet chez un patient on observait un désaccord entre le résultat de l'analyse extemporanée et l'analyse définitive, avec pour ce cas une sous-évaluation du degré de dysplasie par l'analyse extemporanée (tranche saine pour l'analyse extemporanée vs DBG au définitif).

Au total la précision de l'analyse extemporanée d'une tranche de section pancréatique n'était que de 57 % (12 résultats insuffisamment précis et un résultat erroné sur 23 résultats rendus).

Une atteinte métastatique des adénopathies régionales était retrouvée chez 11 % des patients (n = 3).

Un adénocarcinome (ADK) canalaire « classique » associé était retrouvé chez un seul patient.

Tableau 3 - Résultats anatomopathologiques en fonction du type morphologique établi en préopératoire

| | Types morphologiques préopératoires | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------|--------|
| | Canal principal (n = 4) | Canaux secondaires (n = 4) | Mixte (n = 20) | Total | % |
| Diagnostic histologique définitif | | | | | |
| DBG | 0 | 0 | 3 | 3 | 10,7 % |
| DI | 1 | 0 | 2 | 3 | 10,7 % |
| DHG | 1 | 1 | 10 | 12 | 42,9 % |
| Invasif | 2 | 3 | 5 | 10 | 35,7 % |
| Type histologique | | | | | |
| Intestinal | 2 | 1 | 6 | 9 | 32,1 % |
| Bilio-pancréatique | 2 | 3 | 17 | 22 | 78,6 % |
| Gastrique | 2 | 2 | 16 | 20 | 71,4 % |
| Oncocytaire | 0 | 1 | 0 | 1 | 3,6 % |
| Cellules claires | 0 | 1 | 2 | 3 | 10,7 % |
| Atteinte du canal principal | 4 | 1 | 17 | 22 | 78,5 % |
| Atteinte des canaux secondaires | 0 | 4 | 20 | 24 | 85,7 % |
| Tranche pancréatique atteinte | 1 (en DBG) | 1 (en DHG) | 5 (en DBG) | 7 | 25 % |
| Ganglions métastatiques | 0 | 2 | 1 | 3 | 10,7 % |
| ADK canalaire « classique » associé | 0 | 1 | 0 | 1 | 3,6 % |

C. Facteurs prédictifs de la présence d'une lésion à haut risque ou d'une lésion invasive

1. Analyse univariée

- **Premièrement**, nous avons étudié les facteurs prédictifs reconnus par les « guidelines » comme associés à la présence d'une atteinte à haut risque histologique (**tableaux 4 et 5**).

Concernant les symptômes, ils étaient significativement associés à la présence d'une lésion à haut risque histologique ($p = 0,05$) et à la présence d'une atteinte invasive ($p = 0,003$).

Pour prédire la présence d'une atteinte à haut risque histologique, aucun des symptômes pris isolément n'était significativement retrouvé. Cependant l'apparition d'un ictère, d'une altération de l'état général ou d'une altération de la fonction endocrine pancréatique (apparition d'un diabète ou aggravation d'un diabète préexistant) n'était jamais retrouvée chez les patients avec une atteinte à bas risque (spécificité à 100 % pour ces 3 facteurs).

La présence d'un ictère ou d'une altération de l'état général était significativement associée à la présence d'une lésion invasive ($p = 0,002$ et $p = 0,006$ respectivement).

La présence d'éléments tissulaires intra-canalaires était significativement associée à la présence d'une atteinte à haut risque ($p = 0,02$) avec une spécificité de 100 %.

Pour les autres facteurs, aucun n'était significativement associé à la présence d'une atteinte à haut risque.

On note que parmi les 13 patients avec un épaississement des parois canalaire 2 présentaient une TIPMP à bas risque. Pour ces 2 cas l'analyse histologique de la pièce opératoire retrouvait une fibrose péri-canaire d'origine inflammatoire qui expliquait l'aspect morphologique préopératoire. La sensibilité de ce facteur, reconnu comme critère opératoire par les « guidelines » de 2012 n'était que de 59,1 % et sa spécificité de 66,7 % dans notre série pour prédire la présence d'une atteinte à haut risque.

Tableau 4 - Facteurs

préopératoires reconnus par les « guidelines » comme prédictifs d'une TIPMP à haut risque histologique sur la pièce de résection pancréatique

| | TIPMP à bas risque n = 6 | TIPMP à haut risque n = 22 | <i>p</i> | Sensibilité | Spécificité |
|---|-----------------------------|-------------------------------|----------|-------------|-------------|
| | n | n | | | |
| Symptômes | 3 | 19 | 0,05 | 86,3 % | 50 % |
| AEG | 0 | 6 | 0,14 | 27,3 % | 100 % |
| Ictère | 0 | 6 | 0,15 | 27,3 % | 100 % |
| Douleur | 3 | 15 | 0,41 | 68,2 % | 50 % |
| Pancréatite | 2 | 8 | 0,89 | 63,6 % | 66,7 % |
| Altération de la fonction endocrine | 0 | 3 | 0,34 | 13,6 % | 100 % |
| Dilatation du canal principal | 6 | 18 | 0,26 | 81,8 % | 0 % |
| Diamètre des canaux secondaires ≥ 30 mm | 3 | 12 | 1 | 54,5 % | 50 % |
| Diamètre du canal principal ≥ 10 mm | 2 | 7 | 1 | 31,8 % | 66,7 % |
| Nodule / végétation | 0 | 8 | 0,02 | 63,6 % | 100 % |
| Épaississement de la paroi du canal principal ou des kystes | 2 | 13 | 0,76 | 59,1 % | 66,7 % |

Tableau 5 - Facteurs

préopératoires reconnus par les « guidelines » comme prédictifs d'une TIPMP invasive sur la pièce de résection pancréatique

| | TIPMP non invasive n = 18 | TIPMP invasive n = 10 | <i>p</i> | Sensibilité | Spécificité |
|---|------------------------------|--------------------------|----------|-------------|-------------|
| | n | n | | | |
| Symptômes | 12 | 10 | 0,03 | 100 % | 33,3 % |
| AEG | 1 | 5 | 0,006 | 50 % | 94,4 % |
| Ictère | 0 | 6 | 0,0002 | 60 % | 100 % |
| Douleur | 11 | 7 | 0,64 | 70 % | 38,9 % |
| Pancréatite | 7 | 3 | 0,64 | 30 % | 61,1 % |
| Altération de la fonction endocrine | 2 | 1 | 0,92 | 10 % | 88,9 % |
| Dilatation du canal principal | 11 | 7 | 0,08 | 70 % | 5,6 % |
| Diamètre des canaux secondaires ≥ 30 mm | 8 | 7 | 0,37 | 70 % | 55 % |
| Diamètre du canal principal ≥ 10 mm | 6 | 3 | 1 | 30 % | 66,7 % |
| Nodule / végétation | 4 | 4 | 0,24 | 70 % | 38,9 % |
| Épaississement de la paroi du canal principal ou des kystes | 10 | 5 | 0,66 | 50 % | 50 % |

- **Deuxièmement**, nous avons étudié d'autres facteurs susceptibles d'être associés à la présence d'une atteinte à haut risque histologique ou d'une atteinte invasive (tableaux 6 et 7).

Aucun de ces facteurs n'était significativement associé à la présence d'une lésion à haut risque. Seule la présence d'un taux sérique de Ca19-9 supérieur à 37 ng/ml était à la limite de la significativité pour prédire la présence d'une lésion invasive ($p = 0,07$). Par ailleurs la spécificité de ce facteur était de 100 % pour le diagnostic d'une atteinte à haut risque.

Tableau 6 - Facteurs préopératoires susceptibles d'être prédictifs d'une atteinte à haut risque sur la pièce de résection pancréatique

| | TIPMP à bas risque n = 6 | TIPMP à haut risque n = 22 | <i>p</i> | Sensibilité | Spécificité |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|----------|-------------|-------------|
| | n | n | | | |
| Âge (médiane) | 68,3 | 70,9 | 0,69 | | |
| Sexe (M : F) | 2 : 4 | 15 : 7 | 0,28 | | |
| Ca 19-9 sérique élevé ≥ 37 ng/ml | 0 | 6 | 1 | 42,9 % | 100 |
| Localisation de l'atteinte | | | | | |
| Tête | 4 | 19 | 0,61 | 86,4 % | 33,3 % |
| Corps | 5 | 13 | 0,54 | 59,1 % | 16,7 % |
| Queue | 4 | 12 | 0,95 | 54,5 % | 33,3 % |
| Atteinte multifocale | 4 | 10 | 0,65 | 45,5 % | 33,3 % |
| Atteinte multifocale du canal principal | 4 | 9 | 0,5 | 40,9 % | 33,3 % |
| Atteinte multifocale des canaux secondaires | 3 | 2 | 0,09 | 9,1 % | 50 % |

Tableau 7 - Facteurs préopératoires susceptibles d'être prédictifs d'une atteinte à haut risque sur la pièce de résection pancréatique

| | TIPMP non invasive n = 18 | TIPMP invasive n = 10 | p | Sensibilité | Spécificité |
|---|------------------------------|--------------------------|------|-------------|-------------|
| | n | n | | | |
| Âge (médiane) | 67,7 | 65,5 | 0,55 | | |
| Sexe (M : F) | 10 : 8 | 7 : 3 | 0,73 | | |
| Ca 19-9 sérique élevé ≥ 37 ng/ml | 1 | 5 | 0,07 | 71,4 % | 87,5 |
| Localisation de l'atteinte | | | | | |
| Tête | 15 | 8 | 1 | 80 % | 16,7 % |
| Corps | 14 | 4 | 0,11 | 40 % | 22,2 % |
| Queue | | 4 | 0,24 | 40 % | 30 % |
| Atteinte multifocale | 12 | 3 | 0,24 | 30 % | 38,9 % |
| Atteinte multifocale du canal principal | 11 | 2 | 0,09 | 20 % | 38,9 % |
| Atteinte multifocale des canaux secondaires | 4 | 1 | 0,76 | 10 % | 77,8 % |

Une aspiration à l'aiguille du contenu intra-kystique a été tentée chez 54 % des patients (n = 15). Du liquide n'a pu être recueilli que chez 9 patients du fait d'une viscosité trop importante du contenu intra-kystique.

