

UNIVERSITE DE NANTES
Faculté de médecine

Année 2011

N° 14

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DES de chirurgie générale)

par

Céline BRIENT

Née le 20 septembre 1981 à Fontainebleau

Présentée et soutenue publiquement le 30 mars 2011

FACTEURS DE RISQUE DE FISTULE PANCRÉATIQUE
APRÈS ÉNUCLEATION PANCRÉATIQUE

Président : Monsieur le Professeur Paul Antoine Lehur
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas REGENET
Membres du jury : Monsieur le Professeur Eric Mirallié
Monsieur le Professeur Antoine Hamy
Monsieur le Professeur Benoît Dupas
Monsieur le Docteur Marc Le Rhun

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	5
1. Définition de la fistule pancréatique postopératoire	5
2. Enucléation pancréatique et fistule pancréatique	6
3. Tumeurs pancréatiques et énucléation pancréatique.....	8
3.1 Tumeurs kystiques pancréatiques bénignes.....	8
3.2 Tumeurs pancréatiques kystiques à potentiel dégénératif.....	9
3.3 Tumeurs endocrines pancréatiques	11
3.4 Métastases pancréatiques.....	13
4. Objectifs de l'étude	14
II. PATIENTS ET METHODE	15
1. Données préopératoires :.....	15
1.1 Bilan biologique :	15
1.2 Bilan radiologique :	16
2. Données per opératoires :.....	19
3. Données postopératoires :.....	20
4. Analyses statistiques :	21
III. RESULTATS	22
1. Résultats préopératoires	22
1.1 Caractéristiques des patients	22
1.2 Bilan préopératoire	22
2. Résultats per opératoires.....	24
3. Résultats postopératoires.....	25
3.1 Complications postopératoires.....	25
3.2 Analyse histologique.....	25
3.3 Evaluation radiologique rétrospective de la distance entre la tumeur et le canal pancréatique principal.....	26
4. Facteurs de risque de fistule pancréatique.....	27
IV. DISCUSSION	28
1. Facteurs de risque de fistule pancréatique :	28
1.1 Facteurs de risque de fistule pancréatique connus	28
1.2 Caractéristiques tumorales et chirurgicales indépendantes du risque de fistule pancréatique après énucléation pancréatique	30
1.3 Existe-t-il des facteurs préventifs de fistule pancréatique après énucléation pancréatique ?	31
V. CONCLUSION	33

VI. BIBLIOGRAPHIE.....	35
VII. ANNEXES ET TABLEAUX	39
Annexe 1 : Symptomatologie clinique des tumeurs endocrines pancréatiques.....	39
Annexe 2 : Sensibilité (%) des différents examens d'imagerie pour la localisation des tumeurs endocrines	40
Annexe 3 : WHO classification of pancreatic endocrine tumours	41
Annexe 4 : Grades de fistule pancréatique	42
Annexe 5 : Coupe frontale scanographique abdominale avec injection de produit de contraste : Tumeur endocrine du corps pancréatique.....	43
Annexe 6 : Coupe frontale scanographique abdominale avec injection de produit de contraste : Tumeur endocrine pancréatique céphalique	44
Annexe 7 : Coupe transversale d'imagerie par résonance magnétique abdominale pondérée en T1 montrant une tumeur du corps du pancréas	45
Annexe 8 : Photographie per opératoire d'une énucléation pancréatique pour tumeur endocrine	46
Annexe 9 : Echographies per opératoire avant et après énucléation d'une tumeur endocrine du corps pancréatique	47
Tableau 1 : Modes de révélation des tumeurs pancréatiques	48
Tableau 2 : Type de sécrétion tumorale	48
Tableau 3 : Gestes chirurgicaux associés	49
Tableau 4 : Complications postopératoires.....	49
Tableau 5 : Types histologiques postopératoires.....	50
Tableau 6 : Facteurs prédictifs de fistule pancréatique	50
Tableau 7 : Courbe ROC évaluant le risque de fistule pancréatique après énucléation d'une tumeur localisée à une distance inférieure ou égale à 2 mm du canal pancréatique principal	51

I. INTRODUCTION

1. Définition de la fistule pancréatique postopératoire

La fistule pancréatique est l'une des principales complications postopératoires des résections pancréatiques. Elle est définie comme une communication anormale entre l'épithélium canalaire pancréatique et une autre surface épithéliale. L'apparition d'une fistule pancréatique postopératoire correspond à un échec de cicatrisation et/ou de fermeture d'une anastomose pancréatico-entérique. Elle peut aussi résulter d'une fuite du parenchyme pancréatique, non directement liée à une anastomose. Son apparition peut aboutir ainsi à un allongement de la durée d'hospitalisation et une augmentation des coûts.

Le liquide de fistule pancréatique est riche en enzymes, notamment en protéases, principaux facteurs de constitution et d'évolution de la fistule. Lorsqu'elles sont activées, les protéases entraînent la digestion et la destruction des tissus. Ce processus aboutit au lâchage partiel ou complet de l'anastomose pancréatique, mais aussi à l'inflammation et à l'autodestruction des tissus péri-pancréatiques et rétropéritonéaux, notamment les vaisseaux et viscères voisins.

Le diagnostic de fistule pancréatique est donc essentiel en raison du risque de mise en jeu du pronostic vital du patient. En effet, une fistule pancréatique peut entraîner des complications infectieuses par contamination du liquide de drainage ou d'une collection intra-abdominale, une déshydratation en cas de débit élevé de fistule, une hémorragie par érosion des vaisseaux péri-pancréatiques et un retard de vidange gastrique. Dans les cas les plus graves, une septicémie, un choc, une défaillance d'organes, voire la mort peuvent survenir dans un contexte de fistule pancréatique.

2. Enucléation pancréatique et fistule pancréatique

Les tumeurs pancréatiques bénignes et borderline ont traditionnellement été traitées par pancréatectomie réglée (duodéno-pancréatectomie céphalique, pancréatectomie médiane, spléno-pancréatectomie). Cependant, ces gestes chirurgicaux impliquent une résection large du parenchyme pancréatique augmentant le risque d'insuffisance endocrine et exocrine pancréatique, ce qui paraît excessif pour des tumeurs bénignes. Les pancréatectomies réglées comme la duodéno-pancréatectomie céphalique et la pancréatectomie gauche représentent les procédures chirurgicales standard dans le traitement des tumeurs pancréatiques. Bien que leurs taux de mortalité aient diminué, la morbidité reste élevée (2-6) allant jusqu'à 40-50% (2, 6, 7). Les pancréatectomies réglées restent le standard pour les tumeurs volumineuses ou les tumeurs pancréatiques malignes nécessitant un curage ganglionnaire. En cas de neuropathie endocrinienne multiple de type 1, l'enucléation pancréatique des lésions de la tête du pancréas associées à une pancréatectomie caudale est la procédure la plus appropriée pour favoriser une épargne parenchymateuse pancréatique (8).

L'enucléation pancréatique représente une alternative à ces pancréatectomies réglées pour préserver le parenchyme pancréatique, tout en garantissant une exérèse carcinologique correcte. L'enucléation pancréatique consiste en une résection tumorale, sans résection parenchymateuse adjacente. Cette technique doit préserver le canal pancréatique principal afin d'éviter l'apparition de fistule pancréatique ou de sténose du canal de Wirsung. L'enucléation pancréatique est la technique chirurgicale recommandée pour les petites tumeurs endocrines et kystiques bénignes pour réduire le temps opératoire et les pertes sanguines sans augmenter le taux de complications postopératoires et la durée de séjour hospitalier (3, 9). Selon les recommandations internationales, l'enucléation pancréatique est indiquée si la lésion est clairement localisée avant la chirurgie, à proximité ou à la surface du pancréas, et facile à retrouver en per opératoire (10).

Toutefois, plusieurs études ont révélé un taux élevé de fistule pancréatique après enucléation. Cette complication est à confronter au bénéfice d'une épargne parenchymateuse pancréatique chez des patients présentant des tumeurs avec une espérance de vie longue. Cette technique chirurgicale est justifiée par un très faible taux de récurrence et de très bons

résultats fonctionnels à distance. Plusieurs séries ont démontré que l'énucléation pancréatique préservait la fonction pancréatique. Falconi et al. ont montré une incidence significativement plus faible des insuffisances pancréatiques après résections atypiques (énucléation ou pancréatectomie médiane) qu'après duodéno-pancréatectomie céphalique ou pancréatectomie gauche (4). Cependant, il n'en est pas de même pour l'incidence de la fistule pancréatique (3, 5, 11). Sauvanet et al. rapportent que la fistule pancréatique est l'une des plus fréquentes complications postopératoires des résections pancréatiques avec un taux entre 10 et 15 %, et jusqu'à 30% après énucléation. Cette complication se résout dans 95% des cas par un traitement conservateur (7). Dans la série de Crippa, 31% des patients ayant eu une énucléation pancréatique présentaient une fistule pancréatique selon la définition internationale, mais celle-ci n'était cliniquement significative (grade B ou C) que dans 8% des cas (5). Une sphinctérotomie après cathétérisme des voies biliaires, avec ou sans pose de stent dans le canal pancréatique principal, peut être justifiée si le drainage est prolongé afin de tarir la fistule, notamment en cas d'obstacle sur le canal pancréatique principal. Goasguen et al. rapporte cette technique en cas de fistule pancréatique après pancréatectomie caudale et énucléation pancréatique (12).

