

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV. LIMOGES



D 035 017023 9

THESE N° 102/1

« Tumeur papillaire et kystique
du pancréas »

THESE

Pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
Présentée et soutenue publiquement le 15 janvier 1999
Par Alexandre Moulin



Examineurs de la thèse

<i>Monsieur le professeur Bernard Descottes</i>	<i>Président</i>
<i>Monsieur le professeur François Labrousse</i>	<i>Juge</i>
<i>Monsieur le professeur Denis Sautereau</i>	<i>Juge</i>
<i>Monsieur le Docteur Robert Borg</i>	<i>Juge</i>
<i>Monsieur le Docteur Luc Soulié</i>	<i>membre invité</i>

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS

HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S) OPHTALMOLOGIE

ALAIN Jean-Luc (C.S) CHIRURGIE INFANTILE

ALDIGIER Jean-Claude NEPHROLOGIE

ARCHAMBEAUD Françoise (C.S) MEDECINE INTERNE

ARNAUD Jean-Paul (C.S) CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE

BARTHE Dominique HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE
CYTOGENETIQUE

BAUDET Jean (C.S) CLINIQUE OBSTETRICALE ET
GYNECOLOGIE

BEDANE Christophe DERMATOLOGIE

BENSAID Julien (C.S) CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE

BERTIN Philippe THERAPEUTIQUE

BESSEDE Jean-Pierre OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

BONNAUD François (C.S) PNEUMOLOGIE

BONNETBLANC Jean-Marie (C.S) DERMATOLOGIE

BORDESSOULE Dominique (C.S) HEMATOLOGIE ET
TRANSFUSION

BOULESTEIX Jean (C.S) PEDIATRIE

BOUTROS-TONI Fernand BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE
MEDICALE

BRETON Jean-Christian BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE

CATANZANO Gilbert ANATOMIE ET CYTOLOGIE
 PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
 VASCULAIRE
COGNE Michel IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S) UROLOGIE
CORNU Elisabeth CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
 VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S) CLINIQUE DE CHIRURGIE
 DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S) PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S) PEDIATRIE
DENIS François (C.S) BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S) ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S) REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S) NEUROLOGIE
DUMONT Daniel MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S) RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S) ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
 CHIRURGICALE
GAINANT Alain CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S) PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S) REANIMATION MEDICALE
GAY Roger REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S) HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-
 CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S) ANATOMIE ET CYTOLOGIE
 PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S) CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
 VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S) ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES
 METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S) PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S) NEPHROLOGIE
MABIT Christian ANATOMIE-CHIRURGIE
 ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S) PHYSIOLOGIE
MERLE Louis PHARMACOLOGIE

MOREAU Jean-Jacques (C.S) NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie ANESTHESIOLOGIE ET
 REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S) CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
 TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE
 L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S) HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S) MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S) HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S) NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S) BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
 MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S) RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves MEDECINE PHYSIQUE ET
 READAPTATION
SAUTEREAU Denis HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S) OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S) RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S) CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel NEUROLOGIE
VALLEIX Denis ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S) BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE
 L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA
 SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S) MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S) CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S) MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel 3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A MES PARENTS.

A VALERIE.

A THOMAS, MON FILS.

A CLAIRE, MA SŒUR.

A TOUTE MA FAMILLE.

A MA BELLE FAMILLE

*Pour leur soutien tout au long de ces années
d'études. Je les en remercie profondément et
leur dédie ce travail.*

A MES VRAI(E)S AMI(E)S

*Pour leur soutien, leur encouragement, et leur
loyauté
Je tiens à les remercier profondément.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DESCOTTES

Vous m'avez accueilli dans votre service quand j'étais jeune étudiant.

Vous m'avez prodigué un enseignement de haute qualité.

Vous avez bien voulu superviser ce travail et me faites l'honneur de le présider

Soyez en remercier.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAUTEREAU.

*Pour vos compétences, vos qualités humaines et
pédagogiques
Je vous remercie*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LABROUSSE

*Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury.
Je tiens à vous remercier profondément.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BORG.

*Vous avez été l'instigateur de ce travail.
Pour votre confiance à mon égard, je tiens à vous
témoigner ma sincère gratitude.*

A TOI LUC

Tu m'as fait l'honneur de juger ce travail. En attendant une future et étroite collaboration, tu m'as assuré ton amical soutien.

Je tiens à te remercier profondément.

A TOI JEAN PIERRE

*Pour ta simplicité, ta gentillesse, ton soutien et la
confiance que tu m'as témoignés
Je tiens à te remercier très sincèrement.*

A MES FUTURS ASSOCIES

Pour la confiance que vous m'avez témoignée, je vous en remercie.

A MADAME FAURE

*Sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour.
Veuillez accepter mes remerciements.*

Plan

I. introduction

II. anatomie-pathologique

II.1. aspect macroscopique

II.2. aspect histologique

II.3. étio-pathogénie :origine cellulaire

II.3.a. en microscopie électronique

II.3.b. en immuno-histochimie

III. aspects cliniques

III.1. terrain

III.2. circonstances de découverte

IV. biologie

V. imagerie

V.1. ultra-sonographie

V.2. tomodensitométrie

V.3. résonance magnétique nucléaire

V.4. écho-endoscopie

V.5. angiographie

V.6. cytoponction

V.7. conclusion

VI. diagnostic différentiel

VI.1. tumeurs endocrines du pancréas

VI.2. tumeurs à cellules acineuses

VI.3. pancréatoblastome

VII. traitement

VIII. pronostic, évolution

IX. illustration par un cas clinique

X. bibliographie

I. introduction

Décrites pour la première fois en 1959 par Frantz(1), les tumeurs papillaires et kystiques du pancréas sont des tumeurs malignes pancréatiques très rares, beaucoup plus rares que les cystadénomes, tous types confondus, puisqu'elles ne représentent que 0,17 à 2,7% des tumeurs non endocrines du pancréas (2,3).

