



HAL
open science

Étude pronostique des patients atteints d'obstruction biliaire d'origine néoplasique, traités par drainage au CHU de Brest entre 2014 et 2018

Augustin Drouet d'Aubigny

► **To cite this version:**

Augustin Drouet d'Aubigny. Étude pronostique des patients atteints d'obstruction biliaire d'origine néoplasique, traités par drainage au CHU de Brest entre 2014 et 2018. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. dumas-02296370

HAL Id: dumas-02296370

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02296370v1>

Submitted on 25 Sep 2019

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2019

Thèse présentée par :

Monsieur Drouet d'Aubigny Augustin
Né le 09/03/1990 à Angers

Thèse soutenue publiquement le 13 septembre 2019

Titre de la thèse :

Étude pronostique des patients atteints d'obstruction biliaire d'origine néoplasique, traités par drainage au CHU de Brest entre 2014 et 2018

Président Monsieur le Professeur M. ROBASZKIEWICZ

Membres du jury Monsieur le Professeur M. NONENT
Monsieur le Docteur J. JEZEQUEL
Monsieur le Docteur J.R. RISSON
Monsieur le Professeur J.B NOUSBAUM



THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

INTERNE

Monsieur Drouet d'Aubigny Augustin
Inscrit en DES Hépatogastroentérologie

Titre définitif de la thèse soutenue :

Étude pronostique des patients atteints d'obstruction biliaire d'origine néoplasique, traités par drainage au CHU de Brest entre 2014 et 2018

PRESIDENT DU JURY

NOM et Prénom : Monsieur le Professeur M. ROBASZKIEWICZ

MEMBRE DU JURY

- 1- NOM et Prénom : Monsieur le Professeur M. NONENT
- 2- NOM et Prénom : Monsieur le Docteur J. JEZEQUEL
- 3- NOM et Prénom : Monsieur le Docteur J.R. RISSON
- 4- NOM et Prénom : Monsieur le Professeur J.B. NOUSBAUM

DATE ET HEURE DE LA SOUTENANCE

Le 13 septembre 2019 à 15h30



THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DOYENS HONORAIRES :

Professeur H. FLOCH

Professeur G. LE MENN (†)

Professeur B. SENECAIL

Professeur J.M. BOLES

Professeur Y. BIZAIS (†)

Professeur M. DE BRAEKELEER (†)

DOYEN :

Professeur C. BERTHOU

Au 1^{er} Février 2019

PROFESSEURS ÉMÉRITES

BOLES Jean-Michel

Réanimation

BOTBOL Michel

Pédopsychiatrie

CENAC Arnaud

Médecine interne

COLLET Michel

Gynécologie obstétrique

JOUQUAN Jean

Médecine interne

LEHN Pierre

Biologie Cellulaire

MOTTIER Dominique

Thérapeutique

YOUINOU Pierre

Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS EN SURNOMBRE

OZIER Yves

Anesthésiologie-réanimation

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE

BERTHOU Christian

Hématologie

COCHENER-LAMARD Béatrice

Ophtalmologie

DEWITTE Jean-Dominique

Médecine et santé au travail

FEREC Claude

Génétique

FOURNIER Georges

Urologie

GENTRIC Armelle

Gériatrie et biologie du vieillissement

GILARD Martine

Cardiologie

GOUNY Pierre

Chirurgie vasculaire

NONENT Michel

Radiologie et imagerie médicale

REMY-NERIS Olivier

Médecine physique et réadaptation

SARAUX Alain

Rhumatologie

ROBASZKIEWICZ Michel

Gastroentérologie hépatologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS 1ERE CLASSE

AUBRON Cécile

Réanimation médecine d'urgence

BAIL Jean-Pierre

Chirurgie digestive

BEZON Eric

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

BLONDEL Marc

Biologie cellulaire

BRESSOLLETTE Luc

Médecine vasculaire

CARRE Jean-Luc

Biochimie et biologie moléculaire

DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc

Pédiatrie

DELARUE Jacques

Nutrition

DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladie métabolique
LACUT Karine	Thérapeutique
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LEROYER Christophe	Pneumologie
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino laryngologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie médicale – option gynécologie obs.
MISERY Laurent	Dermatologie vénérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie mycologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
PAYAN Christopher	Bactériologie virologie hygiène
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technique de communication
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie adultes

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS 2EME CLASSE

ANSART Séverine	Maladies infectieuses, maladies tropicales
BEN SALEM Douraied	Radiologie et imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie

CORNEC Divi	Rhumatologie
COUTURAUD Francis	Pneumologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie virologie hygiène
HUET Olivier	Anesthésiologie réanimation chirurgicale méd.urgences
L'HER Erwan	Réanimation médicale
LE GAC Gérald	Génétique
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
LIPPERT Éric	Hématologie
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie hépatologie
PRADIER Olivier	Cancérologie radiothérapie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie
THEREAUX Jérémie	Chirurgie digestive
TROADEC Marie-Bérengère	Génétique

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

LE FLOC'H Bernard

LE RESTE Jean-Yves

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE ASSOCIES A MI-TEMPS

BARRAINE Pierre

CHIRON Benoît

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BORDRON Anne

Biochimie et biologie moléculaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

METGES Jean-Philippe

Cancérologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS HORS CLASSE

JAMIN Christophe

Immunologie

MOREL Frédéric

Méd. et biologie du développement et de la
reproduction

PERSON Hervé

Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS 1ERE CLASSE

ABGRAL Ronan

Biophysique et médecine nucléaire

DE VRIES Philine

Chirurgie infantile

DOUET-GUILBERT Nathalie

Génétique

HILLION Sophie

Immunologie

LE BERRE Rozenn

Maladies infectieuses maladies tropicales

LE GAL Solène

Parasitologie mycologie

LE VEN Florent

Cardiologie

LODDE Brice

Médecine et santé au travail

MIALON Philippe

Physiologie

PERRIN Aurore

Méd. et biologie du développement et de la
reproduction

PLEE-GAUTIER Emmanuelle

Biochimie et biologie moléculaire

QUERELLOU Solène

Biophysique et médecine nucléaire

TALAGAS Matthieu

Cytologie et histologie

UGUEN Arnaud

Anatomie et cytologies pathologiques

VALLET Sophie

Bactériologie virologie hygiène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS 2EME CLASSE

BERROUIGUET Sofian	Psychiatrie d'adultes
BRENAUT Emilie	Dermato-vénérologie
CORNEC-LE GALL Emilie	Néphrologie
GUILLOU Morgane	Addictologie
MAGRO Elsa	Neurochirurgie
ROBIN Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
SALIOU Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SCHICK Ulrike	Cancérologie

MAITRES DE CONFERENCES MEDECINE GENERALE

NABBE Patrice

MAITRES DE CONFERENCES MEDECINE GENERALE ASSOCIES DES UNIVERSITES A MI-TEMPS

BARAIS Marie

BEURTON COURAUD Lucas

DERRIENNIC Jérémy

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE CLASSE NORMALE

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
BOUSSE Alexandre	Génie informatique, automatique et ttt du signal
DANY Antoine	Epidémiologie et santé publique
DERBEZ Benjamin	Sociologie démographie
LE CORNEC Anne-Hélène	Psychologie
LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier	Physiologie

MORIN Vincent

Electronique et informatique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES A TEMPS COMPLET

MERCADIE Lolita

Rhumatologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

GUELLEC-LAHAYE Julie Marie Charlotte

Biochimie et biologie moléculaire

PROFESSEURS CERTIFIES/AGREGES DU SECOND DEGRE

MONOT Alain

Français

RIOU Morgan

Anglais

PROFESSEURS AGREGES DU VAL-DE-GRÂCE (MINISTERE DES ARMEES)

NGUYEN BA Vinh

Anesthésie-réanimation

ROUSSET Jean

Radiologie et imagerie médicale

DULOU Renaud

Neurochirurgie

MAÎTRE DE STAGE UNIVERSITAIRES-REFERENTS (MINISTERE DES ARMEES)

LE COAT Anne

Médecine Général

SCELLOS Olivia

Médecine Général

Liste des abréviations :

- ASA : American Society of Anesthesiologists
- CC : Cholangiocarcinome
- CPRE : Cholangio-pancréatographie Rétrograde Endoscopique
- HR : Hazard Ratio
- INVS : Institut National de la Veille Sanitaire
- PS OMS : Performans Status de l'Organisation Mondiale de la Santé
- SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
- TP : Taux de Prothrombine

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction	3
1) Contexte	3
2) Principales étiologies des obstructions biliaires	4
A) Le cholangiocarcinome	4
a) Epidémiologie	4
b) Facteurs de risque	4
c) Diagnostic et classification	5
d) Histologie	7
e) Traitement et pronostic	7
B) Le cancer du pancréas	10
a) Epidémiologie	10
b) Facteurs de risque	11
c) Diagnostic	12
d) Traitement	13
e) Pronostic	16
C) Les métastases de cancer	17
3) Le drainage biliaire	18
A) Généralités	18
B) Drainage endoscopique	19
C) Drainage radiologique	20
D) Drainage radiologique versus endoscopique	22
E) Prothèse plastique versus métallique	22
F) Prothèse métallique couverte versus non couverte	23
G) Emergence des drainages sous écho-endoscopie	24
II. Objectifs de l'étude	26

III. Patients et méthodes	27
1) Population	27
2) Critères d'inclusion et de non inclusion	27
3) Facteurs analysés	28
4) Définition des critères d'évaluation	30
5) Suivi	30
6) Considérations éthiques	31
7) Outils statistiques	31
IV. Résultats	32
1) Généralités	32
A) Données démographiques	32
B) Comorbidités	34
C) Etat général et nutritionnel	34
D) Site obstructif et type de cancer	35
E) Sepsis et prurit	36
F) Biologie	36
2) Suivi à court terme	37
3) Facteurs prédictifs de mortalité à 1 an	38
4) Score pronostique	41
5) Suivi à long terme	44
V. Discussion	46
VI. Conclusion	52
VII. Bibliographie	53

I. Introduction

1) Contexte

- Les obstructions biliaires d'origine néoplasique représentent un motif fréquent d'hospitalisation en hépato-gastro-entérologie. Parmi les étiologies les plus rencontrées nous retrouvons le **cancer du pancréas**, le **cholangiocarcinome (CC)** et les **métastases de cancers** [1], [2]. La résection chirurgicale n'est possible que chez une minorité de patients, en raison de l'extension tumorale au moment du diagnostic. En effet, les **obstructions biliaires néoplasiques ne relèvent le plus souvent que d'un traitement palliatif**.
- Le but du drainage est d'obtenir la **régression de l'ictère**, la **disparition du prurit** s'il est présent, de **prévenir l'angiocholite** et **d'améliorer la qualité de vie**. À long terme, il permet s'il est efficace de traiter les patients par chimiothérapie. Celle-ci est contre-indiquée lorsque le drainage est partiel en raison du risque septique. De plus, certaines chimiothérapies ne peuvent être administrées que si l'ictère a complètement régressé.
- **La chimiothérapie** post-drainage biliaire est un **facteur pronostique majeur** avec une survie globale qui est doublée par rapport aux patients en soins de support [3], [4]. Dans plus de la moitié des cas, les patients ne seront pas en mesure de la réaliser et le traitement sera essentiellement symptomatique.
- En l'absence de chimiothérapie, les patients avec obstruction néoplasique, toutes causes confondues, auraient une survie médiane d'environ 3 à 4 mois après drainage biliaire [3] et environ 1 mois seulement sans drainage en cas de maladie métastatique [5]. **Le drainage seul semble donc avoir un bénéfice en termes de survie**.
- En contrepartie, ce geste invasif comporte plusieurs risques avec une **morbidity intra-hospitalière** et une **mortalité à trente jours** élevées, respectivement de **24,5%** et **16,7%** [6]. Les complications liées au geste doivent donc être considérées puisque le principal objectif est d'améliorer la qualité de vie et parfois de prolonger la survie. Il paraît donc essentiel d'évaluer en amont de manière collégiale la pertinence d'un tel geste.

2) Principales étiologies des obstructions biliaires

A) Le cholangiocarcinome

a) Epidémiologie

- Le cancer des voies biliaires est une tumeur maligne dérivant des cholangiocytes de l'arbre biliaire. C'est un cancer rare car il représente **3 % de toutes les tumeurs digestives et 10 à 15 % des tumeurs hépatobiliaires** (2ème position après le carcinome hépatocellulaire) mais il est le plus fréquemment responsable d'obstruction biliaire.
- Le cancer des voies biliaires est classé en deux groupes : **le cholangiocarcinome (CC)** et le **cancer vésiculaire**. Nous nous intéresserons particulièrement au CC dans la mesure où le cancer vésiculaire est plus rarement à l'origine d'obstructions biliaires.
- L'âge médian de survenue du CC se situe entre **50 et 70 ans** avec une légère prédominance masculine. Son incidence est variable dans le monde mais plus importante en Asie du Sud-Est. En France, elle est d'environ **2000 nouveaux cas par an** [7]. En particulier, l'incidence du CC intrahépatique est en augmentation.

b) Facteurs de risque

- La majorité des cas de CC sont sporadiques. Le principal facteur de risque identifié en Occident est la **cholangite sclérosante primitive** [8].
- D'autres facteurs ont récemment été identifiés à l'échelle mondiale notamment pour le CC intrahépatique (Tableau 1) : les maladies biliaires congénitales (maladie de Caroli, kystes du cholédoque, fibrose hépatique congénitale), les calculs biliaires intrahépatiques, certains parasites (douves *Opisthorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis*), la consommation d'alcool, les infections par les virus de l'hépatite B et C, ainsi que la présence d'une cirrhose [9] (Tableau 1). Ces facteurs ont pour point commun une inflammation chronique de l'épithélium biliaire à l'origine du développement du CC.

