

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2013

2013 TOU3 1522

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Mathieu DAUDE**

Le 24 Mai 2013

**SUIVI A LONG TERME D'UNE COHORTE DE PATIENTS  
ATTEINTS D'UNE TIPMP LOCALISEE AU CANAL PRINCIPAL OU  
MIXTE OPERES ET NON OPERES**

Directeur de thèse : Mme le Docteur Barbara BOURNET

**JURY**

Président :	Mr Le Professeur J. ESCOURROU
1er assesseur :	Mr Le Professeur L. BUSCAIL
2ème assesseur :	Mr Le Professeur N. CARRERE
3ème assesseur :	Mme Le Docteur B. BOURNET
Suppléant :	Mr Le Professeur JM. PERON
Membre invité :	Mme Le Professeur J. SELVES



**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DABERNAT H.	Bactériologie Virologie
M. DALY-SCHWEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUDAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. SIMON J.	Biophysique
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. VOIGT J.J. (C.E)	Anatomie Pathologique

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PAOLI J.R.	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

**P.U.**

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMII E.K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHABANON G.	Bactériologie Virologie
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREELUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr VIDAL M.  
Professeur Associé en Soins Palliatifs  
Dr MARMET Th.  
Professeur Associé de Médecine du Travail  
Dr NIEZBORALA M.

**A notre Président du Jury,**

**Mr le Professeur Jean ESCOURROU**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Hépatogastro-entérologie

Vous nous faites le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Ce travail est l'occasion de vous exprimer notre immense respect et notre admiration.

Pouvoir bénéficier en tant qu'élève de votre savoir dans la discipline, et particulièrement dans le domaine de l'endoscopie interventionnelle, est un privilège.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Cher Maître, j'espère être digne de la confiance que vous me témoignez.

**Aux Membres du Jury,**

**Mr le Professeur Louis BUSCAIL**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Hépatogastro-entérologie

Vous nous faites l'immense honneur de votre présence pour juger ce travail. En tant qu'expert en pancréatologie, vous m'avez confié ce travail il y a bientôt un an. J'espère que le résultat sera à la hauteur de vos espérances.

C'est un réel plaisir de travailler chaque jour à vos côtés car vous savez, mieux que personne, associer l'excellence clinique et scientifique à la bonne humeur au sein de l'équipe.

Je vous suis également reconnaissant de m'avoir donné l'opportunité de me former à la recherche scientifique dans votre équipe du CRCT. Cela m'a permis de me rendre compte de l'ampleur du travail nécessaire à la mise au point d'innovations médicales.

Je suis fier d'avoir la chance de pouvoir travailler à vos côtés encore pendant deux ans. Ces années me permettront, j'en suis sûr, d'apprendre encore de nombreuses choses dans notre discipline.

Merci pour votre soutien, vos précieux conseils durant mon internat et votre disponibilité sans faille.

**Madame le Docteur Barbara BOURNET**

Praticien Hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Tout d'abord merci pour ton implication dans ce travail de thèse. Sans toi, je n'aurais jamais pu apporter autant de précision et de rigueur scientifique. Je te suis très reconnaissant pour ton aide et ta disponibilité, que tu m'as offertes spontanément.

J'ai également la chance de pouvoir travailler encore deux ans à tes côtés. J'espère pouvoir t'apporter l'aide nécessaire et surtout ne pas te décevoir. Tu m'as déjà beaucoup appris mais je suis sûr qu'il te reste encore beaucoup de choses à m'enseigner.

Ta rigueur et ta ténacité sont un exemple pour tous.

Soit assurée de toute ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Je te remercie d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.

Je tenais à ce que tu sois là pour la fin de mon cursus d'interne car c'est en grande partie grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui. J'ai découvert l'hépatogastro-entérologie initialement à Purpan en tant qu'externe, et depuis je n'ai jamais imaginé faire une autre discipline médicale. Tu sais rendre notre discipline attractive, notamment grâce à ta rigueur quotidienne et ton enthousiasme.

J'ai eu l'honneur de travailler un an à tes côtés. Grâce à toi et à ton équipe, j'ai pu apprécier l'ampleur et l'importance de l'hépatologie. Soit certain que je continuerai à apprendre dans ce domaine si passionnant.

Lors des réunions à Rangueil, j'aurai encore l'occasion d'apprendre à tes côtés dans ton domaine d'expertise que sont les tumeurs hépatiques.

J'espère me montrer digne de la confiance que tu me portes.

**Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie viscérale et digestive

Nous te sommes reconnaissants de nous faire l'honneur de siéger à notre jury de thèse et d'avoir accepté de participer à cette étude.

Je profite de cette thèse pour te témoigner mon admiration et ma gratitude. Tu as toujours su te montrer disponible et arrangeant quand je t'ai sollicité pour des travaux de recherche. Sans toi je n'aurais pas pu mener à bien mon projet de recherche l'année passée.

Ce fut un grand plaisir de travailler à tes côtés pendant l'année que j'ai passé à Purpan. Je regrette de n'avoir jamais eu le temps de te suivre au bloc opératoire pour approfondir mes connaissances en anatomie et en chirurgie digestive.

J'espère que nous aurons encore l'occasion de retravailler ensemble prochainement.

**Madame le Professeur Janick SELVES**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Anatomopathologie

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

En tant que référente en anatomopathologie digestive, je suis fier que vous puissiez siéger à notre jury.

Grâce à vous et au Docteur BREIBACH, j'ai pu m'initier à l'anatomopathologie et nous avons pu appréhender la dimension physiopathologique de ce travail.

C'est une chance pour nous de profiter chaque jour de votre expertise dans notre discipline.

Vous avez su l'année passée vous montrer disponible pour m'aider dans mon projet de recherche au sein du CRCT et je vous en suis très reconnaissant.

Nous aurons encore de nombreuses fois l'occasion de travailler ensemble par la suite. Merci pour votre aide.

**A Audrey,**

*Déjà trois ans de bonheur ensemble sans le moindre nuage à l'horizon,  
Tu m'apportes chaque jour la gaieté et la bonne humeur dont j'ai besoin,  
Et tu sais être aimée aussi bien par moi que par mes proches.  
Tu es ma plus belle rencontre,  
Et je suis sûr que le meilleur reste à venir pour nous deux.  
Tu as tout mon amour et pour toujours...*

### A ma famille

Tout d'abord à **mes parents** qui ont eu la bonne idée de me concevoir et sans qui je ne serais pas là bien sûr. Vous avez su me soutenir pendant ces longues études et m'encourager à essayer d'être toujours meilleur. J'espère que cette soirée de thèse sera un grand moment pour vous deux. Cela permettra, peut être, de vous faire oublier temporairement mes vilains défauts que vous connaissez mieux que personne. Je vous aime très fort.

A **Manue**, ma sœur préférée. En même temps je n'avais pas trop le choix puisque j'en ai qu'une. Malgré ton sale caractère légendaire tu sais être adorable et douce. Je dirais même que tu te bonifies avec le temps. Tu as su trouver **Arnaud**, un excellent beau-frère, et vous êtes les premiers à agrandir la famille avec le petit **Jules** dont j'ai la chance d'être le parrain. Bisou à vous trois.

A **Jacques** et **Annie**, tonton et tatie. Nous avons très peu l'occasion de nous voir vu que désormais vous êtes presque devenus franco-portugais. Néanmoins, c'est toujours un plaisir de prendre de vos nouvelles. Nous attendons toujours avec Sandra que vous organisiez un repas tous ensemble avec mes parents. Vous êtes bientôt tous retraités donc j'espère que vous trouverez le temps pour ça ;).

A ma cousine **Sandra, Juan** et **Léna**. Comme avec tes parents, nous avons très peu l'occasion de se voir. C'est vrai qu'en grandissant nous sommes de plus en plus occupés. Heureusement, nous nous appelons de temps en temps à l'occasion des blessures de ton homme. Vivement un repas de famille pour que je puisse découvrir Léna qui te ressemble comme deux gouttes d'eau.

A **Papi** et **Mamie d'Espis**... Je suis sûr que vous auriez été fiers d'être là pour cette journée. Vous aurez toujours une place dans mon cœur.

A **Papi** et **Mamie** « **des cocottes** », à **Nanou** et **Maryse** et **Jessica**. J'ai toujours passé d'agréables moments à la campagne en votre compagnie. J'ai pu découvrir très jeune les joies de l'agriculture et de la vie paysanne et je vous en remercie. Une pensée pour Papi et Maryse qui ne sont plus là aujourd'hui.

### A ma belle famille

**Max, Rosalia** et **Seb**. Vous êtes d'une gentillesse incroyable. J'espère que l'on pourra vous le rendre ; mais avec tout ce que vous faites pour nous, cela va être dur...

### Aux Amis Moissagais

J'ai l'impression que je m'attaque à la Bible en commençant ce paragraphe tellement vous êtes nombreux et tellement j'ai de conneries à dire pour chacun d'entre vous. C'est parti, je me lance...

A **Jo** alias **Souris**. T'es mon plus vieux pot et je pense qu'on ne séparera jamais, même si tu as essayé de t'enfuir dans les montagnes Vosgiennes sous prétexte du travail. Au final tu as vite fait de revenir à la source dans notre bon vieux pays ! Je ne peux même pas balancer d'anecdotes puisqu'il y en a trop... J'ai l'impression qu'on est né ensemble, ça fait plus de 20 ans qu'on partage tout (sauf les filles ;)). Reste maintenant à trouver ta moitié ; on va y travailler ce soir...

A **Farid** alias **diraf**, la **verdure**, le **crooner**. J'ai passé 6 années assez folles en colloc en ta compagnie. Grâce à toi, je ne suis pas mort de dénutrition pendant ces années d'études. Tu m'as même appris quelques recettes... Tu resteras le sage de jour et le polisson nocturne que l'on connaît tous. Mais en même temps, c'est comme ça qu'on t'aime.

A **Morgan** alias **trappu**, **ze gnome**, **afou**, **la bête**... je m'arrête là. Tous ces surnoms vont très bien avec le personnage « trop bizarre pour vivre et trop rare pour mourir ». 3 ans de colloc surréaliste avec toi. Beaucoup de très bons moments et quelques engueulades pour pimenter tout ça. Je pense que c'est ça aussi l'amitié. Il faut savoir s'embrouiller pour mieux se réconcilier ; un peu comme un couple mais sans faire l'amour. Pour terminer : « Croquette !! ».

A **Benoit H.** alias **beu**, la **croquette** et sa **Lulu**. Le plus prometteur et le plus gros branleur d'entre nous, « un prototype personnel de Dieu ». Heureusement ta malice et ta chance légendaire te sortiront toujours de toutes les situations. On en a déjà eu la preuve. On a fait pas mal de chemin depuis le garage et toutes ces folles soirées à « méditer en groupe ». Reviens vite en France avec ta moitié. C'est sympa de venir vous voir à l'étranger mais l'absence est toujours un peu longue.

A **Antho D.** alias la **braise**. Le Jim Carrey de la bande. On t'échangerait contre rien au monde. Heureusement on t'a découvert assez tard sinon on serait tous devenus barges. Ne change rien en tous cas. Enfin si, trouve un taf. J'ai deux mots à te dire : « pppppppwwwwww », « TITS ».

A **Cédric** alias **violon**, **Cédric chaud puis chauve** et sa **violonnette Hélène**. Merci pour ton enthousiasme à venir profiter de la joie et de la bonne humeur tarbaise. On ne t'aura pas loupé... Mais comme toujours, tu as su prendre tout ça avec philosophie. C'est ça les artistes.

A **Gaël** alias **G** et **Suzy** (que je ne connais pas encore...). Tu es le franc-masaoul de la bande et le meilleur jardinier. D'ailleurs mes parents te remercient encore pour le cyprès que tu as si bien sanctionné. On te croyait mort pendant quelques années mais tu as su renaître de tes cendres ; et c'est bien comme ça. Vivement la crémaillère dans ta nouvelle acquisition.

A **Damien V.** alias **wouf** et **Loïc** alias **la ralat**. C'est très rigolo parce que c'est avec Loïc que j'ai commencé à passer du temps en premier puis c'est toi Dam qui a pris le relai avec le temps et les nombreux voyages de la ralat. Vous êtes très différent pour des jumeaux, mais j'ai passé

de très bons moments avec tous les deux (les festochs, l'Italie...). Et il y en aura encore pleins d'autres.

A **Damien F.** alias **feuille, l'araignée, dja rain** et **Marine**. Le deuxième Jim Carrey ex aequo avec la braise. On se connaît aussi depuis le primaire où j'ai commencé à tripper avec ton frère. Derrière une certaine retenue, je sais que tout comme moi, tu aimes avoir tes amis proches à côtés de toi, et on sera toujours là. Vivement mon annif cet été pour le classique « Blackout » que tu nous mettras à vie je pense...M.E.T.H.O.D MAN

A **Emilien** alias **Pat, jean pate** et **Aurélia**. Le « fond du panier » (pas toi Aurélia bien sûr...). Le plus grand malade que la terre ait porté. Mi-homme mi-animal, plus de cris que de mots. Heureusement on arrive à te suivre avec un peu d'habitude même si c'est parfois difficile de te tirer les vers du nez. Tiens toi prêt pour le basket, i'm back. On va pouvoir envoyer du« wwwoowwww » sous les douches. « Le Jo, le David,... »

A **Paul P.** alias **José José**. Mr caca surprise... L'appel classique du Vendredi soir « allo t'es où ? Je suis sur la route j'arrive avec une quille... » et ça pendant plus d'un an. Merci encore pour tous ces WE. Tu m'as obligé à reprendre le sport plus efficacement.

A **Nicolas D.** alias **del chomeur, l'ado des caminols**. Toi aussi on t'a découvert tardivement. C'est Pat qui t'a intégré au groupe et t'as eu vite fait de prendre tes marques. On ne pouvait qu'adopter le champion de l'IAD...ah oui j'allais oublier « s..e n..s » pour les intimes.

A **Ismaël** alias **isma, Noël**. Le jet setteur de Moissac. Tu dois être le premier et le dernier... et le Mickael Jackson du dance floor. Merci encore pour ces bonnes Knacki dont tu nous as fait don pendant notre année de colloc au Busca.

A **Pierre D.** alias **bundy**. Colloc pendant 1 an quand même. J'ai même eu le droit d'être ton infirmière personnelle. Toi aussi t'as bien voyagé ces derniers temps et t'as eu bien raison. Mais comme les autres t'as su revenir à la source.

A **Arnaud** alias **le no** et **Julia**. C'est cool de t'avoir retrouvé à Toulouse après ces années d'égarement. Félicitation encore pour votre mariage. Maintenant à quand le baby... ah ah.

A **Cécile T.** alias **Johnny** et **Nico**. Tu remarqueras que tu es la première citée de sexe féminin. Je t'avoue que je m'attendais à un coup de poignard de ta part si j'avais fait différemment. Au bout de tant d'années je crois que j'arriverai toujours à t'énerver en moins de 30 secondes. Et oui Nico, ça se travaille... Sache que je prendrai toujours beaucoup de plaisir à le faire ; après tant de choses partagées et d'entraide.

A **Christelle V.** alias **kéké**. Contre toutes attentes, un homme a trouvé le moyen de te supporter au quotidien. Comme ta voisine du dessus tu as toi aussi un caractère bien particulier. Ca doit être l'air du Sarlac... mais ça doit être cela aussi qui vous rend attachantes.

A **Anne** alias **argne** et **Simon** alias **tchitcho**. On ne vous voit pas assez les grous ! Je pense que vous êtes pas mal occupés avec votre nouvelle maison mais sachez que l'inauguration devra être à la hauteur de vos absences. J'attends aussi ma semaine de vacances à Tallet chez les culs-nus. Je crois que pas mal de monde aimerait y retourner, surtout Gaël qui se porte garant pour Beu et William...

A **Marielle** alias **Marilou** et **Jo**. La bonne humeur venue de Saint Nicolas. D'ailleurs je n'aurais pas du te mettre avec les moissagais... Heureusement tu as eu la chance d'atterrir dans cette belle ville ;) . J'espère que ce soir tu chanteras le reggae. Bisou de Matos.

A **Elodie F.** alias **la blonde** et **Damien** alias **béru, biroute**. Les exilés de Figeac. J'attends toujours l'invitation pour voir votre maison et les jumeaux. Vous êtes les plus précoces du groupe dans pas mal de domaine. Vous nous avez mis un coup de vieux. On verra ce soir si vous tenez encore la route...

A **Emilie G.** alias **milie milie**. Six ans à Bordeaux... Il était temps que tu reviennes sinon tu aurais fini avec un foulard autour du cou... ouf ! Ne t'inquiètes pas tu seras bientôt bien installée dans la région toulousaine ; aussi bien que tu l'étais à Bordeaux avec ta petite star.

**Aux autres moissagais**, Thomas B, Nico S, Arnaud L, Laurent R, le Nial, Charles, Nico Gonz, William, Ben Rosé, Thomas le Will, Paul gitous, Philippes portos, Yann, Vinz, **Adrien er doctor** (gros merci pour les corrections !), Chloé, Virginie P. et Julianna, Mélanie, Aziz, Tom B, l'agneau de dieu, Foued M, Momo Haadim, Benoit B, Aude, Emilie la beule, Marinna, Emilie F., Lucie, Magalie, Emilie la tox, Goon et Ben L, Alix, Lola, Emilie Fardet, Yasmina et Chacha.

**Aux amis du Basket**, Ricky (Candy et « la surprise »), Mouss, Hamise, Foued Z, Fabrice, Lucas et Guillaume S, Julien le dirt.

### Aux Amis Toulousains, et à distance

On va commencer par ceux de la fac, c'est quand même là que j'ai passé le plus de temps...

A **Clément et Thomas D.** alias **clém** et **sa jumelle**. T'es une de mes premières rencontres à la fac et on s'est pas trompé je pense. J'avais l'impression d'avoir rencontré mon double, mais en pire. Comme quoi s'appeler Daudé et Delmas pour se retrouver à côté en TD, ça a du bon. J'ai mis six années à faire mieux que toi mais j'ai fini par y arriver ;). Tu sais que je te chambrerai à vie avec ça ; c'est trop bon. On aura réussi à mélanger vauriens et moissagais et voilà le résultat... Vu qu'on se suit toujours, on aura plus de deux ans ensemble sur la colline, c'est parfait. Plein de bonnes choses à vous deux pour le futur proche...

A **Benoît A.** et **Emeline S.** alias **Prim** et **Meumeu**. Les légendes de l'amphi de P1... enfin les ancêtres ;). Vous êtes arrivés après Clem mais on n'a pas mis très longtemps à se rejoindre non plus. Il a suffi deux ou trois soirées pour comprendre comment aller se passer les 6 prochaines années. Beaucoup de bons souvenirs, Puyvalador et le Crit entre autres. Maintenant il y a **Gaëlle** en plus mais l'ambiance est toujours la même. On a vu ça lors de la dernière session puypuy. Promis l'hiver prochain on vient vous voir à Grenoble ;).

A **Julien A.** alias **Jules**. Toi t'as réussi la plus belle entrée en amitié. Première soirée où tu viens pieuter chez moi et tu pourris les draps... parfait ! Tu fais partie de nos plus fréquents visiteurs du Busca et pas des moindres. T'as eu droit à tous les matchs de « Champions League » et aux autres soirées. T'as même ta chambre à Moissac chez mes parents avec quelques belles photos. Si t'es sage on viendra te voir à Niort.

A **Etienne C.** alias **L'Ogre** et **sa femme Marie**. Le coach mental. Le bourrin qu'il me fallait pour finir cet externat. On agit comme on l'a dit et on réfléchira après. Quelques fous rires mémorables en stage et ailleurs, une session d'initiation mémorable en Aveyron avec la découverte des animaux : **JB, Sabat, Alex** entre autres. Tu nous as fait la surprise en te mariant le premier mais c'était magnifique et on s'est bien marré, comme d'hab.

Aux mecs mythiques de la promo : **Anthony B, Dave le sauvageon (Myriam et la surprise), Xavier le sauvageon, Katsuki, Guigui, Vinz Lopez, Jean P, Paul Louis le Belge, Laurent S, Franck A, Raph B, Jean Philippe, Loci.**

Aux filles mythiques de la promo : **Alex Weckel, Marion, Alex Loupiac alias la Police et ses sœurs, Soso, Babé, Aurélie Fer, Aurélie S, Céline M, Caro F.**

**Aux autres Amis Toulousains : Quentin et Mag, Benji, Nazim le pyromane, Julio, Papa Jo et Clong, Lunardi, Paulo Martoni, Matthieu Cailleja et Tonio, Simon le phoque, Igor, Ludo Lombroso et Yohan, David le gratteux, Pauline Poupette et Emy Gardères, Jeffrey et Pauline, Thomas C, Van, Guigui et Thomas, Etienne B, Romain B, Louis David, Louis D, Soppel, Gros Manu, Géraud, Pierre V, Le Tat, Boris, Pica et Benoit M, Romain Jeune Geek, Marie-Amélie et Marie, Porki, gros Simon cardio, Simon Toro, Emilie B., Jean Pinçon, Louis David, Thomas V., Jérémie B, Pascoul, Paul et Renaud.**

### **A mes Co-Internes**

A **Matthieu Guivarc'h** alias **the real fistouille, le breakeur** et sa moitié **Marie**. Mon homonyme mais pas que... On a du mettre une demi seconde en soirée pour comprendre qu'on avait des points communs. Depuis on fait des virées en amoureux à Paris. C'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi, même si on perd des points de vie. Je crois qu'on est tous d'accord pour dire que le stage passé ensemble était magique. On peut toujours travailler ensemble plus tard si t'es chaud... « J'ai dit Bonjour » « Zohan »

A **Pierre B**, alias **El Pinou** et **Marion**. Je ne me laisserai jamais de tes ignobles imitations de moi. Un jour je t'expliquerai comment on fait la voix grave... En mémoire aux beaux transferts que je te faisais : « tiens je te la passe ». Bon courage pour la suite.

A **Nico S**, alias **the real bleu** et **sa compagne mystère**. T'as été mon premier compagnon de chambrée avant que tu ne sois trop vieux. Merci encore pour ton réveil à Biarritz le samedi matin, ils nous attendent encore ;) . J'ai commencé avec toi dans la joie et la bonne humeur, ta principale caractéristique. Courage aussi pour la suite.

A **Maeva** alias **la Blonda** et **Olivier** (et **la surprise**). Pot de promo purpanaise puis co-interne, on ne se lâche pas. Dédicace à toutes ces belles soirées passées ensemble. Félicitation pour les prochaines échéances (baby, mariage). Je te souhaite plein de bonheur.

A **Julie C**, **Nordine** et **Eliam**. Ma future co-chef ! Ne change rien. J'aime t'entendre râler et dire que t'es trop nulle, c'est toujours très drôle. On a deux ans à passer ensemble donc je ne te chambre pas trop sinon tu ne tiendras jamais.

A **Elodie F-O**, **François** (et **la surprise**). La seule qui combat avec moi dans le concours du plus bel accent. « putain », « con », « j'ai les boules », je crois que j'ai tout résumé ;) . Bravo pour avoir tenue le coup pendant ce semestre entourée d'homme ! Ta présence apportait la touche de féminité qu'il nous manquait.

A **Camille H**, **David** et **Jeanne**. Ma copine de promo avec qui l'aventure a commencé. Au final c'est le seul semestre que l'on aura fait ensemble. Tu t'es pervertie dans l'oncologie... Félicitation à tous les trois et je te souhaite plein de bonnes choses à Grenoble.

A **Sophie F** et **Laura B**. Au final on s'est côtoyé plus en soirée, par mail ou au téléphone qu'au travail. En tout cas c'est toujours un plaisir de partager avec vous. Vous êtes sympas et accessibles, que demander de plus...

A **Adrian**, **Jérémie**, **Nadim**, **Hélène**, et **Julie**. Une belle promo où la parité a été respectée. Je crois que ce sera la dernière fois, on va se faire manger tout cru par les femmes... Encore une fois, pas de semestre passé ensemble mais beaucoup de bons moments partagés. Courage à toi Adrian pour ton statut de responsable des internes, je te laisse le flambeau entre moissagais !

A **Virginie** alias **Minou**, **Marion**, **Alice** et **Cécile**. La promo des spice girls. Le début de la fin des hommes en gastro-entérologie. Je vous ai entrevu pendant mon année de M2 et toujours avec plaisir. J'espère vous revoir sur la colline pour la suite de votre internat.

A **Julie**, **Cyrielle**, **Pauline**, **Marie** et **Florence**. Bienvenue et à très vite !

### Aux Ch'Tarbais 2013

Gardez rien, EPIC, boulard énorme, Allleeezzzz, Shoooootttttt, ah oui eh...

Merci pour ce seul semestre passé en périph. C'était fatigant mais inoubliable.

Dédicace d'abord aux collocs : **Ugly Rodger** le dangereux voisin de chambre, **Max la fistouille** (et oui il y en a plein) promis je te laisserai prendre une revanche au squash, **Thomas Fantomas** (appelle moi si un jour tu t'en prends une...), **Baptiste et Mag** les petits amoureux. On s'est retrouvé ensemble par hasard mais comme souvent le hasard fait bien les choses, c'était parfait ! Et les autres : **King Marcus, Max F, les aveyronnais Lilian et Benoit, Loïc le prez, Majdi, Olivier, Jérémie, Francis et François, Félix, Louise, Flora, Alexiane, Anaïs, Jessica, Jeanne, Lucie, Claire, Elise, Aurélia.**

### A ceux qui m'ont formé

Les CCA : **Hélène P, Karim A** (« salut ! »), **Delphine, Audrey A et Audrey H, Aldine, Pierre Andrau, Estelle, Manu Dupuis, Adeline.** Merci pour vos bons conseils, votre soutien, les raclés au babyfoot.

Les Purpanais : **Karl, Christophe, Sophie, Marie-Angèle** (« laisse faire », tu verras ça marche !), **Camille C, Mr le doyen Vinel.** Merci pour votre enseignement en Hépatologie, j'espère qu'un an me suffira pour la suite. J'en aurais bien pris un peu plus.

**Mr Moreau**, notre maître MICI à tous. Merci pour votre enseignement et votre aide au quotidien.

**Rosine Guimbaud**, notre maître en oncologie. Merci pour ta gentillesse et ton implication.

Les Tarbais : **Kamran, Hélène D, Leïla, Pierre A** (t'es encore là) et le **maître André** « c'est grave Docteur ? » « arrête les rayons c'est Fukushima ici » « ah, il a oublié de respirer ? ». Merci pour votre accueil et votre bonne humeur.

