



HAL
open science

Analyse de la performance diagnostique de la cytologie biliaire prélevée par aspiration et brossage au cours d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique en comparaison simultanée à la cytoponction pancréatique réalisée au cours d'une échoendoscopie pancréatique dans le diagnostic des sténoses biliaires malignes

Dysmas Peyret

► **To cite this version:**

Dysmas Peyret. Analyse de la performance diagnostique de la cytologie biliaire prélevée par aspiration et brossage au cours d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique en comparaison simultanée à la cytoponction pancréatique réalisée au cours d'une échoendoscopie pancréatique dans le diagnostic des sténoses biliaires malignes. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01879821

HAL Id: dumas-01879821

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01879821v1>

Submitted on 24 Sep 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2018

**ANALYSE DE LA PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE LA CYTOLOGIE
BILIAIRE PRELEVEE PAR ASPIRATION ET BROSSAGE AU COURS D'UNE
CHOLANGIOPANCREATOGRAPHIE RETROGRADE ENDOSCOPIQUE EN
COMPARAISON SIMULTANEE A LA CYTOPONCTION PANCREATIQUE
REALISEE AU COURS D'UNE ECHOENDOSCOPIE PANCREATIQUE DANS LE
DIAGNOSTIC DES STENOSES BILIAIRES MALIGNES.**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Dysmas PEYRET

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE

Le vendredi 13 juillet 2018

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Bruno BONAZ (Professeur universitaire spécialité gastro entérologie)

Membres :

M. Thomas DECAENS (Professeur universitaire spécialité hépatologie) (directeur de thèse)

Mme Nathalie STURM (Professeur universitaire spécialité anatomopathologie)

M. Alban BENEZECH (Docteur en médecine spécialité gastro entérologie)

Mme Michele FIOR GOZLAN (Docteur en médecine spécialité anatomopathologie)

Année : 2018

**ANALYSE DE LA PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE LA CYTOLOGIE
BILIAIRE PRELEVEE PAR ASPIRATION ET BROSSAGE AU COURS D'UNE
CHOLANGIOPANCREATOGRAPHIE RETROGRADE ENDOSCOPIQUE EN
COMPARAISON SIMULTANEE A LA CYTOPONCTION PANCREATIQUE
REALISEE AU COURS D'UNE ECHOENDOSCOPIE PANCREATIQUE DANS LE
DIAGNOSTIC DES STENOSES BILIAIRES MALIGNES.**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Dysmas PEYRET

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE

Le vendredi 13 juillet 2018

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Bruno BONAZ (Professeur universitaire spécialité gastro entérologie)

Membres :

M. Thomas DECAENS (Professeur universitaire spécialité hépatologie) (directeur de thèse)

Mme Nathalie STURM (Professeur universitaire spécialité anatomopathologie)

M. Alban BENEZECH (Docteur en médecine spécialité gastro entérologie)

Mme Michele FIOR GOZLAN (Docteur en médecine spécialité anatomopathologie)

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bruno Bonaz ; je vous remercie d'avoir accepté d'être mon président de jury. Merci pour vos enseignements et votre dévouement dans la prise en charge des patients MICI. Travailler dans votre service a été un honneur pour moi.

A madame le Professeur Nathalie Sturm ; merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse, votre savoir anatomopathologique et votre expertise sont une référence.

A Monsieur le Docteur Alban Benezech ; cher Alban, merci de ta présence ce jour à ma soutenance de thèse. J'ai été très touché que tu acceptes d'apporter ton expertise d'endoscopiste à mon travail. Merci pour ta facilité d'accès et ta disponibilité dans le travail lors de mon semestre à l'hôpital Nord. Travailler avec quelqu'un d'aussi modeste, brillant et dynamique que toi m'a beaucoup appris. Je te souhaite toute la réussite professionnelle et personnelle que tu mérites.

A monsieur le Professeur Thomas Decaens ; merci de la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce travail. Merci pour ta disponibilité et ta patience. Tu as apporté beaucoup de sérénité dans la préparation de ce travail.

A madame le Docteur Michele Fior Gozlan ; Merci Michèle pour le travail colossal de relecture que vous avez effectué avec Diane Giovannini. Merci pour votre disponibilité, votre enseignement de la cytologie qui était pour moi une science bien lointaine avant de travailler avec vous. Merci Diane pour ton travail, ton aide et ton enthousiasme.

A Monsieur le Professeur Vincent Leroy ; je vous remercie d'avoir été à l'écoute tout au long de mon internat et de m'avoir soutenu dans mes projets professionnels.

A tous les hépato gastro enterologues et oncologues qui ont participé à ma formation au cours de mon internat.

A mes co-internes.

Aux équipes d'infirmiers et d'infirmières, aides-soignants, secrétaires, agents logistiques, brancardiers, avec qui j'ai vécu durant mon internat.

A ma famille que j'aime tant.

A la femme de ma vie.

A ma belle-famille.

A tous mes amis.

RESUME

Le but de notre étude portant sur 94 malades entre le 01/01/2012 et le 01/01/2017 était d'évaluer la précision diagnostique du prélèvement biliaire (aspiration avant et après brossage + brossage) (three sampling method) par rapport à la cytoponction pancréatique au cours du même examen et de comparer ces deux techniques de prélèvement dans une cohorte rétrospective de patients ayant présenté des symptômes suspects de cancer du pancréas.

Nous avons montré que la précision diagnostique du prélèvement biliaire par la combinaison du brossage, de l'aspiration avant et après brossage était meilleur (Diagnostic accuracy=63.8%) que la cytoponction pancréatique (Diagnostic accuracy = 59.6%). L'association des deux techniques (cytoponction et analyse de bile), permet une précision diagnostique de 79.8% avec une sensibilité de 78.4% et une spécificité de 100%.

Les performances diagnostiques des prélèvements ont été analysées en sous-groupes en fonction de l'expérience de l'endoscopiste, de l'existence d'un diabète déséquilibré au moment de la prise en charge, du stade TNM de la tumeur et de la cellularité des prélèvements.

La proportion de tests positifs pour les adénocarcinomes pancréatiques (n=81) augmente selon le stade de la tumeur. Cela est plus marquant pour la ponction pancréatique pour laquelle les stades III et IV révèlent une proportion de tests positifs respectivement de 70% et de 84.2%. Pour les prélèvements biliaires la proportion de tests positifs est meilleur (71.4%) pour les stades IIb qui correspond à une lésion pancréatique >2cm et les stades IV (68.4%).

On observe une amélioration des résultats avec la richesse des prélèvements biliaires. La sensibilité pour les prélèvements riches pour la bile prélevée avant le brossage est de 70,3% et de la bile après brossage de 59,1%. Le brossage conserve une sensibilité élevée à 70,6% lorsque la cellularité est riche.

Une double lecture permet de conclure à une bonne concordance intra- et inter-observateur pour le diagnostic de malignité des prélèvements.

Chez les patients pour lesquels on soupçonne un cancer compressif du pancréas, la cytologie par brossage et aspiration avant et après brossage peut contribuer à l'amélioration de la sensibilité diagnostique pour la malignité. Avec un cout peu élevé, une technique de prélèvement simple et des critères cytologiques d'évaluation standardisés, la cytologie biliaire a toute sa place dans une analyse complémentaire des sténoses biliaires avec la cytoponction pancréatique.

ABSTRACT

The purpose of our study covering 94 patients between 01/01/2012 and 01/01/2017 was to evaluate the diagnostic accuracy of the bile duct sample by aspiration before and after brushing + brushing (three sampling method) compared to fine needle aspiration (FNA) during the same exam and to compare these two sampling techniques in a retrospective cohort of patients with suspected symptoms of pancreatic cancer.

We have shown that the diagnostic accuracy of three sampling method was better (Diagnostic accuracy = 63.8%) than FNA (Diagnostic accuracy = 59.6%). The combination of the two techniques, allows a diagnostic accuracy of 79.8% with a sensitivity of 78.4% and a specificity of 100%. The diagnostic performance of the different samplings was analyzed in subgroups according to the experience of the endoscopist, the existence of diabetes decompensation at the diagnosis, TNM stage of the tumor and cytology yield. The proportion of positive tests for pancreatic adenocarcinomas (n = 81) increases with the stage of the tumor. There is an improvement in the results with the richness of the bile ducts.

A double reading makes it possible to conclude that there is good intra-and inter-observer agreement for the diagnosis of malignancy of the samples.

In patients with suspected pancreatic compression cancer, the three sampling method with FNA may contribute to improved diagnostic sensitivity for malignancy.

SOMMAIRE

Table des matières

REMERCIEMENTS	8
RESUME	9
ABSTRACT	10
SOMMAIRE	11
I. Introduction	13
1. Le carrefour pancréato-biliaire : rappel anatomique.....	13
A. Voies biliaires extra hépatiques	13
B. Le Pancréas.....	13
C. Vascularisation	15
D. Histologie	16
2. Physiologie.....	18
A. Formation et excrétion de bile	18
B. La Sécrétion pancréatique.....	19
3. Définition de la cholestase	19
A. Physiopathologie	19
B. Expression clinique et biologique.....	20
4. Les sténoses biliaires	20
A. Etiologies	20
B. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des sténoses biliaires.....	20
5. Le cancer du pancréas	27
A. Prise en charge diagnostique	29
B. Prise en charge thérapeutique	30
C. En conclusion et but de l'étude.....	31
II. Patients et méthodes :	32
1. Critères d'inclusions	32
2. Critères d'exclusions.....	Error! Bookmark not defined.
3. Données médicales des patients.....	33
4. Déroulement de l'examen endoscopique :.....	34
A. Examen écho-endoscopique	34
B. Prélèvements.....	35

5.	Techniques et analyses cytologiques et histologiques :.....	35
6.	Analyses statistiques	39
III.	Résultats	40
1.	Caractéristiques des patients	40
2.	Rendement cytologique	44
3.	Pourcentage d'atypies cellulaires lors de l'analyse anatomo cytopathologique.....	45
4.	Performance diagnostique	47
5.	Analyses en groupe	47
A.	Décompensation de diabète ou diabète de novo au moment de la prise en charge.....	47
B.	Performance diagnostique selon la méthode de prélèvement et l'expérience de l'endoscopiste.	49
C.	Performance diagnostique selon la méthode de prélèvement et la cellularité.....	50
D.	Performance diagnostique selon la technique de prélèvement et le stade TNM pour les adénocarcinomes pancréatiques.	50
6.	Analyse des concordances inter et intra observateur.....	51
A.	La variabilité intra-observateur	51
B.	La variabilité inter-observateurs	52
	Discussion.....	52
	Références Bibliographiques :.....	57

I. Introduction [1]

1. Le carrefour pancréato-biliaire : rappel anatomique

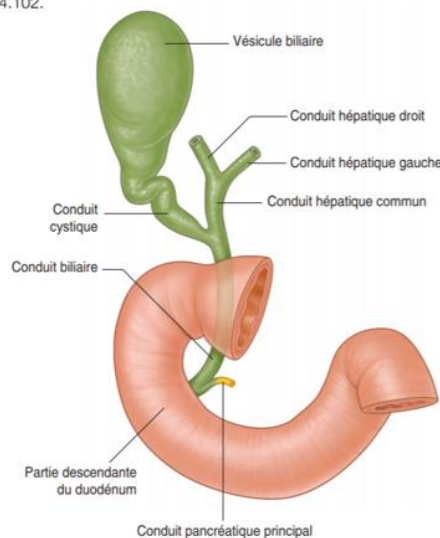
A. Voies biliaires extra hépatiques

La convergence biliaire supérieure entre **les conduits** (ancienne nomenclature : canaux) **hépatiques droit et gauche** se fait dans le hile juste sous la plaque hilaire et donne naissance à la voie biliaire principale composée du **conduit hépatique commun** (longueur 3–4 cm, calibre 5–6 mm) qui se poursuit au niveau de la convergence biliaire inférieure par le **conduit cholédoque ou biliaire** (longueur 5 cm, calibre 4–5 mm), lequel se termine dans **l'ampoule bilio-pancréatique de Vater**.

La vésicule biliaire et le conduit cystique constituent **la voie biliaire accessoire**. La vésicule mesure 8 à 10 cm de long et 3 à 4 cm de diamètre. Elle est pleine à jeun et se vide en période perprandiale et postprandiale. La vésicule comporte un fond, un corps et un col en forme de siphon, qui se poursuit par le conduit cystique. Celui-ci, muni de valvules, a un calibre d'1 ou 2 mm. Avec le conduit hépatique, il constitue la convergence biliaire inférieure, origine du conduit cholédoque (Figure 1).

Figure 1 Voies biliaires extra hépatiques

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2^e édition, 2011. Figure 4.102.



B. Le Pancréas

Le pancréas est un organe plein, de couleur jaune rosée, entouré d'une fine capsule conjonctive, et constitué de lobules bien visibles à la surface. Il est de consistance ferme, mais est particulièrement

friable et fragile. Les lobules sont séparés par des travées conjonctives et graisseuses, ces dernières étant particulièrement développées chez les sujets obèses.

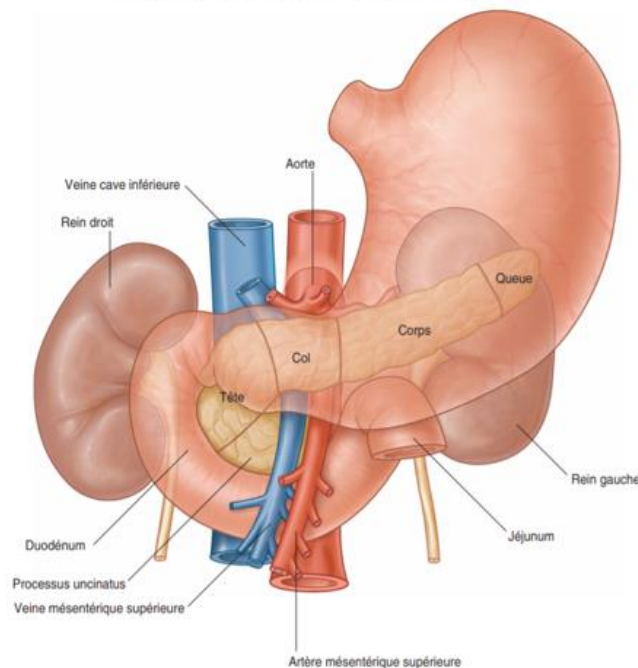
Dans un plan frontal, le pancréas a un axe oblique en haut et à gauche. Dans un plan horizontal, le pancréas est à concavité postérieure, plaqué sur la saillie des corps vertébraux de L1 et L2. Aplati d'avant en arrière, il a une épaisseur de 2 cm. Il mesure 20 cm de long et 5 cm de haut au niveau de la tête. Il pèse entre 60 et 80 grammes (Figure 2).

On décrit au pancréas quatre portions, de droite à gauche :

- **La tête**, enchâssée dans le cadre duodénal, prolongée vers la gauche dans sa moitié inférieure, en arrière de la veine mésentérique supérieure, par le processus uncinatus (crochet ou petit pancréas), vers le bord droit de l'artère mésentérique supérieure ;
- **L'isthme** ou col pancréatique, située en avant de la veine porte ;
- **Le corps**, dont la face postérieure est marquée par l'empreinte de la veine splénique ;
- **La queue**, séparée du corps par une échancrure, formée au bord supérieur par le passage d'arrière en avant des vaisseaux spléniques.

Figure 2 Localisation du pancréas et compartiments

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306052), Elsevier Masson, 2^e édition, 2011, Figure 4.98.

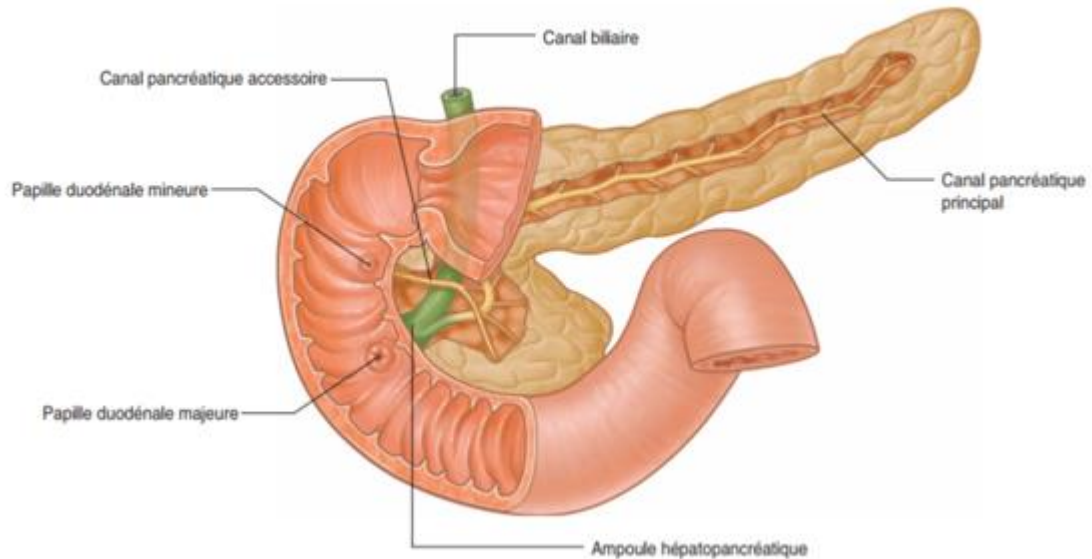


Le pancréas comporte **deux conduits excréteurs**, mesurant entre 2 et 4 millimètres de diamètre, qui résultent du développement embryologique de la glande (Figure 3) :

- Le canal pancréatique principal, ou **canal de Wirsung**. Il naît dans la queue, parcourt le corps et l'isthme suivant l'axe de la glande, puis s'infléchit (coude) en bas et en arrière en pénétrant dans la tête. Il s'abouche avec le conduit cholédoque dans l'ampoule bilio-pancréatique, qui s'ouvre dans la paroi interne de la deuxième portion du duodénum (papille duodénale majeure). Ce canal draine la plus grande partie de la glande ;

Figure 3 Système canalaire du pancréas

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2- ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2- édition, 2011. Figure 4.100.



