



HAL
open science

**Facteurs de risque de récurrence précoce après
duodéno pancréatectomie céphalique pour
adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas. A
propos de 166 patients**

Thibaut Fouquet

► **To cite this version:**

Thibaut Fouquet. Facteurs de risque de récurrence précoce après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas. A propos de 166 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01734129

HAL Id: hal-01734129

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734129>

Submitted on 14 Mar 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 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 : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.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/V2/leg/leg_droi.php

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

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Thibaut FOUQUET

le 14/10/2011

**Facteurs de risque de récurrence précoce après duodéno pancréatectomie
céphalique pour adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas.**
A propos de 166 patients

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur L. BRESLER

Président

M. le Professeur L. BRUNAUD

Juge

M. le Professeur A. AYAV

Juge

Mme le Professeur V. CROISÉ-LAURENT

Juge

Mme le Docteur L. CHONE

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNE

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ –
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur P. MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétiq*ue)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN (*à c. 1.12.2011*) - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ
Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

SERMENT

"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 les 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 sont confiés. Reçu 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".

**A Notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Bresler,
Professeur de Chirurgie générale,
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques,**

Le dévouement à votre service, vos qualités de chirurgien et de manager sont, pour nous, un exemple.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Juge,
Monsieur le Professeur Brunaud,
Professeur de Chirurgie Générale,**

Vous nous avez fait apprécier la chirurgie endocrinienne et nous vous en sommes grés.

Opérer et travailler avec vous a toujours été un plaisir et nous sommes heureux de vous compter parmi nos Maitres en chirurgie.

Veillez croire en notre profond respect et amitié.

**A Notre juge,
Monsieur le Professeur Ayav,
Professeur de Chirurgie Générale,**

Votre rigueur scientifique, vos qualités d'opérateur nous ont fait apprécier la chirurgie digestive.

Vous nous avez fait cheminer, pas à pas, dans la réalisation de cette Thèse et nous vous en remercions.

Soyez assuré de notre plus profond respect.

**A notre Juge,
Madame le Professeur Croisé-Laurent,
Professeur de Radiologie,**

Vous avez accepté de juger notre travail et nous vous en sommes reconnaissant.

Nous avons toujours été impressionné par vos qualités médicales.

Nous sommes heureux et fiers de pouvoir travailler avec vous.

**A notre Juge,
Madame le Docteur Choné,
Docteur en médecine,**

Votre expertise en cancérologie digestive et en endoscopie
interventionnelle sont un atout majeur pour notre spécialité.

Soyez assurée de notre reconnaissance quotidienne.

A nos Maitres de stage :

- Professeur Schmitt,
- Professeur Mangin,
- Docteur Bocaccio,
- Professeur Bresler,
- Professeur Hubert,
- Professeur Grosdidier,
- Docteur Frisch,
- Docteur Müller,
- Docteur Grandclerc,
- Professeur Rullier,
- Professeur Laurent.

A mes Chefs et PH, dans le désordre, sans qui cette histoire n'aurait pas été écrite :

- Docteur Benoit Feuillu : « Il est Roi d'un château qui est vide ».
- Docteur Bocaccio : le genou n'a plus de secret pour moi. A nos fou-rires aux urgences.
- Docteur Magali Fau : ta rigueur est sans pareil. Tu m'auras appris beaucoup de choses. Parfois dans la douleur...
- Docteur Fred Malville : la force tranquille.
- Docteur Vasil Frentiu.
- Docteur Laurence Robert : bon vent en Charente.
- Docteur Guillaume Boudrant : à ce semestre fameux, entouré de co internes non moins fameux. Merci pour cet excellent Meursault Premier Cru Louis Jadot 1999...
- Docteur Nicolas Marçon : à toutes nos marçonades passées, présentes et futures ! Santé !!!
- Professeur Laurent Bresler : vous m'avez accepté dans cette spécialité, et je vous en remercie. Vous savez fédérer autour de vous une équipe et travailler en chirurgie C avec vous, a toujours été un réel plaisir.
- Professeur Laurent Brunaud : que dire ? ZO, YA, TEUTEUR, ZION (ou zionerie pour les puristes).
- Professeur Ahmet Ayav : t'aider au bloc est parfois douloureux : céphalées et autre hématome extra dural font parti des pathologies professionnelles en Chir C. Merci pour tout ce que tu m'as appris.
- Aux Docteurs Christian Müller, Nicolas Frisch et Christophe Grandclerc
- Au Professeur Eric Rullier : c'est difficile la chirurgie !!
- Aux Docteurs Manuela Perez et Nicolas Reibel : à très bientôt dans le bateau de la CGU !
- Au professeur Gilles Grosdidier : vous m'acceptez dans votre service en novembre et je vous en remercie. La manière dont vous dirigez votre service impose le respect. Je ne vous décevrez pas.

A mes co-internes et amis :

- Marie, Charlotte, Vincent, Anne-Cécile, Charles-Alexandre, Mireille, Florian et la grande Berthe : vous rencontrer aura été aussi riche qu'intéressant. Nous allons faire un bout de chemin ensemble donc je saurai vous le redire en temps voulu...
- A Sandrine Aziz : allez cousine, tu dances ou je t'explode ?
- A Benoit Laplace et Etienne Barbier : les p'tits pères de l'urologie. Quel semestre passé ensemble ! Ne vous inquiétez pas, je m'occuperai de vos fistules. Et puis comme dirait Etienne : « de l'urologie qui se complique, ça devient de la chirurgie digestive ! »
- A Fanette Jeanon : la princesse de la chirurgie vasculaire. Bon courage à St-Etienne.
- A Pierre-Etienne : un ami avec un caractère de cochon. Bon courage pour Paris. Surtout pour les internes qui vont devoir te supporter... A Richard et à Giselle !!!!
- A Marie-Lorraine : tu es à l'origine de tout. Tu es une amie sur qui on peut toujours compter. Pour cela, tu es unique.
- A Adeline Germain : une autre amie naceyenne (et sans si s'il vous plait !!!).
- A Thomas : mon ami, mon co-chef. Même dans les difficultés tu sais que je suis là. Je suis particulièrement heureux de te compter parmi mes proches. Débuter le Clinicat avec toi sera un vrai bonheur.
- A Gauvain et Pauline : mon ami de 19 ans... déjà. On débute au basket, on continue en Allemagne puis au Karaté. Pas mal de chemin parcouru mais l'amitié reste identique.
- A Benoît, l'oncle d'Amérique : tu es loin mais le contact perdure. A ton mariage, à ta santé !!!
- Aux amis nancéiens dans le désordre : Hélène, Fanouille, Nicolas, Fred, Julie, Marie, Claire, Estelle, Richard, Pascalou et Pilou. C'est bon de savoir qu'on peut se retrouver soit place Stan, soit au Blitz !!
- Aux amis bordelais : Amandine, Tugdual, Jessica, Estelle et Bertrand.
- A Anthony : aux visites passées ensemble, aux blocs parfois rock'n roll et à ta cave à vin !!!!
- Aux internes bordelais : Joanna, Najat, Sarah, Anaëlle, Quentin et Jean-Philippe. C'est vrai que quand la pression monte, je peux parfois m'énerver...
- A Vincent et Hortense : j'ai hésité à vous mettre dans la famille. Je suis votre témoin jusqu'à ce que la mort vous sépare et le parrain de Camille. Vous faites partie de ma vie. Dommage que Vincent n'est pas été une blonde à forte poitrine...
- A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui sont dans mon cœur.

Aux secrétaires croisées pendant tout mon internat et plus particulièrement celles de Chirurgie C qui m'ont bien aidée dans la réalisation de l'étude. (Dossiers sortis, repris, volés, perdus ...).

Merci tout particulièrement à Fanny sans qui la Chir C ne serait pas ce qu'elle est.

A toutes les infirmières, infirmiers et aides soignantes que j'ai pu croiser au cours de mes pérégrinations.

A ma Famille :

- A Maman et Papa,
- A mes frères Olivier et Guillaume,
- A ma belle sœur Sophie,
- A mes grands-parents : Hélène, Suzanne et Robert,
- A ma nièce, à mon neveu et à mes filleuls : Mélissa, Pierre, Hugo et Clément,
- A mon oncle et ma tante : Cécile et Hugues,
- A ma presque belle famille : Pascale, Philippe, Céline, Lorraine, Xavier, Joseph, Arthur, Victor et Léa,
- Aux cousins et à tous ceux que je n'ai pas mentionnés,
- Au souvenir de mon grand-père Pierre,

Vous serez toujours un port où l'on se repose après une navigation sur mer agitée.

A Véronique :

T'avoir à mes côtés, jour après jour, me permet d'avancer sereinement

dans la vie. Merci pour tout ce que tu m'apportes et m'apporteras à

l'avenir...

Table des matières

<i>Remerciements</i>	p. 1
<i>Introduction</i>	p. 16
<i>I- Généralités</i>	p. 17
1) Epidémiologie	p. 17
2) Facteurs de risque	p. 17
a. La pancréatite chronique	p. 17
b. Le diabète	p. 19
c. Le tabac	p. 20
c. Les autres facteurs	p. 21
3) Anatomie	p. 22
a. L'anatomie descriptive	p. 22
b. La lame rétro porte	p. 24
4) Présentation clinique et biologique	p. 25
a. Les signes cliniques	p. 25
b. Le dosage du CA 19-9	p. 25

5) Bilan préthérapeutique	p. 27
a. L'imagerie diagnostique et d'extension	p. 27
i. L'échographie	p. 27
ii. Le scanner	p. 28
iii. l'IRM	p. 30
iv. L'échoendoscopie	p. 31
v. La cholangio pancréatographie rétrograde endoscopique	p. 32
vi. Le PET Scan	p. 32
b. La ponction biopsie pré opératoire	p.33
6) Traitement néo adjuvant	p. 35
7) Traitements adjuvants	p. 37

II- Patients et méthode

p. 39

III- Résultats

p. 42

1) Descriptif de la population	p. 42
a. Les données pré opératoires	p. 42
b. Les données per opératoires	p. 42

c. Les données histologiques	p. 43
d. La morbi mortalité post opératoire	p. 44
2) Analyse des facteurs de risque de récurrence précoce (< 1 an)	p. 47
a. L'analyse univariée	p. 47
b. L'analyse en régression multivariée	p. 47
3) Survie des patients opérés	p. 49
a. La survie globale	p. 49
b. La survie selon récurrence ou non à 1 an	p. 50
c. La survie selon engainement péri nerveux	p. 51
d. La survie selon ratio ganglionnaire	p. 52

IV- Discussion

p. 53

1) La bilirubine	p. 53
2) L'engainement péri nerveux	p. 54
3) Le ratio ganglionnaire	p. 56
4) Autres données histologiques	p. 57

Conclusion

p. 59

Annexes

p. 60

Bibliographie

p. 66

Introduction

Malgré les avancées récentes sur les traitements péri opératoires et une expertise chirurgicale toujours plus avancée dans les centres experts, l'adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas demeure une pathologie au pronostic péjoratif et la survie à 5 ans varie selon les études de 10 à 29% (1-3). Un tiers des patients opéré à visée curative de cette pathologie vont présenter une récurrence précoce (récurrence durant la première année).

La survie à 5 ans a nettement progressée depuis les années 80 puisqu'elle est passée de 8% (4) à plus de 25% dans les dernières études (5). Cette progression est le fait d'une maîtrise chirurgicale en progression et surtout, de l'apport des traitements péri opératoires (essentiellement chimiothérapie adjuvante et actuellement est débattu la radio chimiothérapie adjuvante) (32 ; 33 ; 34-37).

De nombreux auteurs ont examiné les différents critères pronostic des adénocarcinomes pancréatiques résécables (44 ; 45 ; 50 ; 55 ; 58 ; 60 ; 62 ; 63 ; 67-69). Beaucoup de données ont été décrites : pré, per et post opératoires. Le but principal de cette étude était d'analyser sur la population du service de chirurgie digestive au CHU de Nancy, quels étaient les facteurs de risque de récurrence précoce après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome canalaire résécable de la tête du pancréas. L'objectif secondaire était d'évaluer la survie globale et notamment l'influence de la récurrence précoce sur la survie globale.

I- Première partie

1) Épidémiologie

Selon l'étude de Ferlay et al. (6), le cancer du pancréas représente la sixième cause de décès par cancer. L'incidence en Europe est de 96 000 nouveaux cas par an (50,8% d'homme contre 49,26% de femme) et la mortalité tout sexe cumulé est de 95 200 patients.

En France, selon l'étude EUROCAR-4 (7), sur une période allant de 1995 à 1999, l'incidence cumulée du cancer du pancréas était de 1 750 personnes. Selon l'étude de Ferlay et al, réactualisée en 2010 (6), le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, était de 5% maximum. Ce taux en fait l'un des plus bas de tout le tractus digestif.

Au moment du diagnostic, seul 15% des cancers sont résécables. Les autres ne le sont pas, pour des raisons d'extension tumorale.

Selon l'étude de l'AFC réalisée en 2010 (8) sur 1 670 patients opérés d'une tumeur pancréatique, l'âge moyen était de 64,42 ans avec un sexe ratio en faveur des hommes (54,71%).

2) Facteurs de risque

a. La pancréatite chronique

Cet élément a fait l'objet de plusieurs publications. Dans l'étude historique de Lowenfels et al (9) de 1992, 2015 patients, présentant une pancréatite chronique, ont été suivis dans plusieurs pays sur une période moyenne de 7,4 ans. La répartition moyenne des patients est représentée dans le tableau suivant.

