

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N°140

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'études spécialisées d'hépto-gastro-entérologie

Par

Yann Touchefeu

Né le 3 octobre 1978 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2007

**PONCTION A L'AIGUILLE FINE DE MASSES PANCREATIQUES
SOUS ECHOENDOSCOPIE : PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE ET
IMPACT THERAPEUTIQUE**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Paul Galmiche

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Marc Le Rhun

ABREVIATIONS :

ACE : antigène carcinoembryonnaire

CA 19-9 : carbohydrate antigen 19-9

PAF : ponction à l'aiguille fine

TIPMP : tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	46
--------------------	-----------

REVUE DE LA LITTERATURE : NATURE DES MASSES PANCREATIQUES, APPORTS DES PONCTIONS GUIDES PAR ECHOENDOSCOPIE DANS LEUR PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE	2
--	----------

1. Nature des masses pancréatiques	2
1.1. Masses pancréatiques solides.....	2
1.2. Masses pancréatiques liquidiennes	5
2. Apport des ponctions guidées par échocardiographie dans le diagnostic des masses pancréatiques.	7
2.1. Matériel et technique.....	7
2.2. Diagnostic des masses solides	9
2.3. Diagnostic des masses liquidiennes	12
2.4. Complications des ponctions	15
3. Conclusion	17

TRAVAIL ORIGINAL : PONCTION A L'AIGUILLE FINE DE MASSES PANCREATIQUES SOUS ECHOENDOSCOPIE : PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE ET IMPACT THERAPEUTIQUE.....	18
--	-----------

1. Introduction	18
2. Matériel et Méthodes	19
2.1. Sélection des patients.....	19
2.2. Méthodes de prélèvement	19
2.3. Marqueurs biochimiques et tumoraux intrakystiques	20
2.4. Critères du diagnostic final	20
2.5. Evaluation de l'impact thérapeutique	20
2.6. Analyses statistiques	20
3. Résultats	21
3.1. Patients.....	21
3.2. Diagnostic final.....	21
3.3. Performances de la ponction.....	21
3.4. Impact sur la prise en charge thérapeutique.....	22
3.5. Complications de la ponction.....	23
4. Discussion	23

TABLEAUX ET FIGURES.....	26
---------------------------------	-----------

REFERENCES.....	37
------------------------	-----------

L'objectif de la revue de la littérature est d'abord de préciser la nature des masses pancréatiques, l'importance thérapeutique et pronostique de leur diagnostic précis ; ensuite de préciser l'apport des ponctions guidées par échoendoscopie dans leur prise en charge diagnostique. Le travail original a évalué l'impact diagnostique et thérapeutique des ponctions pancréatiques d'après une série de 70 patients consécutifs adressés au CHU de Nantes pour une ponction de masse pancréatique guidée par échoendoscopie.

Revue de la littérature : nature des masses pancréatiques, apports des ponctions guidées par échoendoscopie dans leur prise en charge diagnostique

1. Nature des masses pancréatiques

1.1. Masses pancréatiques solides

1.2.1. L'adénocarcinome pancréatique

L'adénocarcinome canalaire excréto-pancréatique est le plus fréquent des cancers pancréatiques. En 2000, 217000 nouveaux cas de cancers du pancréas ont été déclarés dans le monde et 60139 en Europe [1]. La survie à 5 ans est inférieure à 6 % [2]. Seulement 10 % des patients ont une tumeur jugée résécable au moment du diagnostic [3]. Les chimiothérapies à base de gemcitabine, seule ou en association, ont démontré un bénéfice de survie chez les patients avec cancer localement avancé ou métastatique [4]. L'intérêt de traitements néo-adjuvants est en cours d'évaluation [5]. La très grande majorité des patients n'étant pas opérée, il est nécessaire d'obtenir un diagnostic d'adénocarcinome pancréatique autrement que par l'étude de la pièce opératoire.

1.2.2. Les tumeurs endocrines pancréatiques

Les tumeurs endocrines pancréatiques constituent 1 à 2 % des tumeurs pancréatiques [6]. La classification OMS de 2000 est fondée sur des critères morphologiques et fonctionnels [7]. On distingue les insulinomes (70-75 % des tumeurs endocrines pancréatiques), les gastrinomes (20-25 %), les VIPomes (3-5 %), les glucagonomes (1-2 %), les somatostatинomes (<1%), les PPomes (<1%), les tumeurs carcinoïdes (<1 %), les CRFomes (<1 %), les PTHrPomes (<1 %), les somatotrophinomes (<1 %) et les tumeurs non fonctionnelles (<1 %) [6]. L'obtention d'une preuve anatomopathologique est indispensable pour classer la tumeur et évaluer sa malignité selon les critères de l'OMS. Cette classification guidera la prise en charge thérapeutique.

Certaines tumeurs peuvent s'intégrer dans des syndromes héréditaires à transmission autosomique dominante : néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM 1) et plus rarement maladie de von Hippel-Lindau, neurofibromatose de Recklinghausen et sclérose tubéreuse de Bourneville [8]. En cas de NEM 1, la chirurgie n'est actuellement recommandée dans le thésaurus national de cancérologie digestive que pour les tumeurs de plus de 2 cm ou dont la taille augmente, les insulinomes, les glucagonomes, les VIPomes ou autres tumeurs fonctionnelles symptomatiques malgré le traitement symptomatique.

1.2.3. Les métastases intra-pancréatiques

Différentes séries de ponctions de masses pancréatiques retrouvent des taux de métastases pancréatiques de 6 à 12 % [9-11]. Il peut s'agir de métastases de cancers du rein, du poumon, du côlon, du sein, de sarcome ou de mélanome [12,13]. L'obtention d'un diagnostic histologique peut être nécessaire en cas de métastase unique ou de doute diagnostique puisque certains patients pourront bénéficier de chirurgie curatrice et d'autres d'un traitement médical [12,14].

1.2.4. Les lymphomes pancréatiques primitifs

Les lymphomes pancréatiques primitifs sont rares. Ils étaient retrouvés dans 1,3 % des cas d'une série de 1050 ponctions pancréatiques [9]. Il y a peu de données concernant la prise en charge thérapeutique de ces lymphomes mais la chimiothérapie semble être le traitement de choix pour la majorité des patients [15].

1.2.5. Les lésions de pancréatite chronique

Les pancréatites chroniques peuvent s'accompagner de lésions focales pseudo-tumorales que les examens morphologiques peuvent difficilement différencier des adénocarcinomes [16,17]. Par ailleurs, le risque d'adénocarcinome pancréatique est accru au cours des pancréatites chroniques. Une étude prospective a suivi 373 patients (3473 patients-année) ayant une pancréatite chronique (d'origine alcoolique dans 85 % des cas) et retrouvait un taux d'incidence standardisée (rapport du nombre observé sur le nombre prévu de nouveaux cas de cancer) d'adénocarcinome pancréatique égal à 26 [18]. En cas de pancréatite chronique héréditaire, ce ratio a été évalué à 67, soit un risque cumulé 70 ans après le début des symptômes égal à 44 % [19]. Ce risque souligne l'importance de pouvoir différencier chez ces patients de simples lésions de pancréatite chronique d'un adénocarcinome.

1.2.6. La pancréatite auto-immune

La pancréatite auto-immune correspond à une infiltration péricanalaire de lymphocytes T et de plasmocytes (pancréatite lympho-plasmocytaire) et à une fibrose du pancréas [20]. Dans 30 % des cas, la maladie se présente sous la forme de masses pseudo-tumorales [21]. Le diagnostic est évoqué en imagerie devant des sténoses du canal pancréatique sans dilatation d'amont, une perte de la lobulation de la glande, un halo périphérique hypo-dense au scanner et hypo-intense à l'imagerie par résonance magnétique [22]. La normalité du CA19-9 et des anomalies sérologiques peuvent orienter le diagnostic : élévation du taux sérique de gammaglobulines totales et de gammaglobulines de type IgG4 [23]. Dans une série française, les signes sérologiques manquaient dans près de la moitié des formes pseudotumorales

[24]. Enfin, la corticothérapie orale (1mg/kg/j de prednisone) est le plus souvent efficace. Elle permet une régression des signes cliniques et radiologiques en 4 à 6 semaines [22].

1.2.7. La pancréatite à éosinophiles

La pancréatite à éosinophiles est une entité très rare et mal connue. Les atteintes pancréatiques sont habituellement associées à une gastroentérite à éosinophiles. Elles se présentent comme des pancréatites aiguës banales ou comme des formes pseudo-tumorales [25-26]. Un diagnostic est difficile. L'hyperéosinophilie sanguine peut manquer [27]. Elle n'est par ailleurs pas spécifique, elle a été décrite lors de réactions de rejet d'allogreffes, de pancréatites autoimmunes, de tumeurs myofibroblastiques et d'histiocytose X [28].

1.2. Masses pancréatiques liquidiennes

1.3.1. Pseudokystes

La démarche diagnostique devant la découverte en imagerie d'une lésion liquidiennne de la région pancréatique débute par la confirmation de son origine pancréatique puis par l'élimination d'un pseudo-kyste sur pancréatite chronique ou d'une collection nécrotique secondaire à une pancréatite aiguë. Quatre-vingt à 90 % des masses liquidiennes pancréatiques sont des pseudokystes [29]. Un contexte de pancréatite aiguë récente ou de pancréatite chronique connue est important pour orienter le diagnostic. Ce sont des collections intra-pancréatiques ou adjacentes au pancréas limitées par de la fibrose ou les organes voisins, et non par un épithélium.

1.3.2. Cystadénomes séreux

L'analyse d'une lésion kystique pancréatique doit tenir compte de l'âge et du sexe du patient (figure 1). Le diagnostic de cystadénome séreux est le plus souvent porté chez des femmes de 60 à 70 ans [30, 31]. Les cystadénomes séreux représentent 30 à 40 % des tumeurs kystiques pancréatiques [30]. Ils ont une structure microkystique dans 80 % des cas avec multiples collections de moins de 2 cm, les plus volumineuses en périphérie, séparées par des tractus fibreux centraux, et avec possibles calcifications centrales [31]. Ils sont tapissés par une monocouche épithéliale cubique sécrétant un liquide séreux. Les cystadénomes séreux sont macrokystiques dans 10 à 20 % des cas [30,31]. Ils se présentent alors comme une lésion uni ou pluriloculaire composée de kystes de plus de 2 cm. Il peut exister des kystes millimétriques en

périphérie ce qui peut faciliter leur diagnostic [32]. La dégénérescence adénocarcinomateuse est exceptionnelle [30].