Facteur de risque	Odd Ratio
Douves <i>Opisthorchis viverrini</i> et <i>Clonorchis sinensis</i>	OR 27
Kystes du cholédoque	OR 36.9
Calculs biliaires intrahépatiques	OR de 7 (Italie) à 50 (Corée)
Cirrhose (toute étiologie)	OR 23
Hépatite chronique B	OR 3.42
Hépatite chronique C	OR 3.38
Obésité/syndrome métabolique	OR 1.6
Diabète	OR 1.9
Alcool	OR 2.8

Tableau 1. Facteurs de risque du CC intrahépatiques selon Jean-Frédéric Blanc (POST'U 2017)

c) Diagnostic et classification

- Il existe trois formes de CC selon la topographie (Figure 1) :

- intrahépatique** (10-25%)
- extrahépatique périhilaire ou tumeur de Klatskin** (50-60%)
- extrahépatique distal** (20-30%)

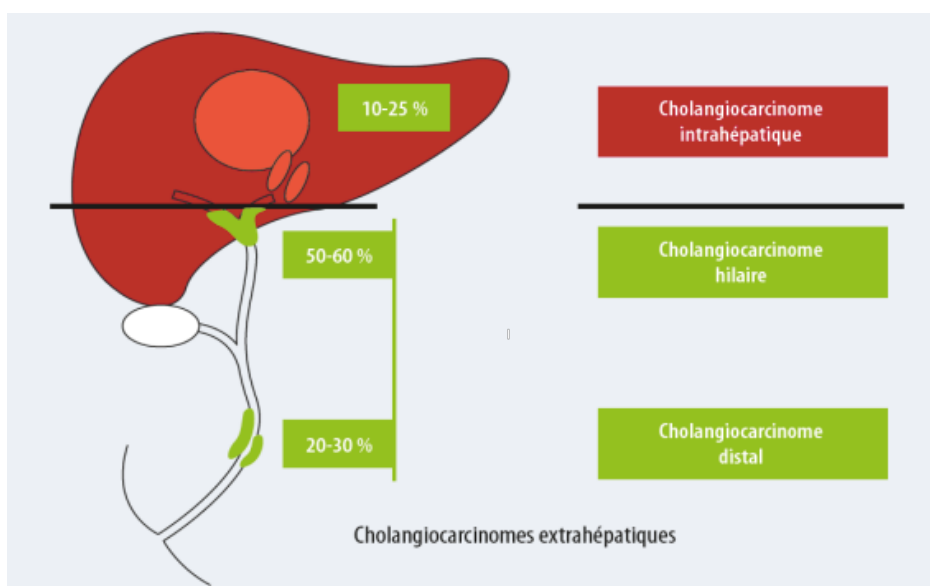


Figure 1. Topographie et fréquence des CC

- Les CC extrahépatiques se manifestent par des **symptômes liés à l'obstruction biliaire** : un ictère, des signes de cholestase (urines foncées, selles décolorées), un prurit et plus rarement une angiocholite. Le CC intrahépatique se manifeste tardivement par **signes généraux aspécifiques** tels qu'une altération de l'état général, des douleurs abdominales ou encore une hépatomégalie.
- Sur le plan biologique, **il n'existe pas de marqueur propre au CC**. Le carbohydrate antigène 19.9, l'antigène carcino-embryonnaire et le carbohydrate antigène 125 peuvent aider au diagnostic et au suivi mais ils demeurent faiblement sensibles et spécifiques.
- L'imagerie a un rôle important : **l'échographie** permet de suspecter la pathologie mettant en évidence une masse hypoéchogène et/ou une dilatation segmentaire ou diffuse des voies biliaires. Également, une **imagerie par résonance magnétique abdominale avec cholangio-pancréatographie** et un **scanner thoraco-abdominopelvien** sont nécessaires.
- L'extension du cholangiocarcinome péri-hilaire dans les voies biliaires est précisée par la classification de **Bismuth-Corlette** (Figure 2).

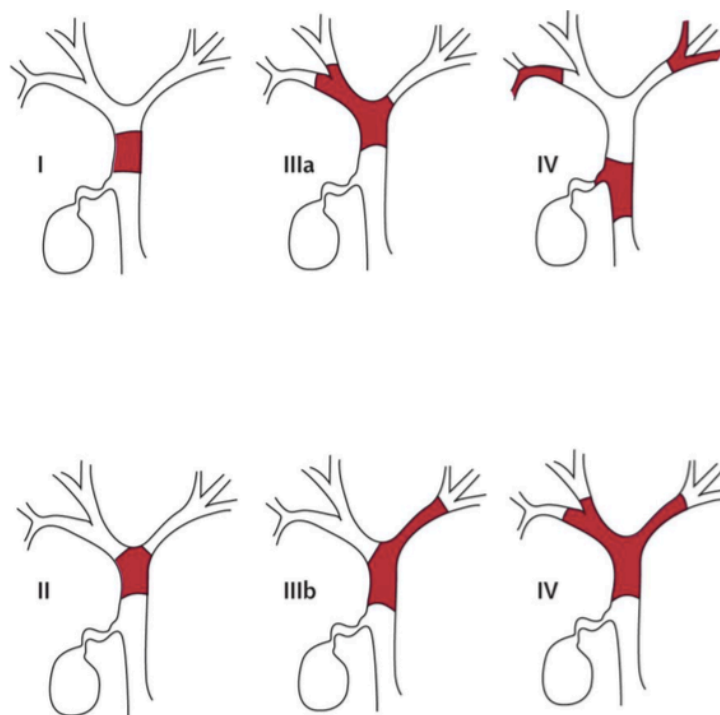


Figure 2. Classification de Bismuth-Corlette d'après Khan et al [10]

d) Histologie

- Sur le plan histologique, **95 % des CC sont des adénocarcinomes** mais la preuve anatomopathologique est souvent difficile à obtenir du fait de sa localisation. La cytologie obtenue par brosseage lors d'une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) ou d'une cholangiographie transhépatique percutanée n'est positive que dans moins de 50 % des cas et la négativité de l'examen histologique ne permet pas d'éliminer le diagnostic de CC [10].

e) Traitement et pronostic

- **La survie globale 5 ans après le diagnostic est de 14 % à 17 % tous stades confondus**, selon le rapport de l'Institut National de la Veille Sanitaire (INVS) de 2016 portant sur la période de 2005 à 2010.
- Traitement curatif

Le traitement de référence à visée curative est la résection chirurgicale. La survie à 5 ans peut aller jusqu'à 40% en cas de résection R0 [11]. Il n'y a, a priori, pas de bénéfice à réaliser un traitement adjuvant par radio et/ou chimiothérapie.

La transplantation hépatique pour prise en charge d'un CC non résécable est associée à une récurrence rapide et à un faible taux de survie. Cependant, dans des centres experts, les résultats récents de transplantation hépatique après radio-chimiothérapie pour CC péri-hilaire montrent une survie atteignant 53 % à 5 ans chez des patients très sélectionnés [12].

- Traitement palliatif

Le drainage biliaire doit être discuté en cas d'obstruction biliaire.

La chimiothérapie systémique est le traitement palliatif de choix et permet un allongement de la survie globale. L'association **GEMZAR – CISPLATINE** (GEMCIS) est le traitement de référence chez les patients ayant un performans status de l'organisation mondiale de la santé (PS OMS) 0 à 2. Il est à discuter au cas par cas pour les patients PS OMS 3-4.

Le protocole GEMCIS permet une survie globale médiane de 11 à 12 mois [13], tandis que sans traitement celle-ci est de quelques mois environ.

La radiothérapie externe seule ou associée à la chimiothérapie n'a pas montré son efficacité.

- Traitements en cours d'étude

- **La photothérapie dynamique** permettrait une amélioration en termes de survie globale et de qualité de vie [14]. Il s'agit d'une technique endobiliaire utilisant un photosensibilisant qui, lorsqu'il est activé par un laser de longueur d'onde spécifique, conduit à une cascade de réactions cytotoxiques avec lyse des cellules tumorales (Figure 3).

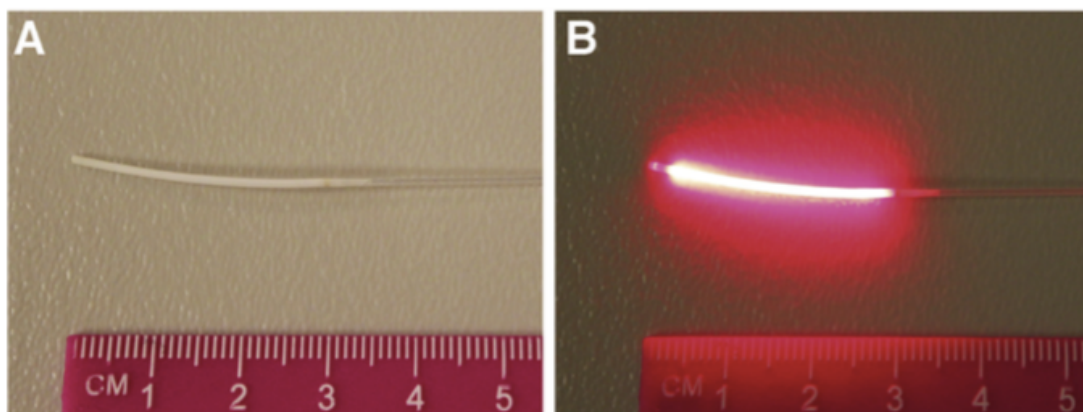


Figure 3. Sonde de photothérapie dynamique avant puis après activation

- **La brachythérapie** est également utilisée pour les tumeurs des voies biliaires, elle consiste à poser une prothèse, au cours d'un cathétérisme endoscopique ou radiologique, sur laquelle les marqueurs radioactifs sont fixés pour être au contact de la tumeur (Figure 4). Une étude récente a montré que la survie globale et la durée de vie de la prothèse étaient plus importantes dans le groupe brachythérapie comparé à un drainage seul [15]. Les résultats sont davantage controversés en termes de survie.

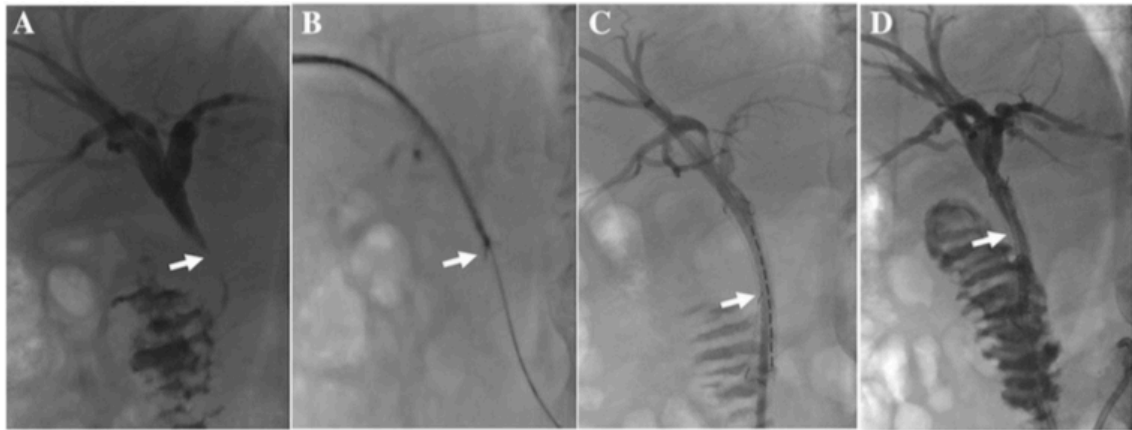


Figure 4. Drainage par voie radiologique avec biopsie (A,B), puis mise en place de marqueurs radioactifs qui délivrent la brachythérapie (C), retirés à deux mois (D)

- **La radiofréquence endobiliaire** combinée au drainage permet elle aussi d'augmenter la durée de vie d'une prothèse mais n'a pas d'influence sur la survie globale [16] (Figure 5).

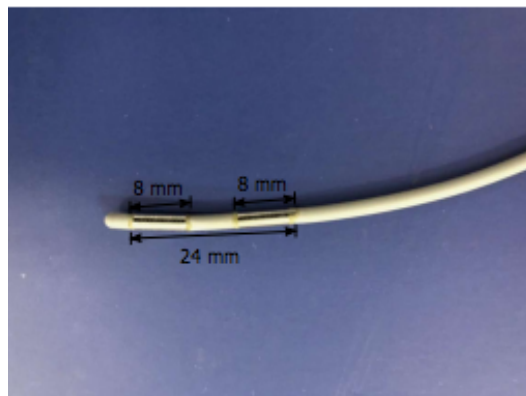


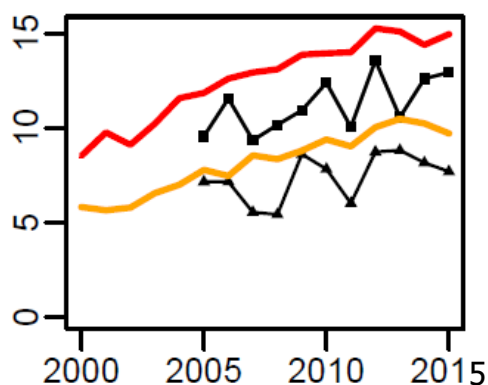
Figure 5. Sonde de radiofréquence

- **La chimioembolisation intra-artérielle hépatique** a montré des résultats encourageants dans le traitement des CC intrahépatiques mais présente une morbidité élevée.

B) Le cancer du pancréas

a) Epidémiologie

- L'âge médian de survenue du cancer se situe entre **60 et 80 ans**, avec une incidence plus élevée chez l'homme que chez la femme.
- Le cancer du pancréas est une tumeur fréquente dont **l'incidence est en nette augmentation** actuellement en France : elle a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes entre 1982 et 2012 [7]. **En France, le nombre de nouveaux cas étaient de 14000 en 2017.**
- Dans le **Finistère, l'incidence observée est moins élevée** que celle de la zone registre France (ZR-10) mais suit la tendance nationale à l'augmentation, surtout chez l'homme (**Figure 6**).



ZR-10 depts : taux zone registre ZR qui est constituée de 10 départements français avec une couverture générale de 2000 à 2010

Figure 6. Taux d'incidence du cancer du pancréas standardisé Europe dans la ZR-10 et dans le Finistère en fonction de l'année entre 2000 et 2015 (pour 100 000 PA)

- Également, en **Bretagne l'incidence est moins importante que dans les autres régions françaises** (Figure 7). La région occupe le dernier rang des régions métropolitaines.

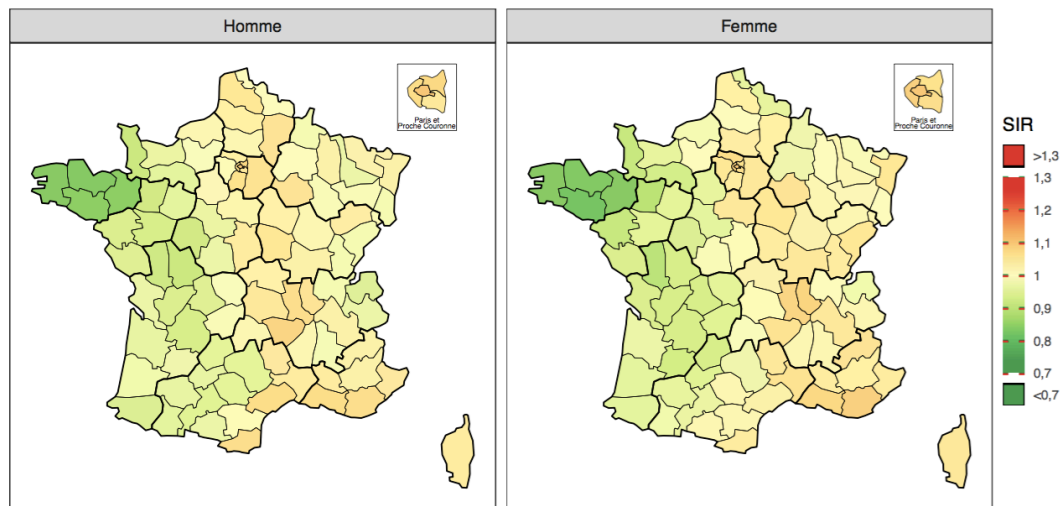


Figure 7. Incidence du cancer du pancréas 2007-2016

- L'adénocarcinome du pancréas représente 90% des tumeurs du pancréas et devrait être la deuxième cause de mortalité par cancer en Europe en 2030 après le poumon [17]. Les 10% restant sont constitués par de nombreux types histologiques qui sont plus rares : les ampullomes, les cystadénomes, les tumeurs neuroendocrines ou encore les tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses du pancréas.

b) Facteurs de risque

- Les facteurs identifiés à ce jour sont : les facteurs génétiques, le **tabac**, **l'âge**, **l'obésité** et la **pancréatite chronique**. Les **facteurs génétiques sont identifiés dans 5 à 10%** des cancers du pancréas [18].
- Il existe des mutations somatiques dans les gènes qui peuvent être impliqués dans la carcinogenèse du pancréas parmi lesquels BRCA1/BRCA2 ou encore KRAS. Également, certaines maladies héréditaires peuvent être à risque comme la pancréatite héréditaire, le syndrome de Peutz-Jeghers, le syndrome de Lynch ou le syndrome du nævus dysplasique.
- Les cancers du pancréas familiaux sont définis par la survenue d'un adénocarcinome du pancréas chez au moins deux apparentés au premier degré, ou en présence d'au moins trois cas de la même branche quels que soient le degré de parenté et l'âge de survenue.

c) Diagnostic

- **Le cancer du pancréas est plus fréquent au niveau de la tête (70-80%)** que du corps et de la queue (20-30%).
- **Sur le plan clinique**, les symptômes peuvent être différents en fonction de la topographie de la tumeur, le cancer de la queue étant diagnostiqué plus tardivement :
 - l'ictère lié à l'obstruction biliaire est un signe fréquent pour le diagnostic du cancer du pancréas céphalique.
 - la douleur abdominale intense avec irradiation dorsale est en rapport avec l'atteinte du plexus coélic. Elle témoigne de l'envahissement local.
 - le diabète récent ou ancien serait présent dans 50% des cas [19].
 - autres : pancréatite aiguë, occlusion intestinale sur sténose duodénale, diarrhée sur maldigestion, évènement thromboembolique, hémorragie digestive.
- **Sur le plan biologique**, le carbohydre antigène 19.9 a une valeur prédictive positive insuffisante pour le diagnostic ou le dépistage du cancer du pancréas. Son interprétation doit être prudente car il existe des faux-positifs en cas de cholestase qu'elle qu'en soit la cause. Il est surtout utilisé de manière pronostique : il prédit la résecabilité de la tumeur et sa négativation après chirurgie est de bon pronostic.
- **Sur le plan radiologique**, le scanner par tomodensitométrie est l'examen de référence, il doit être abdomino-pelvien sans injection puis au temps artériel tardif suivi d'une phase veineuse portale et doit comporter une acquisition thoracique. La lésion d'adénocarcinome est classiquement hypodense au temps artériel puis isodense/faiblement rehaussée au temps portal. Cet examen doit être récent. De plus, il doit préciser l'extension locale et à distance pour considérer la résecabilité de la tumeur. Notamment, il devra préciser le rapport avec les artères et les veines régionales ainsi que son envahissement (thrombose, sténose, circulation collatérale).