Le résultat de l'analyse microscopique était « non contributif » dans 45 % des cas (4 / 9), « atypique » dans 45 % des cas (4 / 9) et « positif » dans 10 % des cas (1 / 9) (présence de cellules carcinomateuses). Au total, pour prédire le risque d'une atteinte à haut risque, la présence d'atypies et/ou de cellules carcinomateuses avait une sensibilité de 57 % et une spécificité de 50 %.

Concernant le dosage de l'ACE intra-kystique, la sensibilité était de 60 % et la spécificité de 67 %.

2. Analyse multivariée

Seuls les éléments tissulaires intra-canalaires étaient significativement associés à la présence d'une lésion à haut risque histologique (Odds ratio = 2,37 ; IC 95 % 0,36 - 0,51 ; $p = 0,026$). Pour prédire la présence d'une atteinte invasive, seul l'ictère était retrouvé (Odds ratio = 3,26 ; IC 95 % 0,65 - 0,85 ; $p = 0,003$).

D. Application des « guidelines » de 2006 et de 2012 à notre série

Au moins un critère opératoire proposé par les « guidelines » de 2006 était retrouvé chez 96 % des patients (n = 27).

Le seul patient que nous avons opéré « hors guidelines » de 2006 présentait une TIPMP du canal principal avec une faible dilatation du canal principal (5,1 mm dans le corps). L'indication opératoire avait été retenue compte tenu de l'âge du patient (52 ans au diagnostic), de l'atteinte du canal principal, d'une symptomatologie douloureuse invalidante et en sus de la présence d'un argument morphologique pour une dégénérescence du canal principal (épaississement de la paroi du canal principal). Ce patient présentait sur l'analyse histologique de la pièce opératoire une lésion à bas risque. L'épaississement de la paroi du canal principal était expliqué par la présence d'une fibrose péri-canaulaire importante.

Considérant les « guidelines » de 2012, 86 % des patients (n = 24) présentaient au moins un critère opératoire proposé. Parmi les 4 patients opérés « hors guidelines », 2 présentaient sur l'analyse de la pièce opératoire une lésion à haut risque (un patient avec une TIPMP en DHG et l'autre avec une TIPMP invasive).

Au total, appliquées à notre série les « guidelines » de 2006 avaient une sensibilité de 100 % et une spécificité de 16,7 % (**figure 22**) pour le diagnostic de TIPMP à haut risque. Pour les « guidelines » de 2012, la sensibilité était de 91 % et la spécificité de 33 % (**figure 23**).

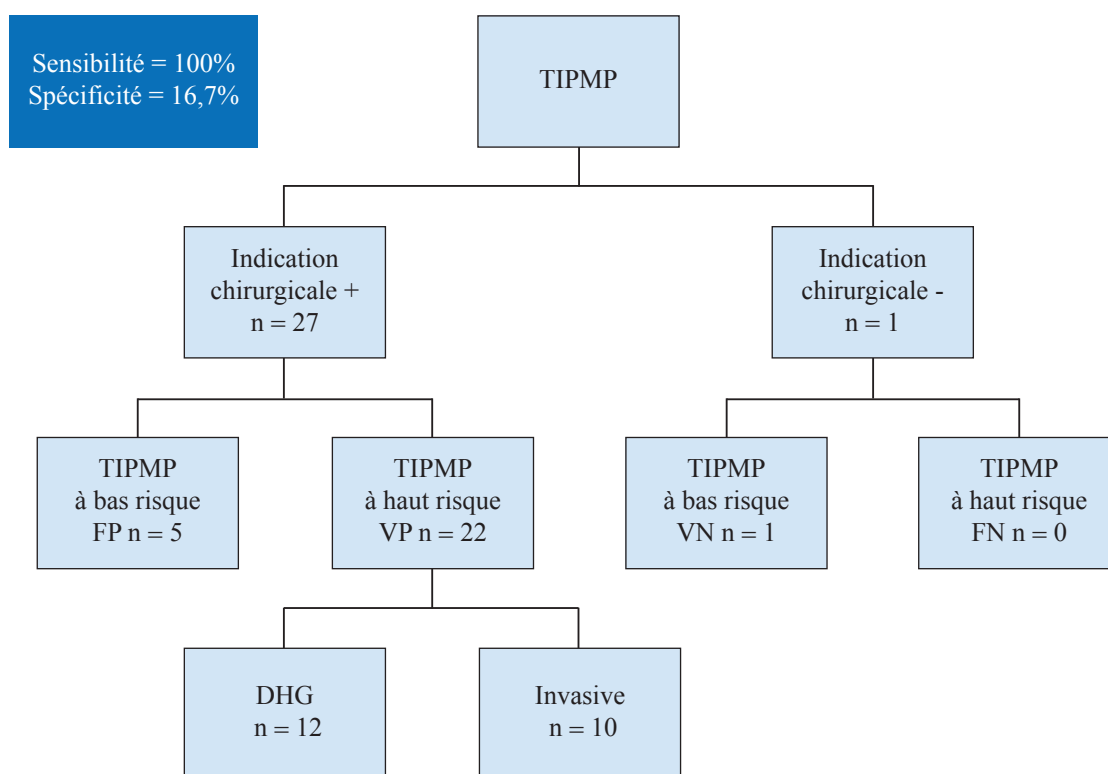


Figure 22 - Précision des « guidelines » pour le diagnostic de TIPMP à haut risque

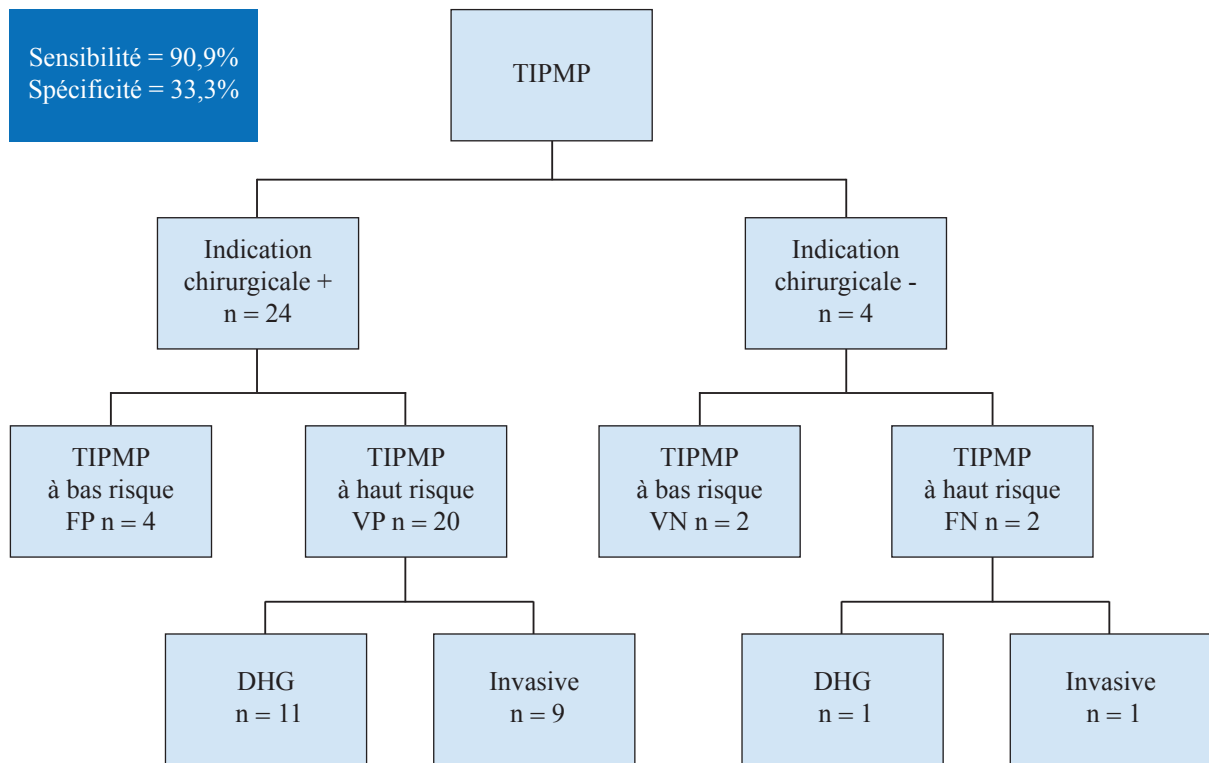


Figure 23 - Précision des « guidelines » de 2012 pour le diagnostic de TIPMP à haut risque

E. Création de nouveaux algorithmes de prise en charge et application de ces algorithmes à notre série

Pour leur création nous avons envisagé 2 options :

- **La première option** était de considérer uniquement les 2 facteurs prédictifs que nous avons trouvés significativement associés à la présence d'une lésion au moins en DHG sur la pièce de résection (présence de symptôme et/ou d'un élément tissulaire intra-canalair). Ainsi a été défini l' « algorithme I ».
- **La deuxième option** était d'ajouter à ces 2 facteurs l'atteinte du canal principal que nous considérons comme un facteur associé au risque de voir apparaître au cours de l'évolution une lésion à haut risque. En effet, l'étude de Levy et coll. retrouvait pour les formes avec une atteinte du canal principal un risque de développer une atteinte de haut grade nettement supérieur à celui des formes avec atteinte isolée des canaux secondaires (63 % vs 15 % à 5 ans ; $p < 0,001$) (8). Ainsi a été défini l' « algorithme II ».

