



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 1^{er} octobre 2024 à Poitiers
par **Madame Claire-Lou Fouché**

Etude des complications hémorragiques chez les patients porteurs d'une thrombose du tronc porte associée à l'adénocarcinome du pancréas (cohorte THROMPAN)

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Nicolas Isambert

Membres : Madame le Docteur Camille Evrard
Madame le Docteur Armelle Pillet

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sheik Emambux

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE
Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie – **assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique

- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaèle
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2026)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)

- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciements

A mes professeurs,

Merci au Pr Isambert, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, merci de m'avoir guidée et soutenue dans mes choix tout au long de cet internat.

Merci à Camille et Armelle, d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces années d'internat, j'ai pour vous un immense respect autant en tant que médecin qu'en tant que personne.

Merci Fardeen, d'avoir montré tant de patience et de m'avoir guidée à travers l'élaboration de cette thèse, je suis fière du travail accompli.

Merci à tous les médecins d'oncologie médicale du PRC, pour m'avoir appris cette spécialité et tout ce qu'elle implique tant sur le plan théorique que sur le plan humain, je garderai un peu de chacun d'entre vous dans ma pratique future.

Merci à tous ceux avec qui j'ai eu la chance de travailler semestre après semestre, qui ont contribué à mon apprentissage, merci pour vos enseignements.

A toutes celles et ceux sans qui notre travail serait impossible,

Merci aux infirmières, aux coordinatrices, aux aides soignants, aux secrétaires médicales, vous m'avez appris énormément sur le plan humain et vous m'avez surtout appris l'importance de la communication et le sens du travail en équipe.

Merci tout particulièrement aux infirmières d'HDJ, Céline, Blandine, Pauline, Clara, sans vous ses 2 semestres n'auraient pas été les mêmes.

A mes cointernes,

Merci à tous ceux qui au travers des semestres ont permis de rendre ces moments de travail supportables et même plutôt fun.

Merci aux co internes d'oncologie médicale, merci pour toutes les sessions de cours plus brillantes les unes que les autres, en espérant que les congrès seront aussi intelligents et pleins de fous rires !
Merci pour toutes les sessions potins en bas des blocs, passées et à venir. Et surtout merci pour l'entraide dans toutes les galères du quotidien, sans ça, clairement on ne s'en sortirait pas.

Merci à la team réamed, merci pour tous les « ptits caf » pendant des heures, merci les chefs de votre patience avec les petits boulets que nous sommes.

Merci Alexandre, mon binôme de garde, pas un pour rattraper l'autre, mais toujours dans la bonne humeur.

Merci aux co internes du Centre Léon Bérard, pour la bonne ambiance au milieu de cette organisation militaire.

A ceux qui sont devenus bien plus que de simples collègues,

Merci à Clara, la crème de la crème de l'oncologie poitevine à ce qu'on dit, on n'a jamais vu un si petit format râler aussi fort, mais c'est pour ça qu'on t'aime. Merci pour tous les moments passés à la coloc de l'espace, en HDS et ailleurs, et merci pour tous les moments à venir, en oncologie et surtout hors de l'hôpital, peut être enfin sur les chemins de rando !

Merci à Arnaud, merci de m'avoir guidée au travers de cet internat, tu es comme mon grand frère d'oncologie. Merci pour ton humour cinglant, ton implication dans tous les projets qui clairement ne tiennent debout que grâce à toi. Merci d'avoir vécu en parallèle les galères de thèse. Trop hâte d'être ta co-docteur junior, l'oncologie thoracique n'a qu'à bien se tenir.

Merci à Fanny et Margaux, copines d'escalade et tellement plus, La Rochelle sans vous ça n'aurait pas été pareil.

Merci à Matilde, pour tous les covois riches en conversations profondes, merci de ton énergie positive en toute situation.

Merci à Charles pour ton rire si communicatif, pour m'avoir appris à être paisible même en toute circonstance mais surtout quand on prend la foudre.

Merci à Marie, mon binôme de ce semestre, de rendre les choses compliquées tellement plus simples, de m'apprendre à être une gastro entérologue en puissance, contre mon gré bien sur.

A mes amis, la famille que j'ai choisie,

Merci à Lisa, ma sœur de médecine, toutes les années et les épreuves du quotidien traversées nous auront bien montré qu'on n'est pas amies pour rien. Tu es celle qui me comprend et me connaît le mieux, et j'espère que ça durera toujours.

Merci à Arselane, pour tes conseils toujours avisés, tes bonjours-bonsoirs qui redonnent toujours le sourire, ton savant mélange de flemme et de folie.

Merci à Nassim, pour tes blagues incessantes et les fous rires qu'elles suscitent, merci pour les sessions psychanalyses, je ne changerais rien à notre relation. (juste, s'il te plait, tu arrêtes)

Merci à Julien, pour tous les moments passés, merci pour ton amitié et pour avoir été là à chaque fois que j'en avais besoin.

Merci à Gwenegan, pour ton amitié infaillible, pour me faire rire même quand je suis pas d'humeur, pour tous les services du quotidien.

Merci à Julie, pour ta sagesse et ton calme en toute circonstance, mais aussi pour ton cynisme qu'on adore.

Merci aux Saintex, Camille, Clotilde, Salomé, Sébastien, pour ses 6 premiers mois d'internat, de m'avoir montré que la Charente ça a du bon. Le confinement sans vous aurait été l'enfer mais vous avez rendu ça complètement fou.

Merci à Clémence, pour ton sens de la fête et de la convivialité, ton organisation est légendaire mais moins que ta bonne humeur.

Merci à Solenn, le soleil de la coloc, merci pour ses 6 mois rue saint-maixent et tout les bons moments depuis.

Merci à Agathe et Mathieu, votre humour a rythmé ces années, vous avez toujours su souligner mes exploits de manière subtile et originale.

Merci à Camille, sans qui je n'aurais jamais réussi la PACES, si j'en suis là c'est aussi grâce à toi.

Merci à tout ceux que je n'ai pas cité mais qui ont compté pour moi au cours de ces années.

A ma famille,

A Maman, merci pour tout. Merci d'être toujours là pour m'écouter, me soutenir, accepter mes humeurs, sans toi je ne serais pas arrivée là.

Merci à Papa, de m'avoir transmis tes valeurs, ton sens du devoir et de l'engagement, merci de m'aiguiller dans mes choix et d'avoir toujours la solution à mes problèmes.

Merci à Arthur, pour ton humour, pour nos références qui traverseront les âges, malgré nos différences, je sais qu'on gardera notre complicité à vie.

Merci à Jules, merci pour ton soutien, pour ta maturité et ta joie de vivre. Je suis si fière de toi et j'ai hâte de voir quels chemins tu vas emprunter, mais j'ai une entière confiance en toi pour briller quoique tu fasses.

Et à Florie, qui fait quand même un peu partie de la famille, merci de nous faire rire et de t'occuper un peu de Jules, bien qu'il soit très autonome...

Merci à mes oncles, tantes et cousins, vous m'avez accompagné dans l'enfance et jusqu'à l'âge adulte et contribuez largement à mon bonheur.

Merci à Anne-Valérie, merci pour tes conseils de vie.

Merci à Charlotte, on a grandi ensemble, et malgré nos parcours différents, on vieillira ensemble.

A Grand-Mère, merci d'être un modèle pour moi, de femme forte, de féminisme et de force de caractère.

A Grand-Père et Awa, merci pour vos récits d'aventures, de voyages, de découverte qui donnent un peu trop d'envies d'ailleurs.

A Mamie, merci pour tout ce que tu m'as appris, merci de m'avoir toujours écoutée et soutenue.

A Papy, merci de m'avoir transmis ta passion, la médecine, la clinique et merci pour ton sens de la rhétorique dont j'espère avoir hérité, mais pour ça l'élève ne dépassera jamais le maître !

Et enfin, merci aux quatre générations de médecins de toutes les spécialités qui m'ont précédées, je saurai faire bon usage de vos enseignements et peut être, un jour, les transmettre à une sixième génération ...

Table des matières

PARTIE 1 : INTRODUCTION	10
I. GENERALITES SUR LE PANCREAS	10
1. Anatomie du pancréas	10
a. Tête du pancréas	10
b. Corps du pancréas	10
c. Queue du pancréas	11
2. Vascularisation des différentes parties du pancréas	11
3. Anatomie et fonction du système mésentérico porte	11
4. Fonction du pancréas	12
II. GENERALITES SUR LE CANCER DU PANCREAS	12
1. Anatomopathologie	12
2. Epidémiologie	12
3. Génétique	13
4. Diagnostic	13
5. Prise en charge	14
a. Tumeur localisée et résécable d'emblée	14
b. Tumeur borderline	15
c. Tumeur localement avancée non résécable	15
d. Tumeur métastatique	16
6. Complications fréquentes	16
III. COAGULATION	17
1. Physiologie de l'hémostase	17
2. L'hémostase primaire	17
3. L'hémostase secondaire : la coagulation	18
4. La fibrinolyse	18
IV. THROMBOSE ET CANCER	19
1. Hypercoagulabilité néoplasique	19
2. Facteur tissulaire	19
3. Activation plaquettaire	19
4. Vésicules extracellulaires	19
5. Inhibiteurs de la fibrinolyse	20
6. Implication de l'inflammation chronique	20
V. THROMBOSES ET CANCER DU PANCREAS	20
1. Epidémiologie des événements thromboemboliques dans le cancer du pancréas	20
2. Hypercoagulabilité dans le cancer du pancréas : nouvelles pistes	21
3. Thrombose porte	21
4. Facteurs cliniques favorisants	21
5. Conséquence des événements thromboemboliques	22
VI. COMPLICATIONS ET PRISE EN CHARGE GENERALE DES THROMBOSES PORTES	22
1. Diagnostic et symptomatologie	22
2. Prise en charge	22
a. Patients cirrhotiques	22
b. Patients non cirrhotiques et non cancéreux	23
c. Carcinome hépato cellulaire	23
d. Patients avec cancers hors CHC	23
3. Particularités dans le cadre du cancer du pancréas	24
a. Diagnostic	24

b. Cruorique vs tumoral.....	24
c. Prise en charge	24
4. <i>Complications des thromboses portes</i>	24
5. <i>Complications spécifiques aux cancers du pancréas</i>	25
Objectifs de l'étude :	26
PARTIE 2 : ARTICLE EN FRANÇAIS.....	27
I. INTRODUCTION.....	27
II. MATERIEL ET METHODES	28
Patients :	28
Objectif de l'étude :	29
Critères de jugement :	29
Analyse statistique :	29
III. RESULTATS	30
Caractéristiques des patients :	30
Thrombose et prise en charge :	31
Evènement hémorragique et facteur prédictif de saignement :	32
Analyse de survie :	33
IV. DISCUSSION	35
RÉFÉRENCES :	38
RESUME DE L'ARTICLE	41
Introduction :	41
Matériel et méthode :	41
Résultats :	41
Discussion :	41
Mots clés :	41

Partie 1 : Introduction

I. Généralités sur le pancréas

Le pancréas est un organe abdominal profond situé dans la cavité rétro péritonéale. Il s'agit d'une glande mixte dont la fonction est à la fois exocrine et endocrine.