L'imagerie par résonance magnétique avec séquences de cholangio-pancréatographie est une alternative aussi sensible et spécifique que le scanner pour le bilan diagnostique et d'extension à l'étage abdominal, mais moins utilisée car moins disponible.

La Tomographie par émission de positons (TEP scanner) permet de préciser l'extension à distance en cas de doute sur des métastases.

- **Sur le plan endoscopique**, l'écho-endoscopie permet de confirmer le diagnostic en cas de doute et permet la réalisation de prélèvements à visée cytologique et histologique. Elle apporte, en outre, des informations complémentaires concernant l'extension locorégionale notamment sur les rapports vasculaires et la présence de ganglions pour discuter la résecabilité de la tumeur.

d) Traitement

- Traitement curatif

La chirurgie R0 est le traitement de référence pour les cancers du pancréas résécables d'emblée : duodéno pancréatectomie céphalique pour les cancers de la tête et spléno pancréatectomie gauche pour les cancers du corps et de la queue. Dans les deux cas, un curage ganglionnaire doit être réalisé de manière spécifique à chaque intervention.

Un traitement adjuvant par **FOLFIRINOX** est indiqué chez tous les patients opérés d'un adénocarcinome, quel que soit le stade pTNM, et nécessite d'être débuté dans les 3 mois suivant la chirurgie.

En cas de tumeur borderline c'est-à-dire à la limite de la résecabilité, une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX avec réévaluation à distance permet à certains patients d'être éligibles à la chirurgie.

- Traitement palliatif

Le **drainage biliaire** est le traitement de référence en cas d'obstruction biliaire, il permet la normalisation du bilan hépatique pour permettre la chimiothérapie et une régression des symptômes provoqués par l'obstruction.

En cas de tumeur localement avancée ou métastatique, **la chimiothérapie** est proposée et adaptée en fonction de l'âge, de l'état général et du taux de bilirubine.

La radiothérapie peut être combinée à la chimiothérapie. Une étude a montré que, chez les sujets dont la maladie était contrôlée par chimiothérapie, l'administration de la radiochimiothérapie dans un deuxième temps était associée à un meilleur contrôle local et à un délai plus long avant reprise d'un traitement [20].

En cas de sténose duodénale symptomatique, la **prothèse duodénale** par voie endoscopique reste une option thérapeutique.

La **neurolyse cœliaque** est une thérapeutique alternative pour les douleurs pancréatiques chroniques résistantes au traitement antalgique médical bien conduit. Il s'agit d'injecter, sous contrôle scanographique, un produit à base d'alcool concentré ou d'anesthésiant dans le plexus cœliaque, voire directement dans les ganglions cœliaques.

- Traitements en cours d'étude

Les progrès techniques concernant l'écho-endoscopie, avec le développement de matériel spécifique, ont donné naissance à de nouveaux traitements palliatifs du cancer du pancréas (Figure 8).

1) La **neurolyse coeliaque** qui se fait classiquement sous contrôle scanographique ou échographique, peut aujourd'hui s'effectuer sous écho-endoscopie.

2) L'écho-endoscopie devrait également améliorer le traitement de certaines tumeurs hépatiques, primitives ou métastatiques, en **cathérisant la veine porte** afin d'y injecter des produits de chimiothérapie agissant **sélectivement sur un territoire hépatique** [21].

3) La **ponction de la tumeur** sous écho-endoscopie permet de multiples possibilités de traitement local grâce à son extrême précision : l'ablation par radiofréquence, la photothérapie dynamique, l'injection intratumorale de substances tumoricides (alcool, paclitaxel...) ou encore l'aspiration/lavage pour les tumeurs kystiques du pancréas.

4) L'écho-endoscopie aide à la **mise en place de marqueurs radiographiques** afin de guider la radiothérapie sur la tumeur avec un taux de succès élevé. Les dernières études stipulent que cette technique serait plus efficace que la mise en place de ces marqueurs par voie chirurgicale. Cette option thérapeutique n'a été testée que sur l'animal à ce jour [22].

Enfin, la **brachythérapie** consiste en la fixation sous contrôle écho-endoscopique d'implants radioactifs délivrant une irradiation à haute dose au contact de la tumeur. Le bénéfice en termes de survie globale reste toutefois mitigé [23].

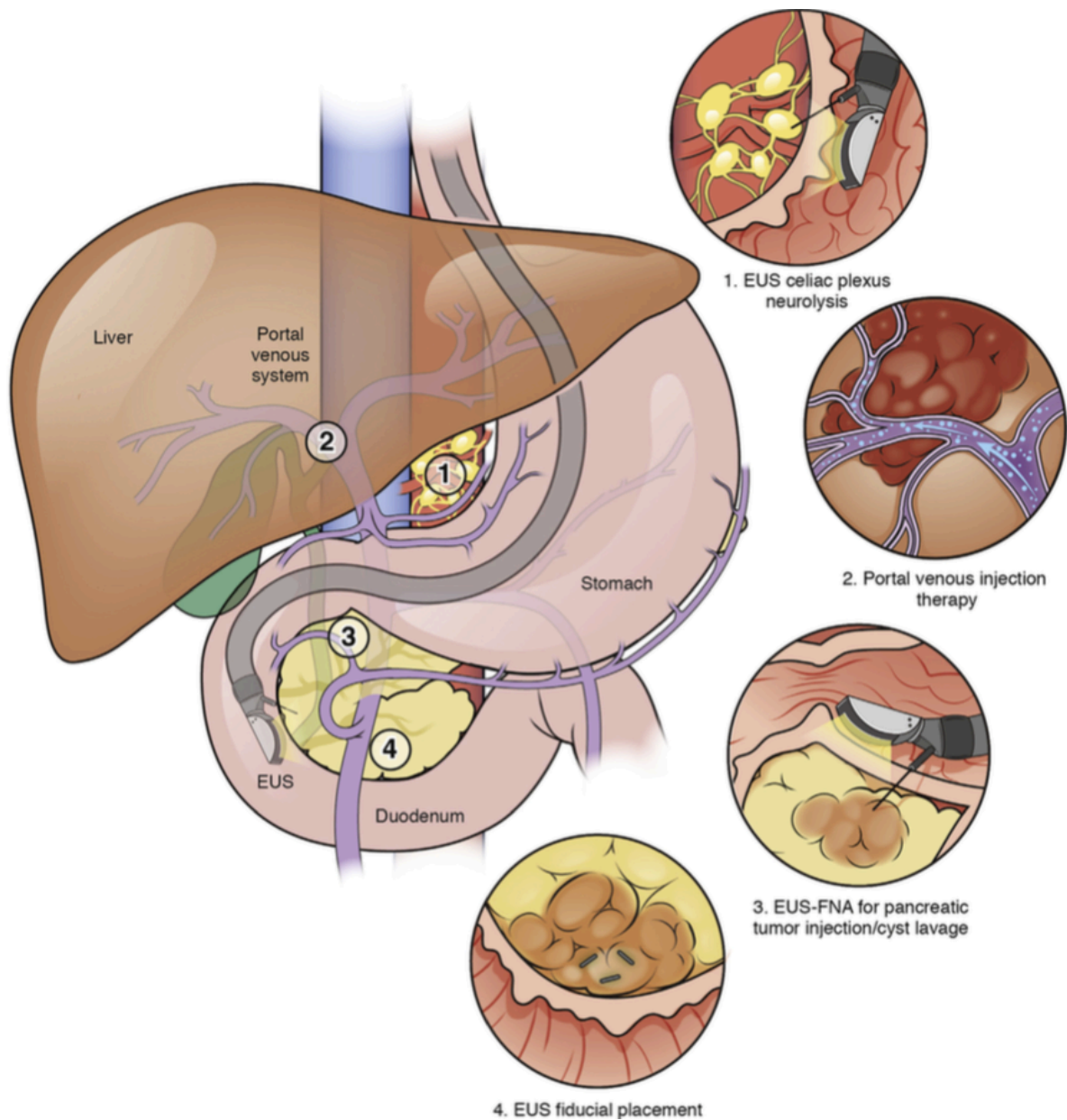


Figure 8. Procédures thérapeutiques écho-endoscopiques

e) Pronostic

- C'est le cancer digestif dont le pronostic est le plus défavorable, avec un **taux de survie globale à 5 ans, tous stades confondus, de 7% à 8%** selon le rapport de l'INVS de 2016 portant sur la période 2005 à 2010.
- Environ **80% des patients opérés à visée « curative » pour un adénocarcinome du pancréas localisé auront une récurrence locale ou métastatique** [24].

C) Les métastases de cancer

- Les cancers les plus fréquemment retrouvés à l'origine de métastases du hile, ganglionnaires la plupart du temps, sont le **cancer colorectal**, le **cancer gastrique** et le **cancer pulmonaire** [3]. Plus rarement on retrouve le cancer du sein, les cancers d'origine ORL ou le cancer de l'ovaire.
- On compte parmi les manifestations métastatiques les plus fréquentes à l'origine de compression biliaire : les nodules de carcinose, les métastases ganglionnaires, les métastases hépatiques et les métastases pancréatiques.
- Le pronostic est dans ce cas très péjoratif, avec une survie allant de **4 à 24 semaines** [5].

3) Le drainage biliaire

A) Généralités

- Il existe trois méthodes principales : la mise en place d'une prothèse biliaire par voie **endoscopique**, par voie **radiologique** et la **dérivation chirurgicale (Figure 9)**. Quelle que soit la technique utilisée, l'intervention doit être effectuée sous anesthésie générale.
- Le drainage chirurgical a été progressivement abandonné du fait des progrès en matière de drainage endoscopique et radiologique depuis les 3 dernières décennies. Les études récentes ont montré que ces deux techniques étaient moins invasives et moins morbides [25].

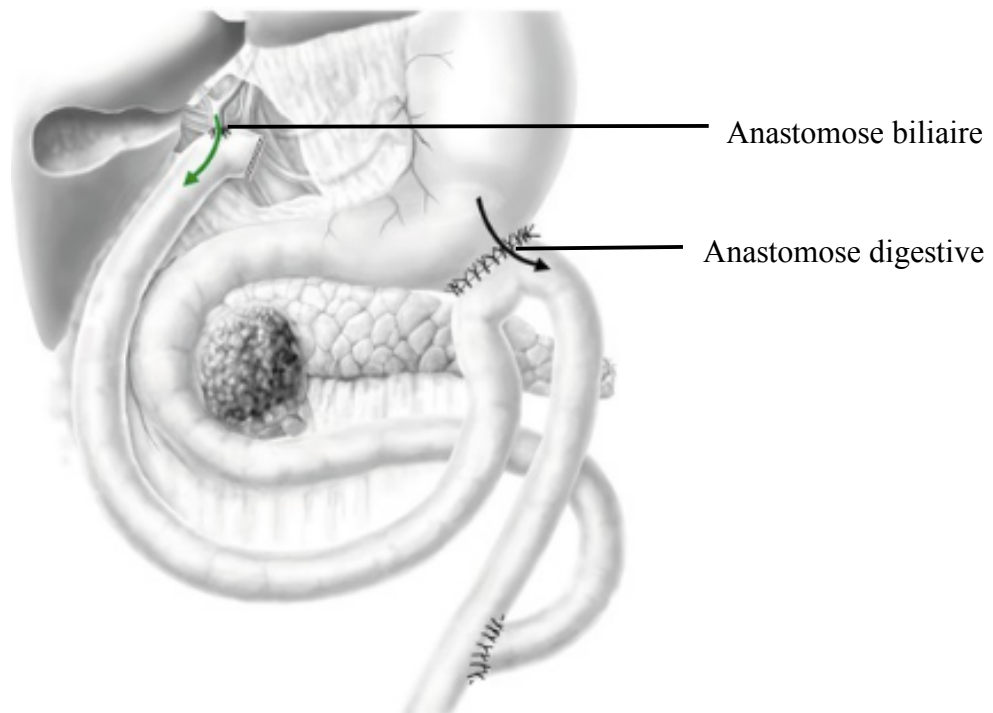


Figure 9. Double dérivation chirurgicale pour le traitement du cancer du pancréas obstructif au niveau biliaire et digestif (anse en Y)

B) Drainage endoscopique

- Il en existe deux types, le drainage par **CPRE** et le **drainage sous écho-endoscopie**. Le drainage biliaire sous écho-endoscopie est une technique endoscopique à part et sera traité dans un chapitre particulier.
- **La CPRE est le drainage endoscopique de première intention**, le plus largement utilisé jusqu'à aujourd'hui (Figure 10). L'endoscopiste utilise un duodénolescope permettant la pose d'une ou plusieurs prothèses transpapillaires : prothèses plastiques, métalliques couvertes ou métalliques non couvertes.