- **Le canal pancréatique accessoire**, ou canal de Santorini. Il naît au niveau du coude du canal principal et traverse horizontalement la partie supérieure de la tête en direction de la paroi interne de la deuxième portion du duodénum, où il s'abouche au niveau de la papille duodénale mineure, située 3 cm au-dessus de la papille majeure. À son origine, il est généralement anastomosé au canal principal en constituant un affluent. Il draine la portion supérieure de la tête.

C. Vascularisation

Des voies biliaires

La vascularisation des voies biliaires dépend exclusivement de la ou des **artères hépatiques**. Des collatéralités artérielles de suppléance peuvent se développer en cas d'obstruction de l'artère hépatique : depuis l'artère controlatérale par la plaque hilaire, par les ligaments coronaire et triangulaire (à partir des artères phréniques). Le drainage veineux se fait dans le système porte. Les ganglions lymphatiques sont communs avec ceux du foie. L'artère cystique naît de l'artère hépatique propre ou de sa branche droite. On décrit un ganglion lymphatique du col de la vésicule.

Du pancréas

La tête du pancréas est vascularisée par deux arcades duodéno-pancréatiques artérielles antérieure et postérieure qui sont des anastomoses entre les branches du tronc cœliaque (les artères

pancréaticoduodénales supérieures, branches de l'artère gastroduodénale) et mésentérique supérieur (artère pancréatico-duodénale inférieure).

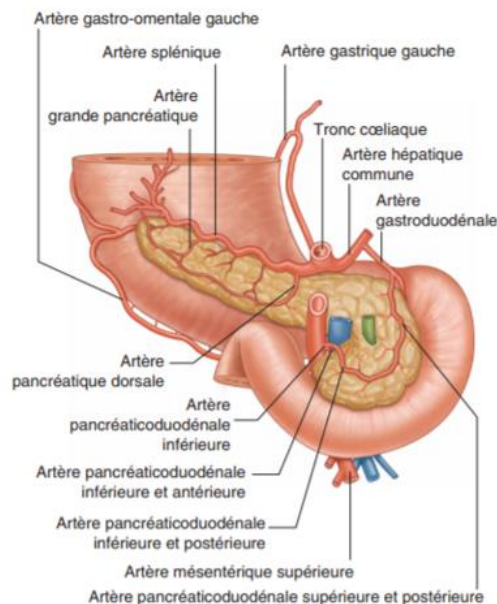
La vascularisation du corps et de la queue est assurée principalement par des rameaux de l'artère splénique qui s'anastomosent en une arcade au niveau du bord inférieur, et par des rameaux issus de l'artère mésentérique inférieure (Figure 4).

Les veines, satellites des artères, sont drainées par le système porte.

Les trois territoires lymphatiques, hépatique, mésentérique supérieur et splénique, aboutissent aux ganglions lymphatiques juxta-aortiques.

Figure 2 Vascularisation artérielle du pancréas (vue postérieure)

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2^e édition, 2011. Figure 4.101.



D. Histologie [2]

a. Du pancréas

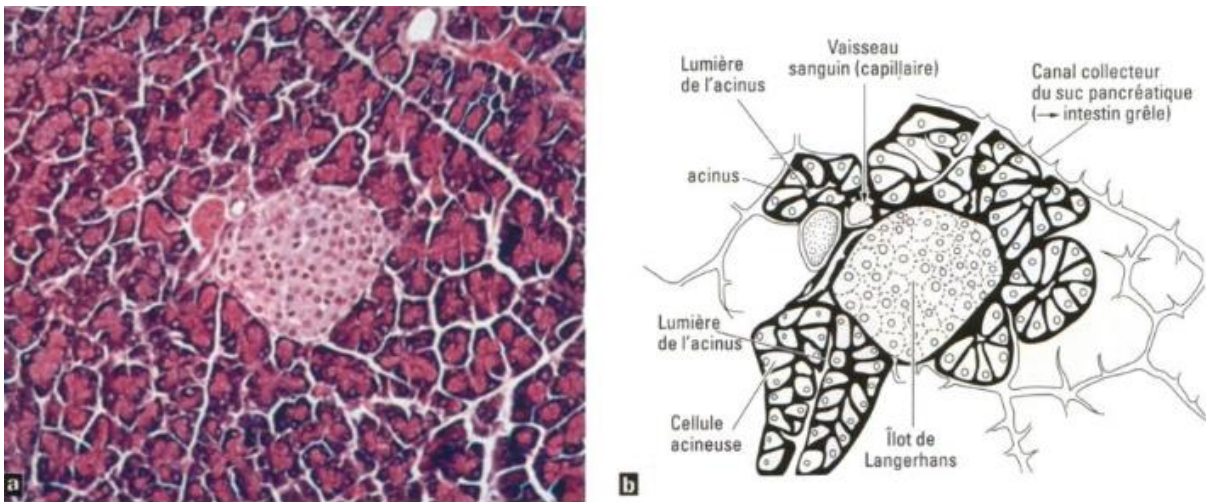
Le pancréas est une glande lobulée entourée d'un fin tissu conjonctif aréolaire qui donne naissance à de fins septa séparant les lobules.

La partie exocrine du pancréas est constituée par des acini sécrétoires serrés les uns contre les autres et se réunissant en un système de canaux très ramifié. La majorité des sécrétions s'écoule dans le canal pancréatique principal.

La partie endocrine du pancréas correspond aux îlots de Langerhans, de taille variable, dispersés dans tout le tissu exocrine.

Les canaux intercalaires qui drainent les acini se jettent dans de petits canaux intralobulaires qui, à leur tour, confluent en canaux inter-lobulaires dans les septas de la glande. Les canaux intercalaires sont bordés par un épithélium cubique simple, qui devient cubique stratifié dans les canaux de plus gros calibre.

Figure 3 Coupe du pancréas : a. Observation au microscope photonique (x60); b. Schéma d'interprétation (Source : histologie du pancréas, université de la Sorbonne)

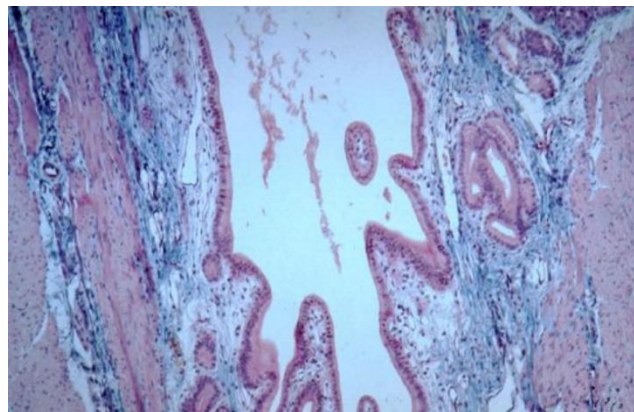


b. Des voies biliaires extra hépatiques

La paroi des voies biliaires est tapissée par un épithélium cylindrique simple (muqueuse plissée) dont la majorité des cellules sont de type à plateau strié avec quelques cellules caliciformes

L'épithélium repose sur un chorion dermique qui envoie quelques replis. La tunique externe de la paroi est conjonctivo-élastique avec quelques fibres musculaires lisses. Les fibres musculaires sont plus développées au niveau de l'ampoule de Vater où ils forment le sphincter d'Oddi.

Figure 4 Coupe du cholédoque (source : histologie des voies biliaires www.chups.jussieu.fr)

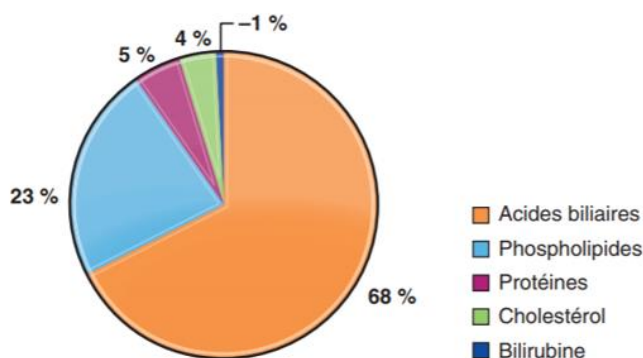


2. Physiologie

A. Formation et excrétion de bile

La bile est une sécrétion digestive formée et sécrétée conjointement par les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires (cholangiocytes). La formation de la bile est à la fois un mode **d'élimination par le foie de produits du catabolisme** qui ne sont pas éliminés par le rein et, d'autre part, une **sécrétion exocrine essentielle aux fonctions de digestion et d'absorption du tube digestif**. La production quotidienne de bile représente un volume d'environ 600 ml. La bile est composée d'eau à 97 %. Les composants non aqueux de la bile sont essentiellement représentés par les acides biliaires, les phospholipides, le cholestérol, la bilirubine, des protéines et des ions, en particulier de bicarbonate (Figure 7).

Figure 5 Répartition des composants non aqueux de la bile (source : fondamentaux pathologie digestive)



La sécrétion biliaire intervient principalement dans l'excrétion des **produits de dégradation de l'hémoglobine (bilirubine)** et de dérivés du cholestérol (acides biliaires). Elle intervient également dans l'élimination de nombreux métabolites des médicaments, après leur transformation au sein des hépatocytes.

La formation de la bile résulte de trois mécanismes distincts : une sécrétion hépatocytaire dépendante des acides biliaires (40 % de la sécrétion biliaire) ; une sécrétion hépatocytaire indépendante des acides biliaires (35 %) ; une sécrétion cholangiocytaire (25 %).

La bile a un rôle essentiel dans la digestion chimique dans l'intestin grêle, et ainsi dans l'absorption des nutriments par l'épithélium intestinal. Elles sont décrites dans la figure 8. [3] [4]

Figure 6 Principales actions de la sécrétion biliaire exocrine sur le tube digestif (source : fondamentaux pathologie digestive)

Intestin grêle
<ul style="list-style-type: none"> • Actions dans la lumière : <ul style="list-style-type: none"> - solubilisation des lipides alimentaires incluant les vitamines solubles - solubilisation des médicaments liposolubles - promotion de la digestion des protéines - inhibition de la prolifération bactérienne
<ul style="list-style-type: none"> • Actions sur les entérocytes : <ul style="list-style-type: none"> - régulation de l'expression de gènes par des récepteurs nucléaires - sécrétion de facteurs antimicrobiens - sécrétion de facteurs de régulation de la synthèse des acides biliaires
Côlon
<ul style="list-style-type: none"> • Modulation de l'absorption des électrolytes et de leur sécrétion par les colonocytes
<ul style="list-style-type: none"> • Induction de la motricité

B. La Sécrétion pancréatique

Il existe deux types de sécrétion pancréatique, la **sécrétion exocrine** qui participe à la digestion et la **sécrétion endocrine**.

La sécrétion exocrine

Le suc pancréatique est un liquide incolore, résultant de deux mécanismes sécrétoires distincts : les **sécrétions électrolytique et enzymatique**. Le débit sécrétoire varie en fonction des repas, pour un volume quotidien d'environ 1,5 litre. Le pH du suc pancréatique est situé entre 8,2 et 8,4, notamment du fait de la sécrétion bicarbonatée. Ce pH est optimal pour l'action des enzymes dans la lumière intestinale.

La sécrétion endocrine

La sécrétion endocrine du pancréas est assurée par les cellules des îlots de Langerhans. Les cellules bêta sécrètent de l'**insuline**, les cellules alpha du **glucagon**. L'insuline et le glucagon sont les deux hormones clés de l'**homéostasie glucidique**.

3. Définition de la cholestase

A. Physiopathologie

La cholestase correspond à l'ensemble des manifestations correspondant à une **diminution ou à un arrêt de la sécrétion biliaire**.

La cause peut être une **obstruction mécanique des voies biliaires** ou la **diminution primitive de la production de bile par les hépatocytes**.

B. Expression clinique et biologique

La cholestase peut être cliniquement asymptomatique, se manifestant exclusivement par une élévation de la concentration des enzymes de cholestase dans le sang (γ -glutamyltransférase [GGT] et/ou phosphatases alcalines).

Quand la cholestase s'aggrave ou se prolonge, le taux de bilirubine, à prédominance conjuguée, augmente dans le sang. L'ictère apparaît et on parle alors de cholestase ictérique.

Les signes cliniques possibles de la cholestase sont :

- Un sub-ictère conjonctival quand le taux sanguin de bilirubine totale dans le sérum est compris entre 25 et 50 $\mu\text{mol/l}$;
- Un ictère cutané, quand le taux sanguin de bilirubine totale dans le sérum dépasse 50 $\mu\text{mol/l}$
- Une coloration foncée des urines (comme de la bière brune ou du Coca-cola) ;
- Une décoloration des selles (de couleur « mastic ») ;
- Un prurit et/ou des lésions de grattage ;
- Des xanthomes cutanés, qui sont des lésions cutanées bénignes de petite taille, liées à une hypercholestérolémie prolongée ;
- Des signes cliniques de malabsorption (stéatorrhée, amaigrissement, syndrome hémorragique) par malabsorption des graisses et des vitamines A, D, E et K.

4. Les sténoses biliaires

Dans le cadre de l'apparition rapidement progressive de signe clinique de sténoses des voies biliaires. L'étiologie cancéreuse est la plus recherchée et doit être éliminée ou approuvée afin d'organiser une prise en charge rapide et adaptée.

A. Etiologies

a. Les sténoses malignes

Les étiologies des sténoses biliaires sont dans 80-85% des cas, des cancers dans lesquels on regroupe le cancer du pancréas, le cholangiocarcinome, le carcinome vésiculaire, l'ampullome, le carcinome hépatocellulaire compressif sur le hile hépatique et les métastases ou adénopathies compressives.

b. Les sténoses bénignes

15 à 20% des sténoses sont bénignes, soit post chirurgicales (95% sténoses bénignes sont secondaires à une cholécystectomie (0.1 à 0.9% des cholécystectomies))[5], post transplantation hépatique, pancréatite chronique calcifiante (5 à 2% des PCC sont responsables de compressions de la VBP) [6], cholangite sclérosante primitive, cholangite autoimmune à IgG4.

B. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des sténoses biliaires

a. Diagnostique

i. L'imagerie

L'ictère obstructif est une urgence diagnostique.

L'échographie ne montre pas bien le pancréas (20 % des cas) ou ne permet pas de voir la tumeur. Elle est très sensible pour juger de la dilatation et de la hauteur de la sténose mais elle est en revanche peu efficace pour en déterminer la nature.

Le diagnostic radiologique repose sur le scanner spiralé avec injection ou l'échoendoscopie (EE). Le scanner spiralé doit être préféré en première intention à l'écho-endoscopie car il n'est pas invasif et permet de mieux explorer la totalité de l'abdomen (en particulier le foie) à la recherche de métastases. Sa sensibilité est de 90 % pour le diagnostic de cancer du pancréas. Cependant, 20 % à 30 % des cancers du pancréas de diamètre inférieur ou égal à 20 mm sont méconnus par cet examen. Dans ce cas, une écho-endoscopie doit alors être réalisée car sa sensibilité ($\geq 95\%$) est indépendante de la taille de la tumeur. Entre les mains d'opérateurs performants, la normalité d'une écho-endoscopie permet d'éliminer de manière quasi certaine le diagnostic de cancer du pancréas.

- **En cas de masse visible**, pancréatique ou ganglionnaire, On organise une ponction sous écho-endoscopie la sensibilité diagnostique est de 90% [7]
- **En l'absence de masse évidente il existe un Intérêt de la Bili-IRM** en première intention. Si la sténose biliaire isolée est confirmée à la biliiRM, une exploration endoscopique pour diagnostic histologique et traitement de l'ictère est indiqué. [8]

ii. L'échoendoscopie diagnostique

L'échoendoscopie biliopancréatique est réalisée en partie en cas de suspicion de tumeur du pancréas et de sténose suspecte du bas cholédoque.

2 types d'échoendoscope existent :

- L'échoendoscope radial (Fig.9) : il offre une vision à 360 degrés, son utilité est uniquement diagnostique, il est plus utilisé pour les lésions œsophagiennes et pour les petites lésions sous-muqueuses.

Figure 7 Echo-endoscope radial (source : Pentax medical)



- L'écho-endoscope linéaire (Fig.10) : il offre une vision à 180 degrés, il permet la réalisation de ponction. Il est surtout utilisé dans le carrefour pancréatobiliaire.