Le terme anglais consacré les désigne sous le nom de « papillary cystic tumor » mais de nombreux synonymes ont été utilisés d'où une certaine difficulté dans la recherche bibliographique sur ce sujet (environ 300 cas décrits à ce jour) : « solid cystic tumor », papillary cystic tumor», solid and cystic papillary tumor », solid and cystic acinar cell tumor », solid and papillary epithelial neoplasm » ou encore en français « tumeurs solides et kystiques à cellules acineuses ».

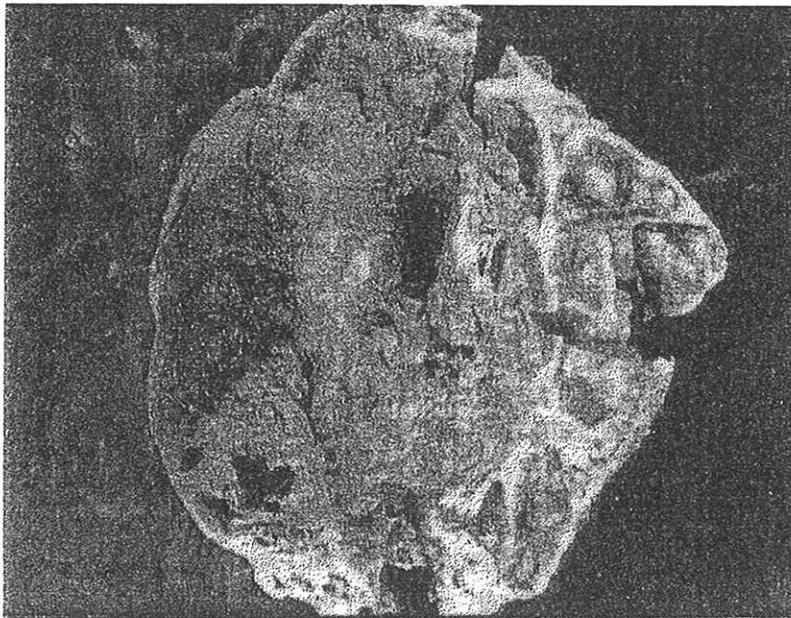
II. anatomie-pathologique

II.1.aspect macroscopique (cf figure 1)

La tumeur peut siéger dans n'importe quelle partie du pancréas avec cependant une prédominance dans le corps et la queue. Habituellement, elle se présente sous la forme d'une volumineuse tumeur fluctuante, arrondie et encapsulée de 8 à 10 centimètres de diamètre repoussant les organes adjacents sans les envahir et se comportant donc comme une tumeur maligne de très faible grade de malignité. De ce fait , l'ablation chirurgicale ne pose que peu de problèmes de dissection. Cependant, dans une vingtaine de cas publiés, le comportement de la tumeur a été plus agressif et des cas de métastases hépatiques et péritonéales ont été rapportées (3,8,9). Globalement des métastases sont retrouvées dans moins de 5% des cas (6,10,11).

La tumeur est lobulée, hétérogène et de couleur brunâtre . La présence de kystes est due à des foyers de nécrose hémorragique, surtout dans la région centrale de la tumeur. Habituellement, cette tumeur n'est pas calcifiée, mais quelques cas (10) ont été décrits avec calcifications.

Figure 1



II.2. aspect histologique (figures 2 A et 2 B)

Les zones solides sont constituées de nappes et cordons de cellules. La vascularisation est riche, disposé en délicats septa fibro-vasculaires, donnant par place une architecture trabéculaire. Les remaniements nécrotico-hémorragiques, responsables des aspects pseudo-papillaires fréquemment décrits, où les cellules se disposent en une ou plusieurs assises autour des axes vasculaires, sont caractéristiques. Le tissu conjonctif péri-vasculaire est souvent hyalinisé et scléreux et comporte par place des remaniements myxoïdes. On n'observe pas en microscopie optique la différenciation acinaire ou canalaire véritable (12). Les cellules sont de taille petite à moyenne, de forme cuboïde ou polygonale, à noyau régulier à chromatine fine, sans nucléole apparent, le cytoplasme est éosinophile ou clair, contenant parfois des globules hyalins-PAS positifs diastase-résistants. Les mitoses sont absentes ou rares. Il existe typiquement des remaniements dégénératifs caractérisés par la présence de plages de cellules spumeuses et de xantho-granulomes avec empreintes de cristaux de cholestérol et de cellules géantes de type réaction à corps étrangers.

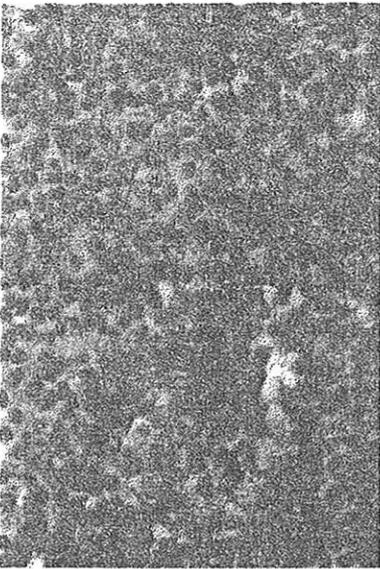


Figure 2 A
Tumeur pseudo papillaire et solide
Zone solide avec cellules tumorales
Assez régulières au dispositif massif

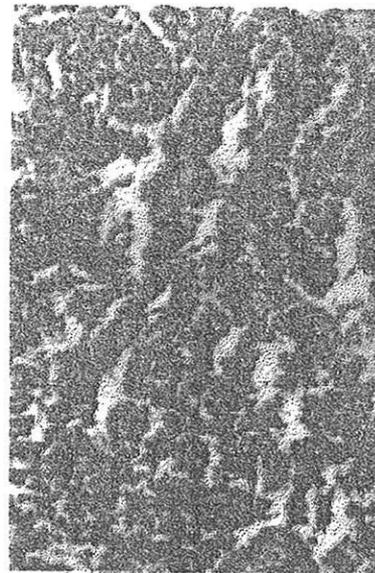


Figure 2B
tumeur pseudo papillaire et solide
zone pseudo papillaire.
cellules cuboïdes au pourtour
d'axes fibro vasculaires grêles

II.3.étiopathogénie : origine cellulaire

Celle-ci reste très controversée en raison de données contradictoires entre les résultats de la microscopie électronique et l'immuno-marquage.