Considérant l'algorithme de prise en charge I, 82 % des patients ($n = 23$) présentaient au moins un critère opératoire proposé. Parmi les 5 patients opérés « hors algorithme I », 2 présentaient sur l'analyse de la pièce opératoire une lésion à haut risque histologique de type DHG.

Considérant l'algorithme de prise en charge II, 93 % des patients ($n = 26$) présentaient au moins un critère opératoire proposé. Les 2 patients opérés « hors algorithme II » présentaient sur l'analyse de la pièce opératoire une lésion à bas risque histologique.

Au total, appliquées à notre série l'algorithme I a une sensibilité de 91 % et une spécificité de 33 % pour prédire la présence d'une atteinte au moins en DHG. Pour l'algorithme II la sensibilité est de 100 % et la spécificité de 33 %.

Au total, la précision des 2 algorithmes de prise en charge pour le diagnostic de TIPMP à haut risque est représenté dans les figures 24 et 25.

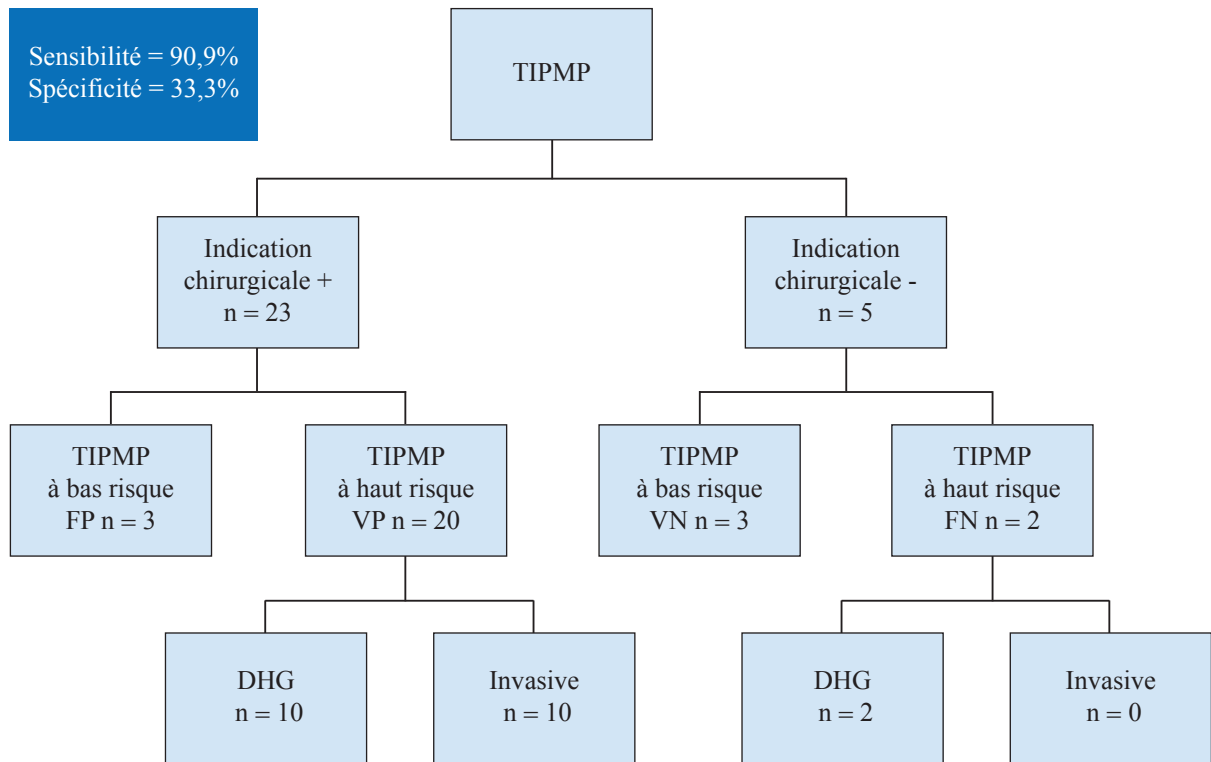


Figure 24 - Précision de l’algorithme I pour le diagnostic de TIPMP à haut risque

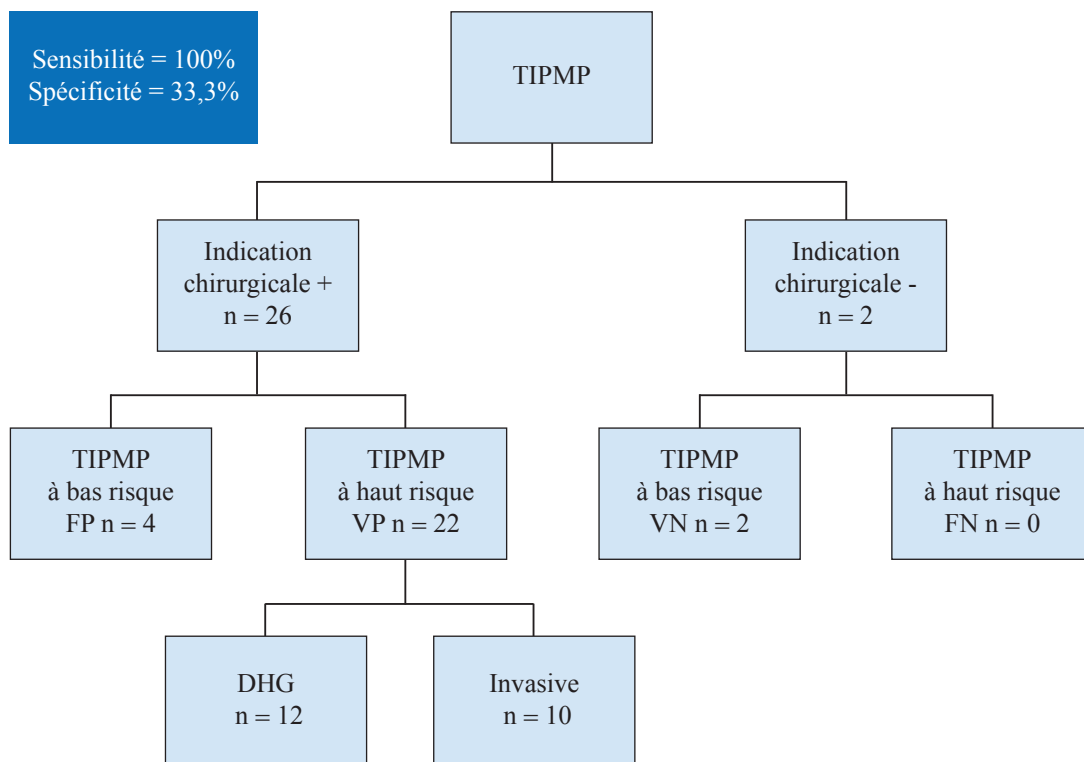


Figure 25 - Précision de l’algorithme II pour le diagnostic de TIPMP à haut risque

F. Données de suivi

La médiane de suivi était de 36,1 mois.

1. Survie globale

Dans notre série, 5 patients sont décédés. Pour 4 patients, le décès était lié à une récurrence métastatique de la maladie. Tous les patients décédés avaient une atteinte invasive.

La survie actuarielle pour l'ensemble des patients à 6 ans est de 68 % (**figure 26**).