Caractéristiques	Italie (520)	Suisse (300)	Allemagne (225)	Danemark (244)	Etats- Unis (161)	Suède (102)	Total (1552)
Âge au diagnostic de pancréatite	41,7	44	42,3	47,5	51,6	48,3	44,6
Durée moyenne de suivie an année	7,2	8,9	7,2	5,9	6,4	9,4	7,4
Hommes	451 (87%)	260 (87%)	172 (76%)	174 (71%)	114 (71%)	81 (79%)	1252 (81%)
Patients avec pancréatite alcoolique	428 (82%)	225 (75%)	153 (68%)	193 (79%)	117 (73%)	82 (80%)	1198 (77%)
Patients avec calcifications	386 (74%)	252 (84%)	106 (47%)	92 (38%)	107 (66%)	45 (44%)	988 (64%)
Patients diabétiques	226 (43%)	165 (55%)	172 (76%)	78 (32%)	58 (36%)	29 (28%)	728 (47%)
Patients opérés	280 (54%)	140 (47%)	73 (33%)	90 (37%)	76 (47%)	51 (50%)	712 (46%)
Décès	117 (23%)	140 (47%)	43 (19%)	77 (32%)	23 (14%)	25 (25%)	425 (27%)
Patients avec cancer pancréatique	7 (1,3%)	8 (2,7%)	3 (1,3%)	5 (2%)	4 (2,5%)	2 (2%)	29 (1,9%)

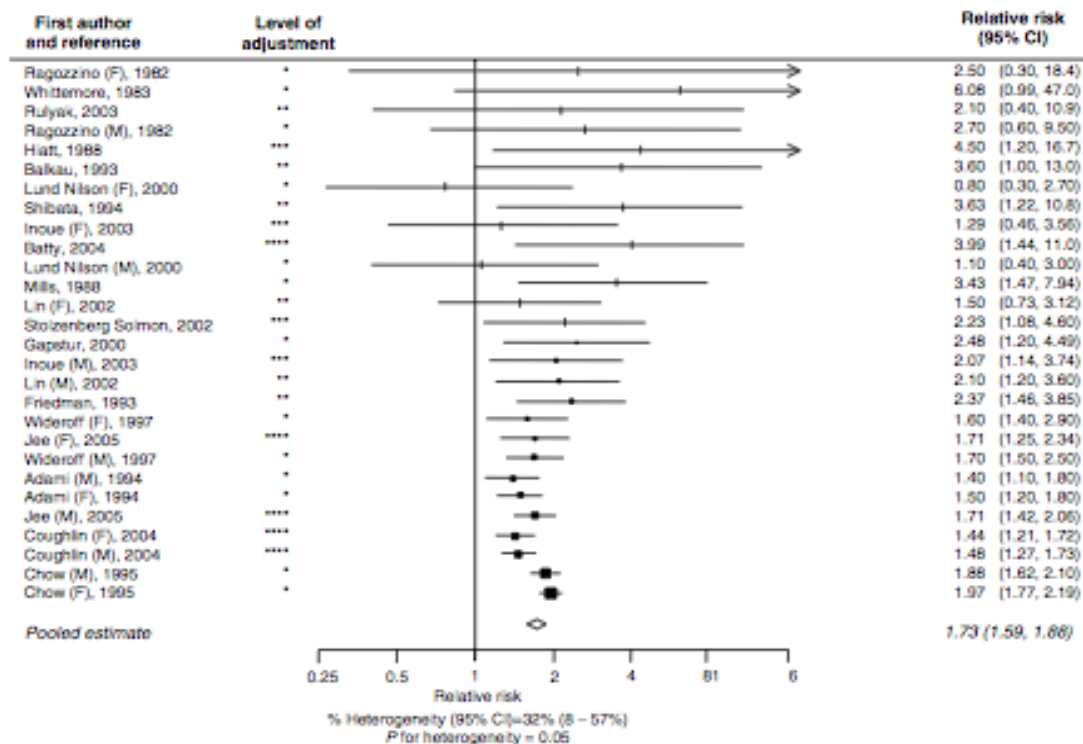
Dans cette étude, le risque de développer un cancer du pancréas, entre une pancréatite aiguë alcoolique et non alcoolique, n'était pas significativement différent. Vingt neuf cancers (1,9%) ont été observés. Le nombre de cancers attendus était de 1,76. Le risque relatif de développer un cancer du pancréas en cas de pancréatite chronique était donc de 16,5 (IC : 11,1-23,7). L'incidence cumulée de développer un cancer du pancréas dans cette population de patient atteint de pancréatite chronique était de 1,4% à 10 ans et de 4% à 20 ans.

Ces résultats ont été corroborés par l'étude de Malka et al (10). Cette étude s'appuyait sur une population monocentrique de 373 patients. Le risque relatif et attribuable à la pancréatite chronique, de développer un cancer du pancréas était de 26,7 (IC 7,3-68,3).

En conclusion, la pancréatite chronique apparait comme un facteur de risque indépendant du cancer du pancréas. Cependant, le risque attribuable à la pancréatite chronique est inférieur à 5%. La surveillance n'est donc pas systématique.

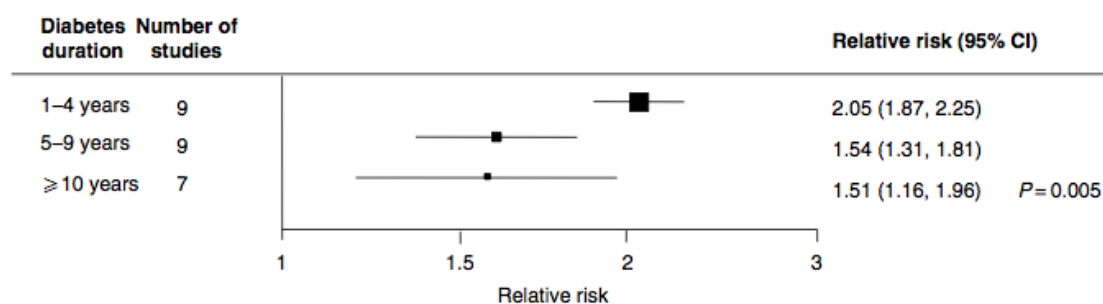
b. Le diabète

Au moment du diagnostic, 40 à 60% des patients atteints d'un cancer du pancréas présentent un diabète. L'implication du diabète en tant que facteur de risque indépendant de cancer du pancréas est actuellement débattue. Une méta analyse publiée en 2005 (11) a porté sur 17 études cas-témoin et 19 études de cohorte pour un total de 9 220 patients. Les résultats sont représentés dans le tableau suivant.



Le diabète apparaît donc comme un facteur de risque indépendant de cancer du pancréas avec des OR variables. Cependant, le risque relatif de développer une tumeur pancréatique chez les patients atteints de diabète de type II est négativement corrélé à la durée d'évolution du diabète. Le risque relatif de développer un cancer chez les patients ayant une

histoire diabétique de plus de cinq ans est de 50% inférieur à celui représenté en cas de diabète récent. On peut en déduire que le diabète est plus une manifestation précoce du cancer qu'un facteur de risque.



En conclusion, le diabète apparaît comme étant lié au cancer du pancréas et ce par le biais de deux mécanismes : celui de facteur de risque et celui de syndrome para néoplasique.

c. Le tabac

Une récente étude prospective cas-témoin a analysé le risque d'apparition d'un cancer du pancréas chez les fumeurs (12). Cette étude a pris en compte un pool d'essai randomisé, prospectif, pour un nombre total de 1 481 patient-cas et 1 539 patient-témoins.

Le risque relatif en analyse multivariée d'apparition d'un cancer du pancréas était de 1,2 (95%, IC : 1,11-1,29). Ce risque relatif tombait à 1 après un arrêt de plus de dix ans. Le risque était également corrélé à la durée d'exposition (> 10 ans : 1,08 ; 10-20 ans : 0,96 ; 20-40 ans : 1,30 ; 40-50 ans : 1,59 ; > 50 : 2,13 ; $p < 0,001$) et la quantité en paquet-année.

En conclusion, le tabac apparaît comme un facteur de risque indépendant fort de cancer du pancréas. Ce risque est corrélé à la durée d'exposition et à la quantité de cigarettes fumées par jour. Ce risque diminue après arrêt de l'exposition pour être nul au delà de dix ans.

d. Les autres facteurs

Plusieurs études se sont penchées sur l'implication des facteurs génétiques dans le cancer du pancréas. En cas d'antécédent familial au premier degré, le risque relatif est de 5,42 (IC : 0,9-57,5). Ce risque paraît être majoré en cas d'intoxication tabagique associée. Certaines mutations sont associées à un risque plus élevé (8).

Maladie	Gène incriminé	Remarques
Risque très élevé		
FAMMM syndrome (mélanome familial)	CDKN2A (9p21)	Association forte. RIS = 38
Pancréatite héréditaire	PRSS1, SPINK1, PRSS2, CTRC (7q35, 5q32, 1p36.21)	Risque cumulé de cancer pancréatique : 40-55% RIS = 53, 67, 87
Syndrome de Peutz-Jeghers	STK11 (19p13.3)	Risque de développer un cancer du pancréas : 3-5%, 7-8%, 11% à 40, 60 et 70 ans. RR= 132
Cancer pancréatique familial	PALLD (4q32.3)	Risque élevé chez les apparentés
Risque élevé à modéré		
Mucoviscidose	CFTR (7q31.2)	Risque 5 à 6 fois supérieur à celui de la population générale, mais risque absolu négligeable, compte tenu des autres causes de mortalité
Anémie de Fanconi, cancer familial du sein ou de l'ovaire	BRCA2 (13q12.3)	Risque relatif : 5,9 à 6,6
	PALB2 (16p12)	Mutation trouvée chez 3% des patients atteints de cancer pancréatique familial
Polypose adénomateuse familiale	APC (5q21-q22)	Risque relatif : 4,46
Syndrome de Li-Fraumeni	TP53 (17p13.1)	1,3% des patients
Syndrome de Lynch	MSH2, MLH1 (2p22-p21, 3p21.3)	MSH2 : familial RR= 2,3 ; OR = 7,6 (non significatif)

Les facteurs alimentaires ont également été décrits. Il semble que la consommation élevée de viande rouge augmente le risque et que le régime méditerranéen le diminuerait.

3) Anatomie

Le pancréas est une glande mixte à sécrétion endocrine et exocrine. Il se situe dans la partie médiane de l'abdomen dans un plan très postérieur.

a. L'anatomie descriptive

Le pancréas est enchâssé dans le duodénum formant « le bloc duodéno pancréatique » comme un pneu et sa jante. Le duodénum se compose de 4 segments :

- D1 qui fait suite au pylore, se dirige vers le haut et la droite en avant de T12 et L1 et qui se termine par le genu superius,
- D2, vertical, de 10 cm de long environ, se projette au bord droit du rachis de L1 à L4 et se termine par le genu inferius,
- D3, horizontal, sur la face antérieure de L4, se termine au bord gauche de cette dernière,
- D4, vertical, segment de 9 cm, remontant le long du bord gauche du rachis, étendu de L4 à L2, se termine par l'angle duodéno-jéjunal ou angle de Treitz.

Le pancréas s'enchâsse dans le cadre duodénal. Son axe est globalement orienté vers le haut et la gauche en avant de L1 et L2. Il se compose de cinq parties :

- la tête, en regard de D2,
- l'isthme qui lui fait suite, à l'aplomb du bord droit de la veine mésentérique supérieure,
- le corps,
- la queue,

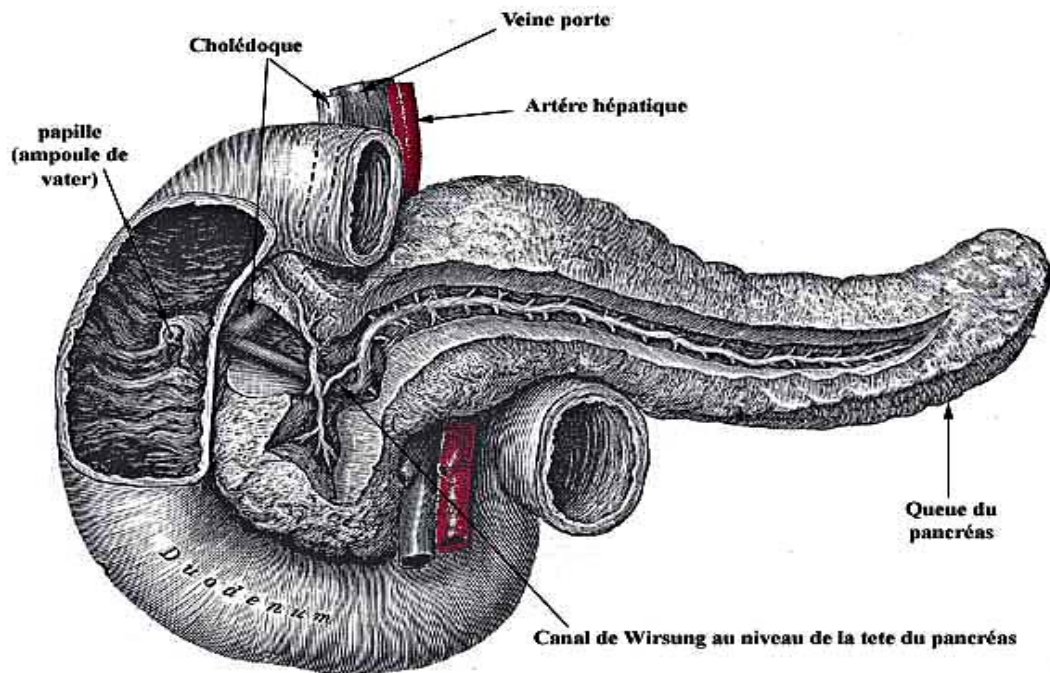
- l'uncus pancréatique ou petit pancréas de Winslow.