Figure 8 Echo-endoscope linéaire (source : Pentax medical)

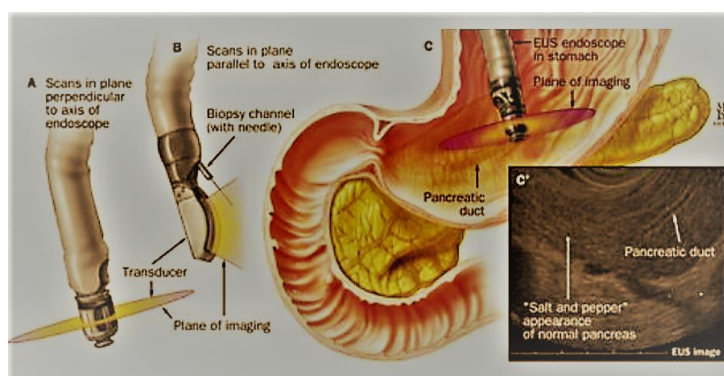


L'écho-endoscopie (EE) permet de préciser l'extension pariétale et ganglionnaire des tumeurs pancréatiques avec des résultats très proches de ceux fournis par l'imagerie conventionnelle. La sensibilité diagnostique est de 90%. [7] [9] [10]

La supériorité de l'écho-endoscopie persiste en partie pour le diagnostic des petites tumeurs (<< 15 mm) alors que le diagnostic de tumeur infiltrante est fait plus souvent par la TDM.[11] [12]

L'écho-endoscopie étudie la glande pancréatique en deux temps : l'étude de la tête est faite par positionnement de l'endoscope **au sein du duodénum**, alors que l'étude du pancréas gauche (queue, corps) s'effectue par **voie transgastrique**. (Figure 9)

Figure 9 Echo endoscopie pancréatique (source : Centre Biliaire Interventionnel et Pancréatique Paris Sud



L'écho endoscopie diagnostique des tumeurs pancréatiques évalue [13]:

- La taille de la lésion,
 - L'envahissement vasculaire par des critères formels qui sont :
 - o La présence d'un bourgeon tumoral endoluminal ;
 - o L'absence de visualisation du vaisseau et la présence d'une circulation collatérale ;
 - o L'engainement du vaisseau par la tumeur ;
 - o La disparition de l'interface hyperéchogène entre la tumeur et la lumière vasculaire.
 - La taille de la dilatation du canal pancréatique et du cholédoque
 - La recherche d'envahissement ganglionnaire selon des critères formels qui sont :
 - o Un petit axe supérieur à 5 mm ;
 - o Le caractère hypoéchogène ;
 - o Des limites nettes ;
 - o Un aspect arrondi
- La ponction pancréatique sous écho-endoscopie [14]

Le développement de l'écho-endoscopie sectorielle linéaire permet l'obtention de matériel cellulaire et/ou tissulaire, selon la taille de l'aiguille utilisée, de lésions intra-ou extra pariétales digestives avec

un guidage écho-endoscopique permettant d'affirmer le caractère malin d'une adénopathie ou d'une masse péri digestive. [15]

Figure 10 Aiguilles de cytoponction (source : société française d'endoscopie digestive)



Les écho-endoscopes utilisés habituellement possèdent un canal opérateur de 2.8mm.

Plusieurs types d'aiguille à usage unique de longueur et de calibre différents sont disponibles. (figure 10) L'indication dictera le choix du calibre et de la longueur, mais une aiguille de 22G est le plus souvent utilisée en raison de son très bon compromis entre facilité d'emploi et qualité du recueil cytologique.

Les lésions hautement vasculaires du pancréas doivent être aspirées avec une aiguille de calibre 25. Le diagnostic d'adénocarcinome est meilleur par cytoponction (FNA). Les aiguilles d'aspiration de calibre 22 ou 25 sont utilisées dans la grande majorité des cas et fournissent un bon rendement cytologique. [16] Les aiguilles de plus petit calibre sont plus faciles à utiliser, généralement plus sûrs, et le rendement des tissus est plus élevé pour l'adénocarcinome du pancréas.[17]

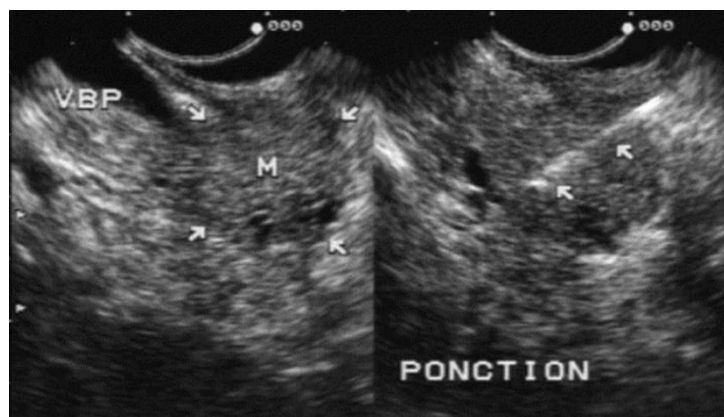
Les aiguilles de calibre 19 sont utilisées pour les lésions telles que les tumeurs stromales, les tumeurs neuro endocrines, et pour les lésions pancréatiques suspectes de pancréatite auto-immune.

La ponction est réalisée à la fin de l'examen écho-endoscopique diagnostique. La technique de ponction se déroule en plusieurs phases :

- Positionnement de la lésion sur le trajet de sortie de l'aiguille ; celui-ci peut être différent selon l'écho-endoscope utilisé et la taille du canal opérateur, (figure 11)
- Sortie de l'aiguille du canal opérateur, puis introduction de l'aiguille dans la tumeur. Il faut toujours garder le contact visuel avec l'image échographique de l'aiguille pendant sa progression, et la visualisation de l'extrémité de l'aiguille ou « écho-tip » permet de vérifier son bon positionnement dans la lésion. Pendant cette manœuvre, il est conseillé de dégonfler le ballonnet distal de l'écho-endoscope et de se mettre au plus près de la paroi digestive ;

- Retrait complet du stylet et aspiration à l'aide d'une seringue autobloquante de 20 ml, associée à des mouvements de va- et -vient de l'aiguille dans la tumeur toujours sous contrôle écho visuel.
- On récupère ensuite la totalité du prélèvement dans l'aiguille.
- Le matériel est ensuite technique en suspension liquide. Il est éjecté de l'aiguille directement dans une solution de transport contenant 20ml de Cytolyt® (contenant un hémolytique et un fibrinolytique permettant de mieux discerner l'échantillon blanchâtre du sang).

Figure 11 Ponction sous écho-endoscopie (source : société française d'endoscopie digestive)



Les complications sont mineures et peu fréquentes, observées plus volontiers en cas de lésions kystiques (Pancréatite aiguë, hémorragie, surinfection de liquide de kyste...)[18] [19].

En cas d'adénocarcinome pancréatique localement avancé, lorsqu'il n'existe pas de métastase facilement accessible à une biopsie percutanée, la ponction sous écho-endoscopie permet d'obtenir une histologie qui est indispensable à la prescription d'une chimiothérapie ou d'une radiochimiothérapie. Pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique, la sensibilité de la méthode varie de 70 à plus de 90 %, la spécificité et la valeur prédictive positive pour la malignité sont proches de 100 % [20]. Le rendement est meilleur pour les lésions de petites tailles (<4cm). En effet, les cancers les plus volumineux sont le siège de nécroses et/ou de fibrose intratumorales responsables de la non productivité du prélèvement.

Dans une méta-analyse récemment publiée [21] incluant 41 études et 4 766 patients, la sensibilité pour établir un diagnostic tissulaire correct est de 86,8 % (95 % IC : 85,5-87,9) et la spécificité de 95,8 % (95 % IC : 94,6-96,7). Élément essentiel à connaître, la valeur prédictive négative pour écarter le diagnostic de cancer du pancréas n'est que de 60 % ce qui signifie qu'un prélèvement écho-endoscopiquement guidé non contributif pour le diagnostic de cancer n'exclut pas ce diagnostic. 6 à 10 % des « tumeurs » analysées sur les pièces de DPC effectuées pour suspicion de cancer sont des lésions bénignes, 25 % d'entre elles étant des pancréatites auto-immunes ; 10 à 15 % des cancers du pancréas ne sont pas des adénocarcinomes : cancer endocrine, cancer épidermoïde, cancer à cellules

rondes, sarcome, métastase intra-pancréatique, localisation pancréatique d'un lymphome malin non Hodgkinien. [22]

Par ailleurs, 15 % environ des masses solides non résécables ne sont pas des adénocarcinomes, et le diagnostic de nature d'un cancer localement avancé peut modifier radicalement la stratégie thérapeutique et le pronostic (lymphome, carcinome endocrine, carcinome à cellules acineuses, carcinome épidermoïde ou ostéoclastique, métastase pancréatique synchrone ou métachrone de cancer notamment du rein, du sein et du poumon.

Dans les cholangiocarcinomes la ponction sous écho-endoscopie est plus difficile que pour les masses pancréatiques, la sensibilité varie de 43 à 73 %. Elle est encore plus difficile dans le hile (sensibilité à 59 % en cas de localisation hilare contre 81% pour les localisations basses).[23]

- Le prélèvement biliaire

- *Le brossage endocanalaire*

Le brossage endo-biliaire au cours de la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est la principale technique utilisée pour diagnostiquer la sténose biliaire maligne, mais sa sensibilité lorsqu'elle est utilisée seule est faible. [24], [25]. Avec une amélioration de la technique de recueil et de lecture, le brossage biliaire per-endoscopique lorsqu'il est standardisé est une technique sensible pour le diagnostic des sténoses biliaires malignes. La sensibilité du brossage s'élève à 80% pour le diagnostic de sténose maligne [26]

Le brossage endo-canalaire est réalisé au cours d'une CPRE avec un duodéroscope sous contrôle scopique. (figure 12)

Le fil guide est introduit dans les voies biliaires, le produit de contraste est introduit dans la voie biliaire pour évaluer la longueur et le degré de la sténose.

Il est réalisé une sphinctérotomie et un cathéter de 6 Fr est introduit. Ensuite la brosse est introduite jusqu'au pôle proximal de la sténose. [27]

Figure 102 : Cholangiographie biliaire (source : société française d'endoscopie digestive)



- *L'aspiration de bile*

L'aspiration de la bile pendant la CPRE est un procédé simple, très rarement utilisé, permettant de porter un diagnostic cytologique d'une sténose biliaire. La technique consiste à récupérer les cellules du canal biliaire exfoliées dans la bile sans brossage associé. Un simple cathéter est placé dans le canal cholédoque et la bile est aspirée. Cependant, la sensibilité pour cette technique de bile non associée au brossage biliaire est décevante, allant de 6 à 32% pour la détection de la malignité biliaire. [28]

En raison du meilleur rendement du brossage cytologique, l'aspiration biliaire seule a été vite abandonnée.

Il a été montré lors de plusieurs études anatomo-cliniques réalisées au CHU de Grenoble Alpes qu'en cas de sténose biliaire, une aspiration de bile avant et après le brossage augmentait de façon significative la sensibilité dans le diagnostic des sténoses serrées suspecte de malignité avec une sensibilité de 84,3%. [29] et de 81% [30]. Pour les patients présentant une sténose biliaire symptomatique, l'aspiration biliaire au cours de la CPRE est une procédure simple et sûre. Pour la bile seule, la sensibilité est de 56,4%, la spécificité de 93,9%, la valeur prédictive positive (VPP) de 91,7% et la valeur prédictive négative (VPN) de 64,6%; pour le brossage seul, la sensibilité est de 62,5%, la spécificité et la VPP sont de 100% et la VPN est de 73%; et, pour l'aspiration biliaire et le brossage combinés, la sensibilité était de 81%, la spécificité et la VPP étaient de 100%, et la VPN était de 75%-[30]

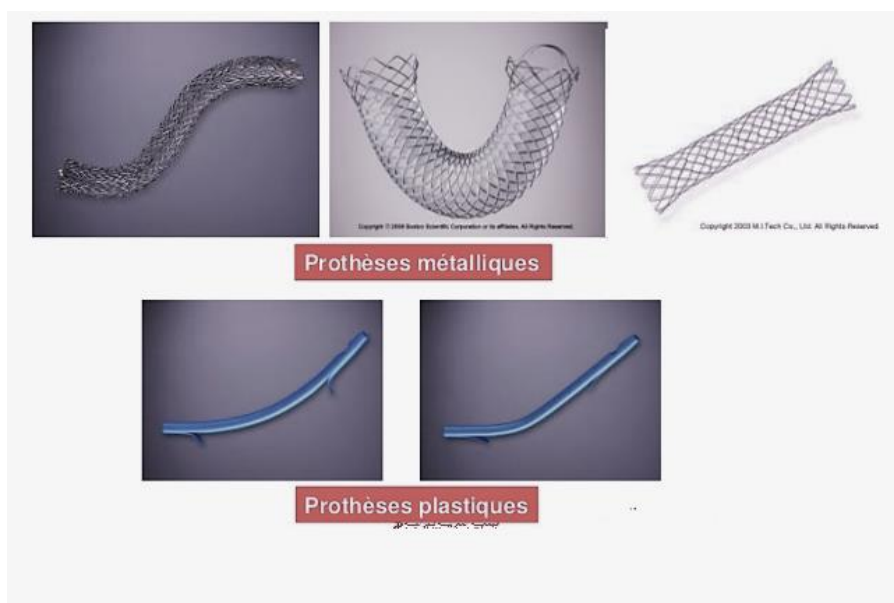
b. Prise en charge thérapeutique

La stratégie de drainage d'une sténose biliaire dépend du caractère suspect de l'obstacle.

En cas de sténose bénigne un drainage biliaire temporaire et un calibrage de la sténose est réalisé à l'aide de prothèses extractibles soit plastiques ou métalliques couvertes.[31] (figure 13)

En cas de sténose maligne chez un patient potentiellement opérable, le drainage se fera si possible après concertation avec le chirurgien à l'aide de prothèse extractible, ne gênant pas le geste chirurgical (prothèse plastique ou métallique couverte courte). En cas de de sténose maligne non opérable un drainage biliaire palliatif sera réalisé par la mise en place d'une prothèse métallique non couverte non extirpable.

Figure 13 Les différents type de prothèses biliaires (source : société française d'endoscopie digestive)



5. Le cancer du pancréas

80-85% des sténoses biliaires sont malignes. La grande majorité des étiologies malignes sont représentées par l'adénocarcinome du pancréas. L'adénocarcinome canalaire représente à lui seul plus de 90% des tumeurs du pancréas. Il est de pronostic très sombre du fait d'un diagnostic très tardif mais également d'un « génie évolutif » marqué par une agressivité particulière.

Figure 11 Classification TNM du cancer du pancréas (source : snfge.org)

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension	Modifications par rapport à la 7 ^{ème} classification*
T1	Tumeur ≤ 2 cm T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm T1c Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm	
T2	Tumeur > 2 et ≤ 4 cm	Basée sur la taille et non pas sur l'invasion extra-pancréatique (avantage : plus objective, meilleure corrélation avec la survie)
T3	Tumeur > 4 cm	
T4	Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune	Basée sur l'envahissement des artères et non pas la notion de résecabilité

Catégorie N	Adénopathies régionales (subdivision dans la nouvelle classification)	
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale	
N1	1 à 3 ganglions régionaux métastatiques	Distinction N1/N2.
N2	≥ 4 ganglions régionaux métastatiques	
Catégorie M	Métastases à distance (pas de changement)	
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	

Tableau III - Synthèse des stades pTNM

Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1-T3	N1	M0
Stade III	Tout T T4	N2 Tout N	M0 M0
Stage IV	Tout T	Tout N	M1

Le cancer du pancréas est un cancer fréquent, septième cause de décès par cancer en France, responsable de plus de 40 000 décès par an en Europe.

Le tabac est le principal facteur de risque. Il serait responsable de 1/3 des cancers du pancréas. D'autres facteurs interviendraient [32] comme l'alcool, les organochlorés et certaines pathologies comme le diabète et la pancréatite chronique. Aussi, il existerait quelques rares cas de formes familiales ou héréditaires (pancréatites familiales, syndrome HNPCC) représentant moins de 3 % de ces cancers.

L'extension de la lésion se fait de 3 façons :

- **loco-régionale** : par envahissement de la **voie biliaire principale**, du tronc porte, estomac, duodénum et méso-colon

- **lymphatique** : péri-pancréatique, hépatique, coéliqua et mésentérique supérieur

- **métastatique** : foie, péritoine, poumons, os

A. Prise en charge diagnostique

a. Diagnostic clinique et biologique

Le diagnostic de cancer se base fréquemment sur une suspicion clinique forte.

Selon la localisation de la lésion, les signes cliniques peuvent varier.

Dans le cadre d'un cancer de la tête on retrouvera : un ictère « nu » rétionnel progressif, sans rémission, accompagné de prurit (qui précède parfois l'ictère) ; un amaigrissement associé à une altération de l'état général (AEG) ; une vésicule volumineuse palpable ; une hépatomégalie.

Dans le cadre d'un cancer du corps : une douleur intense de type solaire, épigastrique, transfixante calmée par une position antalgique en « chien de fusil », évoluant par crises ; un amaigrissement.

Sur le plan biologique, il pourra être retrouvé une cholestase, une ascension des marqueurs tumoraux digestifs CA 19.9 ou ACE qu'il faudra doser en dehors d'un contexte de cholestase.

b. Le bilan morphologique

Si l'échographie ne montre pas bien le pancréas (20 % des cas) ou ne permet pas de voir la tumeur, le diagnostic radiologique repose sur le scanner spiralé avec injection ou l'échoendoscopie (EE).

L'écho-endoscopie est l'examen de référence en cas de suspicion non documentée de tumeur pancréatique. La sensibilité pour le diagnostic est supérieure à 95%, y compris les lésions de moins de 2 cm.

Un bilan d'extension doit être réalisé à l'aide d'un scanner thoraco abdominopelvien en coupes fines.

c. Le diagnostic anatomo-cyto-pathologique

Un diagnostic anatomopathologique ou cyto-pathologique doit être obtenu lorsqu'un traitement non chirurgical est envisagé, car 10 % des tumeurs malignes du pancréas ne sont pas exocrines et toutes les tumeurs du pancréas ne sont pas malignes.

Le bilan préopératoire conclue que la tumeur est résécable et en absence de contre-indication opératoire il est préférable de ne pas réaliser de biopsie (sauf si on envisage un traitement néoadjuvant dans le cadre d'un protocole) afin d'éviter la morbidité du geste et le risque théorique de dissémination sur le trajet de l'aiguille.

En cas de tumeur non résécable ou métastatique ou en cas de tumeur jugée résécable mais avec un fort doute diagnostique avec, par exemple, un nodule de pancréatite ou une pancréatite pseudotumorale, un prélèvement à but diagnostique devra être réalisé.

Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de cancer et une 2ème tentative de biopsie doit être proposée avant d'envisager une surveillance.

B. Prise en charge thérapeutique

a. Les contre indications opératoires et critères de résecabilité.

Un des rôles majeurs de l'écho-endoscopie diagnostique est d'évaluer les critères de résecabilité d'une lésion pancréatique.

Il y a deux ordres de contre-indications opératoires :

- Une probabilité de mortalité postopératoire supérieure à 10 %.
- La présence de métastases viscérales ou de carcinose péritonéale, compte tenu d'une probabilité de durée médiane de survie de 3 à 6 mois.