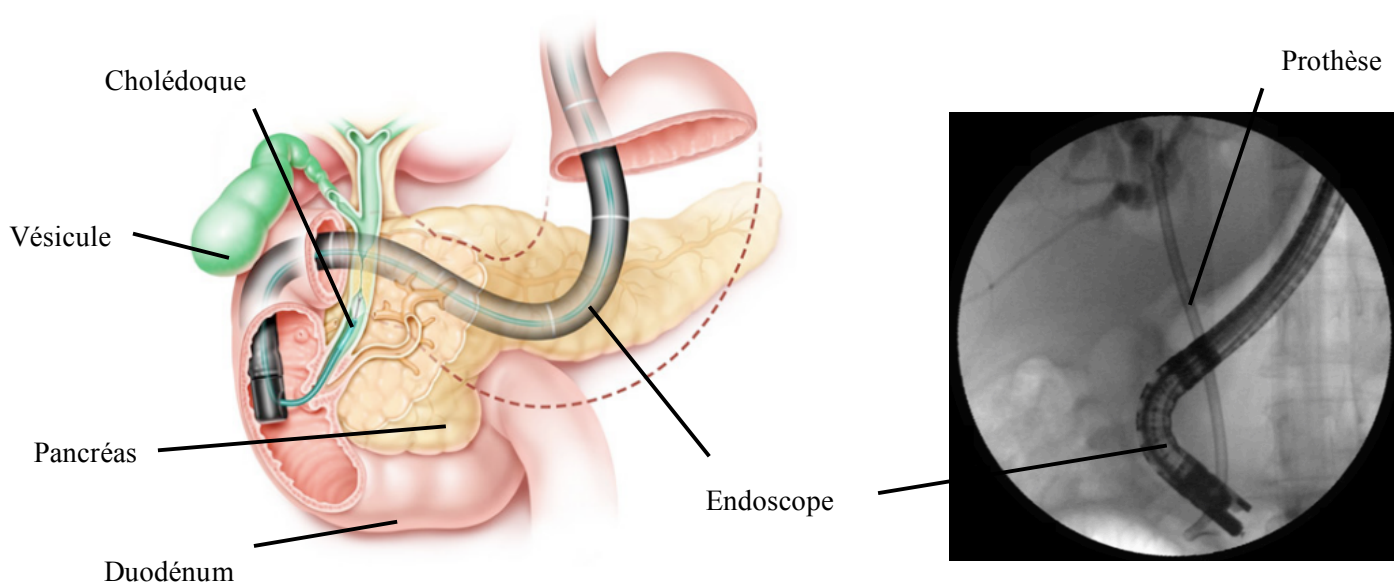


Figure 10. Drainage par CPRE

- Dans la majorité des cas, la pose de prothèse nécessite une **sphinctérotomie** pour un meilleur accès à la voie biliaire principale et éviter la pancréatite post-CPRE. La sphinctérotomie peut être simple, sus-papillaire voire transpapillaire. **Mangiavillano et al. suggèrent de l'abandonner car elle ne semble pas réduire le taux de complications et ne semble apporter aucun bénéfice en termes de succès thérapeutique** [26].
- Les principales complications de la CPRE sont : le sepsis, la pancréatite aiguë post-CPRE, l'hémorragie digestive post-sphinctérotomie et la perforation digestive.

C) Drainage radiologique

- Le drainage radiologique est effectué par le radiologue interventionnel, par ponction percutanée transhépatique sous contrôle scopique (Figure 11). Il permet de poser différents types de matériel : **drain biliaire externe**, **drain biliaire interne-externe** (Figure 12 et 13) et **prothèses métalliques**.



Figure 11. Drainage radiologique



Figure 12. Matériel de drainage biliaire (drain externe ou interne-externe)

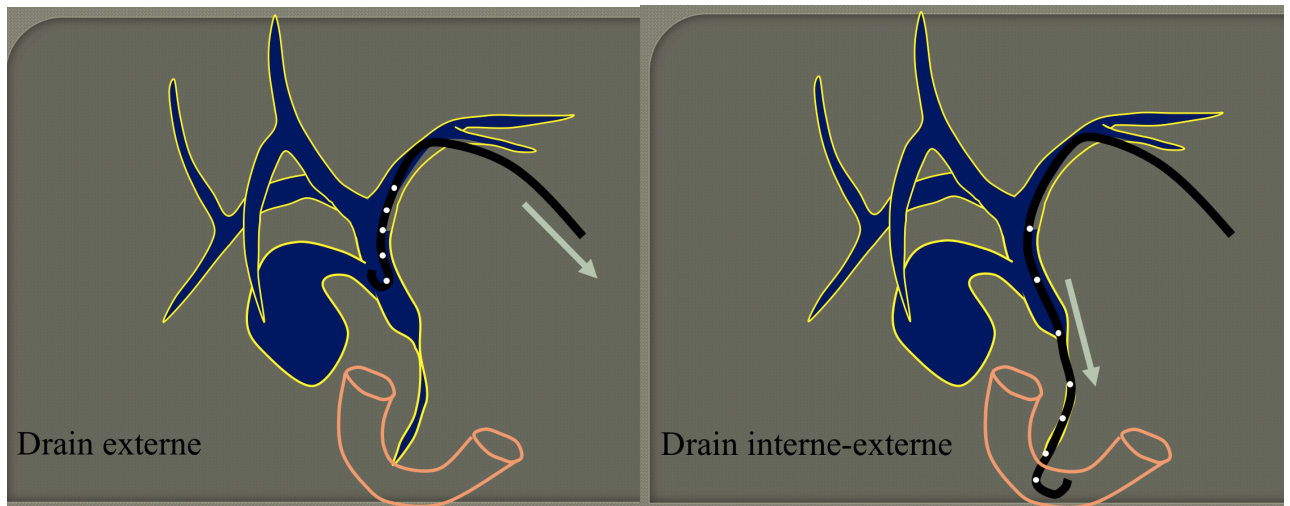


Figure 13. Deux types de drain biliaire utilisés en radiologie

- Les principales complications attendues sont : le sepsis, l'hémobilie et la perforation biliaire avec la formation de biliome.

- Il est à noter que le drainage radiologique peut être combiné à la technique endoscopique lorsque la sténose est compliquée à franchir du fait d'un envahissement tumoral trop important. Il s'agit de la technique du « rendez-vous » lors de laquelle le radiologue introduit un cathéter très fin au travers de la sténose jusque dans le duodénum et grâce auquel l'endoscopiste peut poser une prothèse. La survie à court et long terme semble similaire à celle des drainages radiologiques standards [6].

D) Drainage radiologique versus endoscopique

- A l'échelle mondiale, le traitement initial de choix demeure le drainage biliaire par voie endoscopique. En effet, la mortalité à 30 jours liée aux complications est plus faible que pour le drainage radiologique et le taux de succès est plus élevé en ce qui concerne la régression de l'ictère [27]. Ce mode d'intervention doit donc être privilégié.
- Cependant, le drainage endoscopique n'est pas toujours réalisable, en raison d'une sténose duodénale tumorale, d'une intervention chirurgicale préalable modifiant les rapports anatomiques, ou en cas de sténose serrée de la voie biliaire principale. Dans ce cas, un drainage radiologique s'avère nécessaire d'emblée. Également, dans une méta-analyse, Moole et al. avancent que, pour les obstructions sur CC du hile ou sur compression intrahépatique, le drainage radiologique devrait être proposé en premier lieu devant un meilleur taux de succès et un taux plus faible de cholangites post-drainage par rapport à la voie endoscopique [28].

E) Prothèse plastique versus métallique

- La plupart des essais randomisés ont montré que les prothèses métalliques sont associées à une durée de vie de la prothèse plus longue et à moins de complications que pour les prothèses plastiques (Figure 14), contrairement à la survie globale qui est similaire [29]. En cas d'espérance de vie supérieure à 6 mois, les prothèses métalliques sont à prioriser car elles diminuent le risque de réintervention et réduisent les dépenses [30]. A l'inverse, il convient de privilégier les prothèses plastiques si l'espérance de vie est réduite.



Figure 14. Prothèse biliaire plastique

F) Prothèse métallique couverte versus non couverte

- Ce sont des prothèses métalliques de type auto-expansible (expansion spontanée quelques heures après leur mise en place). Les prothèses non couvertes sont faites de mailles métalliques et les couvertes sont similaires mais enveloppées d'un film plastique (Figure 15).
- Les résultats des études sont controversés, mais la majorité affirme qu'il n'y a globalement pas de différence entre les deux types de prothèses en termes de survie globale et de durée de vie de la prothèse. A noter comme seul inconvénient un plus grand nombre de migrations dans le groupe prothèse métallique couverte [2].
- Dans le cas particulier d'une sténose biliaire dont la nature maligne ou bénigne paraît incertaine, il faudra privilégier la prothèse métallique couverte puisque celle-ci est plus facile à retirer.

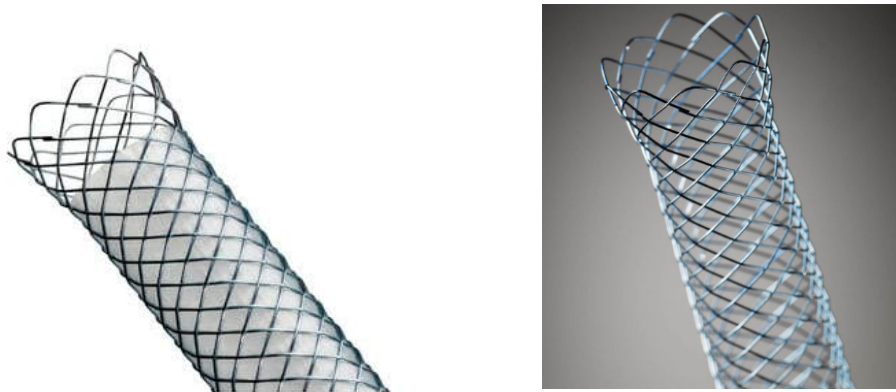


Figure 15. Prothèse biliaire couverte à gauche et non couverte à droite

G) Emergence des drainages sous écho-endoscopie

- Le drainage biliaire sous écho-endoscopie a été décrit pour la première fois en 2001 [31]. Depuis, cette technique s'est développée et elle est progressivement devenue un traitement de deuxième intention, notamment avec l'apparition de nouvelles prothèses de type HOT AXIOS [32].

- L'écho-endoscopie offre plusieurs possibilités de drainage :
 - 1) Le drainage hépatico-gastrique consiste à ponctionner par voie transgastrique le foie gauche (segment II ou III) permettant d'y introduire un fil guide sur lequel une prothèse métallique de 8 ou 10 cm de long semi-couverte sera mise en place, c'est-à-dire non couverte dans sa partie intra-biliaire afin d'éviter d'obstruer les voies biliaires, diminuer le risque de migration, et couverte dans son trajet hépatico-gastrique afin d'éviter la fuite biliaire et le cholépéritoine (Figure 16).
 - 2) Le drainage par cholédoco-duodénostomie ou cholédoco-bulbostomie peut être abordé comme le drainage hépatico-gastrique. Cela consiste à introduire un fil guide depuis le bulbe ou le duodénum dans le cholédoque par ponction sous écho-endoscopie afin de mettre en place une prothèse couverte. Cette procédure a été remplacée par la prothèse HOT AXIOS qui permet une cholédoco-bulbostomie en un temps et qui représente la technique de choix actuellement (Figure 17).
 - 3) Il existe une technique combinée qui consiste à réaliser une ponction de la voie biliaire sous écho-endoscopie dans un sens antérograde puis à récupérer le guide dans le duodénum. La procédure devient ensuite une procédure conventionnelle de CPRE utilisant un duodénolescope.
 - 4) Il est également possible de mettre en place par voie antérograde une prothèse biliaire métallique standard, lorsque le fil guide peut passer la sténose biliaire et la papille sans sphinctérotomie au préalable.

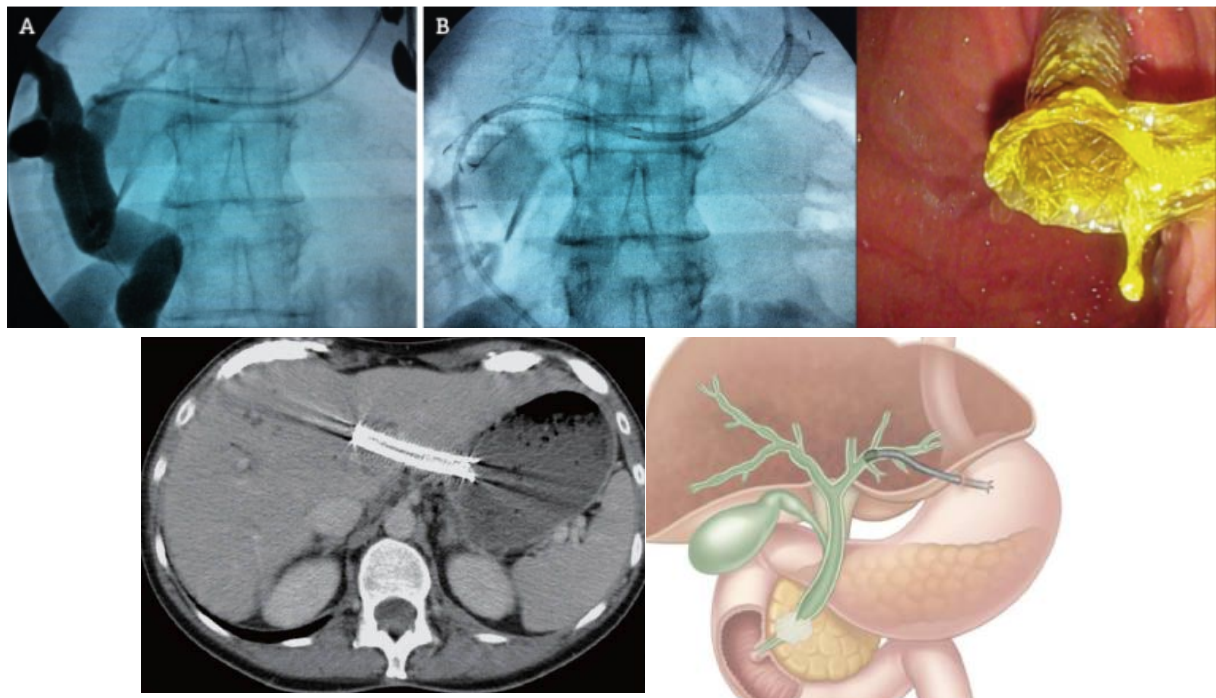


Figure 16. Drainage hépatico-gastrique avec ponction des voies biliaires gauches (A) et mise en place de la prothèse (B)

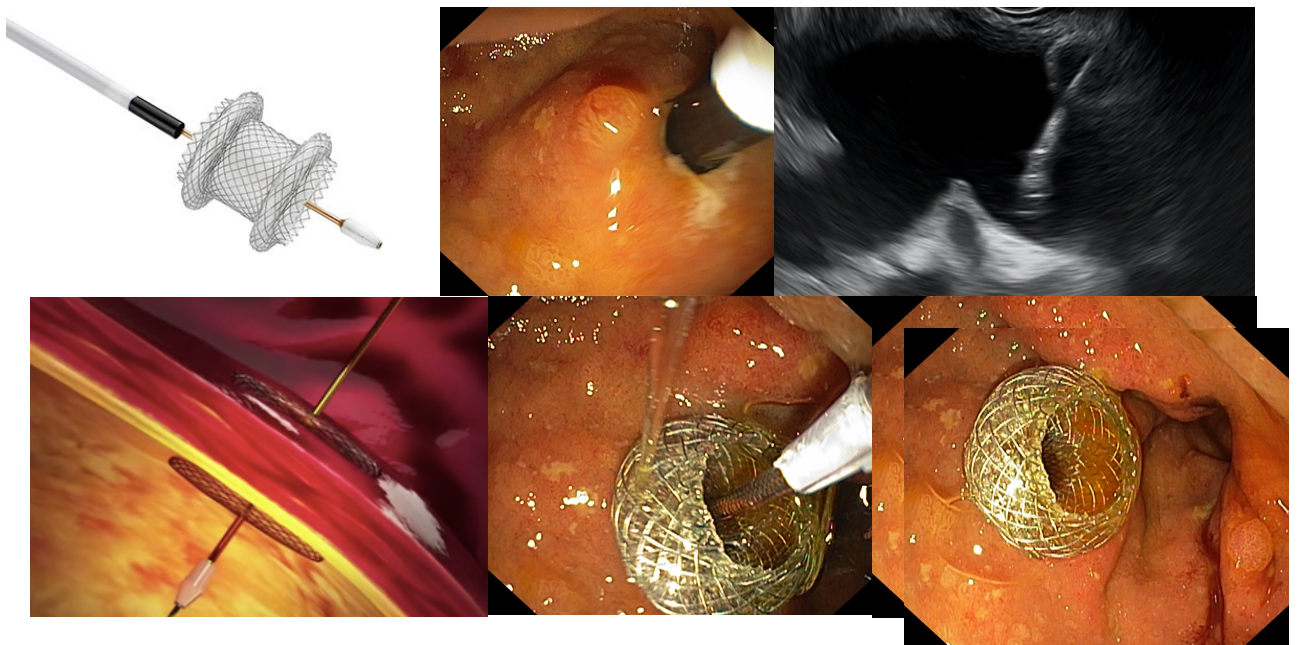


Figure 17. Choledoco-bulbostomie par prothèse HOT AXIOS

II. Objectifs de l'étude

- La littérature concernant les facteurs prédictifs de morbi-mortalité après drainage biliaire palliatif sur sténose maligne est assez limitée. Or, l'expérience clinique révèle que certains patients, dont la maladie est trop avancée, n'obtiennent pas de bénéfice du drainage.
- Il paraît donc essentiel de s'appuyer sur des résultats statistiques robustes qui permettraient, en réunion de concertation pluridisciplinaire, de justifier ou de récuser la réalisation d'un drainage.
- Dans cette optique, l'objectif principal de notre étude était de déterminer la morbi-mortalité liée au drainage biliaire en contexte néoplasique et d'identifier les facteurs prédictifs associés. L'objectif secondaire était d'élaborer un score pronostique à partir des facteurs identifiés.