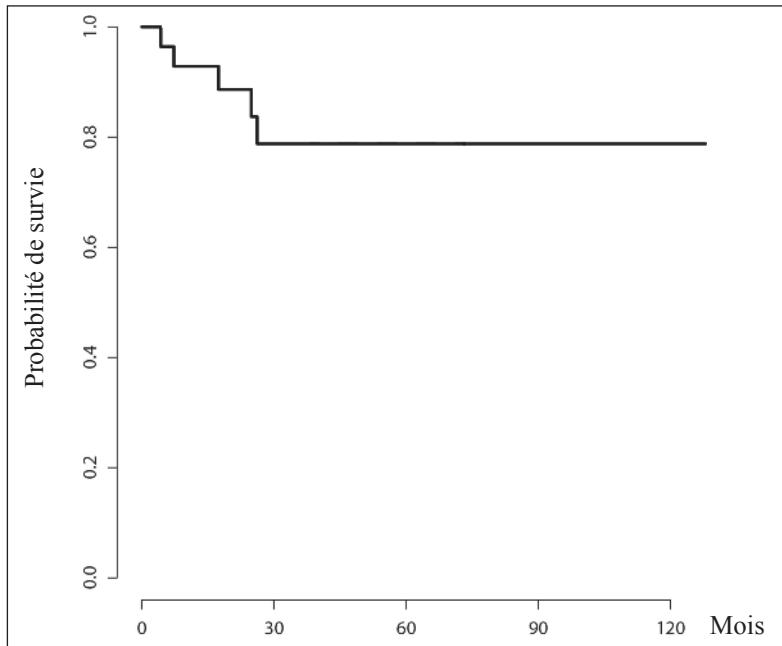


Figure 26 - Survie globale après résection

Le taux de survie à 5 ans était de 100 % pour les patients avec une lésion à bas risque histologique et de 71 % pour les patients avec une lésion à haut risque histologique ($p = 0,178$). La médiane de survie n'était pas atteinte pour ces 2 groupes (**figure 27**).

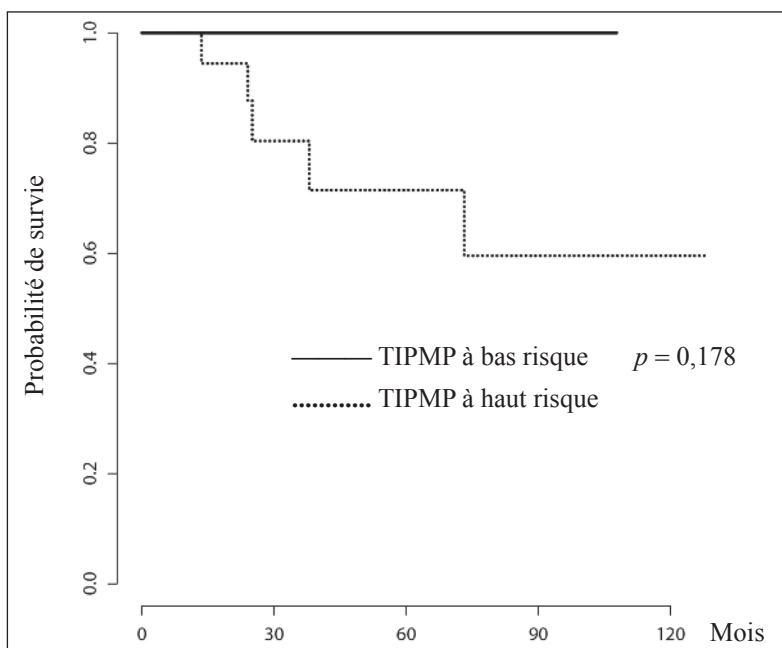


Figure 27 - Survie globale après résection en fonction du risque histologique

Pour les patients avec une lésion invasive le taux de survie à 5 ans était de 54 % et la médiane de survie de 73,2 mois (**figure 28**).

Pour le sous-groupe des patients avec une lésion invasive associée à un envahissement ganglionnaire la médiane de survie était de 24,1 mois. Il existait une différence significative entre les taux de survie des patients en fonction de la présence d'un envahissement ganglionnaire ($p < 0,001$) (**figure 29**).

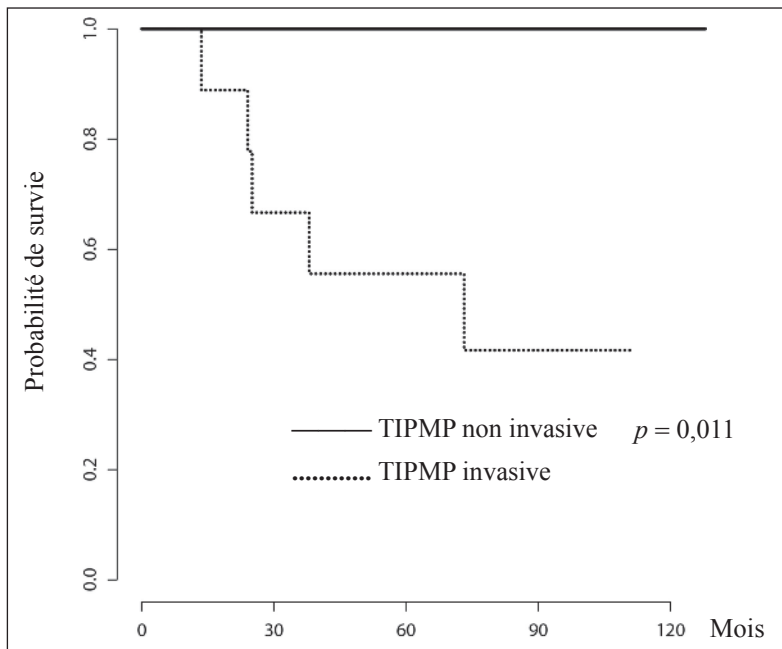


Figure 28 - Survie globale après résection en fonction de la présence d'une invasion

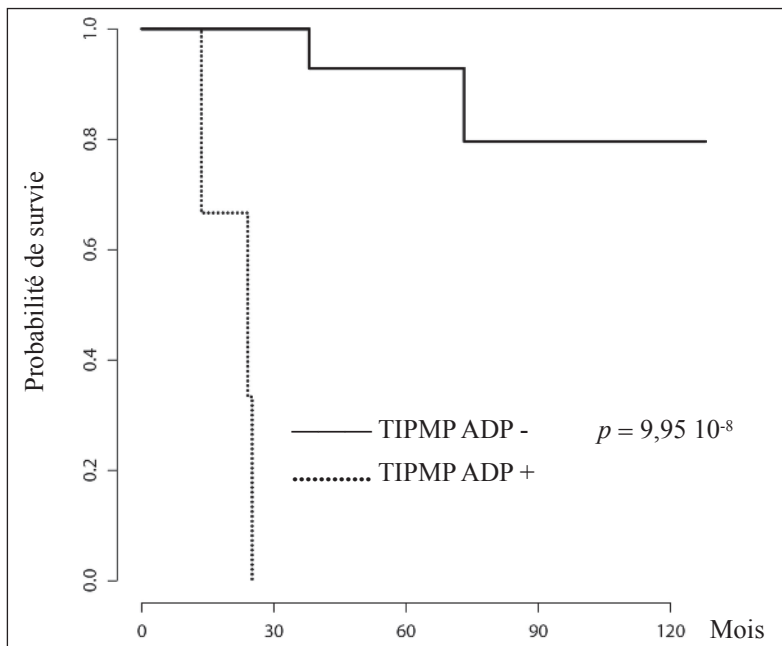


Figure 29 - Survie globale après résection en fonction de la présence d'un envahissement ganglionnaire

2. Survie sans récurrence

Une récurrence était diagnostiquée chez 4 patients. Elle était toujours métastatique. On retrouvait une association à la limite de la significativité entre récurrence et présence d'une lésion invasive sur la pièce de résection pancréatique ($p=0.06$) (**figure 30**).

Parmi les 6 patients qui avaient une marge atteinte par de la DBG, aucun n'a présenté de progression sur la tranche ou de récurrence locale ou à distance avec une médiane de suivi pour ce groupe de 18,5 mois (écart 9,13 mois – 80,3 mois).

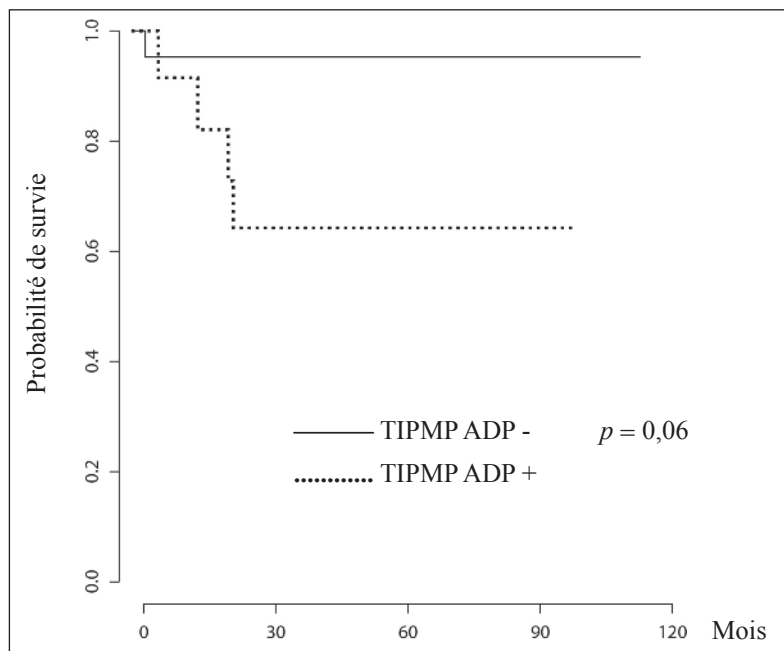


Figure 30 - Survie sans récurrence après résection en fonction de la présence d'une invasion

V. Discussion

La confrontation des éléments du bilan préopératoire aux résultats de l'analyse des pièces de résection pancréatique nous a permis d'identifier 2 facteurs prédictifs d'atteinte à haut risque histologique : la présence d'éléments tissulaires intra-canalaire et la présence de symptômes liés à l'atteinte pancréatique.