Un bilan de résecabilité doit être réalisé en l'absence de contre-indication opératoire et si le bilan d'extension métastatique est négatif. Les extensions locorégionales, vasculaires ou ganglionnaires à distance, constituent les 3 éléments principaux à prendre en compte pour la résecabilité.

- L'extension vasculaire : toutes les extensions vasculaires ne sont pas synonymes de non résecabilité : l'artère splénique, la veine mésentérique supérieure, ou la veine porte peuvent parfois être réséquées au cours d'une DPC [33]. En revanche, un envahissement de **l'artère mésentérique supérieure**, de **l'artère hépatique** ou du **tronc cœliaque contre-indique formellement une résection**. Il en est de même d'un envahissement de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte s'il intéresse plus de la moitié de l'axe veineux. Ces critères de résecabilité vasculaires doivent être discuté lors de RCP-[33].
- L'extension ganglionnaire : l'extension métastatique des ganglions de la loge pancréatique (à proximité de la tumeur) n'est pas un critère de non résecabilité à visée curative. L'envahissement ganglionnaire est cependant un facteur pronostique indépendant de survie dans toutes les études multivariées [13]. En revanche, un envahissement ganglionnaire à distance documenté (hile hépatique, racine du mésentère, rétro-péritonéal ou inter-aortico-cave) est un critère de non résecabilité à visée curative car il équivaut en termes pronostiques à une situation métastatique.

b. Traitement chirurgical

La résection chirurgicale de la tumeur est le seul traitement à visée curative mais n'est réalisée que chez 20% des malades. Dans les cancers qui s'accompagnent d'adénopathies juxtatumorales, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 5% [33]. Dans les cancers avec adénopathies à distance de la tumeur ce taux est pratiquement nul.

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

La mortalité post-opératoire après DPC est inférieure à 2 % dans les centres spécialisés [33]. Ailleurs, elle est de 8% à 12% [33] [34]. La morbidité élevée de l'intervention empêche souvent le traitement adjuvant (20 à 30 %).

Les cancers non résécables de la tête du pancréas font discuter le choix du traitement palliatif : chirurgical ou non. Plusieurs essais ont montré que la chirurgie entraînait une mortalité supérieure aux traitements non chirurgicaux, mais moins de récurrence de l'ictère.

Les prothèses biliaires et duodénales sont une alternative à la chirurgie palliative. (cf le paragraphe dédié)

c. Traitement médical

- *Traitement adjuvant*

L'association de radiothérapie et de chimiothérapie (RT-CT) avec du 5-FU n'est plus un standard thérapeutique en France, depuis la publication de l'essai ESPAC1 [35]. L'essai ESPAC 1 a montré que la RT-CT (5FU) était délétère et que la chimiothérapie seule par 5-FU et acide folinique (AF) selon le schéma de la Mayo CLINIC améliorait significativement la survie globale (SG) (19,7 vs 14 mois ; $p = 0,0005$). [35], [36].

Le traitement de référence est une chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de gemcitabine (1000 mg/m² en 30 min J1, J8, J15 ; J1 = J28). Il peut être proposé une chimiothérapie adjuvante par 5-FU et acide folinique (6 cycles selon le schéma FU/FOL de la Mayo Clinic) ou une chimiothérapie adjuvante par 12 cycles de LV5FU2 simplifié en remplacement du FUFOL Mayo Clinic. En cas de marge positive (résection R1 ou R2), une association radiochimiothérapie (50,4 Gy avec 5-FU en perfusion continue ou capécitabine) peut se discuter après une phase de chimiothérapie (gemcitabine ou 5-FU/AF).

L'étude ESPAC 4 comparant l'association gemcitabine- capécitabine vs gemcitabine chez des patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas R0 ou R1 montre un apport modeste de la capecitabine en dehors des R0[37].

- *Cancer non résécable (Cancer localement avancé (non métastatique et non résécable) et métastatique).*

Les recommandations proposent comme schéma thérapeutique soit un traitement par gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4 [38] [39] soit un traitement par folfirinox : association d'oxaliplatine (85 mg/m²), d'irinotécan (180 mg/m²), d'acide folinique (400 mg/ m²) et de 5FU bolus (400 mg/ m²) suivie de 5FU en perfusion continue sur 46h (2,4g/m²). Ce traitement doit être réservé aux patients OMS 0 ou 1, sans pathologie coronarienne et ayant une bilirubine normale ou subnormale (< 1,5 fois la normale).

Pas de chimiothérapie et traitement symptomatique si le patient est âgé ou en mauvais état général (OMS 3-4)

C. Conclusion et but de l'étude

Le cancer du pancréas est un cancer au pronostic effroyable, le taux de survie globale à 5 ans reste autour de 5 %, expliquant que la mortalité soit proche de l'incidence. Le seul espoir de guérison

réside dans l'exérèse chirurgicale, mais seulement 10 à 20 % des patients se présentent avec une maladie localisée et résécable. Il faut donc souligner l'importance d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce pour augmenter la survie. Le sujet de ce travail s'inscrit dans une volonté de raccourcir et de diminuer le délai diagnostic des patients.

Le but de notre étude est d'évaluer la précision diagnostique du prélèvement biliaire (aspiration avant et après brossage + brossage) (three sampling method) par rapport à la cytoponction pancréatique au cours du même examen et de comparer frontalement ces deux techniques de prélèvement dans une cohorte rétrospective de patients ayant présenté des symptômes suspects de cancer du pancréas.

II. Patients et méthodes :

Cette étude a été réalisée à l'Hôpital Universitaire de Grenoble-Alpes, France, du 1^{er} janvier 2012 au 1^{er} janvier 2017 inclus.

Entre le 01/01/2012 et le 01/01/2017, le nombre d'échoendoscopie biliopancréatique et duodénale sans biopsie était de 1191. Le nombre de séjours enregistrés pour la réalisation d'une échoendoscopie biliopancréatique ou transduodénale avec biopsie transbiliopancréatique ou transduodénale guidée était de 468.

Le nombre de duodénoscopies par appareil à vision latérale réalisée sur cette période était de 256. (Tableau 2).

Tableau 1 Nombre de gestes interventionnels enregistrés sur la période 2012 2016

Examens	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Duodénoscopie par appareil à vision latérale	92	68	38	31	27	256
Échoendoscopie biliopancréatique avec biopsie transbiliopancréatique guidée	111	84	88	88	94	465
Échoendoscopie biliopancréatique sans biopsie	191	194	256	284	256	1181
Échoendoscopie duodénale avec biopsie transduodénale guidée				3		3
Échoendoscopie duodénale sans biopsie	2	2	3	1	2	10
Total général	542	501	580	621	602	2846

1. Critères d'inclusions

Les cas étaient inclus sur l'existence d'un obstacle biliaire avec indication de réaliser une échoendoscopie avec réalisation d'une cytoponction pancréatique et d'un prélèvement de bile par aspiration avant, après brossage et brossage ; au cours de la même anesthésie ou de 2 anesthésies rapprochées (<45 jours). Il fallait que les patients aient un suivi suffisant de plus d'un an et demi.

94 malades répondaient à ces critères d'inclusion.

2. Données médicales des patients

L'ensemble des données médicales des patients ont été analysées à partir des dossiers médicaux informatisés et papiers du CHU de Grenoble Alpes ou dans certains cas de l'analyse des dossiers des centres hospitaliers ayant fait appel au CHU pour la réalisation de l'EEBP et de la CPRE. Ces centres sont : le centre hospitalier de Voiron, le centre hospitalier de Chambéry, la clinique privée Medipole de Savoie et le centre hospitalier de Briançon.

Les données retenues à la prise en charge initiale étaient :

- L'âge au moment de la prise en charge, la date correspondant au jour de la réalisation du double examen endoscopique.
- Le sexe
- L'existence d'une décompensation d'un diabète connu ou la découverte au décours de l'hospitalisation d'un diabète.
- L'existence d'antécédent biliaire à type de cholécystectomie ou de transplantation hépatique.
- La notion d'antécédents de pancréatite chronique calcifiante, d'une hypertension artérielle, de bronchopneumopathie chronique obstructive ou de cancer personnel ou familial.
- Les données morphologiques, avec la taille en mètre, le poids de forme en kilogramme (récupéré sur des courriers antérieurs à distance de l'admission ou sur les données décrites sur les courriers de consultation de la prise en charge initiale), l'index de masse corporel de forme. Le poids en kilogramme au moment de la prise en charge avec l'Index de masse corporel (IMC) et l'amaigrissement en kilogramme sur les 3 derniers mois.
- Les données cliniques lors de l'observation d'entrée en hospitalisation les jours précédents la CPRE étaient :
 - La présence d'un **ictère**, qu'il soit franc ou discret.
 - La présence d'une **altération de l'état général** basé sur la présence concomitante d'une anorexie, d'une asthénie et d'un amaigrissement (perte de poids supérieure ou égale à 5% du poids habituel dans les 3 mois précédents la prise en charge initiale).
 - La présence d'un **prurit**, d'une **fièvre**, de **douleur abdominale**.
 - La présence d'un **syndrome occlusif** défini par des critères cliniques (douleur abdominale ; arrêt des matières et des gaz ; nausées ou vomissements ; météorisme abdominal) ou radiologiques.
 - **L'indice de performance OMS** du patient au début de la prise en charge. Selon l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). [40]
- Les données biologiques étaient recueillies sur les bilans réalisés avant (ou pour certains patients après dans un délai proche (moins de 5 jours) la CPRE soit sur le CHU soit sur des bilans préopératoires réalisés en villes ou dans les hôpitaux adressant les patients. Le délai maximum entre le bilan biologique et le geste endoscopique était inférieur à 10 jours.
 - Les constantes biologiques retenues étaient :
 - La CRP exprimée en mg/L
 - La créatininémie en $\mu\text{mol/L}$
 - La bilirubinémie totale et conjuguée en mmol/L

- La concentration en enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT, PAL) exprimées en UI/L
- L'albuminémie la plus proche de la prise en charge initiale en g/L.
- Le taux de prothrombine en pourcentage
- Etait renseigné dans 30% des cas le premier dosage après levé de la cholestase des marqueurs tumoraux CA 19.9 et ACE avec la date du dosage.
- Les données radiologiques à la prise en charge étaient basées sur les données d'une imagerie en coupe (Tomodensitométrie (TDM) ou Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)) abdominopelvienne avec ou sans injection de produit de contraste. On s'est assuré que la réalisation de l'imagerie était dans les 30 jours entourant le geste endoscopique (soit avant soit après). Lorsque l'imagerie était réalisée après la CPRE, la dilatation des voies biliaires n'était logiquement pas décrite.
 - Les données recueillies sur les imageries en coupe étaient :
 - La localisation de la lésion lorsque celle-ci était visible
 - La taille de la lésion
 - L'envahissement vasculaire portal et systémique (tronc cœliaque, artère et veine mésentériques)
 - L'existence d'une dilatation des voies biliaires (supérieure ou égale à 8mm) et/ou du canal pancréatique (supérieure ou égale à 5mm).
 - L'existence d'adénopathie régionale ou de métastases abdominales.

L'ensemble de ces données étaient regroupées selon la dernière classification TNM du cancer du pancréas (25/06/2018). Une analyse par stade (Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV).

Le diagnostic définitif de malignité a été obtenu par biopsie, chirurgie, ou a été déterminée par une évolution défavorable de la maladie à distance. Le suivi minimal des patients était de 1,5 ans. L'ensemble de ces données constituent donc le Gold standard diagnostique permettant le calcul des sensibilités et des performances diagnostiques.

3. Déroulement de l'examen endoscopique :

Dans notre étude l'écho-endoscopie et la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique ont été réalisées sous sédation et monitoring.

Au total 7 endoscopistes ont réalisé la totalité des examens sur cette période. Ils étaient classés en deux catégories : 4 endoscopistes experts (ayant été sensibilisé et maîtrisant la technique d'aspiration et de brossage endobiliaire) et 3 endoscopistes non experts de la technique.

A. Examen écho-endoscopique

Au cours de l'écho-endoscopie il était déterminé :

- La taille de la lésion avec la mesure dans son grand axe
- L'envahissement vasculaire.
- La taille de la dilatation du canal pancréatique et du cholédoque en millimètres.
- La recherche d'un envahissement ganglionnaire

L'ensemble de ces données étaient regroupées sous la classification usTNM du cancer du pancréas.

B. Prélèvements

Les prélèvements biliaires et pancréatiques ont été réalisés de façon la plus standardisée possible dans la continuité de la précédente étude grenobloise [25]. Les techniques de prélèvement étaient basées sur un protocole de service.

Le prélèvement de matériel tumoral sous cytoponction a été réalisé au cours de l'étude avec trois types d'aiguilles : 19G, 22G et 25G.

Les prélèvements par cytoponction ont été réalisés selon les recommandations de la société française d'endoscopie digestive (SFED). [14]

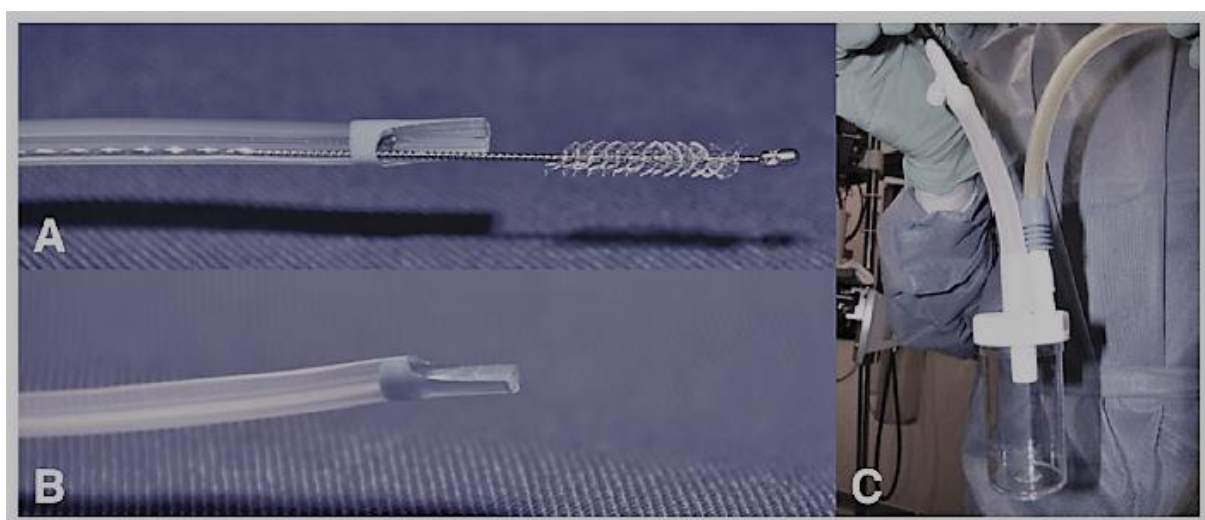
Les prélèvements biliaires ont été réalisés après une sphinctérotomie biliaire, un fil guide de 0,035 pouce ayant été placé à travers la sténose. Une brosse à cytologie à usage unique protégée par un cathéter à 8 French a été glissée sur le fil guide et positionnée au-dessus de la sténose. (figure 15) Dans un premier temps, 3 à 10 ml de bile ont été aspirés dans le cathéter à brosse à l'aide d'une seringue connectée puis transférés dans un tube stérile sec. Le brossage a consisté à réaliser ensuite 10 passages dans un mouvement de va-et-vient au niveau du rétrécissement. Après le brossage, une seconde aspiration biliaire a été conduite selon les mêmes critères que la première.

Ainsi, 4 échantillons ont été obtenus de chaque patient :

- 2 aspirations de bile (avant et après brossage),
 - 1 brossage biliaire, technique selon les méthodes cytologiques classiques
 - 1 ponction pancréatique technique selon la méthode histologique du cytobloc
- } Three sampling method

Si la sténose était considérée comme trop étroite par l'opérateur, elle était dilatée à l'aide d'un ballonnet de dilatation biliaire entre la première aspiration et le brossage.

Figure 15: Cathéter de brossage standard (A) avant et après avoir enlevé la brosse (B). C, cathéter d'aspiration intraductal et ligne d'aspiration reliée à un piège à échantillon.



4. Techniques et analyses cytologiques et histologiques :

Les prélèvements ont été techniqués selon les méthodes classiques de cytopathologie.

Les prélèvements de bile avant et après brossage ont été techniqués cytologiquement sur 4 lames chacun soit 8 lames en tout, colorées par les colorations de May-Grünwald -Giemsa et de Papanicolaou. Le brossage biliaire a comporté 2 lames, la lame standard étalée en salle d'endoscopie colorée au Papanicolaou et le recueil sur PréservCyt techniqué selon la méthode en couche mince coloré au Papanicolaou (ThinPrep®PreservCyt Solution). [30]

Figure 16 Examen microscopique d'échantillons de bile colorés au Papanicolaou obtenus à partir des canaux biliaires. A: Normal (massif de cellules bénignes avec aspect en nid d'abeilles sans chevauchement nucléaire) x40, B : Atypie (massif de cellules avec une discrète augmentation du volume nucléaire et présence de nucléole) x 40, C : Malin (massif de cellule avec rapport nucléocytoplasmique augmenté, anisocariose marquée, perte de la polarité nucléaire, épaissement des membranes nucléaires) x63.