Il fait 15 cm de long, 6 cm de hauteur, 2 cm d'épaisseur et pèse environ 60 grammes.

Le canal excréteur du pancréas ou canal de Wirsung mesure environ 3 mm de diamètre et se rejoint avec le cholédoque dans la tête pancréatique pour s'aboucher par deux orifices distincts dans une cavité, l'ampoule de Vater, située sur la face latérale gauche du deuxième duodénum, dans un repli muqueux appelé la grande caroncule. L'ensemble est entouré par un système complexe de sphincter appelé sphincter d'Oddi. Il existe dans 85% des cas un canal pancréatique accessoire ou canal de Santorini qui s'abouche au dessus de la grande caroncule.

Le pancréas est accolé au plan postérieur par le fascia de Treitz. La racine secondaire du mésocolon transverse est située au milieu de la face antérieure du pancréas. La racine du mésentère, oblique en bas et à droite longe le bord droit de D4, et pré-croise le bloc duodéno-pancréatique en D3. En arrière, entre le fascia d'accolement de Treitz et le pancréas se glisse le confluent veineux portal.

Les vaisseaux mésentériques supérieurs passent en arrière du pancréas et en avant de l'uncus pancréatique. Le bord droit de la veine mésentérique supérieure délimite le bord gauche de la tête.



D'après Henry Gray (1821–1865). Anatomy of the Human Body. 1918.

b. La lame rétro porte

Cette cloison verticale conjonctive dense unit l'uncus du pancréas au bord droit de l'artère mésentérique supérieure, en arrière de l'axe mésentérico-porte. Ses bords droit et gauche sont intimement collés, respectivement à l'uncus du pancréas (ou pancréas rétroveineux) et à la gaine de l'artère mésentérique supérieure.

Ses rapports sont :

- A droite: l'uncus du pancréas ou pancréas rétroveineux,
- A gauche : la gaine de l'artère mésentérique supérieure,
- En bas :
 - l'uncus du pancreas,
 - le troisième duodenum.
- En haut :
 - le ganglion coeliaque droit,
 - le pédicule hépatique.

- En avant :
 - la veine mésentérique supérieure dans laquelle se termine la veine splénique,
 - plus en avant, le pancréas notamment l'isthme.
- En arrière :
 - l'aorte abdominal,
 - la veine cave inférieure et la veine rénale gauche,
 - plus en arrière encore les vertèbres L1-L2.

4) Présentation clinique et biologique

a. Les signes cliniques

Aucun signe n'est vraiment spécifique de l'adénocarcinome de la tête du pancréas.

Dans la majorité des cas, le patient se présente avec la triade suivante :

- ictère (38 à 81%) associé à un prurit dans 26% des cas,
- douleur épigastrique (62 à 78% des cas) : biliaire ou canalaire ou extension de la tumeur au plexus coeliaque, signe une maladie déjà évoluée,
- amaigrissement (49 à 84%) : perte moyenne d'environ 12 kg.

Le diagnostic doit être évoqué devant des circonstances particulières : pancréatite aigue (13%), diabète récent (6 à 68%) et douleurs dorsales isolées.

b. Le dosage du CA 19-9

Ce marqueur dans un contexte de diagnostic du cancer du pancréas a une sensibilité globale de 70%. La sensibilité du test varie en fonction du stade d'évolution (stade de l'AJCC) (13) :

- stade I : 66%,
- stade II : 86%,
- stade III : 85%.

Le CA 19-9 est non spécifique du pancréas, il se retrouve dans d'autres tissus (colon, estomac...) et peut être augmenté dans d'autres cancers. Il existe des faux positifs en cas de diabète et de cholestase. Le CA 19-9 est synthétisé en présence du groupe sanguin Lewis a. Par conséquent, il existe de faux négatifs en cas de groupe sanguin Lewis a négatif (14 ; 15)

La sensibilité et la spécificité du test varient, en fonction du seuil choisi. Au seuil de 37 UI/mL, la sensibilité est de 95% et la spécificité de 53%. Au seuil de 300 UI/mL, la sensibilité est de 81% et la spécificité de 91%. Pour que le dosage ait une spécificité de 100%, la valeur seuil doit être de 700 UI/mL sans cholestase et de 7300 UI/mL avec.

La normalisation post opératoire du CA 19-9 est un très bon marqueur de guérison. Selon l'étude de Barton et al (16), le dosage préopératoire de CA 19-9 supérieur à 120 UI/mL est négativement corrélé à la survie avec un $p=0,002$. Par ailleurs, une normalisation du CA 19-9 six mois après résection est liée à une survie significativement supérieure (17).

5) Bilan préthérapeutique

Il faut différencier le bilan fait pour le diagnostic positif et celui fait pour le bilan d'extension. Le bilan comprendra le plus souvent une échographie et un scanner spiralé thoraco abdominopelvien. Les autres examens d'imagerie seront demandés à la demande.

a. L'imagerie diagnostique et extension

i. L'échographie

L'échographie est souvent l'examen de première intention dans le bilan d'un ictère nu. Son but est de rechercher les signes directs (visualisation de la tumeur) et les signes indirects (conséquence du syndrome tumoral). L'adénocarcinome pancréatique se visualise sous la forme d'une lésion hypoéchogène, à contours flous et pouvant déformer la glande. Les signes indirects sont : dilatation du Wirsung de plus de deux millimètres, dilatation de la voie biliaire principale et des voies biliaires intra hépatique et atrophie pancréatique parenchymateuse.

L'échographie permettra également de faire le bilan d'extension tumoral : métastase hépatique, métastase péritonéale, extension vasculaire. La sensibilité de l'examen pour le diagnostic positif varie, dans la littérature, de 55 à 90%. Pour l'extension vasculaire, ce chiffre varie de 40 à 80% ; pour les métastases hépatiques de 70 à 80% et pour les métastases péritonéale de 60 à 80%.

L'échographie aurait une sensibilité et une spécificité proches de celle du scanner pour le diagnostic positif d'envahissement vasculaire. Les signes ayant la spécificité la plus élevée sont :

- thrombose ou engainement du vaisseau de plus de 50%,
- déformation du vaisseau au contact de la tumeur,
- contact entre la tumeur et le vaisseau sur une longueur supérieure à 2 cm.

Pour le bilan d'extension ganglionnaire, l'échographie est peu spécifique. Les ganglions sont considérés comme envahis si leur diamètre dans le plus grand axe est supérieur à 10 mm. L'échographie permet de détecter 70 à 80% des métastases hépatiques.

ii. Le scanner

Cet examen constitue la clé de voute du bilan d'un adénocarcinome pancréatique. Il est utile à la fois pour le diagnostic positif et le bilan d'extension. Cet examen doit être biphasique. On réalise un premier passage à blanc, après ingestion de 300 cc d'eau, puis un passage pancréatique artériel et enfin un dernier passage au temps portal qui permet d'étudier le foie, le péritoine, et les ganglions à distance. La technique doit être standardisée pour permettre la relecture par d'autres équipes.

Comme pour l'échographie, des signes directs et indirects seront présents. L'aspect typique d'un adénocarcinome pancréatique est celui d'une masse hétérogène, plus volontiers hypodense au temps pancréatique et déformant les contours de la glande. Ce caractère hypodense n'est retrouvé que dans 80 à 95% des tumeurs pancréatiques (18 ; 19). Les signes indirects sont parfois les seuls à être présents.

Ils sont représentés par :

- Une dilatation des voies biliaires : elle se retrouve chez environ 80% des malades. Une distension vésiculaire y est parfois associée. « La grosse vésicule » est d'ailleurs un signe pathognomonique, dans un contexte d'ictère nu, de cancer de la tête du pancréas.
- Une dilatation du canal de Wirsung se retrouve également dans 80 à 90% des cas. Associée à la dilatation de la voie biliaire principale, elle réalise une dilatation bi canalaire, très spécifique d'une tumeur pancréatique.

- Une atrophie parenchymateuse : cette dernière est consécutive à l'obstruction canalaire. Elle est présente dans environ 82% des cas (20)
- Un pseudo-kyste d'amont : cette formation est souvent la conséquence d'une pancréatite d'amont, voir d'une rupture d'un canal pancréatique secondaire.

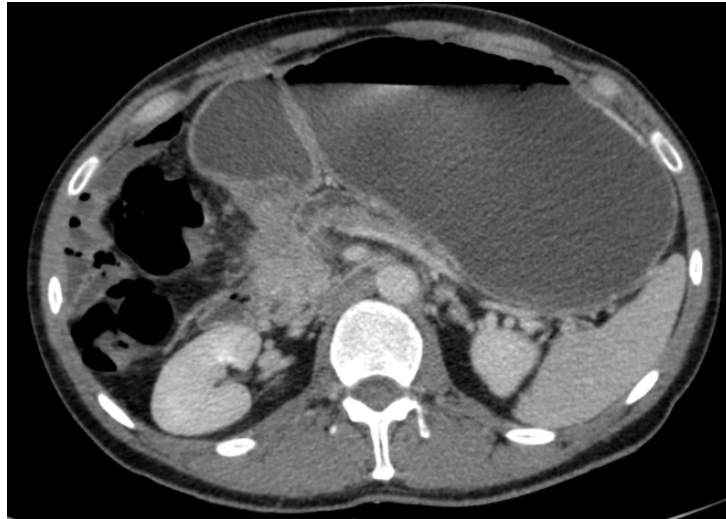


Figure 1 : Scanner abdominal au temps portal montrant une masse pancréatique céphalique



Figure 2 : Scanner en coupe frontale montrant des signes directs et indirects

Les signes scanographiques d'un envahissement artériel sont :

- l'occlusion ou la thrombose,
- la diminution du calibre des vaisseaux,
- l'englobement tissulaire circonférentiel de 360° même en l'absence de changement de calibre de ce dernier.

Un contact de plus de 180° entre une tumeur et un vaisseau est un signe quasi formel d'envahissement de ce dernier. Une hypertension portale segmentaire (voies de dérivation périgastrique...) est un signe indirect d'envahissement veineux.

La sensibilité du scanner pour l'envahissement ganglionnaire a particulièrement progressé, bien que restant médiocre. Cette dernière est de 14 à 77 % en fonction des études (21; 22).

iii. L'IRM

Il s'agit d'un examen, en devenir, dont la place dans le bilan systématique du cancer du pancréas reste encore à évaluer. Cette technique permet d'associer un bilan morphologique complet, vasculaire, de réaliser une imagerie spécifique des voies biliaires (bili-IRM) et plus récemment, de réaliser une imagerie fonctionnelle avec les séquences en diffusion.

L'examen doit être réalisé chez un patient à jeun afin de diminuer les artéfacts liés au péristaltisme de l'estomac et du duodénum. En séquence T1 avec saturation de la graisse sans injection de produit de contraste, l'adénocarcinome apparaît comme une lésion en hypo signal par rapport au pancréas sain. Après injection de Gadolinium, la lésion se rehausse progressivement pour devenir iso intense au temps tardif. De manière générale, la séquence en pondération T2 visualise mal ces lésions. Elles apparaissent alors comme des zones hétérogènes en discret hypersignal. La sensibilité de cet examen est proche de 90%. (23).

Cet examen aurait une meilleure sensibilité et spécificité que le scanner pour le diagnostic positif du cancer de la tête du pancréas mais en raison d'une disponibilité moindre et d'une résolution spatiale inférieure, il reste un examen de deuxième intention.

L'envahissement vasculaire sera étudié en séquence en écho de gradient, pondéré en T1 après injection de Gadolinium et en séquence 3D. Plusieurs études ont cherché à comparer la résolution de l'IRM et de la TDM dans le diagnostic d'envahissement vasculaire. Une seule étude a comparé les deux techniques, sans biais importants, et les résultats sont en faveur du scanner (24).

iv. L'échoendoscopie

L'échoendoscopie est une technique d'ultrasonographie réalisée essentiellement par les gastroentérologues. Son principe consiste à positionner, au contact des zones à étudier, une sonde haute fréquence. Pendant longtemps, cet examen a été considéré comme plus précis que le scanner pour le diagnostic positif de cancer de la tête du pancréas. Cependant, avec l'apparition de nouvelles techniques de scanner (héliçoïdal, multibarette, coupes fines...) sa supériorité en terme de résolution est remise en cause et ce d'autant que l'échoendoscopie ne permet pas de faire le bilan d'extension à distance de la tumeur (recherche de métastases).

L'aspect typique est celle d'une lésion hypoéchogène à limites irrégulières. La sensibilité de l'examen pour le diagnostic positif est de 90%, même pour des lésions de taille inférieure à 2 cm (supériorité par rapport au scanner).

Les signes d'envahissement vasculaire sont :

- bourgeon tumoral endoluminal,
- visualisation du vaisseau et présence d'une circulation veineuse collatérale,
- engainement du vaisseau par la tumeur,
- disparition de l'interface hyperéchogène entre la tumeur et le vaisseau.

La sensibilité de cet examen pour l'invasion portale varie dans les différentes séries de 90 à 95%. Pour ce qui est de l'invasion ganglionnaire, des critères diagnostics ont également été établis :

- petit axe supérieur à 5 mm,
- caractère hypoéchogène,
- limites nettes,
- aspect arrondi.

Pour l'invasion locale et régionale, la sensibilité de cet examen est de 70 à 75% avec une spécificité de 74 à 95%.