Cette étude nous a également permis d'identifier les défauts de notre prise en charge au plan chirurgical. Tout d'abord, l'analyse extemporanée des tranches de section pancréatique doit être systématique car elle peut guider la décision d'une recoupe chirurgicale. Par ailleurs, nous avons mis en évidence une association statistiquement significative entre l'utilisation d'un bistouri ultrasonique, fréquemment utilisé pour la coupe pancréatique, et une moins bonne précision du résultat de l'analyse extemporanée rendu ($p = 0,001$).

Notre étude est originale car elle est évaluée et confrontée simultanément la précision des « guidelines » de 2006 et de 2012 pour le diagnostic d'une atteinte à haut risque. Ainsi nous avons montré que les « guidelines » de 2006 étaient très sensibles (100%) mais très peu spécifiques (17 %). Cela signifie qu'en les respectant, on sur-traite de nombreux patients mais tous les patients avec une atteinte à haut risque sont opérés. D'un autre côté, les « guidelines » de 2012 paraissent moins sensibles (91 %) mais plus spécifiques (33 %).

Notre étude est originale car elle évalue et confronte simultanément la performance des « guidelines » de 2006 et de 2012 en tant qu'outil pour décider d'une prise en charge chirurgicale ou d'une surveillance des patients. Ainsi nous avons montré que les « guidelines » de 2006 étaient très sensibles (100%) mais très peu spécifiques (16,9 %). Cela signifie qu'en les respectant, on sur-traite de nombreux patients mais tous les patients avec une atteinte à haut risque sont opérés. D'un autre côté, les « guidelines » de 2012 paraissent moins sensibles (90,9 %) mais plus spécifiques (33,3 %).

Confronté aux « lacunes » des « guidelines » pour le choix de la meilleure prise en charge des patients nous avons élaboré 2 nouveaux algorithmes. La précision de ces algorithmes pour le diagnostic d'une atteinte à haut risque a été évaluée en les appliquant à notre série chirurgicale.

A. Facteurs prédictifs de lésion à haut risque histologique

Dans les séries de plus de 50 patients, de nombreuses données du bilan préopératoire sont habituellement retrouvées comme prédictives de la présence d'une lésion à haut risque histologique.

- **Pour les données anamnétiques**, les données de la littérature sont unicistes puisque la présence d'au moins un symptôme lié à l'atteinte pancréatique est presque toujours retrouvée comme significativement associée à une atteinte à haut risque histologique. A notre connaissance une seule étude ne retrouve pas d'association entre symptôme et atteinte à haut risque (41).

Notre travail confirme ces données puisque la présence d'au moins un symptôme est associée de manière significative à la présence d'une lésion à haut risque ($p = 0,05$) et à la présence d'une lésion invasive ($p = 0,03$) sur la pièce de résection pancréatique.

Cependant, on retrouve dans la littérature une grande hétérogénéité quant aux symptômes considérés comme associés à la présence d'une lésion à haut risque (15) (31) (57). L'enjeu serait donc de déterminer si certains symptômes spécifiques de la maladie doivent davantage alerter le clinicien et conduire à une prise en charge chirurgicale.

Dans notre étude, nous avons tenté de répondre à cette problématique en étudiant distinctement l'association de chaque symptôme à la présence d'une atteinte à haut risque et d'une atteinte invasive. Aucune autre étude n'a réalisé à ce jour une telle approche.

Ainsi nous concluons que si aucun symptôme pris isolément n'est significativement associé à la présence d'une atteinte à haut risque, l'ictère ou l'altération de l'état général doivent faire évoquer une atteinte invasive.

De manière intéressante, la fonction pancréatique endocrine n'est jamais altérée en présence d'une atteinte à bas risque histologique. Nous considérons que la présence de ce signe témoigne d'une longue évolution de la maladie. Ainsi, dans le cas d'une atteinte du canal principal (TIPMP mixte ou du canal principal) qui évolue plus rapidement vers la dysplasie de haut grade (8), la présence isolée de ce symptôme doit faire proposer une sanction chirurgicale quelque soit le diamètre du canal principal.

Par ailleurs, comme Cone et coll. (13), nous constatons que la présence d'au moins un symptôme est retrouvé chez 100 % des patients qui présentaient sur la pièce de résection pancréatique un carcinome invasif et chez 73 % des patients avec une TIPMP en DHG.

Au regard de ces résultats, nous considérons la présence d'au moins un symptôme comme un critère suffisant pour proposer une prise en charge chirurgicale chez les patients opérables. Cette attitude s'oppose au « guidelines » récentes de 2012 (3) qui recommandent de considérer l'ictère comme seul symptôme devant conduire à la résection pancréatique en l'absence d'autres arguments évocateurs d'une atteinte à haut risque.

- **Pour les données para-cliniques**, l'atteinte du canal principal isolée ou associée à une atteinte des canaux secondaires, un diamètre des canaux secondaires supérieur à 30 mm, un diamètre du canal principal supérieur à 10 mm, la présence de nodules intra-canalaires, l'épaississement de la paroi des canaux excréteurs, une valeur de l'ACE intra-kystique supérieure à 200 ng/ml et un taux de CA19-9 sérique supérieur à 37 ng/ml sont habituellement identifiés comme facteurs prédictifs de la présence d'une atteinte à haut risque (58) (59) (60).

Dans notre étude, seule la présence d'éléments tissulaires intra-canalaire était significativement associée à l'existence d'une lésion à haut risque histologique en analyse univariée et multivariée. Pour ce facteur, la spécificité était de 100 % pour prédire la probabilité d'une atteinte à haut risque (aucun des patients avec une forme à bas risque sur la pièce de résection ne présentait d'élément tissulaire intra-canalaire au terme du bilan morphologique préopératoire). Nous n'excluons pas la possibilité d'une atteinte à bas risque en présence d'un nodule. En effet, plusieurs publications décrivent des cas de patients opérés pour lesquels le bilan d'imagerie préopératoire retrouvait la présence de nodules muraux alors que l'analyse histologique définitive n'identifiait pas d'atteinte à haut risque (57) (61). Ces observations soulignent la nécessité de mieux préciser les critères radiologiques définissant un nodule suspect. Ainsi il est vraisemblable que la taille du nodule doit être prise en compte pour prédire une atteinte à haut risque (60). Certains auteurs proposent de fixer le cut-off à 10 mm pour décider d'une prise en charge chirurgicale (62). De même l'aspect du nodule pourrait être pris en compte (30).

Comme l'EE est l'examen le plus performant pour identifier et définir les nodules intra-canalaire, nous insistons sur son rôle clef dans le bilan morphologique préopératoire. Comme le précisent les « guidelines » de 2012 elle doit donc être réalisée de façon systématique en présence de pancréatites à répétition ou de données morphologiques évocatrices d'une dégénérescence en imagerie non invasive (épaississement du canal principal, diamètre des canaux secondaires supérieur à 30 mm, atrophie du pancréas, élément tissulaire intra-canalaire, diamètre du canal principal supérieur compris entre 5 et 9 mm).

S'agissant des critères de taille (diamètre du canal principal supérieur à 10 mm, diamètre des canaux secondaires supérieur à 30 mm), ils n'étaient pas associés à la présence d'une atteinte à haut risque dans notre étude.

- **En ce qui concerne le diamètre de la dilatation des canaux secondaires**, nous proposons désormais de ne plus le considérer isolément pour décider d'une prise en charge chirurgicale car il s'agit d'un paramètre variable d'un examen à l'autre en raison du caractère liquidien du contenu intra-kystique. Cette attitude est également proposée par d'autres auteurs (14) (63) (64) et par les récentes « guidelines » de 2012. Plus précisément Fritz et coll. retrouvaient dans une étude récente un taux élevé de formes à haut risque chez des patients opérés qui présentaient des kystes de petite taille sans autre facteur de dégénérescence associé (autour de 25 %) (40).
- **S'agissant des TIPMP avec atteinte du canal principal**, aucune étude à ce jour n'a cherché à établir précisément quel devait être le diamètre « cut-off » du canal principal qui permettrait de conclure à la présence d'une atteinte à haut risque. Conscient du manque de puissance de notre étude, nous proposons d'adapter la prise en charge dans ces cas à l'âge et au souhait du patient. La surveillance nous paraît possible chez un patient âgé si l'EE ne retrouve pas d'autres arguments pour une dégénérescence.

Concernant l'atteinte du canal principal, indépendamment de l'importance de sa dilatation, nous considérons comme Levy et coll. que cette variable préopératoire est davantage associée au risque de voir apparaître une atteinte à haut risque à un moment « t + 1 » qu'à celui d'être en présence d'une atteinte à haut risque au moment « t » (8). Cette subtilité explique probablement le fait que nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre cette variable et la présence d'une atteinte à haut risque. Quoi qu'il en soit, nous admettons que chez un patient opérable, cette

variable doit mener à une résection pancréatique « préventive » dès lors que son espérance de vie est supposée longue (8).