II.3.a.en microscopie électronique

Les études ultra-structurales confirment l'origine épithéliale des cellules tumorales, qui comportent des micro-villosités au pôle apical et des structures membranaires spécialisées dont les desmosomes (2,3) .Les organelles cytoplasmiques sont en général rares. Des grains de zymogène (12,13,14) sont souvent observés. Des granules neuro-endocrines (15) ont été décrits plus rarement.

II.3.b.études immuno-hiostochimiques

Elles montrent une expression de la neurone-specific-enolase (NSE) dans 75% des cas testés avec cet anticorps (2) mais son manque de spécificité ne permet pas d'en faire un argument de différenciation neuro-endocrine, d'autant que dans la quasi-totalité des cas, il est impossible de mettre en évidence la présence d'hormones neuro-endocrines(16). L' α -1-antitrypsine est souvent mais inconstamment exprimée, et est considérée comme un signe de différenciation acineuse.

La tendance actuelle est de considérer que les tumeurs papillaires et kystiques du pancréas dérivent de cellules épithéliales primitives indifférenciées susceptibles d'exprimer les divers éléments de la différenciation, pancréatique (2) comme les éléments ductulaires (microvillosités apicales), acineux (grains de zymogènes cytoplasmiques, expression de l' α -1-antitrypsne) et plus rarement neuro-endocrines (granules neuro-sécrétoires).

III.1.terrain

La tumeur papillaire et kystique est une tumeur de l'adolescence et de la femme jeune, le sexe ratio étant de l'ordre de 30 femmes pour un homme (4,6). L'âge moyen au diagnostic est de 25 ans avec des extrêmes de 2 à 72 ans (6). Environ la moitié des patients ont moins de 20 ans(3). L'hypothèse d'une hormono-dépendance a été émise, du fait de la survenue chez la jeune femme, parfois dans les suites d'une grossesse, et de la mise en évidence occasionnelle au sein de ces tumeurs de récepteurs hormonaux aux oestrogènes (5) et à la progestérone (5,7). Cette hypothèse est cependant controversée (2). Une origine ethnique non caucasienne est fréquemment retrouvée, avec une fréquence augmentée chez les individus de race noire et de race asiatique (2).

III.2.circonstances de découverte

Le tableau clinique habituel est la découverte, parfois par la patiente elle-même, d'une masse abdominale isolée, augmentant lentement de volume. Dans un tiers des cas, il existe de vagues douleurs abdominales, atypiques, sus-mésocoliques ou un syndrome dyspeptique. Plus rarement, le mode de révélation est plus aigu à l'occasion d'une rupture ou d'une hémorragie intratumorale, pouvant se compliquer d'hémo-péritoine ou d'hémorragie digestive massive en cas de communication avec la lumière duodénale (10). Un ictère a été rarement rapporté même dans les localisations de la tête du pancréas.(10)

Enfin, quelquefois, c'est une découverte incidente au cours d'un examen radiologique (en particulier une échographie, effectuée pour une autre cause ou après un traumatisme (3)).

IV. biologie

La biologie est très peu contributive au diagnostic.

En effet l'amylasémie et la lipasémie sont normales. Il en est de même pour les marqueurs tumoraux tel que la CA 19.9 , les ACE et l' α -FP.

Il n'y a pas de syndrome hormonal fonctionnel.

Il n'y a aucune information concernant l'ACE, le CA 19 9, l'amylase, la lipase et les mucines lors des cyto-ponctions dans la bibliographie.

V. aspects radiologiques

L'imagerie des tumeurs papillaires et kystiques dépend de la répartition des composantes solides et kystiques.

V.1. ultra-sonographie (cf figures 3,)

La lésion peut apparaître comme échogène et bien limitée ou comme une masse échogène contenant des zones hypo-échogènes (hémorragie, nécrose) variables en taille et en nombre, ou enfin comme une lésion totalement anéchogène. Les zones kystiques ne présentent pas de renforcement postérieur.