1. Anatomie du pancréas

Le pancréas est un organe allongé, concave vers l'arrière sur les gros vaisseaux abdominaux, notamment l'aorte abdominale et la veine cave inférieure, et sur les vertèbres thoraciques et lombaires, de T12 à L3.

Il peut être divisé en 3 grandes parties que sont de droite à gauche : la tête, le corps et la queue du pancréas.

a. Tête du pancréas

La tête du pancréas est située sous le foie, entourée du cadre duodénal auquel elle adhère. Elle porte dans sa partie inférieure un crochet nommé uncus pancréatique ou petit pancréas de Winslow.

La tête du pancréas est le siège de l'abouchement commun du canal pancréatique (de Wirsung) et du cholédoque, dans le deuxième duodénum par le biais de la papille majeure au niveau du sphincter d'Oddi. Il permet ainsi de déverser les sucs biliaires et pancréatiques directement dans le duodénum.

Le canal pancréatique accessoire (ou de Santorini) permet de drainer la partie supérieure de la tête du pancréas et se déverse également dans le deuxième duodénum par la papille mineure.

La tête du pancréas est limitée en haut par le pédicule hépatique comprenant la veine porte, l'artère hépatique propre, branche terminale de l'artère hépatique commune et les voies biliaires extra hépatiques.

En arrière et à gauche de la tête, passent les vaisseaux mésentériques, artères et veines ainsi que l'artère gastroduodénale participant à la vascularisation de la tête.

La voie biliaire principale chemine à la partie postérieure de la tête du pancréas.

Le crochet pancréatique est quant à lui en arrière des vaisseaux mésentériques supérieurs.

b. Corps du pancréas

La tête est séparée du corps, par l'isthme pancréatique correspondant à la projection antérieure des vaisseaux mésentérico porte.

Le corps du pancréas débute au bord gauche de la veine mésentérique supérieure, il est oblique vers le haut, la gauche et l'arrière, plaqué sur la saillie des corps vertébraux de L1 et L2.

La queue du pancréas est délimitée par le croisement de l'artère splénique par son bord supérieur, et est en étroite relation avec la rate.

Le corps du pancréas passe en avant de la veine porte et de l'aorte abdominale. Sa partie médiale est délimitée par le bord gauche de la veine mésentérique supérieure.

Il est situé en avant de la veine splénique et du confluent splénomésaraïque et en arrière de la face postérieure de l'estomac.

c. Queue du pancréas

Elle prise entre les deux feuillets du ligament pancréatico splénique et est donc en relation étroite avec les vaisseaux spléniques.

On trouve également à proximité de la queue du pancréas, le rein et la surrénale gauche.

2. Vascularisation des différentes parties du pancréas

La vascularisation artérielle céphalique du pancréas est la même que celle du duodénum et est alimentée par l'artère gastro duodénale et l'artère mésentérique supérieure alors que la vascularisation artérielle corporéocaudale s'effectue par l'artère splénique.

De même, la portion céphalique est drainée par la veine mésentérique supérieure et la veine porte alors que les portions corporéo-caudales sont drainées par la veine splénique.

On définit ainsi 2 blocs anatomiques et vasculaires, le bloc duodénopancréatique céphalique et le bloc splénopancréatique caudal, permettant de déterminer la prise en charge chirurgicale en fonction du siège de la tumeur.

Le drainage lymphatique du pancréas est également divisé en 2 systèmes, le drainage de la tête rejoint les ganglions mésentériques supérieurs, rétrocholédociens et hépatiques communs, alors que le corps et la queue sont drainés par les ganglions du hile splénique.

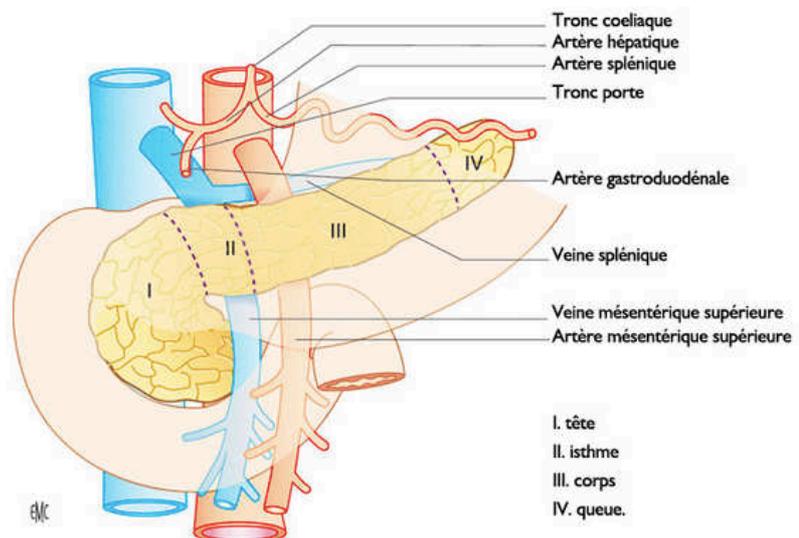


Figure 1 : Vascularisation du pancréas (EMC "radioanatomie du pancréas")

3. Anatomie et fonction du système mésentérico porte

La veine mésentérique inférieure permet le drainage du colon gauche et forme avec la veine splénique le confluent spléno mésaraïque, qui en se mêlant à la veine mésentérique supérieure (drainant le colon droit) forme le tronc porte.

Le tronc porte chemine dans le pédicule hépatique pour se diviser en 2 branches principales : la branche portale droite et la branche portale gauche, puis se ramifie en une multitude de branche amenant le sang riche en nutriments aux capillaires hépatiques.

Les veines gastriques et œsophagiennes se jettent directement dans le tronc porte.

4. Fonction du pancréas

Le pancréas est une glande mixte, exocrine et endocrine. Le pancréas exocrine est composé des acini pancréatiques permettant la sécrétion des sucs pancréatiques riches en enzymes protéolytiques, amylolytiques et lipolytiques nécessaires à la digestion.

La fonction endocrine est assurée par les cellules des îlots de Langerhans représentant environ 1% de la glande pancréatique. Ils comprennent les cellules alpha permettant la sécrétion du glucagon, les cellules bêta sécrétant l'insuline et les cellules delta sécrétant la somatostatine.

II. Généralités sur le cancer du pancréas

1. Anatomopathologie

Les pathologies malignes du pancréas peuvent être divisées en différents types histologiques ⁽¹⁾

- les adénocarcinomes du pancréas représentant plus de 90% des cancers du pancréas. Dans la majorité des cas, il s'agit d'adénocarcinomes canaux (90-93%), on retrouve ensuite des formes rares d'adénocarcinomes dans 1 à 2% des cas (acinaires, adénosquameux, mixtes acinaire-ductal, hépatoïdes, médullaire, indifférencié)
- Les carcinomes neuroendocrines qui représentent 1 à 2% des cancers du pancréas.
- Les lymphomes dans 0,5% des cas
- Les autres tumeurs rares dans 0,5% des cas (pancréatoblastome, plasmocytome malin...)

Nous traiterons dans cette étude uniquement des adénocarcinomes du pancréas.

Dans 60 à 70% des cas, le cancer est localisé dans la tête du pancréas et dans 20 à 25% dans le corps et la queue.

2. Epidémiologie

L'adénocarcinome du pancréas est actuellement le 6^e cancer en terme d'incidence en France, il s'agit du 2^e cancer digestif le plus fréquent après le colon et représente 1,8% des diagnostics de cancers en France, il s'agit donc d'un cancer qui reste rare à l'heure actuelle cependant, l'incidence a été multipliée par 3 en 20 ans en France⁽²⁾ et va continuer d'augmenter dans les années à venir, y compris à l'échelle mondiale.⁽³⁾

En France, entre 1990 et 2018, le taux d'incidence des cancers du pancréas a augmenté selon un rythme moyen de 2,7% par an chez les hommes et, de manière plus importante, de 3,8% chez les femmes.

Selon les prédictions actuelles, l'incidence du cancer du pancréas devrait doubler dans le monde d'ici 2050 et la mortalité également. En France, l'incidence et la mortalité devraient augmenter respectivement de 32 et 38%.⁽⁴⁾

Le pronostic des adénocarcinomes du pancréas reste à l'heure actuelle très sombre avec une survie à 5 ans estimée à 7-8%.⁽⁵⁾

Les facteurs de risques identifiés sont le tabac qui serait à l'origine d'environ 30% des cancers du pancréas, le diabète de type 2, le surpoids et l'obésité,⁽⁶⁾ les pathologies pancréatiques chroniques comme les tumeurs intracanaux papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les pancréatites chroniques calcifiantes.