III. Patients et méthodes

1) Population

- Nous avons réalisé une étude monocentrique, de cohorte rétrospective composée d'une **population de 372 patients résidant dans le département du Finistère**. Les données ont été recueillies grâce au logiciel informatique (M-EVA), aux archives et aux dossiers d'anesthésies sur les centres de **Brest, Quimper et Morlaix**.

2) Critères d'inclusion et de non inclusion

- Les patients ayant une **obstruction biliaire d'origine néoplasique avec pose de prothèse** (CPRE, voie radiologique ou technique du « rendez-vous ») entre le **1^{er} avril 2014 et le 31 août 2018** au CHRU de Brest ont été inclus dans cette étude.
- Le diagnostic d'obstruction biliaire néoplasique était défini par l'association de deux paramètres :
 - **cholestase biologique** c'est-à-dire bilirubine totale > 40µmol/L à prédominance de bilirubine conjuguée et phosphatases alcalines > 1,5 fois la normale.
 - **dilatation des voies biliaires en amont d'une lésion tumorale** visible en échographie abdominale, IRM, scanner ou encore écho-endoscopie.La preuve histologique n'était nécessaire qu'en cas de doute diagnostique sur le caractère tumoral à l'imagerie. La majorité des patients ayant reçu une chimiothérapie avait une preuve histologique.
- Les critères de non inclusion étaient les suivants : **obstruction biliaire bénigne (maladie lithiasique, sténose bénigne), chirurgie post-prothèse et première prothèse biliaire posée en dehors du CHRU de Brest**.

3) Facteurs analysés

- Ils ont été choisis en fonction des données de la littérature qui ont mis en évidence certains paramètres clinico-biologiques comme étant pronostiques [5], [6], [33].
- Les données cliniques suivantes ont été récupérées le matin ou la veille de l'intervention : âge, genre, indice de masse corporelle (IMC), pourcentage de perte de poids dans les trois derniers mois, score American Society of Anesthesiologists (ASA), score de Charlson, score PS OMS, comorbidités, sepsis, prurit, présence de métastases hépatiques, type de cancer, localisation de l'obstruction, type de drainage, type de prothèse, nécessité de sphinctérotomie ou non si drainage endoscopique.
- Pour le score PS OMS, les patients ont été divisés en 3 groupes : PS OMS 0-1, PS OMS 2 et PS OMS 3-4. Il en va de même pour le score ASA : ASA 1-2, ASA 3 et ASA 4-6. La variable perte de poids dans les 3 mois a été catégorisée en perte inférieure à 5% et perte de poids supérieure à 5%.
- Les comorbidités les plus fréquentes et les plus significatives ont été rapportées : diabète, cardiopathie, maladie pulmonaire chronique (asthme et BPCO), insuffisance rénale chronique, accident vasculaire cérébral et cirrhose. La présence ou non d'une comorbidité en analyse uni et multivariée est basée sur ces différents antécédents cités.
- Le score de Charlson (Figure 18) a été calculé pour chaque patient. Cette variable a également été regroupée en 3 classes : Charlson 0, Charlson 1-2, Charlson ≥ 3 . L'âge n'a pas été intégré dans le score mais gardé comme variable indépendante.
- Les cancers ont été classés en fonction de leur type et en fonction de l'origine de l'obstruction qualifiée de « primitive » ou de « métastatique ». Différents niveaux d'obstruction biliaire ont été définis : cholédoque, canal hépatique commun, hile et voies biliaires intrahépatiques.

- Certaines données biologiques ont également été recueillies dans les 48 heures précédant le geste : hémoglobine, plaquettes, leucocytes, urée, créatinine, albumine, bilirubine totale et taux de prothrombine (TP).
- Toutes les interventions avec pose de matériel biliaire supplémentaire ont été comptabilisées et analysées pour chaque patient. Le temps d'obstruction de la prothèse a été mesuré pour la première prothèse et nous avons indiqué si les patients avaient reçu une chimiothérapie ou non.

INDEX DE COMORBIDITE CHARLSON

Items	Pondération	Score
Infarctus du myocarde	1 point	
Insuffisance cardiaque congestive	1 point	
Maladies vasculaires périphériques	1 point	
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplegie)	1 point	
Démence	1 point	
Maladies pulmonaires chroniques	1 point	
Maladies du tissu conjonctif	1 point	
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1 point	
Diabète sans complication	1 point	
Maladies hépatiques légères	1 point	
Hémiplegie	2 points	
Maladies rénales modérées ou sévères	2 points	
Diabète avec atteinte d'organe cible	2 points	
Cancer	2 points	
Leucémie	2 points	
Lymphome	2 points	
Myélome Multiple	2 points	
Maladie hépatique modérée ou sévère	3 points	
Tumeur métastasée	6 points	
SIDA	6 points	

Figure 18. Score de Charlson selon J Chronic Dis. 1987;40(5) : 373-83

4) Définition des critères d'évaluation

- Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) était défini, d'après les critères de l'American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine datant de 1992, par deux critères sur quatre parmi les suivants : température corporelle $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$, pouls >90 battements par minute, fréquence respiratoire >20 par minute ou $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, globules blancs $>12.000/\text{mm}^3$ ou $<4.000/\text{mm}^3$. **Le sepsis correspondait à un SIRS avec point d'appel infectieux d'origine biliaire.**
- **La durée d'hospitalisation** correspondait au temps écoulé entre la date de la première prothèse biliaire et la date de sortie du patient.
- **Le succès thérapeutique** était évalué par l'absence d'ictère et/ou taux de bilirubine totale $< 40\mu\text{mol/L}$ à J30, témoignant d'une bonne fonctionnalité de la prothèse.
- **Le temps d'obstruction de prothèse** était défini comme l'intervalle de temps entre la date de la première prothèse biliaire et la date de la première obstruction. L'obstruction de la prothèse était définie par une persistance de la cholestase biologique associée à des signes radiologiques (absence d'aérobilie, voies biliaires dilatées en amont de la prothèse).
- **La survie globale** correspondait au temps écoulé entre la date de la pose de la première prothèse et la date de décès du patient ou la date du dernier suivi.

5) Suivi

- Les données de suivi proviennent des comptes-rendus d'hospitalisation, de consultation de suivi (logiciel M-EVA) et des analyses biologiques (Cyberlab). La date de point a été établie le 1^{er} février 2019.
- La date de décès a pu être déterminée en recherchant sur les dossiers électroniques et à partir du Registre des Tumeurs Digestives du Finistère qui recueille les données épidémiologiques de chaque patient résidant dans le département du Finistère.

6) Considérations éthiques

- L'étude a reçu l'accord du Comité d'éthique local de Brest. Le Registre des Tumeurs Digestives du Finistère a fait l'objet d'un audit de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) et a reçu un avis favorable.

7) Outils statistiques

- Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un **test du Chi²** ou à l'aide d'un **test de Fisher**. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un **test de Student**. **Le seuil de significativité a été déterminé à 0,05.**
- Les variables biologiques continues ont été catégorisées à **l'aide des courbes ROC selon l'état du patient à J30 (vivant/décédé)** grâce auxquelles une valeur seuil optimale a été déterminée. Pour le TP et les plaquettes, les médianes ont servi de valeurs seuils puisque l'aire sous la courbe (AUC) des courbes ROC ne différaient pas statistiquement de 0,5 donc peu déterminante.
- Les taux, médianes et courbes de survie globale ont été calculés selon la méthode de Kaplan-Meier et les différences ont été évaluées par le test du Log-Rank ou le test de Gehan Wilcoxon. La régression de COX a été utilisée pour déterminer les variables indépendantes, liées au pronostic de survie après mise en place de prothèse (analyse multivariée).
- **Pour le calcul du score pronostique, nous nous sommes basés sur le poids des hazard ratios (HR) obtenus en analyse multivariée pour chacune des variables indépendantes.** Nous avons stratifié les patients en deux groupes en fonction du nombre de points obtenus chez chaque patient et de la survie estimée pour chaque point. **Un facteur indépendant équivalait à un voire deux points en fonction du HR.** Les deux groupes basés sur cet index pronostique ont été comparés. Comme l'étude était rétrospective la variable chimiothérapie a été intégrée au modèle afin de ne pas créer un biais.
- Le logiciel utilisé était le logiciel **R(x64 3.5.1)**.

IV. Résultats

1) Généralités

A) Données démographiques

- Sur les 372 patients drainés, **262 ont été inclus** dans notre étude (Figure 19).

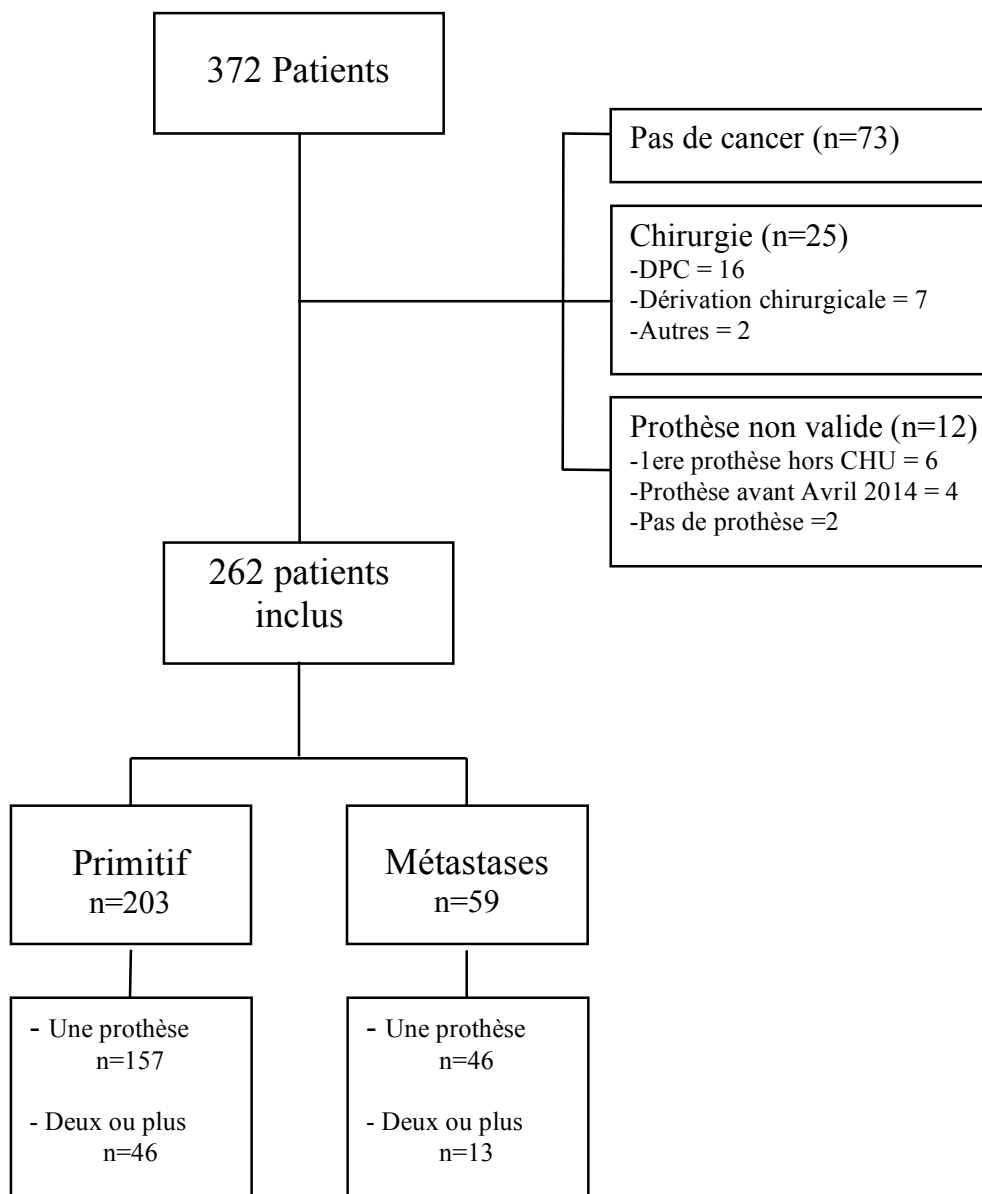


Figure 19. Flow chart

- Il y a eu 373 interventions effectuées avec une moyenne de **1,23 procédures par patient** : 244 CPRE, 127 drainages radiologiques et 2 techniques du « rendez-vous ».
- Il y avait 145 (55,3%) hommes et 117 (44,7%) femmes avec un **âge médian de 73 ans**. Les caractéristiques démographiques et cliniques recueillies avant la première prothèse sont résumées dans le Tableau 2.

Variables	Médiane	(Min-Max)	Valeur
Age (année)	73	(26 - 97)	
Genre			
<i>Masculin</i>			55,3%
<i>Féminin</i>			44,7%
IMC (kg/m ²)	22,9	(14,7 – 43,6)	
Perte de poids (%)	6	(0 - 21)	
OMS	1	(0 - 4)	
Charlson	1	(0 - 15)	
ASA	3	(1 - 4)	
Comorbidités			55,3%
Sepsis			18,7%
Prurit			31,7%
Métastases hépatiques			35,5%
Carcinose péritonéale			9,9%
Type d'obstruction			
<i>Primitive</i>			77,5%
<i>Métastatique</i>			22,5%
Niveau d'obstruction			
<i>Cholédoque</i>			70,2%
<i>C. hépatique commun</i>			9,2%
<i>Hile</i>			9,2%
<i>VBIH</i>			11,4%
Type d'intervention			
<i>Endoscopique</i>			76,0%
<i>Radiologique</i>			24,0%

Tableau 2. Paramètres démographiques et cliniques avant le premier drainage

B) Comorbidités

- Parmi les **145 patients concernés (55,3%)**, on retrouvait comme antécédents : une cardiopathie (n=71), un diabète (n=47), une obésité (IMC>30) (n=26), une maladie respiratoire chronique (n=23), une insuffisance rénale chronique (n=18), un accident vasculaire cérébral (n=16), une cirrhose (n=16).
- Le score de Charlson variait de 0 à 15 avec une médiane située à 1 : 86 patients (32,8%) avaient un score de Charlson à 0, 100 patients (38,2%) avaient un score à 1-2 et 76 patients (29%) avaient un score de Charlson 3 ou plus.
- Le score **ASA était à 3 pour la majorité à savoir 158 patients (60,3%)**, ASA 1-2 pour 71 patients (27,1%) et ASA 4 pour 24 patients (9,2%). Il n'y avait pas de patient ASA 5 ou 6. Il est à noter que 9 patients étaient inclassables par manque de données renseignées.