L'échoendoscopie apparaît comme un examen très rentable pour le diagnostic positif et le bilan d'extension loco régional d'une tumeur de la tête du pancréas. Cependant, l'évolution technique du scanner rend cet examen de plus en plus fiable, avec une résolution spatiale supérieure et une rentabilité accrue pour le bilan d'extension loco régional. L'échoendoscopie est utile au diagnostic des tumeurs de moins de 2 cm et reste donc un examen de deuxième, voir de troisième, intention (après l'IRM) en fonction des disponibilités.

v. La cholangio pancréatographie rétrograde endoscopique

Cet examen n'a plus sa place dans le bilan diagnostic d'une tumeur de la tête du pancréas. La CPRE ne sera plus utilisée qu'à visée thérapeutique, pour drainer les voies biliaires.

vi. Le PET-scan

L'intérêt du PET-scan reste actuellement débattu. Il semble en effet que son intérêt réside dans le bilan d'extension à distance. Dans l'étude de Valinas et al (25), 24 patients

ayant bénéficié, dans leur bilan d'extension, d'un PET scan ont été étudiés. La sensibilité de cet examen pour le diagnostic de malignité est de 64% (14/24) ; il n'a jamais permis de faire le diagnostic d'envahissement ganglionnaire et a permis de faire le diagnostic de métastases hépatiques dans 3 cas sur 5 (60%) et de métastases péritonéales dans 4 cas sur 5 (80%). Cet examen a permis de modifier la stratégie thérapeutique, dans 1 cas sur 24 (1 lymphome). Dans l'étude de Lytras et al (26), 112 patients, présentant une suspicion d'adénocarcinome de la tête du pancréas, ont bénéficié d'un scanner et d'un PET-scan. Au final, 78 patients présentaient une lésion maligne et 34 une lésion bénigne. Ce résultat a permis de calculer la sensibilité et la spécificité des deux examens. Pour le diagnostic final de malignité :

- sensibilité : scanner 89% supérieure au PET scan (73%),
- spécificité : scanner 65% équivalente au PET scan (60%),

Enfin, lorsque le diagnostic était douteux au scanner (30 patients), le PET scan a permis de porter un diagnostic dans 40% des cas.

Pour la détection des métastases hépatiques :

- sensibilité : scanner 20% équivalente au PET scan (22%),
- spécificité : scanner 94% équivalente au PET scan (90%).

En conclusion, le PET scan n'a pas sa place en première intention dans le bilan d'un adénocarcinome de la tête du pancréas, mais il pourra être utile en cas de doute diagnostique.

b. La ponction biopsie pré opératoire

L'anatomopathologie pré opératoire a un double intérêt : éviter de faire subir à des patients fragiles une duodéno pancréatectomie céphalique pour des lésions bénignes et permettre d'obtenir une anatomopathologie, en cas de chimiothérapie (soit pour un traitement palliatif, soit dans un contexte de traitement néo adjuvant).

La voie de la ponction sera réalisée en fonction des habitudes des centres et de la disponibilité des différents examens. Il semble cependant que le risque de carcinose péritonéale après biopsie par échoendoscopie soit inférieur à celui par scanner (2% versus 16%) (27).

Les facteurs prédictifs de résultat positif de la ponction sont :

- grande taille de la lésion,
- âge élevé du patient,
- et surtout la vérification immédiate de la qualité de la ponction par le pathologiste (28).

La rentabilité de l'examen augmente en fonction de la répétition des lésions. Dans l'étude de Gasmi M (29), une étude de sensibilité et de valeur prédictive positive des ponctions a été réalisée. Trente quatre lésions solides de la tête du pancréas (28 cancers et 6 lésions bénignes) ont été biopsiées à trois reprises. Les résultats sont dans le tableau suivant.

	1^{ère} biopsie	2^{ème} biopsie	3^{ème} biopsie
Sensibilité	79%	89%	93%
VPN	50%	67%	71%

En conclusion, la ponction biopsie doit être faite soit en cas de lésion douteuse, soit en cas de nécessité de mise en route de chimiothérapie. Elle sera réalisée idéalement sous échoendoscopie mais sa voie d'abord sera adaptée en fonction des habitudes et des disponibilités des différents centres. Si un résultat douteux apparaît, il ne faudra pas hésiter à répéter l'examen.

6) Traitement néo adjuvant

L'idée du traitement néo adjuvant repose sur plusieurs principes :

- induire un downstaging et permettre d'opérer des tumeurs non opérables d'emblée,
- permettre la réalisation d'un traitement cytotoxique sur des tissus bien vascularisés car n'ayant pas été disséqués afin d'augmenter l'effet de cytoréduction (30),
- diminuer les marges de résections R1,
- sélectionner les tumeurs, rapidement progressives, qui n'auraient pas tiré bénéfice d'une chirurgie d'exérèse.

L'extension vasculaire artérielle et métastatiques à distance, constituent des contre-indications chirurgicales d'emblée. A la fin du bilan pré opératoire, les tumeurs peuvent être classées en tumeurs résécables, borderline et non résécables, selon la classification de la NCCN (31)

Résécables

Tête/Corps/Queue :

- pas de métastases à distance,
- persistance d'un liseré graisseux entre les vaisseaux et la tumeur,
- veine mésentérique/veine porte libres.

Bordeline

Tête/Corps :

- atteinte unilatérale ou bilatérale VMS/VP ($>180^\circ$),
- atteinte artère mésentérique supérieure (AMS) $< 180^\circ$,
- Atteinte artère hépatique si réparable,
- Thrombose VMS, courte, réparable.

Queue :

- atteinte AMS ou tronc coeliaque (TC) $< 180^\circ$.

Non résécable

Métastases à distance ou :

Tête :

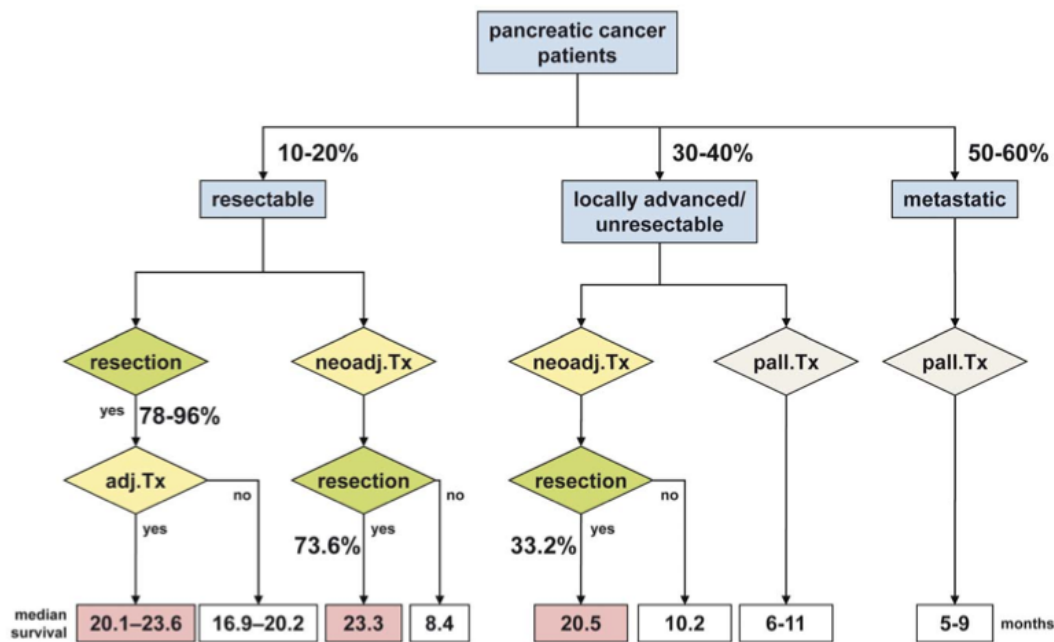
- atteinte artère mésentérique supérieure $> 180^\circ$, atteinte TC,
- thrombose VMS/TP non réparable,
- atteinte aortique.

Corps :

- atteinte artère mésentérique supérieure ou TC $> 180^\circ$,
- thrombose VMS/TP non réparable,
- atteinte aortique.

Queue :
 - atteinte artère mésentérique supérieure ou TC > 180°.

Pour les tumeurs borderline et non résecables, le but du traitement est, soit d'induire un downstaging afin de les rendre résecables, soit d'augmenter le taux de résection R1. Cependant les résultats de la littérature sont décevants. Dans la méta analyse de Gillen et al (32) 111 séries ont été incluses. Les résultats apparaissent dans le schéma suivant :



Il n'y a aucune différence de médiane de survie pour les tumeurs résecables, entre une prise en charge chirurgicale d'emblée ou un traitement néo adjuvant, puis une chirurgie d'exérèse. Ce résultat paraît plus prometteur pour les tumeurs borderline. En effet, la médiane de survie, en cas de tumeur borderline ou avancée localement, rejoint celle des tumeurs résecables opérées d'emblée. Ce résultat est tout de même à pondérer en raison de

l'hétérogénéité des différentes études et de la définition des tumeurs borderline. En effet, les travaux de l'équipe du John Hopkins (33) ont démontré que 67% des tumeurs étiquetées « non résécables » dans d'autres centres l'ont été chez eux.

7) Traitements adjuvants

La notion de traitement adjuvant, dans les adénocarcinomes de la tête du pancréas, est apparue dans les années 70. Deux concepts de prise en charge s'affrontent aujourd'hui :

- le premier, plutôt américain, qui associe de la radio-chimiothérapie post opératoire,
- le deuxième, plutôt européen qui propose de la chimiothérapie seule en adjuvant.

Le concept de radio chimiothérapie adjuvante provient d'une étude du GITSG (Gastro Intestinal Tumor Study Group) (34) qui a randomisé 43 patients : un bras chirurgie seule versus un bras chirurgie suivie d'une radiochimiothérapie et d'une chimiothérapie de maintenance. La médiane de survie des 21 patients, traités en adjuvant, est significativement supérieure à celle des patients opérés seulement (20 mois vs 11mois, $p=0,03$).

L'essai ESPAC-1 (35) a permis de comparer deux bras de patients traités en adjuvant (radio-chimiothérapie par 5-FU vs 5-FU et acide folinique). Cet essai démontre une supériorité de la chimiothérapie sur la survie globale (19,7 vs 14 mois, $p=0,0005$). Dans l'étude de phase III CONKO 001 (36) la randomisation a permis de comparer un groupe avec Gemcitabine en six cycles versus surveillance. La survie globale médiane ainsi que la survie sans récurrence est significativement supérieure dans le groupe Gemcitabine (22,1 mois vs 20,2 mois, $p<0,06$ et 13,4 mois vs 6,9 mois, $p<0,001$). L'intérêt de la Gemcitabine a été confirmé dans l'essai ESPAC-III (37) où la survie globale était identique dans les deux groupes (23 vs 23,6 mois, $p=0,39$) mais un événement indésirable grave était noté chez 14% des patients du bras 5FU/acide folinique et 7,5% des patients du bras Gemcitabine ($p<0,0001$).

La supériorité du 5FU, par rapport à la Gemcitabine, n'est pas clairement démontrée dans ces différentes études, bien que suspectée en termes d'efficacité et de tolérance clinique. En raison de ces résultats, les différentes sociétés savantes ont inclus la chimiothérapie en adjuvant comme consensus. La société française de gastroentérologie propose donc comme référence, l'utilisation de la Gemcitabine en première intention (38). La société américaine est moins formelle sur l'utilisation de la gemcitabine et recommande une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU ou de Gemcitabine (39). Cependant, une radiochimiothérapie est pour eux une alternative acceptable et consiste en six mois de traitement, par 5FU associé à une radiothérapie et précédée ou suivie par une chimiothérapie de maintenance.

II- Patients et méthode

De janvier 1995 à novembre 2010, tous les patients opérés d'une duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) ont été inclus rétrospectivement. Sur un total de 202 patients, 166 ont bénéficié de cette intervention pour un adénocarcinome de la tête du pancréas et 36 pour un cholangiocarcinome. Les dossiers des patients ont été retrouvés, grâce à la codification des actes chirurgicaux (code CCAM). Les patients opérés d'un cholangiocarcinome ont été exclus de l'étude.

Les données préopératoires collectées comprenaient : l'âge, le poids, la taille, la nécessité d'un drainage biliaire préopératoire radiologique ou endoscopique, le taux de bilirubine et le taux de CA 19-9. Les données per opératoires comprenaient : la durée opératoire, les pertes sanguines moyennes, la réalisation d'une résection veineuse, la qualité du pancréas (normal ou dur), le type d'anastomose (pancréato jéjunale, wirsungo jéjunale et pancréato gastrique). Les données histologiques comprenaient : la taille tumorale, le degré de différenciation, les marges de résections, la classification TNM, l'engainement péri nerveux et l'invasion vasculaire.

Tous les patients présentaient un adénocarcinome canalaire résécable selon les référentiels (83). Les critères de non résécabilité étaient :

- lié au patient : risque de décès dans les 30 jours post opératoire > 10% (défaillance d'organe : cirrhose hépatique prouvée avec signes d'hypertension portale, rénale, cardiaque...),
- présence de métastases à distance ou de carcinose péritonéale découverts au cours du bilan d'extension,

- envahissement de l'artère mésentérique supérieure, de l'artère hépatique ou du tronc coeliaque.

L'intervention réalisée était, dans tous les cas, une duodéno pancréatectomie céphalique sans conservation pylorique avec curage péri pancréatique et de la lame rétro portale. L'anastomose pancréatique était soit une anastomose pancréato jéjunale, soit une anastomose wirsungo jéjunale, soit une anastomose pancréato gastrique. Tous les patients ont été opérés par laparotomie.

La morbidité post opératoire a été classée selon la classification de Clavien-Dindo (40) - (Annexe 1).

L'ensemble de ces complications a été regroupé en complications mineures (stade 1 et 2), complications majeures (stade 3 et 4) et décès (stade 5).