3. Génétique

Seule une petite proportion des cancers du pancréas peuvent s'expliquer par une prédisposition héréditaire (5-10% des cas), peu de mutations ont été identifiées, notamment *STK11* (syndrome de Peutz Jeghers), *CDKN2A* (syndrome FAMM, associé au mélanomes multiples) et *BRCA1/2* (associé aux cancers du sein et de l'ovaire, retrouvé dans 4 à 7% des adénocarcinome du pancréas).

En revanche, il existe une forte proportion de mutation *KRAS* qui semble être *driver* dans la genèse de l'adénocarcinome du pancréas avec plus de 90% de mutations *KRAS* (figure 2).^(7,8) Les mutations *KRAS* sont responsable d'une activation de la voie des MAPK, impliquée dans la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire, ainsi que dans l'angiogenèse.

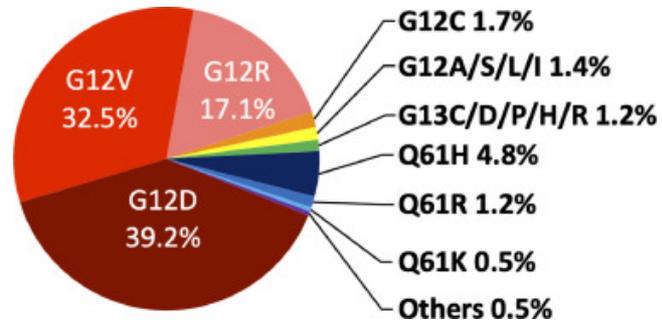


Figure 2 : Répartition des mutations *KRAS*

4. Diagnostic

Le diagnostic du cancer du pancréas se fait dans la plupart des cas à un stade avancé, la maladie est diagnostiquée à un stade localisé dans seulement 10 à 20% des cas.⁽⁵⁾

En effet, des symptômes apparaissent en général à des stades localement avancés voire métastatique, et sont dominés par des douleurs pancréatiques dites solaires, voir des complications à type d'obstruction des voies biliaires responsables d'un ictère ou d'un tableau d'angiocholite, principalement pour les tumeurs de la tête du pancréas.

Le diagnostic peut également être porté en cas de complication thromboembolique, d'apparition de symptômes en lien avec l'envahissement métastatique comme l'apparition d'une ascite par exemple.

Il s'agit plutôt d'une pathologie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic de 71 ans pour les hommes et 74 ans pour les femmes, rendant la prise en charge parfois plus complexe en raison des comorbidités.^(9,10) On estime qu'environ 80% des cancers du pancréas surviennent après 60 ans.⁽¹¹⁾

Le diagnostic est porté par l'examen anatomopathologique soit d'une biopsie par voie endoscopique (échoendoscopie) soit d'une biopsie d'une métastase. La preuve histologique n'est pas nécessaire avant traitement chirurgical si la tumeur est résécable d'emblée.

Le bilan d'extension doit comporter une scanner thoraco-abdominopelvien et si la tumeur est localisée une IRM hépatique et pancréatique afin d'éliminer d'éventuelles métastases hépatiques et de préciser les rapports vasculaires de la tumeur. L'écho-endoscopie digestive haute permet également d'étudier ces rapports vasculaires ainsi que la présence d'adénopathies pathologiques. Ces examens permettent de stadifier la tumeur selon la classification TNM AJCC 2017 (figure 3)⁽⁵⁾

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension	Modifications par rapport à la 7 ^{ème} classification*
T1	Tumeur ≤ 2 cm T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm T1c Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm	
T2	Tumeur > 2 et ≤ 4 cm	Basée sur la taille et non pas sur l'invasion extra-pancréatique (avantage : plus objective, meilleure corrélation avec la survie)
T3	Tumeur > 4 cm	
T4	Tumeur envahissant l'axe coeliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune	Basée sur l'envahissement des artères et non pas la notion de résecabilité
Catégorie N	Adénopathies régionales (subdivision dans la nouvelle classification)	
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale	
N1	1 à 3 ganglions régionaux métastatiques	Distinction N1/N2.
N2	≥ 4 ganglions régionaux métastatiques	
Catégorie M	Métastases à distance (pas de changement)	
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	

Figure 3 : Classification TNM AJCC 2017 (TNCD)

5. Prise en charge

La prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas dépend de son stade au diagnostic.

On peut isoler 4 situations dont les prises en charge diffèrent ⁽¹²⁾ :

- Tumeur localisée et résecable d'emblée : 20%
- Tumeur localement avancée et potentiellement résecable : « borderline resecable » : 10%
- Tumeur localement avancée mais non résecable : 30%
- Tumeur métastatique d'emblée : 40%

a. Tumeur localisée et résecable d'emblée

Se définit par l'absence de contact artériel, avec un contact veineux possible de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte mais sans irrégularité de paroi.

Si la maladie est localisée, la prise en charge repose sur une chirurgie d'exérèse dont les modalités dépendent de la localisation au sein du pancréas : soit une duodéno pancréatectomie céphalique en cas de tumeur de la tête et une spléno pancréatectomie en cas de tumeur du corps ou de la queue du pancréas.

Seuls environ 20% des patients pourront bénéficier d'une chirurgie, la survie des patients lorsqu'une chirurgie est possible est estimée à 15-20% à 5 ans.⁽⁹⁾

Les recommandations françaises⁽⁵⁾ préconisent la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante systématique.

Elle devra être réalisée quel que soit le stade pTNM et quelle que soit le type de résection (R0 ou R1), et consiste en 6 mois de FOLFIRINOX modifié, soit 12 cures, pour les patients en bon état général et

en l'absence de contre-indication. La chimiothérapie adjuvante permettrait de doubler le taux de survie à 5 ans, la faisant passer de 10 à 20%.⁽¹³⁾

Devant le fort taux de résection R1, et un taux de récurrence post opératoire à 1 an de 50% associé à une forte proportion de patients (47 à 60%) ne recevant pas la totalité de la chimiothérapie adjuvante, des études ont étudié l'intérêt d'une prise en charge néo adjuvante pour les patients d'emblée opérable. Notamment des essais pour établir la place d'une chimiothérapie néo adjuvante (PRODIGE-24⁽¹³⁾) et pour la place de la radiochimiothérapie néo adjuvante (NEOPANC⁽¹⁴⁾). Les résultats n'ont pas permis de démontrer un bénéfice.

b. Tumeur borderline

La définition des tumeurs borderline⁽¹⁵⁾ est complexe et doit être discutée en réunion de concertation pluri disciplinaire comprenant un chirurgien et un radiologue expert dans ce domaine.

La prise en charge reposera alors sur une chimiothérapie d'induction de type bi ou tri chimiothérapie (mFOLFIRINOX ou Gemzar-NabPaclitaxel) pendant 3 à 4 mois, jusqu'à 6 mois puis réévaluation, ou l'inclusion dans un essai thérapeutique.

Si la tumeur est opérable, une prise en charge chirurgicale sera organisée. Sinon, la prise en charge rejoint celle des tumeurs non résecables et repose sur la poursuite de la chimiothérapie initiée.

c. Tumeur localement avancée non résecable

Se définit par soit :

- une atteinte de la veine porte ou de la veine mésentérique supérieure ne permettant pas une reconstruction
- pour les tumeurs de la tête : contact de plus de la moitié de la circonférence sur l'artère mésentérique supérieure ou du tronc coélique.
- Pour les tumeurs du corps et de la queue du pancréas : même définition que les tumeurs de la tête, à laquelle on peut ajouter les atteintes du tronc coélique avec contact aortique.

La prise en charge de ces cancers repose sur :

- l'inclusion dans des essais thérapeutiques si cela est possible
- une bi- ou tri-chimiothérapie si l'état général et les comorbidités le permettent
- une radiochimiothérapie ou une radiothérapie stéréotaxique de clôture si stabilité à l'issue de 3-4 mois de chimiothérapie ou une chirurgie si bonne réponse, à discuter avec l'équipe chirurgicale.

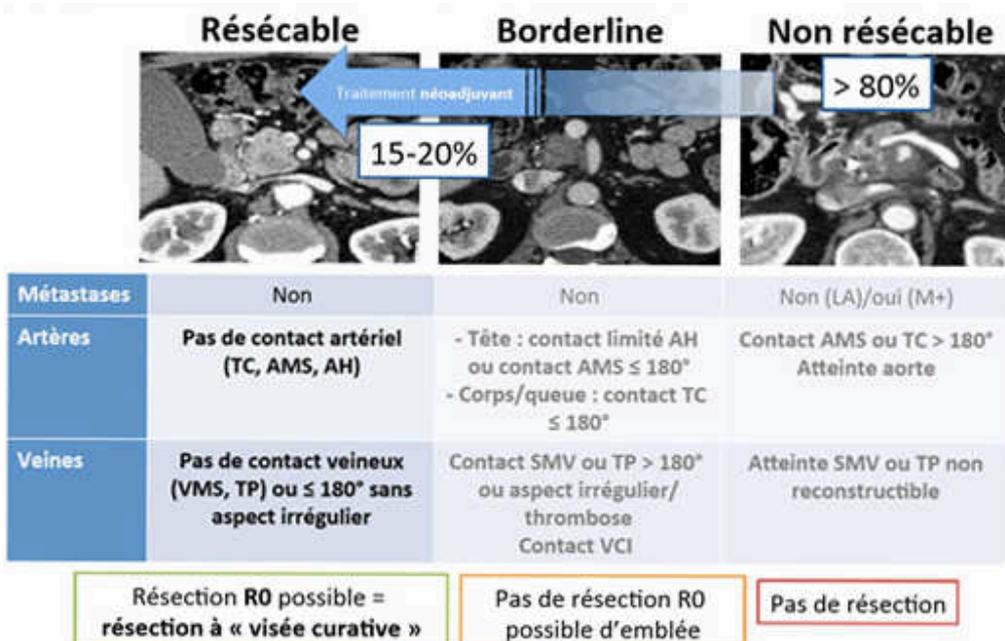


Figure 4 : Schéma de la résecabilité des tumeurs du pancréas (ncnn.org)

d. Tumeur métastatique

Les tumeurs diagnostiquées à un stade métastatique gardent un pronostic très péjoratif malgré les thérapeutiques mise en place avec une médiane de survie au diagnostic inférieure à 1 an.⁽¹⁶⁾

La prise en charge des tumeurs métastatique est donc purement palliative et repose sur une chimiothérapie adaptée à l'état général et aux comorbidités du patient soit par GEMCITABINE seule avec en option une association avec le NAB-PACLITAXEL ⁽¹⁷⁾ (non remboursé en France) ou par FOLFIRINOX modifié,⁽¹⁸⁾ en première ligne.