C) Etat général et nutritionnel

- Le score PS OMS était à 0 ou 1 pour 137 patients (52,3%), 2 pour 88 patients (33,6%) et 3 ou 4 pour 37 patients (14,1%).
- Un IMC<18,5 kg/m² était présent chez 26 patients uniquement (9,9%). Il variait de 14,7 à 43,6 kg/m² avec une médiane de 22,9 kg/m².
- Pour le pourcentage de perte de poids des trois derniers mois, les patients ont été classés en deux groupes : 103 patients avaient une perte ≤ 5% (39,3%) et 136 patients > 5% (51,9%), 23 étaient inclassables par manque de données renseignées (8,8%).

D) Site obstructif et type de cancer

- Le site obstructif le plus fréquent était le cholédoque pour 184 patients (70,2%).
- Sur les 262 patients inclus, on retrouvait 203 obstructions biliaires dues à un cancer primitif et 59 dues à des métastases.
- Parmi les plus fréquents on retrouvait le cancer du pancréas (113 patients, 43,1%), le CC (43 patients, 16,4%), le cancer colorectal (20 patients, 7,6%), l'ampullome (16 patients, 6,1%), le cancer du poumon (10 patients, 3,8%) et le cancer gastrique (9 patients, 3,4%).
- La fréquence des cancers est représentée sur la Figure 20.

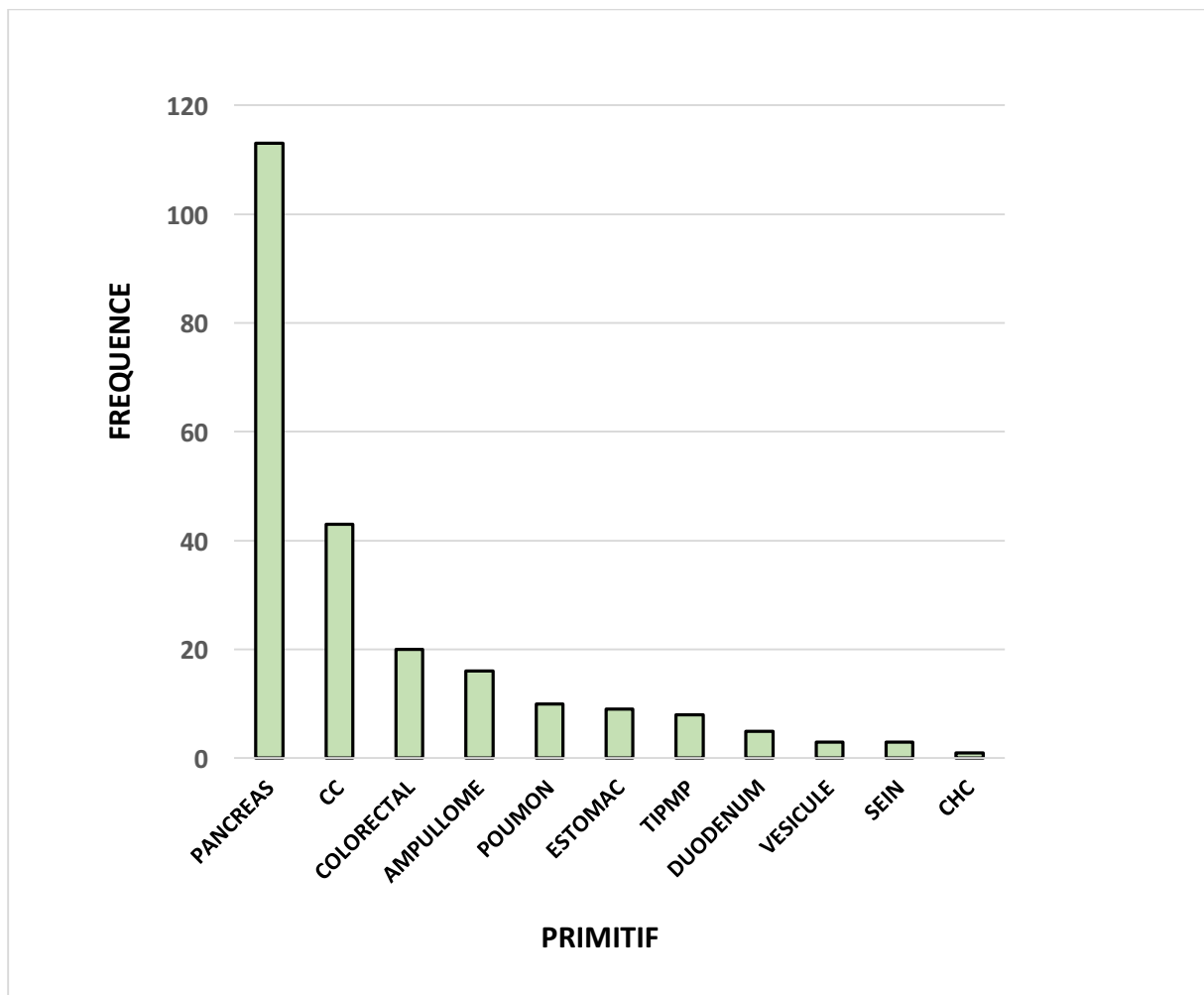


Figure 20. Fréquence des types de cancer

E) Sepsis et prurit

- En se basant sur la définition du SIRS, un **sepsis biliaire était présent chez 49 patients (18,7%)** et on retrouvait un **prurit chez 83 patients (31,7%)**.

F) Biologie

- La médiane du taux de **bilirubine totale était de 238 $\mu\text{mol/L}$** . Seulement 20,2% des patients avaient une albuminémie ≤ 24 g/L.
- Les médianes des différentes variables biologiques sont résumées dans le Tableau 3.

Variables	n	Médiane	Min - max
Hémoglobine (g/dL)	260	11,3	(7,5 - 16)
Plaquettes (G/L)	260	278	(14 - 828)
Leucocytes (G/L)	260	8,6	(1,4 - 59,3)
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$)	258	238	(4 - 872)
Urée (mmol/L)	258	5	(1,7 - 4,8)
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	261	58	(21 - 389)
Albumine (g/L)	226	29	(13 - 46)
TP (%)	262	85	(39 - 100)

Tableau 3. Paramètres biologiques avant drainage

G) Type de prothèse

Sur les 244 CPRE, on identifiait 116 prothèses non couvertes (47,5%), 64 prothèses couvertes (26,2%), 18 prothèses plastiques (7,4%) et 46 échecs de procédure (18,9%).

Sur 127 drainages radiologiques, il y a eu 100 prothèses non couvertes (78,7%), 27 drains biliaires externes ou internalisés (21,3%) et aucun échec.

Les deux techniques du « rendez-vous » ont permis la pose de 2 prothèses non couvertes.

2) Suivi à court terme

▪ Mortalité

La mortalité à J30 était de 14% (37 patients). Parmi eux, 8 décès (3%) semblaient être directement liés aux complications du geste :

- Procédures ; 4 CPRE et 4 drainages radiologiques.
- Complications ; 4 sepsis, 3 pancréatites aiguës et une perforation.

▪ Morbidité

La morbidité intra-hospitalière était de 18,2% avec 68 complications au total sur 373 gestes (Tableau 4).

La complication la plus fréquente était le sepsis avec 36 événements (9,6%), puis l'hémorragie (6,5%) avec l'hémobilie en cas de drainage radiologique et l'hémorragie post sphinctérotomie en cas de CPRE, la pancréatite post-CPRE (3,2%) et la perforation (1,5%).

Complication/Procédure	CPRE (n=244)	Radiologique (n=127)	Rendez-vous (n=2)
Sepsis	15 (6,1%)	20 (15,7%)	1 (50%)
Hémorragie	14 (5,7%)	3 (2,4%)	
Pancréatite	12 (4,9%)	0 (0%)	
Perforation	2 (0,8%)	1 (0,8%)	
Total	43 (17,6%)	24 (18,9%)	1 (50%)

Tableau 4. Complications intra-hospitalières post-drainage

Chez les 36 patients ayant eu un sepsis post-prothèse, 23 avaient reçu une antibioprophylaxie. Après analyse, l'antibioprophylaxie n'était pas associée à une diminution de la survenue de sepsis.

- Succès thérapeutique

A J30 de la première prothèse, on observait un **succès thérapeutique pour 172 patients (67,2%)**. L'ictère était affirmé chez 36 patients (13,7%) et 54 patients étaient inclassables (20,7%) par manque de données renseignées.

- Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation était de 9 jours (2 jours - 55 jours) après le geste. Ce délai correspondait à la surveillance post-drainage mais aussi à la prise en charge globale du malade (nutritionnelle, oncologique, psychologique et sociale).

3) Facteurs prédictifs de mortalité à 1 an

- Analyse univariée

L'analyse univariée des courbes de survie globale à 1 an mettait en évidence les facteurs pronostiques suivants (Tableau 5) :

- Obésité (IMC \geq 30)
- Perte de poids des trois derniers mois $>$ 5%
- PS OMS 3-4
- Score ASA 4-6
- Obstruction d'origine métastatique
- Métastases hépatiques
- Drainage radiologique
- Leucocytes \geq 12.300/mm³, bilirubine totale \geq 186 μ mo/L, urée \geq 6.6mmol/L, d'albumine \leq 24g/L et de TP \leq 85.

Variables	n	%	Survie à 1 an		Survie médiane (mois)		p
			n	%	n	IC (95%)	
Total	262		42	19,1%	4,99	4,01-5,55	
IMC (n=262)							0,004
<18,5	26	9,9%	7	29,3%	6,54	3,1-10,2	
18,5-29	198	75,6%	34	20,0%	5,19	4,2-6,0	
30-34	19	7,3%	2	6,6%	3,19	1,7-5,6	
≥35	19	7,3%	2	7,4%	1,38	0,9-5,4	
PDP3M (n=229)							<0,001
≤ 5%	103	39,3%	25	29,8%	6,21	4,8-8,9	
> 5%	136	51,9%	14	12,6%	4,02	2,9-5,4	
OMS (n=262)							<0,001
0-I	135	51,5%	31	26,5%	6,54	5,1-7,6	
II	84	32,1%	11	13,9%	4,76	3,1-5,6	
III-IV	37	14,1%	2	4,0%	1,87	0,9-2,9	
ASA (n=253)							<0,001
ASA=I-II	71	27,1%	16	28,8%	5,91	4,0-10,2	
ASA=III	158	60,3%	25	19,2%	5,19	4,1-6,2	
ASA=IV-V-VI	24	9,2%	0	0,0%	2,61	1,3-5,0	
Cancer (n=262)							0,003
Primitif	203	77,5%	38	22,4%	5,42	4,3-6,2	
Métastase	59	22,5%	5	8,0%	2,99	2,0-5,0	
Métastases hépatiques (n=262)							<0,001
Oui	93	35,5%	8	13,4%	2,6	1,9-3,6	
Non	169	64,5%	35	13,4%	6,1	5,2-7,2	
Type d'intervention (n=262)							0,026
Endoscopique	199	76,0%	34	19,6%	5,4	4,2-6,2	
Radiologique	63	24,0%	9	17,7%	3,1	2,3-4,8	
Leucocytes (n=260)							0,004
< 12,3	212	80,9%	34	19,4%	5,2	4,2-6,1	
≥ 12,3	48	18,3%	7	19,1%	2,1	1,3-5,4	
Bilirubine totale (n=258)							<0,001
< 186	90	34,4%	21	27,1%	6,5	5,5-9,1	
≥ 186	168	64,1%	20	15,3%	4	3,1-5,1	
Urée (n=258)							0,002
< 6,6	180	68,7%	33	22,6%	5,4	4,6-6,3	
≥ 6,6	78	29,8%	8	12,4%	3,2	1,9-5,4	
Albumine (n=226)							<0,001
≤ 24	53	20,2%	2	4,4%	2	1,5-3,8	
> 24	173	66,0%	32	23,2%	5,6	5,0-7,0	
TP (n=262)							0,008
≤ 85	132	50,4%	18	15,3%	3,9	3,1-5,2	
> 85	130	49,6%	25	22,8%	5,9	4,8-7,5	

Tableau 5. Facteurs prédictifs de mortalité à 1 an en analyse univariée

Les facteurs recueillis qui ne paraissent pas pronostiques après l'analyse univariée sont : l'âge, le sexe, le prurit, le sepsis, le score de Charlson, la présence d'au moins une comorbidité, la carcinose péritonéale, le site obstructif, l'hémoglobine, les plaquettes et la créatinine.

- Analyse multivariée

Parmi les variables significatives en analyse univariée six d'entre elles étaient indépendamment associées à un mauvais pronostic à 1 an en analyse multivariée.

Les résultats de l'analyse avec le modèle de Cox sont résumés dans le Tableau 6.

Variabes	HR	Intervalle de confiance 95%	p
Métastases hépatiques	2,57	1,741 – 3,784	< 0,001
PS OMS ≥ 3	1,87	1,133 – 3,085	0,014
Albumine ≤ 24 g/L	1,62	1,089 – 2,424	0,017
Origine obstructive métastatique	1,58	1,040 – 2,397	0,032
Bilirubine totale ≥ 186µmol/L	1,49	1,061 – 2,088	0,021
Perte de poids ≥ 5%	1,41	1,018 – 1,956	0,039

Tableau 6. Six facteurs prédictifs de mortalité à 1 an après analyse multivariée

4) Score pronostique

- Index pronostique

Un index pronostique a été calculé à partir des six facteurs mis en évidence. À chaque facteur a été attribué 1 point sauf pour les facteurs « métastases hépatiques » et « PS OMS » qui, devant un HR élevé, ont été pondérés à 2.

L'index a été déterminé pour chaque patient et variait entre 0 et 8.

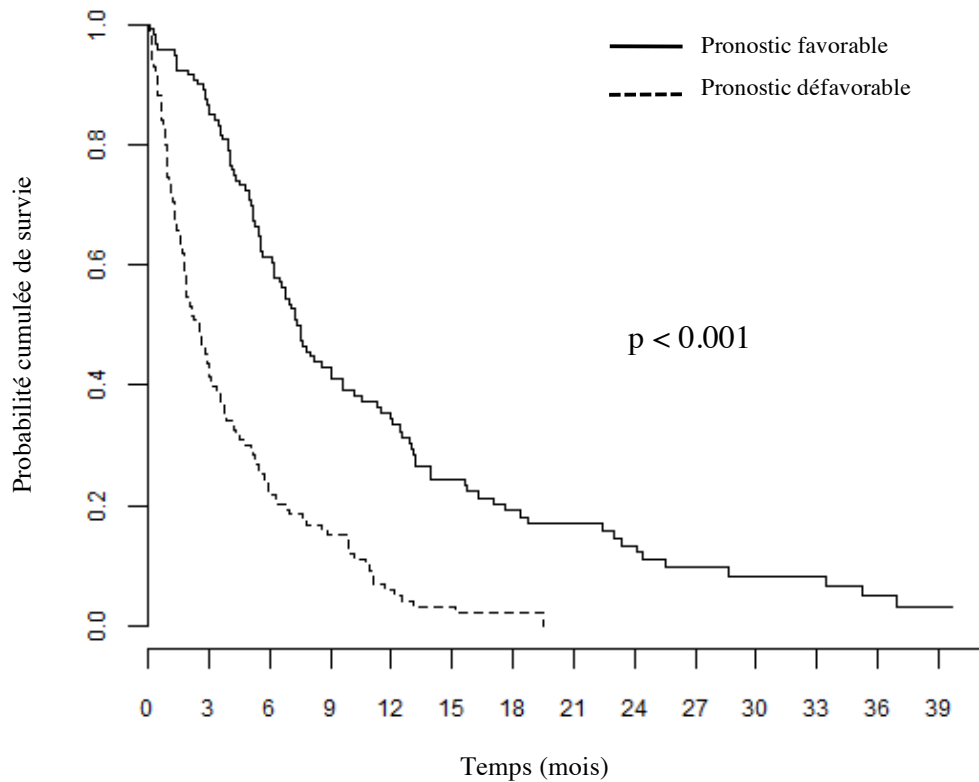
La médiane de survie après drainage chez les patients avec un index de 0 (n=23), 1 (n=55), 2 (n=44), 3 (n=52), 4 (n=40), 5 (n=24), 6 (n=10), 7 (n=2) et 8 (n=1) étaient respectivement de 11,3 ; 7,6 ; 6,1 ; 3,0 ; 3,3 ; 2,1 ; 1,6 ; 1,3 et 0,7 mois (p < 0.001, log-rank test).