La Radio Ranguel : **Pr Meyrignac, Nico, Louise, Omar Iascar, Laurie, Zoé.** Et les chefs : **Philippe, Mr Rousseau, Pierre, Mosko, Marie Agnès, Séverine, Micha.**

Les Néphros : **Grégoire, Arnaud, Nassim, Laure, Joelle et JC, Olivier et David, Marie-B et Laurence.**

Le CRCT : **Pierre Cordelier, Marlène, Jérôme, Yannick, Naïma.**

### Aux équipes du travail

Purpan : **Amandine, Laureen, Guislaine, Sophie, Claire, Gisèle, Marie-Jo, Claude, Christelle, Maïté, Corinne.**

Ranguel : **Colette** (ma chérie), **Patrick** le chef, **Sidoni, Caroline, Cécile, Aurélie, Julie, Claire, Sylvie, Betty, Steph, Ricou, la Reinette, Pat,** nos secrétaires adorées.

<b>PLAN</b>	<b>Page</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	17
<b>A. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>I. HISTORIQUE</b> .....	20
<b>II. GENERALITES</b> .....	20
<b>III. PRESENTATION CLINIQUE</b> .....	21
<b>IV. CLASSIFICATION ANATOMIQUE</b> .....	22
<b>V. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE</b> .....	24
<b>a. DEFINITION</b> .....	25
<b>b. CLASSIFICATION OMS</b> .....	25
<b>c. HISTOPATHOLOGIE</b> .....	26
<b>VI. RISQUE DE DEGENERESCENCE ET CRITERES PREDICTIFS DE MALIGNITE</b> .	28
<b>VII. APPORTS DE L'IMAGERIE</b> .....	30
<b>a. ECHOGRAPHIE TRANSPARIETALE</b> .....	30
<b>b. TOMODENSITOMETRIE (TDM)</b> .....	31
<b>c. CHOLANGIOPANCREATOGRAPHIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (CPRM)</b> .....	32
<b>d. ECHOENDOSCOPIE (EUS) ET CYTOPONCTION</b> .....	34
<b>e. NOUVELLES APPROCHES EN  IMAGERIE</b> .....	20
<b>f. CHOLANGIO-PANCREATOGRAPHIE RETROGRADE PAR VOIE  ENDOSCOPIQUE  (CPRE)</b> .....	22
<b>VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b> .....	39
<b>a. FORMES LOCALISEES AU CANAL PRINCIPAL ET FORMES MIXTES</b> .....	40
<b>b. FORMES LOCALISEES AUX CANAUX SECONDAIRES</b> .....	40
<b>IX. METHODES DE SUIVI</b> .....	42
<b>a. SUIVI DE TIPMP NON RESEQUEES DES CANAUX SECONDAIRES</b> .....	42
<b>b. SUIVI DE TIPMP RESEQUEES</b> .....	43
<b>X. PROBLEMATIQUE</b> .....	44
<b>ANNEXE</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	
<b>B. ETUDE</b>	
<b>CLINIQUE</b> .....	36
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	

**TIPMP** : Tumeur Intracanalaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**MUCs** : Glycoprotéines de la famille des mucines

**TDM** : Tomodensitométrie

**CPRM** : Cholangiographie par Résonance Magnétique

**EUS** : Echoendoscopie ultrasonore

**CPRE** : Cholangiographie rétrograde par voie endoscopique

**ACE** : Antigène Carcino-Embryonnaire

**Ca19-9** : Carbohydre Antigen 19-9

**KRAS**: Kristen Ras

**GNAS** : GNAS complex locus

**FDG-PET** : Tomographie par émission de positons marqués au fluor 18

## **A. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

## **I. HISTORIQUE**

La tumeur papillaire mucineuse du pancréas ou TIPMP a été décrite pour la première fois en 1982 par Ohhashi [1] sous la forme d'un moule de mucus dans le système canalaire pancréatique associé à une béance de la papille et à une prolifération endocanalaire. En 1986, l'équipe japonaise de Itai et al [2], décrit cette lésion comme une dilatation kystique d'un canal pancréatique bordée par un épithélium mucipare. Cette affection a reçu par la suite de nombreuses dénominations telle que « ductectatic mucinous cystadenoma » ou encore « ectasie canalaire mucineuse du pancréas », avant que l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 1996 [3] ne propose le terme de « intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas » traduit en français par « Tumeur Intracanalair Papillaire et Mucineuse du Pancréas » (TIPMP).

## **II. GENERALITES**

Parmi les lésions kystiques pancréatiques, qui sont majoritairement des pseudo-kystes dans 80 à 90% des cas, 10 à 20 % sont des lésions kystiques vraies, bordées par un épithélium propre. Les TIPMP font partie des tumeurs kystiques épithéliales selon la classification des lésions kystiques pancréatiques de Kosmahl de 2004 [4] (Figure 1 Annexe). Ces lésions sont de plus en plus fréquemment observées, à la faveur des progrès et de la multiplicité des examens d'imagerie ainsi qu'une meilleure caractérisation de cette entité. Elles représentent désormais 25% des tumeurs kystiques pancréatiques diagnostiquées et 20% des tumeurs pancréatiques réséquées [5]. Concernant la physiopathologie, on observe une prolifération unistratifiée de l'épithélium canalaire comportant des cellules mucipares. Le mucus sécrété est à l'origine d'une dilatation et éventuellement d'une obstruction canalaire en raison de phénomènes de concrétion [6]. Du fait de l'obstruction, une dilatation canalaire passive ou des lésions de pancréatite chronique peuvent se développer. Ces lésions se présentent sous la forme d'une fibrose diffuse associée à une infiltration lymphoplasmocytaire.

L'incidence des TIPMP dans la population générale est mal définie car dans la plupart des cas elles sont asymptomatiques. L'incidence de cette pathologie augmenterait avec l'âge [7] et serait plus élevée au sein de la population asiatique [8]. Concernant l'étiologie, il n'est pas mis en évidence de facteur environnemental spécifique. Dans une série japonaise de Fukushima et al, la plupart des patients atteints d'une TIPMP étaient des consommateurs de tabac [9]. Ces lésions ont été décrites dans des contextes génétiques de syndrome de Peutz-Jeghers et de polypose adénomateuse familiale, ainsi que chez des patients ayant des antécédents familiaux de carcinome pancréatique.

Au cours de cette introduction, nous étudierons la présentation clinique des patients porteurs d'une TIPMP ainsi que les différents types de classification qui ont été proposés dans la littérature et qui ont évolués avec l'amélioration des connaissances sur cette pathologie. A partir de ces classifications, nous définirons le risque de dégénérescence des TIPMP en fonction du type d'atteinte, ainsi que les critères évocateurs de malignité.

Nous aborderons les différentes techniques d'imagerie disponibles pour établir le diagnostic et assurer le suivi morphologique.

Enfin, nous évoquerons la prise en charge thérapeutique de ces lésions et préciserons la problématique de leur surveillance du fait de l'absence de critère validé de malignité dans les atteintes du canal pancréatique principal.

L'objectif est d'essayer de répondre aux questions suivantes :

- Faut-il opérer systématiquement toutes les TIPMP du canal principal ou mixtes ?
- Peut-on se permettre une surveillance pour certains patients ?
- Si oui, par quels examens et à quel rythme ?

### **III. EPIDEMIOLOGIE ET PRESENTATION CLINIQUE**

Les TIPMP peuvent être mises en évidence à tout âge avec un écart type allant de 30-94 ans ; cependant, elles sont significativement plus fréquentes au-delà de 65 ans avec un âge moyen au diagnostic de 66 ans [10-12].

L'âge moyen de patients porteurs d'une TIPMP sans carcinome invasif est de 3 à 5 ans plus jeune que l'âge moyen de patients atteints d'une TIPMP associée à un carcinome invasif, ce qui suggère que la progression entre une maladie curable et un carcinome avancé a lieu sur un intervalle de plusieurs années [13, 14]. Le sex ratio est de deux hommes pour une femme [15].

Les symptômes cliniques rapportés par ordre de fréquence sont des douleurs épigastriques (56%), le diabète (39%), la perte de poids (32%), l'ictère (18%), et la découverte d'une pancréatite chronique (9%) [16]. Plusieurs cas sont diagnostiqués de façon fortuite lors de l'évaluation d'une autre pathologie (22%) [7, 17]. Ce mode de découverte des TIPMP est en constante augmentation compte tenu de la multiplication des examens complémentaires. L'incidence de néoplasies synchrones et métachrones est élevée, estimée à 20% [18-20]. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de relation entre les types anatomiques ou histologiques de la TIPMP et l'existence de pathologies tumorales extra-pancréatiques [21]. Le taux sérique des marqueurs tumoraux ACE et CA 19-9 n'ont généralement pas de valeur diagnostique mais ces derniers sont souvent élevés chez les patients porteurs d'une TIPMP avec des signes anatomopathologiques de carcinome invasif [22, 23].

#### **IV. CLASSIFICATION ANATOMIQUE**

En 1992, une première classification macroscopique et radiologique en fonction de l'atteinte canalaire a été établie par Furukawa et al [11] (Figure 2, Annexe). Cette classification décrit 4 types de TIPMP :

- Type I : dilatation uniforme du canal principal
- Type II : dilatation segmentaire du canal principal
- Type III : dilatation pseudo-kystique des canaux secondaires
- Type IV : canaux secondaires dilatés

En 1997, cette classification est simplifiée par Kuroda et al [24] (Figure 2, Annexe). Trois formes sont décrites selon la morphologie des canaux pancréatiques et la localisation de la prolifération papillaire :

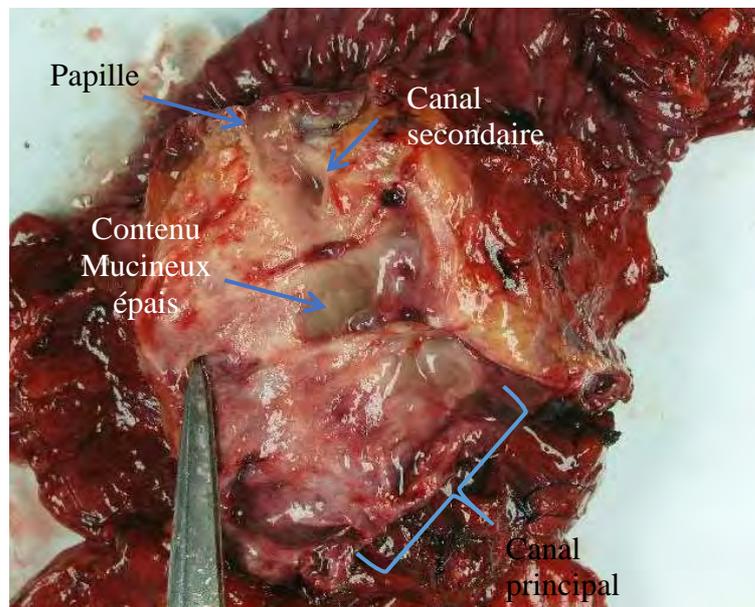
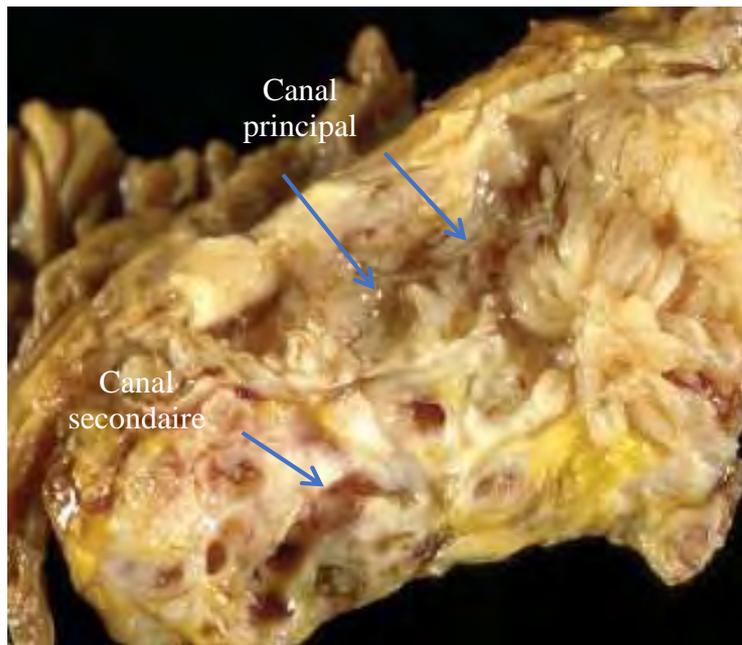
- La forme localisée au canal principal ou « main duct type » où seul le canal de Wirsung est dilaté, la prolifération épithéliale est localisée uniquement dans le canal principal ;

- La forme localisée aux canaux secondaires ou « branch duct type » où la dilatation des canaux secondaires est isolée, la prolifération épithéliale n'intéresse pas le canal principal ;
- La forme mixte dans laquelle la prolifération concerne à la fois le canal principal et les canaux secondaires.

Cependant, il est important de noter qu'après analyse histologique, ces descriptions uniquement radiologiques ne sont pas toujours vérifiées. En effet, de nombreuses TIPMP considérées comme localisées aux canaux secondaires comportent sur les pièces opératoires une atteinte du canal principal, ou inversement [25]. Le mucus sécrété peut être responsable de phénomènes obstructifs provoquant une dilatation canalaire s'étendant au-delà des sites de prolifération épithéliale. A l'inverse, des lésions épithéliales peuvent s'observer dans des zones canalaire non dilatées. Par ailleurs, des études mettent en évidence l'existence de lésions discontinues au sein du canal de Wirsung ou « skip lesions », d'où la problématique de l'évaluation des marges d'exérèse en cas de prise en charge chirurgicale [26].

La TIPMP se situe préférentiellement au niveau de la tête du pancréas (60% des cas) et plus précisément au niveau du processus uncinatus. L'atteinte du corps ou de la queue du pancréas concerne 30% des cas. L'atteinte peut être diffuse dans environ 10% des cas [27-30].

En 2006, la conférence de consensus internationale avait introduit un concept plus modéré de « predominantly branch duct type » versus « predominantly main duct type », ou de « branch limited » versus « beyond the branch ». Cependant, cette approche n'est pas retenue dans le consensus de 2012 où l'on conserve une classification en trois types : « main duct IPMN » (MD-IPMN), « branch duct IPMN » (BD-IPMN), et « mixed type » [31].



## **TIPMP mixtes avec atteinte du canal principal et des canaux secondaires (photographies macroscopiques)**

### **V. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE**

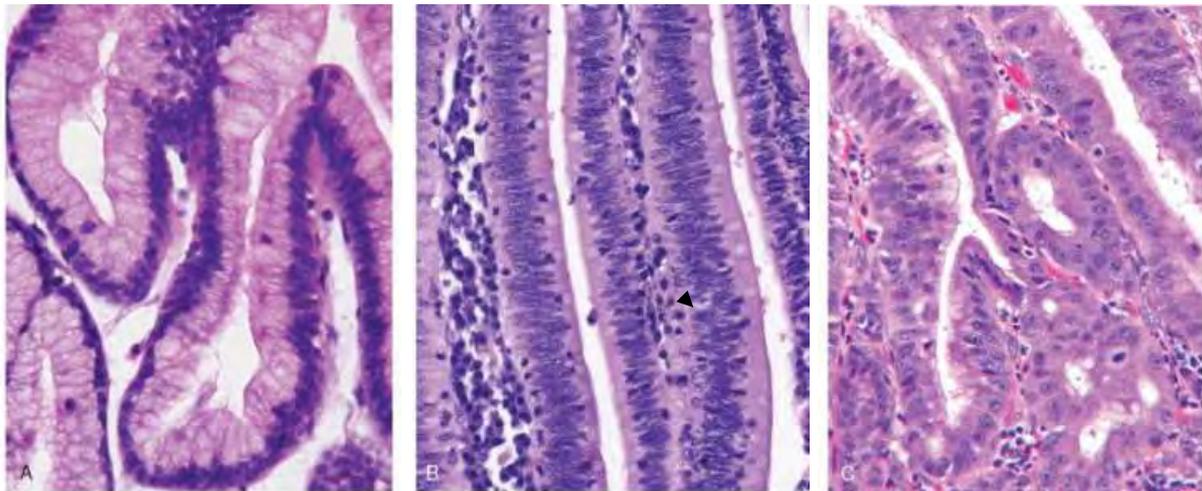
### a. DEFINITION

Les TIPMP se définissent comme une néoplasie épithéliale intracanaulaire macroscopiquement visible (typiquement > 1.0 cm) avec des cellules productrices de mucus, au sein du canal pancréatique principal ou de ses branches. L'épithélium est généralement de type papillaire. Les degrés de sécrétion de mucine, de dilatation canalaire, et de dysplasie sont variables.

### b. CLASSIFICATION OMS

Les TIPMP non dégénérées sont classées en trois catégories basées sur l'importance de l'atypie cyto-architecturale. La présence d'une composante invasive entraîne la désignation de « TIPMP associée à un carcinome invasif ». Ainsi, la classification histologique de l'OMS pour l'ensemble des TIPMP distingue [32] :

- Les TIPMP avec dysplasie de bas grade
- Les TIPMP avec dysplasie de grade intermédiaire
- Les TIPMP avec dysplasie de haut grade
- Les TIPMP associées à un carcinome invasif



**Dysplasie bas grade**

**Dysplasie grade intermédiaire**

**Dysplasie haut grade**

Les différents stades évolutifs peuvent se retrouver au sein d'une même lésion. Les séries récentes se caractérisent par une plus grande proportion de formes bénignes, probablement en rapport avec l'amélioration de la sensibilité des techniques d'imagerie dans la détection des lésions kystiques pancréatiques de petites tailles.

La mucosécrétion est confirmée par des colorations spécifiques. Le PAS (Periodic Acid Schiff) met en évidence les mucines et le glycogène. Il est couramment associé à la diastase (PAS

diastase) qui digère le glycogène mais laisse persister la coloration rosée des mucines. Le bleu alcian est souvent utilisé en complément car il révèle les mucines acides.

Concernant le parenchyme adjacent à la prolifération tumorale, des lésions de pancréatite chronique obstructive peuvent être observées. Il s'agit de lésions diffuses, uniformes, d'intensité identique d'un lobule à l'autre. Elles comportent de la fibrose péri et intra lobulaire et une infiltration lymphoplasmocytaire du tissu conjonctif. Cette pancréatite obstructive d'amont sera à différencier de la pancréatite chronique calcifiante.

### **c. HISTOPATHOLOGIE**

Les TIPMP sont caractérisées par une prolifération intracanalair de cellules productrices de mucus. Elles se différencient des cystadénomes mucineux par l'absence de stroma péricanalair hypercellulaire de « type ovarien ». Sur le plan architectural, l'épithélium des TIPMP peut être plan ou former des papilles de taille variable ; allant d'un aspect microscopique à une projection en doigt de gant de plusieurs centimètres macroscopiquement visible. Cet aspect papillaire peut être simple, de type vilieux, ou complexe avec de nombreuses ramifications. La lésion peut être focale, multifocale (dans plus de 40% des cas [33]), ou diffuse. Souvent les TIPMP s'étendent microscopiquement au-delà du syndrome de masse macroscopiquement visible. L'épithélium néoplasique peut présenter de multiples différenciations [34-36]. En fonction de l'architecture tissulaire et de la différenciation cellulaire, les TIPMP peuvent être sous classées en quatre types :

- Le type gastrique est caractérisé par sa présence de façon prédominante dans les TIPMP des canaux secondaires. L'épithélium est composé de grandes cellules à colonnes avec un noyau orienté vers la membrane basale et un cytoplasme abondant et mucineux. Généralement, les TIPMP de type gastrique révèlent une dysplasie de bas grade ou de grade intermédiaire. Cependant, en cas de transformation maligne chez ces patients, il s'agit le plus souvent d'un type canalaire se comportant comme un adénocarcinome pancréatique classique [36, 37].
- Le type intestinal est caractérisé par sa présence de façon prédominante dans les TIPMP du canal principal. Il existe des papilles de grandes tailles bordées par des cellules à colonnes avec un cytoplasme basophile et une quantité variable de mucus au pôle apical. Les cellules épithéliales des TIPMP de type intestinal ont le plus souvent une dysplasie de grade intermédiaire ou de haut grade. Elles peuvent néanmoins présenter un carcinome invasif, typiquement de type colloïde avec un comportement relativement indolent [34].

- Le type pancréato-biliaire est moins fréquent que les autres types et est moins bien caractérisé. Il implique typiquement les TIPMP du canal principal et forme de fines papilles ramifiées avec de la dysplasie de haut grade. Les cellules néoplasiques sont de forme cuboïdale, avec un noyau arrondi et hyperchromatique, un nucléole proéminent et un cytoplasme amphophile modéré.
- Le type oncocytaire présente des papilles complexes et ramifiées. Les papilles sont bordées par deux à cinq couches de cellules cuboïdales avec un abondant cytoplasme éosinophile granuleux. Le noyau comporte typiquement un nucléole unique, excentré, proéminent. La plupart des TIPMP de type oncocytaire ont suffisamment d'atypies cytoarchitecturales pour être classées en dysplasie de haut grade.

Plusieurs types de différenciations peuvent être mis en évidence dans une même TIPMP. En particulier l'épithélium de type gastrique peut être observé dans les régions faiblement papillaires de toutes les TIPMP [34]. De nombreux auteurs pensent également que le type pancréato-biliaire correspond à une transformation de haut grade du type gastrique [35].

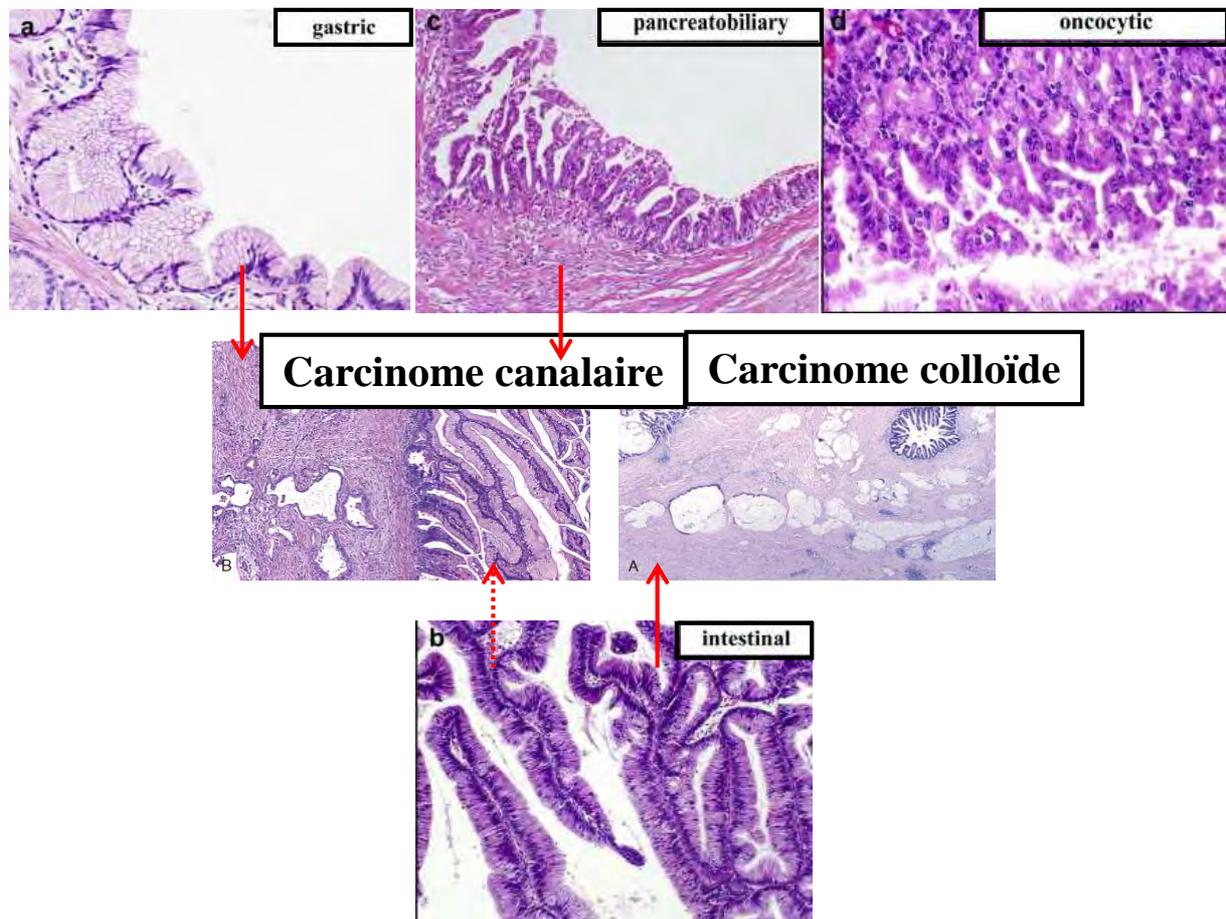
L'expression de glycoprotéines de la famille des mucines (MUCs) est utilisée pour distinguer les sous-types morphologiques (Tableau 1).

Type histopathologique		MUC 1	MUC 2	MUC 5AC	MUC 6	CDX 2
TIPMP	intestinal	-	++	++	-	++
	pancréatobiliaire	++	-	++	+	-
	gastrique	-	-	++	-	-
	oncocytaire	+	-	+	++	-

**Tableau 1 :** Immunomarquage différentiel des sous-types histologiques de TIPMP.

De nos jours, il est clairement établi que le type de carcinome invasif, colloïde versus canalaire, a un impact pronostique majeur et doit donc faire partie de la caractérisation d'une TIPMP [38-40]. Les carcinomes colloïdes sont caractérisés par une différenciation de type intestinale, mise en évidence par une expression diffuse et spécifique de MUC2 et CDX2, et ont un meilleur pronostic que les carcinomes canaux [34] qui sont associés aux types pancréato-biliaire, gastrique et intestinal. Il nous est possible de concevoir que ces différences histologiques

pourraient conduire à la prescription de protocoles de chimiothérapie adjuvante adaptés ; même si cette pratique n'a pas encore été évaluée.



**Figure 3 :** Sous-types histologiques des TIPMP et leurs voies de progression carcinomateuse préférentielles.

## VI. RISQUE DE DEGENERESCENCE ET CRITERES PREDICTIFS DE MALIGNITE

Actuellement, il est recommandé une prise en charge chirurgicale pour les TIPMP du canal principal ou mixtes avec un diamètre du canal de Wirsung  $\geq 10$  mm du fait du risque significatif de dysplasie de haut grade ou de carcinome invasif [25, 41, 42]. Selon les séries publiées de plus de 50 patients, la fréquence moyenne de malignité est de 61.6% (intervalle, 36-100%) et la fréquence moyenne de TIPMP associée à un carcinome invasif est de 43.1% (intervalle, 11-81%) [42-47]. Les TIPMP associées à un carcinome présentent un taux de survie à 5 ans de 31

à 54% [13, 14, 48]. A ce jour, aucun facteur prédictif de malignité dans les atteintes du canal principal, que ce soit le degré de dilatation du canal pancréatique principal, la présence de symptômes ou de nodules muraux, n'a été retenu dans la conférence de consensus de 2012 [13, 42, 46].