La fistule pancréatique a été définie selon la classification de l'ISGPS (Annexe 2) (41). Un dosage d'amylase sur le liquide de drainage supérieur à trois fois l'amylésémie était considéré comme pathologique. Ce dosage était réalisé systématiquement à J3 et J5 post opératoire.

Les gastroplégies post opératoires ont été définies en utilisant la classification de l'ISGPS (42) qui comprend trois stades (Annexe 3).

De même, l'hémorragie post opératoire a été étudiée en utilisant la définition de l'ISGPS (43) et comprend trois grades (Annexe 4).

Le ratio ganglionnaire (RG) correspond au rapport entre le nombre de ganglions envahis sur le nombre de ganglions prélevés (44). Conformément à la littérature, la valeur seuil considérée comme significative, était 0,2 (45).

Le suivi des patients a été réalisé à partir des dossiers et par contact téléphonique. La date de point était fixée au 21/01/2011. Ce suivi a permis de définir, pour chaque patient, une

date de dernières nouvelles (date de suivi la plus éloignée de la date d'intervention et la plus proche de la date de point), la date de récurrence et la date de décès.

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne +/- leur écart type ou par leur médiane et Q1-Q3 ; les variables catégorielles ont été décrites par leur fréquence et pourcentage. Deux groupes de patients ont été définis : ceux ayant eu une récurrence à 1 an (Groupe 2) et ceux, sans ou avec une récurrence à plus d'un an (Groupe 1). Ces deux groupes de patients ont été comparés en analyse univariée avec un test de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives et un test de Khi-2 pour les variables qualitatives.

Les facteurs associés de façon significative ainsi que ceux ayant un $p < 0,2$ en analyse univariée ont été retenus pour un modèle de régression logistique (sélection des variables selon une procédure pas à pas ascendante avec un seuil d'entrée à 0,2). Le modèle de régression logistique modélisait la probabilité de survenue d'une récurrence à un an. L'ensemble des données a été analysé à l'aide du programme SAS v9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

III- Résultats

1) Descriptif de la population

a. Les données pré opératoires

De janvier 1995 à novembre 2010, 166 patients ont bénéficié d'une duodéno pancréatectomie céphalique pour un adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas.

La population comprenait 66 femmes (39,8%) et 100 hommes (60,2%) avec un âge moyen de 63 ans (19-86).

Trente patients présentaient un diabète préexistant (18,1%). Un ictère pré opératoire était présent chez 120 malades (72,3%) avec un taux de bilirubine moyen de 103,8 $\mu\text{mol/L}$ (1,7-631).

Quarante quatre patients (26,5%) ont bénéficié d'un drainage biliaire pré opératoire (26,5%). Quarante patients (24,1%) ont bénéficié d'une biopsie pré opératoire.

b. Les données per opératoires

La durée opératoire moyenne était de 267 minutes avec des extrêmes allant de 132 à 570 minutes et les pertes sanguines moyennes étaient de 583,6 mL (30-7800).

Quatorze patients ont bénéficié d'une résection veineuse (8,4%), tronculaire dans 5 cas (3%) et latérale dans 9 cas (5,4%).

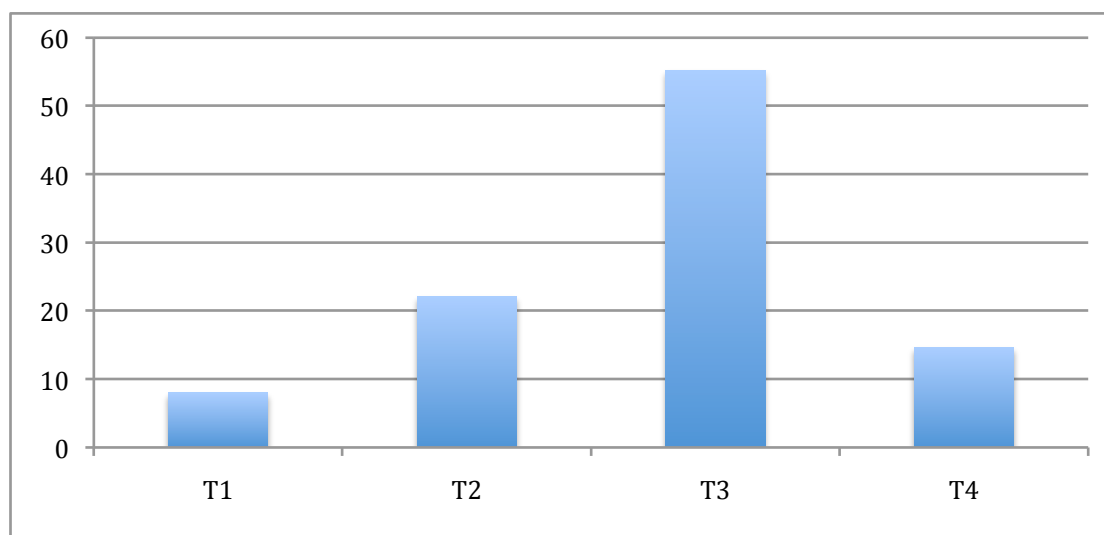
Le pancréas était de consistance normale chez 137 malades (82,5%) et fibreux chez 29 patients (17,5%). Le canal de Wirsung était dilaté (soit > 5 mm de diamètre) dans 89 cas (53,6%) et fin dans 77 cas (46,4%).

L'anastomose pancréatique était une anastomose pancréato-jéjunale chez 55 malades (33,1%), une anastomose wirsungo-jéjunale chez 81 patients (48,8%) et pancréato-gastrique chez 30 patients (18,1%). Le type d'anastomose était décidé en peropératoire par le chirurgien, en fonction de son expertise et de la consistance du pancréas. A partir d'avril 2006, une anastomose pancréato gastrique était réalisée de façon préférentielle en présence de facteurs de risque de fistule pancréatique (pancréas sain, diamètre du canal de Wirsung < 5 mm).

c. Les données histologiques

La taille tumorale moyenne était de 3,2 cm (1-11). On retrouvait un engainement périnerveux chez 97 malades (58,4%) et la présence d'embols vasculaire chez 133 malades (81,1%). La résection était R0 dans 139 cas (83,7%), R1 dans 12 cas (7,2%) et R2 dans 6 cas (3,6%). Cent onze patients présentaient une atteinte ganglionnaire (73%).

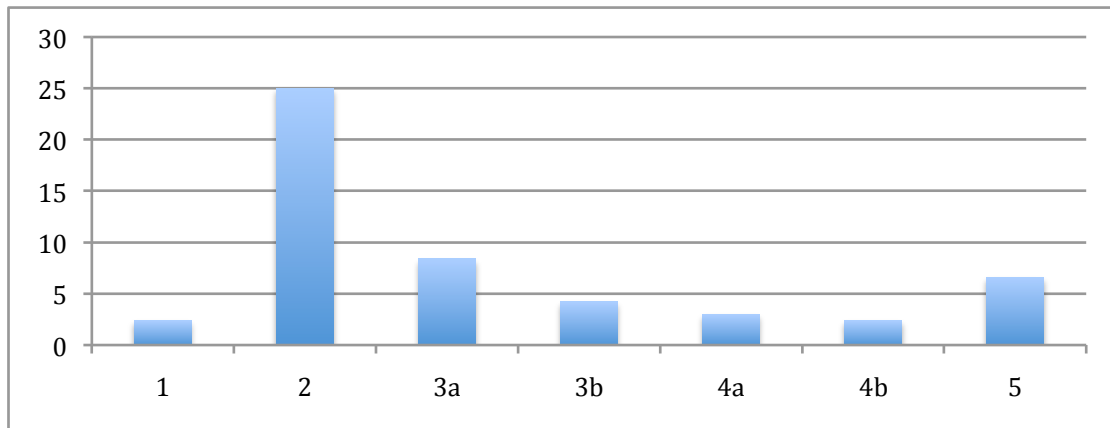
La répartition du score T de la classification TNM est représentée dans le graphique suivant :



Graphique 1 : Classification TNM de l'adénocarcinome canalaire du pancréas. Répartition du T en pourcentage

d. La morbi mortalité post opératoire

Le taux de morbidité post opératoire était de 48,8%. L'ensemble des complications post opératoires a été classé selon Clavien-Dindo et sont regroupées dans le graphique 2. Nous avons eu 39 (23,5%) complications mineures et 30 (18,1%) complications majeures.



Graphique 2 : Répartition des complications post opératoire selon la classification de Clavien-Dindo en pourcentage après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas.

Le taux de fistule pancréatique post opératoire était de 22,9%. La répartition de ces fistules, selon la classification de l'ISGPF était : stade A chez 15 malades (9%), stade B chez 5 patients (3%) et stade C chez 18 patients (10,8%). Tous les patients stades C ont été réopérés et 3 en sont décédés.

Une gastroplégie post opératoire était présente chez 52 malades (31,3%) : stade A chez 22 malades (13,3%), stade B chez 15 malades (9%) et stade C chez 15 malades (9%).

Une reprise chirurgicale au cours de la même hospitalisation a été nécessaire chez 31 malades (18,7%) :

- 18 (10,8%) pour fistule pancréatique,
- 9 (5,4%) pour hémorragie intra abdominale,
- 2 (1,2%) pour ischémie mésentérique,

- 1 (0,6%) pour éviscération,
- 1 (0,6%) pour occlusion sur bride.

Onze patients sont décédés dans les trente jours post opératoire (6,6%). Ces décès ont été regroupés en causes chirurgicales (en lien direct avec la chirurgie réalisée et notamment le montage chirurgical) ou en causes médicales (tout événement intercurrent dont le traitement est essentiellement médical) :

- 4 décès (2,4%) pour des causes médicales : 2 pneumopathies, 1 AVC ischémique et une défaillance cardiaque,
- 7 décès (4,2%) pour des causes chirurgicales : 3 fistules pancréatiques, 1 hémorragie de l'artère splénique, une thrombose de l'artère hépatique, une pancréatite aigüe et une ischémie mésentérique

Tableau 1. Descriptif des deux populations selon la récurrence ou non à 1 an

	Groupe 1 (N=109) 65,7% (ET*)	Groupe 2 (N=57) 34,3% (ET*)	p**
Homme/Femme (%)	61,5/38,5	57,9/42,1	0,6551
Âge	62,5 +/- 11,9	63 +/- 10,3	0,7963
Diabète	23 (21,1%)	7 (12,3%)	0,1608
Ictère	76 (69,7%)	47 (82,5%)	0,0754
Bilirubine pré op (µmol/L)	81,8 +/- 102,6	146,8 +/- 150,2	0,0126
Drainage biliaire pré opératoire	26 (23,9%)	18 (31,6%)	0,2842
Durée opératoire (min)	266,6 +/- 93,9	268,1 +/- 75,5	0,4754
Atteinte veineuse	11 (10,1%)	9 (15,8%)	0,2843
Résection veineuse	9 (8,3%)	5 (8,8%)	0,9097
Diamètre du Wirsung			
< 5 mm	53 (49,5%)	22 (38,6%)	0,1807
> 5 mm	54 (50,5%)	34 (61,4%)	
Type anastomose			
WJ	49 (45%)	31 (54,4%)	0,3157
PJ	37 (33,9%)	19 (33,3%)	
PG	23 (21,1%)	7 (12,3%)	
Taille tumorale (cm)	3,3 +/- 1,856	3,1 +/- 1,1	0,8151
Différenciation			
Faible	14 (14,6%)	8 (14,3%)	0,0750
Moyenne	47 (49%)	37 (66,1%)	
Forte	33 (36,5%)	11 (19,6%)	
Embols vasculaire	33 (56,9%)	28 (77,8%)	0,0392
Engainements péri nerveux	53 (48,6%)	45 (78,9%)	0,0002
Ratio ganglionnaire (≥ 0,2)	42 (38,5%)	34 (59,6%)	0,0095
Marges envahies	14 (13%)	12 (21,1%)	0,3886
T			0,021
1	12 (11,3%)	1 (1,8%)	
2	27 (25,5%)	9 (15,8%)	
3	50 (47,2%)	40 (70,2%)	
4	17 (16%)	7 (12,3%)	
N+	63 (65,6%)	48 (85,7%)	0,0071
Fistule	28 (25,9%)	9 (15,8%)	0,2673
Gastroplégie	32 (30,2%)	17 (29,8%)	0,9614
Hémorragie post opératoire	16 (14,7%)	5 (8,8%)	0,2770
Morbidité post op			
Mineure	22 (22,4%)	17 (30,4%)	0,4850
Majeure	21 (21,4%)	9 (16,1%)	
Traitement adjuvant	35 (32,1%)	24 (42,1%)	0,2014

* écart-type

** test du Chi-2 pour les variables qualitatives, test issu d'un test de Student ou de Wicoxon pour les variables quantitatives

2) Analyse des facteurs de risque de récurrence précoce (< 1 an)

a. L'analyse univariée

Cinquante sept patients (34,3%) ont récidivé dans la première année suivant la chirurgie et ont donc été considérés comme ayant eu une récurrence précoce. En analyse univariée, les facteurs de risque significatifs de récurrence précoce sont :

- le taux de bilirubine totale (p=0,003),
- la présence d'engainement périnerveux (p=0,0001),
- Un ratio ganglionnaire $\geq 0,2$ (p=0,0094),
- le score T (p=0,0126).

b. L'analyse en régression multivariée

En régression bivariée et en régression multivariée, la bilirubine pré opératoire est un facteur de risque indépendant de récurrence précoce (OR= 1,04 ; IC 1,01-1,07 ; p=0,014). L'Odd Ratio représente l'augmentation de 4% du risque de récurrence précoce, pour toute augmentation du taux de bilirubine préopératoire de 10 $\mu\text{mol/L}$.