Les patients ont été par la suite divisés en deux groupes selon leur index pronostique :

- Pronostic défavorable : index > 2 (n = 129)
- Pronostic favorable : index ≤ 2 (n = 122)

- Evaluation du score

La médiane de survie était à 7,5 mois dans le groupe « pronostic favorable » versus 2,5 mois dans le groupe « pronostic défavorable » ($p < 0,001$) (Figure 21).



Pronostic favorable	122	104	72	46	35	23	18	15	11	3
Pronostic défavorable	129	53	27	17	6	3	1	0	0	0

Figure 21. Courbe de survie des groupes « pronostic favorable » et « pronostic défavorable »

- Décès à J30

Notre avons voulu tester ce score sur la mortalité précoce. 37 patients étaient décédés au bout de 30 jours après pose de la prothèse et nous les avons répartis en deux sous-groupes.

Sur ces 37 patients décédés à J30 après la pose de prothèse, **32 faisaient partie du groupe « pronostic défavorable » et 5 faisaient partie du groupe « pronostic favorable ».**

Le Tableau 7 compare ces deux sous-groupes afin d'identifier d'autres potentiels facteurs prédictifs de mortalité précoce.

Les cinq patients décédés à J30 qui étaient dans le groupe « pronostic favorable » avaient tendance à présenter **plus de comorbidités vasculaires** (AVC et cardiopathie), un score **ASA plus élevé**, un **site obstructif plus proximal**, une **bilirubine plus élevée**, **plus de complications** et **plus de décès liés aux complications du geste** par rapport aux 32 patients décédés à J30 du groupe « pronostic défavorable ».

Variables	Pronostic favorable (n=5)	Pronostic défavorable(n=32)
Age (années)	67	70
Rapport homme/femme (%)	80/20	66/34
Poids(kg)	78	63
PS OMS	1	2
Prurit (%)	20	28
Sepsis (%)	20	16
Cardiopathie (%)	80	25
Insuffisance rénale chronique (%)	0	16
Diabète(%)	20	25
AVC (%)	40	3
ASA (médiane)	3	2
Charlson (médiane)	1	1
Carcinose péritonéale (%)	20	30
Origine obstructive métastatique (%)	0	41
Site majoritaire de l'obstruction	Hile	Cholédoque
Albumine (g/L)	36	24
Bilirubinémie (μmol/L)	274	256
Drainage radiologique (%)	60	47
Complications (%)	100	41
Décès lié aux complications du geste(%)	40	19

Tableau 7. Comparaison des principales caractéristiques des patients décédés à J30 en fonction de leur index pronostique

5) Suivi à long terme

- Durée de vie d'une prothèse

Le temps d'obstruction de la première prothèse biliaire était en moyenne de 126 jours (3 jours - 617 jours).

Le nombre d'obstructions d'une première prothèse s'élevait à 59 (22,5%) avec nécessité de réintervention pour mise en place d'une nouvelle prothèse.

- Facteurs post-geste

L'analyse multivariée a mis en évidence d'autres facteurs pronostiques en post-drainage :

- **La chimiothérapie administrée chez 36,3% des patients, améliorait le pronostic** avec des médianes de survie respectives de **7,4 mois versus 3 mois** dans le groupe chimiothérapie (n=95) et absence de chimiothérapie (n=164) ($p < 0,001$) (Figure 22).

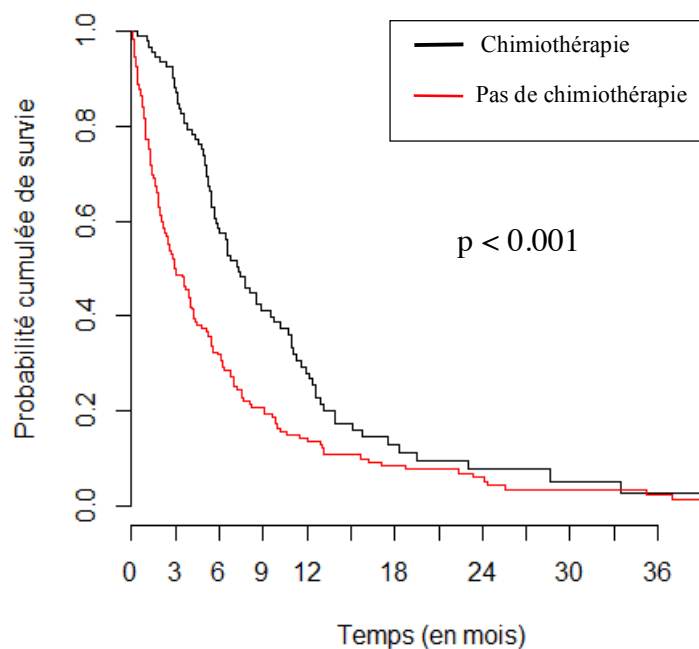


Figure 22. Chimiothérapie versus absence de chimiothérapie

- **L'ictère à J30 de la première prothèse, présent chez 13,7% des patients, était péjoratif avec des médianes de survie respectives de 6,6 mois versus 3,3 mois dans le groupe sans ictère (n=172) et avec ictère (n=36) ($p < 0,001$) (Figure 23).**

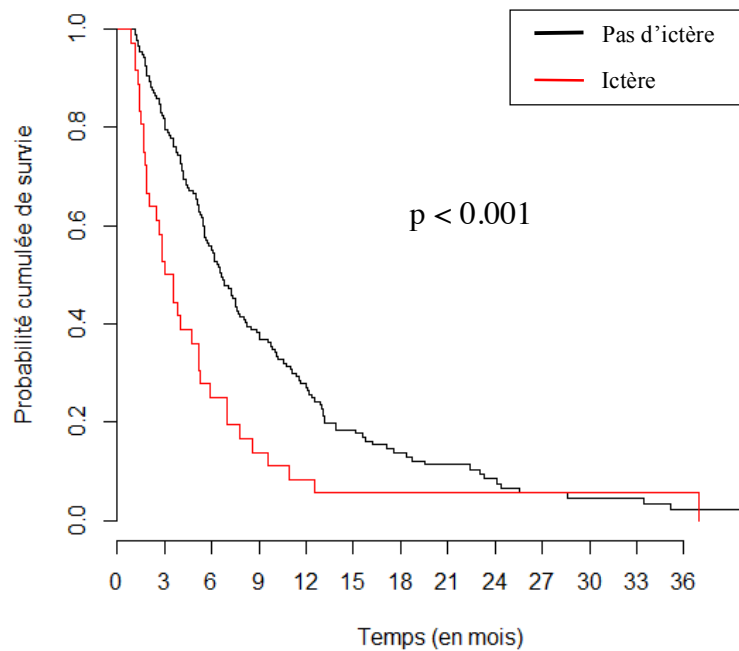


Figure 23. Ictère versus absence d'ictère à J30

- En revanche, **le nombre de prothèses posées ne semblait pas être de mauvais pronostic** : la médiane de survie du groupe « une prothèse » était calculée à **3,8 mois versus 5,5 mois** pour le groupe « deux prothèses et plus ».

- Survie globale

Sur l'ensemble des 262 patients, la **médiane de survie globale était de 145 jours (2 jours - 1117 jours) soit 4,77 mois**. La mortalité à 3 mois et 1 an était respectivement de 36% et 71%.

V. Discussion

Notre étude a porté sur un nombre élevé de patients ayant une obstruction biliaire néoplasique, chez lesquels la mortalité à court ou moyen terme est élevée.

La morbidité intra-hospitalière était de 18,7% et la mortalité à J30 de 14%. Ces valeurs sont plutôt inférieures aux données de la littérature [6] mais restent malheureusement trop élevées.

Nous proposons un moyen objectif d'évaluer le pronostic des patients atteints d'obstruction biliaire d'origine néoplasique à partir de données clinico-biologiques. En effet, l'état nutritionnel, le PS OMS, une maladie métastatique notamment avec métastases hépatiques et l'hyperbilirubinémie étaient associés significativement et de manière indépendante à un mauvais pronostic ce qui confirme certains résultats de précédentes études [5], [34].

L'index élaboré permettait de dissocier deux groupes de pronostic « favorable » et « défavorable ». Nos résultats suggèrent que les patients ayant un index ≤ 2 auraient une médiane de survie à 7,5 mois, c'est-à-dire plus de trois fois supérieure à la survie médiane de 2,5 mois pour un index > 2 ($p < 0,001$). Ces données pourraient réduire significativement le nombre d'interventions endobiliaires considérées comme délétères pour les patients.

- Forces et faiblesses

En premier lieu, on remarque dans notre cohorte que la fréquence des types de cancers, responsables de l'obstruction biliaire, est identique à celle de la littérature, ce qui en fait donc une population représentative [1], [2], [6], [33].

Ensuite, le nombre de patients inclus est élevé, comparé aux autres études, ce qui en assure la crédibilité.

Également, les valeurs obtenues par les courbes ROC afin de déterminer les valeurs seuils des variables quantitatives garantissent une certaine objectivité et ce d'autant que ces valeurs semblent cohérentes d'un point de vue pratique.

En ce qui concerne les points faibles, c'est une étude rétrospective monocentrique avec risque de biais de sélection et de données manquantes. D'autre part, parmi les six facteurs identifiés, nous observons quelques données manquantes notamment pour l'albumine (13%) et le pourcentage de perte de poids des trois derniers mois (8%) ce qui n'est pas négligeable.

Il est à souligner également que nous portons notre étude sur deux types de drainages différents, endoscopique et radiologique ce qui peut engendrer des biais. La majorité des études sur ce sujet s'intéressent à l'un ou l'autre mais rarement les deux en même temps. Nous pensons que ces procédures sont difficilement comparables eu égard aux aspects techniques, aux indications et aux complications qui sont différentes.

D'un autre côté, lorsque l'on prend du recul par rapport à la littérature concernée, les facteurs pronostiques sont pour la plupart communs aux deux techniques et notre étude a mis en évidence des résultats pertinents pour la totalité de la population incluse.

- Analyse des facteurs étudiés

Niemela et al. ont suggéré qu'un score ASA 4 était un facteur pronostique indépendant dans une étude rétrospective [33]. L'absence d'association en analyse multivariée dans notre étude peut être expliquée par le fait que la majorité de nos patients étaient ASA 3 (60,3%). Bien que le score ASA ne fasse pas partie de notre score pronostique, il nous paraît donc indispensable de le prendre en compte dans la décision thérapeutique.

De même, les comorbidités qui ne sont pas intégrées au score, doivent rentrer en ligne de compte dans la balance bénéfico-risque ; en effet, parmi les 5 patients décédés dans les 30 premiers jours (groupe « pronostic favorable »), on notait davantage d'antécédents cardiovasculaires et un score ASA plus élevé comparés aux 32 autres patients (groupe « pronostic défavorable »).

La chimiothérapie après drainage biliaire est un facteur pronostique majeur d'après nos résultats, ce qui confirme les autres études [3], [4], [35]. Néanmoins, selon Yu-Guang Chen et al., le bénéfice de la chimiothérapie, en termes de survie, ne serait pas constaté chez les patients >70 ans avec plus d'une comorbidité [36]. De ce fait, en pratique, le drainage biliaire doit être remis en question lorsque les patients ne sont pas éligibles à une chimiothérapie surtout lorsqu'ils présentent de lourdes comorbidités avec un âge > 70 ans. Il est tout de même à noter que l'âge ne faisait pas partie des facteurs pronostiques confirmant la plupart des études [33], [34], [37].

Le PS OMS est également un facteur pronostique essentiel, mais à interpréter de manière prudente. En effet nous savons que seuls les patients avec un bon état général sont éligibles à la chimiothérapie (PS OMS 0-1 et chez certains PS OMS 2). Ainsi, la significativité du score PS OMS sur l'analyse univariée a pu être influencée par la réalisation de la chimiothérapie chez ces patients PS OMS ≤ 2. Il est toutefois associé à la survie de façon indépendante dans notre étude en analyse multivariée.

Par ailleurs, nous devons garder à l'esprit dans notre interprétation du score PS OMS que l'hyperbilirubinémie entraîne une dégradation de l'état général ce qui pourrait, à tort, contre-indiquer la chimiothérapie voire le drainage. C'est pour cela que nous devons évaluer si cette dégradation est récente ou non.

Pour la majorité des gastro-entérologues, l'obstruction biliaire proximale (intra-hépatique ou hilare) paraît plus difficile à prendre en charge que les obstructions distales et devrait être de pronostic plus réservé. Nos résultats vont à l'encontre de ces suppositions car le site obstructif ne ressortait pas de manière significative, appuyant donc les données de Zhang et al. [4].

En ce sens, les travaux sur le CC de Cardinal et Carpino suggèrent que le pronostic ne serait pas lié à la topographie de la tumeur mais à sa classification histo-morphologique [38]. Singal et al. n'ont pas retrouvé de différence significative en termes de présentation clinique, de stade tumoral et de survie entre 57 CC extra-hépatiques et 79 CC intra-hépatiques [39].

En ce qui concerne l'état nutritionnel, nos résultats reflètent bien l'impact de la dénutrition sur le pronostic en post drainage biliaire que ce soit en termes de perte de poids ou de taux d'albumine. Ce constat nous semble contradictoire avec la significativité statistique de l'obésité en analyse univariée (IMC ≥ 30 prédictif de mortalité à 1 an). L'obésité est une pathologie qui entraîne de nombreuses complications et constitue une comorbidité à considérer avec attention. Cependant l'analyse multivariée ne confirmait pas ce résultat, il nous semble donc légitime de considérer la dénutrition comme le facteur pronostique le plus limitant dans la décision thérapeutique.

Le sepsis post-drainage n'apparaissait pas prédictif de surmortalité contrairement à d'autres études [6], [34]. Ceci peut être expliqué par le fait que nos analyses se basaient sur la mortalité à 1 an et non pas sur la mortalité précoce. Le sepsis biliaire est une complication aiguë et peut entraîner un état de choc chez des patients fragiles, et donc une surmortalité intra-hospitalière.

En ce qui concerne l'antibioprophylaxie, il n'y avait pas d'association significative entre prophylaxie et absence de survenue de sepsis. Au vu du nombre élevé de données manquantes pour cette variable, les résultats ne peuvent être interprétés. En effet, l'antibioprophylaxie était administrée juste avant le geste par les anesthésistes, sans trace écrite systématique.