Pour les patients présentant une mutation germinale de *BRCA*, l'olaparib peut constituer une option de traitement d'entretien en l'absence de progression après au moins 4 mois de chimiothérapie.

La recherche d'anomalies génétiques tumorales par le séquençage à haut débit (NGS) en biologie moléculaire est fortement recommandée dès le début de la prise en charge afin d'identifier des anomalies potentiellement éligibles à des thérapies ciblées dans le cadre d'essais thérapeutiques, ce qui représenterait environ 25% des patients.⁽¹⁹⁾

Les soins de support sont indispensables dans cette situation et ce dès le début de la prise en charge, du fait d'une dénutrition importante de ces patients, des douleurs abdominales nécessitant souvent des traitements multimodaux etc.

6. Complications fréquentes

L'adénocarcinome du pancréas, notamment de par sa localisation, peut être responsable d'un certain nombre de complications, qui peuvent s'associer :

- Diabète de type 3c (pancréatogénique)⁽²⁰⁾ par dysfonction des cellules β des ilots du pancréas en lien avec l'inflammation locale et l'atrésie pancréatique en lien avec l'envahissement vasculaire.
- Insuffisance pancréatique exocrine responsable de syndrome de malabsorption avec diarrhées et syndrome carenciel, pouvant majorer la perte de poids et la dénutrition
- Pancréatite aigue restant très rare et pouvant être le mode d'entrée dans la maladie
- Obstruction des voies biliaires directement par la tumeur, pouvant être responsable d'un tableau d'angiocholite souvent révélateur des tumeurs de la tête du pancréas. La prise en charge passe par la dérivation des voies biliaires préférentiellement par voie endoscopique
- Syndrome occlusif soit par obstruction duodénale en cas de tumeur de la tête du pancréas soit par des nodules de carcinose péritonéale, site métastatique fréquent dans ce type de cancer.

III. Coagulation

1. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est définie comme l'ensemble des phénomènes mis en jeu pour arrêter un saignement en cas de rupture de l'endothélium vasculaire. Elle permet également par son inactivation à maintenir le sang à l'état fluide dans les vaisseaux et donc d'éviter les thromboses. ⁽²¹⁾

Elle peut être regroupée en 3 étapes (figure 5):

- L'hémostase primaire : mettant en jeu l'agrégation plaquettaire
- La coagulation permettant avec l'agrégation plaquettaire de former un caillot fibrino-plaquettaire
- La fibrinolyse mise en place en 48 à 72h, permettant de dissoudre le caillot fibrinoplaquettaire après qu'il ait rempli son rôle.

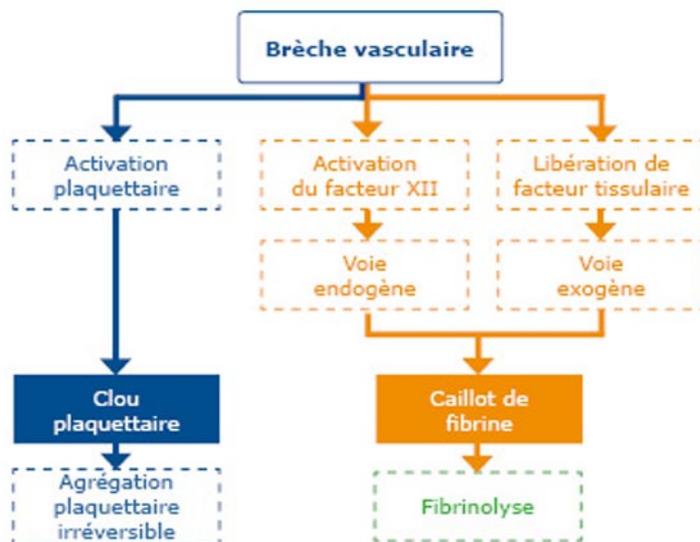


Figure 5 : Résumé de l'hémostase

2. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire, comme son nom l'indique est la première à être mise en jeu en cas de brèche vasculaire, afin d'obturer le trou par la formation du clou plaquettaire.

Il existe 2 temps à l'hémostase primaire :

- le temps vasculaire par la mise en place d'une vasoconstriction
- le temps plaquettaire

Le temps plaquettaire a pour but de créer un agrégat plaquettaire, il se décompose en plusieurs étapes :

- Adhésion plaquettaire : sous l'influence des facteurs plaquettaires (GpIb) et du facteur de Von Willebrand servant de pont entre le sous endothélium et les plaquettes.
- Activation plaquettaire : sous l'effet de l'ADP, du collagène et de la thrombine relargués en cas de brèche de l'endothélium, les plaquettes vont s'activer, changer de conformation, relarguer dans le plasma, le contenu des granules plaquettaires et augmenter l'expression à leur surface de GpIIb et IIIa. Elles vont également métaboliser des prostaglandines pour excréter du thromboxane A2 qui est un facteur favorisant l'agrégation plaquettaire. L'activation plaquettaire est responsable d'un flip-flop des facteurs III plaquettaires sur lesquels viendront se fixer les facteurs de coagulation de l'hémostase secondaires

- Agrégation plaquettaire qui fait intervenir différents acteurs notamment le fibrinogène jouant le rôle de pont entre les plaquettes via les GpIb/IIIa.

3. L'hémostase secondaire : la coagulation

La coagulation met plus de temps à se mettre en place que le clou plaquettaire qui est fait quasiment immédiatement en cas de brèche vasculaire et a pour but de solidifier le clou plaquettaire formé et la réalisation du caillot fibrino-plaquettaire.

Le but final de la cascade de la coagulation est de transformer le fibrinogène en fibrine sous l'action de la thrombine (figure 6).

La thrombine n'existe pas à l'état physiologique, elle est formée d'un complexe enzymatique nommé complexe pro-thrombinase constitué du facteur Xa, du facteur Va, calcium et du facteur 3 plaquettaire, à la surface des plaquettes activées.

Le complexe pro-thrombinase peut être produit de 2 manières différentes : via la voie intrinsèque ou la voie extrinsèque, qui comprend uniquement l'activation du facteur VII par la libération du facteur tissulaire par les plaquettes activées.

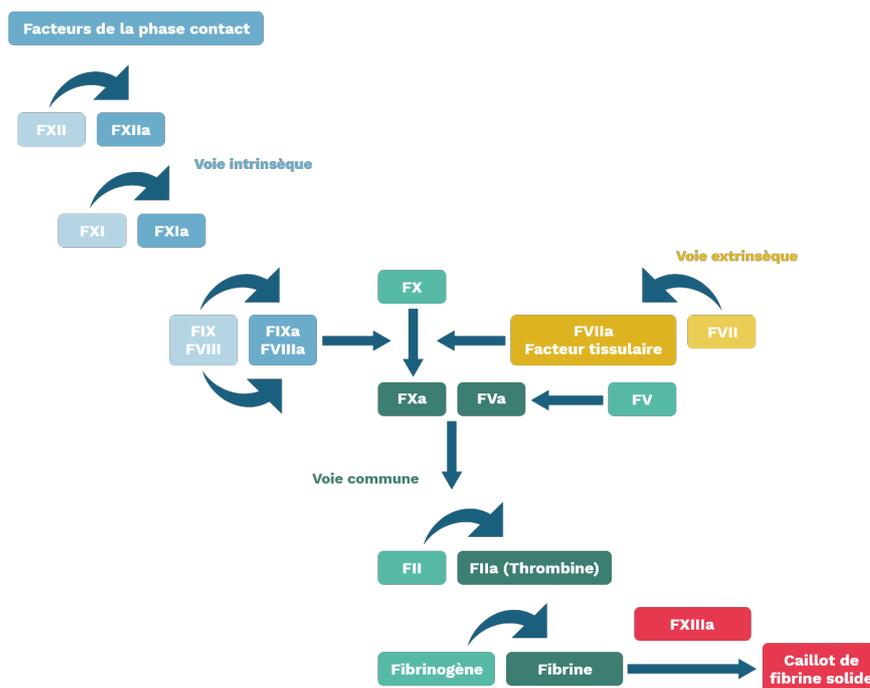


Figure 6 : Cascade de la coagulation

4. La fibrinolyse

La fibrinolyse consiste en la destruction des caillots de fibrine, elle est dépendante de la plasmine qui est la forme activée du plasminogène présent dès la formation du caillot et activé par 2 facteurs que sont l'urokinase, elle-même activée par la kallicréine qui est un acteur de la voie intrinsèque de la coagulation, et l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA).

Ces deux facteurs peuvent être inhibés par le PAI-1 et -2, responsable à ce moment-là d'une inhibition de la fibrinolyse.