(Source : laboratoire d'anatomopathologie et de cytologie du CHU de Grenoble)

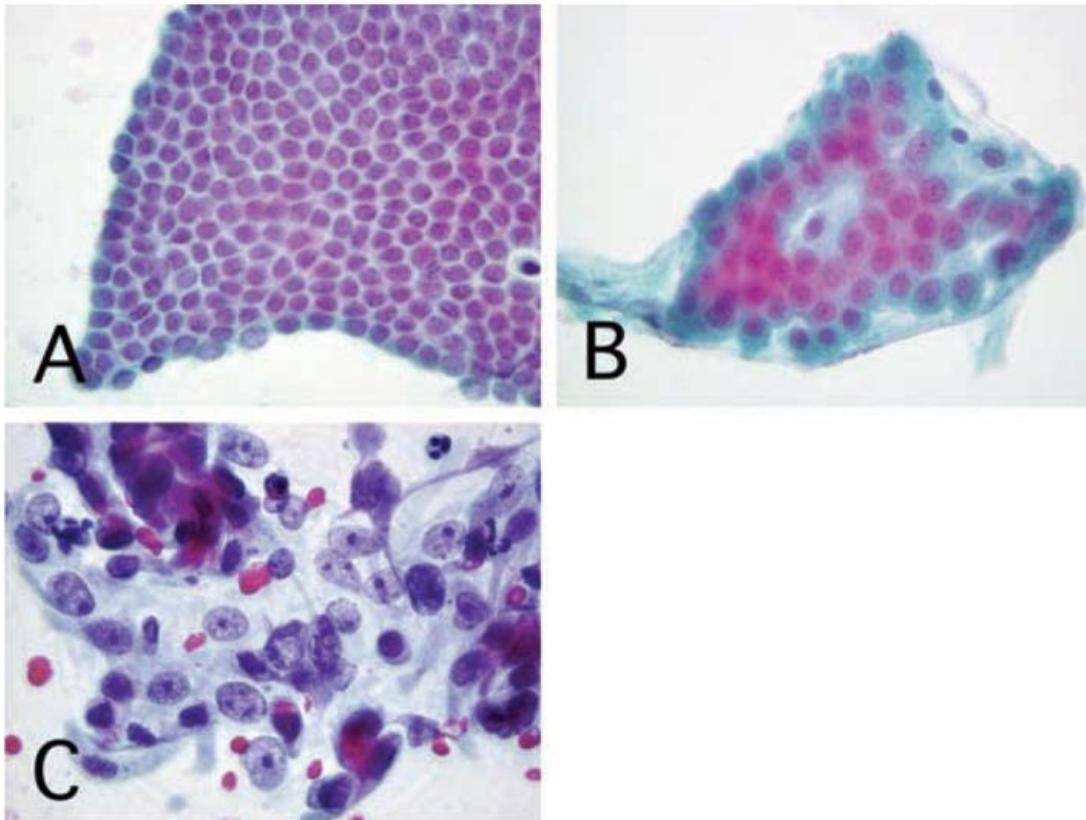
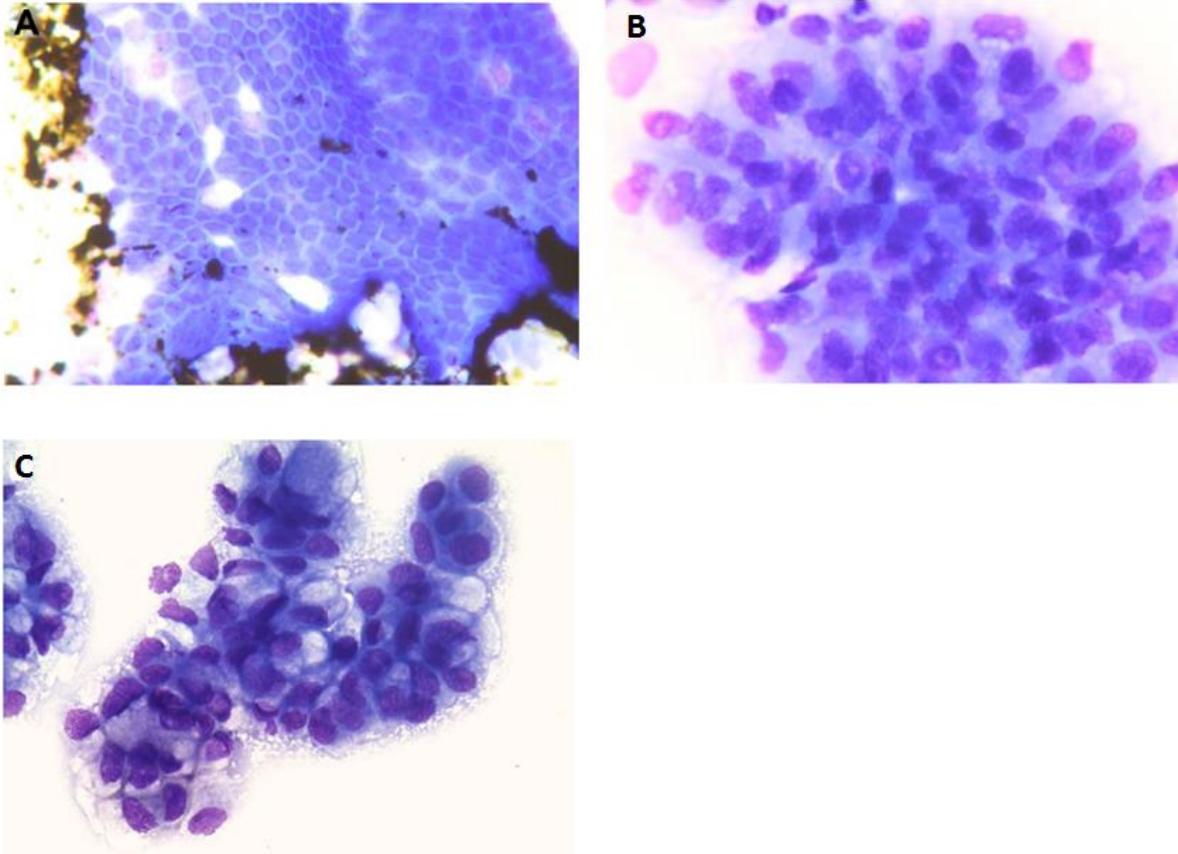


Figure 17 : Examen microscopique d'échantillon de bile colorés par la coloration de May-Grunwald-Giemsa A : Bénin (lambeau de cellules cubiques aux noyaux réguliers dans un arrangement en nid d'abeilles (grossissement x40) ; B : Atypie (ébauche de désorganisation nucléaire, anisonucleose, petit nucléole (grossissement x63)) C : Malin (perte de polarité des noyaux, chevauchement nucléaire, et vacuoles intracytoplasmiques (grossissement x63)).

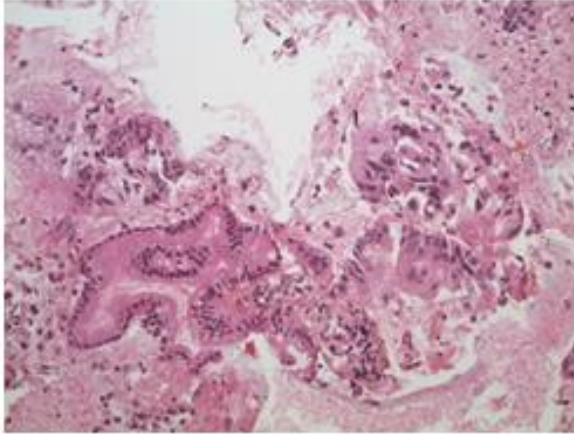
(Source : laboratoire d'anatomopathologie et de cytologie du CHU de Grenoble)



La cytoponction pancréatique sous écho-endoscopie a été techniquée par la méthode du cytobloc qui permet d'inclure en paraffine les carottes de tissu pancréatique recueillies en salle d'endoscopie dans un liquide de Cytolyt. (Fig 18)

Figure 128 Coloration HES x 20. Ponction pancréatique mettant en évidence un massif adénocarcinomateux à droite d'un lambeau canalaire normal.

(Source : laboratoire d'anatomopathologie et de cytologie du CHU de Grenoble)



L'analyse cytopathologique des prélèvements biliaires (2 biles + brossage de la sténose biliaire) et de la cytoponction pancréatique a fait l'objet de deux lectures. Une première, dans les suites immédiates (moins d'une semaine) de la réalisation de l'EEBP et de la CPRE par 6 cytologistes (78/94 soit 83,0% des analyses de bile par le Dr Fior Gozlan et 47/94 soit 50 % des analyses de cytoponction pancréatique par ce même médecin cytologiste).

La seconde lecture a été réalisée entre septembre 2017 et février 2018 par le Dr Giovannini et le Dr Fior Gozlan. Elle a été réalisée en aveugle du diagnostic final sans renseignement clinique.

Les prélèvements de bile ont fait l'objet de 8 étalements au sein du département anatomocytopathologie (4 colorés au May Grumwald Griemsa et 4 colorés au Papanicolaou). En ce qui concerne la technique du brossage : la brosse a fait l'objet d'un étalement sur lame par une infirmière en salle d'endoscopie, cette brosse a été ensuite secouée dans un flacon de preservcyt pour la réalisation d'un étalement en couche mince (Monocouche ThinPrep®).

Les cytoponctions pancréatiques ont fait l'objet d'une inclusion en totalité en paraffine (Cytobloc classique).

Pour chaque échantillon, les deux cytologistes ont classées les lésions cytopathologiques en 4 catégories (catégories antérieures à la nouvelle Classification de la Papanicolaou Society of Cytology): 0 : sans valeur (acellulaire, artéfacts de fixation) ; 1 : Normal ; 2 : Atypies (demandant un contrôle) ; 3 : Malin

Cette classification est plus simpliste que celle de la « Papanicolaou Society of Cytopathology » appliquée aux prélèvements cytologiques en général. [42]

Pour chaque échantillon, nous avons retenu un diagnostic pour la bile avant brossage, pour la bile après brossage, pour le brossage, pour la combinaison des 3 prélèvements cytologiques (bile totale)

et pour la ponction pancréatique. Un résultat malin positif a été défini pour la bile totale comme étant la présence de cellules malignes dans au moins 1 échantillon parmi 3.

Les échantillons suspects ont été considérés comme atypiques demandant un contrôle.

L'ensemble des résultats cytologiques + histologiques était analysé sous la bannière « résultats prélèvements endoscopiques » qui retenait soit le résultat le plus péjoratif, soit le plus concluant.

6. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées de façon indépendante par le Dr Arnaud Seigneurin du CHU de Grenoble. Nous avons utilisé les tests de Wilcoxon pour comparer la cellularité des différents échantillons de chaque patient. Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney est un test statistique non paramétrique qui permet de tester l'hypothèse selon laquelle la distribution des données est la même dans deux groupes.[43]

Pour l'analyse diagnostique des prélèvements, les tests diagnostiques ont été comparés avec un test de Mc Nemar pour données appariées. Ce test permet de comparer 2 variables qualitatives (c'est à dire les résultats des 2 tests diagnostiques), en prenant en compte le fait que ce sont des données appariées et pas 2 échantillons indépendants.

Comme pour tout test, on obtient une valeur de test et on compare cette valeur à 3,84 qui correspond à 5% dans la loi du chi 2. Si la valeur est supérieure à 3,84 la différence est statistiquement significative, si elle est inférieure la différence n'est pas statistiquement significative. On a cette information sur le caractère significatif ou non directement par la valeur p, que l'on compare au seuil de 5%.

L'analyse de la concordance intra et inter observateur a été réalisée à l'aide de l'indice Kappa (κ). En statistique, le test du κ mesure l'accord entre observateurs lors d'un codage qualitatif en catégories.

Dans l'étude nous avons distingué la concordance ($\text{Pr}(a)$) qui correspond à l'accord relatif entre les cytologistes et le coefficient kappa qui tient compte de la probabilité d'un accord aléatoire ($\text{Pr}(e)$).

$$\kappa = \frac{\text{Pr}(a) - \text{Pr}(e)}{1 - \text{Pr}(e)},$$

Si les codeurs sont totalement en accord, $\kappa = 1$. S'ils sont totalement en désaccord (ou en accord dû uniquement au hasard), $\kappa \leq 0$. Pour interpréter le coefficient, nous avons utilisé l'échelle de Landis JR. [44].

Interprétation du résultat du kappa :

- < 0 Désaccord,
- 0.00 — 0.20 : Accord très faible
- 0.21 — 0.40 : Accord faible
- 0.41 — 0.60 : Accord modéré
- 0.61 — 0.80 : Accord fort

- 0.81 — 1.00 : Accord presque parfait

III. Résultats

1. Caractéristiques des patients

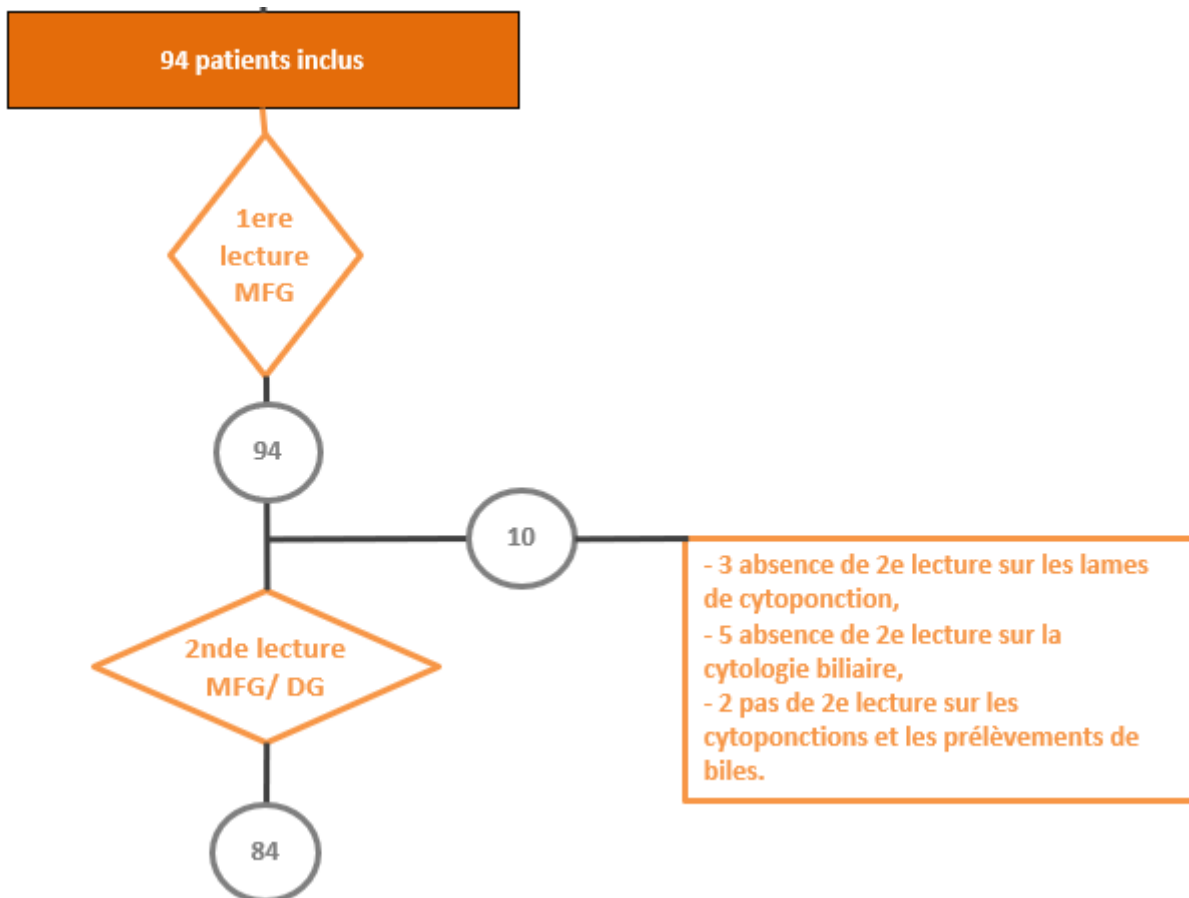
Entre le 1^{er} janvier 2012 et le 1^{er} janvier 2017, 124 patients ont bénéficié d'un prélèvement de bile et de pancréas. Au total, 30 patients ont été exclus avant analyse.

10 patients ont été exclus dans un deuxième temps sur l'absence de 2^e lecture par perte des lames ou mauvaise conservation de celles-ci :

- 3 patients ont été exclus par absence de 2^e lecture sur les lames de cytoponction,
- 5 patients exclus par absence de 2^e lecture sur la cytologie biliaire,
- 2 patients n'ayant pas eu de 2^e lecture sur les cytoponctions et les prélèvements de biles.

Donc 84 patients ont bénéficié d'une double lecture soit 89% des patients inclus.

Figure 19 Flow chart de l'étude (seconde partie)



L'âge moyen des patients était de 66,7 ± 13,2 ans.

Les principales caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 2. 62,8% (n=59) des patients étaient des hommes, 37,2% (n=35) étaient des femmes.

Au moment de la prise en charge, 81 patients (86,8%) présentaient un ictère, 47 patients (50%) présentaient une altération de l'état général et des douleurs abdominales. 12 patients (12,8%) présentaient un prurit, 9 patients (9,6 %) ont présenté de la fièvre et 2 (2,1%) ont présenté un syndrome occlusif.

22 patients (23,4%) présentaient soit une décompensation d'un diabète déjà connu soit la découverte d'un diabète au moment de la prise en charge.

Les tumeurs étaient localisées dans la tête du pancréas dans 57 cas (60,6%), sur le processus unciné du pancréas dans 6 cas (6,4%), dans l'isthme pancréatique dans 5 cas (5,3%), 2 cas (2,1%) étaient intra-cholédociens, et 1 cas (1,1%) sur le corps du pancréas. 18 cas (19,1%) n'étaient pas décrit dans l'imagerie radiologique.