Pour l'épaississement de la paroi des canaux, nous concluons que sa spécificité pour prédire une atteinte à haut risque est faible. En effet, nous avons observé pour 2 patients une atteinte histologique à bas risque sur la pièce de résection alors qu'il existait un épaississement canalaire. L'épaississement était pour ces 2 patients en rapport avec une fibrose péri-canalaire inflammatoire. Aussi, comme Tanaka et coll. (3), nous admettons que ce signe est « péjoratif ». Cependant nous montrons qu'il ne peut être considéré isolément, pour proposer l'indication d'une sanction chirurgicale, que chez un patient jeune.

Nous observons enfin qu'un taux sérique de CA 19-9 supérieur à 37 ng/ml est associé de façon quasi significative à la présence d'une atteinte invasive. Une telle association est retrouvée dans plusieurs autres séries de plus forte puissance (29) (31) (48). Ainsi, il semble légitime de proposer pour ces patients la réalisation systématique d'une EE même en l'absence d'autres critères préopératoires morphologiques suspects en imagerie non invasive. Si l'option chirurgicale n'est pas retenue, une surveillance armée doit être proposée (32).

B. Impact des résultats sur la prise en charge chirurgicale

L'analyse de notre série apporte une information importante qui permet d'améliorer l'appréciation du type morphologique établi en préopératoire. En effet, pour chaque pièce opératoire nous avons analysé distinctement les revêtements épithéliaux du canal principal et des canaux secondaires. Ceci nous a permis d'identifier les patients pour lesquels la dilatation du canal principal observée en préopératoire était exclusivement passive (sans traduction histologique). Dans ce cas, elle n'est liée qu'à l'obstruction du canal par le mucus qui a du mal à s'évacuer. A notre connaissance nous sommes les premiers à avoir réalisé une telle approche. Nous identifions la présence d'une dilatation exclusivement passive du canal principal chez seulement 3 patients parmi les 20 qui présentaient une atteinte définie comme mixte au terme du bilan d'imagerie préopératoire (15 %).

Considérant l'atteinte du canal principal comme déterminante dans la décision d'une prise en charge chirurgicale, cette observation nous paraît capitale.

S'agissant de l'analyse extemporanée de la tranche de section pancréatique, notre série confirme les données de la littérature qui suggèrent qu'elle est nécessaire pour adapter l'étendue de l'exérèse à celle des lésions, en évitant une exérèse insuffisante mais aussi excessive car la dilatation du canal principal peut être « passive », dans ce cas dite « d'amont » (63) (65) (66) (67) (68). En effet, considérant les 12 patients pour lesquels la tranche de section pancréatique finale (tranche de section pancréatique ou tranche de la recoupe) n'a pas fait l'objet d'un examen extemporané compte tenu d'un aspect macroscopiquement sain, l'analyse histologique définitive retrouvait une dysplasie pour 4 patients, avec pour un patient la présence d'une DHG. Pour ce patient nous n'avons pas réalisé d'exérèse complémentaire compte tenu de la présence d'un carcinome invasif avec envahissement ganglionnaire sur la pièce de résection pancréatique.

Lorsqu'elle était réalisée, sa précision n'était que de 56 % pour le diagnostic de TIPMP à haut risque. Comparé aux données de la littérature qui retrouvent une fiabilité de l'examen

extemporanée comprise entre 92 % et 98 % (7) (68), ce résultat est particulièrement mauvais. Nous expliquons cette différence par l'habitude que nous avons prise de réaliser la section pancréatique avec un bistouri ultrasonique au cours des DPC. Si cette technique permet une hémostase plus rapide de la tranche, elle entraîne une desquamation importante de l'épithélium de revêtement des canaux excréteurs qui rend plus difficile l'analyse extemporanée. En effet l'utilisation d'un bistouri ultrasonique est dans notre étude significativement associée à un résultat d'analyse extemporanée insuffisamment précis. Aussi nous proposons pour cette pathologie de n'utiliser pour la coupe pancréatique que les seuls bistouris à lame froide.

Concernant le degré de dysplasie que l'on peut tolérer sur la tranche finale de section pancréatique, les données de la littérature sont hétérogènes. En effet, si la progression sur la tranche en cas de marge atteinte par de la DBG ou de la DI est un événement rare, sa fréquence est comprise entre 0 % et 17% (67) (69) (70). Par ailleurs, aucune étude n'a étudié l'impact du siège de la dysplasie (canal principal ou canaux secondaires) sur la progression sur la tranche. À ce sujet les recommandations actuelles suggèrent que la présence d'une DBG sur les canaux secondaires est acceptable, c'est-à-dire qu'elle n'impose pas la réalisation d'une recoupe pancréatique. En revanche aucune recommandation n'est proposée en cas de marge atteinte par de la DBG ou de la DI sur l'épithélium du canal principal (3).

Dans notre étude, nous avons étudié distinctement l'épithélium de revêtement des canaux secondaires et du canal principal au niveau de la tranche pancréatique finale. Ainsi, parmi les 6 patients qui présentaient une marge atteinte par de la DBG, le canal principal était le siège d'une DBG chez 5 patients. Avec une médiane de suivi de 53,2 mois pour ces patients, aucun n'a présenté de progression sur la tranche pancréatique. Le patient qui présentait une marge atteinte par de la DBG au niveau de l'épithélium de revêtement des canaux secondaires n'a pas non plus présenté de progression sur la tranche.

Aussi nous concluons que l'obtention d'un statut R0 (sain) sur la marge pancréatique doit être l'objectif de la résection pancréatique lorsqu'il peut être atteint par une pancréatectomie partielle. Cependant le risque de progression sur la tranche en cas de marge en DBG, n'est pas assez grand pour rendre obligatoire la totalisation de la pancréatectomie. Nous avons montré que cela reste vrai en cas de marge atteinte par de la DBG sur le canal principal. La totalisation de pancréatectomie en cas de marge atteinte par de la DBG doit cependant être discutée au cas par cas. Elle pourrait être retenue chez les patients avec une atteinte du canal principal en DBG ou en DI sur la tranche, surtout lorsqu'ils sont jeunes ou déjà diabétiques ou lorsque le pancréas restant est très atrophique (71).

S'agissant du type d'exérèse pancréatique, nous n'avons jamais réalisé d'exérèse pancréatique limitée (énucléation, uncinectomie, pancréatectomie médiane). Si l'analyse de la littérature retrouve de nombreux cas de patients atteints de TIPMP et traités par ces techniques (63) (66) (67) (68) (72), une seule série a étudié spécifiquement ces techniques sur une série de 50 patients atteints de TIPMP (7). Elle conclut à leur faisabilité technique avec de bons résultats carcinologiques en ce qui concerne le risque de progression sur la tranche. Cependant elles sont à réserver aux seuls patients qui présentent une atteinte présumée à bas risque (risque d'envahissement ganglionnaire négligeable dans ce cas) et une atteinte topographique favorable (atteinte unifocale limitée au crochet pour les uncinectomies ou au pancréas isthmique pour

les pancréatectomies médianes ; atteinte d'un canal secondaire distant du canal principal pour les énucléations) (73).

Même si elles offrent l'avantage d'un meilleur résultat fonctionnel en préservant les fonctions endocrines et exocrines pancréatiques (74), nous n'y sommes pas favorable à ce jour pour trois raisons principales.

- En premier elles nécessitent une analyse extemporanée fiable dont nous ne disposons pas à ce jour.
- Par ailleurs elles requièrent un bilan morphologique préopératoire très précis autant pour évaluer leur degré de dégénérescence que pour déterminer la topographie exacte des lésions. Cependant la sensibilité du bilan morphologique préopératoire pour le diagnostic d'une TIPMP à haut risque reste imparfaite. En effet, les travaux récents de Fritz et coll. ont montré que pour 25 % des TIPMP des canaux secondaires avec une atteinte à haut risque, aucun élément clinico-morphologique suspect n'était retrouvé en préopératoire (40). De plus l'imagerie préopératoire peut mésestimer le type morphologique et donc l'évaluation du risque de dysplasie. Ainsi, dans notre étude, un patient qui présentait une atteinte isolée des canaux secondaires au terme du bilan morphologique préopératoire avait à l'analyse définitive une atteinte associée du canal principal. Cette atteinte était en DHG.
- Enfin ces interventions sont grevées d'une morbidité post opératoire plus importante que celle connue pour les pancréatectomies réglées avec un taux de fistule pancréatique plus élevé, compris entre 40 et 50 % selon le gestes effectué (75) (76).

Au total, nous attribuons à ces pancréatectomies limitées une place uniquement dans la prise en charge des patients jeunes, avec dans ce cas un double intérêt. Premièrement cette résection « préventive » pourrait permettre d'alléger le protocole de surveillance. Deuxièmement, elle permettrait d'éviter l'évolution vers l'invasion d'une atteinte déjà en DHG sans critères clinico-morphologique (40).