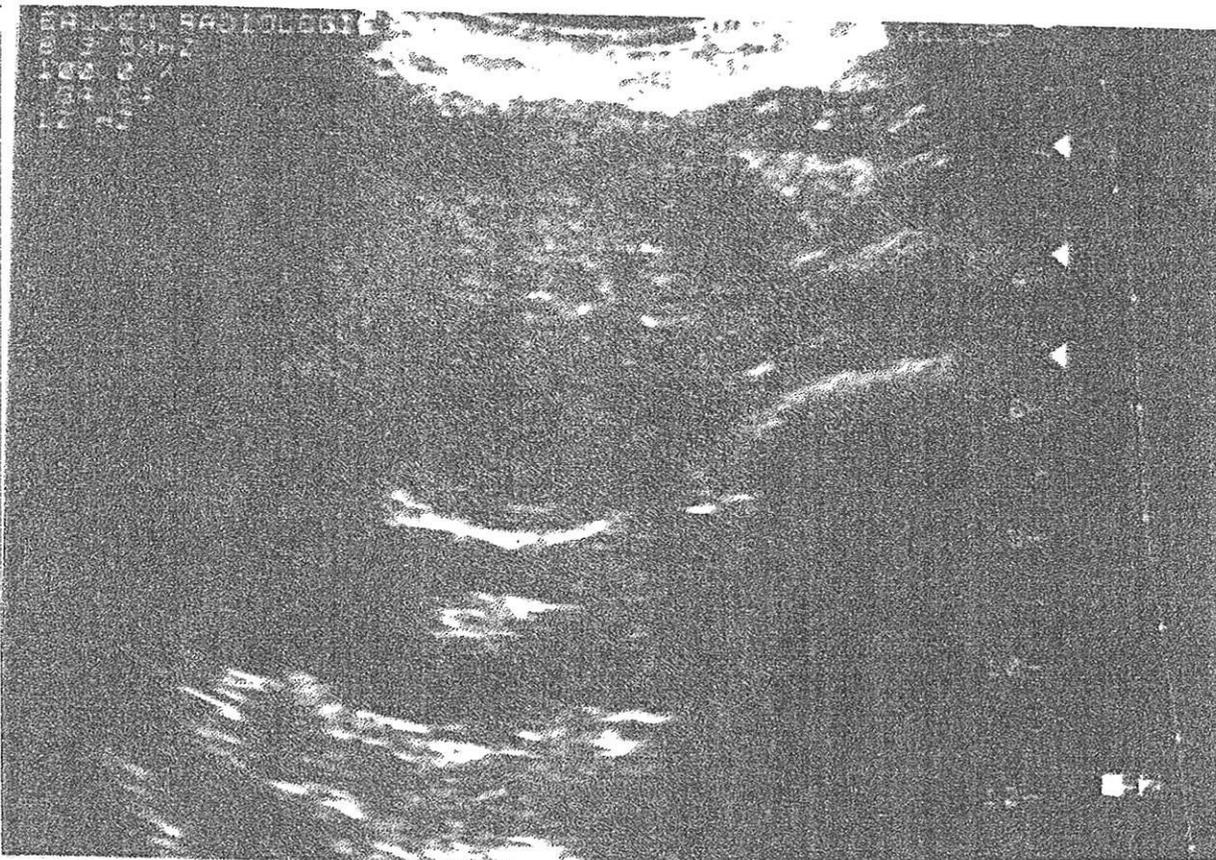


Figure 3 :Tumeur pseudopapillaire et solide. Echographie révélant une lésion bien limitée, échogène.

V.2. tomодensitométrie

Les tumeurs solides et kystiques du pancréas sont arrondies, bien limitées et entourées d'une capsule. Avant injection intra-veineuse de produit de contraste, la masse est hypodense mais peut contenir des zones hyperdenses correspondant aux foyers

hémorragiques (fig 4). Des calcifications peuvent s'observer dans la capsule. Après injection de produit de contraste, il existe un rehaussement partiel de la lésion qui délimite mieux les zones kystiques(fig 5,6)



Figure 4 :Tumeur pseudopapillaire et solide. TDM sans injection :lésion hétérogène associant composantes solides et kystiques

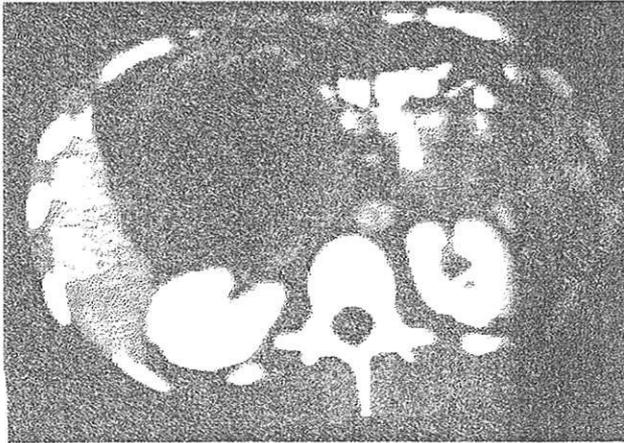


Figure 5 :Tumeur pseudopapillaire et solide : TDM après injection :masse bien limitée,encapsulée contenant des zones solides et kystiques.



Figure 6 :Tumeur pseudo-papillaire et solide . TDM après injection : masse essentiellement kystique.

V.3. imagerie par résonance magnétique

Les lésions sont bien limitées et on met en évidence dans la plupart des tumeurs, des zones hyper-intenses sur les séquences pondérées en T1, qui correspondent aux foyers hémorragiques. Sur les séquences pondérées en T2, les lésions sont habituellement hétérogènes, contenant des zones en hyper-signal et d'autres en hypo- ou iso-signal. La capsule est bien identifiée sous la forme d'un liseré hypo-intense.

V.4. écho-endoscopie (fig 7)

L'écho-endoscopie est limitée par sa profondeur de champ qui est de l'ordre de 7 centimètres autour du transducteur et donc en deçà de la périphérie de la tumeur. Cependant l'écho-endoscopie est souvent particulièrement utile pour affirmer l'origine pancréatique de la tumeur et, la distinguer d'autres tumeurs mésenchymateuses de la région notamment les léiomyomes ou léiomyosarcomes gastriques.

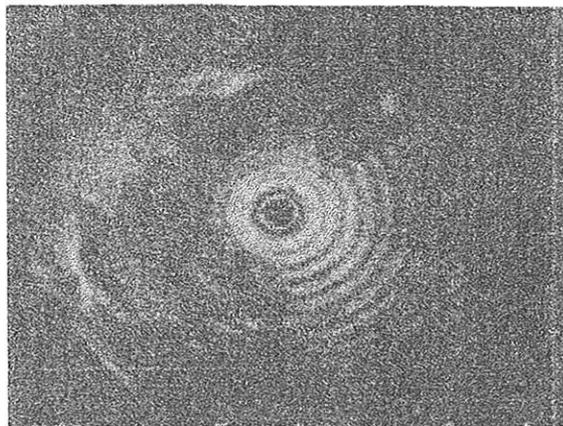


Figure 7 :Tumeur pseudo-papillaire et solide.Echoendoscopie :tumeur délimitée par les flèches au sein d'un pancréas normal.