3. Tumeurs pancréatiques et énucléation pancréatique

3.1 Tumeurs kystiques pancréatiques bénignes

Lee et al. proposent une simple surveillance pour les tumeurs kystiques pancréatiques de taille inférieure ou égale à 3 cm, sans signe de malignité. En effet, ils rapportent une incidence de tumeurs malignes occultes de 3,3% (13). L'énucléation pancréatique peut-être dans certains cas proposée pour ce type de tumeurs.

3.1.1 Cystadénomes séreux

Les cystadénomes séreux sont des tumeurs kystiques épithéliales bénignes du pancréas. Ils peuvent se présenter sous une forme microkystique (70% des cas), macrokystiques (25%) ou solides (5%), sans communication avec les canaux pancréatiques. La présence d'une calcification centrale est pathognomonique. L'évolution est lente, sans tendance à la régression.

Ce sont des lésions pancréatiques retrouvées fréquemment chez une femme de plus de 60 ans. Elles sont asymptomatiques dans un tiers des cas, ou pouvant se révéler devant des douleurs abdominales peu spécifiques, une masse palpable ou une compression d'organe de voisinage. Elles sont dans 40% des cas retrouvées au niveau de la tête du pancréas.

Les cystadénomes séreux, de dégénérescence exceptionnelle (14), à distance du canal pancréatique principal, peuvent être énucléés. Une surveillance simple est la règle, sauf si la lésion est symptomatique ou compliquée (ictère, pancréatite aiguë), ou qu'il existe un doute diagnostique.

3.1.2 Autres tumeurs pancréatiques kystiques bénignes

D'autres lésions pancréatiques, plus rares, peuvent être traitées par énucléation : kystes congénitaux, kystes hydatiques, ... (15).

3.2 Tumeurs pancréatiques kystiques à potentiel dégénératif

3.2.1 Cystadénomes mucineux

Les cystadénomes mucineux sont des lésions kystiques du pancréas possédant un revêtement épithélial sécrétant de la mucine et un stroma de type ovarien. Il s'agit de lésions uniques macrokystiques, à paroi épaisse (> 2 mm), de 10 à 30 mm de diamètre, avec végétations intra-kystiques, sans communication avec les canaux pancréatiques, le plus souvent localisées dans le corps ou la queue du pancréas (90% des cas).

Le sexe ratio de ces lésions est de 20 femmes pour un homme. L'âge médian au diagnostic est de 40 à 50 ans. Leur découverte est le plus souvent fortuite ou devant des douleurs abdominales mal systématisées. Une pancréatite aiguë peut être inaugurale dans 10% des cas.

L'énucléation pancréatique n'est pas recommandée pour traiter les cystadénomes mucineux en raison d'un risque de dégénérescence évalué à 30% (16, 17). L'équipe de Talamini propose au contraire une énucléation pancréatique pour les cystadénomes mucineux sans signe de dégénérescence (18). Cependant, cette recommandation est à confronter à l'étude de l'équipe de Crippa proposant une surveillance simple des cystadénomes mucineux de taille inférieure ou égale à 4 cm, en l'absence d'extension ganglionnaire ou de facteurs prédictifs de dégénérescence (19). Ces derniers sont la présence d'un nodule mural, un épaississement marqué des parois, une taille supérieure à 80 mm.

3.2.2 Tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses

Les tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses (TIPMP) du pancréas sont des néoplasies intra-épithéliales non invasives, productrices de mucine, pouvant atteindre les canaux secondaires ou le canal pancréatique principal. Ce sont des lésions kystiques pancréatiques reconnaissables en imagerie sous forme de dilatations canaliaires. Tous les segments pancréatiques peuvent être atteints. Elles sont retrouvées dans 70% des cas dans la tête ou l'isthme pancréatique, dans 20% des cas dans la région corporeo-caudale, et diffuse dans 20% des cas.

Le sexe ratio est de 3 hommes pour 2 femmes, avec un âge médian de 65 ans. Les découvertes fortuites sont très fréquentes. Dans le cas contraire, la symptomatologie est la conséquence d'une obstruction des canaux pancréatiques par du mucus : pancréatites aiguës récidivantes, douleurs abdominales, insuffisance endocrine ou exocrine pancréatique.

L'indication chirurgicale d'une TIPMP est portée en cas de pancréatites aiguës récidivantes ou pour limiter le risque de dégénérescence. En effet, le risque de cancer à 5 ans en cas d'atteinte du canal pancréatique principal est de 50%, imposant une exérèse chirurgicale. Ce risque est abaissé à 15% en cas d'atteinte des canaux pancréatiques secondaires, et l'indication chirurgicale est retenue devant la présence de végétations et/ou calcifications, une taille tumorale supérieure à 30 mm ou un épaississement de plus de 5 mm des parois, une dilatation de plus de 7 mm des voies pancréatiques d'amont, la présence d'adénopathie. En l'absence de facteurs de risque de dégénérescence, les TIPMP des canaux secondaires sont surveillées par des scanners ou des IRM tous les 6 à 12 mois si leur taille est inférieure à 20 mm sinon tous les 3 à 6 mois (15).

Les TIPMP peuvent être énucléées si elles sont limitées à un canal pancréatique secondaire, en l'absence d'argument en faveur d'une dégénérescence tumorale. Blanc et al. rapportent néanmoins un taux de fistule pancréatique de 54% après énucléation d'une TIPMP, qu'il faut contrebalancer avec de faibles taux de d'insuffisance endocrine pancréatique et de récurrence tumorale (19, 20).

3.3 Tumeurs endocrines pancréatiques

Les tumeurs endocrines pancréatiques sont rares. Elles représentent moins de 5% des tumeurs pancréatiques, avec une incidence de 0,4 à 1 pour 100 000 habitants par an. Les tumeurs endocrines pancréatiques carcinoïdes sont exceptionnelles (moins de 5% des tumeurs endocrines pancréatiques). La plupart des tumeurs endocrines pancréatiques sont de bas grade de malignité. Dans tous les cas de tumeurs endocrines pancréatiques, fonctionnelles ou non, la recherche d'antécédents personnels et familiaux de polyendocrinopathie, et la recherche génétique de la mutation du gène de la ménine doivent être systématiques.

3.3.1 Tumeurs endocrines pancréatiques fonctionnelles

Les tumeurs endocrines fonctionnelles sont des tumeurs responsables de symptômes liés à une hypersécrétion tumorale. Les symptômes cliniques des tumeurs endocrines fonctionnelles orientent souvent vers le type de tumeur endocrine, et peuvent même permettre d'envisager sa localisation (triangle du gastrinome).

L'annexe 1 reprend la symptomatologie clinique des tumeurs endocrines pancréatiques en fonction de leur type de sécrétion (22).

Les tumeurs endocrines pancréatiques fonctionnelles les plus fréquentes sont l'insulinome et le gastrinome avec syndrome de Zollinger-Ellison. Les autres tumeurs fonctionnelles sont plus rares : glucagonome, VIPome, somatostatine, tumeurs à ACTH, GRF, ou à substance d'hypercalcémiant. Dans 80% des cas, elles sont sporadiques et leurs caractéristiques (taille, localisation, potentiel de malignité) déterminent le type de résection pancréatique.

3.3.2 Tumeurs endocrines pancréatiques non fonctionnelles

Plus de la moitié des tumeurs endocrines sont non fonctionnelles. Elles sont donc souvent découvertes fortuitement lors d'exams d'imagerie abdominale chez des patients asymptomatiques (23, 24). Dans le cas contraire, au diagnostic, elles sont malignes, à un stade avancé, se présentant comme une masse palpable, ou dans un contexte de syndrome

tumoral en cas d'obstruction des voies biliaires ou avec des métastases hépatiques (ictère, douleur abdominale, hypertension portale segmentaire, hémorragie digestive).

3.3.3 Tumeurs endocrines pancréatiques et énucléation pancréatique

Les tumeurs endocrines accessibles à une énucléation pancréatique sont des tumeurs bénignes, limitées au pancréas, de taille inférieure à 2 cm, située à distance du canal pancréatique principal, sans angio-invasion, avec un index mitotique (MIB) inférieur à 2%. Les tumeurs endocrines étant lymphophiles, si une suspicion de carcinome endocrine est présente en préopératoire, l'énucléation n'est pas recommandée en raison de l'absence de curage ganglionnaire.

3.4 Métastases pancréatiques

3.4.1 Métastases pancréatiques rénales

Les métastases pancréatiques des tumeurs du rein sont rares. Elles représentent 2 à 4% des néoplasies pancréatiques. Elles surviennent tardivement, avec un délai moyen de 12 ans après la néphrectomie. Leur potentiel évolutif est lent, c'est pourquoi une énucléation pancréatique en cas de métastase unique peut être réalisée. La survie après chirurgie de ce type de tumeur est alors de 31% à 5 ans (25, 26).

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude a été d'évaluer le risque de fistule pancréatique après énucléation pancréatique. Nous avons cherché à mettre en évidence des facteurs prédictifs de fistule pancréatique en étudiant sa fréquence en fonction de la taille tumorale, de la localisation de la tumeur, du type histologique tumoral, et de la distance entre la tumeur et le canal pancréatique principal.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les risques de récurrence tumorale et d'insuffisance endocrine pancréatique.