Les TIPMP des canaux secondaires sont moins fréquemment associées à de la dysplasie de haut grade ou à un carcinome invasif [33, 41, 49]. La fréquence moyenne de malignité au sein des TIPMP des canaux secondaires opérées est de 25.5% (intervalle, 6.3-46.5%), et la fréquence moyenne de carcinome invasif est de 17.7% (intervalle, 1.4-36.7%). Bien que la prise en charge chirurgicale doive être prise en considération, ces lésions apparaissent généralement chez des sujets âgés, avec une incidence de transformation carcinomateuse annuelle seulement de 2-3% [50, 51]. Les facteurs de risque de dégénérescence identifiés dans les TIPMP des canaux secondaires sont présentés dans la conférence de consensus de 2012 avec des critères à « haut risque » et/ou « inquiétants » (Tableau 2).

Le principal facteur prédictif de survie chez les patients atteints de TIPMP pris en charge chirurgicalement est la présence ou non d'un carcinome invasif sur la pièce de résection. Les patients opérés ont un taux de survie de 90 à 95 % s'il est retrouvé sur la pièce opératoire une TIPMP sans signe de dégénérescence [14, 52].

Il est important de noter que les patients atteints d'une TIPMP non dégénérée traités par pancréatectomie totale ont un taux de survie proche de 100%. Dans le cadre des lésions multifocales il faut savoir que la prise en charge chirurgicale concernera uniquement la lésion suspecte, en revanche il est recommandé de poursuivre la surveillance car l'équipe de Miller et al a démontré une augmentation du risque de TIPMP dégénérées par la suite [17]. Il faut garder à l'esprit qu'un adénocarcinome pancréatique invasif que l'on pourrait qualifier de « classique » peut se développer dans une partie du pancréas située à distance de la TIPMP traitée [53].

Le pronostic des TIPMP associées à un carcinome invasif est significativement plus péjoratif que celui des TIPMP non dégénérées avec un taux de survie à 5 ans évalué entre 27 et 60% ; celui-ci dépendra notamment de l'extension et du type histologique. Malgré cela le pronostic est tout de même supérieur à l'adénocarcinome « classique » [13, 52, 54, 55].

<b>Lésions à « haut risque » de malignité</b>	- Ictère compressif secondaire à une lésion céphalique pancréatique,
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Composante tissulaire au sein des canaux pancréatiques<sup>1</sup>,</li> <li>- Taille du canal pancréatique principal <math>\geq 10</math> mm.</li> </ul>
<b>Lésions « inquiétantes ou suspectes » de malignité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancréatite aiguë,</li> <li>- Taille d'un canal secondaire <math>\geq 3</math> cm,</li> <li>- Epaissement canalaire,</li> <li>- Taille du canal pancréatique principal 5-9 mm,</li> <li>- Nodule mural<sup>2</sup> [56],</li> <li>- Changement brutal de calibre du canal pancréatique principal avec atrophie pancréatique distale.</li> </ul>

**Tableau 2 :** Critères à « haut risque » ou « suspects » de malignité définis dans la conférence de consensus internationale de 2012.

## VII. APPORTS DE L'IMAGERIE

La réalisation d'un examen d'imagerie a plusieurs objectifs :

- Evoquer le diagnostic de TIPMP en éliminant les autres étiologies de lésions kystiques pancréatiques [4].
- Préciser la topographie exacte des lésions.
- Déceler une éventuelle dégénérescence carcinomateuse.

Nous disposons de différentes techniques d'imagerie afin de caractériser la lésion kystique pancréatique.

### a. ECHOGRAPHIE TRANSPARIETALE

Il s'agit d'une technique répandue, non irradiante. Les TIPMP prennent l'aspect de lésions kystiques sous la forme de cavités hypoéchogènes. Un contenu endocanalaire d'échostructure

<sup>1</sup> Défini comme une lésion solide morphologiquement différente et infiltrant le parenchyme pancréatique adjacent.

<sup>2</sup> Défini comme un nodule solide dans le canal pancréatique principal ou dans un canal secondaire ; ou comme une lésion tissulaire bien circonscrite et entourée par la paroi d'un canal pancréatique.

non liquidienne est rarement noté et il correspond, soit à du mucus, soit à des épaissements papillaires [2]. Ce mucus peut mimer à tort une tumeur solide [57]. Le diagnostic peut également être évoqué devant l'existence d'une dilatation du canal de Wirsung pour un diamètre de plus de 3 mm dans le corps et la queue du pancréas, et de plus de 4 mm dans la portion céphalique. Des kystes à parois fines, ronds ou ovoïdes, parfois lobulés en « grappe de raisin » peuvent être mis en évidence le plus souvent dans le processus unciné. Le caractère communiquant avec le canal de Wirsung est parfois visible. Néanmoins, l'échographie ne permet pas à elle seule d'établir le diagnostic de TIPMP car le pancréas est souvent mal exploré par cette technique [58].

### **b. TOMODENSITOMETRIE ABDOMINALE (TDM)**

Grâce aux progrès de l'imagerie et l'avènement du scanner avec coupes fines, le diagnostic de TIPMP est de plus en plus souvent évoqué devant l'existence d'une dilatation du canal de Wirsung ou des canaux secondaires, sans obstacle organique décelable par ailleurs. Pour le dépistage des calcifications pancréatiques, il sera nécessaire de réaliser des coupes sans injection de produit de contraste.

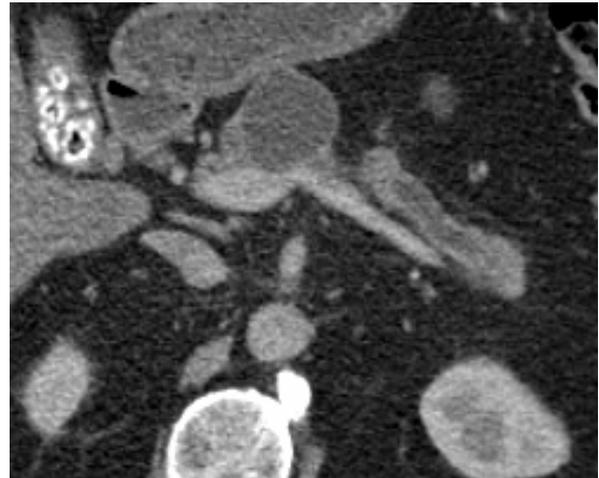
L'atteinte isolée du canal principal est rare. L'hypersécrétion de mucus par la muqueuse anormale du canal de Wirsung entraîne une dilatation de ce dernier. Il est considéré comme dilaté lorsqu'il est mesuré à plus de 3 mm : ce seuil représente 92% des cas de la série de Fukukura et al, dont 22% mesuraient plus de 10 mm [59]. Cette dilatation peut atteindre 20 ou 30 mm et peut être notée de façon diffuse ou segmentaire [60]. Les parois du canal de Wirsung sont le plus souvent régulières, les bords du canal dilaté restent parallèles sans aspect monoliforme.

L'atteinte des canaux secondaires est isolée dans environ 28% des cas [61]. Dans la TIPMP, les canaux secondaires peuvent apparaître sous forme d'une dilatation tubulaire branchée, cette communication étant visualisée dans 54 à 76% des cas et mesurant 3 à 9 mm [59]. Le plus souvent les canaux secondaires dilatés sont sous la forme d'une lésion kystique dont la localisation classique est dans le processus unciné (52%), mais aussi dans la tête du pancréas (28%), dans le corps (8%) et dans la queue (12%) [62]. Les bourgeons papillaires intracanaux sont dépistés lorsqu'ils mesurent plus de 3 mm et vus dans 18% des cas. L'atteinte des canaux secondaires est le plus souvent multifocale dans le parenchyme pancréatique.

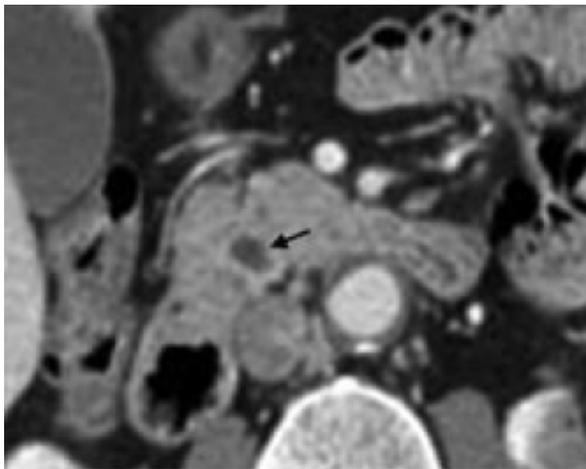
Enfin, le scanner permet également de mettre en évidence des signes de dégénérescence et de réaliser le bilan d'extension loco-régional et à distance, en cas de forme dégénérée.



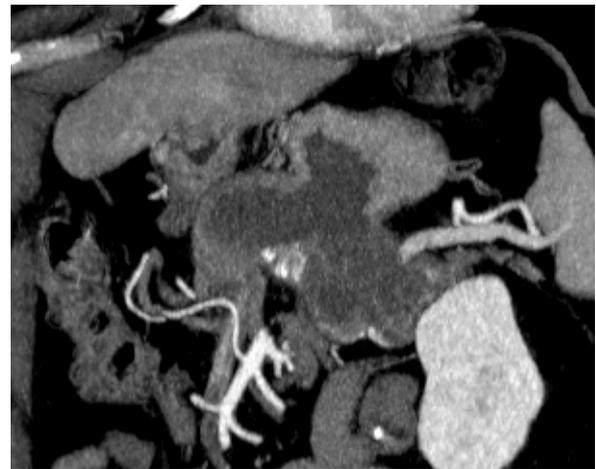
**TIPMP diffuse du canal principal**



**TIPMP mixte  
(atteinte du canal principal  
et des canaux secondaires)**



**TIPMP d'un canal secondaire céphalique**



**TIPMP diffuse du canal principal  
fistulisée à la paroi gastrique**

### **c. CHOLANGIOPANCREATOGRAPHIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (CPRM)**

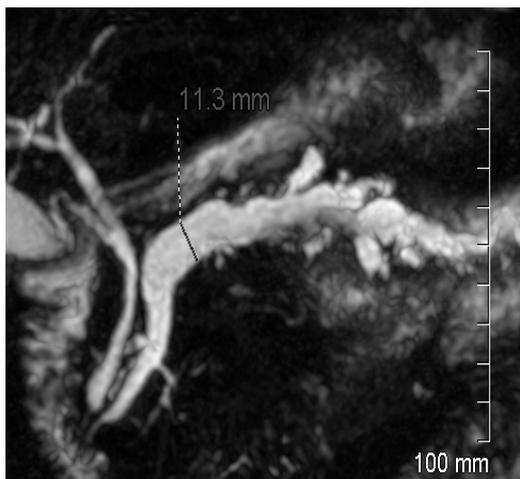
La CPRM est couramment utilisée pour caractériser les lésions kystiques pancréatiques et leurs rapports avec les canaux pancréatiques. En effet, les reconstructions tridimensionnelles réalisées à partir de séquences T2 permettent d'évaluer la communication de la lésion kystique pancréatique avec le canal principal, nécessaire au diagnostic positif de TIPMP [63].

En cas de doute concernant la communication entre la lésion kystique et le canal pancréatique, une injection de sécrétine peut permettre d'améliorer la rentabilité diagnostique de la CPRM [64].

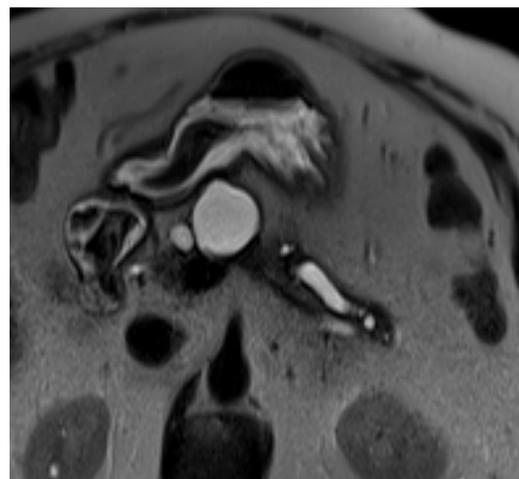
La visualisation du canal de Wirsung par CPRM est constante [65, 66]. Son atteinte peut être diffuse ou segmentaire. Le canal principal dilaté a des parois régulières, rectilignes, typiquement sans image de sténose. Lorsque le canal principal est atteint isolément, sans anomalie des canaux secondaires, il apparaît dilaté de façon diffuse, jusqu'à la papille sans sténose. Les signes directs de TIPMP sont le plus souvent discrets : la présence de mucus pourrait apparaître comme des zones moins hyperintenses, ne prenant pas le contraste après injection. Un hyposignal en CPRM est cependant plus évocateur de nodule mural, le mucus gardant un hypersignal plus important [67].

L'atteinte des canaux secondaires apparaît sous forme d'images kystiques, fortement hyperintenses en T2, hypointenses en T1, ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste. Ces images sont rondes, de dimensions très variables, mesurant de 1 à plus de 3 cm de diamètre. Des septa sont visualisés dans 100% des cas de TIPMP (bénigne ou maligne) pour Arakawa et al [68]. La communication reliant les kystes au canal principal permet d'affirmer le diagnostic de TIPMP des canaux secondaires. Cette communication est vue dans 82% des cas [69-71]. Les TIPMP des canaux secondaires peuvent être multifocales. Le caractère multiple de ces dilations semble être la présentation radiologique la plus fréquente.

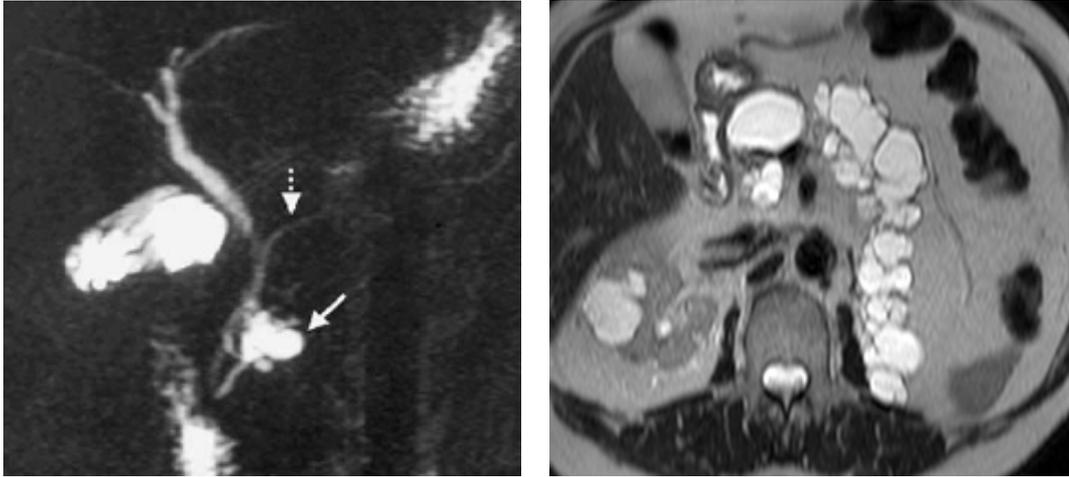
L'avantage de la CPRM par rapport au scanner est d'être une technique non irradiante. Elle a supplanté la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) du fait de son caractère non invasif pour l'exploration des structures canalaire pancréatiques.



**TIPMP diffuse du canal principal**



**TIPMP mixte**



**TIPMP d'un canal secondaire céphalique TIPMP diffuse des canaux secondaires**

#### **d. ECHOENDOSCOPIE (EUS) ET CYTOPONCTION**

L'exploration est transgastrique pour les localisations corporéo-caudales et elle sera transduodénale pour les atteintes céphaliques. Cet examen est considéré comme invasif car il nécessite une anesthésie générale.

La fiabilité de l'échoendoscopie dans le diagnostic d'une TIPMP est de 80 à 94%. Elle permet de confirmer la nature kystique des lésions qui peuvent parfois prendre un aspect tissulaire au scanner si elles sont remplies de mucus. Elle va le plus souvent permettre de localiser la TIPMP et préciser la taille exacte des cavités kystiques. Elle peut mettre en évidence une communication entre la dilatation kystique et le canal principal. Les nodules muraux se définissent comme un épaississement localisé de la paroi du canal, soit principal soit secondaire. Cette anomalie est visualisée en EUS [72]. La mise en évidence et la surveillance des nodules muraux est primordiale car de nombreuses séries japonaises rapportent un risque de dégénérescence en fonction de la taille de ces nodules [56, 73-75].

Actuellement, l'échoendoscopie couplée à la cytoponction permet une analyse cytologique et histologique de la lésion, le dosage de marqueurs tumoraux ainsi que la réalisation de tests de biologie moléculaire. Elle permet de ramener du matériel mucoïde constituant un argument supplémentaire pour le diagnostic de TIPMP. L'aspect macroscopiquement visqueux du liquide plaide en faveur d'une lésion de type mucineuse. L'analyse cytologique confirme la TIPMP en constatant des cellules épithéliales mucosécrétantes. Elle permet également de rechercher des signes de dégénérescence en constatant des cellules en dysplasie voire carcinomateuses. Les résultats montrent une excellente corrélation avec l'histologie finale de la pièce opératoire [38].

Le dosage des marqueurs tumoraux dans le liquide de ponction (ACE et Ca 19.9) peut également être réalisé à la recherche d'arguments supplémentaires pour le diagnostic de TIPMP, en utilisant les valeurs seuils validées dans la littérature pour la discrimination des différentes lésions kystiques pancréatiques. Il est admis que des taux d'ACE et de Ca 19.9 élevés (valeurs seuils différentes selon les études) sont en faveur d'une tumeur mucineuse [76]. Le taux de lipase sera élevé en cas de TIPMP contrairement aux cystadénomes mucineux [77]. Les analyses moléculaires réalisées à partir du matériel de cytoponction dans un but diagnostique sont encore en cours d'évaluation. Wu et al ont démontré que plus de 96% des TIPMP ont soit une mutation de *GNAS* ou de *KRAS* et que plus de la moitié ont une mutation des deux. De plus, *GNAS* n'est muté que dans les cancers issus de TIPMP et n'est pas retrouvé dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique classique [78].

La sensibilité de la ponction sous échographie dépasse 90 % pour le diagnostic d'un syndrome de masse pancréatique [79]. Cependant, la présence d'une lésion solide constitue déjà une suspicion de dégénérescence qui devra conduire à discuter de la prise en charge chirurgicale du patient.

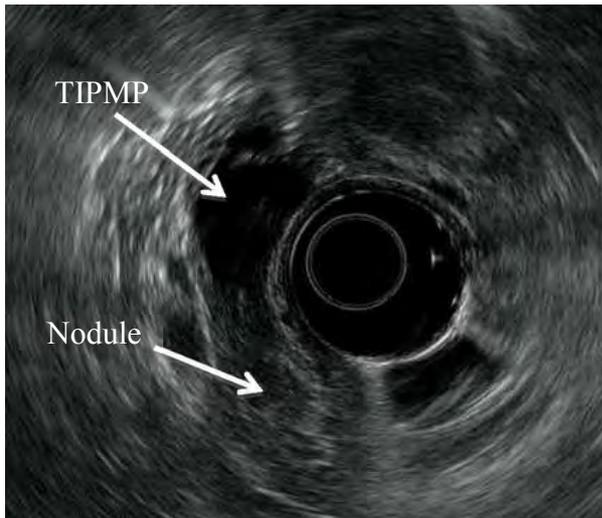
Actuellement, il existe une évolution de la technique d'EUS avec le développement de l'échographie de contraste. En effet, Yamashita et al ont démontré que l'évaluation de la vascularisation pancréatique, à l'aide de l'échographie de contraste, présente un intérêt dans la discrimination entre un nodule mural et un moule muqueux. De ce fait, cet examen semble être un outil utile dans la décision d'une prise en charge chirurgicale mais nécessite d'autres études et surtout un apprentissage correct de la technique, qui reste à l'heure actuelle encore confidentielle [80].

#### **e. NOUVELLES APPROCHES EN IMAGERIE**

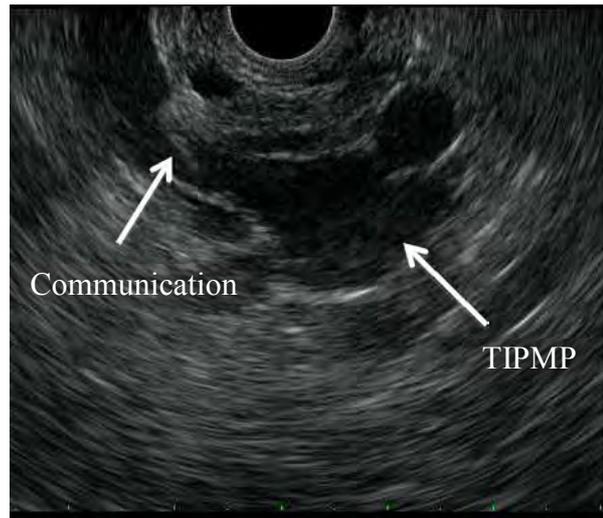
En 2012, Baiocchi et al, dans une série de 44 patients, ont confirmé qu'une fixation significative au FDG-PET, localisée au canal pancréatique principal, aux canaux secondaires, ou aux deux structures, est un facteur prédictif indépendant de malignité [81]. Ces résultats avaient été décrits de façon princeps par Sperti et al en 2007 [82].

En 2013, une revue d'expert a montré que l'endomicroscopie confocale (CEM) et la tomographie à cohérence optique (OCT) sont des examens utiles aux cliniciens pour distinguer les différents types de lésions kystiques pancréatiques. L'OCT permet d'apprécier la morphologie des canaux pancréatiques et les propriétés physiques du liquide pancréatique. La CEM permet de caractériser l'épaisseur et la cellularité de l'épithélium canalaire [83].

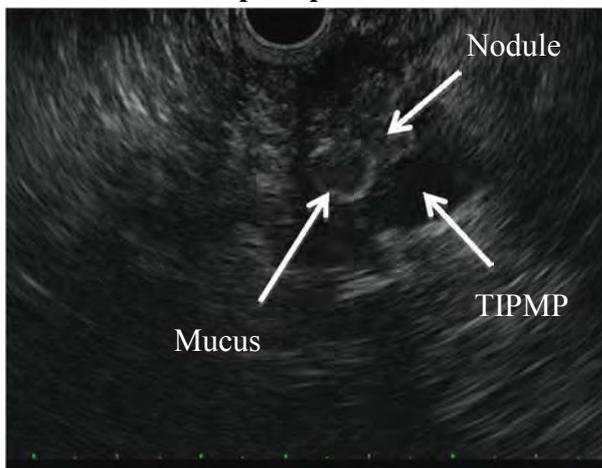




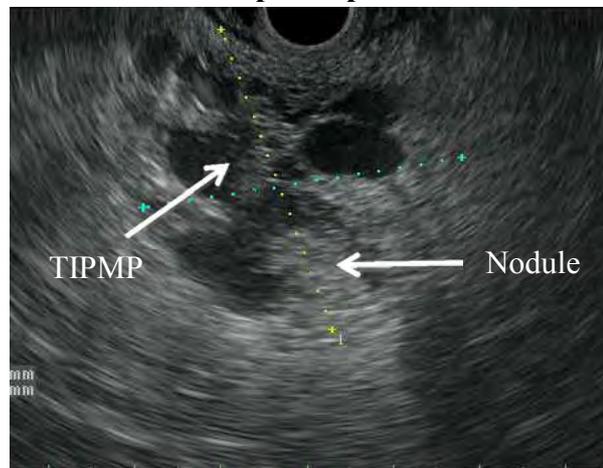
**TIPMP d'un canal secondaire du petit pancréas**



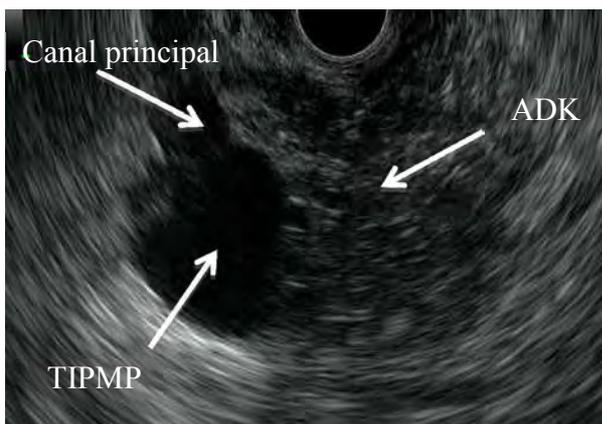
**TIPMP d'un canal secondaire du corps du pancréas**



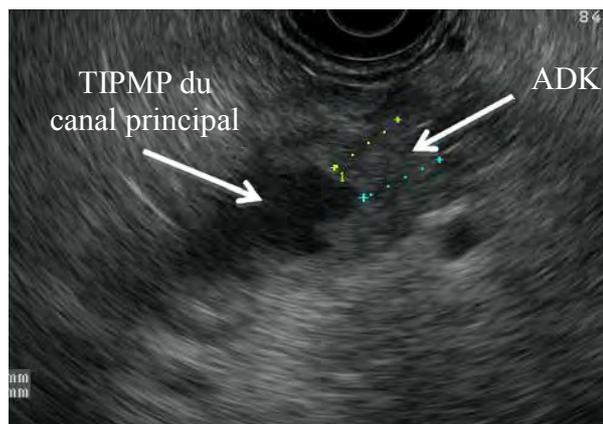
**TIPMP d'un canal secondaire du petit pancréas**



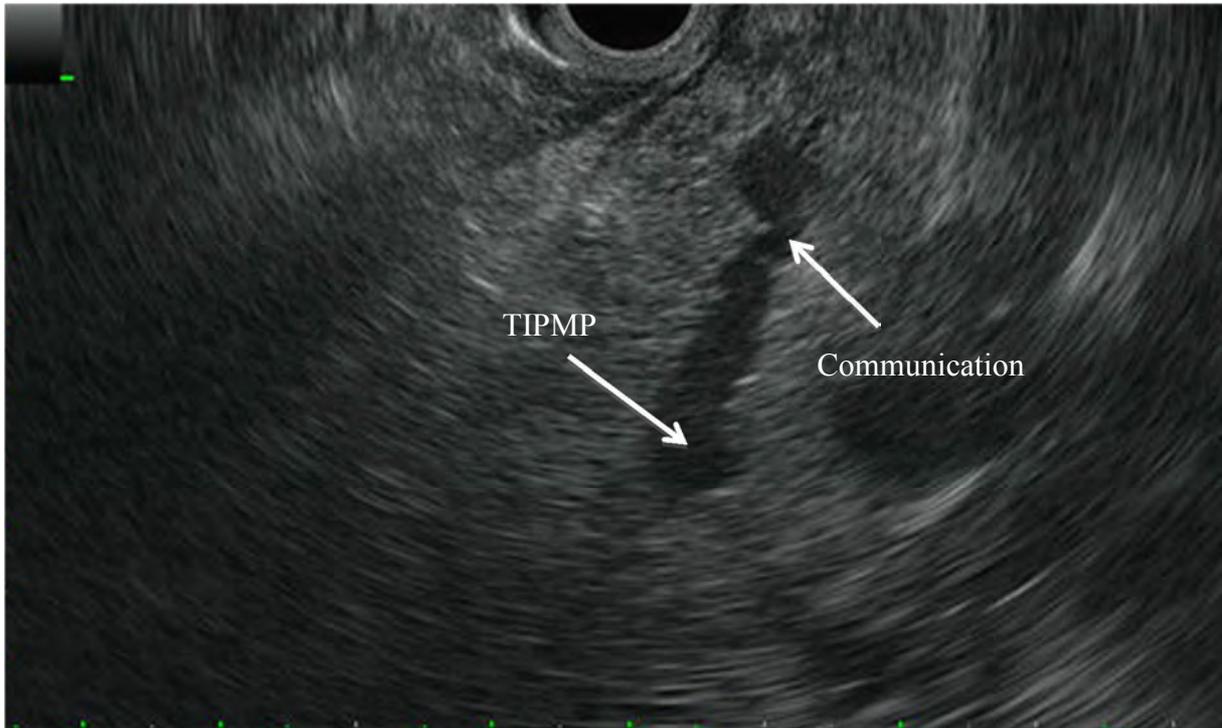
**TIPMP d'un canal secondaire de la tête du pancréas**