Tableau 2 Caractéristiques principales de la population

Total patients	N=94	
Age, moyen(SD)	67	13,2
Genre	Number	%
Homme	59	62,8%
Femme	35	37,2%
Criteres cliniques	Number	%
Ictere	81	86,2%
Alteration de l'état général	47	50,0%
Prurit	12	12,8%
Fievre	9	9,6%
Douleur abdominale	47	50,0%
Syndrome occlusif	2	2,1%
Décompensation de diabete	22	23,4%
Localisation de la tumeur	Number	%
Uncus	6	6,4%
Tete	57	60,6%
Isthme	5	5,3%
Corps	1	1,1%
Queue	0	0,0%
Non vu	18	19,1%
Choledoque	2	2,1%
Données manquantes	5	5,3%
Complication post CPRE	Number	%
Aucune	84	89,4%
Pancréatite aigue non grave (ABC)	4	4,3%
Pancréatite aigue grave (DE)	1	1,1%
Hémorragie digestive	3	3,2%
Syndrome occlusif	1	1,1%
Angiocholite	1	1,1%
Stade OMS	Nombre	%
0	44	46,8%
1	26	27,7%
2	18	19,1%
3	5	5,3%
4	0	0,0%
Données manquantes	1	1,1%

84 patients (89,4%) ne présentaient pas d'effets indésirables post-CPRE, 5 patients (5,4%) présentaient une pancréatite aiguë, 4 patients (4,3%) classification de Balthazar A, B ou C, 1 patient (1,1%) une pancréatite aiguë classée balthazar E. 3 patients (3,2%) ont présenté une hémorragie digestive, 1 patient (1,1%) un syndrome occlusif et 1 patient (1,1%) une angiocholite.

Le score OMS/ECOG a été utilisé pour estimer l'état général des patients au début de la prise en charge. 44 patients (46,8%) ont présenté un score OMS 0 (Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection)), 26 patients (27,7%) ont présenté le score 1 de l'OMS (Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage)), 18 patients (19,1%) présentaient un score OMS 2 (Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger)), 3 patients présentaient un score OMS 3 (Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée)).

L'expérience de l'endoscopiste a été notifiée. 77 examens (82%) ont été réalisés par un endoscopiste expert, 17 examens (18%) par un endoscopiste non expert.

La classification TNM a été utilisée pour estimer la taille de la tumeur et le stade tumoral. La répartition des stades TNM et uTNM sont décrit dans le tableau 3.

Tableau 3 Classification et stade TNM de la population

Classification us TNM	Number	%
Tumeur		
Tx	10	11%
T1	19	20%
T2	32	34%
T3	28	30%
T4	5	5%
Adénopathies		
Nx	1	1%
N0	45	48%
N1	48	51%
Metastases		
Mx	6	6%
M0	66	70%
M1	22	23%
US Stage		
1a	8	9%
1b	13	14%
2a	8	9%
2b	33	35%
3	4	4%
4	22	23%
nc	6	6%
Classification TNM		
Tumeur		
Tx	17	18%
T1	19	20%
T2	22	23%
T3	20	21%
T4	16	17%
Adénopathies		

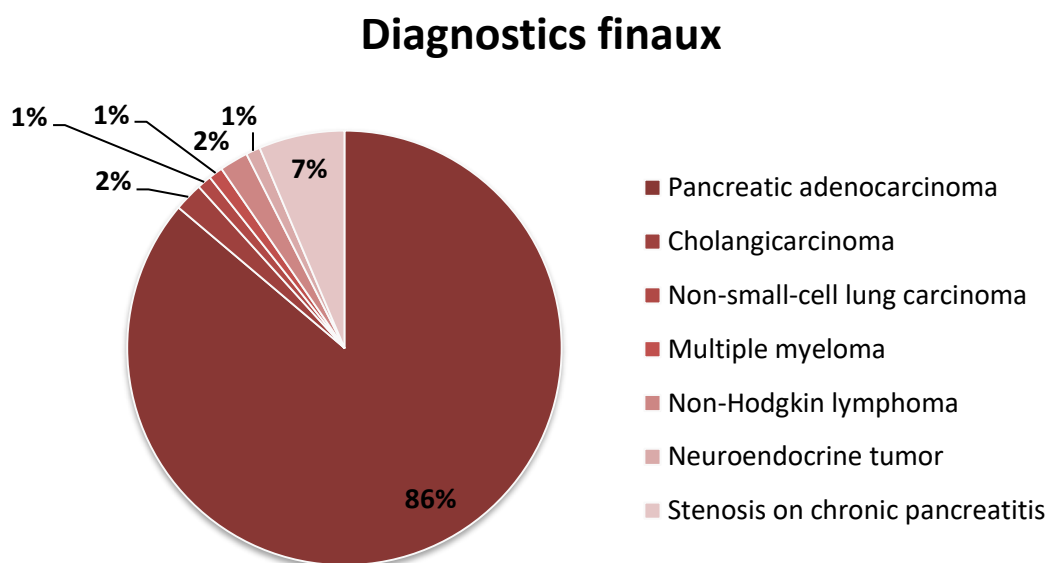
Nx	6	6%
N0	49	52%
N1	39	41%
Metastases		0%
Mx	6	6%
M0	66	70%
M1	22	23%
Stade radiologique		
1a	12	13%
1b	13	14%
2a	11	12%
2b	9	10%
3	11	12%
4	22	23%
nc	16	17%

Le diagnostic définitif de malignité a été obtenu par biopsie, chirurgie, ou a été déterminée par une évolution défavorable de la maladie à distance. (Le suivi minimal des patients était de 1,5 ans). L'ensemble des diagnostics finaux est résumé dans le tableau 4.

Tableau 4 Diagnostics finaux de l'ensemble des patients inclus (88 malins + 6 bénins =94)

Diagnostics finaux	Number	%
Malin	88	93,6%
Adénocarcinome pancréatique	81	92,0%
Cholangiocarcinome	2	2,3%
Cancer bronchique non à petites cellules	1	1,1%
Myelome multiple	1	1,1%
Lymphome non hogdkinien	2	2,3%
Tumeur neuroendocrine	1	1,1%
Benin	6	6,4%
Sténose sur pancréatite chronique calcifiante	6	100,0%

Figure 130 Diagnostics finaux des 94 patients



Un diagnostic final de sténose maligne a été établi chez 88 patients (93.6%) dont 81 adénocarcinomes pancréatiques, 2 cholangiocarcinomes, 1 carcinome pulmonaire non à petites cellules, 1 myélome multiple, 2 lymphomes non hodgkiniens et 1 tumeur neuroendocrine. Dans 6 cas (6.4%), la sténose était considérée comme bénigne. Les 6 cas étaient des sténoses sur pancréatite chronique.

Comme nous le citons auparavant, 84 patients ont bénéficié d'une seconde lecture, voici la liste des diagnostics finaux retenus pour les patients ayant bénéficié d'une seconde lecture. (Tableau 5)

Tableau 5 Diagnostics finaux de l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une seconde lecture (78 malins + 6 bénins =84)

Diagnosics finaux des patients ayant bénéficié d'une seconde lecture	Nombre	%
Malin	78	92,9%
Adénocarcinome pancréatique	72	92,3%
Cholangiocarcinome	2	2,6%
Cancer bronchique non à petites cellules	1	1,3%
Myelome multiple	1	1,3%
Lymphome non hodgkinien	2	2,6%
Benin	6	7,1%
Sténose sur pancréatite chronique calcifiante	6	100,0%

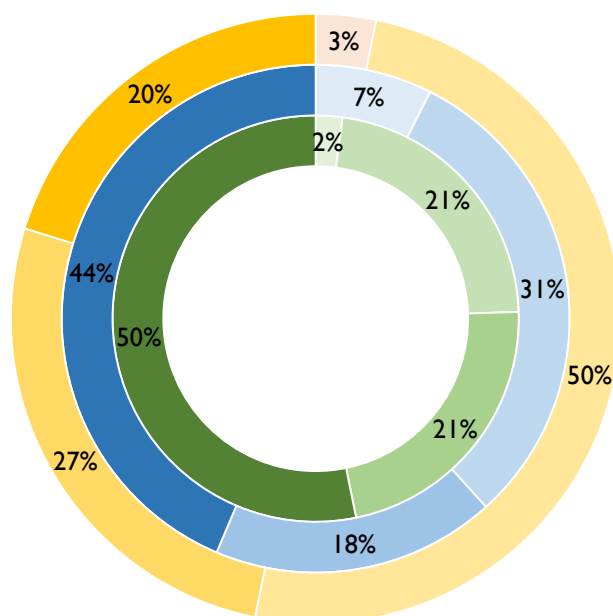
2. Rendement cytologique

Toutes les CPRE incluses ont permis d'obtenir 3 échantillons. Comme le montre le tableau 6, 19 échantillons de brossage (20%) étaient riches en cellules tandis que l'aspiration biliaire produisait des échantillons avec une riche cellularité dans 41 cas avant brossage (44%) et 50 cas après brossage (53%). L'addition des échantillons de cellularité moyenne aux échantillons de cellularité riche, considérés comme des échantillons de « haute qualité », représentait respectivement 62% et 75% des échantillons d'aspiration de bile avant et après brossage, tandis que le brossage ne fournissait que 47% "échantillons de haute qualité".

Tableau 6 : Cellularité des prélèvements

Aspiration de bile après brossage	Nombre	%
Insuffisant	2	2%
Pauvre	21	22%
Moyen	21	22%
Riche	50	53%
Aspiration de bile avant brossage	Nombre	%
Insuffisant	7	7%
Pauvre	29	31%
Moyen	17	18%
Riche	41	44%
Brossage seul	Nombre	%
Insuffisant	3	3%
Pauvre	47	50%
Moyen	25	27%
Riche	19	20%

Figure 141 Cellularité des prélèvements



3. Pourcentage d'atypies cellulaires lors de l'analyse anatomo cytopathologique.

Les résultats atypiques représentaient selon la technique et les cytologistes entre 8 et 25% des analyses comme décrit dans le tableau suivant.

Tableau 7 Pourcentage d'atypies en fonction du prélèvement, de la lecture et du cytologiste

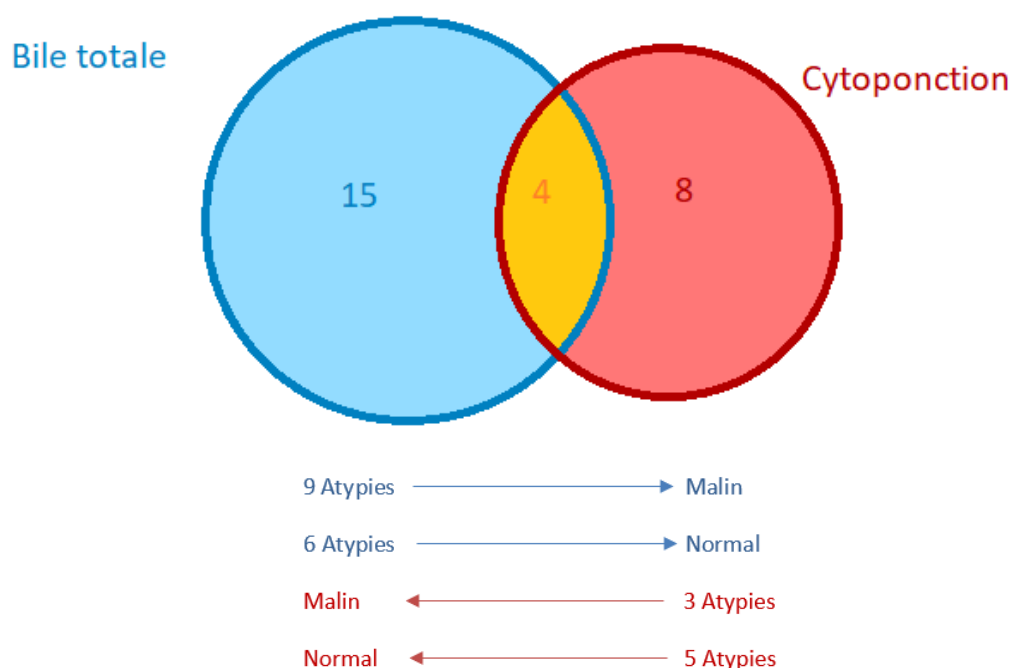
	1ere lecture	2e lecture MFG	2e lecture DG
Bile avant brossage	16%	11%	8%
Bile après brossage	21%	11%	17%
Brossage	21%	24%	25%
Bile totale	20%	14%	10%
Cytoponction	13%	11%	10%

On constate que le brossage est plus pourvoyeur d'analyse d'atypies que les autres prélèvements biliaires.

Pour rappel, pour chaque échantillon, les deux cytologistes ont classées les lésions cytopathologiques en 4 catégories (catégories antérieures à la nouvelle Classification de la Papanicolaou Society of Cytology [38]): 0 : sans valeur (acellulaire, artéfacts de fixation) ; 1 : Normal ; 2 : Atypies (demandant un contrôle) ; 3 : Malin.

Devenir des atypies sur bile totale et cytoponction lors de la première lecture. On compte 19 cas d'atypie sur l'ensemble des prélèvements de bile totale. 100% des atypies sur bile totale étaient malignes. 9 de ces 19 prélèvements ont été diagnostiqués comme malins lors de la première lecture sur cytoponction, 6 étaient normaux et 4 étaient atypiques lors de l'interprétation de la cytoponction réalisée au même moment. On dénombrait 12 cas d'atypie lors de la première lecture de la cytoponction, 2 d'entres eux étaient bénins sur les diagnostics finaux, ces 2 cas étaient bénins selon la lecture de la bile totale. 3/12 de ces atypies étaient malins sur la cytologie biliaire et 5 cas sur 12 étaient normaux sur la bile totale.

Figure 15 Répartitions des atypies



4. Performance diagnostique

Tous patients confondus, nous avons pu analyser la sensibilité de chaque prélèvement comme il a été mentionné dans notre gold standard. Ils sont résumés dans le tableau 8. Pour l'analyse de la bile, la sensibilité de l'aspiration de la bile avant brossage est de 50%, de la bile après brossage de 47,7% et du brossage seul de 40,9%. Pour l'ensemble des prélèvements de bile la sensibilité monte à 61.4% IC [0.50; 0.72].

La sensibilité de la cytoponction pancréatique est de 56.8 % IC [0.46; 0.67] avec une spécificité et une valeur prédictive positive de 100%. La valeur prédictive négative de la cytoponction pancréatique sous écho endoscopie est de 13,6%.

La précision diagnostique (diagnostic accuracy) calculée ici correspond à une évaluation globale de la capacité discriminante du test (ou puissance discriminante du test), selon la formule (Vrai Positif + Vrais Négatifs) / (Vrais Positifs + Vrais Négatifs + Faux Positifs + Faux Négatifs) ce qui correspond à la proportion de résultats du test "exacts".

Tableau 8

	Se	Sp	VPP	VPN	Diagnostic accuracy
Bile avant brossage	50.0 % IC [0.39; 0.61]	100.0 %	100.0 %	12.0 %	53.2 % IC [0.43; 0.64]
Bile après brossage	47.7 % IC [0.37; 0.59]	100.0 %	100.0 %	11.5 %	51.1 % IC [0.41; 0.6]
Brossage seul	40.9 % IC [0.31; 0.52]	100.0 %	100.0 %	10.3 %	44.7 % IC [0.34; 0.55]
Three-sample combination	61.4 % IC [0.50; 0.72]	100.0 %	100.0 %	15.0 %	63.8 % IC [0.53; 0.74]
Cytoponction pancréatique (FNA)	56.8 % IC [0.46; 0.67]	100.0 %	100.0 %	13.6 %	59.6 % IC [0.49; 0.70]
Three-sample combination + FNA	78.4 % IC [0,68; 0,86]	100.0 %	100.0 %	24.0 %	79.8 % IC [0.70; 0.87]

Nous avons comparé les test diagnostiques entre eux avec un test de Mc Nemar pour données appariées. La cytoponction seule a été comparée avec les autres prélèvements. Nous avons retenu une différence significative pour la comparaison entre la cytoponction et l'association bile totale et cytoponction (p-value = 3.636e-05) et la comparaison entre la cytoponction seule et le brossage biliaire seul (p-value = 0.04486). Les autres comparaisons entre la cytoponction et les autres prélèvements biliaires n'ont pas montré de différences significatives.

5. Analyses en groupe

Nous avons analysé les différents résultats des prélèvements biliaires et pancréatiques en fonction de critères pouvant influencer les résultats des prélèvements.

A. Décompensation de diabète ou diabète de novo au moment de la prise en charge

La performance diagnostique de pathologie maligne selon la méthode de prélèvement et la présence d'une décompensation d'un diabète déjà existant ou le diagnostic d'un diabète de novo à la prise en charge a été analysé est décrit dans le tableau 9.

Pour rappel, 22 patients sur les 94 (23,4%) de l'étude présentaient une décompensation de diabète ou un diabète de novo au moment de la prise en charge.

Tableau 9

	Se	Sp	VPP	VPN	Diagnostic accuracy
Bile aspiration before brushing					
No Diabetis decompensation at the diagnosis	56.1	100.0	100.0	14.7	59.2
Diabetis decompensation at the diagnosis	35.0	100.0	100.0	7.1	38.1
Bile aspiration after brushing					
No Diabetis decompensation at the diagnosis	54.5	100.0	100.0	14.3	57.7
Diabetis decompensation at the diagnosis	30.0	100.0	100.0	6.7	33.3
Brushing alone					
No Diabetis decompensation at the diagnosis	42.4	100.0	100.0	11.6	46.5
Diabetis decompensation at the diagnosis	40.0	100.0	100.0	7.7	42.9
Three-sample combination					
No Diabetis decompensation at the diagnosis	68.2	100.0	100.0	19.2	70.4
Diabetis decompensation at the diagnosis	45.0	100.0	100.0	8.3	47.6
Fine needle aspiration					
No Diabetis decompensation at the diagnosis	60.6	100.0	100.0	16.1	63.4
Diabetis decompensation at the diagnosis	45.0	100.0	100.0	8.3	47.6

La présence d'une décompensation de diabète ou du diagnostic de diabète de novo au moment de la prise en charge n'améliore pas, dans notre étude, la sensibilité des prélèvements qu'ils soient biliaries ou pancréatiques.