L'engainement péri nerveux apparaît également comme un facteur de risque de récurrence précoce (OR=3,31 ; IC 1,42-7,72 ; p=0,0047) de même qu'un ratio ganglionnaire $\geq 0,2$ (OR= 2,55 ; IC 1,17-7,52 ; p=0,021).

Tableau 2. Analyse des facteurs de risque en régression bivariée et multivariée

	Régression bivariée			Régression multivariée		
	Odds ratio	IC 95%*	p	Odds ratio	IC 95%*	p**
Bilirubine totale^o	1,04	1,01-1,07	0,003	1,04	1,01-1,07	0,0258
Wirsung fin	0,64	0,33-1,23	0,1792			
Différenciation						
Faible	1		0,0685			
Moyenne	1,38	0,52-3,63				
forte	0,55	0,18-1,65				
Engainement péri nerveux	3,96	1,89-8,3	0,0001	3,31	1,42-7,72	0,0047
RG ≥ 0,2	2,36	1,22-4,54	0,0094	2,55	1,17-5,52	0,021
T						
T1	1		0,0126			
T2	4	0,45-35,21				
T3	9,6	1,2-77				
T4	4,94	0,54-45,6				

* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure

** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en modèle bivarié ont été candidates dans le modèle multivarié (n= 141).

La méthode de sélection des variables Forward a été utilisée avec un seuil d'entrée dans le modèle à 0.2.

Par conséquent, les variables qui n'apparaissent dans le modèle multivarié ne répondent pas à ces critères de sélection.

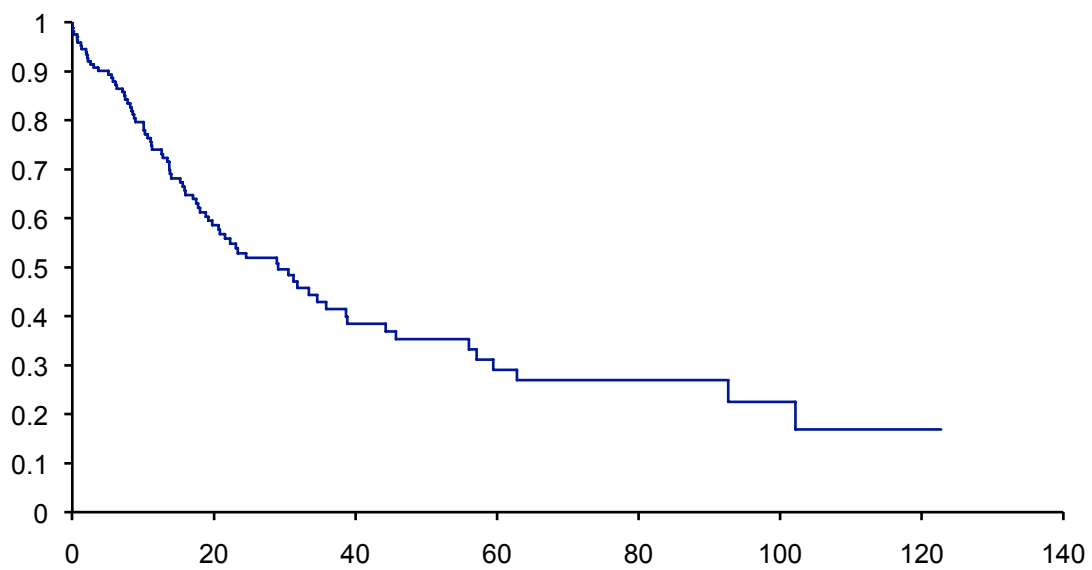
^o Les variables quantitatives n'ont pas de modalité de référence. L'odds ratio exprime la variation de risque pour une augmentation de 10 unités de la variable.

3) *Survie des patients opérés*

a. La survie globale

Le suivi moyen des patients dans l'étude est de 22 mois (1-125).

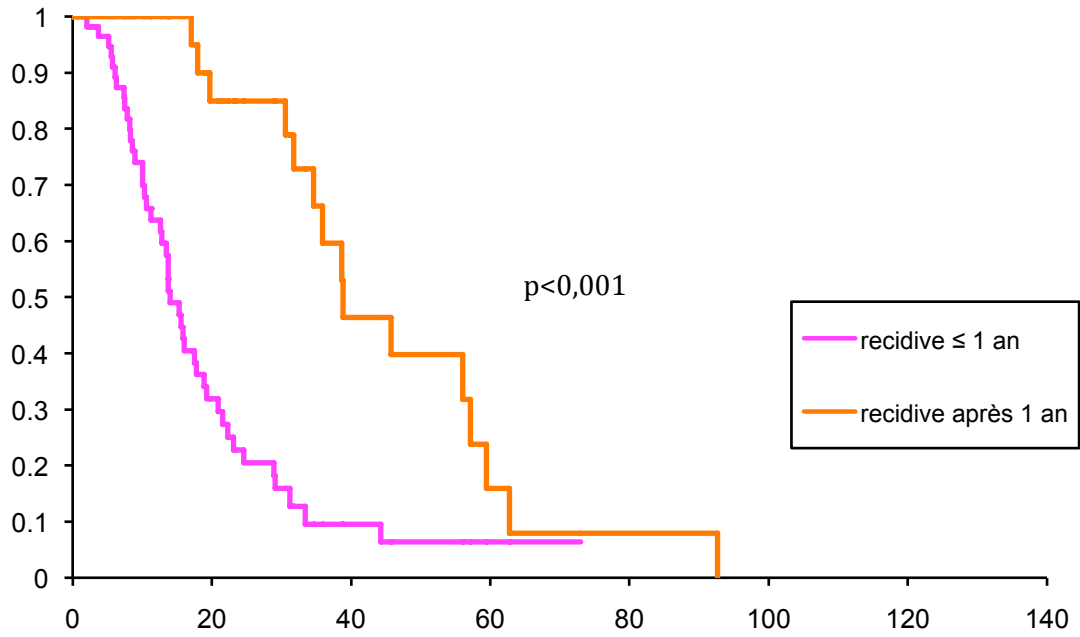
La survie moyenne est de 19 mois (0-104).



Graphique 3 : Courbe de survie globale actuarielle après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome de la tête du pancréas.

b. La survie selon récidive ou non à 1 an

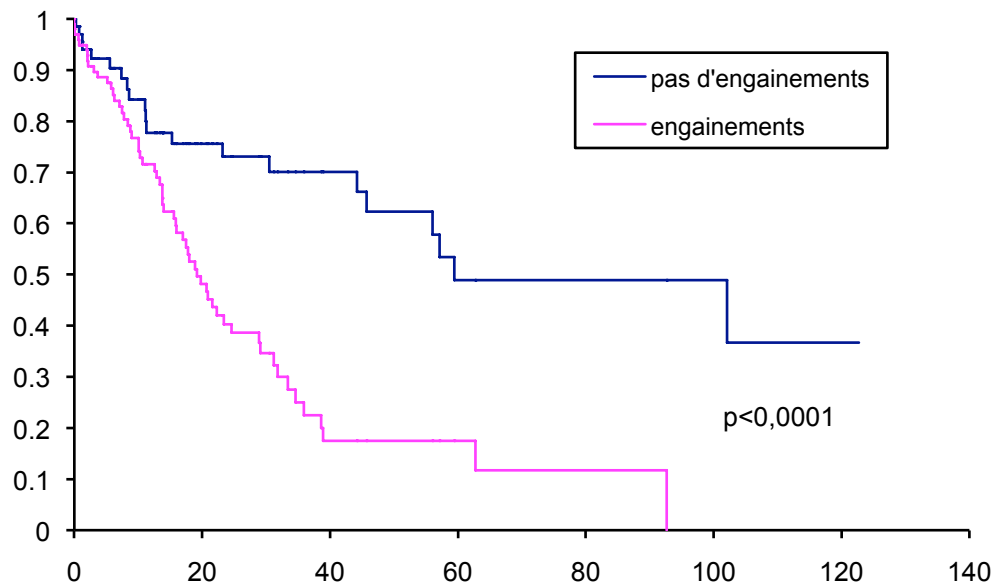
Le taux de survie à 5 ans est de 6% chez les patients présentant une récidive précoce et de 16% chez les patients présentant une récidive plus tardive ($p < 0,001$).



Graphique 4 : Courbes de survie après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas stratifiées sur la récidive ou non à un an

c. La survie selon engainement péri nerveux

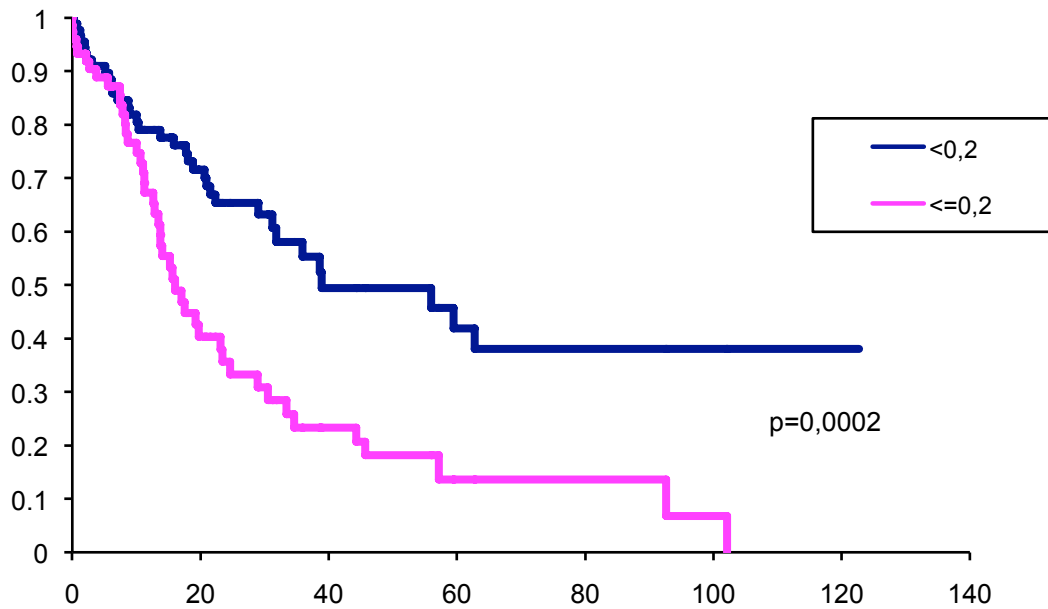
Il existe une différence significative de survie entre les patients présentant un engainement péri nerveux et ceux ne le présentant pas. En présence d'un engainement péri nerveux, la survie à 5 ans est de 17,5% ; elle est de 53% en l'absence d'engainement périnerveux ($p < 0,001$).



Graphique 5: Courbe de survie après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome de la tête du pancréas stratifiée sur la présence ou non d'engainement péri nerveux.

d. La survie selon ratio ganglionnaire

Il existe une différence significative de survie entre les patients présentant un ratio ganglionnaire $< 0,2$ et ceux présentant un ratio ganglionnaire $\geq 0,2$ ($p=0,0002$). A cinq ans, cette survie est de 13,6% pour les patients avec un ratio ganglionnaire $\geq 0,2$ et de 38% pour un ratio $< 0,2$.



Graphique 6. Courbe de survie après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome de la tête du pancréas stratifiée selon le ratio ganglionnaire

IV- Discussion

1) La bilirubine

Nous avons trouvé une augmentation du risque de récurrence précoce liée au taux pré opératoire de bilirubine totale. Le risque est augmenté de 4% pour chaque augmentation du taux pré opératoire de bilirubine totale de 10 $\mu\text{mol/L}$. Nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant la récurrence précoce pour le drainage biliaire pré opératoire (DBP) entre les patients du Groupe 1 et les patients du Groupe 2. L'hétérogénéité des drainages biliaires (type de drainage, indications de drainage) pré opératoire ne permet pas de conclure sur l'avantage ou non de cette procédure sur la récurrence précoce. Beaucoup de patients ont été drainés dans d'autres centres et les indications du DBP étaient larges. De nombreuses études ont démontré la diminution de la survie en fonction du taux de bilirubine dans le cadre des tumeurs ampullaires mais seule une l'a démontré pour l'adénocarcinome de la tête du pancréas (en multivarié, OR à 1,26, IC 1,02-1,54) (80).

La prise en charge des patients ictériques en pré opératoire a souvent été débattue dans la littérature. La première étude clinique sur l'homme (46) retrouvait un lien entre la réalisation d'un drainage biliaire pré opératoire et la diminution de la mortalité post opératoire. Il s'agit cependant d'une étude rétrospective et très hétérogène sur la voie de drainage et sur l'origine de l'obstruction biliaire (adénocarcinome, ampullome, cholangiocarcinome...). Des articles plus récents ont confirmé que la mortalité à long terme n'était pas influencée par la réalisation d'un DBP. Eshuis et al. (47), concluent, sur une cohorte de patients randomisés entre chirurgie précoce (groupe 1) et DBP suivi de chirurgie (groupe 2), à l'absence de différence significative sur la médiane de survie (12,2 mois pour le groupe 1 vs 12,7 mois pour le groupe 2, $p=0,91$). Par contre les auteurs retrouvent que

l'augmentation du délai entre le diagnostic et la chirurgie est significativement liée à une diminution de la survie (OR=0,85 par semaine passée, IC à 95% 0,75-0,96).

Ces résultats sont corroborés par l'étude van der Gaag et al. (48). Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique où 202 patients présentant un ictère cholestéatique (bilirubine entre 40 et 250 $\mu\text{mol/L}$) ont été randomisés dans le groupe 1 (chirurgie précoce, 96 patients) ou le groupe 2 (DBP suivi d'une chirurgie 4 à 6 semaines après). Il n'existait pas de différence significative en terme de survie mais une augmentation significative de la morbidité post opératoire dans le groupe 2 (RR=0,54 ; IC 0,41-0,71).