L'augmentation du diamètre des cystadénomes séreux a été évaluée à 0,1 cm/an pour les kystes de moins de 4 cm et à 2 cm/an pour ceux de plus de 4 cm. Si l'abstention thérapeutique est l'option thérapeutique la plus commune en cas de kyste asymptomatique, certains auteurs proposent une exérèse chirurgicale en cas de kyste symptomatique et/ou de plus de 4 cm de plus grand diamètre [33].

1.3.3. Cystadénomes et cystadénocarcinomes mucineux

Les cystadénomes mucineux représentent 10 à 40 % des tumeurs kystiques pancréatiques [30]. Près de 75 % des cystadénomes mucineux sont localisés dans le corps ou la queue du pancréas [31]. Ils sont uni ou pauciloculaires : les cavités kystiques sont de grande taille, occupées par un matériel mucoïde. L'épithélium est monostratifié, soutenu par un stroma pseudo-ovarien. Il peut exister des calcifications périphériques [34]. Le diagnostic en imagerie peut être difficile, notamment pour le différencier de cystadénomes séreux macrokystiques. L'échoendoscopie, quand elle retrouve un épaississement de la paroi et l'absence de microkystes périphériques, permet un diagnostic positif de cystadénome mucineux avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 78 % [35]. Il existe un risque de transformation maligne. Dans une série de 61 patients ayant eu une résection de lésion initialement diagnostiquée comme un cystadénome mucineux, l'examen de la pièce opératoire retrouvait un carcinome invasif dans 33 % des cas, un carcinome in situ dans 15 % des cas, une tumeur borderline dans 8 % des cas et un cystadénome sans dégénérescence dans 44 % des cas [36]. La résection complète des cystadénomes ou des cystadénocarcinomes non invasifs peut être considérée comme curative [31]. Si la présence de nodules intrakystiques, d'épaississements irréguliers des cloisons et la visualisation d'adénopathies ou de métastases peuvent faire évoquer une dégénérescence adénocarcinomateuse, le scanner manque de sensibilité pour établir le diagnostic positif de cystadénocarcinome [37].

1.3.4. Tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)

Les TIPMP représentent 20 à 30 % des tumeurs kystiques pancréatiques [30]. Elles sont caractérisées par une prolifération épithéliale muco-sécrétante sur les canaux excréto-pancréatiques. La sécrétion de mucus s'associe à des ectasies canalaire. Fait important, ces

dilatations communiquent avec les canaux pancréatiques. Une atrophie du parenchyme pancréatique est fréquemment observée, elle est liée à l'obstruction chronique des canaux pancréatiques par le mucus. Les TIPMP peuvent impliquer les canaux secondaires exclusivement dans 30 % des cas et le canal principal avec ou sans atteinte des canaux secondaires dans 70 % des cas [38]. Le risque de transformation à 5 ans à partir des premiers signes de la maladie a été évalué. Il était de 15 % pour les TIPMP n'impliquant que des canaux secondaires et de 63 % pour celles impliquant le canal pancréatique principal [39]. La survie à 5 ans des patients opérés est proche de 80% en cas de carcinome in situ et de 40 % en cas de cancer invasif [40].

1.3.7. Tumeurs pseudopapillaires et solides

Les tumeurs pseudopapillaires et solides représentent moins de 10 % des tumeurs kystiques pancréatiques [30]. Elles concernent les femmes dans 90 % des cas, d'âge médian compris entre 20 et 40 ans [41-43]. Les tumeurs sont encapsulées, bien limitées, et alternent zones solides et zones de dégénérescence liquide à contenu fréquemment nécrotique ou hémorragique. Histologiquement, les tumeurs ont une architecture pseudopapillaire. En immunohistochimie, elles peuvent exprimer la vimentine, l'alpha-1 antitrypsine, l'alpha-1 antichymotrypsine, la synaptophysine, la Neuron Specific Enolase [44]. Ce sont des tumeurs à indice de prolifération faible et à faible potentiel de malignité. Des métastases sont cependant possibles. Le traitement de choix est la chirurgie avec un taux de guérison rapporté de 95 % [45].

2. Apport des ponctions guidées par échocoscopie dans le diagnostic des masses pancréatiques.

2.1. Matériel et technique

2.1.1. Sonde d'échocoscopie

Il existe deux types d'échocoscopes : les appareils avec système radiaire et ceux avec système sectoriel-linéaire. Le faisceau d'ultrasons est émis perpendiculairement

par rapport à l'axe de l'échoendoscope dans le système radiaire, et longitudinalement dans le système sectoriel linéaire. Les appareils avec système radiaire sont très performants pour explorer la glande pancréatique et réaliser un bilan d'extension. Seuls les appareils linéaires sont utilisés pour les ponctions car eux seuls permettent de suivre de manière permanente la sortie de l'aiguille, de la gaine jusqu'à la cible.

Deux sociétés commercialisent des échoendoscopes linéaires : Pentax-Hitachi® et Olympus®. Un Doppler couleur est disponible avec deux types de sonde, un érecteur est disponible afin de guider l'aiguille de ponction dans les modèles de Pentax-Hitachi®.

2.1.2. Type et taille de l'aiguille

Les aiguilles sont munies d'une gaine métallique ou téflonnée, d'une poignée vissable sur l'endoscope et d'un frein qui empêche une sortie excessive de l'aiguille. Elles ont parfois une extrémité échosonore (Echotip® pour Cook®) permettant leur repérage en échoendoscopie. Elles peuvent être de calibre 25 gauge, 22 gauge, ou 19 gauge. Les aiguilles de 22 gauge sont les plus utilisées.

Des aiguilles de type Tru-cut sont disponibles. Plusieurs études ont montré la faisabilité de leur utilisation [46]. Une étude prospective a montré que leur utilisation combinée à la ponction à l'aiguille fine n'augmentait pas significativement la précision diagnostique des prélèvements pancréatiques [47].

2.1.3. Technique

La ponction est réalisée au terme de l'examen échoendoscopique diagnostique. Le patient est placé le plus souvent en décubitus latéral gauche, plus rarement en position dorsale, sous anesthésie générale avec intubation. La lésion est d'abord repérée et caractérisée. Elle est positionnée de manière à ce qu'elle soit présente et accessible au coin supérieur droit de l'écran d'échographie. Le dispositif de ponction est vissé sur le canal opérateur de l'échoendoscope et la gaine est descendue jusqu'à la limite distale de l'échoendoscope. L'aiguille est ensuite sortie sous contrôle échographique (figure 1). Une butée est fixée afin que l'aiguille ne pénètre pas trop en profondeur et ne dépasse pas la lésion. Une analyse Doppler recherche une structure vasculaire entre la sortie de l'aiguille et la lésion. En l'absence de vaisseaux, l'aiguille est poussée fortement pour traverser la paroi gastrique ou duodénale, puis pour pénétrer la lésion. L'opérateur fixe au dispositif une seringue de 20 cc dans laquelle le vide a été réalisé, une dizaine de mouvements de va et vient est effectuée en maintenant le vide afin que des fragments tissulaires rentrent dans l'aiguille. Après sortie de l'aiguille, un stylet permet de repousser les fragments éventuellement

contenus dans l'aiguille. Ces fragments peuvent être étalés sur lames pour examen cytologique (figure 2). Ils peuvent aussi être placés dans du formol ou du Cytolite® puis inclus en paraffine pour examen histologique.

2.1.4. Nombre de ponctions

Une étude prospective a évalué le nombre optimal de ponctions à réaliser pour obtenir les meilleurs résultats de ponctions pancréatiques ou ganglionnaires. Pour les masses solides pancréatiques, la réalisation de 7 ponctions permettait d'obtenir une sensibilité optimale de 83,3 % avec une spécificité de 100 %. Le nombre médian de passages nécessaires pour établir le diagnostic était de 3,5 [49].

2.1.5. Intérêt de la lecture des lames sur le site du prélèvement.

Une méthode pour améliorer les performances de l'examen est de s'assurer de la qualité du prélèvement en salle d'examen pour renouveler les prélèvements jusqu'à obtention de matériel interprétable. Une étude a montré que l'analyse des lames par un cytopathologiste améliorerait les performances de la ponction guidée par échographie [50]. Dans une série de 281 ponctions pancréatiques, le diagnostic préliminaire « en salle » était concordant à 87 % avec le diagnostic final pour le diagnostic de malignité [51]. L'idéal reste la présence d'un cytopathologiste. Une étude prospective a montré que les performances d'endoscopistes entraînés à la lecture de lames restaient significativement inférieures à celles d'un cytopathologiste, tant pour l'analyse de la qualité du prélèvement que pour le diagnostic de malignité [52]. La faisabilité technique et la présence d'un anatomopathologiste en permanence sont cependant difficiles.

2.2. Diagnostic des masses solides

2.2.1. Performances générales

Dans des séries incluant 41 à 489 patients, les sensibilités de la ponction guidée par échographie de masse pancréatique solide pour le diagnostic de malignité varient de 59 à 89 %, les spécificités de 71 à 100 %, les valeurs prédictives positives de 80 à 100 %, les valeurs prédictives négatives de 26 à 83 % et les précisions diagnostiques de 65 à 92 % [9-11, 48, 53-64] (tableau 2).

Trois séries ont comparé les ponctions pancréatiques guidées par échocoscopie et les ponctions guidées par scanner. Aucune n'a montré de différence significative de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive ou négative et de précision. Une étude a cependant montré que les précisions des ponctions guidées par échocoscopie des tumeurs de moins de 2 cm et de celles de 2 à 3 cm, respectivement de 91,9 % et de 86,1 %, étaient statistiquement meilleures que celle guidées par échographie ou scanner [9].

Deux équipes ont évalué dans une même étude les performances des ponctions pancréatiques et ganglionnaires médiastinales ou coeliaques pour le diagnostic de malignité. [11,54]. Dans l'étude de Williams *et al*, la précision diagnostique des 144 ponctions de masses pancréatiques était de 76 %, celle des 120 ponctions d'adénopathie médiastinale de 88 % et celle des 40 ponctions d'adénopathies coeliaques de 96 %. Dans la série de Borjes *et al*, la précision diagnostique des 432 ponctions de masses pancréatiques était de 90 %, celle des 641 ponctions d'adénopathie médiastinale, coeliaque, pelvienne ou pérectale de 92 %.