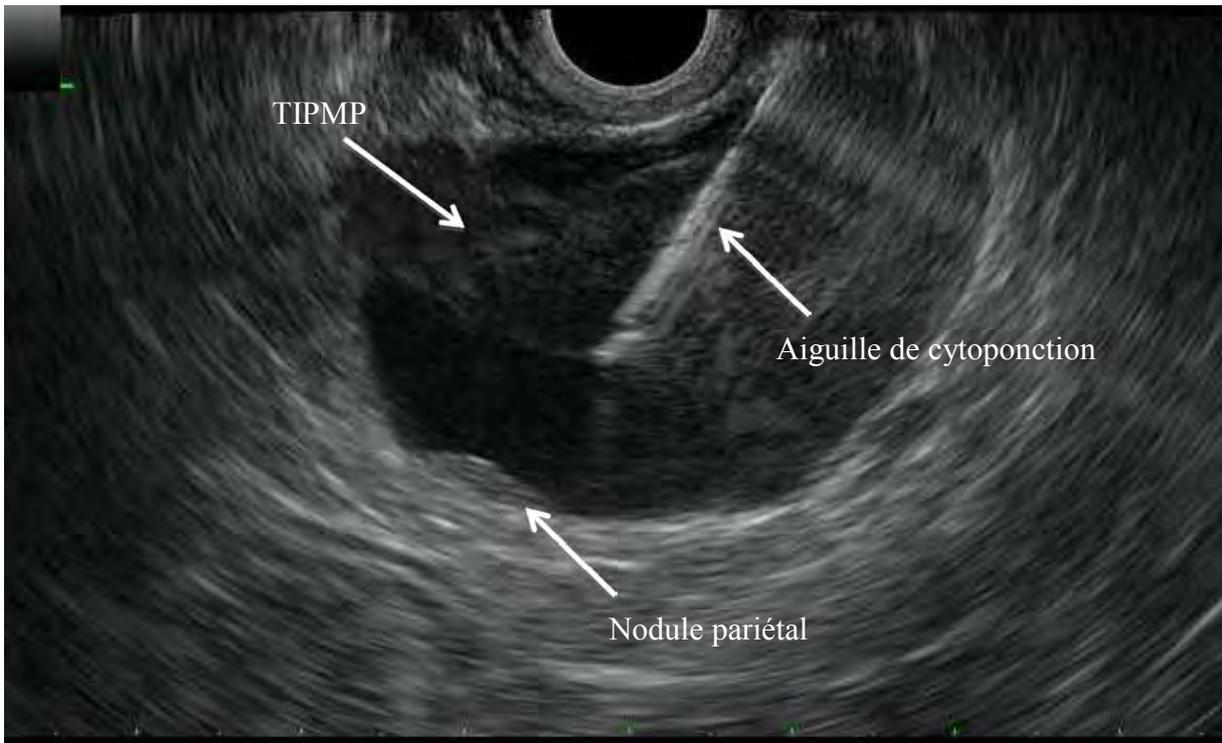
**TIPMP mixte dégénérée de la tête du pancréas**



**TIPMP du canal principal dégénérée de l'isthme du pancréas**



**TIPMP d'un canal secondaire du  
corps du pancréas**

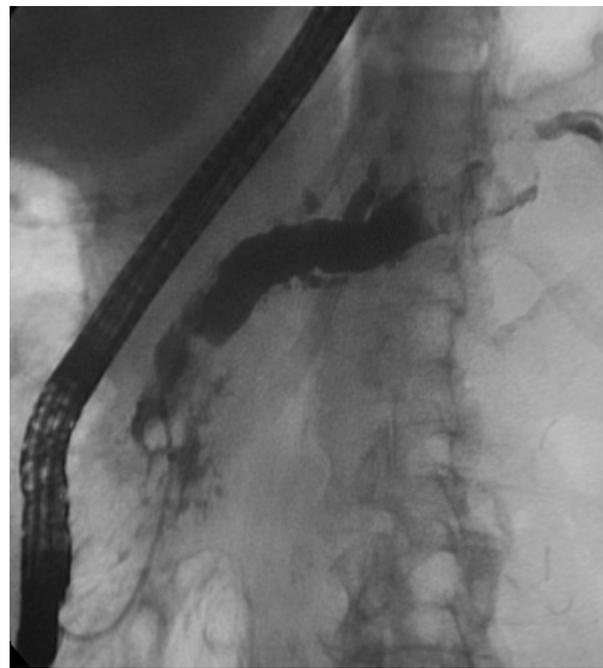


**TIPMP d'un canal secondaire  
de la tête du pancréas**

## **f. CHOLANGIO-PANCREATOGRAPHIE RETROGRADE PAR VOIE ENDOSCOPIQUE (CPRE)**

La cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (CPRE) avait été décrite initialement comme l'examen de référence pour le diagnostic de TIPMP, mais du fait de son caractère invasif associé à une morbidité non négligeable, la CPRE a été progressivement supplantée par la CPRM dans ses indications diagnostiques [66].

En duodénoscopie, la béance de l'ampoule de Vater est un signe évocateur de la maladie, en cas d'atteinte du canal principal. L'issue de mucus à travers la papille est pathognomonique, mais n'est retrouvée que dans 18 à 30 % des cas. L'opacification des structures canalaire pancréatiques peut mettre en évidence la dilatation segmentaire ou diffuse du canal de Wirsung en cas de TIPMP du canal principal, ou bien la communication avec une dilatation kystique d'un canal secondaire. La présence de mucus ou de végétations intrakystiques ou intracanales réalisent des images lacunaires. L'intérêt des explorations endocanales n'a pas encore été formellement démontré. Les résultats semblent encore médiocres, peu reproductibles. De plus, le matériel est cher et fragile.



**Papille béante avec mucus TIPMP diffuse du canal prin**

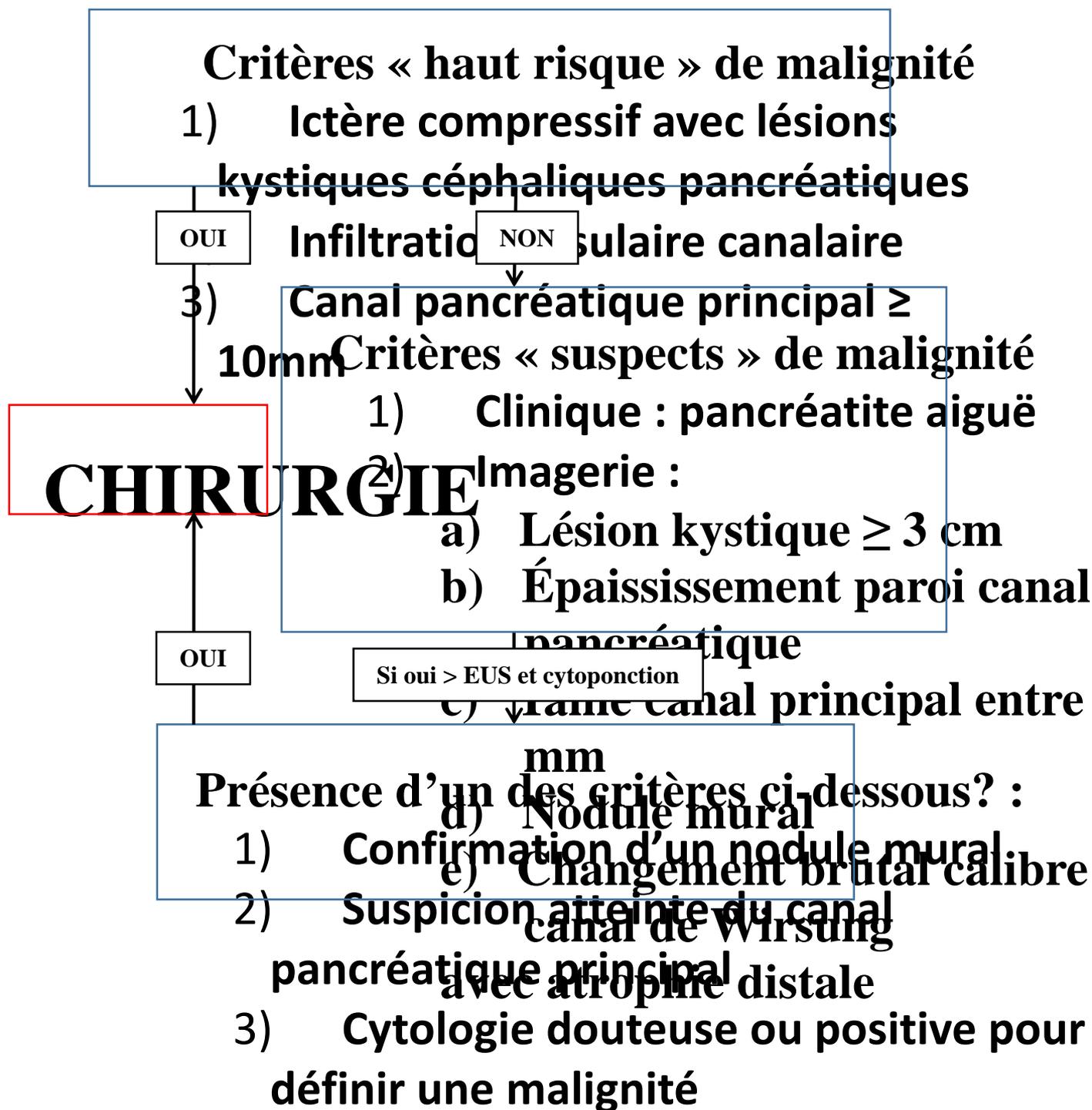
## **VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

### **a. FORMES LOCALISEES AU CANAL PRINCIPAL ET FORMES MIXTES**

En considérant l'incidence des lésions malignes et le taux de survie à 5 ans de 31 à 54%, la conférence de consensus internationale de 2012 recommande une prise en charge chirurgicale pour les patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte lorsque la dilatation du canal de Wirsung est supérieure ou égale à 10 mm. Il existe cependant une nuance pour les lésions comprenant une dilatation du Wirsung entre 5 et 9 mm. Dans ce cas de figure, un complément d'imagerie par échoendoscopie, à la recherche d'une confirmation de l'atteinte du canal pancréatique principal, d'un nodule mural ou d'une cytologie suspecte de malignité, est nécessaire avant d'envisager la chirurgie (Figure 4). En l'absence de confirmation, une surveillance rapprochée par IRM ou EUS entre 3-6 mois est recommandée. Le but de la prise en charge chirurgicale est de réséquer la tumeur dans sa totalité avec une analyse des marges de résection. L'examen extemporané de la tranche de section pancréatique est primordial pour décider de l'étendue de la résection et d'une éventuelle recoupe. Si la marge de résection est positive avec de la dysplasie de haut grade, une résection complémentaire doit être effectuée. En cas de dysplasie de bas grade ou de grade intermédiaire, la prise en charge reste controversée [52, 84-86]. La pancréatectomie totale sera envisagée de préférence chez les patients jeunes qui pourront secondairement gérer les conséquences que sont le diabète et l'insuffisance pancréatique exocrine [87, 88].

### **b. FORMES LOCALISEES AUX CANAUX SECONDAIRES**

L'identification de facteurs prédictifs de malignité dans les TIPMP des canaux secondaires [89] permet d'envisager une prise en charge conservatrice avec un suivi prédéterminé chez les patients indemnes de ces facteurs. La prise en charge chirurgicale sera proposée aux patients selon l'algorithme proposé par la conférence de consensus internationale de 2012 (Figure 4).



**Figure 4 :** Arbre décisionnel pour la prise en charge chirurgicale des TIPMP des canaux secondaires.

Il est apparu de nouvelles notions en faveur de la dégénérescence. Ainsi, en plus des critères « classiques » on retrouve maintenant la notion de l'augmentation rapide de la taille des canaux pancréatiques [50, 90, 91] et la présence d'une dysplasie de haut grade sur l'analyse cytologique [91-94].

Bien que controversé, il peut être proposé une résection chirurgicale chez de jeunes patients (< 65 ans) avec une dilatation des canaux secondaires de plus de 2 cm, compte tenu du risque cumulatif de malignité et de la durée de la surveillance [95, 96]. La décision doit être discutée pour chaque cas de façon individuelle et ne doit pas dépendre uniquement du risque de malignité. Il est nécessaire de prendre en compte l'état général du patient et la localisation de l'atteinte pancréatique.

En cas de TIPMP des canaux secondaires multifocale, il est recommandé d'effectuer une résection segmentaire concernant les lésions qui présentent le plus haut risque carcinologique et poursuivre une surveillance des lésions restantes.

## **IX. METHODES DE SUIVI**

### **a. SUIVI DE TIPMP NON RESEQUEES DES CANAUX SECONDAIRES**

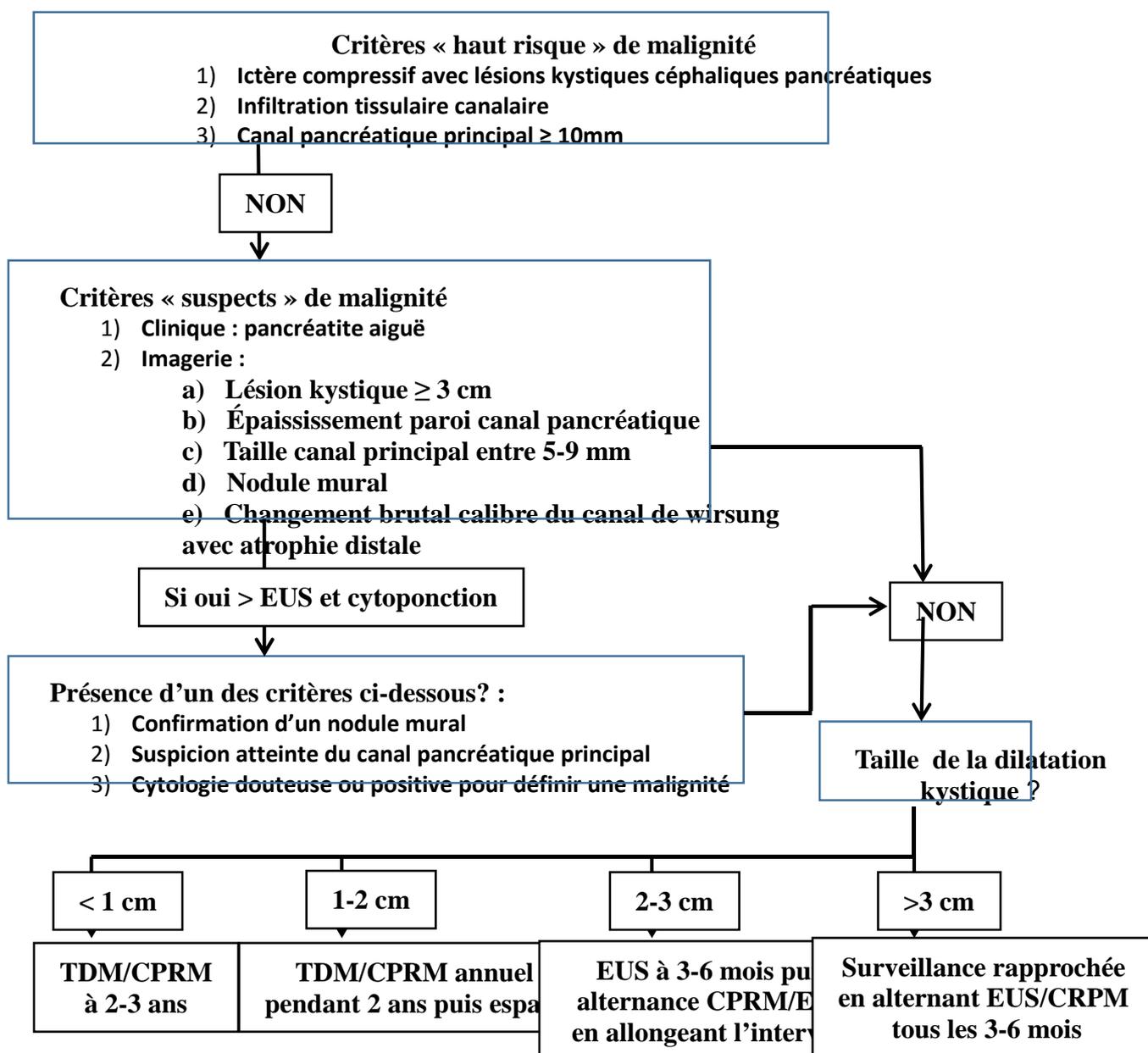
La décision de réaliser un suivi chez un patient porteur d'une TIPMP localisée aux canaux secondaires dépend du résultat de la réunion de concertation pluridisciplinaire. Ainsi, plusieurs critères pourront rentrer en ligne de compte dans la prise en charge tel que le jugement clinique, l'âge du patient, l'histoire familiale, les symptômes, les comorbidités, le risque de carcinome pancréatique et le choix du patient. En plus de l'anamnèse et de l'examen clinique, les explorations recommandées seront une cholangio-pancréatoIRM et une échoendoscopie quand un nodule mural est suspecté. Dans les centres experts, une cytoponction avec analyse cytologique [44, 91, 97, 98], dosage de l'ACE en intra-kystique [76, 99, 100] et de marqueurs moléculaires [100-102] peut être réalisée. Concernant la surveillance, les patients indemnes de lésions à « haut risque » doivent bénéficier d'une CPRM (ou d'une TDM) à court intervalle (3-6 mois) pour déterminer la stabilité des lésions, si aucune image antérieure n'est disponible. Par la suite, la surveillance doit être effectuée selon une stratification déterminée par la taille des canaux pancréatiques [103] (Figure 5).

Il n'existe pas de données fiables à long terme pour affirmer que la surveillance peut être espacée à 2 ans ou de façon discontinue en cas de stabilité persistante des lésions. En cas d'absence de contre-indication opératoire, les patients chez qui l'on découvre une lésion à haut risque durant le suivi devraient bénéficier d'une prise en charge chirurgicale.

## **b. SUIVI DE TIPMP RESEQUÉES**

Des lésions de TIPMP résiduelles peuvent persister chez des patients opérés et de ce fait nécessitent une surveillance :

- Une TIPMP des canaux secondaires a été laissée en place dans le pancréas restant : ces patients doivent être surveillés comme les TIPMP non résequées.
- Les marges de résection au niveau du canal principal montrent la présence de lésions résiduelles avec différents grades de différenciation : dysplasie de bas grade, de grade intermédiaire, de haut grade ou un carcinome invasif [104] :
  - o La présence de pancréas normal ou de PanIN-1A ou 1B doit être considérée comme une marge saine [52]. S'il n'existe pas de lésions sur le pancréas restant de ces patients, une surveillance à 2 puis 5 ans est conseillée à la recherche d'une nouvelle récurrence.
  - o En cas de dysplasie de bas grade ou de grade intermédiaire sur la tranche de section pancréatique, il est recommandé un examen clinique et une CPRM tous les 6 mois pour les TIPMP non dégénérées.
- Récurrence de TIPMP en post-opératoire : le taux de récurrence de TIPMP non dégénérées, après résection, est difficile à déterminer car la dilatation du canal pancréatique principal dans le pancréas restant peut être secondaire à une sténose anastomotique ou causée par une véritable nouvelle lésion. Malgré cette limitation le taux de récurrence dans les cinq premières années de suivi est de 0 à 20% [105]. En cas d'absence de lésion résiduelle et de marge négative, une surveillance à 2 puis 5 ans est proposée même s'il n'existe pas de réelle preuve scientifique.



**Figure 5 :** Protocole de suivi des TIPMP des canaux secondaires non opérées, défini par la conférence de consensus internationale de 2012.

## X. PROBLEMATIQUE

La conférence de consensus internationale de 2012 précise que les TIPMP localisées au canal principal ou mixtes, avec un diamètre du canal de Wirsung  $\geq 10\text{ mm}$ , doivent être prises en charge chirurgicalement en raison du risque de malignité qui est évalué à 61.6% (intervalle, 36-100%). Ces données validées suggèrent ainsi que 38.4% des patients vont subir une intervention chirurgicale lourde alors que ces derniers ne présentaient aucun signe pré opératoire de

malignité, d'autant plus que la chirurgie pancréatique présente des risques post opératoires avec une mortalité évaluée entre 1 et 5% et une morbidité de 26 à 55% selon les équipes [106].

De plus, les critères de malignité développés dans la conférence de consensus de 2012 concernant les atteintes du canal principal n'ont pas un niveau de preuve suffisant pour confirmer à 100% la dégénérescence de la TIPMP, que ce soit le degré de dilatation du canal de Wirsung, ou la présence de nodules muraux [13, 42, 46].

En pratique clinique, par la multiplication des explorations radiologiques, nous sommes de plus en plus confrontés à des situations où le patient est porteur d'une TIPMP dont la prise en charge chirurgicale n'est pas envisagée pour diverses raisons :

- Un refus du patient
- Une contre-indication anesthésique en raison des comorbidités
- Un âge avancé et un patient pauci symptomatique
- Un mauvais pronostic à court terme

Ainsi, certains patients avec une TIPMP du canal principal ou mixte sont surveillés cliniquement et radiologiquement sur une longue période. Au vu des données de la littérature et de cette nouvelle situation, nous nous sommes interrogés sur le suivi des patients porteurs d'une TIPMP du canal principal et sur leur prise en charge. Ces questions ont conduit à ce travail de thèse avec différents objectifs à savoir :

L'objectif principal de notre étude est de caractériser l'histoire naturelle des TIPMP localisées au canal principal et mixtes à partir d'une cohorte de 65 patients dont 30 ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale et 35 ont été surveillés cliniquement et radiologiquement ; et d'analyser les événements survenus lors du suivi du groupe de patients opérés et du groupe de patients non opérés.

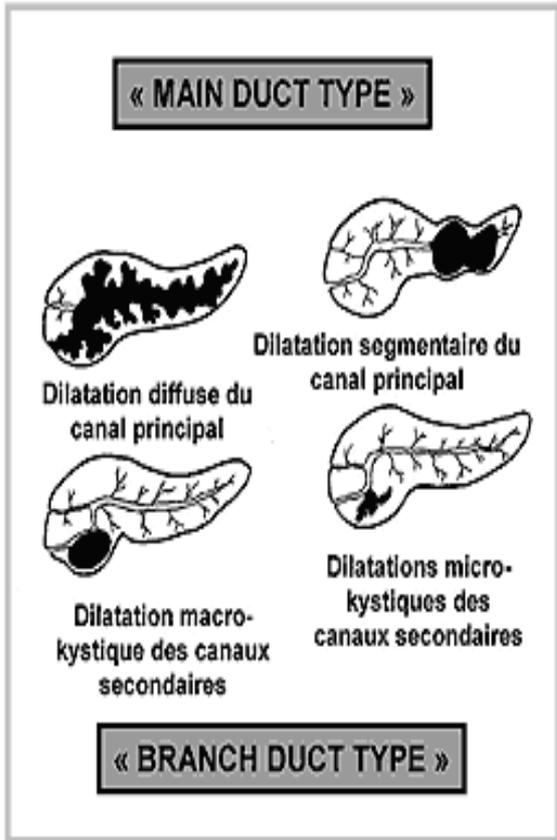
L'objectif secondaire est de déterminer si les caractéristiques cliniques et radiologiques au diagnostic peuvent être associées à la survenue d'un carcinome pancréatique invasif.

## **ANNEXES**

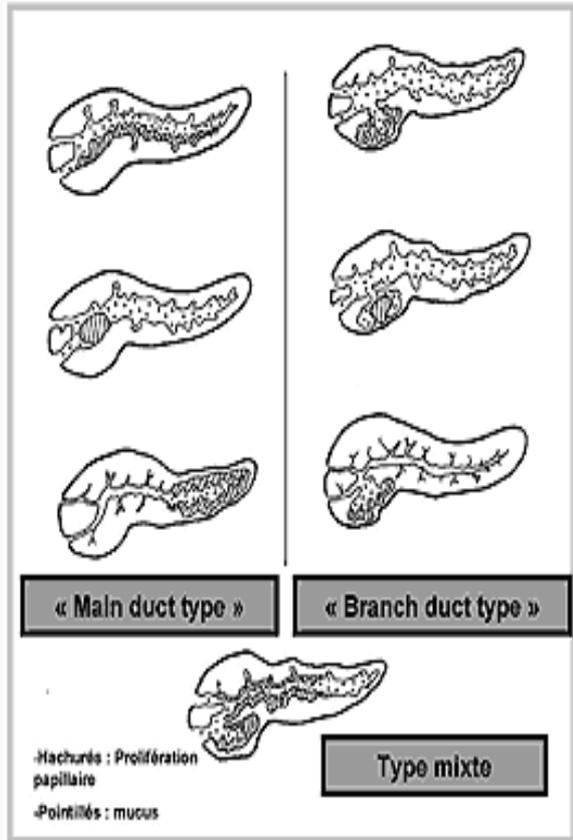
	<b>Bénignes</b>	<b>Borderline</b>	<b>Malignes</b>
<b>Tumeurs kystiques épithéliales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-TIPMP (adénome)</li> <li>-Cystadénome mucineux</li> <li>-Cystadénome séreux</li> <li>-Tumeur kystique associée à la maladie de Von Hippel Lindau</li> <li>-Tumeur endocrine kystique</li> <li>-Cystadénome à cellules acineuses</li> <li>-Kyste dermoïde</li> <li>-Kyste épidermoïde sur rate accessoire</li> <li>-Hamartome kystique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-TIPMP borderline</li> <li>-Tumeur kystique mucineuse borderline</li> <li>-Tumeur pseudo-papillaire et solide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-TIPMP dégénérée</li> <li>-Cystadénocarcinome mucineux</li> <li>-Cystadénocarcinome séreux</li> <li>-Adénocarcinome canalaire kystisé</li> <li>-Carcinome endocrine kystique</li> <li>-Pancréatoblastome kystique</li> <li>-Métastase carcinomateuse kystique</li> </ul>
<b>Kystes épithéliaux non tumoraux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Kyste congénital</li> <li>-Kyste lympho-épithélial</li> <li>-Kyste entérogène et kyste cilié</li> <li>-Kyste rétentionnel</li> <li>-Kyste para ampullaire de la paroi duodénale</li> <li>-Kyste endométriosique</li> </ul>		
<b>Tumeurs kystiques non épithéliales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lymphangiome kystique</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sarcome</li> </ul>
<b>Lésions non tumorales non épithéliales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pseudokyste</li> <li>-Kyste hydatique</li> </ul>		

**Figure 1 : Classification de Kosmahl des lésions kystiques pancréatiques**

**CLASSIFICATION  
MACROSCOPIQUE D'APRÈS  
FURUKAWA**



**CLASSIFICATION ANATOMIQUE  
D'APRÈS KURODA**



**Figure 2 : Classification macroscopique d'après FURUKAWA et classification anatomique d'après KURODA**

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Ohhashi K, M.Y., Mruyama M, Takekoshi T, Ohta H et al. , *Four cases of mucinous secreting pancreatic cancer*. Porg Dig Endosc, 1982(20): p. 358-61.