En conclusion, nous avons démontré une tendance à l'augmentation du risque de récurrence précoce en fonction du taux de bilirubine. Aucun argument dans notre étude ne permet de conclure sur l'intérêt du DBP afin de diminuer ce risque. La littérature démontre que le DBP n'est pas lié à une augmentation de la survie, mais augmente la morbidité post opératoire. Il n'existe par contre aucune donnée factuelle pour des taux de bilirubine supérieur à 250 $\mu\text{mol/L}$. Il semble également que le délai entre le diagnostic et la chirurgie est négativement lié à la survie. Nous pensons que l'aggravation progressive du taux de bilirubine pré opératoire, dans l'attente d'une chirurgie, est un élément péjoratif pour la survie des patients et doit donc nous inciter à opérer les patients plus précocement.

En cas d'ictère cholestéatique, pour un taux de bilirubine total inférieur à 250 $\mu\text{mol/L}$, le DBP de routine ne peut être conseillé. Une chirurgie la plus précoce possible est moins morbide et semble liée à une survie prolongée.

2) L'engainement péri nerveux

L'invasion périnerveuse est naturellement plus élevée dans les cancers du pancréas que dans les autres types de cancer (49) (environ 70,5%). Cette dissémination préférentielle s'explique par le neurotropisme des cellules pancréatiques et par la présence, en grand

nombre, de nerfs entourant le pancréas. Selon Drapiewski et al. (50), l'engainement péri nerveux précède l'invasion ganglionnaire et vasculaire, et est un phénomène précoce dans l'histoire naturelle du cancer.

Ces données ont été confirmées par de nombreuses études dont les résultats sont collégiés en annexe 5.

Dans notre série, l'engainement péri nerveux apparaît comme un facteur de risque puissant en analyse univariée ($p=0,0001$) et en analyse multivariée de récurrence précoce (OR=3,64 ; IC 95% 1,55-8,52 ; $p=0,003$). Par ailleurs, les patients présentant un engainement péri nerveux ont une survie significativement diminuée par rapport aux autres patients. Cette donnée histologique est plus prédictive de récurrence précoce que la classification T du TNM.

Cette donnée a été abordée par l'étude de Helm et al (51). Sur une cohorte de 137 patients opérés par duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome de la tête du pancréas, les auteurs ont étudié le pronostic des patients en fonction d'une part de la classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et d'autre part de différentes données anatomopathologiques (taille tumorale, degré de différenciation, engainement périnerveux, invasion vasculaire...). Sur ces données, l'engainement périnerveux apparaît comme étant un élément prédictif indépendant plus fort de la classification TNM :

- engainement péri nerveux : RR à 3,03 (1,11-8,26) ; $p=0,03$,
- classification T : RR à 1,53 (1,02-2,3) ; $p=0,04$.

En conclusion, les données histologiques et notamment l'engainement péri nerveux sont les facteurs principaux de récurrence précoce. La classification TNM, se basant sur des données anatomiques, n'est pas suffisamment discriminative pour évaluer le pronostic d'une lésion et sa modification est actuellement débattue.

3) Le ratio ganglionnaire

Un RG \geq à 0,2 apparaît comme un facteur de risque indépendant de récurrence précoce avec un risque augmenté de 2,55 ($p=0,021$). Par ailleurs les patients, ayant ce ratio augmenté, ont une survie significativement altérée par rapport aux autres patients. Nos données sont concordantes avec la littérature. Parallèlement à ce qui a été décrit pour les cancers du colon, il a été démontré que pour les patients N0, la survie augmentait en fonction du nombre de ganglions prélevés (52 ; 53; 54). Slidell et al. (55) ont confirmé ceci sur une série rétrospective de 3 868 patients. La médiane de survie chez les patients N0 était significativement diminuée si le nombre de ganglions prélevés était inférieur à 11 (16 mois versus 23 mois, $p < 0,0001$). Le RG apparaissait comme un facteur péjoratif indépendant, s'il était supérieur à 0,2. Les auteurs concluent que le nombre minimum de 12 ganglions prélevés doit être atteint. Nous n'avons pas vu de différence significative dans notre série pour le nombre de ganglions examinés entre les deux groupes (Groupe 1 : 15,3 +/- 9,9 ; Groupe 2 : 14,7 +/- 7,3 ; $p=0,9599$).

Pour atteindre ce nombre minimum de 12 ganglions, le curage doit emporter les premiers relais ganglionnaire et doit donc être péri pancréatique. Cependant ce résultat pourrait plaider pour la réalisation systématique d'un curage étendu. La littérature ne va pas dans ce sens et les curages étendus n'ont pas montré de bénéfice sur la survie et augmente la morbidité post opératoire et notamment les troubles fonctionnels digestifs (81 ; 82).

L'invasion ganglionnaire à distance est corrélée à une survie médiocre. Cordera et al. (56) ont démontré que l'invasion ganglionnaire du pédicule hépatique était liée à une survie à 5 ans de 0%. Les patients présentant cette invasion à distance ne tirent aucun bénéfice d'une chirurgie à visée curative. Un « picking » ganglionnaire inter aortico cave et du pédicule hépatique peut être réalisé en cas de doute. Une analyse extemporanée en faveur de cette invasion doit contre indiquer le geste de résection curative.

En conclusion, nos données sur le ratio ganglionnaire concordent avec celle de la littérature. Ce ratio représente un facteur de risque de récurrence précoce plus important que le nombre de ganglions envahis car il prend également en compte le nombre de ganglions prélevés. Les curages extensifs par contre n'ont pas encore démontré d'avantage sur la survie.

4) Autres données histologiques

D'autres données histologiques ont été décrites comme influençant la survie (taille tumorale, invasion vasculaire, degré de différenciation et marges de résection) (57-60). Notre étude a permis de retrouver en régression bivariée une différence significative pour le score T (pour le T4 : OR à 4,94, IC à 95% entre 0,95 et 11,6, $p=0,0126$) et pour la différenciation.

La taille tumorale est décrite comme un facteur de risque indépendant de diminution de la survie. Aucune étude ne l'a décrite comme facteur de risque de récurrence précoce. La limite est fixée dans la majorité des études à 3 cm. Seule une étude (61) retrouve une limite à 2 cm en analyse multivariée. Ce résultat n'a pas été retrouvé dans notre étude comme influençant la récurrence précoce.

La différenciation tumorale n'apparaît pas dans notre série comme un élément discriminatif de récurrence précoce. Il s'agit cependant d'une donnée bien décrite comme facteur pronostic. L'essai de l'ESPAC (62) retrouvait comme facteurs prédictifs indépendants l'atteinte ganglionnaire et la différenciation tumorale. Un faible degré de différenciation est corrélé à une survie plus médiocre.

Les marges de résection ont été décrites comme un facteur fort de récurrence précoce dans de nombreuses études. Winter et al. (63) ont comparé la survie chez 1 175 patients en fonction du résidu tumoral. Huit cent quatorze patients ont eu un résidu R0 et 361 ont eu un résidu R1 ; il existe une différence significative entre ces deux résultats, en régression

univariée ($p < 0,01$) et en régression multivariée ($p < 0,01$). Ce résultat est confirmé par d'autres études (Annexe 6).

La définition de la marge de résection R1 est très variable selon les études. Dans le tableau de l'annexe 6, cette dernière varie de 8 à 79%. Quelques auteurs ont étudié l'impact de la définition de l'envahissement microscopique sur le taux de résection R1.

Verbeke et al. (64) ont comparé deux groupes de patients. Les premiers ont bénéficié d'une prise en charge standardisée (encrage des marges, positivité de la marge de résection en cas de contact entre la marge et la tumeur < 1 mm) et les deuxièmes d'une analyse histologique dite « historique ». Le taux de résection R1 est significativement supérieure dans le premier groupe (22/26 vs 19/36, $p=0,009$). Cet envahissement microscopique est situé majoritairement sur la face postérieure du pancréas (14/22). Cette étude est corroborée par celle d'Esposito et al. (65). Dans cette dernière, deux populations ont été étudiées rétrospectivement : la première de 2002 à 2004 (étude histologique « classique ») et la deuxième de 2005 à 2006 (étude standardisée). Le taux de résection R1 est passé entre ces deux périodes de 14% à 76%. Par contre, le taux de survie entre les résections R1 et R0 n'est pas significativement différent. Certaines équipes plaident en faveur d'un traitement néo adjuvant pour augmenter les chances de résection R0 mais les résultats de la littérature sont pour l'instant décevants.

La marge de résection envahie R1 apparaît comme un élément pronostic important à pondérer aux difficultés d'analyse histologique des pièces de pancréatectomies. Dans notre étude, les marges de résection ne constituent pas un facteur de risque de récurrence précoce avec un $p=0,3886$. La mésestimation de l'envahissement des marges, et notamment sur la face postérieure du pancréas, est probablement la cause de ce résultat. Depuis maintenant un an, nous réalisons un encrage de la pièce opératoire pour faciliter l'analyse histologique.

Conclusion

La survie est négativement corrélée à la présence de facteurs de risque indépendants de récurrence précoce et à la récurrence elle-même.

Un ratio ganglionnaire supérieur à 0,2, l'engainement péri nerveux ainsi que le taux de bilirubine pré opératoire sont des facteurs de risque indépendants de récurrence précoce de l'adénocarcinome canalaire résécable de la tête du pancréas. Les données histologiques constituent des éléments sur lesquels le clinicien ne peut pas agir mais permettent d'évaluer le pronostic du patient.

Le raccourcissement du délai entre le diagnostic et la chirurgie permet un pronostic plus favorable que le drainage biliaire pré opératoire et doit donc être considéré comme un standard.

Annexes

Annexe 1. Classification de Clavien-Dindo

Grades	Définition
I	Toute modification du cours normal du post opératoire sans recours à une thérapeutique médicamenteuse (sauf antiémétique, antalgiques, diurétiques)
II	Nécessité de traitements médicamenteux incluant la nutrition parentérale et la transfusion sanguine
III	Nécessité de prise en charge radiologique, endoscopique ou chirurgicale
IIIa	Sous anesthésie locale
IIIb	Sous anesthésie générale
IV	Complications pouvant entrainer la mort, prise en charge en réanimation
IVa	Dysfonction d'un seul organe
IVb	Défaillance multi viscérale
V	Décès du patient

Annexe 2. Classification de l'ISGPF concernant la fistule pancréatique

Grade	A	B	C
Clinique	bien	Souvent bien	altérée
Traitement spécifique	non	Oui/non	oui
Echo/Scanner	Négatif	Négatif/Positif	Positif
Drainage présent après 3 semaines	Non	Oui/non	oui
Réopération	non	non	oui
Décès en rapport avec la fistule	non	non	oui
Signes infectieux	non	oui	oui
Sepsis	non	non	oui
Réadmission	non	Oui/non	Oui/non

Annexe 3. Classification de l'ISGPS concernant la gastropylégie post opératoire

Grade	SNG	Reprise alimentation orale	Vomissement, ballonnement	Prokinétiques
A	> 3 j post op	J 7	+/-	+/-
B	> 7 j post op	J 14	+	+
C	>14 j post op	J 21	+	+

Annexe 4. Classification de l'ISGPS concernant l'hémorragie post opératoire

Grade	Début du saignement, localisation, sévérité		Impact clinique	Prise en charge	Thérapeutique
A	Précoce (< 24 h post opératoire), intra ou extra luminal, modéré		Etat général conservé	Observation, surveillance bio, échographie +/-TDM	Aucune
B	Précoce, intra ou extra luminal, sévère	Tardif, intra ou extra luminal, modéré	Etat général souvent conservé, très rarement altération hémodynamique	Observation, surveillance biologique, échographie, TDM, angiographie et endoscopie	Transfusion, soins intensifs, endoscopie, embolisation, relaparotomie pour les saignements précoces
C		Tardif, intra ou extra luminal, sévère	Etat général altéré	Angiographie, TDM, endoscopie	Localisation du saignement, angiographie, embolisation, relaparotomie, réanimation

Annexe 5 : Etudes comparant la survie en fonction de la présence ou non d'engainement péri nerveux

Série	Année	Invasion périnerveuse	n	Médiane	Survie à 5 an	p univarié	p multivarié
Shimada et al (66)	2006	Non	126	30 mois		< 0,01	
		Oui	47	16 mois			
Garcea et al (67)	2007	Non	22			<0,01	
		Oui	28				
Schnelldorfer et al (68)	2008	Non	256			Ns	
		Oui	101				
Perini et al (69)	2008	Non	10	38 mois		< 0,01	0,03
		Oui	52	18 mois			
Westgaard et al (70)	2008	Non	52	64 mois		<0,01	<0,01
		Oui	62	15 mois			
Van Roest et al (71)	2008	Non	61	36 mois		<0,01	<0,01
		Oui	57	13 mois			
Ueda et al (72)	2009	Non	76	17 mois	15%	0,02	Ns
		Oui	61	11 mois	9%		

Annexe 6 : Etudes comparant la survie en fonction des marges de résection.