2.2.2. Performances spécifiques

2.2.2.1. Pancréatites chroniques

Une étude rétrospective a comparé les performances de la ponction guidée par échocoscopie pour le diagnostic de masses pancréatiques au sein d'un pancréas normal ou d'une pancréatite chronique. La sensibilité de la ponction pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique était de 89 % en cas de pancréas normal et seulement de 54 % en cas de pancréatite chronique. Les difficultés pour repérer la lésion, la présence de calcifications, de plages hypo et hyperéchogènes liées à la pancréatite, les plages de fibrose et la dureté des lésions pourraient expliquer ces différences de performances [57].

2.2.2.2. Tumeurs endocrines

Dans une étude désormais ancienne, l'échocoscopie avait une sensibilité de 82% et une spécificité de 95% pour la localisation de tumeurs endocrines pancréatiques [65]. L'échocoscopie a une meilleure précision diagnostique que l'octreoscan pour la localisation préopératoire des insulinomes et des gastrinomes [66]. Dans une série plus récente, les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et précision des ponctions guidées par échocoscopie étaient respectivement de 83 %, 86 %, 95 %, 60 % et 83 % pour le diagnostic de tumeur endocrine pancréatique [67]. Une cellularité abondante, peu

adhérente à morphologie plasmacytoïde, une chromatine mouchetée évoquent fortement le diagnostic. L'immunohistochimie confirme la différenciation neuroendocrine [68]. Récemment, il a été montré que le matériel de ponction de tumeur endocrine pancréatique pouvait permettre la recherche d'anomalies moléculaires comme la perte d'hétérozygotie, et que ces anomalies pouvaient être des marqueurs pronostiques de la maladie [69].

2.2.2.3. Diagnostic des pancréatites auto-immunes

L'intérêt des ponctions guidées par échoendoscopie a été peu évalué. Une série de 12 ponctions de pancréatites auto-immunes retrouvait des signes d'inflammation chronique (lymphocytes, plasmocytes, fibrose) dans 9 cas, cas une suspicion de malignité dans 2 cas et l'absence de matériel interprétable dans 1 cas [70]. La positivité d'un marquage anti-Ig-G4 sur des biopsies pancréatiques est fortement évocatrice du diagnostic de pancréatite auto-immune [71]. L'intérêt de ce marquage des Ig-G4 sur les prélèvements obtenus par échoendoscopie reste à évaluer.

2.2.3. Intérêt des techniques complémentaires

Plusieurs techniques complémentaires de biologie moléculaire sont à l'étude afin d'augmenter les performances de l'examen et de corriger les faux négatifs de la cytologie.

Des mutations activatrices de l'oncogène *K-ras* ont été retrouvées dans 83 à 95 % de pièces opératoires d'adénocarcinome pancréatique [72,73]. Une étude a montré que la recherche de ces mutations était possible à partir du matériel d'aspirations guidées par échoendoscopie. Pour le diagnostic de malignité, la cytologie seule avait une sensibilité, spécificité et précision respectivement de 62 %, 100 %, 71 %, la recherche de mutation de *K-ras* seule de 77 %, 100 %, 82 % et la combinaison des deux de 81 %, 100 %, 85 %. Il n'y avait aucun faux positif dans le groupe témoin de pancréatites chroniques [74].

Il existe une forte corrélation entre activité des télomérases et cancer [75]. Une activité télomérasique a été détectée dans 95 % (41/43) de pièces opératoires d'adénocarcinome pancréatique alors qu'elle n'était détectable dans aucune des 11 lésions bénignes [76]. Au cours de ponctions de masses pancréatiques, il a été montré que la détection de l'activité télomérasique par biologie moléculaire par rapport à la cytologie seule augmentait la sensibilité de 85 à 98 % en maintenant une spécificité de 100 % pour le diagnostic d'adénocarcinome [77].

Récemment, une étude prospective sur 101 patients a étudié l'apport de combinaisons de marqueurs moléculaires pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique. Dans cette série, la cytologie obtenue par ponction guidée par échoendoscopie avait une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative respectivement de 75 %, 85 %, 100 % et 100 %. Les auteurs rapportent cette étonnante valeur prédictive négative grâce à un premier examen cytologique en salle d'endoscopie et par l'expérimentation du cytologiste. Les auteurs ont étudié les mutations de *K-ras*, de p53, de p16 et la perte d'hétérozygotie des chromosomes 9p et 18q. La mutation de *K-ras* avait une sensibilité de 70 % et une spécificité de 100 %. La meilleure combinaison était celle de la mutation de *K-ras* et de la perte d'hétérozygotie des chromosomes 18q et 9p. Cette triple combinaison avait une sensibilité de 96 % mais une spécificité de 46 %. Associée à la cytologie, la sensibilité était de 100 % [78].

Le développement en routine de ces techniques de biologie moléculaire devrait permettre d'améliorer la sensibilité des ponctions.

2.1.4. Impact thérapeutique des ponctions

Dans la série de 432 ponctions de masses pancréatiques de Bories *et al*, l'impact thérapeutique des ponctions pancréatiques a été évalué. Il était jugé important puisqu'il concernait 214 des 432 ponctions (49 %). La ponction était dite contributive à la décision thérapeutique puisqu'elle permettait de retrouver d'autres étiologies que l'adénocarcinome (tumeur endocrine, lymphome, pancréatite chronique) mais aussi parce qu'elle confirmait le diagnostic d'adénocarcinome chez 77 patients dont la lésion n'avait pas été diagnostiquée par les méthodes d'imagerie [11]. On peut cependant juger que l'imagerie ne peut permettre de diagnostic précis et que si la ponction est indiquée pour établir un diagnostic et pour orienter un traitement chirurgical, médical ou une surveillance, elle a un impact thérapeutique bénéfique dans tous les cas où elle permet le diagnostic correct.

2.3. Diagnostic des masses liquidiennes

La place de la ponction des tumeurs kystiques pancréatiques est différente de celle des masses solides. En effet, il convient essentiellement de distinguer les tumeurs bénignes de dégénérescence exceptionnelle (cystadénomes séreux et pseudokystes) et les tumeurs ayant une possible indication d'exérèse chirurgicale compte-tenu de leur potentiel malin (cystadénomes mucineux, cystadénocarcinomes, TIPMP et tumeurs pseudopapillaires et solides, tumeurs endocrines kystisées). La ponction n'est pas toujours indispensable au diagnostic. La prise en compte du contexte, âge et sexe est une première étape (tableau 1). L'imagerie peut parvenir au diagnostic dans plus de 2/3 des cas [79]. Les critères de Johnson *et al* peuvent permettre de distinguer les cystadénomes mucineux constitués de moins de six loci, tous mesurant tous plus de 2 cm de diamètre, des cystadénomes séreux constitués de plus de 6 loci mesurant moins de 2 cm. Quand ces critères étaient présents, le scanner permettait un diagnostic correct dans tous les cas [80]. L'échoendoscopie peut être utile pour différencier ces lésions bénignes et malignes ou potentiellement malignes. En cumulant comme critères une paroi épaissie, une masse ou végétation intrakystique, des macrosepta et une dilatation canalaire, l'échoendoscopie seule avait une sensibilité de 91 %, une spécificité de 100 % et une précision diagnostique de 82 % [81]. L'intérêt de la ponction réside principalement dans l'exploration de lésions uniloculaires, d'allure bénigne en morphologie, chez un patient sans antécédent contributif.

2.3.1. Cytologie

Une ponction pancréatique d'une lésion liquidienne ramène du liquide, parfois du mucus ou des cellules mais rarement des fragments biopsiques même si l'opérateur frotte l'aiguille contre les parois de la collection. L'examen cytologique du liquide d'aspiration est difficile. La richesse cellulaire, la description des cellules, de leur noyau, de leur cytoplasme participent au diagnostic (tableau 4).

Plusieurs séries ont évalué la cytologie pour le diagnostic de masses pancréatiques liquidiennes [56, 81-84] (tableau 5). La sensibilité varie de 27 à 100 %. Dans la série de Moparty *et al*, la sensibilité de 100 % est attribuée à la présence d'un cytopathologiste lors de la ponction pour attester de la qualité du prélèvement. Dans série de Frossard *et al* dans laquelle un seul cytopathologiste lisait toutes les lames, la cytologie permettait un diagnostic correct dans 65 cas sur 67 (précision de 97 %). Peu de données sont disponibles concernant le diagnostic de TIPMP. Dans une série de 19 ponctions de lésions de TIPMP, la cytologie était positive dans 21 % des cas et non informative dans 79 % des cas [85].

La cytologie semble donc manquer de sensibilité. Ceci est expliqué par la rareté des cellules dans le liquide de ponction, essentiellement dans le cas des cystadénomes séreux. Le rôle du cytopathologiste paraît primordial pour améliorer les performances de la cytologie.

2.3.2. Marqueurs intrakystiques

L'intérêt pour le dosage des marqueurs intra-kystiques est fondé sur des données physiopathologiques. La sécrétion des cellules mucineuses est riche en mucines et glycoprotéines. Le dosage de marqueurs sécrétés pourrait donc permettre de distinguer les kystes à cellules mucineuses (cystadénomes mucineux, cystadénocarcinomes et TIPMP) des cystadénomes séreux et des pseudokystes. De même, la présence d'amylase dans un kyste peut suggérer une communication avec les canaux pancréatiques (pseudokystes et TIPMP).

3.2.2.1. Amylase et lipase

Dans une méta-analyse publiée en 2005 et ayant recensé 155 dosages intrakystiques d'amylase, la valeur limite de la normale (<250U/l) était choisie comme seuil pour différencier les pseudokystes, les cystadénomes et les cystadénocarcinomes. Les sensibilité, spécificité, VPP, VPN et précision étaient respectivement de 44 %, 98 %, 53 %, 98 % et 65 % [86].

Principalement deux études ont évalué les concentrations intrakystiques de lipase [82,87]. Dans la série 50 ponctions de Hammel *et al*, une concentration supérieure à 2000 U/l (normale inférieure à 100 U/l) avait une sensibilité, spécificité, VPP, VPN et précision respectivement de 100 %, 59 %, 80 %, et 100 % pour diagnostiquer un pseudokyste. Dans la série de 67 ponctions de Frossard *et al*, le même seuil permettait d'obtenir une sensibilité, spécificité, VPP, VPN et précision respectivement de 44 %, 98 %, 53 %, 98 % et 65 %. La normalité des concentrations intrakystiques d'amylase et de lipase permet donc en pratique d'exclure un pseudokyste.