II. PATIENTS ET METHODE

Les données des patients opérés de 1991 à 2008 d'énucléation pancréatique dans 5 centres hospitalo-universitaires (Nantes, Angers, Rennes, Nancy, Toulouse) ont été collectées de manière rétrospective.

1. Données préopératoires :

1.1 Bilan biologique :

1.1.1 Bilan biologique standard

Le bilan hépatique standard avec bilirubinémie et le dosage de la glycémie permettaient de dépister une cholestase anictérique ou un diabète secondaire à la tumeur pancréatique. Le dosage des marqueurs carcinologiques était systématique (ACE, CA 19-9).

1.1.2 Bilan biologique en cas de tumeur endocrine pancréatique

Le bilan biologique standard réalisé après la découverte d'une tumeur endocrine pancréatique comprenait systématiquement un dosage de la chromogranine A, marqueur général des tumeurs endocrines. Cette protéine monomérique d'acides solubles est retrouvée dans les granules de sécrétion. D'autres marqueurs des tumeurs endocrines ont été parfois utilisés comme la NSE (énolase neuro-spécifique), dimère de l'enzyme émolase et marqueur cytoplasmique de différenciation neuroendocrine ; ou la synaptophysine, glycoprotéine membranaire retrouvée dans les vésicules neuronales des cellules neuroendocrines.

Le dosage du 5-HIAA (acide 5 hydroxy indole acétique) urinaire sur les urines des 24 heures et celui de la sérotonine permettait de dépister un syndrome carcinoïde.

Le reste de ce bilan était fonction des symptômes : épreuve de jeûne, dosage de l'insuline et du peptide C en cas de suspicion d'insulinome, dosage de la gastrinémie, de la calcitoninémie, du glucagon, du VIP, et de la somatostatine.

1.2 Bilan radiologique :

Notre bilan d'imagerie préopératoire comprenait une tomodensitométrie abdominale, une écho endoscopie et une scintigraphie des récepteurs à la somatostatine en cas de tumeur endocrine suspectée. Cette approche multimodale devait permettre de faire le bilan de la tumeur primitive et de ses éventuelles localisations secondaires.

1.2.1 Tomodensitométrie abdominale

La tomodensitométrie abdominale était réalisée en acquisition spiralée, avec injection de produit de contraste iodé, en coupes fines (3 mm), avec réalisation d'acquisition à des phases précoces et tardives (25s après l'injection pour la phase artérielle, 70s pour la phase portale, 120s pour la phase tardive). Elle permettait de mettre en évidence la tumeur primitive avec un rehaussement vasculaire intense au temps artériel et de faire le bilan d'extension tumorale.

1.2.2 Echo endoscopie digestive

L'écho endoscopie est le meilleur examen pour le diagnostic des petites tumeurs (moins de 3 cm de diamètre) du pancréas. En plus d'être non invasive, elle présente l'avantage d'avoir une sensibilité supérieure à la tomodensitométrie abdominale. De plus, l'intérêt de cette technique est de pouvoir avoir recours dans le même temps à une biopsie écho guidée afin d'obtenir une histologie tumorale.

Concernant l'intérêt de l'écho endoscopie dans le bilan des tumeurs endocrines, Mirallié et al. retrouvent une sensibilité de 85% de celle-ci pour la localisation des insulinomes versus 47% pour la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine. Elle est de

46 % dans leur étude pour les lésions duodénales, 75 % pour les lésions pancréatiques et 57 % pour les atteintes ganglionnaires. L'association de l'écho endoscopie à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine fait passer la sensibilité à 94 %. Ils concluent donc que la place de la scintigraphie pour la localisation des insulinomes est limitée aux cas où l'écho endoscopie est négative. L'association de ces 2 examens est la référence dans la localisation des gastrinomes (27).

1.2.3 Scintigraphie aux récepteurs à la somatostatine

La scintigraphie à l'Octréotide® marqué au Tc 99 venait en complément de la tomodensitométrie abdominale et de l'écho endoscopie pour dépister des localisations tumorales difficiles dans un contexte de suspicion de tumeur endocrine. Elle consistait en une injection intraveineuse d'Octréotide® marquée, suivie d'acquisitions scintigraphiques par gamma caméra.

La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine repose sur le fait que les tumeurs endocrines expriment des récepteurs de la somatostatine. Le marquage d'analogues de la somatostatine par des radioéléments émetteurs de rayonnements gamma permet la réalisation de cet examen. C'est l'examen le plus sensible dans le bilan des tumeurs endocrines pancréatiques pour détecter la lésion primitive et faire le bilan des localisations secondaires hépatiques et extra-hépatiques. Elle représente de même un intérêt dans le suivi postopératoire. La tumeur apparaît hyperfixante avec une intensité dépendant de la densité en récepteurs de la somatostatine au niveau de la tumeur. On peut détecter ainsi des tumeurs de moins de 5 mm pouvant passer inaperçues avec les examens d'imagerie morphologique. Sa sensibilité est de 92% pour les gastrinomes, 81% pour les tumeurs carcinoïdes et 93% pour les autres tumeurs endocrines, qu'elles soient fonctionnelles ou non (24).

1.2.4 Tomographie 68Ga-DOTA-NOC par émission de positons couplée au scanner

Une récente étude comparant la tomographie 68Ga-DOTA-NOC par émission de positons couplée au scanner et la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine dans la détection des tumeurs endocrines, révèle une supériorité du 68Ga DOTA-NOC, avec une

meilleure visibilité des foyers tumoraux et une meilleure tolérance des patients (28, 29). Le couple tomographie par émissions de positons au 18FDG et 68Ga-DOTA-NOC permet une approche plus globale des tumeurs endocrines borderline et de haut grade de malignité (30).

Dans notre étude, nous n'avons pas eu recours à ce type d'examen d'imagerie, encore peu développé en France.

L'annexe 2 reprend les sensibilités des différents examens d'imagerie pour la localisation des tumeurs endocrines (22).

Au terme du bilan biologique et radiologique, les tumeurs accessibles à une chirurgie limitée étaient celles présentant une faible suspicion de malignité, bien localisée avant la chirurgie, à proximité ou à la surface du pancréas.

Les tumeurs endocrines ont été classées selon la World Health Organization's histological classification (1), dont l'annexe 3 reprend les items.

2. Données per opératoires :

Tous les patients ont été opérés d'une énucléation pancréatique. Certains d'entre eux ont eu une résection chirurgicale associée en fonction d'autres localisations tumorales ou pathologies associées. Toutes les chirurgies ont été effectuées par ou sous la supervision de chirurgiens seniors.

Une échographie per opératoire a été effectuée dans les cas douteux pour déterminer la proximité de la tumeur avec le canal pancréatique principal et la présence de lésions multifocales. Elle était réalisée par un radiologue entraîné, avec une sonde de 7,5 ou 10 MHz.

Un drain a été placé à proximité du site d'énucléation et d'un éventuel geste de pancréatectomie réglée, afin de pouvoir discriminer les éventuels sites de fistule postopératoires.

Les patients ont reçu de la somatostatine ou l'un de ses analogues en péri ou postopératoire immédiat, avant l'apparition d'une éventuelle fistule, pour une durée de 5 jours. La Somatostatine, hormone peptidique composée de 14 acides aminés, ou l'un de ses analogues (Octréotide®, Lantréotide®, Vapréotide®) sont utilisés en pratique clinique pour réduire les sécrétions du pancréas exocrine après résection pancréatique. Ils inhibent la sécrétion de multiples hormones gastro-intestinales comme la cholécystokinine, la gastrine, le polypeptide pancréatique, la motiline, la sécrétine, le GIP (glucose dépendent insulintropic peptide), le VIP (vasoactive intestinal polypeptide), tout comme la sécrétion gastrique et la mobilité intestinale (gallbladder motility).

3. Données postopératoires :

Le suivi a été clinique, biologique et radiologique.

La mortalité péri opératoire a été définie comme un décès à l'hôpital ou dans les 30 jours postopératoires.

Les complications postopératoires immédiates et la durée du séjour hospitalier ont été étudiées. La fistule pancréatique a été définie selon l'International Study Group of Pancreatic Fistula (1) comme un liquide d'un débit supérieur à 10 ml/j, riche en amylase avec un taux 3 fois supérieur au taux d'amylase dans le sang, au cours de 2 dosages successifs, dans les drains abdominaux ou des collections abdominales. Les fistules pancréatiques postopératoires ont été classées en grade de sévérité. L'annexe 4 rappelle les différents grades de fistule pancréatique (1).

Les complications postopératoires tardives ont été répertoriées en reprenant les comptes-rendus de consultation ou en contactant les médecins traitants des patients, à la recherche d'une récurrence tumorale ou d'une insuffisance pancréatique endocrine à type de diabète.

4. Analyses statistiques :

Les données cliniques, biologiques et radiologiques, pré, per et postopératoires ont été étudiées avec le test t de Student ou le χ^2 . Un $p < 0.05$ a été considéré comme une différence statistiquement significative.