V.5. angiographie

La tumeur papillaire et kystique est une tumeur faiblement vascularisée. .

V.6. la cytoponction

Faite sous contrôle échographique ou tomодensitométrique, elle peut faire le diagnostic de tumeur papillaire et kystique en préopératoire (17,3). Elle met en évidence des prélèvements riches en cellules épithéliales tumorales s'organisant en structures pseudo-papillaires constituées d'axes fibro-vasculaires grêles, entourés d'une ou de plusieurs couches de cellules épithéliales régulières (18,19,20,21,22,23). Les cellules tumorales sont monomorphes, avec un noyau arrondi ou ovalaire, à chromatine fine. Les mitoses sont rares.

V.7. conclusion

Ainsi, il n'y a pas de caractéristique échographique en dehors de la bonne délimitation tumorale. La tomодensitométrie et la résonance magnétique jouent un rôle important en mettant en évidence une architecture interne faite de portions solides et kystiques. La découverte de cette séméiologie chez une femme jeune doit faire envisager le diagnostic de tumeur papillaire et kystique.

VI. diagnostic différentiel

Trois entités peuvent poser un problème diagnostique avec les tumeurs papillaires et kystiques du pancréas.

VI.1. les tumeurs endocrines du pancréas

L'architecture d'une tumeur endocrine n'est en général pas pseudo-papillaire ni micro-kystique même s'il existe quelques rares tumeurs endocrines kystiques. Dans les zones solides, le monomorphisme cellulaire est plus trompeur : dans les deux cas, les cellules tumorales, assez petites, ont des noyaux arrondis à chromatine finement mottée, sans anomalies marquées et sans mitoses. Des granules neuro-sécrétoires peuvent se voir à l'étude ultra-structurale dans les deux cas, mais ils sont beaucoup plus nombreux dans les tumeurs endocrines sauf s'il s'agit de tumeurs endocrines non fonctionnelles peu sécrétantes. L'expression de la NSE est commune aux deux tumeurs. En revanche, la mise en évidence de la chromogranine A, plus périphérique, est beaucoup plus parlante en cas de tumeur endocrine. La positivité des cellules tumorales avec anticorps anti-vimentine, le plus souvent absente dans les tumeurs endocrines, est un argument de poids en faveur du diagnostic des tumeurs papillaires et kystiques du pancréas.

VI.2. tumeurs à cellules acinaires du pancréas

La présence de cellules acinaires à l'examen histologique et le grand nombre de grains zymogènes à l'étude ultrastructurale sont les deux éléments permettant de faire le diagnostic de tumeur à cellules acineuses. L'étude immuno-histochimique montre un marquage par les anticorps dirigés contre les enzymes pancréatiques (lipase, amylase, trypsine) plus spécifique que les anticorps anti- α 1-chymotrypsine et anti- α 1-anti-trypsine qui peuvent marquer les tumeurs papillaires et kystiques du pancréas(24) en raison des remaniements nécrotiques et hémorragiques dont elles sont le siège

VI.3. le pancréatoblastome (ou carcinome pancréatique de type infantile ou carcinome pancréatique de l'enfant)

Tumeur de l'enfant et du sujet jeune (15 mois à 37 ans), le pancréatoblastome est un carcinome pancréatique dont les critères

morphologiques et le pronostic différent des cancers habituels. L'aspect macroscopique est celui d'une tumeur volumineuse atteignant souvent plus de 10 centimètres de diamètre, incluse ou appendue au pancréas et envahissant alors fréquemment le pédicule hépatique ou les pédicules mésentériques. La lésion est bien limitée par une capsule fibreuse épaisse. A la coupe, elle est lobulée, grisâtre, centrée par des foyers de nécrose hémorragique. L'aspect microscopique est caractérisé par la présence de corpuscules squamoïdes. Ces formations arrondies sont centrées par des cellules fusiformes à cytoplasme abondant très éosinophile, avec en périphérie, des cellules plus globuleuses moins différenciées à noyaux allongés et comportant un cytoplasme moins abondant. Des structures de type acineux ou canalaire sont également très souvent décrites en périphérie.

VII. traitement

Une exérèse pancréatique réglée est nécessaire du fait du caractère potentiellement malin des tumeurs papillaires et kystiques du pancréas : pancréatectomie gauche avec si possible conservation de la rate ou duodéno-pancréatectomie céphalique.

Une simple exérèse tumorale expose au risque de récurrence car la capsule qui limite en périphérie la tumeur, peut être infiltrée.

Une exérèse élargie aux organes de voisinage peut être nécessaire. En cas de récurrence loco-régionale, une exérèse à visée curative serait possible dans 50% des cas (25).

La radiothérapie et la chimiothérapie n'ont jamais fait preuve de leur efficacité en cas de récurrence loco-régionale ou de métastases hépatiques (26). Une hormonothérapie par anti-oestrogènes a été proposée chez les femmes jeunes compte tenu de la présence possible de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone dans les tumeurs papillaires et kystiques du pancréas.

Les quelques cas publiés et le caractère très discuté des facteurs hormonaux dans l'éthio-pathogénie des tumeurs papillaires et kystiques du pancréas ne permettent pas de recommander ce traitement (26,27).

VIII. pronostic, évolution

Dans la grande majorité des cas, la tumeur papillaire et kystique du pancréas est une tumeur dont l'évaluation du potentiel malin est difficile.

Les tumeurs papillaires et kystiques du pancréas sont habituellement considérées comme des tumeurs d'évolution lente à malignité atténuée.

En effet, dans une revue récente(28) de la littérature colligeant 292 cas, un diagnostic de malignité a été établi dans près de 15% des cas à l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire, sur la présence d'une invasion des organes de voisinage (3%), ou des structures vasculaires, et en particulier de la veine porte (4,5%), d'une dissémination péritonéale (3,7%), ou de métastases ganglionnaires (1,7%), ou hépatiques (1,7%). Néanmoins, même dans ce cas de tumeur papillaire et kystique, le pronostic reste assez bon, 51% des patients étant vivants sans récurrence tumorale avec un suivi moyen de 3 ans.