3.2.2.2. ACE

Dans la même méta-analyse, 333 patients ayant eu un dosage de concentration intrakystique d'ACE (antigène carcinoembryonnaire) ont été recensés. Une valeur d'ACE inférieure à 5 ng/mL orientait vers un diagnostic de cystadénome séreux ou de pseudokyste, une concentration supérieure à 5 ng/ml orientait vers un diagnostic de tumeur mucineuse. La sensibilité, spécificité, VPP, VPN et précision du dosage d'ACE étaient respectivement de 44 %, 98 %, 53 %, 98 % et 65 % pour différencier les tumeurs mucineuses des cystadénomes séreux et des pseudokystes [86]. Dans l'étude de Hammel *et al*, pour une concentration normale, la sensibilité était de 100 % et la spécificité de 34 %. Pour un seuil supérieur à 400 ng/mL, la sensibilité baissait à 50 % mais la spécificité augmentait à 100 % [87]. Dans la série de 112 ponctions de Brugge *et al*, le seuil optimal était établi à 192 ng/ml, permettant une sensibilité était de 73 %, une spécificité de 84 % et une précision de 79 % [83].

3.2.2.3. CA 19-9

Des premières données retrouvaient une grande dispersion dans les valeurs de concentration intrakystiques de CA 19-9 mais les effectifs étaient faibles [29]. La méta-analyse de Van der Waaij *et al* a inclus 136 patients ayant eu un dosage de concentration intrakystique de CA 19-9. Une valeur de CA 19-9 inférieure à la normale (<37 U/ml) ng/mL orientait vers un diagnostic de cystadénome séreux ou de pseudokyste, les différenciant des tumeurs mucineuses. Le dosage de CA 19-9 avait une sensibilité, spécificité, VPP, VPN et précision respectivement de 19 %, 98 %, 94 %, 38 % et 46 % [86]. Dans l'étude de Hammel *et al*, un seuil supérieur à 150 U/mL permettait de diagnostiquer une tumeur mucineuse avec une sensibilité de 57 % et une spécificité de 100 % ; un seuil supérieur à 50000 U/ml permettait une sensibilité de 100 % avec une baisse de la spécificité à 28 % [87].

3.2.2.4. Viscosité

La viscosité du liquide de ponction est déterminée par sa concentration en mucines, en glycoprotéines, en ADN. La viscosité du liquide intrakystique a initialement été étudiée dans la série de Lewandowski *et al* publiée en 1993 et était notée comme élevée (soit supérieure à la viscosité du sérum) dans 89 % des tumeurs mucineuses et basses dans tous les pseudokystes et cystadénomes séreux [29]. Plus récemment, une étude prospective incluant 71 patients ayant eu une résection chirurgicale de masse liquide pancréatique a évalué ce paramètre pour différencier les pseudokystes et cystadénomes séreux des tumeurs mucineuses. La viscosité moyenne du liquide des pseudokystes était de 1,3 U/L (extrêmes 1,1-1,6 U/L), celle des cystadénomes séreux était de 1,3 U/L (extrêmes 1,1-1,4 U/L). La viscosité du liquide des tumeurs mucineuses était significativement plus importante, elle était en moyenne de 1,8 (extrêmes 1,6-1,9) pour les cystadénomes mucineux et de 1,9 (extrêmes 1,6-2,3) pour les cystadénocarcinomes mucineux [88].

3.2.2.5. Combinaisons de dosages de marqueurs.

Peu de données sont disponibles sur l'intérêt de combiner plusieurs marqueurs biologiques intrakystiques. L'étude de Linder *et al* a étudié la combinaison de la mesure de la viscosité du liquide de ponction et le dosage de l'amylase, de la lipase, de l'ACE et du CA 19-9 intrakystique. La combinaison de la mesure de la viscosité, du dosage d'ACE et de lipase permettait des précisions diagnostiques pour les diagnostics de pseudokystes, de cystadénomes séreux, de cystadénomes mucineux et de cystadénocarcinomes respectivement de 97 %, 100 %, 97 % et 94 % [88].

3.2.2.6. Combinaisons de la l'échoendoscopie, de la cytologie et des marqueurs intra-kystiques

L'étude de Brugge *et al* a comparé les performances de toutes les combinaisons pouvant associer l'échoendoscopie (données morphologiques), la cytologie et le dosage d'ACE pour différencier les tumeurs mucineuses des pseudokystes et des cystadénomes séreux. Le dosage seul de la concentration intrakystique d'ACE permettait d'obtenir une précision de 79 %, statistiquement meilleure que celle de l'échoendoscopie (51 %) et celle de la cytologie (59 %), et meilleure que celle de toutes les combinaisons [83].

2.4. Complications des ponctions

2.3.1. Ponctions des masses solides

En fonction des séries, le taux de complications après ponctions de masses solides varie de 0 à 5 % [11, 48, 54-64, 89-90]. Il s'agit de fièvre, de douleurs abdominales et de pancréatites. Dans une série de 100 ponctions consécutives, il était retrouvé une élévation moyenne de la lipasémie de 1 à 2 fois la normale, sans signification clinique [91]. Dans une autre série plus récente de 100 ponctions, une hyperamylasémie était retrouvée dans 11 % des cas et une pancréatite dans 2 % des cas [92]. Dans une série de 158 ponctions de masses pancréatiques, 62 patients ont répondu à une enquête téléphonique 30 jours après la ponction. Passé un délai de 72 heures après la ponction, aucune complication n'était rapportée [93].

2.3.2. Ponctions des masses liquidiennes

Les séries de ponctions de masses liquidiennes pancréatiques de Linder *et al*, Frossard *et al*, Moparty *et al* ne rapportent aucune complication [82, 84, 88]. D'autres séries rapportent des taux de complications jusqu'à 2,5 % [83, 87, 89]. La plus grande série de 341 ponctions ne rapporte que 2 pancréatites aiguës sans gravité clinique [83]. Une autre série de 114 ponctions rapporte 3 pancréatites aiguës et une pneumopathie d'inhalation [88]. Les équipes utilisent systématiquement une antibioprophylaxie au cours des ponctions de masses liquidiennes, pouvant expliquer la rareté des complications infectieuses rapportées. La fréquence d'hémorragie intra-kystique repérée au cours de l'examen varie de 1,3 à 6 % mais la traduction clinique est inconstante. L'hémorragie est repérée par l'apparition d'un signal hyperéchogène autour du point de ponction et doit inciter à stopper la procédure pour ne pas risquer d'aggraver le saignement [94-95].

2.3.3. Risque d'essaimage

Contrairement aux biopsies transcutanées, les biopsies pancréatiques transduodénales guidées par échocoscopie ont l'intérêt théorique de voir leur trajet de ponction compris dans les pièces de duodéno pancréatectomies céphaliques. Le risque d'essaimage est cependant mal connu. L'évolution naturelle de la maladie étant caractérisée par une extension locorégionale rapide, l'imputabilité de la ponction dans une extension duodénale ou gastrique est difficile à établir et n'a probablement que peu d'intérêt pronostique. Une étude rétrospective a comparé 46 patients ayant un adénocarcinome pancréatique diagnostiqué par ponction guidée par échocoscopie et 43 patients par voie transcutanée. Tous les patients ont eu une laparoscopie initiale et reçu un traitement néo-adjuvant par radiothérapie. Le taux de carcinose péritonéale au terme de ce traitement était significativement plus élevé chez les patients ayant eu une ponction transcutanée que chez les patients ayant eu une ponction par voie échocoscopique (16,3 % versus 2,2 %) ; la différence était possiblement attribuée à l'essaimage lors des ponctions [96]. Il existe un cas rapporté de récurrence gastrique 16 mois après la chirurgie à visée curative d'un adénocarcinome de la queue du pancréas classé pT1 N0 M0. La tumeur s'est développée sur le trajet de ponction et la responsabilité d'un essaimage au cours de la ponction était très probable [97].

3. Conclusion

Le diagnostic des masses pancréatiques est complexe. Toute masse solide n'est pas un adénocarcinome et inversement, toute masse kystique n'est pas bénigne. L'adénocarcinome pancréatique est la cause la plus fréquente de masses pancréatiques. Ces masses peuvent cependant correspondre à de formes pseudo-tumorales de pancréatites chroniques, des tumeurs endocrines ou des métastases pancréatiques. Les différences de pronostics et de traitements de ces lésions imposent un diagnostic précis. La ponction guidée par échocoscopie est une méthode sûre permettant un diagnostic exact six à neuf fois sur dix.

La ponction n'est pas indispensable au diagnostic de masse liquidienne du pancréas. L'objectif de la prise en charge diagnostique est de différencier les tumeurs devant être réséquées et les lésions pouvant être surveillées. L'imagerie ne permet pas de diagnostic précis dans près d'un cas sur trois. La ponction est un examen de seconde intention. Dans cette indication, l'étude cytologique, le dosage de l'amylase, de la lipase et de l'ACE sont les plus utiles au diagnostic.

TRAVAIL ORIGINAL : Ponction à l'aiguille fine de masses pancréatiques sous échoendoscopie : performance diagnostique et impact thérapeutique.

1. Introduction

L'adénocarcinome canalaire pancréatique est le plus fréquent des cancers pancréatiques. La survie à 5 ans est inférieure à 6 % [2] et seulement 10 % des patients ont une tumeur jugée résécable au moment du diagnostic [3]. Le développement de chimiothérapies des cancers métastatiques ou localement avancés [4] et l'intérêt porté sur les traitements néo-adjuvants [5] rendent indispensables l'obtention d'une preuve cytologique ou histologique avant de débiter de tels traitements. En effet, toutes les masses solides pancréatiques ne sont pas des adénocarcinomes primitifs mais peuvent correspondre à des métastases, des tumeurs endocrines, des lymphomes, ou des nodules de pancréatite chronique qui pour la plupart ont des traitements spécifiques [6-28].