L'analyse des facteurs favorisant de fistule pancréatique après énucléation pancréatique a été recherchée en analyses univariée et multivariée.

III. RESULTATS

1. Résultats préopératoires

1.1 Caractéristiques des patients

De 1991 à 2008, 67 patients ont eu une énucléation pancréatique dans 5 centres hospitalo-universitaires (Nantes, Angers, Rennes, Nancy, Toulouse). Il s'agissait de 50 femmes et 17 hommes, de 53 ans d'âge médian [19-85]. Cinq d'entre eux étaient porteurs d'une neuropathie endocrinienne multiple de type 1, les autres patients présentaient des tumeurs pancréatiques sporadiques. Le tableau 1 résume les modes de révélation des tumeurs pancréatiques. Il s'agissait principalement d'hypoglycémie, de douleurs abdominales et de découvertes fortuites lors d'examens d'imagerie réalisés pour d'autres causes.

1.2 Bilan préopératoire

1.2.1 Bilan biologique préopératoire

Le bilan biologique préopératoire montrait que 33 (49%) des tumeurs endocrines pancréatiques étaient fonctionnelles. Vingt-neuf d'entre elles (87%) étaient des insulinomes. Plus de la moitié des tumeurs étaient non fonctionnelles.

Le tableau 2 résume le type de sécrétion tumorale des tumeurs endocrines pancréatiques de notre série.

1.2.2 Bilan radiologique préopératoire

Le bilan d'imagerie préopératoire comprenait une tomodensitométrie abdominale, une écho endoscopie et/ou une scintigraphie aux récepteurs à la somatostatine en cas de tumeur endocrine suspectée.

Aucun patient ne présentait de preuve préopératoire de maladie métastatique et/ou d'invasion locale, ce qui a été confirmé lors de la chirurgie.

Le diamètre médian des lésions après évaluation radiologique préopératoire était de 20 mm [6-60mm].

L'énucléation a été choisie selon des directives internationales (2).

Les annexes 5 et 6 sont des images scanographiques en coupe frontale abdominale avec injection de produit de contraste mettant en évidence respectivement une tumeur endocrine du corps et de la tête du pancréas.

2. Résultats per opératoires

Tous les patients ont eu une énucléation pancréatique. L'annexe 8 présente une photographie per opératoire d'une énucléation pancréatique pour tumeur endocrine.

Quinze patients ont eu un geste chirurgical complémentaire pour des lésions associées ne permettant pas d'enucléation. Le tableau 3 regroupe les gestes chirurgicaux associés.

Une échographie per opératoire, effectuée par un radiologue entraîné, pour dépister des tumeurs occultes et évaluer la proximité du canal pancréatique principal, a été réalisée chez 25 patients (37%). Neuf de ces patients (36%) ont développé une fistule pancréatique. L'échographie per opératoire n'a pas été retrouvée comme facteur préventif de fistule pancréatique ($p > 0.05$).

La tumeur était située dans la tête ou l'uncus pancréatique chez 40 patients (59,7%), dans le corps ou la queue chez 27 patients (40,3%).

Aucune lésion du canal pancréatique principal avec fuite pancréatique per opératoire n'a été observée.

Un drain a été placé à proximité de chaque site chirurgical afin de drainer une éventuelle fistule pancréatique et de pouvoir discriminer le site responsable de cette fistule.

La somatostatine ou l'un de ses analogues a été administrée en péri ou postopératoire immédiat, avant toute apparition de fistule pancréatique, pendant 5 jours chez 39 patients (58%). Il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de fistule pancréatique entre les patients ayant reçu de la somatostatine versus ceux qui n'en ont pas eu.

3. Résultats postopératoires

3.1 Complications postopératoires

Aucun décès n'a été rapporté.

Vingt-neuf patients (43%) ont présenté une complication postopératoire. Le tableau 4 résume ces complications.

La fistule pancréatique a été la complication la plus fréquente avec un taux de 27% (18 patients). Douze patients (18%) ont présenté une fistule pancréatique de grade B ayant nécessité un drainage radiologique ou chirurgical de collection intra abdominale. Chez tous les autres patients ayant développé une fistule, il s'agissait de fistule pancréatique de grade A. Le taux de fistule n'était pas significativement différent chez les patients ayant eu une échographie per opératoire.

La durée médiane d'hospitalisation a été de 9,5 jours [5-78] : 7 jours [5-20] pour les patients n'ayant pas développé de fistule pancréatique versus 22 jours [8-78] pour ceux ayant eu une fistule pancréatique ($p < 0.05$).

Après un suivi médian de 23 mois [1-195], un patient, porteur d'un insulinome, a récidivé. Aucun patient n'a développé de diabète ou d'insuffisance pancréatique exocrine.

3.2 Analyse histologique

Le tableau 5 reprend les diagnostics histologiques postopératoires.

La majorité des tumeurs étaient endocrines (68,6%), dont 2 carcinomes endocrines. Dix-huit pourcents des tumeurs étaient bénignes (1 tumeur intra-canalaire papillaire et mucineuse, 1 kyste épithélial du pancréas, 1 pseudokyste, 1 pancréas aberrant, 1 rate intra-pancréatique, 1 kyste simple, 1 kyste dermoïde et 1 kyste cilié vestigial). Les tumeurs kystiques comprenaient 2 cystadénomes mucineux, 2 cystadénomes séreux et 1 tumeur intra-papillaire mucineuse pancréatique.

3.3 Evaluation radiologique rétrospective de la distance entre la tumeur et le canal pancréatique principal

Une évaluation radiologique rétrospective a été réalisée par un radiologue spécialiste des pathologies digestives pour évaluer la distance moyenne entre la tumeur endocrine pancréatique et le canal pancréatique principal sur les examens d'imagerie pré opératoires (tomodensitométrie abdominale et imagerie par résonance magnétique abdominale).

Cette distance était de 2,8 mm en cas de fistule versus 4,8 mm sans fistule ($p = 0,06$).

4. Facteurs de risque de fistule pancréatique

Le tableau 6 présente l'étude de facteurs prédictifs de fistule pancréatique.

Seule une distance inférieure ou égale à 2 mm entre la tumeur et le canal pancréatique principal apparaît comme facteur prédictif de fistule pancréatique ($p = 0,028$). On retrouve cette valeur significative en réalisant une courbe ROC dont l'aire sous la courbe est de 0,633 (tableau 7).

L'échographie per opératoire et l'administration de somatostatine ou l'un de ses analogues n'ont pas été retrouvées comme facteurs préventifs de fistule pancréatique ($p > 0,05$).

En analyse multivariée, nous n'avons pas retrouvé d'autre facteur confondant qu'une distance inférieure ou égale à 2 mm entre la tumeur et le canal pancréatique principal.

IV. DISCUSSION

La fistule pancréatique est l'une des principales complications des pancréatectomies. Son diagnostic est essentiel compte tenu du risque de mise en jeu du pronostic vital du patient, notamment en cas d'infection du liquide de fistule.

Plusieurs études ont montré qu'une distance de sécurité de 2-3 mm entre la tumeur et le canal pancréatique principal permettait une énucléation (4, 31, 32). Les pancréatectomies réglées doivent être effectuées en cas de proximité avec le canal pancréatique principal ou les gros vaisseaux, lors de l'évaluation radiologique préopératoire (15).

Notre étude a montré qu'une distance inférieure ou égale à 2 mm entre la tumeur et le canal pancréatique principal était un facteur prédictif de fistule pancréatique ($p < 0,05$). Elle présente comme biais le fait d'être une étude rétrospective, néanmoins nous avons veillé à la qualité de l'interprétation radiologique par des radiologues expérimentés en imagerie digestive.

1. Facteurs de risque de fistule pancréatique :

Notre étude a confirmé que l'énucléation pancréatique préservait la fonction pancréatique, mais exposait à un taux élevé de fistule pancréatique (27%). Nous avons cherché à déterminer quels étaient les facteurs de risque de fistule pancréatique après résection pancréatique et plus particulièrement après énucléation pancréatique.

1.1 Facteurs de risque de fistule pancréatique connus

1.1.1 Facteurs de risque médicaux

Les maladies cardio-vasculaires, telle une coronaropathie entraînant une diminution de la perfusion viscérale et donc une hypoperfusion anastomotique, peuvent favoriser les fuites

anastomotiques. A l'inverse, une hypertension artérielle favorise la perfusion viscérale et donc la consolidation anastomotique. Une absence d'hypertension artérielle est donc un facteur de risque de fistule pancréatique.

La dénutrition préopératoire, la cirrhose, l'ictère, l'insuffisance rénale sont connus pour être facteurs de risque généraux de fistule digestives et pancréatiques par extension, en raison d'un défaut de cicatrisation lié à l'hypoprotidémie (33-35).

1.1.2 Facteurs de risque chirurgicaux

Dans notre étude, Seule une distance inférieure ou égale à 2 mm entre la tumeur et le canal de Wirsung ressort comme facteur prédictif de fistule pancréatique ($p = 0,028$).

Une texture molle du pancréas, caractérisée par une absence de fibrose et la présence d'un œdème pancréatique et d'une infiltration de cellules inflammatoires dans le parenchyme pancréatique rend la confection d'une anastomose pancréatique plus difficile. En effet, contrairement au pancréas fibreux et dur rencontré dans les pancréatites chroniques ou les cancers obstructifs des voies pancréatiques, une texture molle est plus friable. Une telle texture du pancréas est fréquemment rencontrée en cas de lésion endocrine ou kystiques pancréatiques.