Un traitement chirurgical curateur apparaît donc indiqué, car le résultat en est habituellement excellent.

L'invasion locale, la récurrence ou la présence de métastases, ne constituent pas à priori de contre-indications formelles. La chimiothérapie, la radiothérapie n'ont jamais fait preuve de leur efficacité en cas de récurrences loco-régionales ou de métastases hépatiques.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

L'histoire débute en avril 1979, Madame MELANIE F, alors âgée de 50 ans, découvre par la palpation, une masse de l'hypochondre gauche, indolore, associé à la découverte d'un diabète non insulino-dépendant bien équilibré par simple régime. Pendant plus de dix ans, Madame F. ne s'en inquiète pas..

Aucun bilan ne sera donc réalisé.

En NOVEMBRE 1989, Madame F. présente une dyspnée et des crises douloureuses rétrosternales d'effort, qui s'accroissent de semaines en semaines, l'amenant à consulter son médecin traitant en MAI 1990.

Ce dernier découvre à l'examen clinique, une masse de l'hypochondre gauche indolore, ne provoquant aucun signe compressif.

Cette masse arrondie, rénitente, se perd sous l'arc costal. On ne retrouve pas de contact lombaire.

La patiente ne présente pas d'altération de l'état général.

D'après Madame F, cette masse ne semble pas avoir évolué depuis plus de dix ans. Elle décrit seulement une simple gêne survenant en décubitus ventral.

Concernant son problème de dyspnée et de douleurs rétrosternales d'effort, le cardiologue conclut à une symptomatologie très évocatrice d'un angor d'effort. Un traitement par 'tildiem 60' à raison de 3 comprimés par jour et 'diafusor 5' 1 comprimé par jour est alors prescrit. Une épreuve d'effort sera réalisée lorsque le problème de la masse abdominale sera solutionné.

Un avis gastro-entérologique auprès de Monsieur le docteur BORG est donc pris.

BILAN REALISE.

Bilan sanguin :

- Vitesse de sédimentation normale*
- Globules blancs : 5820/mm³*
- Globules rouges : 4061000/mm³*
- Hémoglobine : 12,3 g/dl*
- Hématocrite : 36,1%*
- VGM : 88,8μ³*

- Teneur moyenne en Hb :30,3 pg
- Concentration moyenne en Hb :34,1 g/dl
- Plaquettes :367000/mm³

-Polynucléaires

Neutrophiles :64%

Eosinophiles :2%

Basophiles :0%

-Lymphocytes :31%

-Monocytes :3%

-Créatinine :8mg/l

-Glycémie à jeûn :1,79g/l

-Cycle glycémique pathologique

-SGOT :16 ui/l

-SGPT :12 ui/l

-Gamma GT :11 ui/l

-Phosphatases alcalines : 71 ui/l

-

Amylasémie : 47 ui/l

-Bilan lipidique normal

-CA 19.9 :13,99 u/ml

-ACE normal

-Serodiagnostic de l'hydatidose négatif

BILAN URINAIRE

-Amylasurie :238 ui/l (N inférieur où égale à 250)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

-Radiographie thoracique normale

-Echographie abdominale

-Présence de calcifications multiples délimitant la périphérie de la tumeur, avec végétations internes.

Masse liquidienne épargnant le rein et la rate, évoquant une

pathologie pancréatique développée au niveau de la queue du pancréas (cystadénome pancréatique ?)

-Tomodensitométrie abdominale

Masse arrondie ,bien limitée, entourée d'une capsule intéressant la queue du pancréas. Il existe des calcifications périphériques.

La masse est hypodense mais contient des zones hyperdenses. On ne retrouve pas d'envahissement des organes de voisinage ni d'adenomégalies. Il n'est pas retrouvé de localisations secondaires.

Au total ,probable cystadénome de la queue du pancréas.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Après avis du professeur LAZORTHES au CHU de PURPAN(TOULOUSE), il est décidé de réaliser une spléno pancréatectomie gauche le 10 septembre 1990.

Compte rendu opératoire :

Laparatomie transversale.

Volumineuse formation tumorale kystique attenant à la queue du pancréas et plus particulièrement à son bord inférieur. Pas de métastases hépatiques.

Spléno pancréatectomie.

L'exérèse est d'abord faite au niveau de l'isthme pancréatique par section de la tranche sur une suture à la TA puis section première de l'artère splénique et de la veine splénique. Ce geste facilite considérablement l'exérèse qui aurait été rendue difficile par le volume de la lésion.

Elle adhère particulièrement au mésocolon. L'aspect est macroscopiquement rassurant.

Drainage de la loge par un drain de Shirley et de la tranche pancréatique par une lame.

Remarque :

Il est à noter que Madame F avait dû subir un mois auparavant, une angioplastie sur l'interventriculaire antérieure.

COMPTE RENDU DE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Examen macroscopique

Cette pièce de spléno pancréatectomie permet de découvrir d'une part, une rate sensiblement normale(180 g) et d'autre part, une tumeur de 15 cm de diamètre .Celle-ci est relativement limitée par une paroi fibreuse avec des phénomènes d'accolement au pancréas et au hile splénique.

Il existe des remaniements kystiques et hémorragiques importants. De nombreux prélèvements sont effectués.

Examen microscopique

Cette tumeur est réalisée par une prolifération très hétérogène .Elle est d'architecture compacte, trabéculaire et parfois papillaire. Ceci détermine des éléments kystiques soit par dissociation, soit par oedème ou hémorragie. La population cellulaire est relativement régulière avec un cytoplasme basophile, relativement abondant et des noyaux ovoïdes relativement réguliers. Il n'y a pas de signe de mucinose. L'index mitotique est très faible.