L'approche diagnostique des masses liquidiennes pancréatiques est différente de celle des masses solides. En effet, il convient essentiellement de distinguer les tumeurs bénignes (cystadénomes séreux et pseudokystes), des tumeurs malignes ou potentiellement malignes (cystadénomes mucineux, cystadénocarcinomes, tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP), autres tumeurs rares). La ponction n'est pas toujours indispensable, l'analyse du contexte clinique et des données morphologiques pouvant parfois à eux seuls suffire pour établir le diagnostic [30, 79-80]. L'examen cytologique et le dosage de marqueurs (antigène carcinoembryonnaire (ACE) principalement) dans le liquide d'aspiration ont montré leur intérêt pour différencier ces deux types de lésions [56, 81-88]. L'intérêt principal de la ponction réside dans le diagnostic des lésions kystiques uniloculaires dont il est difficile de déterminer par l'imagerie traditionnelle la nature exacte (cystadénome séreux macrokystique, cystadénome mucineux, pseudokyste).

L'apport diagnostique spécifique de la cytologie ou des microbiopsies réalisées lors de la ponction à l'aiguille fine (PAF) des masses pancréatiques solides a été peu étudié. De même, peu de données sont disponibles sur l'impact thérapeutique des ponctions pancréatiques.

L'objectif de cette étude était d'une part d'évaluer l'intérêt respectif de la cytologie, de l'histologie et des marqueurs tumoraux (en cas de masse liquidienne) dans les PAF par échocardiographie de masses pancréatiques solides ou liquidiennes, et d'autre part d'évaluer l'impact thérapeutique de ces ponctions.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Sélection des patients

De Janvier 2005 à Décembre 2006, tous les patients adressés au centre hospitalier universitaire de Nantes pour une première ponction à l'aiguille fine (PAF) guidée par échocardiographie d'une masse pancréatique solide ou liquidienne ont été inclus. Ces patients avaient tous eu au préalable une exploration tomodensitométrique mais aucune tentative de ponction antérieure.

2.2. Méthodes de prélèvement

Deux échocardiographes ont réalisé en nombre égal tous les examens. L'examen échocardiographique était réalisé sous anesthésie générale avec intubation. Le patient était placé en décubitus dorsal. L'exploration échocardiographique de la masse était initialement réalisée avec un échocardiographe Pentax radial EG 3630 RT afin de repérer la lésion, d'analyser ses caractéristiques échographiques et de réaliser un bilan d'extension loco-régional. L'échocardiographe linéaire thérapeutique Pentax EG 3830 UT était utilisé dans un deuxième temps lors de la même anesthésie. Un examen Doppler était réalisé afin de s'assurer de l'absence d'interpositions vasculaires. La ponction était pratiquée par voie transduodénale pour les lésions de la tête et de l'uncus, par voie transgastrique pour les lésions du corps, de l'isthme et de la queue. Les ponctions étaient réalisées le plus souvent par des aiguilles de 22 gauge (EUSN1, Wilson Cook Medical). L'aiguille était introduite dans la tumeur sous contrôle échographique. Une dizaine de mouvements de « va et vient » était réalisée en maintenant une aspiration permanente (seringue de 20 cc dans laquelle on avait préalablement fait le vide). L'aiguille était ensuite progressivement rentrée dans sa gaine d'introduction puis retirée de l'échocardiographe. Trois ponctions étaient consécutivement réalisées. Le produit d'aspiration était immédiatement étalé sur lame et séché. Il n'y avait pas d'examen cytologique immédiat au

bloc opératoire. Les lames étaient examinées après coloration par le Giemsa. Les microbiopsies réalisées étaient placées dans le formol. Tous les prélèvements étaient envoyés au laboratoire d'anatomie pathologique. Les prélèvements étaient jugés interprétables si un contenu cellulaire pouvait être analysé, excepté les prélèvements hémorragiques. Une étude immuno-histochimique pouvait être réalisée si besoin. Pour les ponctions des masses liquidiennes, la procédure était encadrée d'une antibioprophyllaxie par amoxicilline et acide clavulanique pendant 48 heures.

2.3. Marqueurs biochimiques et tumoraux intrakystiques

Dans le liquide d'aspiration des masses liquidiennes, l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) était mesuré par électrochimiluminescence (appareil Elecsys ou Cobas 6000, Roche Diagnostics). L'amylase était mesurée par colorimétrie (appareil Cobas 917, Roche Diagnostics). La valeur maximale de référence pour l'ACE était de 5 ng/ml et pour l'amylase de 70 U/l. Une valeur d'ACE inférieure à 5 ng/mL orientait vers un diagnostic de cystadénome séreux ou de pseudokyste, les différenciant des tumeurs mucineuses. Une valeur d'amylase supérieure à 250 U/l orientait vers un diagnostic de pseudokyste, le différenciant des cystadénomes séreux et des tumeurs mucineuses.

2.4. Critères du diagnostic final

Le diagnostic final reposait sur l'analyse de la pièce opératoire si le patient était opéré. En l'absence de chirurgie, le diagnostic final reposait sur un suivi clinique et morphologique d'au moins six mois (sauf en cas de décès du patient). En cas de négativité du prélèvement échocardiographique et de forte suspicion de cancer, une seconde ponction guidée par échocardiographie, par scanner ou lors d'une laparotomie exploratrice était réalisée.

2.5. Evaluation de l'impact thérapeutique

La ponction n'était réalisée que si les examens morphologiques ou biologiques initiaux n'avaient pas permis de diagnostic lésionnel. L'impact thérapeutique était évalué rétrospectivement par la concertation de trois hépato-gastro-entérologues. Il y avait un impact thérapeutique lorsque le résultat de la ponction permettait de décider d'instaurer un traitement anti-tumoral (chirurgie ou chimiothérapie) ou de mettre en place une surveillance clinique exclusive.

2.6. Analyses statistiques

Les données statistiques de distribution normale étaient exprimées en moyennes. Les performances ont été analysées pour le diagnostic de tumeurs malignes ou potentiellement malignes (adénocarcinomes, tumeurs endocrines, lymphomes, métastases, tumeurs pseudopapillaires et solides, cystadénomes mucineux, TIPMP). Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives, valeurs prédictives négatives étaient calculées. La précision diagnostique du diagnostic était définie par le rapport du nombre de diagnostics corrects (vrais positifs et vrais négatifs) sur le nombre total de ponctions. Ces données étaient comparées par le test exact de Fischer. Les différences étaient considérées significatives pour une valeur de $p < 0.05$.

3. Résultats

3.1. Patients

Soixante dix patients ont été adressés pour une ponction de masse pancréatique. La procédure a échoué 8 fois. La masse était trop dure 5 fois, des interpositions vasculaires étaient détectées 2 fois, la masse était trop petite (moins de 6 mm) 1 fois. Quarante neuf lésions solides et 13 lésions kystiques ont été analysées.

L'âge moyen des patients porteurs de masses solides était de 63,8 ans (extrêmes 24-90). La masse était céphalique 31 fois (63,3 %), corporeale 8 fois (16,3 %), isthmique 5 fois (10,2 %), caudale 3 fois (6,1 %), dans l'uncus 2 fois (4,1 %). La taille moyenne des lésions était de 34 mm (extrêmes 8-60). Les masses étaient limitées au pancréas 24 fois (49,0 %), à extension extra-pancréatique 19 fois (38,8 %), avec suspicion de métastases à distance 6 fois (12,2 %). Un examen cytologique était réalisé dans les 49 cas, des microbiopsies étaient obtenues dans 43 cas.

L'âge moyen des patients porteurs de masses liquidiennes était de 47 ans (extrêmes 15-77). La masse était, corporeale 5 fois (38,4 %), céphalique 3 fois (23,1 %), isthmique 4 fois (30,8 %), caudale 1 fois (7,7 %). La taille moyenne des masses était de 38 mm (extrêmes 12-65). Le kyste était isolé 7 fois (53,9 %), au décours ou au cours d'une pancréatopathie 4 fois (30,7 %), dans un contexte hématologique malin 2 fois (15,4 %).

3.2. Diagnostic final

Le diagnostic final était confirmé par l'analyse histologique d'une pièce opératoire dans 15 cas, une seconde ponction guidée par échocoscopie dans 3 cas, une seconde ponction guidée par scanner dans 4 cas, une ponction hépatique de métastase dans 1 cas et le suivi clinique et radiologique dont la durée était d'au moins 6 mois (sauf en cas de décès) dans 23 cas. Un diagnostic final était obtenu pour 60 patients. Deux patients ayant eu une ponction de masse liquide ont été perdus de vue. Quatre vingt dix pourcent des masses solides étaient des tumeurs cancéreuses ou précancéreuses, 10 % des lésions bénignes.

3.3. Performances de la ponction

Les prélèvements cytologiques et biopsiques des masses solides étaient jugés interprétables dans respectivement 44 cas sur 49 (89,8 %) et 39 cas sur 43 (90,7 %). Les prélèvements cytologiques des masses liquidiennes étaient jugés interprétables dans 9 cas sur 13 (69,2 %).

Masses solides.

Les sensibilités, spécificités, précisions pour le diagnostic de tumeur cancéreuse ou précancéreuse étaient pour la cytologie de 65,2 %, 66,7 %, 65,3 %, pour l'histologie de 39,0 %, 100 %, 41,9 % et pour l'association cytologie-histologie de 69,6 %, 66,7 %, 69,4 % (tableau 6). Il n'y avait pas de différence significative entre les performances de la cytologie seule et de la combinaison cytologie-histologie. En revanche, la sensibilité et la précision de la cytologie seule étaient significativement supérieures à celle de l'histologie seule. Les performances de la cytologie et de la biopsie des masses solides en fonction du diagnostic final sont indiquées dans le tableau 7. Sur les 13 cas où la biopsie était négative alors que la cytologie était positive pour le diagnostic d'adénocarcinome, la biopsie mesurait moins de 1 mm 7 fois, ne retrouvait que de la fibrose 4 fois, de la nécrose 2 fois et des cellules normales 2 fois (dont 1 cas concernait une TIPMP compliquée d'adénocarcinome invasif). Dans un des deux cas d'hémopathie, la biopsie permettait un marquage immuno-histochimique et de phénotyper la population lymphocytaire. Dans un des deux cas de tumeur endocrine, la biopsie permettait une étude immuno-histochimique de la tumeur et l'évaluation de son indice de prolifération (MiB1).

Masses liquidiennes.