IV. Thrombose et cancer

1. Hypercoagulabilité néoplasique

C'est en 1865, soit il y a presque 160 ans, qu'ont été décrites pour la première fois, les complications thrombo-emboliques associées au cancer, par Armand Trousseau, qui sera par la suite décrit comme le syndrome de Trousseau.⁽²²⁾

Il a donc été démontré une majoration du risque thrombotique quel que soit le cancer étudié, en moyenne 12 fois supérieur au risque de la population, cependant il existe des disparités parmi les cancers étudiés : le cancer associé avec le plus fort risque de thrombose est le cancer du pancréas avec un risque de thrombose à 6 mois de 4,4% et une incidence cumulée de 156/1000 patients-années, suivi des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, puis du cancer de l'ovaire avec un risque de 3% à 6 mois. Au contraire, le mélanome est le cancer le moins pourvoyeur de thrombose.⁽²³⁾

2. Facteur tissulaire

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine transmembranaire. Comme vu précédemment, *in vivo* la cascade de la coagulation débute par l'exposition du facteur tissulaire (FT), qui en formant un complexe avec le facteur VII va activer les facteurs IX, puis X, etc., pour aboutir à la formation de fibrine composant du caillot fibrinocruorique.

Les cellules de nombreux cancers solides et hémopathies malignes sont porteuses directement de FT⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾ à leur surface avec une implication dans le développement tumoral par la création d'un réseau fibrinoplaquettaire autour des cellules cancéreuses les protégeant ainsi de leur destruction par les cellules NK. Il faciliterait également le piégeage des cellules cancéreuses dans les microvaisseaux lors de l'invasion métastatique.

3. Activation plaquettaire

Les cellules cancéreuses sont capables de sécréter des facteurs impliqués dans l'activation plaquettaire comme l'ADP et l'IL-6. Cette activation plaquettaire favorise l'agrégation plaquettaire et participe donc à la formation de thrombose.

Elles sécrètent également la Sélectine P, qui est une protéine impliquée dans l'adhésion des plaquettes aux cellules cancéreuses formant ainsi le réseau fibrinoplaquettaire protecteur autour des cellules cancéreuses.

L'interaction des plaquettes avec les leucocytes activés par les facteurs pro inflammatoire relargués par la tumeur, aurait également un rôle crucial dans la formation de micro thrombis par l'augmentation de l'activation et de l'adhésion plaquettaire. Elle serait également responsable de la libération des NETs (Neutrophil extracellular traps ou pièges à neutrophiles)

4. Vésicules extracellulaires

Il s'agit des vésicules membranaires libérées lors de l'activation cellulaire, de l'apoptose ou de la transformation maligne.

Elles expriment à leur surface des phospholipides membranaires (PSGL-1) responsable d'une augmentation de l'activation plaquettaire et de FT responsable d'un état de procoagulation systémique, favorisant la formation de thromboses à distance de la tumeur.

On retrouve notamment de fort taux de ces microparticules tumorales dans les cancers de l'estomac et du pancréas.

5. Inhibiteurs de la fibrinolyse

Un autre facteur favorisant les thromboses dans les cancers est l'expression par les cellules cancéreuses d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, ils inhibent le tPA et l'urokinase qui sont les activateurs du plasminogène, responsable de la fibrinolyse.

Il a été observé des taux élevés de PAI-1 dans les cancers du pancréas et dans les gliomes.

6. Implication de l'inflammation chronique

L'inflammation chronique entraîne la production de facteur pro inflammatoire comme l'IL-1 et -6, le TNF-alpha et VEGF, qui sont responsables de l'augmentation de la production du facteur tissulaire par les cellules endothéliales.

Elle majore également la production de PAI-1, l'expression de facteurs d'adhésion par les cellules endothéliales et a un rôle dans l'activation plaquettaire.

Les thromboses auront donc tendance à survenir majoritairement lors de phases très inflammatoires notamment lors de progression tumorale importante.

V. Thromboses et cancer du pancréas

1. Epidémiologie des évènements thromboemboliques dans le cancer du pancréas

Comme vu précédemment, l'adénocarcinome du pancréas est le cancer le plus pourvoyeur de thrombose.

L'évènement thromboembolique est une des complications majeures dans le cancer du pancréas, survenant dans 20 à 35% des cancers du pancréas dont la plupart (90%) sont veineux.⁽²⁶⁾ Le délai médian d'apparition d'une thrombose après le diagnostic du cancer est d'environ 4 mois.

Environ 25% des évènements thromboemboliques sont des thromboses veineuses profondes, 30% sont des thromboses viscérales, dont les plus fréquentes sont les thromboses portes, et environ 10% sont des embolies pulmonaires. Parmi les thromboses viscérales, les plus fréquentes (35 - 45%) sont des thromboses portes.⁽²⁷⁾

Les tumeurs de l'isthme pancréatique semblent plus fréquemment responsables d'évènements thromboemboliques, probablement du fait de leur proximité anatomique avec les vaisseaux mésentériques.

2. Hypercoagulabilité dans le cancer du pancréas : nouvelles pistes

Du fait de la forte incidence des événements thromboemboliques dans le cancer du pancréas, des études ont cherché à comprendre les raisons de ce risque thromboembolique majoré.

L'expression du gène codant pour le FT ⁽²⁸⁾ est régulée notamment par des oncogènes comme *TP53* et *KRAS* qui sont particulièrement mutées dans les adénocarcinomes du pancréas. On note également la présence de microparticules tumorales en grande quantité ainsi que de PAI-1, responsable d'une activation de la coagulation et d'une inhibition de la fibrinolyse.

De nouvelles hypothèses permettant d'expliquer ce sur risque thrombotique ont ainsi vu le jour, tels que : ⁽²⁹⁾

- Role des NETs, qui sont des agglomérats de matériel cellulaire (ADN, histones, protéines) produits par les neutrophiles. Ce sont des acteurs de l'immunité innée via leur participation dans la protéolyse et la destruction des agents infectieux en situation normale. Dans le cas du cancer, les neutrophiles activés présents en grand nombre dans le micro environnement tumoral, relarguent beaucoup de NETs, qui jouent alors un rôle dans l'activation et l'agrégation plaquettaire par la sécrétion d'ATP et d'ADP.
- Le rôle de l'héparanase : Il s'agit d'un antigène tumoral impliqué dans la prolifération, l'inflammation, l'invasion métastatique et la néo-angiogénèse. Elle serait impliquée dans la régulation de l'expression du facteur tissulaire par les cellules cancéreuses. Son expression est corrélée à une majoration de l'invasion macrophagique dans le micro environnement qui a des répercussions sur l'état pro inflammatoire et donc pro-coagulant de la tumeur.

3. Thrombose porte

Les thromboses portes sont des thromboses viscérales et représentent environ 10% des événements thromboemboliques associés au cancer du pancréas. Elles toucheraient environ 1 à 2% des cancers du pancréas. ⁽³⁰⁾

4. Facteurs cliniques favorisants

Comme expliqué dans les paragraphes précédents, les cellules des adénocarcinomes du pancréas présentent des particularités histologiques favorisants particulièrement un état d'hypercoagulabilité.

A l'échelle individuelle, les facteurs favorisant identifiés dans les différentes études sont l'administration d'érythropoïétine, la coexistence de troubles de coagulation alors que l'IMC bas semble retarder l'apparition d'une thrombose.

D'autres études ont permis d'identifier la localisation de la tumeur à l'isthme pancréatique comme facteur de risque de développer une thrombose quelle qu'en soit la localisation (TVP/EP, thrombose viscérale).

La présence d'un traitement par chimiothérapie et de matériel comme un cathéter veineux central sont également des facteurs favorisants les thromboses.

Le stade de la maladie est également un facteur favorisant avec un risque de thrombose plus important chez les patients porteurs d'une maladie métastatique (HR 2,5) en comparaison avec les patients opérables ou borderline. Les maladies localement avancées présentent également un sur risque thrombotique avec un HR à 1,6. ⁽³⁰⁾

Devant le risque thrombo-embolique de cette pathologie, une étude (CONKO-004⁽³¹⁾) a étudié l'intérêt d'une anticoagulation préventive par ENOXAPARINE, chez les patients porteur d'un adénocarcinome pancréatique avancé en première ligne thérapeutique et permettrait de faire passer le taux d'évènement thrombo-embolique de 15 à 6% sans différence significative de saignement majeur.

5. Conséquence des évènements thromboemboliques

Le développement d'un évènement thrombo-embolique dans la prise en charge d'un adénocarcinome du pancréas est responsable d'une majoration du risque de mortalité (HR 2,5) et ce d'autant que l'apparition de la thrombose est précoce dans l'histoire de la maladie. (HR 2,1 si la thrombose apparaît dans le mois et demi suivant le diagnostic du cancer du pancréas).

On constate également une diminution de la survie sans progression en cas de développement d'une thrombose.⁽³⁰⁾

On peut donc supposer qu'il existe une corrélation entre le stade et l'évolutivité de la maladie et l'apparition de thrombose.

VI. Complications et prise en charge générale des thromboses portes

1. Diagnostic et symptomatologie

La thrombose de la veine porte est une pathologie rare 2-4/100 000 habitants, les principaux facteurs prédisposants sont la cirrhose, les tumeurs hépatiques primitives ou secondaires et les infections abdominales.⁽³²⁾ Les signes cliniques sont aspécifiques comme la fièvre, les douleurs abdominales, les nausées/vomissements et les symptômes hémorragiques (digestifs bas à type de méléna ou de rectorragies) évocateurs de complications à type d'infarctus mésentérique.

Ces symptômes sont en lien avec un syndrome d'hypertension portale et peuvent s'accompagner de l'apparition d'une ascite, la circulation veineuse collatérale abdominale.

2. Prise en charge

a. Patients cirrhotiques

En cas de découverte d'une thrombose porte chez un patient cirrhotique, il convient d'une part d'éliminer le diagnostic associé de carcinome hépatocellulaire qui est une des étiologies fréquentes de thrombose porte.