Cette tumeur est relativement limitée par une capsule très fibreuse. A ce niveau, se développent des lésions de calcifications dystrophiques.

Conclusion

CETTE TUMEUR EST TRES INHABITUELLE.IL SEMBLE S'AGIR D'UNE TUMEUR KYSTIQUE ET PAPILLAIRE DU PANCREAS QUI EST UNE TUMEUR MALIGNE D'EVOLUTION LENTE ET PEU METASTATIQUE.

Immunohistochimie en paraffine

Cette tumeur est bien épithéliale comme en témoigne la positivité relativement faible cependant de l'anti-cytokératine(KL1+). Par ailleurs, elle n'est pas marquée par l'anti EMA.

Aucun des marqueurs du pancréas endocrine n'est positif (Leu7, chromogranine, Synaptophysine, VIP,insuline,glucagon,gastrine, somatostatine, protéine S100, sont négatifs.NSE est +/- positif).

Ceci confirme la négativité de la réaction de Grimelius.

EVOLUTION :

Cette intervention de résection n'a pour l'instant provoqué aucun signe fonctionnel majeur. Les chiffres de glycémie sont parfaitement maîtrisés par la prise de DIAMICRON(2/jour) associé à HEMIDAONIL(1/jour).

Il n'y a pas d'altération de l'état général, ni signe de complications dégénératives jusqu'à présent.

Sur le plan biologique, les marqueurs tumoraux sont tous normaux.

Quant aux différents scanners réalisés, ils ne retrouvent pas d'adénopathie ni de récurrence loco-régionale.

En OCTOBRE 1998, Madame MELANIE .F se porte très bien et peut donc être considérée comme guérie.

Discussion :

Le cas de Madame F. retrouve bien toutes les données de la littérature :

-une clinique aspécifique (une masse abdominale du flanc gauche occasionnant une simple en décubitus ventral.

-une biologie non contributive au diagnostic (VS et CRP normales, FNS normale, bilans hépatiques et pancréatiques normaux, marqueurs tumoraux négatifs)

-une imagerie également aspécifique plutôt en faveur d'un cystadénome.

-seule, l'anatomie pathologique a permis de faire le diagnostic de tumeur papillaire et kystique du pancrès

-le traitement chirurgical a été totalement curateur après un recul de 9 ans, puisque tous les bilans de suivi ne retrouvent aucune récurrence.

-à l'heure actuelle, malgré les nouvelles techniques d'exploration (écho endoscopie), le diagnostic de certitude est toujours fait par l'anatomo pathologie.

CONCLUSION

La tumeur papillaire et kystique du pancréas est une tumeur très rare touchant presque exclusivement la jeune fille ou la femme jeune .

Son origine cellulaire est probablement acineuse..

De gros volume et contenant des cavités kystiques et hémorragiques, elle est le plus souvent découverte par un syndrome de masse abdominale ou fortuitement.

De diagnostic difficile fait par l'anatomie pathologique.

Son pronostic est très bon en raison d'un comportement malin peu agressif et de la possibilité quasi constante d'un geste chirurgical totalement curatif.

Les métastases ou récidives sont peu fréquentes.

X. bibliographie

1. Frantz VK : tumors of the pancreas. Atlas of tumor pathology, section VII, fascicules 27 and 28 Washington DC : Armed Forces Institute of Pathology , 1959
2. Kissane JM : Pancreatoblastoma and solid and cystic papillary tumor : two tumors related to pancreatic ontogeny. *Sem Diag Path* 1994 ;11 :152-64
3. Pettinaud G, Maninel C, Ravetto C, et al : papillary cystic tumor of the pancreas. A clinico-pathological study of 20 cases with cytology immunohistochemical, ultrastructural and flow cytometric observations, and a review of the litterature. *Am J Clin Pathol* 1992 98 :478-488
4. Boor PJ, Swanson MR. Papillary cystic neoplasm of the pancreas. *Am J Surg Patho* 1979; 3: 1126-1134
5. Landanyi M, Mulay S, Arseneau J, Bettel P. Estrogen and progesteron receptor determination in the papillary cystic neoplasm of the pancreas with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Cancer* 1987; 60: 1604-1611
6. Todani T, Shimada K, Watana BE et al. Frantz'tumor. A papillary and cystic tumor of the pancreas in girls. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 116-121
7. Klöppel G, Maurer R, Hoffmann E, Lüthold K, Oscarson J, Forsby N, Ihse I, Ljungberg O, Heitz PO. Solid-cystic (papillary-cystic) tumors within and outside the pancreas in men : report of two patterns. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1991 ;418 :179-83
8. Cubilla AL, Fitzgerald PI : Cancer (non endocrine) of the pancreas. A suggested classification. In Fitzgerald PI, Morisson AB, ? of the pancreas Baltimore : Williams and Wilkins 1980 : 82-110
9. Oertel JE, Mendelsohn G, Compagno J : solid and papillary epithelial neoplasms of the pancreas. In Humphrey GB, Grindey GB, Dehner LP, Acton RT, Pysher TJ, eds. *Pancreatic tumor in children. The Hage : Martinus Nishoff* 1982 : 167-171
10. Sanchez JA, Newman KD, Eichel-Berger MR, Nauta RJ : the papillary-cystic neoplasm of the pancreas. *Arch Surg* 1990 ; 125 : 1502-1505
11. Yamagushi K, Kirakata R, Kitamura K : papillary cystic neoplasm of the pancreas : radiological and pathological aspect in 11 cases. *Br J Surg* 1990 ; 77 : 1000-1003
12. Lieber MR, Lach EE, Roberts JR, Merino MJ, Patterson K, Restrepo C, Salomon D, Chandia R, Triche TJ : solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. An ultrastructural and