Les sensibilités, spécificités et précisions pour le diagnostic de tumeur cancéreuse ou précancéreuse (cystadénomes mucineux et TIPMP) de la cytologie étaient de 66,7 %, 100 %, 100 %, pour le dosage de l'ACE de 100 %, 100 %, 100 % et pour les deux méthodes combinées de 100 %, 100 %, 100 % (tableau 8). Les performances de la cytologie et de l'analyse des marqueurs intra-kystiques (amylase et ACE) en fonction du diagnostic final sont présentées dans le tableau 9.

3.4. Impact sur la prise en charge thérapeutique.

Masses solides.

Parmi les 34 patients chez qui la ponction a conclu au diagnostic correct, 7 ont eu un traitement chirurgical, 17 un traitement médical spécifique (incluant les chimiothérapies), 4 sont décédés avant qu'il ait été possible de débiter une chimiothérapie, 4 ont été surveillés (1

TIPMP, 1 tumeur pseudopapillaire et solide, 2 pancréatites chroniques), 1 a refusé une prise en charge et 1 abstention thérapeutique a été décidée compte tenu de l'âge du patient et des comorbidités contre-indiquant une chimiothérapie. La ponction a directement influencé la décision thérapeutique de 34 patients sur 49 (69,4 %).

Les 15 patients pour lesquels le diagnostic était incorrect comprenaient 1 faux positif (suspicion de tumeur endocrine non retrouvée sur une deuxième ponction et sur la pièce opératoire) et 14 faux négatifs (14 cancers prouvés par une nouvelle PAF (n=3), des biopsies sous scanner (n=4), une biopsie trans-pariétale de métastase hépatique (n=1), une intervention chirurgicale (n=3) ou le suivi (n=3)).

Masses liquidiennes.

Parmi les 13 patients ayant eu une ponction de masse liquidiennne, 5 ont eu une intervention chirurgicale (2 pseudokystes symptomatiques, 2 TIPMP, 1 abcès aspergillaire), 5 patients ont pu être surveillés (3 cystadénomes séreux et 2 pseudokystes). Deux ont été perdus de vue. Ainsi la ponction a directement influencé la décision thérapeutique de tous les patients.

En intention de traiter, les résultats influençaient directement la prise en charge de 45 des 70 patients (64,3 %) adressés pour une ponction.

3.5. Complications de la ponction

Un épisode de fièvre spontanément résolutive et un épisode de douleur abdominale spontanément résolutive en 24 heures ont été rapportés après une ponction de masse solide. Aucune complication n'était rapportée après ponction de masse liquide.

4. Discussion

Cette étude a été menée dans un centre hospitalier universitaire non référent dans le domaine des ponctions guidées par échocardiographie.

La qualité du prélèvement est une étape essentielle du diagnostic. Dans notre série, les prélèvements cytologique et histologique de masse solide, cytologique de masse liquidiennne

étaient interprétables respectivement dans 89,8, 90,7 et 69,2 %. Le taux de prélèvements adéquats rapportés dans la littérature varie de 80 % à 96 % [9-11, 48, 53-64]. Malgré cela, il peut exister des faux négatifs de malignité où la cytologie ne retrouvera que des cellules inflammatoires non spécifiques. Pour le diagnostic de tumeurs solides cancéreuses ou précancéreuses, nous rapportons une sensibilité de 73,1 %, une spécificité de 50 % et une précision de 72,1 %. Différentes séries rapportent des sensibilités de 59 à 94 %, des spécificités de 71 à 100 % et des précisions de 65 à 92 % [9-11, 48, 53-64]. Les valeurs prédictives négatives et positives sont difficilement interprétables, ces valeurs variant en fonction de la prévalence de l'affection dans la population qui est très variable en fonction des séries. Dans notre série, 90% des lésions étaient cancéreuses ou précancéreuses, expliquant en partie les faibles valeurs prédictives négatives obtenues.

Pour chaque masse solide, 3 ponctions étaient réalisées et il n'y avait pas d'interprétation cytologique au bloc opératoire. Plusieurs méthodes peuvent permettre d'améliorer les performances de la cytologie. Une étude prospective a évalué à 7 le nombre optimal de ponctions dans la masse à réaliser [49]. D'autres études ont montré que l'analyse des lames par un cytopathologiste au bloc opératoire améliorait les performances de la ponction guidée par échocytologie [50] et que ce diagnostic préliminaire était concordant dans près de 90 % des cas avec le diagnostic final [51]. Par ailleurs, une étude a récemment montré que les performances d'endoscopistes entraînés à la lecture de lames restaient significativement inférieures à celles d'un cytopathologiste, tant pour l'analyse de la qualité du prélèvement que pour le diagnostic de malignité [52]. L'accessibilité d'un cytopathologiste en salle d'examen, bien que souhaitable, est cependant difficile à obtenir en pratique courante.

L'apport spécifique de la cytologie ou des microbiopsies dans le diagnostic des masses solides a été peu étudié. Récemment, une série de ponctions et de microbiopsies a été rapportée, les sensibilités, spécificités, précisions de la cytologie et de l'histologie étaient respectivement de 76,5 %, 100 %, 84,3 %, et de 92,8 %, 100 %, 96,1 %. Ces différences n'étaient pas significatives, seule la valeur prédictive négative de l'histologie était significativement meilleure que celle de la cytologie (93,3% et 68 %, respectivement) [48]. Dans notre série, les performances de l'histologie étaient inférieures à celles de la cytologie. La faible sensibilité de l'histologie pourrait en partie être expliquée par la petite taille des biopsies obtenues et par l'importance de la fibrose rendant difficile leur interprétation. Cependant,

l'histologie permettait un diagnostic de tumeur endocrine et un diagnostic de métastase de cancer du rein, non faits par la cytologie. Par ailleurs, l'histologie permettait des marquages immuno-histochimiques utiles dans le diagnostic des hémopathies et des tumeurs endocrines.

Le faible effectif des ponctions de masses liquidiennes de notre série ne permet que d'apporter une illustration de l'intérêt du dosage d'amylase pour le diagnostic de pseudokyste et de l'ACE pour distinguer les tumeurs mucineuses des autres masses pancréatiques. La cytologie était difficilement interprétable, le plus souvent à cause de la pauvreté de cellules dans le liquide.

Enfin, notre étude a montré que la ponction pancréatique guidée par échoendoscopie avait en intention de traiter un impact sur la prise en charge thérapeutique de 64 % des patients. Dans un large série de 432 ponctions de masses pancréatiques solides, l'impact thérapeutique était jugé important puisqu'il concernait 214 des 432 ponctions (49 %) [11]. Pour améliorer cet impact, il est important de sélectionner les patients devant bénéficier d'une ponction. Il n'est pas utile de réaliser une ponction aux patients si son résultat ne doit pas modifier la prise en charge thérapeutique (patients qui seront opérés si la présomption clinique, biologique et morphologique suffit à l'indication opératoire, patients âgés, avec co-morbidités chez qui une abstention thérapeutique sera décidée, quel que soit le résultat de la ponction.

La PAF guidée par échoendoscopie est donc capable de modifier la prise en charge thérapeutique de la grande majorité des patients. Cependant, dans notre série, 75 % des ponctions « négatives » correspondaient à des cancers. La faible valeur prédictive négative des ponctions de masses pancréatiques doit inciter à la réalisation de nouvelles ponctions en cas de contexte évocateur de pathologie maligne.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. Epidémiologie des kystes pancréatiques.

	Prédominance sexuelle	Pic tranche d'âge (ans)	% des kystes pancréatiques
Cystadénome séreux	femme	60-70	30-40
Cystadénome mucineux	femme	50-60	10-40
TIPMP	égale	60-70	20-30
Tumeur pseudopapillaire et solide	femme	20-30	<10

D'après Brugge *et al* [30] et Le Borgne *et al* [31]

Figure 1. Image échoendoscopique d'une masse hypoéchogène de la tête du pancréas (flèche en pointillés). Ponction à l'aiguille fine (flèche épaisse). Image issue de [48].



Figure 2. Ponction guidée par échocystoscopie d'un adénocarcinome pancréatique, aspect cytologique d'atypies cellulaires (flèches) (coloration au Papanicolau, X40). Photographie issue de [48].

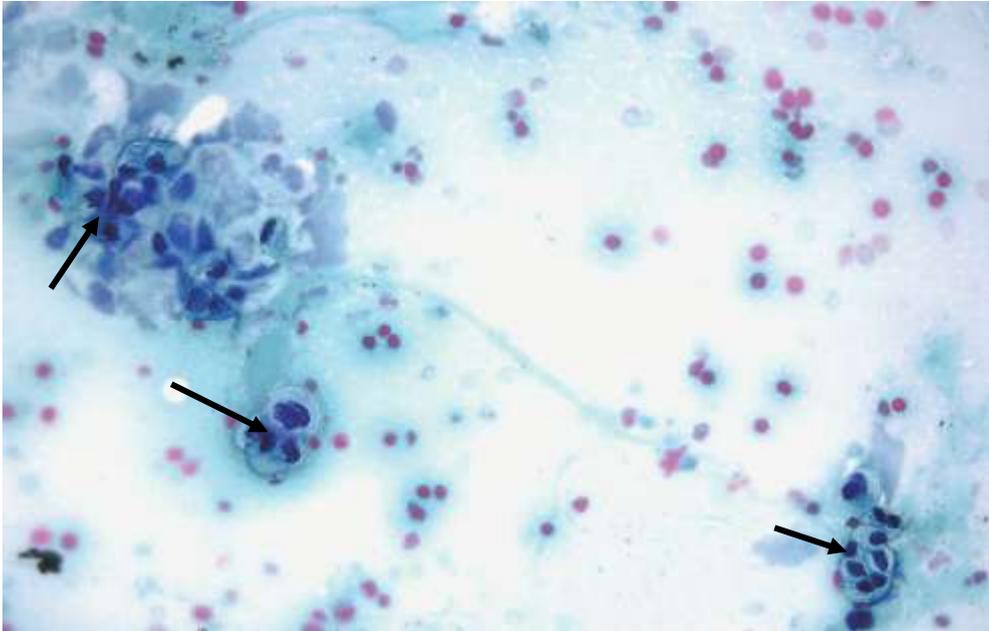


Tableau 2. Performances de la ponction pancréatique guidée par échocscopie pour le diagnostic des masses solides pancréatiques.