2. Itai, Y., et al., "Ductectatic" mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. *Radiology*, 1986. **161**(3): p. 697-700.
3. Klöppel G, S.E., Longnecker DS et al., *Histological typing of the tumors of the exocrine pancreas*. WHO. International histological classification of tumors, 1996. **2nd ed. Berlin**(Springer Verlag).
4. Kosmahl, M., et al., *Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal*. *Virchows Arch*, 2004. **445**(2): p. 168-78.
5. Katz, M.H., et al., *Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: an evidence-based approach*. *J Am Coll Surg*, 2008. **207**(1): p. 106-20.
6. Bastid, C., et al., *Mucinous ductal ectasia of the pancreas: a premalignant disease and a cause of obstructive pancreatitis*. *Pancreas*, 1991. **6**(1): p. 15-22.
7. Laffan, T.A., et al., *Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT*. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. **191**(3): p. 802-7.
8. Longnecker, D.S., *Observations on the etiology and pathogenesis of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas*. *Hepatogastroenterology*, 1998. **45**(24): p. 1973-80.
9. Fukushima, N. and K. Mukai, *Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors*. *Adv Anat Pathol*, 1999. **6**(2): p. 65-77.
10. Adsay, N.V., et al., *Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients*. *Cancer*, 2002. **94**(1): p. 62-77.
11. Furukawa, T., et al., *The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping*. *Cancer*, 1992. **70**(6): p. 1505-13.
12. Paal, E., et al., *A clinicopathologic and immunohistochemical study of 22 intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, with a review of the literature*. *Mod Pathol*, 1999. **12**(5): p. 518-28.
13. Salvia, R., et al., *Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection*. *Ann Surg*, 2004. **239**(5): p. 678-85; discussion 685-7.
14. Sohn, T.A., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience*. *Ann Surg*, 2004. **239**(6): p. 788-97; discussion 797-9.
15. Madura, J.A., et al., *Mucin-hypersecreting intraductal neoplasms of the pancreas: a precursor to cystic pancreatic malignancies*. *Surgery*, 1997. **122**(4): p. 786-92; discussion 792-3.
16. Kloppel, G., *Clinicopathologic view of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas*. *Hepatogastroenterology*, 1998. **45**(24): p. 1981-5.
17. Miller, J.R., et al., *Outcome of the pancreatic remnant following segmental pancreatectomy for non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasm*. *HPB (Oxford)*, 2011. **13**(11): p. 759-66.
18. Baumgaertner, I., et al., *Prevalence of extrapancreatic cancers in patients with histologically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a case-control study*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(11): p. 2878-82.

19. Albores-Saavedra, J., et al., *Mucin-containing Rokitansky-Aschoff sinuses with extracellular mucin deposits simulating mucinous carcinoma of the gallbladder*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(11): p. 1633-8.
20. Kamisawa, T., et al., *Malignancies associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(36): p. 5688-90.
21. Choi, M.G., et al., *High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms*. Arch Surg, 2006. **141**(1): p. 51-6; discussion 56.
22. Traverso, L.W., et al., *Intraductal neoplasms of the pancreas*. Am J Surg, 1998. **175**(5): p. 426-32.
23. Yamada, M., et al., *Mucin-producing tumor of the pancreas*. Cancer, 1991. **68**(1): p. 159-68.
24. Kuroda, A., *Historical views on "mucin producing tumor of the pancreas reappraisal of histological classification of the Japan pancreas society*. J Biliary Tract and Pancreas, 1997(18): p. 615-8.
25. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. Pancreatology, 2006. **6**(1-2): p. 17-32.
26. Partensky C, A.M., Hervieu V et al., *Pitfalls in the management of IPMN*. Académie nationale de chirurgie, 2008(7): p. 25-28.
27. Kimura, W., et al., *Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas--new concept of pancreatic neoplasia*. Hepatogastroenterology, 1996. **43**(9): p. 692-709.
28. Barbe, L., et al., *[Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Clinical and morphological aspects in 30 patients]*. Gastroenterol Clin Biol, 1997. **21**(4): p. 278-86.
29. Kobari, M., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management*. Arch Surg, 1999. **134**(10): p. 1131-6.
30. Terris, B., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct*. Am J Surg Pathol, 2000. **24**(10): p. 1372-7.
31. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas*. Pancreatology, 2012. **12**(3): p. 183-97.
32. Adsay N. V, K.G., Fukushima N et al., *Intraductal neoplasm of the pancreas*. WHO. International histological classification of tumors, 2012: p. 304-311.
33. Pelaez-Luna, M., et al., *Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(8): p. 1759-64.
34. Adsay, N.V., et al., *Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(7): p. 839-48.
35. Ban, S., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(12): p. 1561-9.
36. Furukawa, T., et al., *Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study*. Virchows Arch, 2005. **447**(5): p. 794-9.

37. Mino-Kenudson, M., et al., *Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes*. Gut, 2011. **60**(12): p. 1712-20.
38. Poultides, G.A., et al., *Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas*. Ann Surg, 2010. **251**(3): p. 470-6.
39. D'Angelica, M., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome*. Ann Surg, 2004. **239**(3): p. 400-8.
40. Adsay, N.V., et al., *The dichotomy in the preinvasive neoplasia to invasive carcinoma sequence in the pancreas: differential expression of MUC1 and MUC2 supports the existence of two separate pathways of carcinogenesis*. Mod Pathol, 2002. **15**(10): p. 1087-95.
41. Salvia, R., et al., *Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate?* Gut, 2007. **56**(8): p. 1086-90.
42. Sugiyama, M., et al., *Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas*. Br J Surg, 2003. **90**(10): p. 1244-9.
43. Serikawa, M., et al., *Management of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: treatment strategy based on morphologic classification*. J Clin Gastroenterol, 2006. **40**(9): p. 856-62.
44. Schmidt, C.M., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology*. Ann Surg, 2007. **246**(4): p. 644-51; discussion 651-4.
45. Nagai, K., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection*. World J Surg, 2008. **32**(2): p. 271-8; discussion 279-80.
46. Hwang, D.W., et al., *Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution*. Langenbecks Arch Surg, 2012. **397**(1): p. 93-102.
47. Mimura, T., et al., *Predictors of malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. J Clin Gastroenterol, 2010. **44**(9): p. e224-9.
48. Suzuki, Y., et al., *Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor*. Pancreas, 2004. **28**(3): p. 241-6.
49. Schnelldorfer, T., et al., *Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Arch Surg, 2008. **143**(7): p. 639-46; discussion 646.
50. Kang, M.J., et al., *Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(1): p. 87-93.
51. Levy, P., et al., *Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(4): p. 460-8.
52. Chari, S.T., et al., *Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Gastroenterology, 2002. **123**(5): p. 1500-7.
53. Yamaguchi, K., et al., *Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas*. Pancreatol, 2002. **2**(5): p. 484-90.

54. Falconi, M., et al., *Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas*. Br J Surg, 2001. **88**(3): p. 376-81.
55. Lai, E.C. and W.Y. Lau, *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Surgeon, 2005. **3**(5): p. 317-24.
56. Vullierme, M.P., et al., *Malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: in situ versus invasive carcinoma surgical resectability*. Radiology, 2007. **245**(2): p. 483-90.
57. Valette, O., et al., *[Imaging of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: literature review]*. J Radiol, 2001. **82**(6 Pt 1): p. 633-45.
58. Agostini, S., et al., *Mucinous pancreatic duct ectasia in the body of the pancreas*. Radiology, 1989. **170**(3 Pt 1): p. 815-6.
59. Fukukura, Y., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: thin-section helical CT findings*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **174**(2): p. 441-7.
60. Procacci, C., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: spectrum of CT and MR findings with pathologic correlation*. Eur Radiol, 2001. **11**(10): p. 1939-51.
61. Taouli, B., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: helical CT with histopathologic correlation*. Radiology, 2000. **217**(3): p. 757-64.
62. Procacci, C., et al., *Intraductal mucin-producing tumors of the pancreas: imaging findings*. Radiology, 1996. **198**(1): p. 249-57.
63. Waters, J.A., et al., *CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(1): p. 101-9.
64. Carbognin, G., et al., *Collateral branches IPMTs: secretin-enhanced MRCP*. Abdom Imaging, 2007. **32**(3): p. 374-80.
65. Fukukura, Y., et al., *HASTE MR cholangiopancreatography in the evaluation of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas*. J Comput Assist Tomogr, 1999. **23**(2): p. 301-5.
66. Koito, K., et al., *Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. Radiology, 1998. **208**(1): p. 231-7.
67. Irie, H., et al., *MR cholangiopancreatographic differentiation of benign and malignant intraductal mucin-producing tumors of the pancreas*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **174**(5): p. 1403-8.
68. Arakawa, A., et al., *Intraductal papillary tumors of the pancreas. Histopathologic correlation of MR cholangiopancreatography findings*. Acta Radiol, 2000. **41**(4): p. 343-7.
69. Onaya, H., et al., *Ductectatic mucinous cystic neoplasms of the pancreas: evaluation with MR cholangiopancreatography*. AJR Am J Roentgenol, 1998. **171**(1): p. 171-7.
70. Yamashita, Y., et al., *Mucin-producing tumor of the pancreas: diagnostic value of diffusion-weighted echo-planar MR imaging*. Radiology, 1998. **208**(3): p. 605-9.
71. Sugiyama, M., Y. Atomi, and J. Hachiya, *Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with magnetic resonance cholangiopancreatography*. Am J Gastroenterol, 1998. **93**(2): p. 156-9.
72. Kubo, H., et al., *Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(5): p. 1429-34.

73. Anand, N., K. Sampath, and B.U. Wu, *Cyst Features and Risk of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: a Meta-Analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013.
74. Hirono, S., et al., *The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Ann Surg, 2012. **255**(3): p. 517-22.
75. Akita, H., et al., *Mural nodule in branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a marker of malignant transformation and indication for surgery*. Am J Surg, 2011. **202**(2): p. 214-9.
76. Cizginer, S., et al., *Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts*. Pancreas, 2011. **40**(7): p. 1024-8.
77. Hammel, P., et al., *Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas*. Gastroenterology, 1995. **108**(4): p. 1230-5.
78. Wu, J., et al., *Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development*. Sci Transl Med, 2011. **3**(92): p. 92ra66.
79. Maire, F., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis*. Gastrointest Endosc, 2003. **58**(5): p. 701-6.
80. Yamashita, Y., et al., *Usefulness of contrast-enhanced endoscopic sonography for discriminating mural nodules from mucous clots in intraductal papillary mucinous neoplasms: a single-center prospective study*. J Ultrasound Med, 2013. **32**(1): p. 61-8.
81. Baiocchi, G.L., et al., *Searching for indicators of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: the value of 18FDG-PET confirmed*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(11): p. 3574-80.
82. Sperti, C., et al., *18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Ann Surg, 2007. **246**(6): p. 932-7; discussion 937-9.
83. Iftimia, N., W.J. Yoon, and W.R. Brugge, *Cystic lesions of the pancreas: more reliable differentiation with in situ high-resolution optical imaging?* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012. **6**(2): p. 125-7.
84. Jang, J.Y., et al., *Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: is it possible to predict the malignancy before surgery?* Ann Surg Oncol, 2005. **12**(2): p. 124-32.
85. White, R., et al., *Fate of the remnant pancreas after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm*. J Am Coll Surg, 2007. **204**(5): p. 987-93; discussion 993-5.
86. Farnell, M.B., *Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(3): p. 414-6.
87. Crippa, S., et al., *Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes*. Surgery, 2011. **149**(1): p. 79-86.
88. Stauffer, J.A., et al., *Patient outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience*. HPB (Oxford), 2009. **11**(6): p. 483-92.
89. Bournet, B., et al., *Clinical fate of branch duct and mixed forms of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(7): p. 1211-7.
90. Rautou, P.E., et al., *Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(7): p. 807-14.

91. Pitman, M.B., et al., *High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than "positive" cytology*. *Cancer Cytopathol*, 2010. **118**(6): p. 434-40.
92. Genevay, M., et al., *Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts*. *Ann Surg*, 2011. **254**(6): p. 977-83.
93. Belsley, N.A., et al., *Serous cystadenoma of the pancreas: limitations and pitfalls of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy*. *Cancer*, 2008. **114**(2): p. 102-10.
94. Michaels, P.J., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade*. *Cancer*, 2006. **108**(3): p. 163-73.
95. Weinberg, B.M., et al., *Asymptomatic pancreatic cystic neoplasms: maximizing survival and quality of life using Markov-based clinical nomograms*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(2): p. 531-40.
96. Jang, J.Y., et al., *Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe?* *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(1): p. 199-205.
97. Maire, F., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(11): p. 2871-7.
98. Wiesenaus, C.A., et al., *Preoperative predictors of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms*. *Arch Surg*, 2003. **138**(6): p. 610-7; discussion 617-8.
99. Khalid, A., et al., *Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study*. *Gastrointest Endosc*, 2009. **69**(6): p. 1095-102.
100. Sawhney, M.S., et al., *Comparison of carcinoembryonic antigen and molecular analysis in pancreatic cyst fluid*. *Gastrointest Endosc*, 2009. **69**(6): p. 1106-10.
101. Shen, J., et al., *Molecular analysis of pancreatic cyst fluid: a comparative analysis with current practice of diagnosis*. *Cancer*, 2009. **117**(3): p. 217-27.
102. Toll, A.D., et al., *The added value of molecular testing in small pancreatic cysts*. *JOP*, 2010. **11**(6): p. 582-6.
103. Arlix, A., et al., *Long-term clinical and imaging follow-up of nonoperated branch duct form of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. *Pancreas*, 2012. **41**(2): p. 295-301.
104. Couvelard, A., et al., *Frozen sectioning of the pancreatic cut surface during resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is useful and reliable: a prospective evaluation*. *Ann Surg*, 2005. **242**(6): p. 774-8, discussion 778-80.
105. Niedergethmann, M., et al., *Outcome of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): a 10-year experience*. *World J Surg*, 2008. **32**(10): p. 2253-60.
106. Wang, H., et al., *A systematic review of the Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity and its Portsmouth modification as predictors of post-operative morbidity and mortality in patients undergoing pancreatic surgery*. *Am J Surg*, 2013. **205**(4): p. 466-72.

## **B. ETUDE CLINIQUE**

**Suivi à Long Terme d'une Cohorte de Patients Atteints  
d'une TIPMP Localisée au Canal Principal ou Mixte  
Opérés et Non Opérés**

*M. Daudé, B. Bournet, C. Buscail, N. Carrère, S. Kirzin, B. Suc, F. Muscari, P. Ota, J. Selves  
J. Moreau, J. Escourrou, Louis Buscail*

L'Organisation Mondiale de la Santé définit les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas comme une néoplasie épithéliale intracanalair macroscopiquement visible (typiquement > 1.0 cm) avec des cellules productrices de mucus, au sein du canal pancréatique principal ou de ses branches [1, 2]. L'âge moyen de découverte d'une TIPMP est de 66 ans [3-5]. Le sex ratio est de deux hommes pour une femme [6-8]. Anatomiquement, ces lésions sont classées en trois sous-types : la forme localisée au canal principal, la forme localisée aux canaux secondaires et la forme mixte comportant une atteinte à la fois du canal principal et des canaux secondaires [2]. La distinction entre ces formes anatomiques de TIPMP repose essentiellement sur les résultats des examens d'imagerie et va découler sur une prise en charge thérapeutique, selon les recommandations de la conférence de consensus internationale de 2012 [9]. Les lésions histologiques sont caractérisées par une prolifération intracanalair de « columnar cells » productrices de mucus [10]. Les TIPMP non dégénérées sont classées en trois grades de différenciation basés sur l'importance de l'atypie cyto-architecturale : « dysplasie de bas grade », « dysplasie de grade intermédiaire » et « dysplasie de haut grade » [11]. La présence de cellules malignes entraîne la désignation de « IPMN associated with an invasive carcinoma ». En fonction de l'architecture tissulaire, de la différenciation cellulaire et de l'immunohistochimie, les TIPMP peuvent être classées en quatre sous-types : « type intestinal », « type gastrique », « type pancréato-biliaire » et « type oncocytaire » [3, 12, 13]. L'expression de glycoprotéines de la famille des mucines (MUCs) est utilisée pour distinguer les sous-types morphologiques [13-15]. Il existe une différence significative concernant la prévalence du carcinome pancréatique entre une lésion impliquant le canal principal, qui regroupe les formes localisées au canal principal et la forme mixte, et une lésion impliquant les canaux secondaires, avec des valeurs respectives de 61.6% [16, 17] et de 17.7% [18, 19]. Le pronostic des TIPMP est plus favorable avec une survie de 95% à 10 ans en cas de résection au stade de carcinome in situ, en comparaison à l'adénocarcinome pancréatique canalaire [20, 21], où le taux de survie à 5 ans est inférieur à 5% tout stade confondu. Compte tenu de l'âge moyen de découverte des TIPMP, il existe un certain nombre de comorbidités qui vont augmenter le risque de morbi-mortalité d'une prise en charge chirurgicale pancréatique. Ainsi, le taux de mortalité est évalué entre 1 et 5% selon les équipes et le taux de morbidité de 26 à 55% [22]. La prise en charge des formes localisées au canal principal et de la forme mixte repose sur la chirurgie, en cas de dilatation du canal pancréatique principal  $\geq 10$  mm, du fait de la fréquence du carcinome invasif évaluée à 43.1% (intervalle, 11-81%) [23]. Il existe cependant une nuance

pour les lésions comprenant une dilatation du canal pancréatique principal entre 5 et 9 mm. Dans ce cas de figure, un complément d'imagerie par échocoscopie à la recherche d'une confirmation de l'atteinte du canal pancréatique principal, d'un nodule mural ou d'une cytologie suspecte de malignité, est nécessaire avant d'envisager la chirurgie. En l'absence de confirmation, une surveillance rapprochée par cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM) ou échocoscopie (EUS) entre 3-6 mois est recommandée [9]. Cependant, dans le cadre de la surveillance des TIPMP localisées au canal principal ou mixtes, nous ne disposons pas à ce jour, de critère prédictif de malignité, que ce soit le degré de dilatation du canal pancréatique principal, la présence de symptômes ou de nodules muraux [7, 16, 24].

L'objectif principal de notre étude est de caractériser l'histoire naturelle des TIPMP localisées au canal principal et mixtes à partir d'une cohorte de 65 patients dont 30 ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale et 35 ont été surveillés cliniquement et radiologiquement ; et d'analyser les événements survenus lors du suivi du groupe de patients opérés et du groupe de patients non opérés.

L'objectif secondaire est de déterminer si les caractéristiques cliniques et radiologiques au diagnostic peuvent être associées à la survenue d'un carcinome pancréatique invasif.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **Patients inclus dans l'étude**

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective, monocentrique au sein des hôpitaux de Toulouse (CHU de Rangueil et Purpan). Sur une période de Janvier 1998 à Novembre 2011, 65 patients (39 hommes et 26 femmes ; âge moyen, 64.8 ans ; intervalle, 33-82 ans lors du diagnostic de TIPMP) ont été inclus. Cette cohorte comprenait 54 formes mixtes soit 83% et 11 formes localisées au canal principal soit 17%. L'ensemble des patients a été divisé en deux groupes : un premier groupe de 30 patients pris en charge chirurgicalement et un deuxième groupe de 35 patients surveillés cliniquement et radiologiquement.

Les critères d'inclusion concernant le groupe de patients opérés étaient :

- Mise en évidence d'une atteinte du canal pancréatique principal avec une dilatation du Wirsung  $\geq 5$  mm sans obstacle tissulaire intracanalalaire sur les examens d'imagerie (Tomodensitométrie (TDM), et/ou CPRM, et/ou EUS) (n=30);
- Et discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP);
- Et analyse anatomopathologique confirmant le diagnostic de TIPMP avec une atteinte du canal pancréatique principal ou mixte (n=30).

Les critères d'inclusion dans le groupe de patients non opérés étaient :

- Mise en évidence d'une dilatation du Wirsung  $\geq 5$  mm sans obstacle organique intracanalalaire sur les examens d'imagerie (TDM, et/ou CPRM, et/ou EUS) (n=35);
- Et mise en évidence de mucus lors d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec protrusion de matériel mucoïde par la papille ou défaut d'opacification du Wirsung (n=11) ou lors d'une échoendoscopie (EUS) (n= 32);
- Et/ou par une analyse cytologique (n=17) du suc pancréatique prélevé en CPRE (n=6) ou sur du matériel de ponction sous EUS (n=13), confirmant la présence de mucus, sachant qu'un même patient pouvait bénéficier des deux techniques d'imagerie. La mucosécrétion était confirmée par des colorations spécifiques (PAS, Bleu Alcian).

Toutes les données médicales ont été recueillies à la date d'inclusion des patients. Les données concernées sont l'âge, le sexe, la symptomatologie clinique causée par la TIPMP, la date du diagnostic, le nombre et le type des examens nécessaires au diagnostic, la présence d'antécédents de pathologie néoplasique non pancréatique, les paramètres du bilan hépatique (GGT, PAL, ALAT, ASAT, bilirubinémie) et le dosage de la lipasémie. Il était également recherché une mutation de l'oncogène *KRAS*.

Dans le groupe de patients opérés, l'analyse anatomopathologique des pièces de résection a permis la mise en évidence de différents stades de différenciation tumorale définis en deux sous-groupes : TIPMP dégénérée avec la présence d'un carcinome in situ ou invasif ; TIPMP non dégénérée avec la présence d'une dysplasie de bas grade, de grade intermédiaire, ou de haut grade.

Dans le groupe de patients non opérés, les critères définissant une TIPMP dégénérée établis dans cette étude étaient : la présence d'un envahissement des structures de voisinage ou vasculaires, une atteinte métastatique à distance, une carcinose péritonéale et/ou une ascite carcinomateuse.

## **Examens radiologiques**

Entre 1998 et 2001, les patients ont bénéficié d'un examen par tomographie assistée par ordinateur simple phase qui était utilisé à visée diagnostique et pour le suivi. Depuis 2001, la tomographie assistée par ordinateur hélicoïdale triple phase centrée sur la région pancréatique a été réalisée (Protocole : chaque coupe pancréatique est effectuée à 3 mm avec un pitch de 1.5). La CPRM a été réalisée avec l'unité MR superconductrice (Magnetom Impact ; Siemens, Erlangen, Germany) et la séquence half-Fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) comme décrites antérieurement [25]. L'EUS, la cytoponction sous EUS [25, 26] étaient réalisées en utilisant les échographes Olympus EUM-160, UE-160, GF-UC140T (avec l'aiguille de cytoponction Wilson Cook USN1). Les examens de CPRE [25] ont été pratiqués à l'aide des latéscopes Olympus TJF. Antérieurement à 2001, cet examen était réalisé à visée diagnostique, puis l'indication a été secondairement thérapeutique avec réalisation d'une sphinctérotomie du canal pancréatique principal et extraction du mucus à l'aide d'un ballon spécifique pour les patients non opérés [27].

## **Suivi clinique et morphologique**

L'ensemble des patients a été suivi cliniquement en consultation ou lors d'une hospitalisation de façon annuelle. Les données recueillies étaient : la recherche d'un amaigrissement, d'un diabète, d'un ictère cutanéomuqueux, d'une stéatorrhée, d'une douleur abdominale ou d'une poussée de pancréatite aiguë. Il était également recueilli l'intervalle de temps entre la date du diagnostic et la mise en évidence d'un événement clinique ou radiologique lors du suivi, la mise en place d'une thérapeutique spécifique (chirurgie et/ou chimiothérapie), la date de fin du suivi, la date du décès éventuel et sa cause (pancréatique ou non), l'intervalle de temps entre le décès et la date d'inclusion.

Le suivi morphologique comprenait la réalisation annuelle d'une imagerie abdominale (TDM, ou IRM, ou EUS). Sur les examens initiaux, il était recueilli le diamètre maximal du canal pancréatique principal, la présence d'une composante tissulaire canalaire pancréatique, la localisation des lésions, le diamètre maximal de la dilatation des canaux secondaires, la présence de nodules muraux et l'épaississement de la paroi des canaux pancréatiques ; à la recherche de « lésions suspectes » ou « à haut risque » (Annexe 1). Lors du suivi, il était recherché une majoration de la dilatation du canal pancréatique principal ou de la dilatation kystique des canaux secondaires, l'apparition d'une infiltration tissulaire pancréatique, de nodules muraux, une atteinte des organes de voisinage ou à distance.

### **Recherche de la mutation de l'oncogène *KRAS***

Le matériel de cytoponction recueilli lors d'une EUS ou le suc pancréatique prélevé lors d'une CPRE ont été centrifugés 30 min à 7000 r.p.m. L'extraction de l'ADN des culots cellulaires a été réalisée à l'aide du QIAmp DNA micro kit (Qiagen, Les Ulis, France), dilué dans un volume final de 20 µl. Pour identifier les mutations *KRAS* du codon 12, une amplification par polymérase chain reaction (PCR) en 2 étapes était réalisée suivi d'une analyse en restriction fragment length polymorphism (RFLP), comme décrit antérieurement [28, 29]. Le BigDye Terminator v3.1 kit et l'automatique ABI 3100 Sequencer (Applied Biosystems, California, USA) ont été utilisés pour le séquençage de l'ADN et permettaient la vérification et l'identification de la mutation du premier ou du deuxième nucléotide du codon 12 et une possible mutation du codon 13 en cas de codon 12 wild type [28].

### **Analyse statistique**

Les données qualitatives et quantitatives ont été analysées avec GraphPad InStat software (t-test de Student, test  $\chi^2$ , test exact de Fisher). Les taux actuariels de survie ont été calculés selon le modèle de Kaplan-Meier avec le logiciel R version 2.15.0. La comparaison entre les groupes était réalisée avec le test du log-rank. Les facteurs pronostiques de survie ont été déterminés par le modèle de COX pour l'analyse multivariée. La significativité des variables était retenue pour un risque alpha inférieur à 0.05.