Dans le tableau suivant, on retrouve la répartition des stades TNM (radiologique et échocendoscopique) dans la population des patients avec décompensation de diabète au moment de la prise en charge. On montre qu'il n'est pas forcément en faveur d'un stade avancé de cancer du pancréas car seulement près d'un tiers des patients avaient un stade TNM entre 3 et 4.

Tableau 10

Stade TNM décompensation de diabete	Us TNM		TNM	
	Number	%	Number2	%3
1a	2	9%	4	18%
1b	4	18%	2	9%
2a	2	9%	2	9%
2b	7	32%	0	0%
3	0	0%	2	9%
4	6	27%	6	27%
nc	1	5%	6	27%
Total	22	100%	22	100%

La localisation des tumeurs en rapport avec la décompensation de diabète montre que 59,1% des lésions étaient situées dans la tête du pancréas. Chiffre semblable à la population générale de l'étude (Tableau 11).

Tableau 11

Localisation tumorale et Diabete associé	Number	%
Uncinate process of pancreas	2	9,1%
Head	13	59,1%
Pancreatic notch	1	4,5%
Body	0	0,0%
Tail	0	0,0%
Not seen	5	22,7%
Common bile duct	0	0,0%
Missing data	1	4,5%
Total	22	100,0%

B. Performance diagnostique selon la méthode de prélèvement et l'expérience de l'endoscopiste.

Les résultats des prélèvements en fonction de l'expérience de l'endoscopiste réalisant le geste sont décrits dans le tableau 12. La sensibilité de l'ensemble des prélèvements biliaries est augmentée avec l'expérience de l'endoscopiste à l'exception de l'aspiration de la bile avant brosse (sensibilité 49.3% contre 53.3% pour les non experts). On ne note pas de différence significative entre les experts et les non experts sur les prélèvements de cytoponction pancréatique. La raison est que l'expérience de l'endoscopiste dans notre étude était basée sur l'utilisation de la technique de prélèvement biliaire selon les trois techniques et pas sur la cytoponction.

Tableau 12

	Se	Sp	VPP	VPN	Diagnostic accuracy
Bile aspiration before brushing					
Experts	49.3%	100.0%	100.0%	9.8%	51.9% IC [0.41; 0.63]
No expert	53.3%	100.0%	100.0%	22.2%	58.8% IC [0.33;0.82]
Bile aspiration after brushing					
Experts	50.7%	100.0%	100.0%	10.0%	53.2% IC [0.42;0.65]
No expert	33.3%	100.0%	100.0%	16.7%	41.2% IC [0.18; 0.67]
Brushing alone					
Experts	45.2%	100.0%	100.0%	9.1%	48.1% IC [0.37;0.60]
No expert	20.0%	100.0%	100.0%	14.3%	29.4% IC [0.10;0.66]
Three-sample combination					
Experts	63.0%	100.0%	100.0%	12.9%	64.9% IC [0.53;0.75]
No expert	53.3%	100.0%	100.0%	22.2%	58.8 % IC [0.33;0.82]
FNA					
Experts	57.5%	100.0%	100.0%	11.4%	59.7% IC [0.48;0.71]
No expert	53.3%	100.0%	100.0%	22.2%	58.8% IC [0.33;0.82]

C. Performance diagnostique selon la méthode de prélèvement et la cellularité

44% des prélèvements de bile avant brossage sont riches contre 53% après brossage. La cellularité du brossage est médiocre par rapport aux aspirations de bile avec seulement 20% de cellularité riche.

Les résultats des prélèvements en fonction de la cellularité sont décrits dans le tableau 12. On observe une amélioration des résultats avec la richesse des prélèvements biliaries. La sensibilité pour les prélèvements riches pour la bile prélevée avant le brossage est de 70,3% et de la bile après brossage de 59,1. Le brossage conserve une sensibilité élevée à 70,6% lorsque la cellularité est riche. Or comme nous l'avons montré dans le tableau 6 et la figure 21, le brossage est rarement riche (20%) d'où une sensibilité aux alentours de 45% comme rapporté dans toutes les études

Tableau 13

	Se	Sp	VPP	VPN	Diagnostic accuracy
Bile aspiration before brushing					
Insuffisant - Poor	14.3%	100.0%	100.0%	3.2%	16.7% IC [0.048;0.31]
Medium	81.2%	100.0%	100.0%	25.0%	82.4% IC [0.54;0.96]
Rich	70.3%	100.0%	100.0%	26.7%	73.2% IC [0.53;0.84]
Bile aspiration after brushing					
Insuffisant - Poor	8.7%	100.0%	100.0%	3.5%	10,2% IC [0.01;0.28]
Medium	66.7%	100.0%	100.0%	23.1%	68.5% IC [0.43;0.85]
Rich	59.4%	100.0%	100.0%	25.0%	64.0% IC [0.43;0.74]
Brushing alone					
Insuffisant - Poor	28.9%	100.0%	100.0%	5.9%	31.9% IC [0.16; 0.44]
Medium	43.5%	100.0%	100.0%	13.3%	48.0% IC [0.23;0.66]
Rich	70.6%	100.0%	100.0%	28.6%	73.7% IC [0.44;0.90]

D. Performance diagnostique selon la technique de prélèvement et le stade TNM pour les adénocarcinomes pancréatiques.

La proportion de test positif selon le type de prélèvement et le stade TNM radiologique pour les adénocarcinomes pancréatiques (81/94) soit 86,2% est décrite dans le tableau 15.

Tableau 14 Sensibilité (%) pour le diagnostic de pathologie maligne selon le stade TDM

	Stade						
	1a	1b	2a	2b	3	4	Inconnu
Ponction	36.0	42.3	30.4	30.0	45.8	60.0	23.1
Bile avant brossage	44.0	35.5	34.8	35.0	29.2	45.7	23.1
Bile après brossage	48.0	46.1	43.5	45.0	33.3	45.7	38.5
Brossage	40.0	26.9	39.1	45.0	33.3	37.1	30.8
Bile totale	56.0	57.7	52.2	55.0	45.8	60.0	46.1
Bile totale et cytoponction	68.0	69.2	60.9	60.0	66.7	77.1	53.8

Tableau 15 VPN (%) pour le diagnostic de pathologie maligne selon le stade TDM

	Stade						
	1a	1b	2a	2b	3	4	Inconnu
Ponction							
Bile avant brossage	17.6	15.8	21.0	27.8	15.0	13.6	23.1
Bile après brossage	18.7	17.6	23.5	31.2	15.8	13.6	27.3
Brossage	16.7	13.6	22.2	31.2	15.8	12.0	25.0
Bile totale	21.4	21.4	26.7	35.7	18.7	17.6	18.7
Bile totale et cytoponction	27.3	27.3	30.8	38.5	27.3	27.3	33.3

La proportion de tests positifs pour les adénocarcinomes pancréatiques (n=81) augmente selon le stade de la tumeur. Cela est plus marquant pour la ponction pancréatique pour laquelle les stades III et IV révèlent une proportion de tests positifs respectivement de 70% et de 84.2%. Pour les prélèvements biliaires la proportion de tests positifs est meilleur (71.4%) pour les stades IIb qui correspond à une lésion pancréatique >2cm.

Quelque soit le stade de la tumeur et le type de prélèvement effectué, la VPP, la VPN et la spécificité étaient égales à 100%.

6. Analyse des concordances inter et intra observateur

Pour déterminer la concordance entre les premières et les deuxièmes lectures, nous avons déterminé l'indice kappa. Nous avons analysé la variabilité intra et inter-observateur pour confirmer la reproductibilité des mesures.

Contrairement à l'analyse cytologique initiale qui avait classé chaque échantillon en 4 catégories (0 : sans valeur (acellulaire, artéfacts de fixation) ; 1 : Normal ; 2 : Atypies (demandant un contrôle) ; 3 : Malin), nous avons séparés les différents résultats anatomopathologiques et cytologiques en 2 catégories « non malins » (0, 1, et 2) et « malins ». L'indice kappa a été calculé à partir de cette catégorisation.

A. La variabilité intra-observateur (tableau 15)

Elle a été déterminée entre les premières analyses par un cytologiste et les secondes analyses par le même cytologiste. Pour les premières lectures d'échantillons biliaires, ce cytologiste a analysé 78/94 échantillons (83%). Pour les premières lectures d'aspiration à l'aiguille fine, il a analysé 47/94 (50%) des échantillons.

Pour la bile avant brossage, la concordance avant brossage est de 83,1%. Pour la bile après brossage de 85,9%. Pour le brossage elle est de 70,4% et pour l'ensemble des 3 techniques elle est de 85,9%. L'indice kappa est fort pour les analyses intra observateur de la bile avant après brossage et pour la bile totale.

Pour la cytoponction pancréatique, la concordance est de 84,8%, le nombre Kappa pour les analyses intra observateur est de 0,689 en faveur d'un accord fort.

Tableau 15 Concordance intra-observateur et coefficient kappa selon la méthode de prélèvement

	Concordance	Coefficient Kappa
Bile avant brossage	83.1%	0.656
Bile après brossage	85.9%	0.719
Brossage	70.4%	0.404
Bile totale	85.9%	0.676
Cytoponction	84.8%	0.689

B. La variabilité inter-observateurs (tableau 16)

Elle a été déterminée entre deux cytologistes en comparant les secondes lectures entre elles. Chaque cytologiste a interprété 87 échantillons de bile en deuxième lecture du fait de l'absence de 7 échantillons de bile (5 de bile seule, 2 de bile avec absence de cytoponction). La concordance inter-observateur sur l'ensemble de la cytologie biliaire (three sample combination) est de 90,8% avec un index kappa de 0,764 (indice fort). Pour l'aspiration de bile avant le brossage on retrouvait une concordance inter-lecteur de 83,9% avec un indice kappa de 0,668 (accord fort) et une concordance de 87,4% avec un indice kappa de 0,736 pour la bile après brossage.

Pour les aspirations à l'aiguille fine (cytoponction) chaque cytologiste a analysé lors des secondes lectures 89 lames sur 94 du fait de l'absence de 5 échantillons de cytoponction pancréatique (3 cytoponctions seules, 2 cytoponctions avec absence de bile). L'indice kappa est de 0,6554 (accord fort)

Tableau 16 Concordance inter observateur et coefficient kappa selon la méthode de prélèvement

	Concordance	Coefficient Kappa
Bile avant brossage	83.9%	0.668
Bile après brossage	87.4%	0.736
Brossage	82.8%	0.656
Bile totale	90.8%	0.764
Cytoponction	87.6%	0.736

Discussion

Le but de notre étude était d'évaluer la précision diagnostique du prélèvement biliaire (aspiration avant et après brossage + brossage) (three sampling method) par rapport à la cytoponction pancréatique au cours du même examen et de comparer frontalement ces deux techniques de prélèvement dans une cohorte rétrospective de patients ayant présenté des symptômes d'obstacle biliaire.

Nous avons montré que la précision diagnostique du prélèvement biliaire par la combinaison du brossage, de l'aspiration avant et après brossage était meilleur (Diagnostic accuracy=63.8%) que la cytoponction pancréatique (Diagnostic accuracy = 59.6%).

Une étude parisienne de 115 patients icteriques en rapport avec une tumeur du pancréas avait montré que la positivité de la bile seule, sans brossage associé, était d'environ 25% (29/115 patients) alors que la positivité de la ponction du pancréas était positive dans 88% (101/115 patients). [45]

Une étude prospective munichoise avait comparé le brossage cytologique (selon trois outils différents) et la cytoponction pancréatique dans le diagnostic des sténoses biliaires indéterminées et des tumeurs pancréatiques. La sensibilité du brossage biliaire était de 43 à 46% selon le type de brosse avec une précision diagnostique de 70%. Dans notre étude la sensibilité du brossage biliaire est comparable avec 40.9%, la précision diagnostique du brossage biliaire dans notre étude est moindre (44,7%). [46]

En revanche, la cytoponction pancréatique (EUS-FNA), fourni d'excellents résultats dans de nombreuses études, au moins pour les masses pancréatiques (70% à 93%). [47] [48] [49] [50] [51]

Pour la comparaison des tests diagnostiques avec le test de Mc Nemar nous avons comparé chaque type de prélèvement par rapport au gold standard actuel dans la littérature qui est la cytoponction pancréatique. Dans notre étude celle-ci ne montrait pas une aussi bonne performance diagnostique que celle retrouvée dans la littérature.

En revanche, l'analyse de la performance diagnostique de chaque type de prélèvement était calculée par rapport au gold standard du suivi des patients (évolution, décès, décision de RCP, résultats de biopsies). Ce qui constitue un gold standard solide.

Nous avons analysé la variabilité intra et inter-observateur pour confirmer la reproductibilité des mesures à l'aide de l'indice kappa. Les variabilités intra observateur a été déterminée entre les premières analyses et les secondes analyses réalisées par le même cytologiste. Elle révèle un accord fort des différentes analyses. Nous avons comparé les résultats sans respecter les critères initiaux basé sur la classification de Papanicolaou (0, 1, 2 et 3) mais en séparant en 2 groupes malins (3) et non malin (correspondant aux analyses classées 0-1-2).

La variabilité inter observateur a révélé des accords de concordance fort ce qui montre une bonne reproductibilité de la technique d'analyse de la cytologie biliaire. Celle-ci est standardisée par les guidelines de la Papanicolaou Society of cytopathology. [42]

Lors des secondes lectures à distance de l'évènement et de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, les cytologistes ont analysé les lames en dehors de toute influence que pouvait apporter le dossier médical ou l'enjeu de la prise en charge thérapeutique.

Les résultats atypiques représentaient selon la technique et les cytologistes entre 10 et 23% des analyses. Lors de l'analyse de concordance, nous avons opté pour une dichotomie et classé les atypies avec les résultats bénins. La nouvelle nomenclature de la « papanicolaou society of cytopathology » appliquée à la cytologie biliaire (brossage biliaire et ponction aspiration pancréatique) classe les lésions biliaires en 6 catégories : non diagnostique, négative, atypique, néoplasique/tumorale, suspecte de malignité, maligne. Cette terminologie est récente (2014), elle n'a pas été appliquée aux différents prélèvements traités dans cette étude (2012-2016).

De nombreuses études révèlent que cette catégorie « atypies » est source d'erreur. Les atypies toutes confondues, réactionnelles, sans signification, suspectes de malignité, peuvent correspondre à un cancer.[52] [53] 50% de nos atypies dans une première étude grenobloise correspondaient à un

cancer (25). Ainsi nous avons gardé nos 4 catégories : sans valeur, bénin, atypie, malin pour toute l'étude, et demandé un contrôle pour les résultats atypiques.

Dans l'étude du Dr Fior Gozlan de 2016, 55% des atypiques réactionnelles et 75% des atypiques suspectes de malignité étaient des cancers lors des contrôles ou suivi .[54]

Actuellement la terminologie de la Papanicolaou Society of Cytopathology est appliquée au CHU de Grenoble.

En anatomopathologie, l'étude histologique est souvent complétée par une analyse immunohistochimique. Cette analyse a pour objectif d'identifier les protéines fabriquées par les cellules tumorales afin de mieux classer la tumeur ou définir son potentiel évolutif.

Lors de l'analyse immunohistochimique, le pathologiste applique différents anticorps sur les fragments tumoraux afin de mettre en évidence l'expression de certaines protéines impliquées dans le développement tumoral.

Contrairement à la cytologie biliaire, la cytoponction pancréatique permet une analyse en immunohistochimie et permet ainsi de préciser les diagnostics tels que les lymphomes malins non hodgkiniens, les myélomes, les métastases, les tumeurs neuroendocrines, comme précisé dans le tableau des diagnostics finaux. Le projet d'inclure la bile totale en paraffine en cytobloc permettrait de réaliser ces analyses en immunohistochimie.

Plusieurs informations importantes pour apporter le diagnostic final telles que les dosages des marqueurs tumoraux CA 19.9 ou ACE étaient manquantes dans de nombreux dossiers. Il aurait été intéressant de savoir si la valeur du dosage pouvait influencer le résultat d'un prélèvement de bile.

L'absence de l'influence du diabète au moment de la prise en charge peut s'expliquer par la relation entre le diabète et le cancer du pancréas. L'hypothèse selon laquelle l'infiltration maligne pancréatique est responsable de la destruction des ilots et/ou de l'obstruction des canaux pancréatiques n'a pas été prouvée. Il avait été montré au cours d'une étude que le diabète régressait après pancréatectomie subtotale [55] soutenant plutôt l'hypothèse du rôle de la tumeur sur le métabolisme glucidique. De même, l'obstruction du canal excréteur des sécrétions pancréatiques (au niveau de la tête du pancréas) par la tumeur ne peut expliquer les troubles glucidiques car ceux-ci sont également retrouvés dans les autres localisations et pour des plus petites tumeurs de la tête sans envahissement du canal excréteur.

Une autre hypothèse établissant un lien entre le cancer du pancréas et la sécrétion d'amyline a été montrée dans plusieurs études. L'amyline est produite et sécrétée de manière pulsatile par les cellules β , avec l'insuline en réponse aux stimuli nutritifs. Elle est un facteur diabétogène pouvant donner lieu à une insulino-résistance ainsi qu'une insulino-pénie[56]. Une équipe américaine a prouvé qu'un facteur soluble issu de cellules cancéreuses pancréatiques stimulait la sécrétion sélective d'amyline sans action sur l'insuline. [57]

Le rapport entre la cellularité des prélèvements et la performance diagnostique montre que la richesse des prélèvements est associée à une meilleure performance diagnostique.

D'autres techniques se sont développées depuis une quinzaine d'années dans le diagnostic des sténoses biliaires malignes.