Un diamètre du canal pancréatique inférieur ou égal à 3 mm rend plus difficile la confection d'une anastomose pancréatico-digestive. Il en est de même en cas de réalisation d'une anastomose en tension.

Enfin, comme pour toute chirurgie digestive, une réintervention ou une chirurgie dans un contexte d'urgence sont des facteurs de risque de fistule pancréatique (33-35).

1.2 Caractéristiques tumorales et chirurgicales indépendantes du risque de fistule pancréatique après énucléation pancréatique

1.2.1 Taille tumorale limite

Tucker et al. ont suggéré que l'insulinome, les tumeurs endocrines non fonctionnelles et les tumeurs bénignes du pancréas d'un diamètre de moins de 4 cm pouvaient être traitées par énucléation (36). Casadei et al. rapportent la même conclusion avec des résultats similaires entre l'énucléation pancréatique et les pancréatectomies réglées (31). La taille tumorale est même abaissée à 3 cm dans l'équipe de Pitt qui retrouve comme principale différence entre énucléation et pancréatectomie réglée, une augmentation du taux de fistule après énucléation, néanmoins moins sévère qu'en cas de pancréatectomie réglée.

Dans notre série, le diamètre moyen de la tumeur évalué par le bilan d'imagerie préopératoire était de 20 mm [6-60 mm]. Aucune différence significative n'a été démontrée en terme de facteur prédictif de fistule pancréatique en prenant un diamètre limite de 20 mm.

1.2.2 Localisation tumorale pancréatique

Pitt et al. concluaient aussi que pour les tumeurs localisées au niveau de la tête du pancréas, l'énucléation pancréatique obtient de meilleurs résultats en terme de perte sanguine et de durées opératoires et d'hospitalisation (32). Müller et al. préconisent la pancréatectomie médiane plutôt que les autres pancréatectomies réglées pour les patients présentant une tumeur dans la partie centrale du pancréas afin de préserver les fonctions endocrines (6).

Dans notre étude, le risque de développer une fistule pancréatique n'a pas été significativement différent si l'énucléation avait été réalisée dans la tête ou l'uncus versus dans le corps ou la queue du pancréas.

1.2.3 Enucléation laparoscopique

Plusieurs études ont prouvé la faisabilité des résections pancréatiques par laparoscopie (37, 38). Selon l'équipe de Dedieu, l'énucléation pancréatique pour tumeurs bénignes

endocrines et kystiques, est une intervention sûre et efficace. L'approche laparoscopique est alors associée à une diminution du temps opératoire, du séjour hospitalier, et du taux de fistule pancréatique. Il conclue que cette technique devrait devenir le gold standard pour ce type de tumeurs bénignes et borderline (38).

Dans notre étude, nous n'avons pas étudié le retentissement de l'abord laparoscopique pour les énucléations pancréatiques.

1.3 Existe-t-il des facteurs préventifs de fistule pancréatique après énucléation pancréatique ?

1.3.1 Echographie per opératoire

L'échographie per opératoire est utile pour déterminer la proximité de la tumeur avec le canal pancréatique principal et les gros vaisseaux. Elle est d'un grand intérêt pour la détection des lésions tumorales occultes. C'est l'examen de référence en cas d'insulinome avec une détection de 90 à 95% de ces tumeurs, en particulier dans la tête du pancréas. Elle peut aider à choisir la technique chirurgicale appropriée et évaluer les marges de l'énucléation. Huai et al. ont montré une sensibilité de 96,4% de l'échographie per opératoire dans la détection des insulinomes. Cette sensibilité était de 100% en couplant cette technique d'imagerie à la palpation du parenchyme pancréatique (39, 40).

Dans notre étude, l'échographie per opératoire n'est pas apparue comme facteur préventif de fistule pancréatique. Cependant il peut exister un biais puisque l'échographie a été réalisée chez les patients pour lesquels la tumeur semblait proche du canal pancréatique principal ou non détectée lors du bilan d'imagerie préopératoire.

1.3.2 Utilisation préventive de la somatostatine ou l'un de ses analogues

L'utilisation d'analogues de la somatostatine est toujours un sujet de controverse dans la prévention des fistules pancréatiques postopératoires. Leur utilisation ne réduit pas significativement les complications après duodéno-pancréatectomie céphalique (12, 41).

Connor et al. ne retrouvent pas de bénéfice à l'utilisation de la somatostatine ou de ses analogues sur la mortalité après chirurgie pancréatique. Cependant, ils retrouvent une diminution d'incidence et du nombre total des complications générales des pancréatectomies (désunion anastomotique, abcès, collection intra abdominale, fistule), sans montrer de différence entre l'administration pré ou per opératoire de ces drogues (42). Néanmoins, ces résultats ne sont pas mis en évidence en reprenant séparément les duodéno-pancréatectomies céphaliques et les pancréatectomies distales. Dans leur méta analyse, la somatostatine et ses analogues réduisent le taux biochimique de fistule pancréatique après pancréatectomie.

La méta analyse la plus récente sur ce sujet est celle de Zeng et al.. Elle regroupe 8 études et conclue que la somatostatine et ses analogues ne réduisent pas significativement les complications postopératoires des pancréatectomies réglée (43).

Dans notre étude, l'administration de somatostatine ou de l'un de ses analogues n'a pas été retrouvée comme facteur préventif de fistule pancréatique après énucléation pancréatique.

V. CONCLUSION

L'énucléation pancréatique d'une tumeur localisée à une distance inférieure ou égale à 2 mm du canal pancréatique principal est un facteur prédictif de fistule pancréatique. La réalisation d'une énucléation pancréatique dans ces conditions n'est donc pas recommandée. Le bilan radiologique préopératoire par des radiologues spécialistes est donc essentiel avant toute décision d'énucléation pancréatique de tumeurs bénignes ou borderline.

Cette technique chirurgicale reste sûre et efficace pour traiter les tumeurs endocrines bénignes ou borderline. Elle représente une alternative aux pancréatectomies réglées en dépit d'un taux élevé de fistule pancréatique. Elle permet ainsi de préserver la fonction pancréatique sans augmenter le risque de récurrence, et de réduire la durée moyenne d'hospitalisation.

Ce travail a été présenté en communication orale aux :

- Club Français du pancréas à Aix en Provence en septembre 2008
- Congrès de l'Association Française de Chirurgie à Paris en octobre 2008
- Congrès de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne à Rome en juin 2009
- Congrès de la Société Française de Chirurgie Digestive à Paris en décembre 2009

Et en communication affichée au :

- Congrès de la Société Française d'Hépatogastro-entérologie à Paris en mars 2009
- Congrès de l'European Society of Endocrine Surgeon à Prague en mai 2010

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition *Surgery* 2005;138:8–13. Review.
2. Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg* 2001; 18: 453–457.
3. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, Mascetta G, Salvia R, Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg* (in press).
4. Kahl S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 947–955.
5. Crippa S, Bassi C, Salvia R, Falconi M, Butturini G, Pederzoli P. Enucleation of pancreatic neoplasms. *Br J Surg* 2007 ;94 :1254-1259
6. Michael W. Müller, MD, Helmut Friess, MD, Jörg Kleeff, MD, Ulf Hinz, MSc, Moritz N. Wente, MD, Daniel Paramythiotis, MD, Pascal O. Berberat, MD, Güralp O. Ceyhan, MD, and Markus W. Büchler, MD An Option to Treat Benign Pancreatic Body Lesions. *Ann Surg*. 2006 December; 244(6): 909–920.
7. Sauvanet A., Surgical complications of pancreatectomy, *Journal de Chirurgie* Vol 145, N° 2 - mars-avril 2008 pp. 103-114
8. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Verzon DJ, Doppman JL, Serrano J et al. Surgery to cure Zollinger–Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 635–644.
9. Bassi C, Butturini G, Falconi M, Sargenti M, Mantovani W, Pederzoli P. High recurrence rate after atypical resection for pancreatic metastases from renal cell carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 555–559.
10. Stadil F, Bardram L, Gustafsen J, Efsen F. Surgical treatment of the Zollinger–Ellison syndrome. *World J Surg* 1993; 17:463–467.
11. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M et al. International Association of Pancreatology. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6: 17–32.
12. Goasguen N, Bourrier A, Ponsot P, Bastien L, Lesurtel M, Prat F, Dousset B, Sauvanet A. Endoscopic management of pancreatic fistula after distal pancreatectomy and enucleation. *Am J Surg*. 2009 Jun;197(6):715-20. Epub 2008 Sep

13. Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA, Hines OJ, Reber HA, Farrell J, Kochman ML, Foley PJ, Drebin J, Oh YS, Ginsberg G, Ahmad N, Merchant NB, Isbell J, Parikh AA, Stokes JB, Bauer T, Adams RB, Simeone DM. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas < or =3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report. *J Gastrointest Surg.* 2008 Feb;12(2):234-42.
14. Friebe V, Keck T, Mattern D, Schmitt-Graeff A, Werner M, Mikami Y, Adam U, Hopt UT. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas: management of a rare entity. *Pancreas* 2005 Aug ;31(2) :182-7
15. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, and al.. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6:17-32
16. 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 Aug :230(2) :152-61
17. Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, Isaji S, Inui K, Kimura W, Sunamura M, Furukawa T, Yanagisawa A, Ariyama J, Takada T, Watanabe H, Suda K; Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. *Pancreas* 2004 Apr :28(3) :241-6
18. Talamini MA, Moesinger R, Yeo CJ, Poulouse B, Hruban RH, Cameron JL et al. Cystadenomas of the pancreas. Is enucleation an adequate operation? *Ann Surg* 1998; 227: 896–903.
19. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pedersoli P, Castillo CF. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg.* 2008 Apr;247(4):571-9.
20. Blanc B, Sauvanet A, Couvelard A, Pessaux P, Dokmak S, Vullierme MP, Lévy P, Ruszniewski P, Belghiti J. Limited pancreatic resections for intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Chir (Paris).* 2008 Nov-Dec;145(6):568-78.
21. Sciaudone G, Perniceni T, Lévy P, Bougaran J, Gayet B. Enucleation of intraductal papillary-mucinous tumor of the head of the pancreas. Report of 2 cases. *GAstenterol Clin Biol* 2000 Jan :24(1) :121-4
22. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A; UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours.. *Gut* 2005 Jun;54 Suppl 4:iv1-16.
23. Bassi and Al. Middle segment pancreatectomy: a useful tool in the management of pancreatic neoplasms? *J Gastrointest Surg* 2007 Jun;11(6):726-9.

24. R. Kianmanesh, D. O'Toole, A. Sauvanet, P. Ruszniewski, J. Belghiti Surgical treatment of gastric, enteric, and pancreatic endocrine tumors Part 1. Treatment of primary endocrine tumors *Journal de chirurgie* Vol 142 - N° 3 - Mai 2005 p. 132 – 149
25. D. Béchade, L. Palazzo, J. Desramé, C. Duvic, M. Hérody, F. Didelot, G. Coutant and J. P. Algayres. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: report of three cases. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 23, Issue 10, October 2002, Pages 862-866
26. Dousset B, Andant C, Guimbaud R, Roseau G, Tulliez M, Gaudric M, et al. Late pancreatic metastasis from renal cell carcinoma diagnosed by endoscopic ultrasonography. *Surgery* 1995; 117:591-4.
27. Mirallié E., Pattou F., Malvaux P., Filoche B., Godchaux JM, Maunoury V., Palazzo L., Lefebvre J., Huglo D., Paris JC, Carnaille B., Proye C. Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases : Digestive tract and pancréas. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2002, vol. 26, n°4, pp. 360-366
28. Yodphat Krausz,¹ Nanette Freedman,¹ Rina Rubinstein,¹ Efraim Lavie,⁴ Marina Orevi,¹ Sagi Tshori,¹ Asher Salmon,³ Benjamin Glaser,² Roland Chisin,¹ Eyal Mishani,⁵ David J. Gross². ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT Imaging of Neuroendocrine Tumors: Comparison with ¹¹¹In-DTPA-Octreotide (OctreoScan®) *Mol Imaging Biol* (2010) DOI: 10.1007/s11307-010-0374-1
29. Alexander Haug & Christoph J. Auernhammer & Björn Wängler & Reinhold Tiling & Gerwin Schmidt & Burkhard Göke & Peter Bartenstein & Gabriele Pöpperl Intraindividual comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE and ¹⁸F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:765–770 DOI 10.1007/s00259-008-1030-8
30. Irfan Kayani, Jamshed B. Bomanji, Ashley Groves, Gerard Conway, Sveto Gacinovic, Thida Win, John Dickson, Martyn Caplin, Peter Joseph Ell. Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors With Combined PET/CT Using ⁶⁸Ga-DOTATATE (Dota-DPhe¹,Tyr³-octreotate) and ¹⁸F-FDG. 2008 American Cancer Society DOI 10.1002/cncr.23469
31. Casadei R, Ricci C, Rega D, D'Ambra M, Pezzilli R, Tomassetti P, Campana D, Nori F, Minni F. Pancreatic endocrine tumors less than 4 cm in diameter: resect or enucleate? a single-center experience. *Pancreas* 2010 Aug ;39(6) :825-8
32. Pitt SC, Pitt HA, Baker MS, Christians K, Touzios JG, Kiely JM, Weber SM, Wilson SD, Howard TJ, Talamonti MS, Rikkers LF. Small pancreatic and periampullary neuroendocrine tumors: resect or enucleate? *J Gastrointest Surg* 2009 Sep ;13(9) :1692-8
33. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, et al. Prospective, randomised trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg.* 1997; 226: 632-641.
34. Marcus SG, Cohen H, Ranson JH. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1995; 221:635-648.

35. Van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, et al. Incidence, risk factors and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg*. 1997;185:18-24.
36. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg* 2006; 93:264–275.
37. Luo Y, Liu R, Hu MG, Mu YM, An LC, Huang ZQ. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: a single-institution experience of 29 cases. *J Gastrointest Surg* 2009 May ;13(5) :945-50
38. Dedieu A, Rault A, Collet D, Masson B, Sa Cunha A. Laparoscopic enucleation of pancreatic neoplasm. *Surg Endosc* 2010 Jul
39. Huai JC, Zhang W, Niu HO, Su ZX, McNamara JJ, Machi J. Localization and surgical treatment of pancreatic insulinomas guided by intraoperative ultrasound. *Al J Surg* 1998 Jan :175(1) :18-21
40. Hiramoto JS, Feldstein VA, LaBerge JM, Norton JA. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. *Arch Surg* 2001; 136: 1020–1025.
41. Ramos-De la Medina A, Sarr MG. Somatostatin analogues in the prevention of pancreas-related complications after pancreatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(3):190-3. Review
42. Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2005 Sep;92(9):1059-67. Review.
43. Zeng Q, Zhang Q, Han S, Yu Z, Zheng M, Zhou M, Bai J, Jin R. Efficacy of somatostatin and its analogues in prevention of postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas*. 2008 Jan;36(1):18-25.

VII. ANNEXES ET TABLEAUX

Annexe 1 : Symptomatologie clinique des tumeurs endocrines pancréatiques

Tumeur	Symptômes	Malignité	Survie
Insulinome	Confusion, transpiration, vertiges, faiblesse, perte de connaissance	10% des patients développent des métastases	Résection chirurgicale complète chez la plupart des patients
Gastrinome	Syndrome de Zollinger-Ellison	Métastases développées chez 60% des patients (probabilité corrélée à la taille de la tumeur primitive)	90% de survie à 10 ans si résection complète ; moins si tumeur primitive de grande taille
Glucagonome	Erythème nécrotique migratoire, perte de poids, diabète, stomatite, diarrhée	Métastases développées chez > 60% des patients	Meilleure en cas de résection complète ; prolongée même avec métastases hépatiques
VIPome	Syndrome de Werner-Morrison, diarrhée acqueuse profuse avec hypokaliémie	Métastases développées chez > 70% des patients, souvent découvertes lors diagnostic	95% de survie à 5 ans si résection complète ; 60% si métastases
Somatostatino-	Lithiase biliaire, perte de poids, diarrhées, stéatorrhée, diabète	50% métastases	95% de survie à 5 ans si résection complète ; 60% si métastases
Tumeur endocrine non fonctionnelle	Symptômes dus à la masse pancréatique et/ou de métastases hépatiques	Métastases développées chez > 50% des patients	> 50% de survie à 5 ans si résection complète

Annexe 2 : Sensibilité (%) des différents examens d'imagerie pour la localisation des tumeurs endocrines

	Tumeur carcinoïde	Métastases hépatiques des tumeurs carcinoïdes	Gastrinome	Métastases hépatiques des gastrinomes	Insulinome
Echographie	46	83	23	50	27
TDM	64	88	38–75	54–88	30
IRM	56	85	22–90	63–90	10
Scintigraphie des récepteurs à la somatostatine	80	90	72	97	25
Écho endoscopie	80		90–100		88

Annexe 3 : WHO classification of pancreatic endocrine tumours

Site	Tumeur endocrine bien différenciée > Allure bénigne	Tumeur endocrine bien différenciée > Bénignité incertaine	Carcinome endocrine bien différencié > Bas grade de malignité	Carcinome endocrine peu différencié > Haut grade de malignité
Pancréas	Confinée au pancréas	Confinée au pancréas	Bien à moyennement différenciée	Carcinome à petites cellules
Taille	<2 cm	≥2 cm	Invasion locale et/ou métastases	Nécrose
Nombre de mitoses	<2 mitoses par champs	>2 mitoses par champs	Taux de mitoses élevé (2–10 par champs)	>10 mitoses par champs
Ki67	<2%	>2%	>5%	>15%
Envahissement	Pas d'envahissement vasculaire	> 1 cm ou envahissement vasculaire		Envahissement vasculaire important et/ou péri nerveux