Ensuite la prise en charge repose sur une anticoagulation curative pour au moins 6 mois, dont la poursuite sera réévaluée en fonction du projet de greffe.^{(33) (34)}

Les études décrivent de bon taux de recanalisation en cas de traitement anticoagulant. En effet, sous anticoagulation curative la thrombose peut se dissoudre complètement dans 52% et partiellement dans 71% des cas. Elle peut également être spontanément résolutive dans 30 à 40% des cas.⁽³⁵⁾

L'introduction d'une anticoagulation curative, n'aurait pas montré de majoration de risque de saignement digestif chez ces patients en l'absence d'antécédent d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes.

L'incidence des hémorragies digestives en rapport avec une hypertension portale est d'environ 40%.⁽³⁶⁾

b. Patients non cirrhotiques et non cancéreux

La thrombose veineuse portale est très rare hors contexte cirrhotique ou carcinologique. Elle peut être liée à une infection abdominale profonde comme des abcès hépatiques.

Hormis la recherche d'une pathologie hépatique chronique ou d'un cancer sous-jacent, le bilan étiologique doit comprendre une recherche de thrombophilie ou autre trouble de coagulation héréditaire ou acquis.

L'anticoagulation curative est systématique et permettrait une recanalisation dans environ 40 à 50% des cas si elle est débutée précocement. La durée minimale de l'anticoagulation est de 6 mois, doit être associée au traitement de la cause. Elle peut être prolongée au long cours en cas de facteurs pro thrombotiques.^{(37) (38)}

c. Carcinome hépato cellulaire

Dans le cadre de la découverte d'une thrombose porte associée à un carcinome hépato cellulaire, il existe 2 possibilités soit la thrombose est d'origine cruorique et il est alors préconisé l'introduction d'une anticoagulation curative, soit la thrombose résulte d'un envahissement tumoral endoluminal et le traitement est alors le traitement spécifique du carcinome hépatocellulaire.

Une étude a déterminé des critères (dit de Sandrasegaran) permettant de déterminer si la thrombose est tumorale ou non et se base sur la taille tumorale (supérieure à 5cm), sur la distance de la thrombose à la tumeur (inférieure à 2cm) et sur la prise de contraste au temps artériel de la thrombose.⁽³⁹⁾ Ces critères sont encore peu utilisés en pratique courante et nécessitent d'être validés, mais pourraient permettre d'affiner la prise en charge de ces patients.

d. Patients avec cancers hors CHC

Les cancers sont en cause dans environ 30% des thromboses veineuses portales en comprenant le CHC qui en est la cause cancéreuse la plus fréquente.

En dehors des carcinomes hépatocellulaires, les plus fréquemment associés avec une thrombose veineuse portale sont les cancers du pancréas, les cholangiocarcinomes, les carcinomes oesogastriques et coliques.

Nous rapportons une étude française, multicentrique, ayant recueilli 118 patients dont 50% de cancers pancréatiques, 16% de cholangiocarcinome, 23% de cancers coliques et 5% de carcinome gastrique. Le taux de traitement par anticoagulation curative dans cette étude était de 51%. 19% des patients ont présenté une hémorragie digestive.⁽⁴⁰⁾

Dans le cas du cholangiocarcinome, la thrombose portale semble être fréquemment en lien avec un envahissement d'une branche portale par la tumeur ou surviennent en contexte post opératoire. Il existe peu de données dans la littérature concernant les cholangiocarcinomes et la prise en charge des thromboses portes dans ce cadre.

Le cancer oesogastrique est une cause très rare de thrombose porte, on retrouve uniquement des case report dans la littérature et leur prise en charge ne fait pas l'objet de recommandations.^(41,42)

3. Particularités dans le cadre du cancer du pancréas

a. Diagnostic

Dans le cas où la thrombose porte complique un adénocarcinome pancréatique, elle est souvent de découverte fortuite sur un scanner de réévaluation voir souvent déjà présente au diagnostic du cancer.

Les symptômes en lien avec une thrombose sont difficiles à distinguer des symptômes en lien avec la pathologie tumorale primitive (douleurs abdominales) ou métastatique (carcinose péritonéale fréquemment responsable d'ascite)

b. Cruorique vs tumoral

Il peut s'agir d'une thrombose d'origine cruorique en rapport avec l'hypercoagulabilité à distance de la tumeur ou d'une thrombose d'origine tumorale, en lien avec un envahissement de la veine porte par la tumeur primitive, par contiguïté.

La différenciation entre l'origine tumorale ou cruorique n'est pas aisée et ne fait pas l'objet de recommandations à l'heure actuelle.

Des études sont en cours pour démontrer l'intérêt du TEP scanner dans cette indication.⁽⁴³⁾ En effet des études suggèrent qu'un hypermétabolisme, et notamment avec des SUVmax importantes, serait en faveur d'une thrombose d'origine tumorale, alors qu'une thrombose d'origine cruorique serait moins ou pas hypermétabolique. Cependant, il n'existe pas de preuve formelle. De plus, le TEP scanner n'est actuellement pas recommandé dans le suivi des adénocarcinomes pancréatiques du fait de son absence de supériorité en comparaison avec le scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté et de son cout plus élevé.

c. Prise en charge

La prise en charge des thromboses veineuses portales compliquant les adénocarcinomes du pancréas ne fait pas l'objet de recommandations, à l'heure actuelle.

Par analogie avec les autres pathologies se compliquant fréquemment de thromboses portes, il est d'usage d'anticoaguler les thromboses portes au moment de leur découverte.

Nous avons rapporté une méta analyse ayant pour but de déterminer les indications d'anticoagulation en cas de thrombose splanchnique asymptomatique associée au cancer, qui a permis d'isoler les facteurs semblant influencer la prescription d'anticoagulant. Ces facteurs sont : l'extension de la thrombose, sa localisation et les veines impliquées, le pronostic du patient et la présence ou non de varices œsophagiennes, donc le risque de saignement digestif haut.

Chez ces patients, les taux de recanalisation après anticoagulation curative étaient proches de 55%.⁽⁴⁴⁾

4. Complications des thromboses portes

Les complications sont en lien avec l'hypertension portale secondaire à l'obstruction du tronc porte. On peut notamment décrire l'apparition d'une ascite qui sera alors un transsudat, avec les complications infectieuses qui peuvent s'y associer.

L'absence de perméabilité est palliée par le développement des voies de dérivation porto systémiques (porto cave) ou de shunt porto-porte, également appelé cavernome portal en cas de thrombose chronique et qui sont des signes d'hypertension portale visible au scanner.

L'hyperpression d'aval peut également être responsable d'une splénomégalie, qui peut entraîner une thrombopénie secondaire à l'hypersplénisme. Une embolisation splénique peut alors être discutée.

L'hyperpression en amont de la thrombose est responsable d'une dilatation du réseau veineux de proximité et de la formation de varices oesogastriques situées dans la muqueuse oesogastrique, qui peuvent être observées en endoscopie oeso gastro duodénale. Les varices oesophagiennes sont gradées selon leur sévérité, par la classification du NIEC (*New Italian Edoscopic Club*)^{(45) (46)} :

- grade 1 : disparition à l'insufflation
- grade 2 : ne disparaissant pas à l'insufflation, non confluentes et intéressant moins d'1/3 de la circonférence
- grade 3 : ne disparaissant pas à l'insufflation, confluentes, intéressant tout le rayon

Les varices œsophagiennes sont à risque de rupture pouvant aller du saignement minime, occulte, découvert sur anémie ferriprive, jusqu'au choc hémorragique.

Dans le cas de la cirrhose, l'hémorragie digestive haute sur rupture de varices œsophagiennes est grevée d'un pronostic assez sombre avec un taux de mortalité allant de 10 à 20%. La prise en charge est dictée par les recommandations de BAVENO VI. L'endoscopie digestive haute précoce permet une hémostase dans 80% des cas. Pour les 20% restant, la pose d'une sonde de tamponnement œsogastrique (dite de Blackemore) peut être discutée, en milieu spécialisé, dont les résultats sont médiocres.

Les traitements endoscopiques des varices œsophagiennes, en prévention primaire ou secondaire, ont montrés une diminution du risque de saignement. Ils comprennent la ligature des varices avec pose d'élastiques, pose de clip, en cas de varices gastriques, peut être discutée l'injection de colle biologique.

Le traitement par bêta bloquants non cardio sélectifs, seuls ou en association avec la ligature des varices, permet également une réduction du risque de saignement.

Il peut également exister une gastrite d'hypertension portale, également appelée gastropathie en mosaïque (polygones rosé centrés par un point rouge), visible en endoscopie.

Une dernière complication, plus anecdotique car très rare, est l'infarctus veineux mésentérique veineux dont la prise en charge peut aller jusqu'à la résection chirurgicale du segment nécrotique. Elle est plus fréquente en cas de thrombose portale évoluée, non diagnostiquée et se manifeste par des douleurs abdominales intenses, des nausées, vomissements, diarrhées pouvant être hémorragiques.

5. Complications spécifiques aux cancers du pancréas

Dans le cas de thromboses veineuses viscérales (splanchniques ou portales) associées au cancer, il semblerait que le taux de saignement ne diffère pas en comparaison avec celui observé en cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire,⁽⁴⁷⁾ et serait de l'ordre de 4 à 8% selon les études, mais ces données manquent de puissance pour affirmer l'absence de majoration du risque hémorragique. Des études prospectives de plus forte puissance sont nécessaires pour affiner l'indication d'une anticoagulation chez les patients présentant une thrombose porte associée au cancer du pancréas.

Objectifs de l'étude :

Nous avons rapporté une étude française,⁽⁴⁰⁾ multicentrique, rétrospective portant sur la prise en charge des thromboses viscérales chez les patients traités pour un cancer digestif hors CHC, avec 50% des patients suivi pour un adénocarcinome du pancréas (n=59) et retrouvant un taux de saignement digestif de 19%. De plus, 17% des décès étaient liés à une complication hémorragique.