L'endomicroscopie confocale est une technique d'apparition récente. La possibilité d'utiliser cette méthode innovante en endocanalaire a permis de l'appliquer au diagnostic des sténoses biliaires de nature indéterminée. Le principe est d'obtenir une vue « microscopique » du tissu examiné après injection de fluorescéine en combinant des fibres optiques micrométriques et une lumière émise par un faisceau laser argon. Il faut être au contact du tissu examiné et les sondes sont introduites dans la voie biliaire à l'intérieur d'un cathéter porteur (celui des brosses de cytologie biliaire par exemple). L'image obtenue a une résolution de 3,5 microns, et un champ d'exploration de 325 microns. La profondeur examinée se situe 40 à 70 microns en-dessous de la zone de contact. C'est la profondeur choisie en exploration biliaire pour visualiser les vaisseaux sous-muqueux et les amas cellulaires épithéliaux. Des études récentes ont défini les images respectives correspondant à une paroi cholédocienne normale ou à un processus tumoral. Les résultats sont très prometteurs avec une sensibilité de 83 % (vs 50 % pour les prélèvements endocanalaire) dans la première étude de Meining et col. Les critères de malignité incluent la présence de larges bandes blanches ou noires (> 20 microns), d'amas de cellules noires ou de tissu glandulaire. En considérant comme tumorale les lésions avec 2 ou plus de ces critères les performances sont excellentes avec une sensibilité de 96 % et une VPN de 75 %. Deux éléments limitent cette méthode encore en cours d'évaluation : le coût du matériel (à l'achat (près de 2000 euros la fibre à usage unique) et à l'acte) et la nécessité de réaliser le geste lors du cathétérisme initial la pose de prothèse préalable étant, là encore, néfaste à l'interprétation des images. [58] [59].

La cholangioscopie avec prélèvements dirigés est la méthode de prélèvement la plus efficace avec une sensibilité pouvant être supérieure à 90 %. [49] Elle peut être couplée avec un examen en microscopie confocale de la sténose. Plusieurs techniques différentes ont été testées depuis maintenant près de 30 ans incluant une cholangioscopie directe avec un endoscope long et ultrafin, le système de «babyscope» à l'intérieur d'un duodéroscope, ou le système plus récent de SpyGlass®. Le développement de cette procédure est cependant resté assez limité. Les problèmes de fragilité et de manœuvrabilité ont été pendant longtemps au premier plan. D'une manière générale, c'est une technique assez longue et coûteuse (la sonde de cholangioscopie spyscope à usage unique est estimée à environ 1500 euros et la pince à biopsie représente un cout d'environ 250 euros) ne réglant pas tous les problèmes du fait de la petite taille des prélèvements. Elle sera utile quand les autres procédures de diagnostic et de prélèvements n'auront pas pu trancher.

En termes de cout, l'analyse du prélèvement de bile par les 3 techniques est estimée à environ 100 euros, la cytoponction en analyse par cytobloc coute environ 35 euros. Le prix d'une brosse de cytologie biliaire est compris entre 3 et 10 euros et le matériel de recueil de la bile aspiré environ 30 euros. Ce qui montre que la technique combinant l'aspiration de bile avant et après brossage combiné avec le brossage est une technique peu couteuse.

En conclusion, nous avons montré malgré des performances diagnostiques en dessous d'autres techniques plus complexes à mettre en œuvre que la cytologie biliaire recueillie par les 3 prélèvements pour le diagnostic des sténoses biliaires malignes est une très bonne analyse complémentaire dans le diagnostic du cancer du pancréas. Dans 22% des cas des sténoses malignes de notre étude la cytoponction pancréatique revenait négative alors que le prélèvement biliaire était

positif, au cours de la première lecture (figure 22), 25% au cours de la deuxième lecture du docteur Fior Gozlan (figure 23) et 18% au cours de la deuxième lecture du Dr Giovannini (figure 24).

Figure 22 cytologie biliaire et cytoponction pancréatique au cours de la première lecture

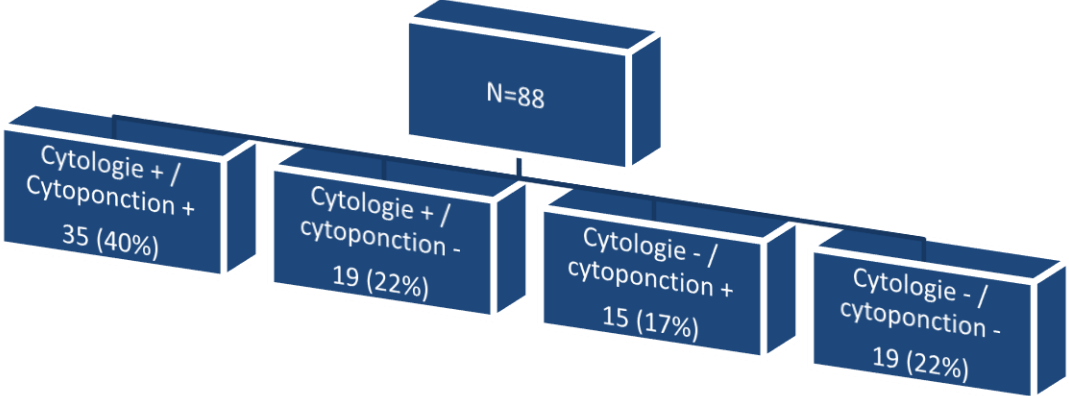


Figure 23 Cytologie biliaire et cytoponction pancréatique au cours de la 2e lecture du Dr Fior Gozlan

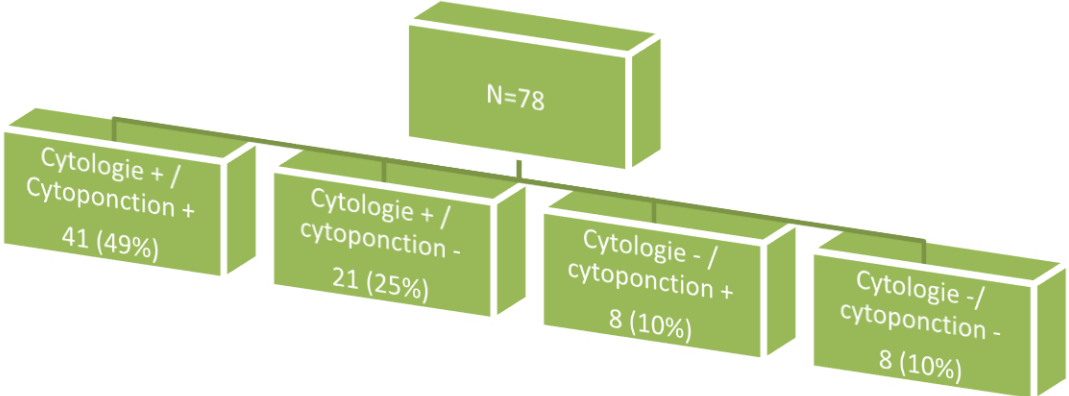
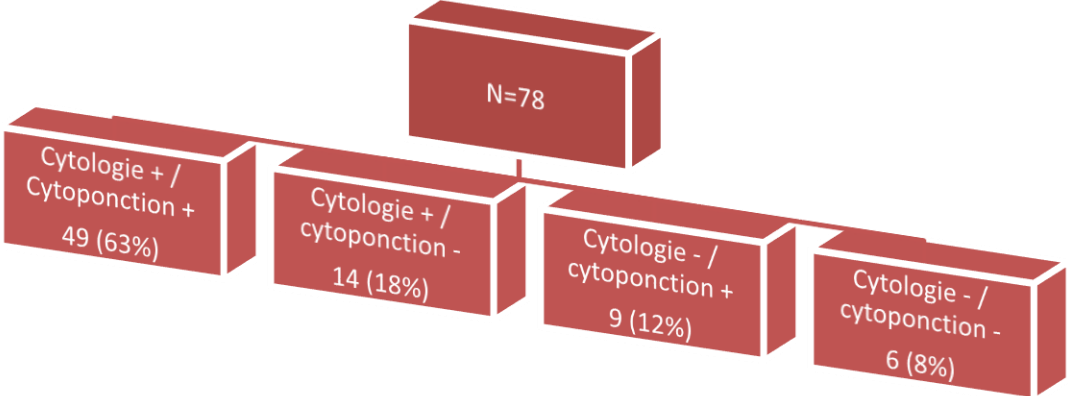


Figure 24 Cytologie biliaire et cytoponction pancréatique au cours de la 2e lecture du Dr Giovannini



Chez les patients pour lesquels on soupçonne un cancer compressif des voies biliaires, La cytologie par brossage et aspiration de la bile avant et après brossage peut contribuer à l'amélioration de la sensibilité diagnostique pour la malignité. Avec un coût peu élevé, une technique de prélèvement simple réalisée au cours d'une CPRE à but diagnostique et thérapeutique et basée sur des critères cytologiques d'évaluation standardisés, la cytologie de la bile et du brossage a toute sa place dans une analyse des sténoses biliaires en complémentarité de la cytoponction pancréatique.

Références Bibliographiques :

- [1] chap-6_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf n.d.
- [2] Histologie fondamentale. Texte & atlas de Luis C. Junqueira. n.d.
- [3] Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJM, Kremer AE, Jansen PLM, Elferink RPJO. The biliary HCO₃(-)-umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology* 2010;52:1489–96. doi:10.1002/hep.23810.
- [4] Poupon R, Chignard N, Rosmorduc O, Barbu V, Housset C. La fonction biliaire et sa régulation. *médecine/sciences* 2004;20:1096–9. doi:10.1051/medsci/200420121096.
- [5] Jabłońska B, Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2009;15:4097–104.
- [6] Histoire naturelle de la pancréatite chronique alcoolique. *Datarevues*03998320002408-9725 2008.
- [7] Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékété F, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993;25:143–50. doi:10.1055/s-2007-1010273.
- [8] Rösch T, Meining A, Frühmorgen S, Zillinger C, Schusdziarra V, Hellerhoff K, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:870–6.
- [9] Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991;37:347–52.
- [10] Tio TL, Tytgat GN, Cikot RJ, Houthoff HJ, Sars PR. Ampullopapillary carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1990;175:455–61. doi:10.1148/radiology.175.2.2183284.
- [11] Howard TJ, Chin AC, Streib EW, Kopecky KK, Wiebke EA. Value of helical computed tomography, angiography, and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg* 1997;174:237–41.
- [12] Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1315–22. doi:10.2214/ajr.170.5.9574609.
- [13] Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991;37:347–52.
- [14] Ponctionguide_ echoendo_v2.pdf n.d.

- [15] Palazzo L, O'Toole D, Fabre M, Amaris J, Ruszniewski P. 3464 Eus guided fine needle aspiration biopsy with a new electronic device: results on 100 consecutive patients. *Gastrointest Endosc* 2000;51:AB99. doi:10.1016/S0016-5107(00)14164-1.
- [16] Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC, Eltoun IE, Jhala D, Chhieng DC, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2004;2:209–13.
- [17] Madhoun MF, Wani SB, Rastogi A, Early D, Gaddam S, Tierney WM, et al. The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: a meta-analysis. *Endoscopy* 2013;45:86–92. doi:10.1055/s-0032-1325992.
- [18] O'Toole D, Palazzo L, Arotçarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001;53:470–4. doi:10.1067/mge.2001.112839.
- [19] Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 1995;27:171–7. doi:10.1055/s-2007-1005657.
- [20] Palazzo L. Biopsie écho-endoscopiquement guidée : quand est-elle irremplaçable ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:B79-B85. n.d.
- [21] Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: A meta-analysis and systematic review. *Pancreas* 2013;42:20–6. doi:10.1097/MPA.0b013e3182546e79.
- [22] van Gulik TM, Reeders JW, Bosma A, Moojen TM, Smits NJ, Allema JH, et al. Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc* 1997;46:417–23.
- [23] Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:390–6.
- [24] Pavey DA, Gress FG. The role of EUS-guided FNA for the evaluation of biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2006;64:334–7. doi:10.1016/j.gie.2006.03.005.
- [25] de Bellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L, et al. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 2). *Gastrointest Endosc* 2002;56:720–30. doi:10.1067/mge.2002.129219.
- [26] Maire Frédérique, Ponsot Philippe, Aubert Alain, Felce Michele, Hentic Olivia, Hammel Pascal, Lévy Philippe, Ruszniewski Philippe, Fabre Monique. CO98 - Le brossage biliaire per-endoscopique suffit souvent en 2011 à poser le diagnostic de malignité d'une sténose biliaire n.d. <https://www.snfge.org/content/le-brossage-biliaire-endoscopique-suffit-so> (accessed June 18, 2018).
- [27] Ponchon T, Gagnon P, Berger F, Labadie M, Liaras A, Chavaillon A, et al. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:565–72.
- [28] Kurzwinski TR, Deery A, Dooley JS, Dick R, Hobbs KE, Davidson BR. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. *Hepatal Baltim Md* 1993;18:1399–403.
- [29] Roth GS, Bichard P, Fior-Gozlan M, Roth H, Auroux J, Risse O, et al. Performance of bile aspiration plus brushing to diagnose malignant biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endosc Int Open* 2016;4:E997–1003. doi:10.1055/s-0042-108854.
- [30] Fior-Gozlan M, Giovannini D, Rabeyrin M, Mc Leer-Florin A, Laverrière M-H, Bichard P. Monocentric study of bile aspiration associated with biliary brushing performed during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in 239 patients with symptomatic biliary stricture. *Cancer Cytopathol* 2016;124:330–9. doi:10.1002/cncy.21667.
- [31] Jesú, García S, a-Cano. Use of fully covered self-expanding metal stents in benign biliary diseases. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:142–7. doi:10.4253/wjge.v4.i4.142.
- [32] Brand RE, Tempero MA. Pancreatic cancer. *Curr Opin Oncol* 1998;10:362–6.

- [33] Huguier M, Mason NP. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. *Am J Surg* 1999;177:257–65.
- [34] Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:2117–27. doi:10.1056/NEJMsa035205.
- [35] Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2001;358:1576–85.
- [36] Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200–10. doi:10.1056/NEJMoa032295.
- [37] Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2017;389:1011–24. doi:10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
- [38] Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47–55. doi:10.1002/cncr.22735.
- [39] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:1960–6. doi:10.1200/JCO.2006.07.9525.
- [40] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
- [41] Roth GS, Bichard P, Fior-Gozlan M, Roth H, Auroux J, Risse O, et al. Performance of bile aspiration plus brushing to diagnose malignant biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endosc Int Open* 2016;4:E997–1003. doi:10.1055/s-0042-108854.
- [42] Pitman MB, Layfield L. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes. Springer International Publishing; 2015.
- [43] Frank Wilcoxon, « Individual comparisons by ranking methods », *Biometrics Bulletin* (en), vol. 1, no 6, 1945, p. 80–83 n.d.
- [44] Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–74.
- [45] Ben Soussan Emmanuel, Pauphilet Cyrille, Cacheux Wulfran, Bonnel Didier, Lefevre Jean-Francois. Intérêt de la cytologie biliaire couplée à la cytoponction pancréatique chez des malades ictériques en rapport avec une tumeur du pancréas n.d.
- [46] Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? a prospective comparative study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:390–6. doi:10.1016/S0016-5107(04)01732-8.
- [47] Bhutani MS, Hawes RH, Baron PL, Sanders-Cliette A, van Velse A, Osborne JF, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 1997;29:854-8. n.d.
- [48] Binmoeller KF, Thul R, Rathod V, Henke P, Brand B, Jabusch HC, et al. Endoscopic ultrasound-guided, 18-gauge, fine-needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8 mm channel convex echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 1998;47: 121-7. n.d.
- [49] Fritscher-Ravens A, Sririam P, Krause C, Atay Z, Jaeckle S, Thonke F, et al. Detection of pancreatic metastases by EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001;53: 65-70. n.d.
- [50] Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2001;134:459-64. n.d.

- [51] Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Rabbia I, Perrier H. Fineneedle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography. Results in 141 patients. *Endoscopy* 1995;27:171-7. n.d.
- [52] Layfield LJ, Schmidt RL, Hirschowitz SL, Olson MT, Ali SZ, Dodd LL. Significance of the diagnostic categories “atypical” and “suspicious for malignancy” in the cytologic diagnosis of solid pancreatic masses. *Diagn Cytopathol* 2014;42:292–6. doi:10.1002/dc.23078.
- [53] Chadwick BE, Layfield LJ, Witt BL, Schmidt RL, Cox RNK, Adler DG. Significance of atypia in pancreatic and bile duct brushings: Follow-Up analysis of the categories atypical and suspicious for malignancy. *Diagn Cytopathol* n.d.;42:285–91. doi:10.1002/dc.23035.
- [54] Fior-Gozlan M, Giovannini D, Rabeyrin M, Mc Leer-Florin A, Laverrière M-H, Bichard P. Monocentric study of bile aspiration associated with biliary brushing performed during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in 239 patients with symptomatic biliary stricture. *Cancer Cytopathol* 2016;124:330–9. doi:10.1002/cncy.21667.
- [55] Grill V, Gutniak M, Roovete A, Efendic S. A stimulating effect of glucose on somatostatin release is impaired in non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:293-7. n.d.
- [56] Schmitz O, Nyholm B, Juhl CB, Lund S, Orskov L; Aspects of secretion and actions of amylin :interplay between amylin and other hormones. *J Endocrinol invest* 1999;22:33-6. n.d.
- [57] Hoppener JW, Oosterwijk C, Nienwenhuis MJ, Posthuma G, Thijssen JH, Vroom TM et al. Extensive islet amyloid formation is induced by development of type 2 diabetes mellitus and contributes to its progression :pathogenesis of diabetes in a mouse model. *Diabetologia* 1999,42:427-34. n.d.
- [58] Giovannini M, Bories E, Monges G, Pesenti C, Caillol F, Delpero JR. Results of a phase I-II study on intraductal confocal microscopy (IDCM) in patients with common bile duct (CBD) stenosis. *Surg Endosc* 2011;25:2247–53. doi:10.1007/s00464-010-1542-8.
- [59] Meining A, Chen YK, Pleskow D, Stevens P, Shah RJ, Chuttani R, et al. Direct visualization of indeterminate pancreaticobiliary strictures with probe-based confocal laser endomicroscopy: a multicenter experience. *Gastrointest Endosc* 2011;74:961–8. doi:10.1016/j.gie.2011.05.009.