C. Évaluation des « guidelines » de 2006 et de 2012

Les « guidelines » de 2006 ont fait l'objet de nombreuses évaluations depuis leur publication. Excluant les TIPMP du canal principal, leur sensibilité est comprise entre 98 % et 100 % et leur spécificité entre 23 % et 30 % (63) (77) pour prédire la présence d'une atteinte à haut risque. Notre travail, qui a également pris en compte les TIPMP atteignant le canal principal, retrouve pour ces « guidelines » une sensibilité de 100 % et une spécificité de 16,7 %.

À notre connaissance les « guidelines » de 2012 n'ont pas fait l'objet à ce jour d'évaluation. En les appliquant à notre série, elles ont une sensibilité de 91% et une spécificité de 33% pour le diagnostic d'une atteinte à haut risque histologique. Comparées au guidelines de 2006 elles ont aussi une meilleure spécificité (33 % vs 17 %), limitant ainsi le risque de sur-traiter des patients qui ne présentent qu'une atteinte à bas risque. Ce gain de spécificité, notable, paraît d'autant plus important que les patients concernés sont âgés au diagnostic et peuvent donc ne pas tirer avantage d'une résection pancréatique morbide si l'atteinte est à bas risque.

On note cependant que leur application aurait fait préférer la surveillance pour 2 patients qui présentaient une atteinte pancréatique à haut risque (un patient âgé de 70 ans avec une TIPMP en DHG et un patient âgé de 67 ans avec une TIPMP invasive).

Cette constatation met en avant les limites de ces recommandations. Elles tiennent probablement au fait que les critères opératoires proposés ont une validité statistique critiquable car ils n'ont été étudiés que sur des séries à l'effectif restreint (aucune série de plus de 250 patients) et toutes rétrospectives.

Quoiqu'il en soit, ces limites rappellent que le choix entre surveillance et prise en charge chirurgicale doit être adapté à chaque patient. Nous retenons donc que l'âge, l'espérance de vie et le souhait du patient doivent être pris en compte conjointement et mis en balance avec le risque d'atteinte à haut risque histologique et le risque prévisible d'apparition d'une atteinte à haut risque. C'est pour cela que nous avons pris l'habitude au CHU de Nice de toujours discuter de ces dossiers au sein de réunions de concertation pluridisciplinaire.

D. Évaluation de nouveaux algorithmes

L'algorithme I a été établi en associant les seuls facteurs prédictifs d'atteinte à haut risque que nous avons identifiés (présence d'éléments tissulaires intra-canalaire et de symptômes). L'algorithme II considère en sus la présence d'une dilatation du canal principal supérieure à 10 mm comme critère opératoire. En effet, l'atteinte du canal principal est un élément déterminant pour décider d'une prise en charge chirurgicale, car elle est la seule qui est significativement associée au risque longitudinal de développer une atteinte à haut risque (8). Nous avons fixé le cut-off à 10 mm comme proposé dans les « guidelines » de 2012. En appliquant l'algorithme II à notre série, nous obtenons une sensibilité de 100 % et une spécificité de 33,3 %. Ces résultats sont donc meilleurs que ceux obtenus par l'application à notre série des « guidelines » de 2006 ou de 2012 et de l'algorithme I. Nous proposons donc d'évaluer cet algorithme de façon prospective au sein du CHU de Nice. La réalisation d'un prélèvement du liquide intra-kystique (pour analyse cytologique et mesure de l'ACE intra-kystique) pourrait être réalisée de principe en l'absence d'un des 3 critères composant l'algorithme II. En effet si la sensibilité de cet examen pour le diagnostic d'une atteinte à haut risque reste faible, il pourrait permettre de valider le choix d'une surveillance simple en cas de négativité.

VI. Conclusion

Le traitement chirurgical des TIPMP peut être considéré comme « préventif » lorsqu'il évite l'apparition des formes invasives qui ont un mauvais pronostic.

Comme les TIPMP évoluent lentement vers l'invasion, il n'est pas sûr que ce traitement préventif soit la meilleure option pour tous les patients. Ainsi, l'indication d'exérèse devrait surtout être réservée aux patients susceptibles d'avoir une TIPMP à haut risque. Notre travail a permis de mieux identifier ce groupe de patients. Il s'agit de ceux qui présentent des symptômes ou des éléments tissulaires intra-canalaires. Si un interrogatoire minutieux reste essentiel, l'écho-endoscopie est donc le meilleur examen pour évaluer les patients que l'on devrait opérer.

Pour aider à déterminer la place de la chirurgie, des « guidelines » ont été publiées. Nous avons identifié leurs limites. Elles tiennent à la faible sensibilité des critères qui les composent. Ainsi, si ces « guidelines » doivent servir de base à la discussion thérapeutique, la morbidité du geste de résection, l'espérance de vie et le souhait du patient doivent également être pris en compte. Nous insistons donc sur la nécessité de discuter de chaque patient en réunion de concertation pluri-disciplinaire afin de prendre en compte les patients dans leur ensemble.

Basé sur les résultats de notre travail et sur notre expérience, nous avons mis en place un nouvel algorithme de prise en charge. Sa précision pour le diagnostic de TIPMP à haut risque semble prometteuse. Nous proposons d'évaluer cet outil de façon prospective au sein du CHU de Nice.

Les TIPMP sont une entité nouvelle. Elles offrent encore un large champ d'investigation, notamment dans le domaine de l'évaluation préopératoire du risque qui leur est associé (analyse génétique, analyse moléculaire du liquide intra-kystique).

Bibliographie

1. Maire F, Hammel P, Terris B, Paye F, Scoazec J-Y, Cellier C, et al. Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut* 2002; 51(5): 717-722
2. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology Off J Int Assoc Pancreatol (IAP)* 2006; 6(1-2): 17-32
3. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang J-Y, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology Off J Int Assoc Pancreatol (IAP)* 2012; 12(3): 183-197
4. Itai Y, Ohhashi K, Nagai H, Murakami Y, Kokubo T, Makita K, et al. « Ductectatic » mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. *Radiology* 1986; 161(3): 697-700
5. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS et al. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. In: World Health Organization. International Histological Classification of Tumors, 2nd ed. Berlin: Springer, 1996:15-21
6. Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association. *Ann Surg* 1999; 230(2): 152-161
7. Blanc B, Sauvanet A, Couvelard A, Pessaux P, Dokmak S, Vullierme M-P, et al. Limited pancreatic resections for intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Chir* 2008; 145(6): 568-578
8. Lévy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(4): 460-468
9. Augustin T, Vandermeer TJ. Intraductal papillary mucinous neoplasm: a clinicopathologic review. *Surg Clin North Am* 2010; 90(2): 377-398
10. Distler M, Kersting S, Niedgerthmann M, Aust DE, Franz M, Rückert F, et al. Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg* 2013; 258(2): 324-330

11. Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010
12. Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW, White PB, Cummings OW, Pitt HA, et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(1): 101-109
13. Cone MM, Rea JD, Diggs BS, Douthit MA, Billingsley KG, Sheppard BC. Predicting malignant intraductal papillary mucinous neoplasm: a single-center review. *Am J Surg* 2011; 201(5): 575-579
14. Hwang DW, Jang J-Y, Lee SE, Lim C-S, Lee KU, Kim S-W. Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397(1): 93-102
15. Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology* 2007; 133(1): 72-79
16. Schmidt CM, White PB, Waters JA, Yiannoutsos CT, Cummings OW, Baker M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg* 2007; 246(4): 644-651
17. Kim SY, Lee JM, Kim SH, Shin K-S, Kim YJ, An SK, et al. Macrocystic neoplasms of the pancreas: CT differentiation of serous oligocystic adenoma from mucinous cystadenoma and intraductal papillary mucinous tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(5): 1192-1198
18. Maire F, Couvelard A, Hammel P, Ponsot P, Palazzo L, Aubert A, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(5): 701-706
19. Perez-Johnston R, Narin O, Mino-Kenudson M, Ingkakul T, Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C, et al. Frequency and significance of calcification in IPMN. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol (IAP)* 2013; 13(1): 43-47
20. Arakawa A, Yamashita Y, Namimoto T, Tang Y, Tsuruta J, Kanemitsu K, et al. Intraductal papillary tumors of the pancreas. Histopathologic correlation of MR cholangiopancreatography findings. *Acta Radiol* 2000; 41(4): 343-347
21. Aithal GP, Chen RY m, Cunningham JT, Durkalski V, Kim EY, Patel RS, et al. Accuracy of EUS for detection of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(5): 701-707
22. Hammel P. Diagnostic value of cyst fluid analysis in cystic lesions of the pancreas: current data, limitations, and perspectives. *J Radiol* 2000; 81(5): 487-490
23. Van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(3): 383-389