Série	Année	R	n	% R1	Médiane	Survie		P univarié	P multivarié
						5 ans			
Shimada et al. (66)	2006	R0	159	8%	27 mois		<0,001		
		R1	14		15 mois				
Han et al. (60)	2006	R0	94	19%	17 mois		0,013	<0,01	
		R1	29		13 mois				
Cameron et al. (73)	2006	R0	259	36%		28%	0,01		
		R1	145			10%			
Howard et al. (74)	2006	R0	158	30%			<0,01	0,03	
		R1	68						
Garcea et al. (67)	2007	R0	23	33%			0,01		
		R1	10						
Scnelldorfer et al. (68)	2008	R0	276	18%	18 mois	21%	<0,01	<0,01	
		R1	62		15 mois	11%			
Westgaard et al. (70)	2008	R0	74	35%	52 mois			<0,01	
		R1	40		14 mois				
You et al. (75)	2009	R0	175	21%	16 mois	16%	0,01		
		R1	44		12 mois	0%			
Massucco et al. (76)	2009	R0	43	27%	18 mois		<0,01		
		R1	16		11 mois				
Campbell et al. (77)	2009	R0	35	79%	25 mois		0,01		
		R1	128		15 mois				
Hsu et al. (78)	2010	R0	729	33%	21 mois	23%		<0,01	
		R1	363		15 mois	12%			
Fatima et al. (79)	2010	R0	468	21%	19 mois		0,01		
		R1	127		15 mois				
		R2	22		10 mois				

Bibliographie

- (1) Trede M, Schawall G, Saeger HD. Survival after pancreaticoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211 (4): 447-58
- (2) Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226 (3): 248-57; discussion 257-60
- (3) Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 1995;221 (1):59-66
- (4) Moreaux J, Catala M, Marzano L. Results of the surgical treatment of pancreatic cancer. Study of a series of 96 surgically treated patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 1984 Jan;8(1):11-6
- (5) Magistrelli P, Antinori A, Crucitti A et al. Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol*. 2000 May;74(1):36-40
- (6) Ferlay J, Parkin DM et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010 Mar;46(4):765-81
- (7) Sant M, Allemani C, Santaquilani M et al. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):931-91
- (8) Delpero JR, Paye F, Bachelier P ; Cancer du pancréas, rapport présenté au 112ème congrès de chirurgie 2010, Monographie de l'association française de chirurgie
- (9) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW; Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group; *N Engl J Med*. 1993 May 20;328(20):1433-7

- (10) Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002 Dec;51(6):849-52
- (11) Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M; Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies; *Br J Cancer*. 2005 Jun 6;92(11):2076-83
- (12) Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium; *Am J Epidemiol*. 2009 Aug 15;170(4):403-13
- (13) Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 1993;165:68-72
- (14) Malesci A, Montorsi M, Mariani A, Santambrogio R et al. Clinical utility of the serum CA 19-9 test for diagnosing pancreatic carcinoma in symptomatic patients: a prospective study; *Pancreas*. 1992;7(4):497-502
- (15) Satake K, Chung YS, Umeyama K, Takeuchi T, Kim YS; The possibility of diagnosing small pancreatic cancer (less than 4.0 cm) by measuring various serum tumor markers. A retrospective study; *Cancer*. 1991 Jul 1;68(1):149-52
- (16) Barton JG, Bois JP, Sarr MG, Wood CM et al. Predictive and prognostic value of CA 19-9 in resected pancreatic adenocarcinoma; *J Gastrointest Surg*. 2009 Nov;13(11):2050-8
- (17) Tian F, Appert HE, Myles J, Howard JM; Prognostic value of serum CA 19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma; *Ann Surg*. 1992 Apr;215(4):350-5
- (18) Megibow AJ. Pancreatic adenocarcinoma : designing the examination to evaluate the clinical questions. *Radiology*, 1992, 183 :297-303
- (19) Prokesh RW, Chow LC, Beaulieu CF et al. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multidetector row CT : secondary signs. *Radiology*, 2002, 224 :764-768
- (20) Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Traverso LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma : diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology*, 1988, 166 :125-133

- (21) Warshaw AL, Fernandez Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med, 1992, 326 : 455-465
- (22) Legmann P, Vignaux O, Dousset B et al. Pancreatic tumors : comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography, AJR, Am Roentgenol, 1998, 170 :1315-1322
- (23) Chandarana H, Babb J, Macari M. Signal characteristic and enhancement patterns of pancreatic adenocarcinoma : évaluation with dynamic gadolinium enhanced MRI. Clin Radiol, 2007, 62 :876-883
- (24) Nishiharu T, Yamashita Y, Abe Y et al. Local extension of pancreatic adenocarcinoma : assessment with thin –section helical CT with breath-hold fast MR Imaging-ROC analysis. Radiology 1999. 2/2 : 445-452
- (25) Valinas R, Barrier A, Montravers F, Houry S et al, 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for characterization and initial staging of pancreatic tumors; Gastroenterol Clin Biol, 2002, 26 : 888-892
- (26) Lytras D, Connor S, Bosonnet L, Jayan R et al. Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer; Dig Surg 2005, 22 :55-61
- (27) Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA; Gastrointest Endosc. 2003 Nov;58(5):690-5
- (28) Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: analysis of 24 patients; Cancer. 2004 Oct 25;102(5):308-14
- (29) Gasmi M, Bartet M, Club français du pancréas, 2004
- (30) Le Scodan R, Mornex F, Girard N et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma : feasibility, treatment effect évaluation and prognostic factor, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and littérature review. Ann oncol 2009 :20(8) :1387-96

- (31) National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic adenocarcinoma Practice Guidelines in Oncology.v.1 Fort Washington, PA : 2009.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf
- (32) Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfeld C, et al . Preoperative/Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer : a systematic review and méta-analysis of responsee and résections percentage. PLoS Med 2010 ; 7(4) :e1000267
- (33) Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Reexploration for periampullary carcinoma : resectability, perioperative results, pathology, and long-term outcome. Ann Surg 1999 ; 229(3) :393-400
- (34) Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer : adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative résection. Arch Surg 1985 ; 120 :899-903
- (35) Neoptolemos JP, Stocken DD, Freiss H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after résection of pancreatic cancer. New Eng J Med 2004 ; 350 :1200-10
- (36) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent résection of pancreatic cancer : a randomized control trial. JAMA 2007 ; 297-77
- (37) Neoptolemos JP, Büchler M, Stocken DD et al. ESPAC-3 : a multicenter, international, open label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5fluorouracil/folinic acid vs gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2009 ; 27 :208 (abstract 4527
- (38) Thésaurus de cancérologie digestive,
<http://snfge.org/data/moduledocument/publication/5/1072.htm>
- (39) Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancréas cancer : expert consensus statement, Ann, Surg, Oncol, 2009, 16 : 1751- 1756

- (40) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications : a new proposal with évaluation in a cohort of 6336 patients and result of Survey. *Ann Surg* 2004 ; 240 :205-13
- (41) Bassi C, Devernis C, Butturini G et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition; *Surgery*; 2005; 138 (1): 8-13
- (42) Wente MN, Bassi C, Deverni C et al. Delayed Gastric Emptying (DGE) after pancreatic surgery : a suggested définition by the International Study Group of Pancreatic Surgery, *Surgery*, 2007, 142 :761-8
- (43) Wente MN, Veit JA, Bassi C et al. Post pancreatectomy haemorrhage (PPH)- An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) définition, *Surgery*, 2007, 142 :20-7
- (44) Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/ examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarci- noma. *Am Surg* 2004;70:235-40; discussion 40
- (45) Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer; *Surgery*. 2007 May;141(5):610-8. Epub 2007 Mar 23
- (46) Gouma DJ, Moody FG ; Preoperative percutaneous transhepatic drainage : use or abuse. A clinical review. *Surg Gastroenterol* 1984, 3 :74-80
- (47) Eshuis WJ, Van Der Gaag NA, Rauws EAJ et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage ; *Ann Surg* ; 2010 ; 252 : 840-849
- (48) van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancréas ; *N Engl J Med* 2010 ; 362 :129-37
- (49) Jentzer A ; Neurotropisme des cellules cancéreuses clinique et thérapeutique des cancers neurotropes. *Ann J Cancer* 1932 ;16 :37
- (50) Drapiewski JF. Carcinoma of the pancréas : a study of neoplastic invasion of nerves and its possible clinical significance et Obyama K ; Clinicopathologic study on resected cases

of carcinoma of the pancreas : prognosis and lymphatic metastasis. *Jpn J Surg* 1984 ;85 :820-34

(51) Helm J, Centeno BA, Coppola D et al. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer; *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4080-9

(52) Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-63

(53) Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, MacDonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-9

(54) Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, MacDonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-12

(55) Slidell MB, Chang DC, Cameron JL et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):165-74

(56) Cordera F, Arciero CA, Li T, Watson JC, Hoffman JP; Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma; *Ann Surg Oncol*. 2007 Aug;14(8):2330-6

(57) Jamieson NB, Glen P, McMillan DC, et al. Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Br J Cancer* 2005 ; 92 :21-3

(58) Moon HJ, An JY, Heo JS, et al. Predicting survival after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2006 ; 32 : 37-43

- (59) Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Neuville A, Bachelier P. Impact of lymph node involvement on long term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2007 ; 11 :350-6
- (60) Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH; Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer; *Pancreas*. 2006 Apr;32(3):271-5
- (61) Jamieson NB, Glen P, McMillan DC, et al. Systematic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Br J Cancer* 2005 ; 92 :21-3
- (62) Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001 ; 234 :758-68
- (63) Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer : a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006 ; 10 :1199-210 ; discussion 210-1
- (64) Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *British Journal of Surgery*, 2006, 93 : 1232-1237
- (65) Esposito I, Kleef J, Bergmann F et al. Most pancreatic resections are R1 resections ; *Ann Surg Onc*, 2008, 15(6) : 1651-1660
- (66) Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T et al. Reappraisal of the clinical significance of tumor size in patients with pancreatic ductal carcinoma; *Pancreas*. 2006 Oct;33(3):233-9
- (67) Garcea G, Dennison AR, Ong SL, Pattenden CJ et al. Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas; *Eur J Surg Oncol*. 2007 Sep;33(7):892-7

- (68) Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible?; *Ann Surg.* 2008 Mar;247(3):456-62
- (69) Perini MV, Montagnini AL, Jukemura J, Penteadó S et al. Clinical and pathologic prognostic factors for curative resection for pancreatic cancer; *HPB (Oxford).* 2008;10(5):356-62
- (70) Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor; *BMC Cancer.* 2008 Jan 14;8:5
- (71) Van Roest MH, Gouw AS, Peeters PM et al. Results of pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary adenocarcinoma: perineural growth more important prognostic factor than tumor localization; *Ann Surg.* 2008 Jul;248(1):97-103
- (72) Ueda M, Endo I, Nakashima M, Minami Y et al. Prognostic factors after resection of pancreatic cancer; *World J Surg.* 2009 Jan;33(1):104-10
- (73) Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies; *Ann Surg.* 2006 Jul;244(1):10-5
- (74) Howard TJ, Krug JE, Yu J et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer; *J Gastrointest Surg.* 2006 Dec;10(10):1338-45; discussion 1345-6
- (75) You DD, Lee HG, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic factors and adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma; *J Gastrointest Surg.* 2009 Sep;13(9):1699-706
- (76) Massucco P, Ribero D, Sgotto E, Mellano A et al. Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers; *Ann Surg Oncol.* 2009 Dec;16(12):3323-32

- (77) Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin; *Histopathology*. 2009 Sep;55(3):277-83
- (78) Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study; *Ann Surg Oncol*. 2010 Apr;17(4):981-90
- (79) Fatima J, Schnelldorfer T, Barton J, Wood CM et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival; *Arch Surg*. 2010 Feb;145(2):167-72
- (80) Smith RA, Dajani K, Dodd S, et al. Preoperative resolution of jaundice following biliary stenting predicts more favourable early survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:3138-3146
- (81) Farnell MB, Pearson PK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005 ; 138 : 618-28 ; discussion 28-30
- (82) Michalski CW, Kleef J, Wente MN, Diener MK, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreatico duodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007 ; 94 :265-73
- (83) Thésaurus de cancérologie digestive : <http://www.tncd.org/>

VU

NANCY, le **13 septembre 2011**

Le Président de Thèse

Professeur L. BRESLER

NANCY, le **14 septembre 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3735

NANCY, le 16/09/11

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Un tiers des patients opéré à visée curative d'un adénocarcinome de la tête du pancréas va présenter une récurrence dans l'année suivant la chirurgie (récurrence précoce). Nous avons réalisé une étude dont l'objectif principal est d'identifier les facteurs de risque de récurrence précoce après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome de la tête du pancréas. L'objectif secondaire est l'étude de la survie globale.

Cent soixante six patients ont été inclus. Le taux de récurrence à un an était de 34%. La survie globale à 5 ans était de 29%. Le taux de survie à 5 ans était de 6% chez les patients présentant une récurrence précoce, et de 16% chez les patients présentant une récurrence tardive ($p < 0,0001$).

En analyse univariée, les facteurs de risque de récurrence précoce identifiés sont le taux de bilirubine pré-opératoire ($p < 0,003$), l'engainement péri nerveux ($p < 0,001$), un ratio ganglionnaire (RG) $\geq 0,2$ ($p < 0,0094$). En analyse multivariée, l'engainement péri nerveux ($p < 0,01$), le taux de bilirubine pré opératoire ($p < 0,02$) et le ratio ganglionnaire $\geq 0,2$ ($p = 0,021$) sont des facteurs de risque indépendants de récurrence précoce.

L'engainement péri nerveux, le RG et le taux de bilirubine pré opératoire sont des facteurs indépendants de risque de récurrence précoce. Le taux de survie post opératoire est corrélé à la survenue d'une récurrence précoce. Le drainage biliaire préopératoire n'influe pas sur la survie à long terme et ne doit pas être réalisé en routine.

TITRE EN ANGLAIS

Predictive factors of early recurrence after pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas.

A propos of 166 patients

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

MOTS CLEFS : Duodéno pancréatectomie céphalique- adénocarcinome- récurrence précoce

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