Série	Nombre patients	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Précision (%)
Chang (1996) [53]	164	83	90	100	80	85
Williams (1999) [54]	144	72	100	100	50	76
Voss (2000) [55]	90	75	87	98	26	74
Brandwein (2001) [56]	43	59	100	100	28	65
Fritscher-Ravens (2002) [57]	200	85	100	100	83	92
Haerwood (2002) [58]	185	94	71	-	-	-
Mallery (2002) [59]	68	74	100	100	27	76
Bories (2003) [11]	432	89	99	-	-	90
Eloubeidi (2003) [60]	158	84	97	99	64	84
Afify (2003) [61]	84	80	82	80	82	-
Agarwal (2004) [62]	81	89	100	100	56	90
Volmar (2005) [9]	489	80	99	99	72	86
Horwhat (2006) [63]	41	84	100	100	73	89
Iglesias-Garcia (2007) [48]						
Ardengh (2007)* [64]	225	79	100	100	55	83

*masses de moins de 3 cm, ** masses de plus de 3 cm de plus grand diamètre

Tableau 3. Séries évaluant les performances des ponctions de masses solides pancréatiques guidées par échoendoscopie, scanner, échographie ou chirurgie.

Auteur Année	Méthode de ponction	Nombre patients	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Précision (%)
Mallery 2002 [59]	Echoendoscopie	68	74	100	100	27	76
	Scanner ou échographie	70	80	100	100	23	81
	Chirurgie	11	78	100	100	50	82
Horwhat 2006 [63]	Echoendoscopie	41	62	100	100	73	89
	Scanner	43	88	100	100	50	72
Volmar 2005 [9]	Echoendoscopie	489	80	99	99	72	86
	Echographie	104	78	100	100	49	82
	Scanner	50	79	100	100	47	82

Tableau 4. Critères cytologiques utiles pour le diagnostic des masses liquidiennes pancréatiques.

	Pseudokyste	Cystadénome séreux	Cystadénome mucineux	TIPMP	Cystadénocarcinome	Tumeur pseudopapillaire et solide
Contenu	nécrotique	translucide	visqueux	visqueux	nécrotique, gélatineux	hémorragique
Cellularité	modérée	minime	modérée	élevée	très élevée	élevée
Description cellulaire	macrophages, poynucléaires	cuboïdales	cylindrique	Cylindrique, pseudostratifiées	Cylindrique, pseudostratifiées	Structure papillaire
Noyaux	variable	petits, denses	allongés, anisonucléose	allongés anisonucléose	atypiques, irréguliers	excentrés
Cytoplasme	variable	Glycogène (PAS +)	Vacuoles mucines	Vacuoles mucines	Vacuoles mucines Mucine M1++	Cytokératine- Vimentine +

D'après Brugge *et al* [30], Frossard *et al* [82], Brugge *et al* [83], Moparty *et al* [84]

Tableau 5. Performances de l'examen cytologique pour le diagnostic des masses liquidiennes pancréatiques.

Auteur Année	Nombre patients	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Précision (%)
Brandwein 2001 [56]	26	50	100	100	86	-
Sedlack 2002 [81]	18	27	100	-	-	55
Frossard 200 [82]	67	-	-	-	-	97
Brugge 2004 [83]	109	34	83	-	-	59
Moparty 2006 [84]	30	100	89	67	100	-

Tableau 6. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative, valeur prédictive positive et précision de la cytologie et de l’histologie (microbiopsies) pour le diagnostic des masses solides pancréatiques.

	Cytologie seule (n=49)	Histologie seule (n=43)	p
sensibilité (%)	65,2	39,0	0,02
spécificité (%)	66,7	100	NS
VPP (%)	96,7	100	NS
VPN (%)	11,1	7,7	NS
précision (%)	65,3	41,9	0,01

NS : non significatif

Tableau 7. Nombre de patients ayant eu une ponction de masse solide pancréatique et ayant eu un diagnostic correct par la cytologie, l'histologie ou par la ponction (cytologie +/- histologie).

Diagnostic final	n	Diagnostic correct par la cytologie (nombre/total)	Diagnostic correct par l'histologie (nombre/total)	Diagnostic correct par la ponction (cytologie et/ou histologie) (nombre/total)
Adénocarcinome pancréatique	35	23/35	10/32	23/35
Métastase cancer rénal	3	0/3	1/3	1/3
lymphome	2	2/2	2/2	2/2
Tumeur endocrine	2	1/2	1/2	2/2
Tumeur pseudo-papillaire et solide	2	2/2	2/2	2/2
TIPMP	1	1/1	0/1	1/1
Pancréatite chronique	2	2/2	1/1	2/2
Cystadénome mucineux*	1	1/1	0/0	1/1
Normal**	1	0/1	1/1	0/1

*Cystadénome de 2 cm de plus grand axe, biopsie des parois.

**Diagnostic de tumeur endocrine par la cytologie, aucune lésion sur la pièce opératoire

Tableau 8. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative, valeur prédictive positive et précision de la cytologie et du dosage d'ACE dans le liquide d'aspiration des masses liquidiennes pancréatiques. Une valeur d'ACE inférieure à 5 ng/mL orientait vers un diagnostic de cystadénome séreux ou de pseudokyste, les différenciant des tumeurs mucineuses.

	Cytologie seule	ACE	Cytologie et ACE
sensibilité (%)	69,6	100	100
spécificité (%)	66,7	100	100
VPP (%)	100	100	100
VPN (%)	88,9	100	100
précision (%)	69,4	100	100

VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative.

Tableau 9. Nombre de patients ayant eu une ponction de masse liquidienne pancréatique et ayant eu un diagnostic correct par la cytologie, l'histologie ou par la ponction (cytologie +/-histologie). Une valeur d'ACE inférieure à 5 ng/mL orientait vers un diagnostic de cystadénome séreux ou de pseudokyste. Une valeur d'amylase inférieure à 250 U/l éliminait un pseudokyste.

Diagnostic final	n	Diagnostic correct par la cytologie	Diagnostic correct par les marqueurs intrakystiques (ACE et amylase)	Diagnostic correct par la cytologie et/ou les marqueurs
Pseudokyste	4	4/4	4/4	4/4
Cystadénome séreux	3	1/3	3/3	3/3
Cystadénome mucineux	1	0/1	1/1	1/1
TIPMP	2	1/2	1/1	2
Abcès aspergillaire	1	1/1 ^(a)	0/0	1/1

(a). Filaments mycéliens retrouvés par l'examen cytologique.

REFERENCES

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37 Suppl 8:S4-66.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43-66.
3. Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and management of pancreatic cancer. *Gut* 2007;56(8):1134-52.
4. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18):2607-15.
5. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2007;25(4):267-73.
6. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(1):1-18.
7. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. Second edition. World Health Organization. International histological classification of tumours. Genève: Springer 2000.
8. Calender A, Cadiot G, Mignon M. Multiple endocrine neoplasia type 1: genetic and clinical aspects. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25(4 Suppl):B38-48.
9. Volmar KE, Jones CK, Xie HB. Metastases in the pancreas from nonhematologic neoplasms: report of 20 cases evaluated by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2004;31(4):216-20.
10. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, *et al.* Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003;7(1):118-26.
11. Bories E, Monges G, Giovannini M. Ponction guidée par échoendoscopie : Résultats d'une étude monocentrique portant sur 1323 patients. *Acta Endoscopica* 2003;33(1):153-7.
12. Z'graggen K, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Sigala H, Warshaw AL. Metastases to the pancreas and their surgical extirpation. *Arch Surg*. 1998;133(4):413-7.

13. DeWitt JM, Chappo J, Sherman S. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of melanoma metastatic to the pancreas: report of two cases and review. *Endoscopy* 2003;35(3):219-22.
14. Faure JP, Tuech JJ, Richer JP, Pessaux P, Arnaud JP, Carretier M. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *J Urol.* 2001;165(1):20-2.
15. Saif MW. Primary pancreatic lymphomas. *JOP* 2006;7(3):262-73.
16. Ardengh JC, Lopes CV, Campos AD, Pereira de Lima LF, Venco F, Modena JL. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration in chronic pancreatitis: differential diagnosis between pseudotumoral masses and pancreatic cancer. *JOP* 2007;8(4):413-21.
17. Kim T, Murakami T, Takamura M, Hori M, Takahashi S, Nakamori S, *et al.* Pancreatic mass due to chronic pancreatitis: correlation of CT and MR imaging features with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(2):367-71.
18. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, *et al.* Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51(6):849-52.
19. Howes N, Neoptolemos JP. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51(6):765-6.
20. Steinberg WM, Chari ST, Forsmark CE, Sherman S, Reber HA, Bradley EL 3rd, *et al.* Controversies in clinical pancreatology: management of acute idiopathic recurrent pancreatitis. *Pancreas* 2003;27(2):103-17.
21. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, *et al.* Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004;233(2):345-52.
22. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355(25):2670-6.
23. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, *et al.* High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344(10):732-8.
24. Nahon Uzan K, Levy P, O'Toole D, Belmatoug N, Vullierme MP, Couvelard A, *et al.* Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(9):903-9.
25. Lyngbaek S, Adamsen S, Aru A, Bergenfeldt M. Recurrent acute pancreatitis due to eosinophilic gastroenteritis. Case report and literature review. *JOP* 2006;7(2):211-7.

26. Christopher V, Thompson MH, Hughes S. Eosinophilic gastroenteritis mimicking pancreatic cancer. *Postgrad Med J* 2002;78(922):498-9.
27. Barthet M, Hastier P, Buckley MJ, Bernard JP, Sastre B, Baroni JL, *et al.* Eosinophilic pancreatitis mimicking pancreatic neoplasia: EUS and ERCP findings- is nonsurgical diagnosis possible? *Pancreas* 1998;17(4):419-22.
28. Abraham SC, Leach S, Yeo CJ, Cameron JL, Murakata LA, Boitnott JK, *et al.* Eosinophilic pancreatitis and increased eosinophils in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2003;27(3):334-42.
29. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warshaw AL. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma. *Ann Surg* 1993;217(1):41-7.
30. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004;351(12):1218-26.
31. Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association. *Ann Surg* 1999;230(2):152-61.
32. Chatelain D, Hammel P, O'Toole D, Terris B, Vilgrain V, Palazzo L, *et al.* Macrocystic form of serous pancreatic cystadenoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2566-71.
33. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, Lauwers GY, Rattner DW, Fernandez-del Castillo. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. *Ann Surg* 2005;242(3):413-9.
34. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, *et al.* Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23(4):410-22.
35. O'Toole D, Palazzo L, Hammel P, Ben Yaghlene L, Couvelard A, Felce-Dachez M, *et al.* Macrocystic pancreatic cystadenoma: The role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions. *Gastrointest Endosc* 2004;59(7):823-9.
36. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M, Talamini MA, Yeo CJ, Cameron JL, *et al.* Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1999;23(11):1320-7.