Nous nous sommes donc cette fois-ci intéressés spécifiquement aux cancers du pancréas afin de décrire la prise en charge de la thrombose porte et d'évaluer le risque de saignement des patients traités ou non par anticoagulation pour une thrombose porte compliquant un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique.

Partie 2 : Article en français

I. Introduction

L'adénocarcinome du pancréas est actuellement le 6^e cancer en termes d'incidence en France. Cette dernière a été multipliée par 3 en 20 ans en France⁽²⁾ et pourrait encore doubler d'ici 2050 dans le monde, de même que la mortalité. En effet, la survie globale est faible quel que soit le stade au diagnostic (39% à 1 an et 11% à 5 ans) avec des médianes de survie globale de l'ordre de 55 mois⁽¹³⁾ en cas de maladie localisée opérée et moins de 12 mois en cas de maladie métastatique d'emblée, faisant de l'adénocarcinome pancréatique un enjeu de santé publique.

Une des complications majeure du cancer du pancréas est l'événement thromboembolique qui se manifeste dans 20 à 35% des cancers du pancréas, dont la plupart (90%) sont veineux.⁽²⁶⁾

Des études ont ainsi permis de démontrer la présence d'un état d'hypercoagulabilité intrinsèque, caractéristique, qui serait en lien avec une majoration de l'activation plaquettaire et une sécrétion directement par les cellules cancéreuses de facteur tissulaire et autres facteurs pro coagulants.^(24,25,29)

Les patients présentant un adénocarcinome pancréatique métastatique ou localement avancé ont un risque plus important de développer une thrombose que ceux présentant une forme localisée.

Parmi les événements thromboemboliques fréquents dans le cancer du pancréas, on peut citer les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et les embolies pulmonaires dont la prise en charge est à ce jour bien codifiée y compris chez les patients atteints d'une pathologie cancéreuse. Les thromboses viscérales représentent environ 30% de toutes les formes de thromboses veineuses avec environ 10% de thrombose porte (TP) soit 1 à 2% des cancers du pancréas.⁽³⁰⁾ Cette dernière semble être en lien avec un pronostic défavorable comme en témoigne l'extrêmement faible survie globale des patients après diagnostic de thrombose porte rapportée dans la littérature (3,6mois environ).⁽²⁷⁾

Le diagnostic de la thrombose porte est majoritairement fortuit sur des scanners d'évaluation en cours de traitement. On distingue 2 formes de thromboses porte en lien avec le cancer du pancréas : les thromboses crurales et tumorales par envahissement direct par la tumeur.

Les facteurs de risque identifiés dans les études de développer une thrombose porte sont : le stade métastatique, le traitement par chimiothérapie et une tumeur localisée à la tête ou à l'isthme du pancréas du fait de la proximité avec les vaisseaux.⁽²⁹⁾

Les complications des thromboses portes sont notamment en lien avec l'hypertension portale résultante et comprend l'apparition de varices œsophagiennes ainsi que leur potentiel risque de rupture, responsable d'hémorragies digestives pouvant aller jusqu'au choc hémorragique et au décès du patient.

La prise en charge de la thrombose porte dans cette situation ne fait pas l'objet de recommandations claire à la différence des patients cirrhotiques ou porteurs d'un carcinome hépatocellulaire, qui sont les causes les plus fréquentes de thrombose portale, et dont la prise en charge est mieux codifiée.

Par analogie avec ces situations clinique, il est actuellement commun de traiter les thromboses portes par une anticoagulation curative. Cependant chez ces patients particulièrement à risque de

saignement digestif et particulièrement fragiles, on peut se poser la question de la balance bénéfique/risque d'une anticoagulation curative. Dans la littérature, on retrouve un taux de saignement majeur allant de 4 à 20% environ. ^(40,47)

L'objectif de cette étude prospective et multicentrique était d'évaluer le risque de saignement des patients traités ou non par anticoagulation pour une thrombose porte compliquant un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique. De plus, les facteurs de risque de saignement et les facteurs influençant la survie globale ont été analysés.

II. Matériel et méthodes

Patients :

Initialement, nous avons décidé de conduire une étude prospective, multicentrique dans les centres partenaires de l'association AGEO, en France.

Devant l'absence de recommandations officielles concernant la prise en charge des thromboses portes dans l'adénocarcinome du pancréas nous proposons une prise en charge standardisée à la discrétion de l'investigateur, avec la réalisation d'une fibroscopie oeso gastro duodénale pour le dépistage des varices oesophagiennes ou la recherche sur les imageries par scanner de signe indirect d'hypertension portale comme la présence des voies de dérivations porto systémiques, l'augmentation du diamètre du tronc porte de plus de 12mm, la présence d'un cavernome portal, d'une splénomégalie ou d'ascite.

Les critères d'inclusion comprenaient les patients de 18 ans et plus, présentant un adénocarcinome pancréatique prouvé histologiquement, de stade localement avancé ou borderline ou non résécable ou non opérable en raison des comorbidités du patient ou métastatique ou en récurrence locale post opératoire, qui présentaient une thrombose de la veine porte ou d'une de ses branches, crurorique ou tumorale ou sténose circonférentielle serrée du tronc porte ou du confluent spléno mésaraïque avec ou sans signe d'hypertension portale au scanner ou à la fibroscopie oeso-gastro-duodénale.

Les critères d'exclusions étaient les suivants : les femmes enceintes ou allaitantes et les tumeurs du pancréas non adénocarcinomeuses (neuroendocrines, autres histologies ou sans diagnostic anatomopathologique).

Cependant, devant des difficultés de recrutement en prospectif et des défauts de communication dans le recueil des patients dans les centres partenaires, nous avons décidé de réaliser un recueil rétrospectif afin d'augmenter le nombre de sujet, tout en conservant la période de recrutement prévue initialement. 5 centres ont participé à l'étude.

Nous avons donc utilisé différentes méthodes de recrutement rétrospectif selon les centres : au CHU de Poitiers nous avons étudié les dossiers de tous les patients porteurs d'un adénocarcinome du pancréas et retenu uniquement les patients porteurs d'une thrombose porte alors que dans les CHU de Grenoble et Besançon ainsi qu'au centre Léon Bérard à Lyon, nous avons utilisé les codages d'actes CCAM des hospitalisations pour retrouver les patients porteurs d'une thrombose porte. Les patients de l'Hôpital Cochin à Paris ont été recrutés selon un mode prospectif.

Objectif de l'étude :

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le risque hémorragique liées à l'hypertension portale ou au traitement anticoagulant chez des patients présentant un adénocarcinome pancréatique non résécable et une thrombose ou une sténose tumorale serrée du tronc porte, d'une de ses branches ou du confluent spléno-mésaraïque.

Critères de jugement :

Nous avons défini le critère de jugement principal comme le taux d'hémorragie digestive (hématémèse, méléna et/ou rectorragies) et non digestives significatives (hématurie, hémorragie intra abdominale ou intracrânienne ou toute hémorragie jugée significative par l'investigateur).

Les critères de jugement secondaires sont les suivants : le taux de dépistage des complications de la thrombose porte par réalisation d'une FODG, taux de détection de ces complications à la FODG ainsi que leur traitement éventuel en prophylaxie primaire et secondaire, taux de décès lié à l'hypertension portale, nombre de patients traités par anticoagulation curative.

Nous avons prévu de rechercher les facteurs prédictifs de l'hémorragie digestive : stade du cancer du pancréas et son traitement au diagnostic de la thrombose, présence de signes radiologiques d'hypertension portale, traitement par anticoagulation ou anti agrégation plaquettaire, localisation et nature de la thrombose portale.

Nous avons également conduit une étude de survie globale et une étude de survie au diagnostic de thrombose portale chez ces patients.

Analyse statistique :

Les données quantitatives étaient exprimées en valeurs médianes et les données qualitatives en pourcentage et moyenne.

La date d'inclusion correspondait à la date de diagnostic de la TP. Les patients étaient suivis jusqu'au décès ou, en cas de perte de vue, jusqu'à la date de dernière nouvelle (DDN). Les données de survie ont été actualisées au 26 juillet 2024.

La survie globale au diagnostic de cancer (SG) était définie comme le temps entre le diagnostic de la maladie localement avancé, borderline ou métastatique et le décès quel que soit la cause. Les patients encore vivants à la fin du suivi étaient censurés.

La survie globale au diagnostic de TP (SG TP) était définie comme le temps entre le diagnostic de TP et le décès quel que soit la cause.

Les courbes de SG et SG TP ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier.

Les facteurs pronostiques de SG TP ont été étudiés en analyse univariée par le test du *Log rank*. Les variables significatives en analyse univariée ($p < 0,05$) étaient ensuite étudiées en analyse multi-variée par un modèle de Cox.

Les facteurs associés au saignement ont été analysés par le test de Fischer (univariée) et en analyse multivariée par régression logistique.

Les variables avec un p value inférieure à 0,05 étaient considérées comme significatives. Le logiciel PRISM GraphPad 10 a été utilisé pour réaliser ces analyses.

III. Résultats

Au total, 70 patients ont été inclus dans 5 centres en France (CHU de Poitiers, Hôpital Cochin à Paris, Centre Léon Bérard à Lyon, CHU de Grenoble et CHU de Besançon), entre Décembre 2021 et Mars 2024.

Caractéristiques des patients :

Concernant les caractéristiques des patients, résumés dans le tableau 1, au diagnostic de la thrombose porte, les patients présentaient majoritairement une tumeur de la tête du pancréas (61,4%), métastatique (83%) dont 67,7% de maladie métastatique hépatique, 44% péritonéale et avec principalement un seul site métastatique dans 64,4% des cas.