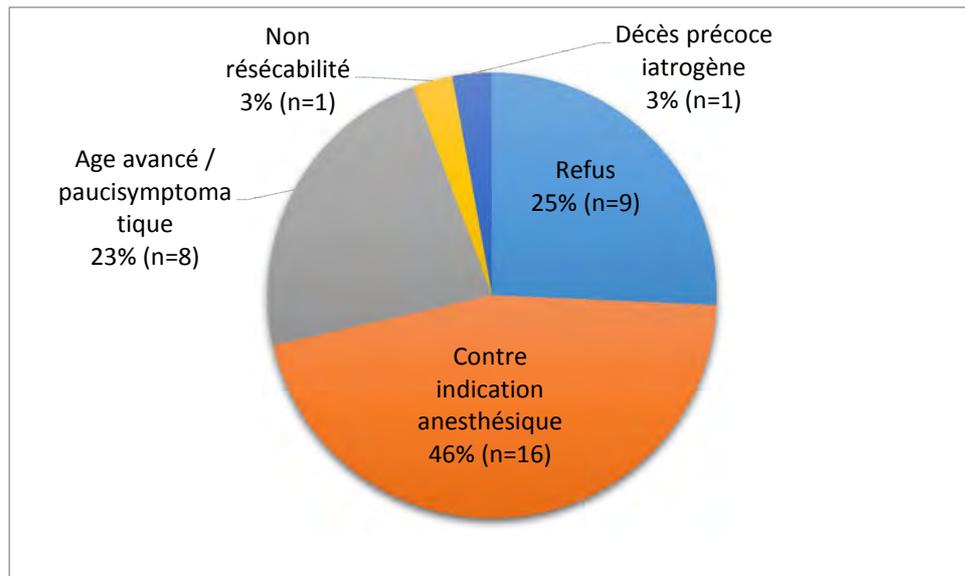
## RESULTATS

### **Analyses du groupe de patients opérés**

Concernant l'ensemble des patients inclus avec une atteinte du canal pancréatique principal ou mixte, l'indication chirurgicale a été discutée pour chaque cas en prenant en compte la situation clinique et l'état général du patient, lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. 30 patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale avec un suivi moyen de 76.5 mois ( $\pm 48$ ) après la date d'inclusion. Les modalités chirurgicales comprenaient : duodéno pancréatectomie céphalique (n=18; soit 60%), pancréatectomie totale (n=6 ; soit 20%), spléno pancréatectomie gauche (n=5; soit 17%), pancréatectomie centrale (n=1, soit 3%).

### **Analyses du groupe de patients non opérés**

35 patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte ont été surveillés cliniquement et radiologiquement avec un suivi moyen de 53.7 mois ( $\pm 39$ ) après la date d'inclusion. Des prélèvements cytologiques ont été effectués (soit au décours d'une CPRE, soit par cytoponction sous échoendoscopie) pour 22 patients soit 63%, confirmant la présence de mucus ; argument en faveur d'une TIPMP. Au sein de ce sous-groupe, on retrouvait également des lésions en dysplasie de bas grade dans 77% des cas (n=17), en dysplasie de haut grade dans 14% des cas (n=3), enfin dans 9% des cas l'analyse cytologique du prélèvement était non contributive (n=2). Ces 35 patients n'ont pas bénéficié d'une prise en charge chirurgicale du fait d'un refus (n=9 ; soit 26%), d'une contre-indication anesthésique en rapport avec de lourdes comorbidités (n=16 ; soit 46%), d'un âge >70 ans et du caractère pauci symptomatique de la lésion (n=8 ; soit 23%), du caractère non résecable d'emblée (n=1 ; soit 2.5%) ; enfin 1 patient est décédé des suites des complications d'une CPRE à visée thérapeutique (n=1 ; soit 2.5%) (Figure 1).



**Figure 1 :**

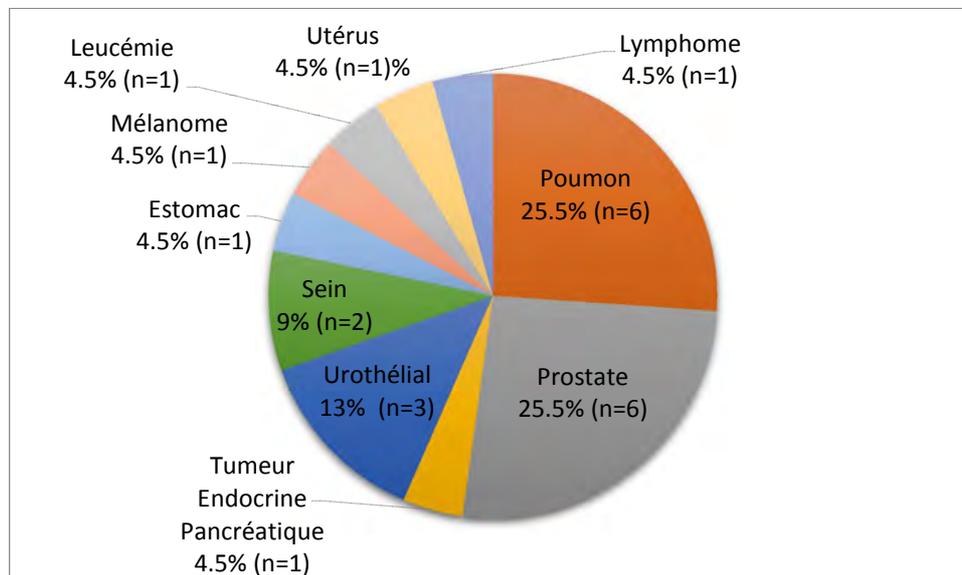
Représentation sectorielle des causes de contre-indication chirurgicale dans le groupe de patients non opérés.

### **Caractéristiques comparées des deux groupes de patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte**

Les caractéristiques cliniques et les données morphologiques des 30 patients opérés et des 35 patients non opérés ont été comparées. Le sexe, le nombre d'exams d'imagerie nécessaires au diagnostic et la localisation des lésions n'étaient pas différents entre les deux groupes. L'âge au diagnostic était significativement plus important dans le groupe de patients non opérés (médiane 72 vs 59.5 ans,  $p < 0.1 \cdot 10^{-3}$ ). Des symptômes en rapport avec la TIPMP étaient présents chez 29 patients opérés (97%) (pancréatite aiguë, 18 ; diabète, 7 ; douleurs abdominales, 14 ; stéatorrhée, 1 ; amaigrissement, 2) et 26 patients dans le groupe non opérés (74%) (pancréatite aiguë, 13 ; diabète, 7 ; stéatorrhée, 1 ; angiocholite, 3 ; amaigrissement, 2) ( $p=0.01$ ). La découverte d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte était fortuite chez 1 des patients opérés (3%) et chez 9 des patients non opérés (26%) ( $p=0.03$ ). Le principal motif de découverte fortuite était la réalisation du bilan d'extension pour une autre pathologie tumorale dans 50% des cas. Les autres causes de découverte étaient le bilan d'une élévation des GGT (n=1 soit 10%), de paraparésie (n=1 soit 10%), d'une maladie de Vaquez (n=1 soit 10%), d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (n=1 soit 10%) ou d'une embolie pulmonaire (n=1 soit 10%). Nous ne retrouvons pas de différence entre les deux groupes concernant les paramètres du bilan hépatique et la lipasémie. Concernant les caractéristiques évocatrices de lésions à « haut risque » en imagerie, ces données n'étaient pas différentes dans les deux groupes. De la même façon, le taux de forme mixte et le nombre de TIPMP dégénérée

étaient équivalents dans les deux groupes (respectivement  $p=0.32$  et  $p=0.44$ ). Le groupe de patients surveillés avait plus fréquemment un carcinome d'origine non pancréatique associé (16 vs 6,  $p= 0.03$ ).

Les carcinomes associés aux TIPMP étaient majoritairement représentés par les origines pulmonaires et prostatiques à hauteur de 26%, suivi des carcinomes urothéliaux (13%) et mammaires (9%) (Figure 2). Le taux de décès de cause spécifique pancréatique ainsi que le taux de décès global toute cause confondue n'étaient pas significativement différents (respectivement  $p= 0.44$  et  $p=0.42$ ). (Tableau 1).



**Figure 2** : Représentation sectorielle des types de carcinomes associés aux TIPMP

	<b>Patients opérés (OP) (n=30)</b>	<b>Patients non opérés (NOP) (n=35)</b>	<b>p</b>
<b>Age au diagnostic, médiane (intervalle), années</b>	59.5 (33-73)	72 (48-82)	<b><math>0.1 \cdot 10^{-3}</math></b>
<b>Sex ratio (H/F)</b>	0.95	0.73	0.79
<b>Symptômes (n, %)</b>	29 (97%)	26 (74%)	<b>0.01</b>
<b>Pancréatite aiguë (n, %)</b>	18 (60%)	13 (37%)	0.08

<b>Diabète (n, %)</b>	7 (23%)	7 (20%)	0.77
<b>Autres (n, %)</b>	4 (13%)	6 (17%)	NS
<b>Découverte fortuite (n, %)</b>	1 (3%)	9 (26%)	<b>0.03</b>
<b>Localisation</b>			
<b>Tête (n, %)</b>	17 (57%)	23 (66%)	0.60
<b>Corps (n, %)</b>	6 (20%)	6 (17%)	1.0
<b>Queue (n, %)</b>	2 (7%)	2 (6%)	1.0
<b>Diffuse (n, %)</b>	5 (16%)	4 (11%)	0.72
<b>Atteinte des canaux secondaires (n, %)</b>	23 (77%)	31 (89%)	0.32
<b>Diamètre maximal du Wirsung (mm)</b>	6.4 ± 3	8.5 ± 6	0.23
<b>Ictère compressif (n, %)</b>	1 (3%)	4 (11%)	0.36
<b>Composante tissulaire canalaire pancréatique (n, %)</b>	10 (33%)	7 (20%)	0.26
<b>Nombre examens d'imagerie</b>	3.06 ± 0.74	3 ± 0.77	0.72
<b>TIPMP dégénérée</b>	13 (43%)	11 (31%)	0.44
<b>Décès cause pancréatique (n, %)</b>	5 (17%)	9 (26%)	0.54
<b>Cancers associés non pancréatiques (n %)</b>	6 (17%)	16 (45%)	<b>0.03</b>
<b>Décès global (n, %)</b>	7 (23%)	12 (34%)	0.41
<b>Suivi (mois)</b>	76 ± 48	54 ± 39	<b>0.04</b>

**Tableau 1** : Caractéristiques comparées des 30 patients opérés et des 35 patients non opérés atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte.

### **Evènements cliniques et données histologiques dans le groupe de patients opérés**

Le diagnostic histologique des 30 patients opérés était une TIPMP dégénérée dans 43% des cas (n=13) avec la présence d'un adénocarcinome mucisécrétant n=10 (soit 33.3%) ou d'un carcinome in situ n=3 (soit 10%). Au sein de ce sous-groupe de TIPMP dégénérées, l'analyse des marges de résection retrouvait chez 3 patients des marges R1, car il existait une infiltration carcinomateuse des vaisseaux mésentériques sur l'analyse anatomopathologique définitive (Tableau 2). Deux de ces patients ont bénéficié d'une chimiothérapie par GEMZAR et sont

décédés du fait de l'évolution de la maladie pancréatique après un délai de survie de 6 et 14 mois respectivement. Le troisième patient est en cours de chimiothérapie par FOLFIRINOX avec un suivi de 9 mois. Parmi les 10 patients atteints d'une TIPMP dégénérée avec des marges de résection saines R0 (absence de cellules carcinomateuse ou en dysplasie de haut grade sur la tranche de section pancréatique), 7 ont reçu une chimiothérapie adjuvante par GEMZAR. 3 patients n'ont pas bénéficié d'un traitement adjuvant car il s'agissait d'un carcinome in situ. Au sein de ce groupe de 10 patients opérés R0, 5 ont présenté une récurrence tumorale pancréatique après un intervalle de temps médian de 65 mois (6-98) (Tableau 3).

Le diagnostic de TIPMP non dégénérée était porté dans 57% des cas (n=17) avec la présence d'une dysplasie de bas grade n=9 (soit 30%), de grade intermédiaire n=4 (soit 13.3%), ou de haut grade n=4 (soit 13.3%). Au sein de ce sous-groupe de TIPMP non dégénérée, on retrouvait sur la pièce opératoire des lésions en dysplasie de bas grade sur la tranche de section pancréatique dans 10% des cas (n=3) considérées comme R0. Concernant ces 3 patients avec des lésions en dysplasie de bas grade, la surveillance par imagerie a été mise en place sans mettre en évidence une évolutivité des lésions nécessitant une reprise chirurgicale sur un suivi moyen de 79 mois ( $\pm$  55). Dans ce même sous-groupe de TIPMP non dégénérées, un seul cas de progression tumorale post opératoire a été mis en évidence, chez un patient avec une lésion en dysplasie de haut grade sur la pièce de résection, après un suivi de 63 mois.

Au total, sur les 30 patients opérés, 21 ont été suivis (soit 70%) sans présenter de récurrence tumorale pancréatique sur une période médiane de 98 mois (19-173) (Tableau 2).

	<b>Durée de suivi</b>	
	<b>n=30</b>	<b>Médiane (Intervalle), Mois</b>
<b>Marges de résection positives avec foyer carcinomateux</b>	3 (10%)	9 (6-14)
<b>Récidive tumorale malgré marges de résection saines</b>	6 (20%)	65 (6-98)
<b>Temps jusqu'à récurrence (mois)</b>	40 (4-94)	65 (6-98)

<b>Décès de cause pancréatique</b>	5 (17%)	16 (6-68)
<b>Décès autre cause</b>	2 (6.66%)	135 (131-139)
<b>Cause cardiologique</b>	1 (3.33%)	139
<b>Cause néoplasie pulmonaire</b>	1 (3.33%)	131
<b>Suivi sans récurrence</b>	21 (70%)	98 (19-173)

**Tableau 2 :** Evènements cliniques dans le groupe de patients opérés pour une TIPMP localisée au canal principal ou mixte.

<b>Age (année)</b>	<b>Evolutivité imagerie</b>	<b>Délai jusqu'à progression (mois)</b>	<b>Décès de cause pancréatique</b>	<b>Durée de suivi (mois)</b>
59	Métastase hépatique	17	Oui	22
40	IT*/EVB**	29	Oui	68
63	Métastase hépatique	10	Oui	16
50	IT/EVB	93	Non	98
67	IT	63	Non	63

\* : infiltration tissulaire pancréatique ; \*\* : envahissement de la voie biliaire principale

**Tableau 3 :** Caractéristiques des 5 patients opérés d'une TIPMP dégénérée et considérés R0 ayant présenté une récurrence carcinomateuse pancréatique.

#### **Evènements cliniques du groupe de patients non opérés**

Au décours du suivi, onze patients soit 31% ont développé une TIPMP dégénérée, 49 mois (3-141) après le diagnostic initial de TIPMP localisée au canal principal ou mixte (Tableau 4). Au sein de ce groupe de patients ayant présenté une progression de la maladie vers un carcinome invasif, les données cliniques retrouvaient pour 10 patients une modification de leur examen clinique avec l'apparition d'un ictère chez 5 patients (soit 45%), d'une ascite carcinomateuse chez 2 patients (soit 18%), un syndrome solaire chez 1 patient (soit 9%), un syndrome occlusif haut chez 1 patient (soit 9%) et un amaigrissement chez 1 patient (soit 9%). Un seul patient présentait une progression à l'imagerie sans retentissement clinique. Les données de l'imagerie montraient une infiltration tissulaire pancréatique chez 6 patients (soit 55%), une majoration de

la dilatation du canal de Wirsung chez 6 patients (soit 55%), une compression de la voie biliaire principale chez 7 patients (soit 64%), une extension métastatique à distance sous forme de carcinose péritonéale chez 3 patients (soit 27%). Un même patient pouvait présenter plusieurs modifications radiologiques (Tableau 5). Parmi ces 11 patients, 3 ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative par GEMZAR. Un de ces patients est en cours de chimiothérapie de deuxième ligne par GEMZAR (1<sup>ère</sup> ligne par FOLFIRINOX). Les autres patients n'ont pas bénéficié d'un traitement spécifique en raison d'un score OMS  $\geq 3$  (capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps).

Au total, sur les 35 patients surveillés, 24 ont été suivis sans progression à l'examen clinique ni sur l'imagerie de surveillance (soit 69%), sur une période médiane de 43 mois (1-138) après la date d'inclusion (Tableau 4).

	<b>Durée de suivi</b>	
	<b>n=35</b>	<b>Médiane (Intervalle), Mois</b>
<b>Transformation carcinomateuse</b>	11 (31%)	49 (3-141)
<b>Temps jusqu'à progression carcinomateuse (n=11) (mois)</b>	42 (1-140)	49 (3-141)
<b>Décès de cause pancréatique</b>	9 (26%)	39 (1-141)
<b>Décès autre cause (cardiologique)</b>	3 (9%)	72 (47-138)
<b>Absence de progression</b>	24 (69%)	43 (1-138)

**Tableau 4** : Evènements cliniques dans le groupe de patients non opérés atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte.

<b>Age, années</b>	<b>Sexe</b>	<b>localisation</b>	<b>Evènement clinique</b>	<b>Diamètre du canal de Wirsung</b>		<b>Progression carcinologique en imagerie</b>	<b>Durée du suivi, mois</b>
				<b>Taille initiale, mm</b>	<b>Taille suivi, mm</b>		
72	F	Tête	Ictère	10	10	EOV*	141
69	H	Tête	Ictère	7	7	EOV/CP**	39

81	H	Tête	Amaigrissement	6	8	EOV/IT***	26
63	H	Tête	Ictère	7	7	EOV/IT	93
76	F	Tête	Ictère	7	8	EOV/IT	129
71	H	Diffuse	Aucun	10	15	EOV/IT	59
82	H	Tête	Syndrome solaire	6	8	EOV/IT	12
72	H	Diffuse	Syndrome occlusif D2	60	60	EOV	49
76	H	Tête	Ascite	5	5	EOV	3
76	F	Corps	Ictère	6	6	EOV/IT	9
73	H	Tête	Ascite	14	20	EOV	61

\* : envahissement organes voisinage \*\* : carcinose péritonéale

\*\*\* : infiltration tissulaire pancréatique

**Tableau 5** : Caractéristiques des onze patients non opérés avec une TIPMP localisée au canal principal ou mixte ayant présenté une progression carcinomateuse au cours du suivi.

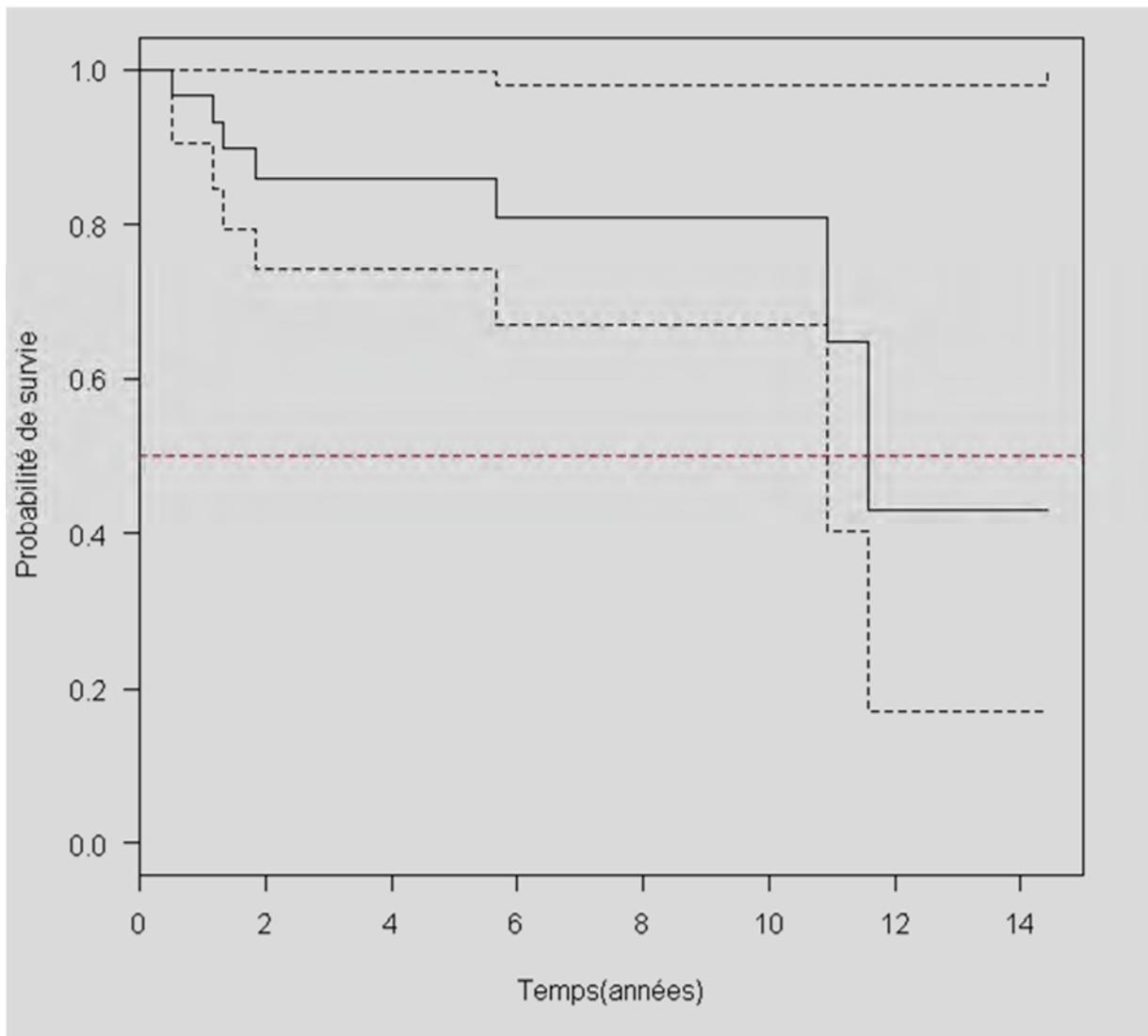
### **Décès et probabilité de survie des patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte**

Dans le groupe des patients opérés, 7 patients sont décédés soit 23%, toute cause confondue. Parmi ces 7 patients, 5 sont décédés d'un carcinome pancréatique invasif après un suivi moyen de 35 mois ( $\pm 28$ ). Ces patients appartenaient au groupe de TIPMP dégénérées dont 2 étaient considérés R1 avec envahissement des vaisseaux mésentériques sur l'analyse anatomopathologique définitive et 3 ayant récidivé en post opératoire alors qu'ils étaient considérés R0. Deux patients sont décédés d'une cause néoplasique impliquant un autre organe à 131 et 139 mois de suivi (Tableau 2).

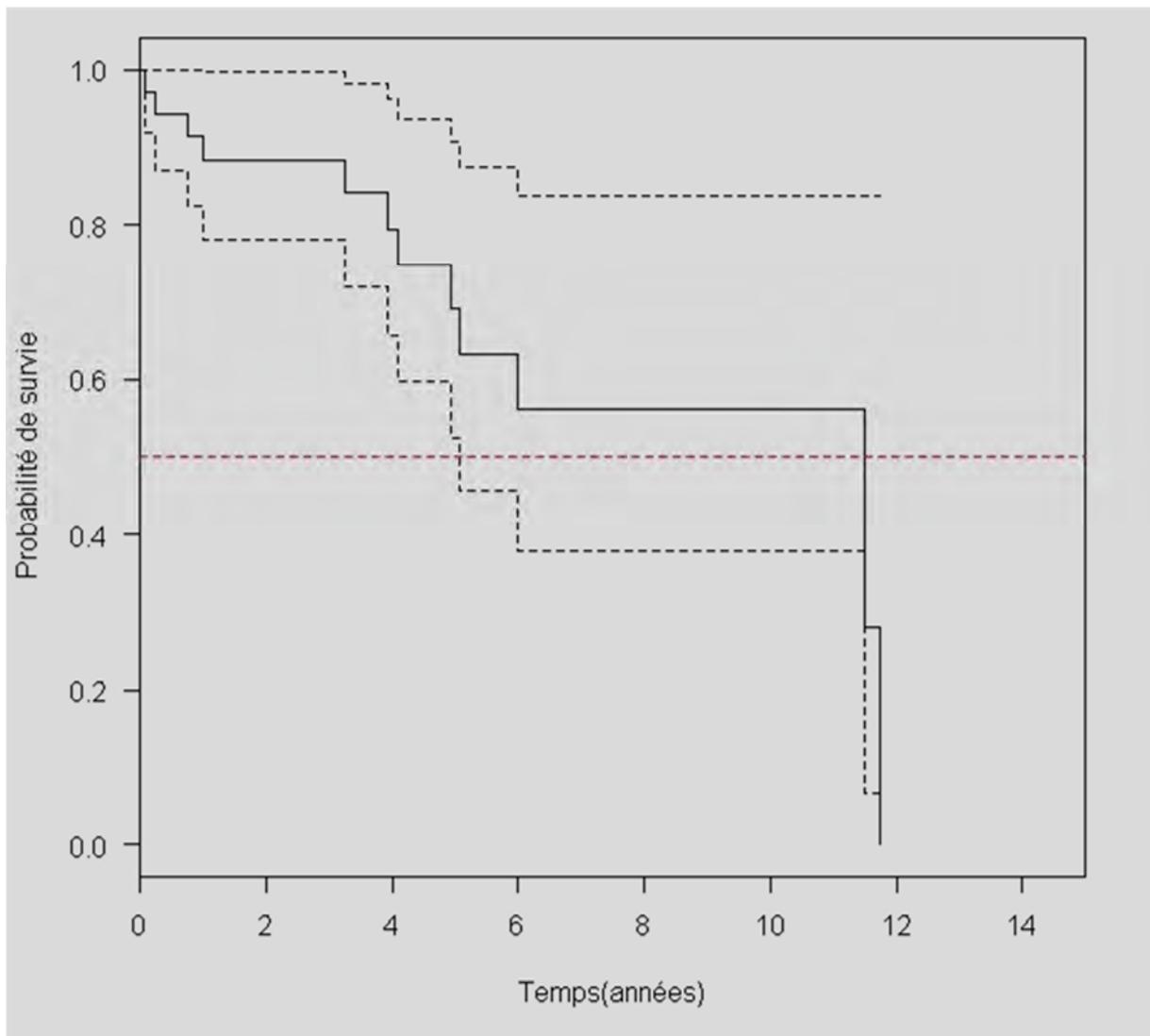
Dans le groupe de patients non opérés, 12 patients sont décédés soit 34%, toute cause confondue. 8 sont décédés d'un carcinome pancréatique invasif après un suivi moyen de 46 mois ( $\pm 36$ ). Un patient est décédé des suites des complications d'une CPRE à visée thérapeutique. Trois patients sont décédés d'une cause cardiologique à 47, 72 et 138 mois de suivi (Tableau 4).