- immunocytochemical study of 6 cases. Am J Surg Pathol 1987; 11 : 85-93*
13. Rouquette I, Parent M, Lecomte-Houche M, Triboulet JP, Dupont A. *Tumeur papillaire et kystique du pancréas. A propos d'une observation avec étude histologique, immunohistochimique et ultrastructurale. Arch Anat Cytol Path 1991 ; 39 : 38-41*
14. Klöppel G, Morohoshi T, John HD, Oehmichen W, Opitz K, Angelkort A, Lietz H, Rüchert K. *Solid and cystic acinar cell tumor of the pancreas. A tumor in young women with favorable prognosis. Virchows Arch Path Anat 1981 ;3920 :171-83*
15. Schlosnagle DC, Campbell WC. *The papillary and solid neoplasm of the pancreas : a report of two cases with electrons microscopy, one containing neurosecretory granules. Cancer 1981; 47: 2603-2610*
16. Morohoshi T, Kanda M, Hoire A, Chott A, Dreyer T, Klöppel G, Heitz PV. *Immunohistochemical markers of uncommon pancreatic tumors acinar cell carcinoma, pancreatoblastoma and solid cystic (papillary cystic) tumor. Cancer 1987; 59: 739-47*
17. Granter SR, Dinisco S, Granados R. *Cytology diagnosis of papillary cystic neoplasm of the pancreas. Diagn Cytopathol 1995; 12: 313-9*
18. Cappellari JO, Geisinger KR, Albertson DA et al. *Malignant papillary cystic tumor of the pancreas. Cancer 1990 ;66 :193-8*
19. Katz LBK, Ehya H. *Aspiration cytology of papillary cystic neoplasm of the pancreas. Am J Clin Pathol 1990 ;94 :328-33*
20. Grant LD, Lauwers GY, Meloni AM et al. *Unbalanced chromosomal translocation, der(17)t(13 ;17)(q14 ;p11) in a solid and cystic papillary epithelial neoplasm of the pancreas. Am J Surg Pathol 1996 ;20 :339-45*
21. Greenberg ML, Rennie Y, Quin JW et al. *Solid and papillary epithelial tumor of the pancreas . Cytological case study with ultrastructural and flow cytometric evaluation. Design Cytopathol 1993 ;9 :541-6*
22. Wason MB, Adams DB, Garen PD et al. *Aspiration cytologic, ultrastructural and DNA cytometric findings of solid and papillary tumor of the pancreas. Cancer 1992 ;69 :2234-43*
23. Yamagushi K, Morohoshi T, Zarboni G. *Solid and cystic tumors. In Bur PM, atlas of exocrine pancreatic tumors. Springer-Verlag Tokyo 1994 :83-100*
25. Matsunou H, Konishi F. *Papillary-cystic neoplasm of the pancreas : a clinicopathologic study concerning the tumor aging and malignancy of nine cases. Cancer 1990 ;65 :283-91*

26. Petrella T, Rat P, Lizard G et al. Tumeur papillaire et kystique du pancréas. Etude histologique, immunohistochimique et cytométrie en flux. *Gastro-entérol Clin Biol* 1994 ;18 :1021-7
27. Sclafani LM, Reuter VE, Coit DG, Brennen MF. The malignant nature of papillary and cystic neoplasm of the pancreas. *Cancer* 1991 ;68 :153-8
28. Mao C, Guvendi M, Domenico DR, Kim K, Thomford NR, Howard JM. Papillary cystic and solid tumors of the pancreas : a pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the world's literature. *Surgery* 1995 ;118 :821-8.

TABLE DES MATIERES

I. introduction

II. anatomie-pathologique

II.1. aspect macroscopique

II.2. aspect histologique

II.3. étio-pathogénie :origine cellulaire

II.3.a. en microscopie électronique

II.3.b. en immuno-histochimie

III. aspects cliniques

III.1. terrain

III.2. circonstances de découverte

IV. biologie

V. imagerie

V.1. ultra-sonographie

V.2. tomodensitométrie

V.3. résonance magnétique nucléaire

V.4. écho-endoscopie

V.5. angiographie

V.6. cytoponction

V.7. conclusion

VI. diagnostic différentiel

VI.1. tumeurs endocrines du pancréas

VI.2. tumeurs à cellules acineuses

VI.3. pancréatoblastome

VII. traitement

VIII. pronostic, évolution

IX. illustration par un cas clinique

X. bibliographie

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs n'y à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

ON A IMPRIMER N° 2

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Les tumeurs papillaires et kystiques sont des tumeurs exocrines rares, à potentiel malin, se développant préférentiellement chez les femmes jeunes non caucasiennes, au niveau du corps et de la queue.

Leur histogénèse est incertaine (origine cellulaire probablement acineuse).

Le tableau clinique est aspécifique (soit une masse pancréatique, soit une douleur atypique sus mésocolique, soit une découverte fortuite, soit rarement un tableau plus aigu tel une hémorragie intratumorale, un hémopéritoine).

La biologie n'est pas contributive au diagnostic, les marqueurs sont négatifs.

L'aspect radiologique est également aspécifique, retrouvant le plus souvent une volumineuse masse encapsulée avec alternance de plages solides et kystiques, des remaniements hémorragiques ; les calcifications sont inconstantes.

L'anatomie pathologique montre des cellules peu différenciées, une architecture pseudo-papillaire, des remaniements nécrotico-hémorragiques et xanthogranulomateux, une différenciation ductulaire et/ou acineuse et/ou neuro-endocrine en immuno-histochimie et en microscopie électronique.

Le traitement est chirurgical (exérèse pancréatique réglée du fait du caractère potentiellement malin).

Le pronostic est relativement bon en raison d'un comportement malin peu agressif et de la possibilité quasi constante d'un geste chirurgical totalement curatif. Les métastases et récidives sont très peu fréquentes.

Mots clés : pancréas, tumeur, kystique, pseudo-papillaire, malignité, femme jeune, acineuse, remaniements nécrotico-hémorragiques.