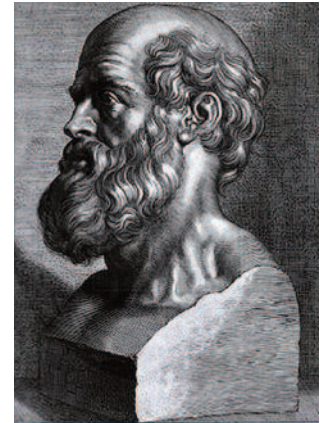
24. Thornton GD, McPhail MJW, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol (IAP)* 2013; 13(1): 48-57
25. Cizginer S, Turner BG, Turner B, Bilge AR, Karaca C, Pitman MB, et al. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas* 2011; 40(7): 1024-1028
26. Maire F, Voitot H, Aubert A, Palazzo L, O'Toole D, Couvelard A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(11): 2871-2877
27. Thosani N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55(10): 2756-2766
28. Shi C, Hruban RH. Intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol*. janv 2012;43(1):1-16
29. Lee JH, Lee KT, Park J, Bae SY, Lee KH, Lee JK, et al. Predictive factors associated with malignancy of intraductal papillary mucinous pancreatic neoplasms. *World J Gastroenterol* 2010; 16(42): 5353-5358
30. Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Katano Y, Ohmiya N, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. *Ann Surg* 2009; 249(4): 628-634
31. Shin SH, Han DJ, Park KT, Kim YH, Park JB, Kim SC. Validating a simple scoring system to predict malignancy and invasiveness of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Surg* 2010; 34(4): 776-783
32. Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Büchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg* 2011; 98(1): 104-110
33. Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A, Molas G, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(10): 1372-1377
34. Shimizu Y, Kanemitsu Y, Sano T, Senda Y, Mizuno N, Yamao K. A nomogram for predicting the probability of carcinoma in patients with intraductal papillary-mucinous neoplasm. *World J Surg* 2010; 34(12): 2932-2938
35. Ohno E, Itoh A, Kawashima H, Ishikawa T, Matsubara H, Itoh Y, et al. Malignant transformation of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on contrast-enhanced endoscopic ultrasonography morphological changes: focus on malignant transformation of intraductal papillary mucinous neoplasm itself. *Pancreas* 2012; 41(6): 855-862

36. Jang J-Y, Kim S-W, Ahn YJ, Yoon Y-S, Choi MG, Lee KU, et al. Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: is it possible to predict the malignancy before surgery? *Ann Surg Oncol* 2005; 12(2): 124-132
37. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5): 1429-1434
38. Serikawa M, Sasaki T, Fujimoto Y, Kuwahara K, Chayama K. Management of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: treatment strategy based on morphologic classification. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(9): 856-862
39. Kanno A, Satoh K, Hirota M, Hamada S, Umino J, Itoh H, et al. Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Gastroenterol* 2010; 45(9): 952-959
40. Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hackert T, Hartwig W, Strobel O, et al. Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: not harmless. *Ann Surg* 2012; 256(2): 313-320
41. Akita H, Takeda Y, Hoshino H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, et al. Mural nodule in branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a marker of malignant transformation and indication for surgery. *Am J Surg* 2011; 202(2): 214-219
42. Nara S, Onaya H, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, et al. Preoperative evaluation of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: clinical, radiological, and pathological analysis of 123 cases. *Pancreas* 2009; 38(1): 8-16
43. Nagula S, Kennedy T, Schattner MA, Brennan MF, Gerdes H, Markowitz AJ, et al. Evaluation of cyst fluid CEA analysis in the diagnosis of mucinous cysts of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(12): 1997-2003
44. Ngamruengphong S, Bartel MJ, Raimondo M. Cyst carcinoembryonic antigen in differentiating pancreatic cysts: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2013
45. Michaels PJ, Brachtel EF, Bounds BC, Brugge WR, Pitman MB. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade. *Cancer* 2006; 108(3): 163-173
46. Maker AV, Lee LS, Raut CP, Clancy TE, Swanson RS. Cytology from pancreatic cysts has marginal utility in surgical decision-making. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(11): 3187-3192
47. Jarboe EA, Layfield LJ. Cytologic features of pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatitis: potential pitfalls in the diagnosis of pancreatic ductal carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2011; 39(8): 575-581
48. Niedergethmann M, Grützmann R, Hildenbrand R, Dittert D, Aramin N, Franz M, et al. Outcome of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): a 10-year experience. *World J Surg* 2008; 32(10): 2253-2260
49. Khannoussi W, Vullierme MP, Rebours V, Maire F, Hentic O, Aubert A, et al. The long term risk of malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol (IAP)* 2012; 12(3): 198-202

50. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244(1): 10-15
51. Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg* 2007; 245(4): 573-582
52. Sauvanet A. Duodéno pancréatectomie totale et totalisation de pancréatectomie. *EMC* 2011; 6(3): 1-5
53. Jang J-Y, Kim S-W, Lee SE, Yang SH, Lee KU, Lee YJ, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol* 2008; 15(1): 199-205
54. Pitman MB, Genevay M, Yaeger K, Chebib I, Turner BG, Mino-Kenudson M, et al. High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than « positive » cytology. *Cancer Cytopathol* 2010; 118(6): 434-440
55. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138(1): 8-13
56. Buc E, Sauvanet A. Duodéno pancréatectomie céphalique. *EMC* 2011; 6(4): 1-24
57. Hirono S, Tani M, Kawai M, Ina S, Nishioka R, Miyazawa M, et al. Treatment strategy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas based on malignant predictive factors. *Arch Surg* 2009; 144(4): 345-349
58. Correa-Gallego C, Do R, Lafemina J, Gonen M, D'Angelica MI, Dematteo RP, et al. Predicting Dysplasia and Invasive Carcinoma in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Development of a Preoperative Nomogram. *Ann Surg Oncol* 2013
59. Pedrosa I, Boparai D. Imaging considerations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2(10): 324-330
60. Piciocchi M, Crippa S, Del Chiaro M, Valente R, Pezzilli R, Falconi M, et al. Outcomes of intraductal papillary mucinous neoplasm with « Sendai-positive » criteria for resection undergoing non-operative management. *Dig Liver Dis* 2013; 45(7): 584-588
61. Shimizu Y, Yamaue H, Maguchi H, Yamao K, Hirono S, Osanai M, et al. Predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: analysis of 310 pancreatic resection patients at multiple high-volume centers. *Pancreas* 2013; 42(5): 883-888
62. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, Kurata M, Honda G, Horiguchi S-I. Main-duct intraductal papillary mucinous adenoma of the pancreas. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 153
63. Uehara H, Ishikawa O, Katayama K, Kawada N, Ikezawa K, Fukutake N, et al. Size of mural nodule as an indicator of surgery for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas during follow-up. *J Gastroenterol* 2011; 46(5): 657-663
64. Nagai K, Doi R, Ito T, Kida A, Koizumi M, Masui T, et al. Single-institution validation of the international consensus guidelines for treatment of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16(3): 353-358

65. Couvelard A, Sauvanet A, Kianmanesh R, Hammel P, Colnot N, Lévy P, et al. Frozen sectioning of the pancreatic cut surface during resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is useful and reliable: a prospective evaluation. *Ann Surg* 2005; 242(6): 774-778
66. Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pederzoli P. Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. *Br J Surg* 2001; 88(3): 376-381
67. Raut CP, Cleary KR, Staerckel GA, Abbruzzese JL, Wolff RA, Lee JH, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: effect of invasion and pancreatic margin status on recurrence and survival. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(4): 582-594
68. Paye F, Sauvanet A, Terris B, Ponsot P, Vilgrain V, Hammel P, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: pancreatic resections guided by preoperative morphological assessment and intraoperative frozen section examination. *Surgery* 2000; 127(5): 536-544
69. Tamura K, Ohtsuka T, Ideno N, Aso T, Shindo K, Aishima S, et al. Treatment Strategy for Main Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas Based on the Assessment of Recurrence in the Remnant Pancreas After Resection: A Retrospective Review. *Ann Surg* 2013
70. Winner M, Epelboym I, Remotti H, Lee JL, Schrope BA, Chabot JA, et al. Predictors of recurrence in intraductal papillary mucinous neoplasm: experience with 183 pancreatic resections. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(9): 1618-1626
71. Kim SC, Park KT, Lee YJ, Lee SS, Seo DW, Lee SK, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: clinical characteristics and treatment outcomes of 118 consecutive patients from a single center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15(2): 183-188
72. Gigot JF, Deprez P, Sempoux C, Descamps C, Metairie S, Glineur D, et al. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the role of routine frozen section of the surgical margin, intraoperative endoscopic staged biopsies of the Wirsung duct, and pancreaticogastric anastomosis. *Arch Surg* 2001; 136(11): 1256-1262
73. Warshaw AL, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Z'graggen K. Middle segment pancreatectomy: a novel technique for conserving pancreatic tissue. *Arch Surg* 1998; 133(3): 327-331.
74. Paik KY, Choi SH. Experience of limited pancreatic head resection for management of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm in a single center. *World J Gastroenterol* 2009; 15(23): 2904-2907
75. Rautou P-E, Lévy P, Vullierme M-P, O'Toole D, Couvelard A, Cazals-Hatem D, et al. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(7): 807-814
76. Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, Hanada K, Kobayashi G, Hatori T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011; 40(3): 364-370

77. Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, Nakamura K, Sasajima J, Minoguchi M, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut* 2008; 57(3): 339-343
78. Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Hiraoka N. Role of medial pancreatectomy in the management of intraductal papillary mucinous neoplasms and islet cell tumors of the pancreatic neck and body. *Dig Surg* 2008; 25(1): 46-51
79. Rotman N, Sastre B, Fagniez PL. Medial pancreatectomy for tumors of the neck of the pancreas. *Surgery* 1993; 113(5): 532-535
80. Pelaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC, Takahashi N, Clain JE, Levy MJ, et al. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8): 1759-1764



Le serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.