L'analyse des données concernant la probabilité de survie selon la courbe de Kaplan-Meier des patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte montrait une médiane de

probabilité de survie globale, dans le groupe de patients opérés et de façon similaire dans le groupe de patients non opérés, évaluée à 11.5 ans. Cependant, dans le groupe opéré, la probabilité de survie diminuait plus lentement avec une probabilité à 10 ans de plus de 80% (Figure 3) contre 55% dans le groupe non opéré (Figure 4). En analyse univariée, il n'existait pas de différence significative de risque de décès entre le groupe des patients opérés et le groupe des non opérés, avec une valeur de p calculée à 0.09 selon le test du log-rank. L'Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox multivarié, expliquant le risque de décès en fonction de l'âge et de la chirurgie, retrouvait un bénéfice de la chirurgie avec un risque relatif de décès inférieur à 1 et une valeur de p calculée à 0.04.



**Figure 3** : Courbe de probabilité de survie de Kaplan-Meier et intervalle de confiance à 95% des 30 patients opérés, atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte.



**Figure 4 :** Courbe de probabilité de survie de Kaplan-Meier et intervalle de confiance à 95% des 35 patients non opérés, atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte.

#### **Facteurs prédictifs de dégénérescence en pré-opératoire dans le groupe de patients opérés**

Les données cliniques des 30 patients opérés pour une TIPMP localisée au canal principal ou mixte, ainsi que les données des examens d'imagerie réalisés au cours de leur suivi, ont été comparées entre le groupe de TIPMP dégénérées (carcinome invasif, carcinome in situ) et le groupe de TIPMP non dégénérées (dysplasie de bas grade, grade intermédiaire, haut grade). L'âge, le sex ratio, la présence de symptômes en rapport avec la TIPMP et le nombre de

pancréatite aiguë ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes. Le diamètre maximal et le diamètre  $\geq 10$  mm du canal principal, ainsi que la présence d'un ictère compressif n'étaient pas plus fréquemment associés aux formes malignes. La présence d'un diabète en pré-opératoire était significativement associée à la découverte d'une lésion maligne (7 vs 0,  $p=0.8*10^{-3}$ ) avec un Odds ratio de 40.4 (IC95%, 2-813). La mise en évidence d'une composante tissulaire canalaire pancréatique était significativement plus fréquente dans les formes malignes de TIPMP (9 vs 1,  $p=0.4*10^{-3}$ ) avec un Odds ratio de 36 (IC95%, 3.5-373.4) (Tableau 6).

<b>Facteur</b>	<b>Malignité (n=13)</b>	<b>Bénignité (n=17)</b>	<b>p</b>
<b>Age, médiane, années</b>	59	60	0.74
<b>Homme/Femme</b>	8/5	11/6	1.0
<b>Symptômes (n, %)</b>	13 (100%)	16 (94%)	1.0
<b>Pancréatite aiguë</b>	6	12	0.26
<b>Diabète</b>	7	0	<b><math>0.8*10^{-3}</math></b>
<b>Diamètre MPD <math>\geq 10</math> mm</b>	2	1	0.56
<b>Diamètre maximal MPD</b>	$6.77 \pm 4.3$	$6.18 \pm 2.5$	0.63
<b>Composante tissulaire canalaire pancréatique</b>	9	1	<b><math>0.4*10^{-3}</math></b>
<b>Ictère compressif</b>	1	0	0.43

**Tableau 6** : Facteurs prédictifs de TIPMP dégénérée en pré-opératoire dans le groupe de patients opérés pour une TIPMP localisée au canal principal ou mixte.

### **Facteurs prédictifs de récurrence post opératoire carcinomateuse pancréatique dans le groupe de patients opérés**

2 sous-groupes de patients ont été constitués : un premier groupe de patients ayant présenté une récurrence de TIPMP dégénérée (n=6), et un deuxième groupe de patient n'ayant pas eu de récurrence carcinomateuse pancréatique lors du suivi (n=21). Les 3 patients considérés R1 étaient exclus de cette analyse. Les données cliniques, les données des examens d'imagerie réalisés, et les données anatomopathologiques ont été comparées entre ces deux groupes. En pré-opératoire, l'âge, le sex ratio, la présence de symptômes et la mise en évidence d'une poussée de pancréatite aiguë n'étaient pas différents dans les deux groupes. Il n'existait pas de différence

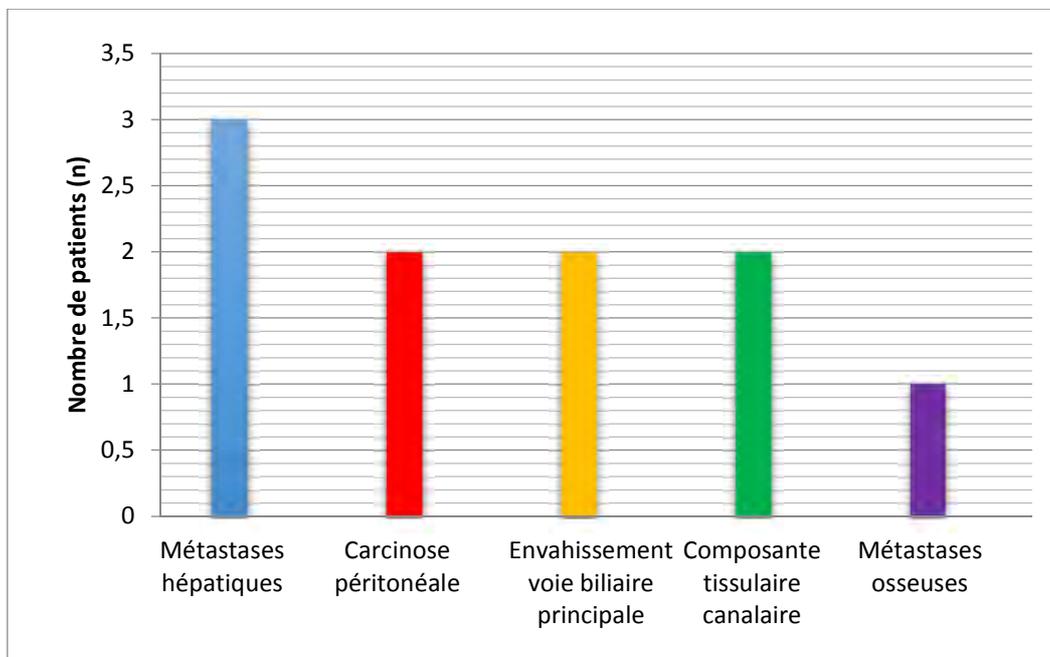
significative entre les deux groupes concernant la présence d'une composante tissulaire canalaire pancréatique et une dilatation  $\geq 10$  mm du Wirsung (respectivement  $p= 0.63$  et  $p=0.40$ ). La présence d'un diabète en pré-opératoire n'était pas associé de façon significative au risque de développer une récurrence tumorale maligne ( $p=0.20$ ). La découverte sur la pièce de résection pancréatique, après analyse anatomopathologique, de lésions de carcinome in situ ou de carcinome invasif était associée de façon significative au risque de récurrence tumorale post opératoire ( $p=0.01$ ) avec un Odds ratio de 16 (IC95%, 1.4-171.3). La mise en évidence lors du suivi systématique de ces patients d'une évolutivité clinique ou en imagerie était également associée au risque de récurrence tumorale maligne (respectivement  $p=0.04$  et  $p=0.7*10^{-3}$ ) (Tableau 7).

Le principal mode de découverte d'une récurrence néoplasique lors du suivi radiologique était la mise en évidence de métastases hépatiques. On retrouvait également la mise en évidence d'une carcinose péritonéale, d'un envahissement de la voie biliaire principale et de l'apparition d'une infiltration tissulaire canalaire pancréatique (Figure 5). Un même patient pouvait présenter plusieurs modes de progression en imagerie.

<b>Facteurs</b>	<b>Récidive post-opératoire (n=6)</b>	<b>Absence de récurrence post-opératoire (n=21)</b>	<b>p</b>
<b>Age, médiane, années</b>	56	60	0.73
<b>Homme/Femme</b>	3/3	14/7	NS
<b>Diabète</b>	2	2	0.20
<b>Composante tissulaire canalaire pancréatique</b>	2	5	0.63
<b>Diamètre MPD <math>\geq 10</math> mm</b>	1	1	0.40
<b>Lésion carcinomateuse anatomopathologique</b>	5	5	<b>0.01</b>
<b>Evolutivité clinique</b>	4	4	<b>0.04</b>

<b>Evolutivité imagerie</b>	6	4	<b>0.7*10<sup>-3</sup></b>
<b>Suivi, médiane, années</b>	65	98	<b>0.03</b>

**Tableau 7** : Facteurs prédictifs de récurrence carcinomateuse pancréatique post-opératoire dans le groupe de patients opérés pour une TIPMP localisée au canal principal ou mixte.



**Figure 5** : Histogramme des différents modes d'évolutivité en imagerie, lors du suivi post opératoire, des TIPMP localisées au canal principal ou mixtes dans le groupe de patients opérés.

#### **Facteurs prédictifs de dégénérescence dans le groupe de patients non opérés**

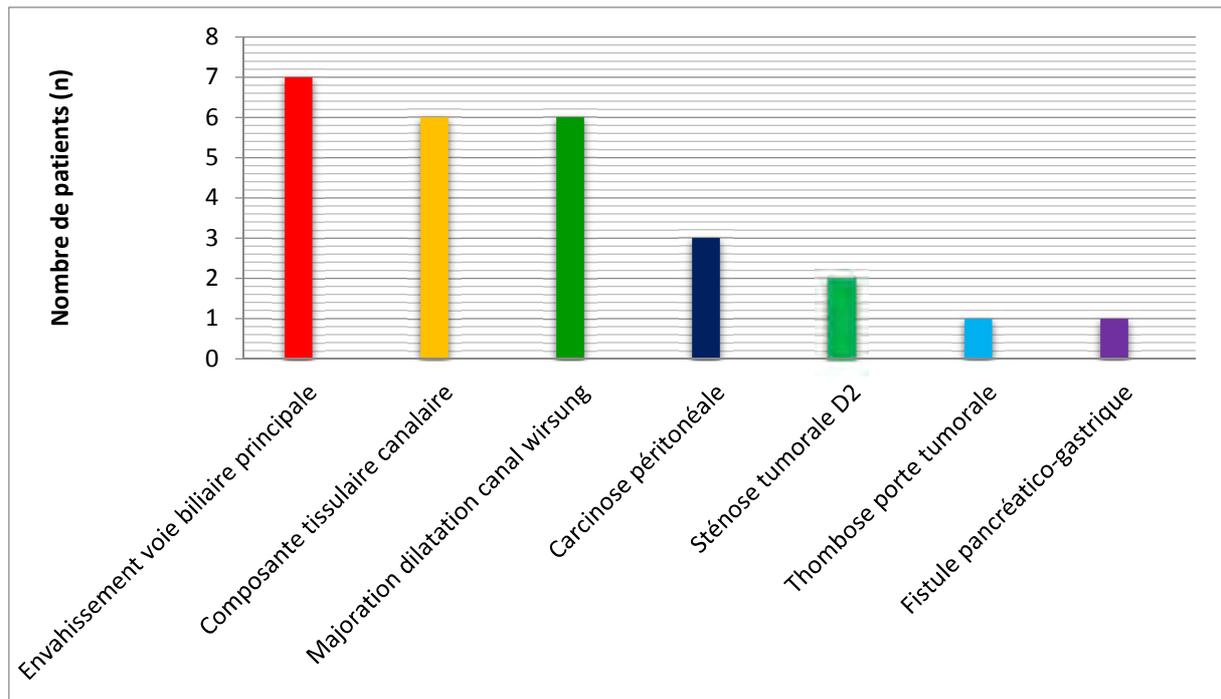
2 sous-groupes de patients ont été constitués : un premier groupe de malades ayant présenté une progression vers une TIPMP dégénérée (n=11), et un deuxième groupe chez qui aucune évolutivité clinique ou en imagerie n'a été mise en évidence lors du suivi (n=24). Les données cliniques ainsi que les données des examens d'imagerie réalisés, ont été comparées entre ces deux groupes. L'âge, le sexe, la présence de symptômes que ce soit un diabète ou la mise en évidence d'une poussée de pancréatite aiguë, n'étaient pas différents entre les deux groupes. Concernant les critères de lésion à « haut risque » de malignité définis dans la conférence de consensus de 2012, la présence d'un ictère compressif ou un diamètre du canal de Wirsung  $\geq 10$  mm, n'étaient pas plus associés au risque de dégénérescence (respectivement  $p=0.08$  et  $p=0.17$ ). En revanche, la mise en évidence d'une composante tissulaire canalaire pancréatique était significativement associée au risque de développer une TIPMP dégénérée ( $p=0.02$ ) avec un Odds ratio de 9.2 (IC95%, 1.4-59.6). De la même façon, la découverte au cours du suivi systématique de ces patients d'une évolutivité clinique ou en imagerie était significativement

associée au risque de développer un carcinome pancréatique ( $p < 0.1 * 10^{-3}$ ). Il n'était pas mis en évidence de différence significative dans la durée du suivi global entre ces deux groupes avec  $p=0.77$  (Tableau 8).

Le principal mode de découverte d'une progression vers une forme dégénérée, lors du suivi radiologique, était la mise en évidence d'un envahissement de la voie biliaire principale. On retrouvait également la mise en évidence d'une majoration de la dilatation du canal de Wirsung et l'apparition d'une composante tissulaire canalaire pancréatique (n=6) (Figure 6) (Figure 7).

<b>Facteurs</b>	<b>Progression carcinologique (n=11)</b>	<b>Pas de progression carcinologique (n=24)</b>	<b>p</b>
<b>Age, médiane, années</b>	73	71.5	0.20
<b>Homme/Femme</b>	8/3	12/12	0.28
<b>Symptômes</b>	8	18	1.0
<b>Pancréatite aiguë</b>	6	8	0.28
<b>Diabète</b>	3	4	0.65
<b>Composante tissulaire canalaire pancréatique</b>	5	2	<b>0.02</b>
<b>Ictère compressif</b>	3	1	0.08
<b>Diamètre MPD <math>\geq 10</math> mm</b>	4	3	0.17
<b>Evolutivité clinique</b>	10	2	<b><math>0.1 * 10^{-3}</math></b>
<b>Evolutivité imagerie</b>	11	3	<b><math>0.1 * 10^{-3}</math></b>
<b>Suivi, médiane, années</b>	49	44	0.77

**Tableau 8** : Facteurs prédictifs de TIPMP dégénérée dans le groupe de patients non opérés atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte.



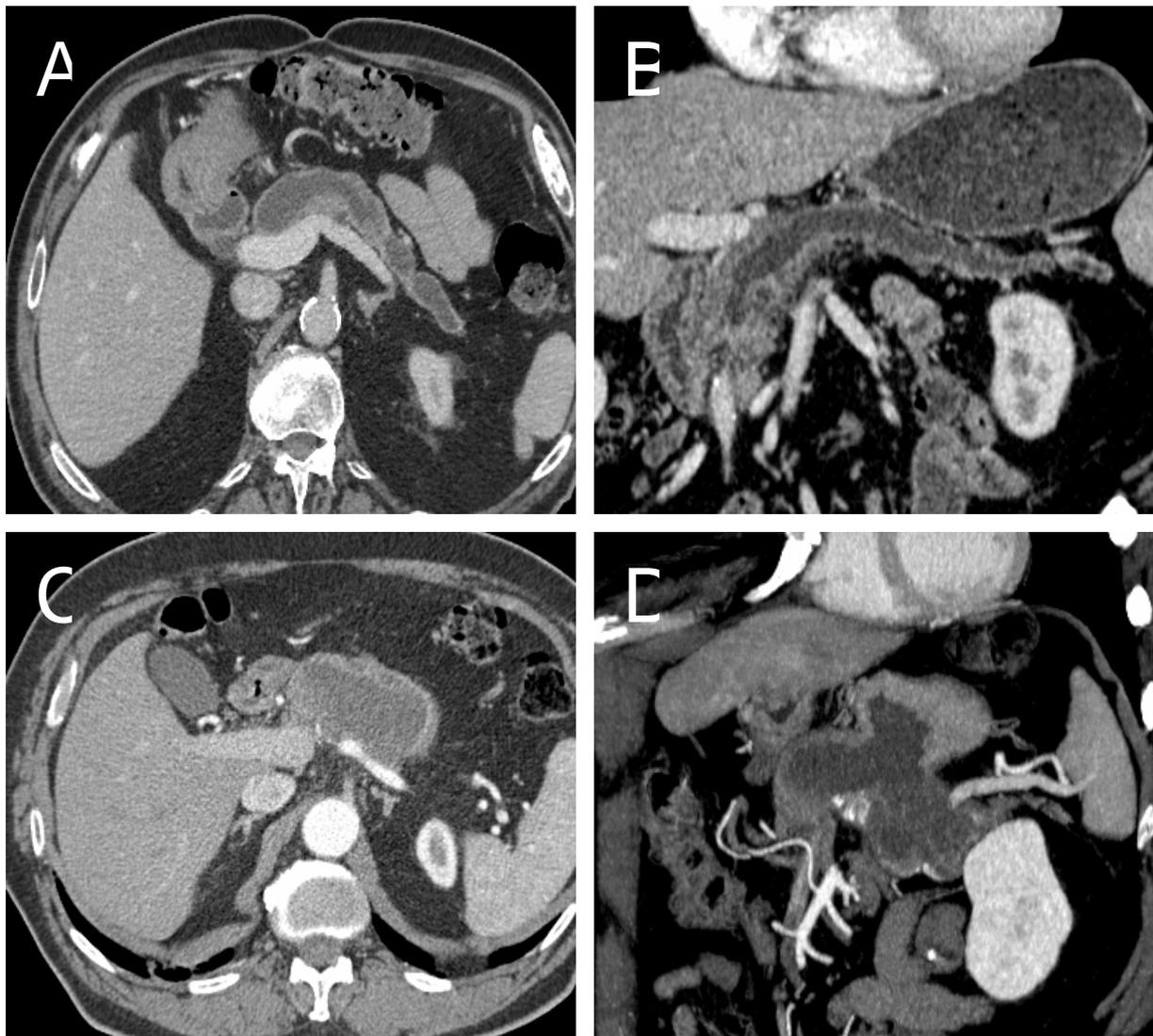
**Figure 6** : Histogramme des différents modes d'évolutivité en imagerie, lors du suivi, des TIPMP localisée au canal principal ou mixte dans le groupe de patients non opérés.

### **Evaluation de la mutation de l'oncogène *KRAS* chez les patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte**

Parmi les 65 patients inclus dans notre étude, 20 ont eu une analyse du statut *KRAS* comme décrit dans matériels et méthodes. Les résultats montraient la présence d'une mutation *KRAS* chez 10 patients (50%) et un statut *KRAS* sauvage chez 10 patients (50%). La présence d'une mutation *KRAS* n'était pas significativement associée à la mise en évidence d'une TIPMP dégénérée ( $p=1.0$ ). A partir d'un suivi équivalent entre les deux groupes ( $p=0.51$ ), on n'observait pas de différence dans le nombre de décès toute cause confondue, quelque soit le statut *KRAS* ( $p=1.34$ ). 5 des patients *KRAS* muté n'ont pas développé de TIPMP dégénérée après un suivi de 106 ( $\pm 55$ ) mois (Tableau 9).

Détermination statut <i>KRAS</i> (n=20)	<i>KRAS</i> muté (n=10)	<i>KRAS</i> sauvage (n=10)	p
TIPMP dégénérée	5	4	1.0
Décès	5	5	1.0
Suivi (moyenne)	59.8	77.1	0.5

**Tableau 9** : Evaluation de la mutation de l'oncogène *KRAS* chez 20 patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte.



**Figure 7** : TIPMP diffuse du pancréas ayant présentée une progression carcinomateuse au cours du suivi (Homme, 73 ans). A, Tomodensitométrie réalisée avec produit de contraste en coupe axiale, au moment du diagnostic, mettant en évidence une dilatation diffuse du canal pancréatique principal. B, Reconstruction frontale de la dilatation du canal de Wirsung au diagnostic. C, Tomodensitométrie réalisée avec produit de contraste en coupe axiale, à deux

ans de suivi, montrant une majoration de la dilatation du canal de Wirsung. D, Reconstruction frontale à deux ans de suivi avec mise en évidence d'une fistulisation spontanée pancréatico-gastrique.

## DISCUSSION

Depuis la première conférence de consensus de 2006, de nombreuses publications médicales ont permis une meilleure compréhension et prise en charge des TIPMP. Ainsi, une nouvelle conférence de consensus réalisée en 2010 et publiée en 2012 a permis de synthétiser l'ensemble de ces connaissances réactualisées [9].

Radiologiquement, les TIPMP peuvent être classées en trois types : les TIPMP localisées au canal principal, les formes localisées aux canaux secondaires et les formes mixtes [2]. Concernant de façon plus spécifique les TIPMP localisées au canal principal, les recommandations de 2012 ont défini comme critère de diagnostic une dilatation segmentaire ou diffuse du canal de Wirsung  $> 5$  mm, sans autre cause d'obstruction. Grâce aux données récentes, il est établi qu'un seuil de dilatation à 5 mm permet d'augmenter la sensibilité du diagnostic radiologique sans perdre en spécificité [25, 30]. Concernant la prise en charge thérapeutique, les recommandations de 2012, en accord avec celles de 2006, proposent une résection chirurgicale pour les TIPMP localisées au canal principal ou mixtes avec un diamètre du canal pancréatique principal  $\geq 10$  mm. En effet, il existe un risque théorique de dégénérescence carcinomateuse basé sur 9 séries chirurgicales décrivant un fort taux de carcinome évalué entre 57 et 92% chez les patients opérés [7, 8, 24, 31-36]. La conférence de consensus de 2012 apporte cependant une nuance importante pour les TIPMP localisées au canal principal ou mixtes dont la dilatation du Wirsung est comprise entre 5 et 9 mm. En effet grâce aux données de la littérature, une attitude de surveillance peut être proposée sous réserve d'un suivi rapproché par imagerie [9].

En 2012, Kawakubo et al [37] ont démontré chez 899 patients atteints de TIPMP, que l'âge au diagnostic et les comorbidités évaluées grâce à l'Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27), étaient deux facteurs significativement corrélés au risque de mortalité non lié au cancer pancréatique. Ces résultats indiquaient que pour les patients à haut risque de mortalité d'une cause non pancréatique, une stratégie de surveillance était préférable à une prise en charge chirurgicale.

Comme précisé dans la conférence de consensus de 2012, dans le cadre d'une surveillance, il n'existe pas à ce jour de critère validé prédictif de malignité dans les atteintes du canal principal, que ce soit le degré de dilatation du canal pancréatique principal, la présence de symptômes ou de nodules muraux [7, 16, 24].

A notre connaissance, il n'existe que deux séries publiées de patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte non opérés et bénéficiant d'une surveillance. Ces publications portaient sur de faibles effectifs inférieurs à 20 patients non opérés et surveillés [38, 39].

Compte tenu du peu de données scientifiques avec de faibles effectifs inclus, nous nous sommes attachés à étudier l'histoire naturelle des TIPMP localisées au canal principal ou mixtes et à rechercher des critères cliniques et radiologiques prédictifs de dégénérescence.

Concernant l'objectif principal de notre étude, les données générales des deux populations de patients inclus montraient que le groupe de patients non opérés était plus âgé. Ces mêmes patients étaient moins symptomatiques avant leur prise en charge et avaient un plus fort taux de cancers d'origine non pancréatique. Ces données sont comparables aux résultats de Takuma et al dans leur série de 20 patients non opérés où les patients présentaient les mêmes caractéristiques [39]. Ainsi compte tenu des comorbidités, les patients bénéficient préférentiellement d'une prise en charge par surveillance clinique et radiologique. Cette décision dépend de l'évaluation de la balance bénéfico-risque, entre la surveillance et la chirurgie. Celle-ci est en faveur de la surveillance, et ce malgré le risque de dégénérescence des TIPMP localisées au canal principal.

L'incidence des cancers extra-pancréatiques, associés aux TIPMP localisées au canal principal ou mixtes dans notre série, était de 34% en accord avec les travaux de Yamagushi et al [40]. La relation entre TIPMP et cancer extra-pancréatique reste cependant controversée. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandation de dépistage systématique dans cette population. Dans notre étude, les types de cancers associés étaient préférentiellement prostatiques et pulmonaires de façon comparable aux séries américaines [41, 42] et françaises [43] déjà publiées. De façon princeps, Baumgaerten et al [43] décrivaient une plus forte prévalence de cancers d'origine non pancréatique chez les patients atteints d'une TIPMP en comparaison à un groupe contrôle apparié par l'âge et le sexe. Dans la majorité des cas, le diagnostic d'un cancer extra-pancréatique précédait celui de la TIPMP. Ils recommandaient ainsi un dépistage systématique des cancers extra-pancréatiques uniquement chez les patients au-delà de 50 ans ou en cas d'histoire familiale de cancer. Bernarroch et al [42] concluaient dans leur étude qu'il apparaissait nécessaire de réaliser une coloscopie de dépistage systématique avant de décider

d'une chirurgie pancréatique, du fait de la haute incidence de cancers coliques associés aux TIPMP. Pour les patients d'origine Asiatique, une gastroscopie de dépistage était également conseillée. Malheureusement, le principal biais de ces études est l'accès aux examens complémentaires de ces patients. En effet, quelque soit le scénario, c'est-à-dire la découverte du cancer extra pancréatique avant ou après celui de la TIPMP, le biais est identique car il s'agit de patients bénéficiant d'un suivi clinique et surtout radiologique rapproché. Il en découle une découverte possiblement plus fréquente des TIPMP ou des cancers d'origine non pancréatique. Au vu de ces résultats, il semblerait licite de proposer la réalisation d'un dépistage systématique par gastro-coloscopie complète à la recherche d'une néoplasie digestive, avant la réalisation d'une chirurgie pancréatique. Ces examens seront réalisés en supplément du dépistage classique du cancer de la prostate chez l'homme et du sein chez la femme.

En ce qui concerne la probabilité de survie globale des deux groupes de patients, l'analyse multivariée selon le modèle de Cox, prenant en compte l'âge des patients et la réalisation d'une intervention chirurgicale, retrouvait un bénéfice de la chirurgie avec un Hazard ratio inférieur à 1 ; bien que le test d'adéquation globale du modèle (test de Wald<sup>3</sup>) restait cependant non significatif ( $p=0.13$ ), compte tenu du faible effectif. Ces résultats confirment le fait que la chirurgie reste le traitement de référence dans la prise en charge des TIPMP localisées au canal principal ou mixtes, en accord avec les recommandations internationales de 2006 et de 2012 [2, 9]. Ce traitement reste le seul qui soit curateur en cas de dégénérescence et doit être discuté lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. En effet, en fonction du terrain et des comorbidités, le rapport bénéfice-risque de la prise en charge chirurgicale peut être défavorable. Dans notre série, les patients inclus de 1998 à 2006 ont été opérés selon des recommandations d'experts. Après cette date, l'indication opératoire était portée selon les conclusions de la conférence de consensus de 2006 [2].