37. Curry CA, Eng J, Horton KM, Urban B, Siegelman S, Kuszyk BS, *et al.* CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment? *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(1):99-103.
38. D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg* 2004;239(3):400-8.
39. Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, *et al.* Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):460-8.
40. Maire F, Hammel P, Terris B, Paye F, Scoazec JY, Cellier C, *et al.* Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut* 2002;51(5):717-22.
41. Huang HL, Shih SC, Chang WH, Wang TE, Chen MJ, Chan YJ. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: clinical experience and literature review. *World J Gastroenterol* 2005;11(9):1403-9
42. Crawford BE 2nd. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, diagnosis by cytology. *South Med J* 1998 Oct;91(10):973-7
43. Seo HE, Lee MK, Lee YD, Jeon SW, Cho CM, Tak WY, *et al.* Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(10):919-22.
44. Santini D, Poli F, Lega S. Solid-papillary tumors of the pancreas: histopathology. *JOP* 2006;7(1):131-6.
45. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005;200(6):965-72.
46. Wiersema MJ, Levy MJ, Harewood GC, Vazquez-Sequeiros E, Jondal ML, Wiersema LM. Initial experience with EUS-guided trucut needle biopsies of perigastric organs. *Gastrointest Endosc* 2002;56(2):275-8.
47. Wittmann J, Kocjan G, Sgouros SN, Deheragoda M, Pereira SP. Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology* 2006;17(1):27-33.
48. Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz E, Lozano-Leon A, Abdulkader I, Larino-Noia J, Antunez J, *et al.* Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2007;13(2):289-93.

49. LeBlanc JK, Ciaccia D, Al-Assi MT, McGrath K, Imperiale T, Tao LC, *et al.* Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2004;59(4):475-81.
50. Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2003;98(6):1289-94.
51. Jhala NC, Eltoun IA, Eloubeidi MA, Meara R, Chhieng DC, Crowe DR *et al.* Providing on-site diagnosis of malignancy on endoscopic-ultrasound-guided fine-needle aspirates: should it be done? *Ann Diagn Pathol* 2007;11(3):176-81.
52. Savoy AD, Raimondo M, Woodward TA, Noh K, Pungpapong S, Jones AD, *et al.* Can endosonographers evaluate on-site cytologic adequacy? A comparison with cytotechnologists. *Gastrointest Endosc* 2007;65(7):953-7.
53. Chang KJ, Wiersema M, Giovannini M, Vilmann P, Erickson RA. Multi-center collaborative study on endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle aspiration (FNA) of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 1996;43, A507:417.
54. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, van Velse A, Webb J, *et al.* Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999;44(5):720-6.
55. Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, *et al.* Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000;46(2):244-9.
56. Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, Brugge WR. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc* 2001;53(7) :722-7.
57. Fritscher-Ravens A, Brand L, Knofel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F, de Werth A, *et al.* Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(11):2768-75.
58. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002;97(6):1386-91.
59. Mallery JS, Centeno BA, Hahn PF, Chang Y, Warshaw AL, Brugge WR. Pancreatic tissue sampling guided by EUS, CT/US, and surgery: a comparison of sensitivity and specificity. *Gastrointest Endosc* 2002;56(2):218-24.

60. Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, Chen VK, Eltoum I, Vickers S, *et al.* Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003;99(5):285-92.
61. Afify AM, al-Khafaji BM, Kim B, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas. Diagnostic utility and accuracy. *Acta Cytol* 2003;47(3):341-8.
62. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004;99(5):844-50.
63. Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, Branch MS, Baillie J, Tyler D, *et al.* A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointest Endosc* 2006;63(7):966-75.
64. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LF, de Oliveira JR, Venco F, Santo GC, *et al.* Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007;13(22):3112-6.
65. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K, *et al.* Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992;326(26):1721-6.
66. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, Koppenhagen K, Hamm B, Buhr H, *et al.* Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996;39(4):562-8.
67. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 2004;60(3):378-84.
68. Chang F, Vu C, Chandra A, Meenan J, Herbert A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumours: cytomorphological and immunocytochemical evaluation. *Cytopathology* 2006;17(1):10-7.
69. Nodit L, McGrath KM, Zahid M, Jani N, Schoedel KE, Ohori NP, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspirate microsatellite loss analysis and pancreatic endocrine tumor outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(12):1474-8.
70. Farrell JJ, Garber J, Sahani D, Brugge WR. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004;60(6):927-36.

71. Deheragoda MG, Church NI, Rodriguez-Justo M, Munson P, Sandanayake N, Seward EW, *et al.* The use of immunoglobulin G4 immunostaining in diagnosing pancreatic and extrapancreatic involvement in autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; [Epub ahead of print]
72. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988;53(4):549-54.
73. Hruban RH, van Mansfeld AD, Offerhaus GJ, van Weering DH, Allison DC, Goodman SN, *et al.* K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Pathol* 1993;143(2):545-54.
74. Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N, *et al.* Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* 2002;97(9):2263-70.
75. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, *et al.* Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266(5193):2011-5.
76. Hiyama E, Kodama T, Shinbara K, Iwao T, Itoh M, Hiyama K, *et al.* Telomerase activity is detected in pancreatic cancer but not in benign tumors. *Cancer Res* 1997;57(2):326-31.
77. Mishra G, Zhao Y, Sweeney J, Pineau BC, Case D, Ho C, *et al.* Determination of qualitative telomerase activity as an adjunct to the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):648-54.
78. Salek C, Benesova L, Zavoral M, Nosek V, Kasperova L, Ryska M, *et al.* Evaluation of clinical relevance of examining K-ras, p16 and p53 mutations along with allelic losses at 9p and 18q in EUS-guided fine needle aspiration samples of patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13(27):3714-20.
79. Hammel P. Intérêt diagnostique de l'analyse du liquide de ponction des lésions kystiques pancréatiques : données actuelles, limites et perspectives. *J Radiol* 2000; 81: 487-90.

80. Johnson CD, Stephens DH, Charboneau JW, Carpenter HA, Welch TJ. Cystic tumors of the pancreas: CT and sonography assessment. *AJR* 1988;151:1133-8.
81. Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2002;56(4):543-7.
82. Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, *et al.* Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol* 2003;98(7):1516-24.
83. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, *et al.* Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126(5):1330-6.
84. Moparty B, Logrono R, Nealon WH, Waxman I, Raju GS, Pasricha PJ, *et al.* The role of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in distinguishing pancreatic cystic lesions. *Diagn Cytopathol* 2007;35(1):18-25.
85. Maire F, Couvelard A, Hammel P, Ponsot P, Palazzo L, Aubert A, *et al.* Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2003;58(5):701-6.
86. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62(3):383-9.
87. Hammel P, Levy P, Voitot H, Levy M, Vilgrain V, Zins M, *et al.* Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology* 1995;108(4):1230-5.
88. Linder JD, Geenen JE, Catalano MF. Cyst fluid analysis obtained by EUS-guided FNA in the evaluation of discrete cystic neoplasms of the pancreas: a prospective single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2006;64(5):697-702.
89. O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, *et al.* Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001;53(4):470-4.
90. Eloubeidi MA, Ta mhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):622-9.

91. Gress F, Michael H, Gelrud D, Patel P, Gottlieb K, Singh F, *et al.* EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6):864-7.
92. Fernandez-Esparrach G, Gines A, Garcia P, Pellise M, Sole M, Cortes P, *et al.* Incidence and clinical significance of hyperamylasemia after endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) of pancreatic lesions: a prospective and controlled study. *Endoscopy* 2007;39(8):720-4.
93. Eloubeidi MA, Gress FG, Savides TJ, Wiersema MJ, Kochman ML, Ahmad NA, *et al.* Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest Endosc* 2004;60(3):385-9.
94. Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Acute extraluminal hemorrhage associated with EUS-guided fine needle aspiration: frequency and clinical significance. *Gastrointest Endosc* 2001;53(2):221-5.
95. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):631-5.
96. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, *et al.* Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58(5):690-5.
97. Paquin SC, Gariepy G, Lepanto L, Bourdages R, Raymond G, Sahai AV. A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2005;61(4):610-1.

Titre de la thèse : Ponction à l'aiguille fine de masses pancréatiques sous échoendoscopie : performance diagnostique et impact thérapeutique.

Résumé

Introduction. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact diagnostique et thérapeutique des ponctions à l'aiguille fine (PAF) des masses pancréatiques guidées par échoendoscopie.

Méthodes. Soixante-dix patients consécutifs ont été adressés et inclus. La PAF permettait l'obtention de matériel étalé sur lames et de microbiopsies placées dans le formol. L'amylase et l'antigène carcinoembryonnaire étaient dosés dans les masses liquidiennes. L'impact thérapeutique était évalué rétrospectivement sur la possibilité d'instaurer une prise en charge adaptée au diagnostic final.

Résultats. La ponction était techniquement impossible 8 fois. Quarante-neuf lésions solides et 13 lésions liquidiennes ont été analysées. Deux patients ont été perdus de vue. Un diagnostic était obtenu chez 60 patients. Les sensibilité, spécificité, et précision des ponctions étaient 69,6%, 66,7%, et 69,4% respectivement pour les masses solides; 100%, 100% et 100% pour les masses liquidiennes. Pour les masses solides, la sensibilité et la précision de la cytologie étaient significativement supérieures à celles de l'histologie. La PAF influençait la prise en charge de 45 des 60 patients. Les 15 patients restants comprenaient 1 faux positif et 14 faux négatifs (14 cancers).

Conclusion. En intention de traiter, la ponction sous échoendoscopie influence directement la prise en charge des 2/3 des patients.

MOTS-CLES

Pancréas, échoendoscopie, ponction à l'aiguille fine, adénocarcinome pancréatique, kyste pancréatique, impact diagnostique, impact thérapeutique

Pancreas, endoscopic ultrasonography, fine needle aspiration, pancreatic adenocarcinoma, pancreatic cyst, diagnostic impact, therapeutic impact