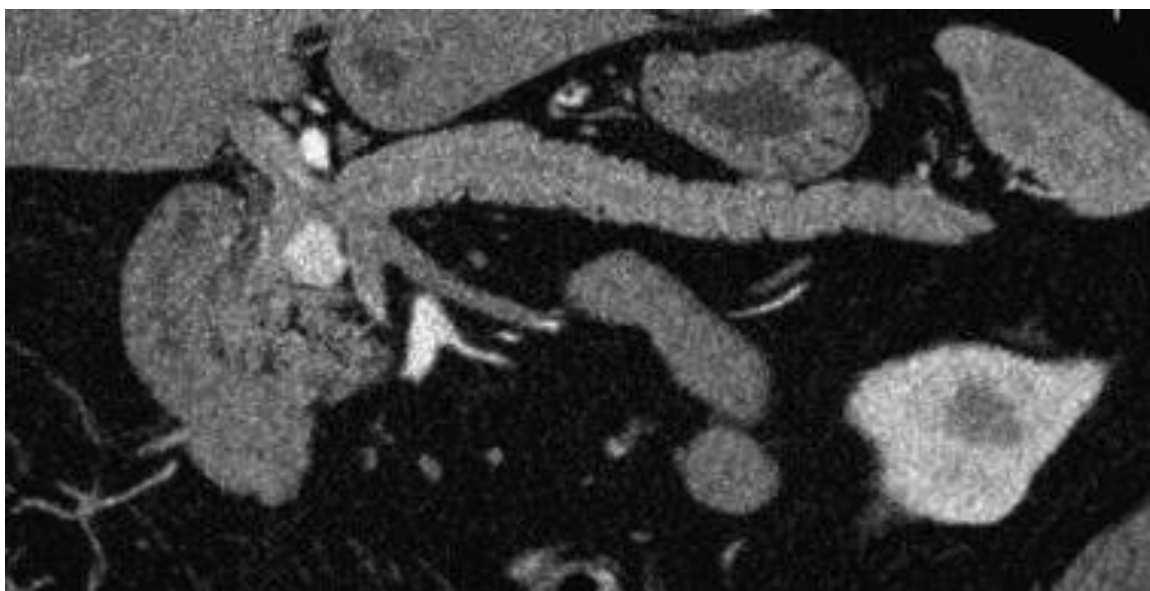
Annexe 4 : Grades de fistule pancréatique

Grade A	Fistule « transitoire » sans incidence clinique TDM abdominale : absence de collections péri pancréatiques Pas d’allongement de la durée d’hospitalisation
Grade B	Retentissement clinique : douleurs abdominales, fièvre et/ou hyperleucocytose. Patient laissé à jeun, nutrition parentérale / entérale Drains péri pancréatiques laissés en place +/- drainage de collections intra-abdominales Antibiothérapie Analogues de la somatostatine Allongement de la durée d’hospitalisation
Grade C	Peut mettre en jeu le pronostic vital du patient Nutrition parentérale / entérale Antibiothérapie intraveineuse Analogues de la somatostatine +/- Hospitalisation en unité de soins intensifs +/- Drainage de collections intra-abdominales

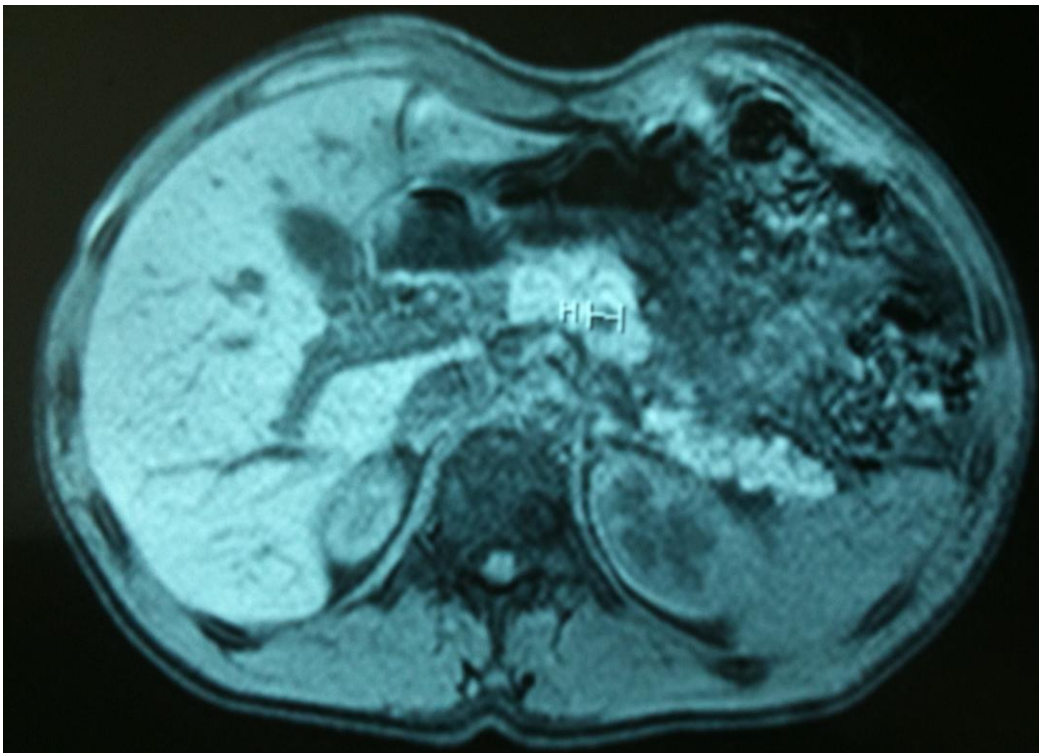
Annexe 5 : Coupe frontale scanographique abdominale avec injection de produit de contraste : Tumeur endocrine du corps pancréatique



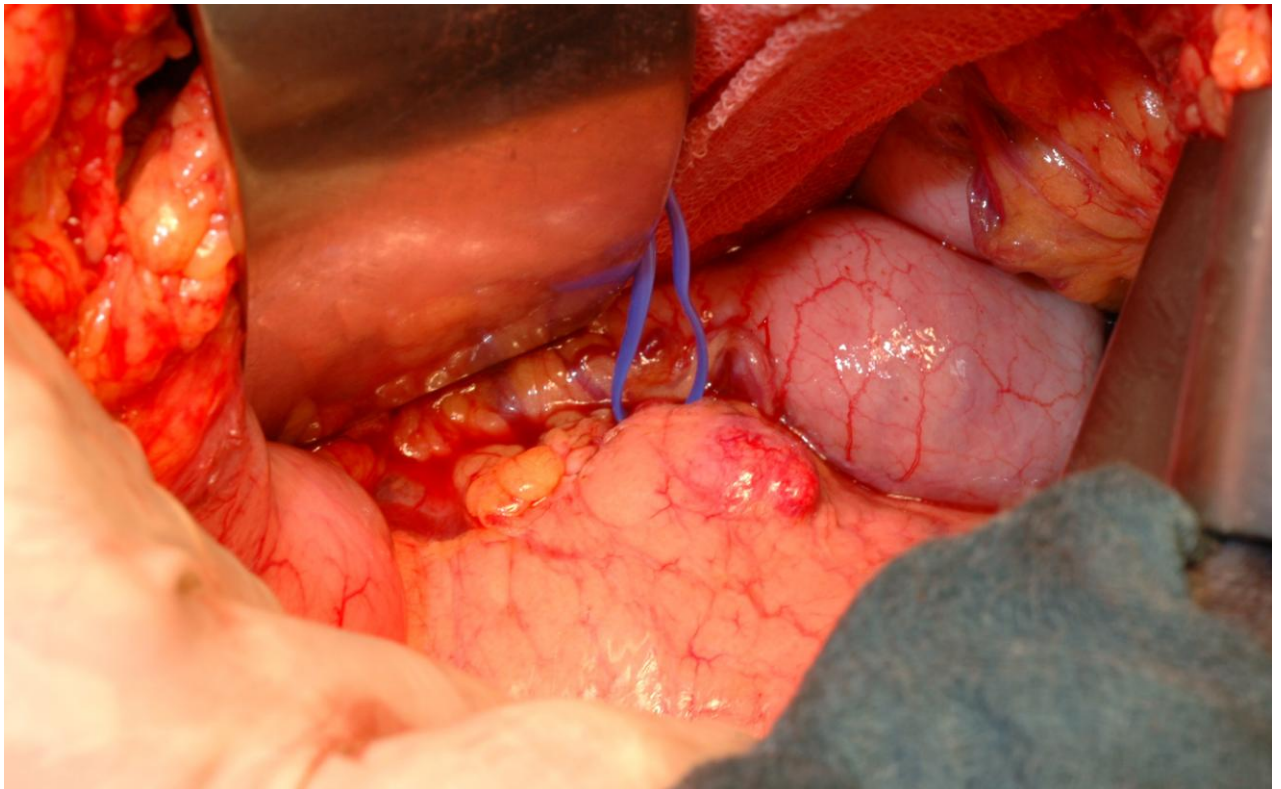
Annexe 6 : Coupe frontale scanographique abdominale avec injection de produit de contraste : Tumeur endocrine pancréatique céphalique



Annexe 7 : Coupe transversale d'imagerie par résonance magnétique abdominale pondérée en T1 montrant une tumeur du corps du pancréas



Annexe 8 : Photographie per opératoire d'une énucléation pancréatique pour tumeur endocrine



Annexe 9 : Echographies per opératoire avant et après énucléation d'une tumeur endocrine du corps pancréatique