Dans le groupe des patients opérés, nous retrouvions 43% de formes malignes dont 33% de carcinomes invasifs et 10% de carcinome in situ. Ces données montrent un plus faible taux de TIPMP dégénérées en comparaison aux résultats de Salvia et al [7] qui étaient de l'ordre de 60%. La comparaison de notre groupe de patients opérés avec les séries chirurgicales publiées antérieurement montre une différence en termes de caractéristique lésionnelle en imagerie et du nombre de formes dégénérées. Ainsi, si l'on considère comme critère de suspicion de dégénérescence un canal de Wirsung dilaté à plus de 10 mm, comme décrit dans le conférence de consensus de 2012 et conduisant à une prise en charge chirurgicale, Terris et al [32]

---

<sup>3</sup> Test d'hypothèse concernant les coefficients du modèle

décrivaient pour cette population un taux de malignité de 57%, alors que les 65 patients inclus dans notre étude avaient un diamètre maximal moyen inférieur à 8 mm et un taux de TIPMP dégénérée non négligeable de 37%. Sugiyama et al [24] présentaient un taux de malignité de 70% au sein d'un effectif de 30 patients opérés dont 18 avaient un diamètre du canal de Wirsung de plus de 15 mm. Ceci démontre que la définition de critères de dégénérescence nécessite encore de nouvelles études afin d'améliorer la prise en charge chirurgicale des patients, et éviter une possible surestimation du risque de carcinome pancréatique. De façon plus récente Shimizu et al [44], dans une étude multicentrique, ont décrit à partir de l'analyse de 310 patients opérés, 52.9% de malignité dans les formes localisées au canal principal et 66.7% dans les formes mixtes. De façon paradoxale, il n'existait pas de différence dans le taux de malignité entre les formes localisées au canal principal et les formes localisées aux canaux secondaires. Les auteurs précisait ainsi que ce résultat provenait du fait que l'indication chirurgicale pouvait différer en fonction des centres.

Dans notre série, l'âge moyen des patients présentant une forme dégénérée était de 63 ans contre 66 ans pour les formes non dégénérées. Ces résultats sont en désaccord avec les données de Salvia et al [7]. En effet, il s'agissait de la première publication qui retrouvait des patients plus âgés de 6.4 ans dans les formes malignes. L'âge n'apparaît donc pas de façon évidente comme un facteur prédictif indépendant de malignité.

Dans notre série, 73% des patients étaient suivis sans présenter de récurrence tumorale sur une durée médiane de 98 mois. Ces résultats sont concordants avec la série de Miller et al [45] où 79% des patients opérés, considérés R0 et avec l'absence de TIPMP dégénérée sur l'analyse anatomopathologique, ne présentaient pas de récurrence de TIPMP sur une durée de suivi de 66 mois.

Dans le groupe de patients non opérés, il est nécessaire de différencier deux populations pour lesquelles la décision de ne pas proposer une intervention chirurgicale est différente. En effet, un sous-groupe de patients était considéré comme non opérable compte tenu d'une contre-indication anesthésique, d'une non résecabilité ou en raison d'un décès précoce. Dans un autre sous-groupe de patients, la chirurgie n'a pas été proposée en raison d'une balance bénéfice-risque jugée défavorable en rapport avec un âge avancé et le caractère pauci-symptomatique de la lésion, ou du fait d'un refus de la part du patient. Dans ce deuxième sous-groupe, la chirurgie pourra secondairement être proposée. Dans ces deux groupes, le taux de progression vers une TIPMP dégénérée était de 31% pour un suivi médian de 49 mois. 69% des patients ne montraient aucune progression clinique ou en imagerie pour un suivi médian de 44 mois. De façon comparable à notre série, Uehara et al [38] décrivait à partir d'une série de 20 patients

surveillés atteints d'une TIPMP localisée au canal principal, un taux de dégénérescence de 10% sur un suivi médian de 70 mois. Il existait un taux de progression radiologique de 30% sans connaître la proportion de TIPMP dégénérées au sein de cette population. Takuma et al [39], dans une publication plus récente basée sur 20 patients surveillés, montraient un taux de dégénérescence de 20% sur un suivi médian de 49 mois. Les résultats de notre série française montrent un taux de dégénérescence supérieur aux deux séries japonaises mais très inférieur aux séries chirurgicales plus anciennes, ce qui démontre une possible surestimation du risque néoplasique qui avait été établi à partir de ces études et la nécessité de réaliser des études prospectives. Néanmoins, ces résultats confirment qu'une attitude de surveillance peut être proposée chez des patients sélectionnés.

Parmi les 35 patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte, 7 présentaient des épisodes de pancréatites aiguës récidivantes attribuées à l'obstruction canalaire par du mucus. Les autres causes de pancréatite aiguë avaient été dédouanées. Pour la prise en charge des patients non opérés et présentant des épisodes de pancréatites aiguës itératives en rapport avec une obstruction canalaire par le mucus, nous proposons la réalisation d'une sphinctérotomie endoscopique du canal pancréatique (PS) avec extraction du mucus au ballonnet [27]. Cette procédure était efficace dans 86% des cas, permettant l'absence de récurrence de poussées de pancréatites aiguës sur une durée de suivi médiane de 60 mois. Malheureusement, ce geste n'est pas dénué de risque puisque nous rapportons le décès d'un patient secondaire à une pancréatite aiguë post CPRE. Nos résultats corroborent ceux de Oh et al [46] qui décrivaient la réalisation d'une PS chez deux patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal et non éligibles à la chirurgie. Les patients ne présentaient pas de récurrence de pancréatite aiguë après un suivi respectif de 6 mois et 6 ans. De la même façon, Rostello et al [47] réalisaient une PS chez 6 patients (2 formes localisées au canal principal et 4 formes localisées aux canaux secondaires) permettant une résolution des symptômes sur une durée de suivi de 8 mois. La morbidité du geste était évaluée à 16%. Nous pouvons donc, au vu de nos résultats et de ceux de la littérature, proposer une PS aux patients présentant une TIPMP symptomatique sur le mode de pancréatites aiguës et avec une dilatation du canal de Wirsung céphalique  $>$  à 5 mm, en alternative au traitement chirurgical, afin de prévenir la récurrence des symptômes.

Concernant l'objectif secondaire, dans notre série de patients opérés, l'analyse comparative pré-opératoire entre TIPMP dégénérées et non dégénérées retrouvait comme facteur prédictif de malignité la présence d'un diabète en pré-opératoire ainsi que l'identification sur les examens d'imagerie d'une composante tissulaire canalaire pancréatique.

La présence ou l'aggravation récente d'un diabète avaient été décrites dans la série de Salvia [7] comme associées aux formes dégénérées de façon significative. Dans la série de Takuma [39], la significativité n'était pas atteinte mais fortement suggérée puisque 5 patients sur 16 ayant une forme dégénérée avaient un diabète, contre 1 patient sur 10 ayant une forme non dégénérée. Le diabète semble donc être un critère clinique prédictif de malignité dans les TIPMP localisées au canal principal ou mixtes. De la même façon en imagerie, l'infiltration tissulaire canalaire pancréatique, considérée comme un critère à « haut risque » de dégénérescence dans la conférence de consensus de 2012, apparaît comme un critère prédictif de malignité dans ce type de pathologie [9].

Il est intéressant de remarquer que 25% des patients opérés avec des marges de résection saines sur l'analyse anatomopathologique présentent tout de même une récurrence tumorale à distance à une médiane de 40 mois. Les facteurs prédictifs de récurrence post-opératoire identifiés dans notre étude étaient la présence d'une lésion carcinomateuse sur l'analyse anatomopathologique (carcinome in situ ou invasif), ou la mise en évidence d'une progression clinique ou en imagerie lors du suivi. Ces données confirment la nécessité de suivre les patients opérés, à la fois cliniquement et par imagerie de façon annuelle, sur une durée prolongée de plus de 5 ans [48-50].

Dans le groupe de patients non opérés, les facteurs prédictifs de progression vers une lésion invasive, étaient la découverte en imagerie d'une composante tissulaire canalaire pancréatique ainsi que l'apparition au cours du suivi d'une évolutivité clinique ou en imagerie. Ainsi, comme précisé par la conférence de consensus de 2012, la composante tissulaire canalaire pancréatique apparaît comme un facteur à « haut risque » de dégénérescence des TIPMP [9]. Toutefois, les nodules muraux sont rarement mis en évidence dans notre série et par conséquent ne constituent pas un critère péjoratif comme décrit par Uehara et al [38], de même que la majoration de la dilatation du canal de Wirsung comme décrit par Takuma et al [39]. En revanche dans la série de Takuma et al, les 4 patients qui présentaient une progression carcinomateuse avaient également une évolutivité en imagerie qui comprenait une extension aux organes de voisinage, comme décrit dans notre étude. Chez les patients non opérés et non contre indiqués à la chirurgie, l'apparition d'un diabète ou d'une infiltration tissulaire canalaire pancréatique sont deux facteurs qui doivent être recherchés et qui doivent inciter à proposer une prise en charge chirurgicale.

L'évaluation de la mutation de l'oncogène *KRAS* chez 20 patients atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte a permis de vérifier l'absence d'influence de la mutation activatrice *KRAS* concernant le risque de développer un carcinome pancréatique et le risque de

décès. Ces données corroborent les résultats de Nissim et al [51] qui ne retrouvaient pas d'association significative entre les formes malignes de TIPMP et le statut *KRAS* muté. Le taux de mutation *KRAS* dans notre série était similaire à ceux de la littérature. Wu et al ont démontré que plus de 96% des TIPMP ont soit une mutation de *GNAS* ou de *KRAS* et que plus de la moitié ont une mutation des deux. De façon intéressante, *GNAS* n'est muté que dans les cancers issus de TIPMP et n'est pas retrouvée dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique classique [52]. Notre étude représente, à notre connaissance, une des plus importantes cohortes de patients non opérés et surveillés, atteints d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte. Il est important de préciser que nos résultats ont un faible niveau de preuve compte tenu de son caractère rétrospectif. Ces données devront être confirmées sur une cohorte de patients inclus de façon prospective et multicentrique.

## CONCLUSION

Entre 1985 et 2005, l'incidence des TIPMP a augmenté d'un facteur 14, sans augmentation en parallèle du taux de mortalité liée à la dégénérescence de ces lésions [53]. Cette remarque épidémiologique est expliquée par une meilleure connaissance et surveillance de cette pathologie, plus qu'au caractère symptomatique des patients atteints d'une TIPMP. Il est établi que les formes localisées au canal principal et mixtes sont plus à risque de développer un carcinome pancréatique que les formes localisées aux canaux secondaires. La prise en charge chirurgicale est donc le traitement de référence pour les formes avec un canal pancréatique principal  $\geq 10$  mm. Pourtant, de nombreux patients ne sont pas éligibles à la chirurgie, d'où une attitude de surveillance décidée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Le peu de données de surveillance concernant les formes de TIPMP localisées au canal principal ou mixtes, nous a conduit à réaliser une étude descriptive rétrospective, mono centrique, afin

de décrire l'histoire naturelle de cette pathologie et de rechercher des facteurs prédictifs cliniques et radiologiques de malignité.

Nous avons observé l'association entre les TIPMP et les cancers extra-pancréatiques. Il nous semble intéressant de vérifier, chez les patients atteints d'une TIPMP, que le dépistage classique du cancer du sein chez la femme et de la prostate chez l'homme ait bien été réalisé. En fonction des antécédents familiaux, une gastro-coloscopie de dépistage pourra également être proposée. Nous avons démontré qu'une attitude de surveillance est une solution envisageable dans ce type de pathologie. En effet, parmi les patients chez qui nous n'avons pas retenu d'indication chirurgicale à l'issue de la RCP, deux tiers n'ont montré aucune progression clinique ou en imagerie après un suivi médian de 44 mois. Chez les patients symptomatiques en rapport avec des épisodes de pancréatites aiguës, la sphinctérotomie pancréatique avec extraction du mucus semble être une bonne alternative thérapeutique de prévention des récives.

Nous avons par ailleurs identifié deux facteurs en pré-opératoire prédictifs de malignité dans les TIPMP localisées au canal principal ou mixtes. Cliniquement la découverte d'un diabète, et radiologiquement la mise en évidence d'une infiltration tissulaire canalaire pancréatique, sont statistiquement associés au risque de développer une TIPMP dégénérée.

<b>Lésions à « haut risque »</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ictère compressif secondaire à une lésion céphalique pancréatique,</li><li>- Composante tissulaire au sein des canaux pancréatiques<sup>4</sup>,</li><li>- Taille du canal pancréatique principal <math>\geq 10</math> mm.</li></ul>
<b>Lésions « suspectes »</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pancréatite aiguë,</li><li>- Taille d'un canal secondaire <math>\geq 3</math> cm,</li><li>- Epaissement canalaire,</li><li>- Taille du canal pancréatique principal 5-9 mm,</li></ul>

<sup>4</sup> Défini comme une lésion solide morphologiquement différente et infiltrant le parenchyme pancréatique adjacent.

- |  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nodule mural<sup>5</sup>,</li> <li>- Changement brutal de calibre du canal pancréatique principal avec atrophie pancréatique distale.</li> </ul> |
|--|---|

**Annexe 1** : Critères à « haut risque » ou « suspects » de malignité définis dans la conférence de consensus internationale de 2012.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Hruban, R.H., et al., *An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(8): p. 977-87.
2. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. Pancreatology, 2006. **6**(1-2): p. 17-32.
3. Adsay, N.V., et al., *Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(7): p. 839-48.
4. Furukawa, T., et al., *The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping*. Cancer, 1992. **70**(6): p. 1505-13.
5. Yamada, M., et al., *Mucin-producing tumor of the pancreas*. Cancer, 1991. **68**(1): p. 159-68.
6. Madura, J.A., et al., *Mucin-hypersecreting intraductal neoplasms of the pancreas: a precursor to cystic pancreatic malignancies*. Surgery, 1997. **122**(4): p. 786-92; discussion 792-3.
7. Salvia, R., et al., *Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection*. Ann Surg, 2004. **239**(5): p. 678-85; discussion 685-7.
8. Sohn, T.A., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience*. Ann Surg, 2004. **239**(6): p. 788-97; discussion 797-9.
9. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas*. Pancreatology, 2012. **12**(3): p. 183-97.
10. Adsay N. V, K.G., Fukushima N et al., *Intraductal neoplasm of the pancreas*. WHO. International histological classification of tumors, 2012: p. 304-311.
11. Hruban, R.H., et al., *Clinical importance of precursor lesions in the pancreas*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2007. **14**(3): p. 255-63.

---

<sup>5</sup> Défini comme un nodule solide dans le canal pancréatique principal ou dans un canal secondaire ; ou comme une lésion tissulaire bien circonscrite entourée par la paroi d'un canal pancréatique.

12. Ban, S., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(12): p. 1561-9.
13. Furukawa, T., et al., *Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study*. Virchows Arch, 2005. **447**(5): p. 794-9.
14. Adsay, N.V., et al., *The dichotomy in the preinvasive neoplasia to invasive carcinoma sequence in the pancreas: differential expression of MUC1 and MUC2 supports the existence of two separate pathways of carcinogenesis*. Mod Pathol, 2002. **15**(10): p. 1087-95.
15. Yonezawa, S., et al., *MUC-1 mucin expression in invasive areas of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas*. Pathol Int, 1998. **48**(4): p. 319-22.
16. Hwang, D.W., et al., *Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution*. Langenbecks Arch Surg, 2012. **397**(1): p. 93-102.
17. Mimura, T., et al., *Predictors of malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. J Clin Gastroenterol, 2010. **44**(9): p. e224-9.
18. Sadakari, Y., et al., *Cyst size indicates malignant transformation in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas without mural nodules*. Pancreas, 2010. **39**(2): p. 232-6.
19. Kanno, A., et al., *Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. J Gastroenterol, 2010. **45**(9): p. 952-9.
20. Loftus, E.V., Jr., et al., *Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. Members of the Pancreas Clinic, and Pancreatic Surgeons of Mayo Clinic*. Gastroenterology, 1996. **110**(6): p. 1909-18.
21. Rivera, J.A., et al., *Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity*. Ann Surg, 1997. **225**(6): p. 637-44; discussion 644-6.
22. Wang, H., et al., *A systematic review of the Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity and its Portsmouth modification as predictors of post-operative morbidity and mortality in patients undergoing pancreatic surgery*. Am J Surg, 2013. **205**(4): p. 466-72.
23. Nara, S., et al., *Preoperative evaluation of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: clinical, radiological, and pathological analysis of 123 cases*. Pancreas, 2009. **38**(1): p. 8-16.
24. Sugiyama, M., et al., *Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas*. Br J Surg, 2003. **90**(10): p. 1244-9.
25. Bournet, B., et al., *Clinical fate of branch duct and mixed forms of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(7): p. 1211-7.
26. Bournet, B., et al., *Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center*. Endoscopy, 2006. **38**(4): p. 349-54.
27. Parsi, M.A., et al., *Endoscopic therapy of recurrent acute pancreatitis*. Cleve Clin J Med, 2009. **76**(4): p. 225-33.
28. Costentin, L., et al., *Frequent deletions of tumor suppressor genes in pure pancreatic juice from patients with tumoral or nontumoral pancreatic diseases*. Pancreatolgy, 2002. **2**(1): p. 17-25.

29. Wiersema, M.J., *Accuracy of endoscopic ultrasound in diagnosing and staging pancreatic carcinoma*. *Pancreatology*, 2001. **1**(6): p. 625-32.
30. Crippa, S., et al., *Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010. **8**(2): p. 213-9.
31. Kobari, M., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management*. *Arch Surg*, 1999. **134**(10): p. 1131-6.
32. Terris, B., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct*. *Am J Surg Pathol*, 2000. **24**(10): p. 1372-7.
33. Doi, R., et al., *Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas*. *Surgery*, 2002. **132**(1): p. 80-5.
34. Choi, B.S., et al., *Differential diagnosis of benign and malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: MR cholangiopancreatography and MR angiography*. *Korean J Radiol*, 2003. **4**(3): p. 157-62.
35. Matsumoto, T., et al., *Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. *J Clin Gastroenterol*, 2003. **36**(3): p. 261-5.
36. Kitagawa, Y., et al., *Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas*. *J Gastrointest Surg*, 2003. **7**(1): p. 12-8; discussion 18-9.
37. Kawakubo, K., et al., *Risk for Mortality From Causes Other Than Pancreatic Cancer in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas*. *Pancreas*, 2012.
38. Uehara, H., et al., *A natural course of main duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with lower likelihood of malignancy*. *Pancreas*, 2010. **39**(5): p. 653-7.
39. Takuma, K., et al., *Predictors of malignancy and natural history of main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. *Pancreas*, 2011. **40**(3): p. 371-5.
40. Yamaguchi, K., et al., *Intraductal papillary neoplasm of the pancreas: a clinical review of 13 benign and four malignant tumours*. *Eur J Surg*, 1999. **165**(3): p. 223-9.
41. Reid-Lombardo, K.M., et al., *Frequency of extrapancreatic neoplasms in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for management*. *Ann Surg*, 2010. **251**(1): p. 64-9.
42. Benarroch-Gampel, J. and T.S. Riall, *Extrapancreatic malignancies and intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. *World J Gastrointest Surg*, 2010. **2**(10): p. 363-7.
43. Baumgaertner, I., et al., *Prevalence of extrapancreatic cancers in patients with histologically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a case-control study*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(11): p. 2878-82.
44. Shimizu, Y., et al., *Predictors of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: Analysis of 310 Pancreatic Resection Patients at Multiple High-Volume Centers*. *Pancreas*, 2013.

45. Miller, J.R., et al., *Outcome of the pancreatic remnant following segmental pancreatectomy for non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasm*. HPB (Oxford), 2011. **13**(11): p. 759-66.
46. Oh, Y.S. and K. Dua, *Pancreatic sphincterotomy for pancreatitis associated with main duct intraductal papillary mucinous neoplasm*. Endoscopy, 2011. **43 Suppl 2 UCTN**: p. E75.
47. Rostello A, G.A., *Preliminary Results of Pancreatic Sphincterotomy as Treatment of Symptomatic IPMN*. JOP, 2011: p. 544-545.
48. Schnelldorfer, T., et al., *Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Arch Surg, 2008. **143**(7): p. 639-46; discussion 646.
49. Maire, F., et al., *Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma*. Gut, 2002. **51**(5): p. 717-22.
50. Woo, S.M., et al., *Survival and prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma*. Pancreas, 2008. **36**(1): p. 50-5.
51. Nissim, S., G.E. Idos, and B. Wu, *Genetic markers of malignant transformation in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a meta-analysis*. Pancreas, 2012. **41**(8): p. 1195-205.
52. Wu, J., et al., *Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development*. Sci Transl Med, 2011. **3**(92): p. 92ra66.
53. Klibansky, D.A., et al., *The clinical relevance of the increasing incidence of intraductal papillary mucinous neoplasm*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(5): p. 555-8.

# OPERATED AND NON OPERATED MAIN DUCT AND MIXED TYPE IPMN

Toulouse, May 24<sup>th</sup> 2013

**Background:** Because of high incidence of pancreatic adenocarcinoma in Main Duct-IPMN and Mixed Type, international consensus guidelines 2012 recommend a surgical resection for IPMN with a main pancreatic duct  $\geq 10$  mm. The aim of this study was to describe the natural history of main duct and mixed type IPMN and to research clinical and radiological predictive factors for malignancy in non operated patients.

**Patients and Methods:** From January 1998 to June 2011, 65 patients with Main Duct or Mixed Type IPMN were included. They were divided into two groups: a first group of 30 surgically resected patients and a second group of 35 conservatively followed patients. Annually, patients were followed clinically and radiologically.

**Results:** In the group of surgically resected patients, 70% did not show recurrence during a median follow-up of 98 months. 5 died of an invasive pancreatic carcinoma after a mean follow-up of 35 months. In the same group, diabetes discovery or enhancing solid component within cyst in radiology were statistically associated ( $p < 0.05$ ) with the risk of malignancy. In the group of conservatively followed patients, 69% did not show clinical or radiological progression during a median follow-up of 43 months. Unfortunately, 8 died of an invasive pancreatic carcinoma after a mean follow-up of 46 months. In this group, predictive factors of malignancy were an enhancing solid component within cyst in radiology and a clinical or radiological progression during follow-up. Extrapancreatic malignant diseases were reportedly associated in 34% of IPMN patients.

**Conclusions:** Conservative follow-up may be proposed to patients with main duct or mixed type IPMN. These patients must be selected according to their age and comorbidities, after a multidisciplinary discussion. Diabetes and an enhancing solid component within cyst will have to be researched during follow-up because there are predictive factors of malignancy.

---

**TITLE: LONG TERM FOLLOW UP OF OPERATED AND NON OPERATED MAIN DUCT IPMN AND MIXED TYPE**

---

**ADMINISTRATIVE DISCIPLINE : Clinical specialized medicine**

---

**KEY WORDS: Intraducal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas – Main Duct and Mixed Type IPMN – Natural History – Predictive Factors of Malignancy**

---

**Université Toulouse III-Paul Sabatier**

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073  
Toulouse Cedex 7

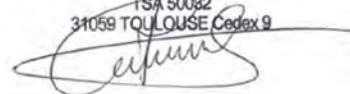
---

**Supervisor : Docteur Barbara BOURNET**

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

D. ROUGE

Professeur J. ESCOURROU  
Service des Maladies de l'Appareil Digestif  
CHU Rangueil  
TSA 50082  
31059 TOULOUSE Cedex 9



## **SUIVI A LONG TERME D'UNE COHORTE DE PATIENTS ATTEINTS D'UNE TIPMP LOCALISEE AU CANAL PRINCIPAL OU MIXTE OPERES ET NON OPERES**

Toulouse, le 24 Mai 2013

---

**Introduction** : En raison de la forte prévalence du carcinome pancréatique au sein des TIPMP localisées au canal principal ou mixtes, les recommandations issues de la conférence de consensus de 2012 sont une prise en charge chirurgicale pour toutes les lésions ayant un diamètre du canal principal  $\geq 10$  mm. L'objectif de cette étude était de décrire l'histoire naturelle des formes localisées au canal principal ou mixtes et de rechercher des facteurs cliniques et radiologiques prédictifs de dégénérescence chez les patients non opérés.

**Patients et méthodes** : De Janvier 1998 à Novembre 2011, 65 patients porteurs d'une TIPMP du canal principal ou mixte ont été inclus. La population initiale a été divisée en deux groupes : 30 patients opérés et 35 patients non opérés. Les patients étaient suivis cliniquement et radiologiquement de façon annuelle.

**Résultats** : Dans le groupe de patients opérés, 70% n'ont pas présenté de récurrence tumorale après un suivi médian de 98 mois. 5 sont décédés d'un carcinome pancréatique invasif après un suivi moyen de 35 mois. Dans ce même groupe, la découverte d'un diabète et radiologiquement la mise en évidence d'une infiltration tissulaire canalaire pancréatique apparaissaient de façon significative ( $p < 0.05$ ) comme des facteurs prédictifs de dégénérescence en pré-opératoire. Dans le groupe de patients non opérés, 69% n'ont pas présenté de progression clinique ou sur l'imagerie de surveillance après un suivi médian de 43 mois. En revanche 8 sont décédés d'un carcinome pancréatique invasif après un suivi moyen de 46 mois. Les critères prédictifs de dégénérescence mis en évidence étaient l'infiltration tissulaire canalaire pancréatique et la progression clinique et/ou radiologique lors du suivi. Une association des TIPMP avec des cancers extra-pancréatiques était retrouvée dans 34% des cas.

**Conclusion** : Une attitude de surveillance peut être proposée à une population de patients porteurs d'une TIPMP localisée au canal principal ou mixte. Ces patients sont sélectionnés en fonction de l'âge avancé et/ou des comorbidités sévères associées, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le diabète et l'infiltration tissulaire canalaire pancréatique sont les deux éléments qui devront être recherchés lors du suivi car ils sont en faveur d'une dégénérescence.

---

**TITLE : LONG TERM FOLLOW UP OF OPERATED AND NON OPERATED MAIN  
DUCT AND MIXED TYPE IPMN**

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique**

---

**MOTS-CLES : Tumeur intracanaire papillaire et mucineuse du pancréas –  
Forme localisée au canal principal et mixte – Histoire naturelle – Facteurs  
prédictifs de malignité**

---

**Université Toulouse III-Paul Sabatier**

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073  
Toulouse Cedex 7

---

**Directeur de thèse : Docteur Barbara BOURNET**