- Autres perspectives

L'ictère à J30 ressortait comme facteur prédictif de mauvaise évolution avec diminution de la survie globale à 1 an. C'est un des seuls facteurs de suivi que nous avons été en mesure d'évaluer. En effet, l'étude étant rétrospective, les patients n'étaient pas toujours suivis au même moment et les paramètres clinico-biologiques recueillis variaient d'une consultation de suivi à une autre. Il serait intéressant d'évaluer davantage de paramètres (prurit, poids, asthénie, symptômes digestifs, biologie complète avec bilirubine totale, phosphatases alcalines, gamma-glutamyl transpeptidase...) à J30 dans une étude prospective pour valider ces premiers résultats.

La qualité de vie est une autre catégorie de paramètre à considérer et représente un enjeu capital pour la décision thérapeutique. Malheureusement, nous avons peu de données dans notre recueil rétrospectif sur ce sujet. Les variables en lien avec la qualité de vie étaient la durée médiane d'hospitalisation qui demeurait acceptable (moins de 10 jours après le drainage) et l'ictère qui avait pu régresser dans 65,6% des cas à J30.

Ballinger et al. ont montré sur une série de 23 patients traités pour un cancer du pancréas obstructif, une amélioration clinique de l'ictère, du prurit, de l'appétit et des symptômes d'inconfort digestif après drainage biliaire [40]. Donc, même en situation palliative avec l'absence de possibilité de chimiothérapie, le drainage doit être discuté en cas de symptômes très invalidants.

A l'inverse, Robson et al. ont mis en évidence sur une cohorte de 109 patients, drainés par voie radiologique, une détérioration de la qualité de vie à 4 semaines du drainage [41]. En définitive, le drainage biliaire à visée purement symptomatique doit être discuté au cas par cas et effectué lorsque l'indication clinique est formelle. Il est préférable de proposer un drainage endoscopique en première intention.

- L'écho-endoscopie

Les progrès techniques en écho-endoscopie ont permis de développer d'autres types de drainage notamment avec les prothèses HOT AXIOS. Cette technique a aujourd'hui toute sa place dans la prise en charge des obstructions biliaires d'origine néoplasique surtout en cas de sténose duodénale.

Dans notre cohorte, 3 prothèses HOT AXIOS ont été posées. La médiane de survie était de 166 jours (5,5 mois) et il n'y avait pas de complications rapportées. Il convient de ne pas tirer des conclusions sur un si faible nombre de patients, mais les résultats des premières études en cours sont très encourageants [32], [42]. En effet, la mortalité et la morbidité semblent inférieures que pour les autres techniques endoscopiques ou radiologiques.

VI. Conclusion

La mortalité et la morbidité chez les patients atteints d'obstruction d'origine néoplasique ayant recours à un drainage biliaire sont encore aujourd'hui très élevées.

Nous avons identifié six facteurs pronostiques indépendants dans notre étude : score PS OMS 3-4, métastases hépatiques, origine obstructive métastatique, perte de poids des trois derniers mois $\geq 5\%$, bilirubine $\geq 186 \mu\text{mol/L}$ et albumine $\leq 24 \text{ g/L}$.

Un index pronostique a été élaboré à partir de ces facteurs pronostiques. Un index > 2 était prédictif de mortalité précoce, avec une médiane de survie trois fois moindre qu'en cas d'index ≤ 2 . Ce score pourrait être utilisé dans l'approche multidisciplinaire et dans certains cas faire discuter la pertinence d'un drainage.

Une étude de validation du score, prospective est à entreprendre pour confirmer nos résultats.

VII. Bibliographie

- [1] C. R. Tapping, O. R. Byass, et J. E. I. Cast, « Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting—complications, re-stent rate and a new risk stratification score », *Eur. Radiol.*, vol. 21, n° 9, p. 1948-1955, sept. 2011.
- [2] E. Kullman *et al.*, « Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study », *Gastrointest. Endosc.*, vol. 72, n° 5, p. 915-923, nov. 2010.
- [3] M. Afshar, Y. T. Ma, P. Punia, et K. Khanom, « Biliary stenting in advanced malignancy: an analysis of predictive factors for survival », *Cancer Manag. Res.*, p. 475, déc. 2014.
- [4] G. Y. Zhang, W. T. Li, W. J. Peng, G. D. Li, X. H. He, et L. C. Xu, « Clinical outcomes and prediction of survival following percutaneous biliary drainage for malignant obstructive jaundice », *Oncol. Lett.*, vol. 7, n° 4, p. 1185-1190, avr. 2014.
- [5] A. Kasuga *et al.*, « Clinical Outcome of Biliary Drainage for Obstructive Jaundice Caused by Colorectal and Gastric Cancers », *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 42, n° 12, p. 1161-1167, déc. 2012.
- [6] C. P. Neal *et al.*, « Combined percutaneous–endoscopic stenting of malignant biliary obstruction: results from 106 consecutive procedures and identification of factors associated with adverse outcome », *Surg. Endosc.*, vol. 24, n° 2, p. 423-431, févr. 2010.
- [7] A.-M. Bouvier *et al.*, « Incidence of gastrointestinal cancers in France », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 28, n° 10, p. 877-881, oct. 2004.
- [8] M. M. H. Claessen, F. P. Vleggaar, K. M. A. J. Tytgat, P. D. Siersema, et H. R. van Buuren, « High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis », *J. Hepatol.*, vol. 50, n° 1, p. 158-164, janv. 2009.
- [9] S. Rizvi et G. J. Gores, « Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma », *Gastroenterology*, vol. 145, n° 6, p. 1215-1229, déc. 2013.
- [10] S. A. Khan *et al.*, « Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update », *Gut*, vol. 61, n° 12, p. 1657-1669, déc. 2012.
- [11] Y. Ustundag, Y. Bayraktar, et R. T. Poon, « Cholangiocarcinoma: A compact review of the literature », *World J. Gastroenterol.*, vol. 14, n° 42, p. 6458, 2008.

- [12] S. Darwish Murad *et al.*, « Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiation, Followed by Liver Transplantation, for Perihilar Cholangiocarcinoma at 12 US Centers », *Gastroenterology*, vol. 143, n° 1, p. 88-98.e3, juill. 2012.
- [13] J. Valle *et al.*, « Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, n° 14, p. 1273-1281, avr. 2010.
- [14] M. E. J. Ortner *et al.*, « Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study », *Gastroenterology*, vol. 125, n° 5, p. 1355-1363, nov. 2003.
- [15] D. Jiao, G. Wu, J. Ren, et X. Han, « Study of self-expandable metallic stent placement intraluminal 125I seed strands brachytherapy of malignant biliary obstruction », *Surg. Endosc.*, vol. 31, n° 12, p. 4996-5005, déc. 2017.
- [16] N. Xia, J. Gong, J. Lu, Z.-J. Chen, L.-Y. Zhang, et Z.-M. Wang, « Percutaneous intraductal radiofrequency ablation for treatment of biliary stent occlusion: A preliminary result », *World J. Gastroenterol.*, vol. 23, n° 10, p. 1851, 2017.
- [17] F. J. al et, « More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27551890>. [Consulté le: 21-mai-2019].
- [18] P. Maisonneuve, « Epidemiology and burden of pancreatic cancer », *Presse Medicale Paris Fr. 1983*, vol. 48, n° 3 Pt 2, p. e113-e123, mars 2019.
- [19] S. T. Chari, C. L. Leibson, K. G. Rabe, J. Ransom, D. Andrade, et G. M. Petersen, « Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study », p. 13, 2008.
- [20] F. Huguet *et al.*, « Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 25, n° 3, p. 326-331, janv. 2007.
- [21] D. O. Faigel, D. F. Lake, T. L. Landreth, C. C. Kelman, et R. J. Marler, « EUS-guided portal injection chemotherapy for treatment of hepatic metastases: feasibility in the acute porcine model », *Gastrointest. Endosc.*, vol. 83, n° 2, p. 444-446, févr. 2016.
- [22] S. Majumder *et al.*, « Endoscopic ultrasound-guided pancreatic fiducial placement: how important is ideal fiducial geometry? », *Pancreas*, vol. 42, n° 4, p. 692-695, mai 2013.
- [23] S. Sun, H. Xu, J. Xin, J. Liu, Q. Guo, et S. Li, « Endoscopic ultrasound-guided interstitial brachytherapy of unresectable pancreatic cancer: results of a pilot trial », *Endoscopy*, vol. 38, n° 4, p. 399-403, avr. 2006.

- [24] S. Hishinuma, Y. Ogata, M. Tomikawa, I. Ozawa, K. Hirabayashi, et S. Igarashi, « Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings », *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract*, vol. 10, n° 4, p. 511-518, avr. 2006.
- [25] A. C. Moss, E. Morris, J. Leyden, et P. MacMathuna, « Malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 33, n° 2, p. 213-221, avr. 2007.
- [26] B. Mangiavillano *et al.*, « Endoscopic biliary self-expandable metallic stent in malignant biliary obstruction with or without sphincterotomy: systematic review and meta-analysis », *Endosc. Int. Open*, vol. 07, n° 01, p. E26-E35, janv. 2019.
- [27] A. G. Speer *et al.*, « Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, n° 8550, p. 57-62, juill. 1987.
- [28] H. Moole *et al.*, « Endoscopic versus Percutaneous Biliary Drainage in Palliation of Advanced Malignant Hilar Obstruction: A Meta-Analysis and Systematic Review », *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2016, p. 1-8, 2016.
- [29] M. A. Almadi, A. Barkun, et M. Martel, « Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 112, n° 2, p. 260-273, févr. 2017.
- [30] J. M. Martinez *et al.*, « Cost Effectiveness of Metal Stents in Relieving Obstructive Jaundice in Patients with Pancreatic Cancer », *J. Gastrointest. Cancer*, vol. 48, n° 1, p. 58-65, mars 2017.
- [31] M. Giovannini, V. Moutardier, C. Pesenti, E. Bories, B. Lelong, et J. R. Delperio, « Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage », *Endoscopy*, vol. 33, n° 10, p. 898-900, oct. 2001.
- [32] T. Tsuchiya *et al.*, « Long-term outcomes of EUS-guided choledochoduodenostomy using a lumen-apposing metal stent for malignant distal biliary obstruction: a prospective multicenter study », *Gastrointest. Endosc.*, vol. 87, n° 4, p. 1138-1146, avr. 2018.
- [33] J. Niemelä, R. Kallio, P. Ohtonen, J. Perälä, J. Saarnio, et H. Syrjälä, « Is Palliative Percutaneous Drainage for Malignant Biliary Obstruction Useful? », *World J. Surg.*, vol. 42, n° 9, p. 2980-2986, sept. 2018.

- [34] J. Kurniawan, I. Hasan, R. A. Gani, et M. Simadibrata, « Mortality-related Factors in Patients with Malignant Obstructive Jaundice », *Acta Med Indones*, vol. 48, n° 4, p. 7, 2016.
- [35] M. Crosara Teixeira *et al.*, « Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Patients with Advanced Solid Malignancies: Prognostic Factors and Clinical Outcomes », *J. Gastrointest. Cancer*, vol. 44, n° 4, p. 398-403, déc. 2013.
- [36] Y.-G. Chen *et al.*, « Impact of Comorbidity and Age on Determinants Therapeutic Strategies in Advanced Pancreatic Head Cancer Patients With Obstructive Jaundices », *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, n° 31, p. e1298, août 2015.
- [37] H. Abali *et al.*, « Which patients with advanced cancer and biliary obstruction benefit from biliary stenting most? An analysis of prognostic factors », *Support. Care Cancer*, vol. 21, n° 4, p. 1131-1135, avr. 2013.
- [38] V. Cardinale et G. Carpino, « Multilevel heterogeneity of biliary tract cancers may affect the modelling of prognosis », *Liver Int.*, vol. 37, n° 12, p. 1773-1775, déc. 2017.
- [39] A. G. Singal *et al.*, « The clinical presentation and prognostic factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in a tertiary care centre », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 31, n° 6, p. 625-633, mars 2010.
- [40] A. B. Ballinger, M. McHugh, S. M. Catnach, E. M. Alstead, et M. L. Clark, « Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. », *Gut*, vol. 35, n° 4, p. 467-470, avr. 1994.
- [41] P. C. Robson *et al.*, « Prospective Study of Outcomes after Percutaneous Biliary Drainage for Malignant Biliary Obstruction », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 17, n° 9, p. 2303-2311, sept. 2010.
- [42] R. Kunda *et al.*, « EUS-guided choledochoduodenostomy for malignant distal biliary obstruction using a lumen-apposing fully covered metal stent after failed ERCP », *Surg. Endosc.*, vol. 30, n° 11, p. 5002-5008, 2016.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

DROUET D'AUBIGNY (Augustin) – Étude pronostique des patients atteints d'obstruction biliaire d'origine néoplasique, traités par drainage au CHU de Brest entre 2014 et 2018. (76 pages, 7 tableaux, 23 figures)

RESUME : L'objectif principal de notre étude était de déterminer la morbi-mortalité liée au drainage biliaire en contexte néoplasique et d'identifier les facteurs prédictifs associés. L'objectif secondaire était d'élaborer un score pronostique à partir des facteurs identifiés.

Patients et méthodes : Tous les patients atteints d'obstruction biliaire d'origine néoplasique ayant eu un drainage avec pose de prothèse biliaire entre 2014 et 2018 au CHRU de BREST ont été inclus. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies de manière rétrospective. Les variables biologiques continues ont été catégorisées à l'aide des courbes ROC et la survie globale a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : 262 patients ont été inclus avec un âge médian de 73 ans. L'obstruction biliaire était due à un cancer primitif chez 203 patients (74,7%) et à un cancer métastatique chez 59 patients (25,3%). La morbidité intra-hospitalière était de 18,2%, la mortalité à 30 jours était de 14% et la médiane de survie globale était de 4,8 mois. Six variables ont été associées de manière indépendantes à un pronostic défavorable : performans status ≥ 3 , cancer métastatique, métastases hépatiques, perte de poids des trois derniers mois $> 5\%$, albumine $\leq 24\text{g/L}$ et bilirubine $\geq 186 \mu\text{mol/L}$ permettant d'élaborer un index pronostique. Les patients ont été divisés en deux groupes selon leur index pronostique : pronostic défavorable ; index > 2 (n = 129) et pronostic favorable ; index ≤ 2 (n = 122). La médiane de survie était à 7,5 mois dans le groupe « pronostic favorable » versus 2,5 mois dans le groupe « pronostic défavorable » (p < 0,001).

D'autres variables ont été identifiées en post-drainage. La chimiothérapie était associée à un bon pronostic avec des médianes de survie à 7,4 mois versus 3 mois (p < 0,001). L'ictère à J30 de la première prothèse, était péjoratif avec des médianes de survie respectives de 6,6 mois versus 3,3 mois (p < 0,001).

Conclusion : Nous avons identifié six facteurs pronostiques indépendants dans notre étude et un index pronostique a été élaboré à partir de ces facteurs. Un index > 2 était prédictif de mortalité précoce, avec une médiane de survie trois fois moindre qu'en cas d'index ≤ 2 . Ce score pourrait être utilisé dans l'approche multidisciplinaire et dans certains cas faire discuter la pertinence d'un drainage.

MOTS CLES :

OBSTRUCTION BILIAIRE NÉOPLASIQUE
DRAINAGE
FACTEURS PRONOSTIQUES
SURVIE
SCORE PRONOSTIQUE

JURY :

Président : Pr M. ROBASZKIEWICZ

Membres : Pr M. NONENT
Dr J. JEZEQUEL
Dr J.R. RISSON
Pr J.B. NOUSBAUM

DATE DE SOUTENANCE :

13 septembre 2019