Echographie per opératoire avant énucléation



Echographie per opératoire après énucléation

Tableau 1 : Modes de révélations des tumeurs pancréatiques

Mode de révélation tumorale	n	%
Hypoglycémie	31	46
Douleur abdominale	7	10,5
Pancréatite	2	3
Cholestase anictérique	1	1,5
Syndrome de Zollinger Ellison	1	1,5
HTA	1	1,5
Malaise	1	1,5
Surveillance de neuropathie endocrinienne multiple de type 1	2	3
Surveillance de pathologie autre	3	4,5
Fortuit	18	27

Tableau 2 : Type de sécrétion tumorale

Type de sécrétion	n	%
Insuline	30	44,7
Gastrine	2	3
Calcitonine	1	1,5
Glucagon	2	3
Non sécrétant	34	50,7
Pluri sécrétant	2	3

Tableau 3 : Gestes chirurgicaux associés

Gestes effectués	n	%
Enucléation seule	52	77,6
Enucléation + Gestes associés	15	22,4
Cholécystectomie	5	7,5
Duodénotomie	2	3
Splénectomie	1	1,5
Spléno-pancréatectomie	2	3
Pancréatectomie intermédiaire	1	1,5
Pancréatectomie gauche	1	1,5
Anastomose pancréatico-jéjunale	3	4,5
Résection segmentaire côlon transverse	1	1,5
Divers	5	7,5

Tableau 4 : Complications postopératoires

Complications	N = 29	43%
Fistule pancréatique	18	27
Collection intra abdominale	6	9
Pancréatite	4	6
Infection broncho-pulmonaire	1	1,5

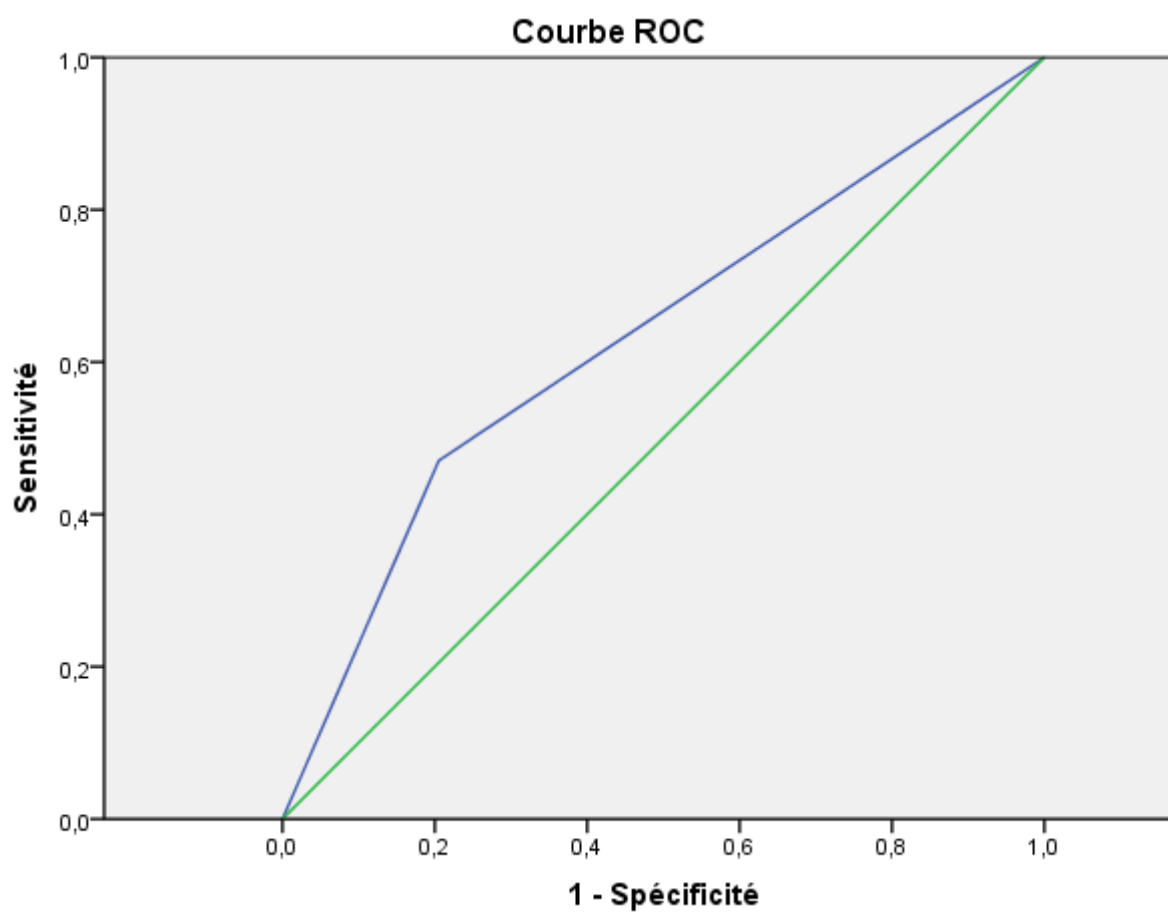
Tableau 5 : Types histologiques postopératoires

Type histologique	n	%
Tumeur endocrine	46	68,6
Tumeur kystique	9	13,5
Métastase	2	3
Tumeur bénigne	12	18
Pancréas sain	4	6

Tableau 6 : Facteurs prédictifs de fistule pancréatique

		Fistule (%)	p
Distance au Wirsung (mm)	> 2	17	0,028
	≤ 2	53	
Taille tumorale (cm)	< 2	29	0,9
	≥ 2	26	
Type histologique	Endocrine	30	0,49
	Non endocrine	19	
Localisation tumorale	Tête - uncus	20	0,26
	Corps - queue	27	

Tableau 7 : Courbe ROC évaluant le risque de fistule pancréatique après énucléation d'une tumeur localisée à une distance inférieure ou égale à 2 mm du canal pancréatique principal



(aire sous la courbe : 0,633)

RESUME

Introduction:

Les pancréatectomies réglées pour tumeurs pancréatiques exposent à un risque de fistule postopératoire et d'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine. L'énucléation pancréatique permet la préservation des fonctions pancréatiques, cependant elle peut exposer à la récurrence tumorale et au développement de fistule. Le but de notre étude a été d'évaluer la morbidité et les résultats à long terme des énucléations pancréatiques.

Méthodes:

Les données de patients opérés de 1991 à 2008 d'énucléation pancréatique dans 5 centres hospitalo-universitaires ont été revues rétrospectivement. Le bilan radiologique préopératoire incluait un scanner abdominal, une échographie abdominale et/ou un Octréoscan® (si suspicion de tumeur endocrine). La fistule pancréatique a été définie selon les critères de l'International Study Group of Pancreatic Fistula (1). La taille de la tumeur (≥ 2 cm vs < 2 cm), sa localisation, son type histologique, sa distance au canal pancréatique principal, ont été étudiés comme facteurs prédictifs de fistule.

Résultats:

Soixante-sept patients (50 femmes), de 52 ans d'âge moyen (19-85) ont été inclus. Tous ont eu une énucléation pancréatique, 15 avec geste chirurgical associé (5 cholécystectomies, 3 résections pancréatiques, 2 duodénotomies, 3 pancréato-jéjunostomies, 7 autres procédures). Une échographie per opératoire a été réalisée chez 37% des patients. L'histologie finale a confirmé 44 tumeurs endocrines, 6 cystadénomes mucineux, 2 cystadénomes séreux, 2 métastases (cancer rénal), 1 TIPMP et 12 autres tumeurs bénignes. Deux patients (un insulinome et un gastrinome) ont eu une résection de pancréas sain. Vingt-neuf patients ont présenté des complications: 18 (27%) fistules pancréatiques, 6 collections intra abdominales, 4 pancréatites postopératoires, une infection broncho-pulmonaire. La durée moyenne d'hospitalisation a été de 24 jours en cas de fistule, 9 jours sans fistule ($p < 0.05$). Vingt-six pour cent des patients ayant une tumeur supérieure ou égale à 2cm ont présenté une fistule pancréatique versus 29% si inférieure 2cm ($p = 0.9$), 30% en cas de tumeur endocrine versus 19% si non endocrine ($p = 0.49$), 20% pour tumeur localisée à la tête ou l'uncus versus 37% au corps ou à la queue du pancréas ($p = 0.26$), 53% si la distance entre la tumeur et le canal pancréatique principal était inférieure ou égale à 2mm versus 17% si supérieure 2mm ($p = 0,028$). Après un suivi moyen de 35.2 mois, un patient (insulinome) a présenté une récurrence tumorale. Aucun patient n'a développé de diabète ou d'insuffisance exocrine.

Conclusion:

L'énucléation pancréatique d'une tumeur localisée à une distance inférieure ou égale à 2 mm au canal pancréatique principal est un facteur prédictif de fistule pancréatique. Cependant, cette technique chirurgicale est une alternative sûre et efficace pour traiter les tumeurs endocrines bénignes ou borderline, en dépit d'un taux élevé de fistule pancréatique. Elle permet de préserver la fonction pancréatique sans augmenter le risque de récurrence, et de réduire la durée moyenne d'hospitalisation.

Mots clés : Enucléation pancréatique
Fistule pancréatique
Tumeur endocrine pancréatique