Caractéristiques	Valeurs
Age au diagnostic du cancer (années) médiane (min – max)	68 (38 – 86)
Stade au diagnostic du cancer	
Localisé - n (%)	7 (10,1)
Localement avancé - n (%)	28 (40,6)
Métastatique - n (%)	34 (49,3)
Localisation du primitif	
Tête - n (%)	43 (61,4)
Corps - n (%)	23 (32,9)
Queue - n (%)	4 (5,7)
Chirurgie du primitif - n (%)	6 (8,7)
Patients métastatiques au cours de la prise en charge - n (%)	59 (83)
Nombre de sites métastatiques :	
1 - n (%)	38 (64,4)
2 - n (%)	15 (25,4)
3 - n (%)	5 (8,5)
4 - n (%)	1 (1,7)
Site métastatique :	
Hépatique - n (%)	40 (67,7)
Pulmonaire - n (%)	10 (16,9)
Ganglionnaire - n (%)	8 (13,5)
Péritonéale - n (%)	26 (44)
Autres - n (%) *	3 (5)
Traitement avant diagnostic TP - n (%)	27 (38,6)
Chimiothérapie - n (% / 27 patients)	27 (100)
Radiothérapie - n (% / 27 patients)	4 (14,8)
Traitement en cours au diagnostic de TP	
Présente au diagnostic de cancer - n (%)	36 (51,4)
Chimiothérapie - n (%)	26 (37,1)
Soins palliatifs - n (%)	3 (4,3)
Autres (surveillance, pause) - n (%)	5 (7,1)
Performance status à J0	
0 - n (%)	12 (18,8)
1 - n (%)	27 (42,2)
2 - n (%)	15 (23,4)
3 - n (%)	8 (12,5)
4 - n (%)	2 (3,2)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic

TP : thrombose porte ; *os, ovaire, rein

Les patients de cette cohorte étaient peu traités avant le diagnostic de thrombose porte qui était concomitant du diagnostic du cancer chez 35 patients soit 50%. Un faible taux de patients avaient bénéficié de traitements focaux, chirurgie ou radiothérapie, respectivement 8,7 et 5,7% des patients. L'état général des patients au diagnostic était conservé avec une majorité de patient classés OMS \leq 1 au diagnostic de thrombose porte (61%).

Thrombose et prise en charge :

Le diagnostic de thrombose porte était en moyenne posé 6,27 mois après le diagnostic du cancer (tableau 2), avec dans 64,3% des cas, un diagnostic de thrombose posé dans les 3 mois. On note également que dans 22,9% des cas, le diagnostic de thrombose était posé plus de 12 mois après le diagnostic du cancer.

Caractéristiques de la TP	Valeurs
Délai de diagnostic de TP (mois) moyenne (min-max)	6,27 (0 – 41)
< 3 mois - n (%)	45 (64,3)
3 – 6 mois - n (%)	5 (7,1)
6 – 12 mois - n (%)	4 (5,7)
> 12 mois - n (%)	16 (22,9)
Stade au diagnostic de TP	
Métastatique – n (%)	48 (68,5)
Localement avancé – n (%)	20 (28,5)
Localisé – n (%)	1 (1,4)
Donnée manquante – n (%)	1 (1,4)
Type de thrombose	
Tumorale - n (%)	36 (53,7)
Cruorique - n (%)	31 (46,3)
Présence de signes cliniques d'HTP - n (%)	12 (17,1)
Présence de signes radiologiques d'HTP – n (%)	35 (51,5)
Splénomégalie à l'imagerie - n (%)	9 (13,8)
Présence de voies de DPS - n (%)	29 (42,6)
Présence d'ascite liée à l'HTP - n (%)	21 (30,9)
Présence d'un cavernome porte	17 (25)
Traitement par AAP au diagnostic de TP - n (%)	8 (11,6)
Traitement par AC au diagnostic de TP - n (%)	14 (20)
Bilan par FOGD au diagnostic - n (%)	4 (5,7)
Présence de signe d'HTP - n (%)	1 (1,4)
Traitement par anticoagulant - n (%)	37 (52,9)
Dose préventive	4 (10,8)
Dose curative - n (%)	33 (89,1)
HBPM - n (%)	32 (86,4)
AOD - n (%)	2 (5,4)
AVK - n (%)	0 (0)
HNF - n (%)	1 (2,7)

Tableau 2 : Diagnostic et caractéristiques des thromboses portes

DPS : dérivation portosytémique ; http : hypertension portale ; AAP : antiagrégation plaquettaire ; AC : anticoagulation ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AOD : anticoagulants oraux directs ; AVK : antivitamine K ; HNF : héparine non fractionnée.

On retrouvait une répartition équilibrée entre les thromboses tumorales et cruoriques. Concernant les conséquences de ces thromboses portes, il a été décrit peu de signes cliniques d'hypertension portale (12 patients soit 17,1%) et 21 patients présentaient une ascite radiologique liée à l'hypertension portable (30,9%). En revanche, 51,5% des patients présentaient des signes radiologiques d'hypertension portale avec en premier lieu des voies de dérivation portosystémiques (42,6%) et le développement d'un cavernome portal (25%).

Seuls 4 patients (5,7%) ont bénéficié d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale de dépistage avec la découverte de signes d'hypertension portale endoscopique pour un 1 patient (1,4%) avec des varices œsophagiennes de grade 3 sans ligature réalisée et des signes de gastrite d'hypertension portale. Le patient concerné a présenté un méléna mais sans signe de rupture des VO à la FOGD diagnostic.

Evènement hémorragique et facteur prédictif de saignement :

Concernant le critère de jugement principal (tableau 3), 19 patients ont présenté un évènement hémorragique soit 27% des patients étudiés, dont 7 ont présenté 2 évènements hémorragiques, soit un total de 26 évènements hémorragiques. Il s'agissait pour la totalité d'hémorragies digestives avec 42,3% d'hématémèse, 50% de méléna et 7,7% de rectorragie.

Ces hémorragies digestives ont conduit à la réalisation d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale dans 61,5% des cas, conduisant au diagnostic de l'hémorragie dans 13 cas, avec seulement 3 cas de rupture de varices œsophagiennes.

Evènement hémorragique	Valeurs
Nombre de patients ayant présenté un évènement hémorragique - n (%)	19 (27,1) *
Taux d'hémorragie en fonction du centre :	
Poitiers - % (/ 35 patients)	17
Lyon – % (/ 13 patients)	53
Paris – % (/ 2 patients)	50
Grenoble – % (/ 15 patients)	20
Besançon – % (/ 5 patients)	40
Evénements hémorragiques	26
Hématémèse - n (%) ¶	11 (42,3)
Méléna - n (%) ¶	13 (50)
Rectorragie - n (%) ¶	2 (7,7)
Autres - n (%) ¶	0 (0)
Diagnostic évènement hémorragique	
FOGD diagnostique - n (%) ¶	16 (61,5)
Conclusion FOGD - n (%) §	
Rupture VO	3 (18,7)
Saignement tumoral	4 (25)
UGD	2 (12,5)
Oesophagite	3 (18,7)
Syndrome de Mallory Weiss	1 (6,2)
Absence de cause à l'hémorragie	3 (18,7)
Prise en charge - n (%) ¶	
Sandostatine	3 (11,5)
LVO	3 (11,5)
Colle	0
Bétabloquant	1 (3,8)
Autres (clips)	1(3,8)
Gravité du saignement - n (%) ¶	
Transfusion	15 (57,7)
Hospitalisation	22 (84,6)
Décès	4 (15,3)
Décès - n (%)	49 (70)
Causes du décès :	
Hémorragique - n (%)	4 (8,2)
Evolution néoplasique - n (%)	31 (63,2)
Inconnue - n (%)	8 (16,3)
Autres – n (%) Δ	6 (12,2)

Tableau 3 : Caractéristiques des évènements hémorragiques

* dont 7 patients ont présenté 2 épisodes hémorragiques ; ¶ : % sur le nombre d'évènement hémorragique

§ : % sur le nombre de FOGD réalisées ; Δ : insuffisance rénale aiguë, infection

LVO : ligature des varices œsophagiennes.

Les hémorragies digestives conduisaient ou survenaient pour la majorité en hospitalisation (84,6%) et nécessitaient de transfusions sanguines dans 57,7% des hémorragies. Elles ont conduit au décès de 4 patients soit 15% des événements hémorragiques et 8% des décès toutes causes confondues.

Lorsque l'on reprend centre par centre, le taux d'hémorragie était de : 17% pour les 35 patients du CHU de Poitiers en rétrospectif avec un recueil plus exhaustif des patients porteurs d'une thrombose, 53% pour les patients du centre Léon Bérard, 50% pour les patients de Cochin avec un recueil prospectif, 20% pour les patients du CHU de Grenoble et 40% pour les patients du CHU de Besançon.

Aucun des facteurs favorisants étudiés en analyse univariée et multivariée, n'ont montré de lien significatif avec la survenue de saignements (tableau 4). Notamment le traitement de la thrombose porte par une anticoagulation curative, la nature de la thrombose et la présence de signe d'hypertension portale n'influencent pas la survenue d'un événement hémorragique.

Caractéristiques	Analyse univariée p value	Analyse Multivariée p value
Sexe	0,40	0,49
Age	0,19	0,60
Stade au diagnostic de TP M1 vs M0	0,76	
Chimiothérapie avant diagnostic TP	0,77	
Délai d'apparition TP	0,16	0,44
Traitement anticoagulant	> 0,99	
Traitement antiagrégant	0,39	
Présence de signe radiologique d'HTP	0,20	0,38
Localisation TP (tronc vs branche)	0,41	
Nature TP (cruorique vs tumorale)	0,086	

Tableau 4 : Analyse uni et multivariée des facteurs associés à la survenue de saignements digestifs

TP : thrombose porte ; HTP : hypertension portale

Analyse de survie :

Avec un suivi médian de 18,3 mois, la survie globale au diagnostic du cancer était de 13,4 mois avec un total de 49 décès soit 70% des patients à la date des dernières nouvelles (juillet 2024). (figure 1)

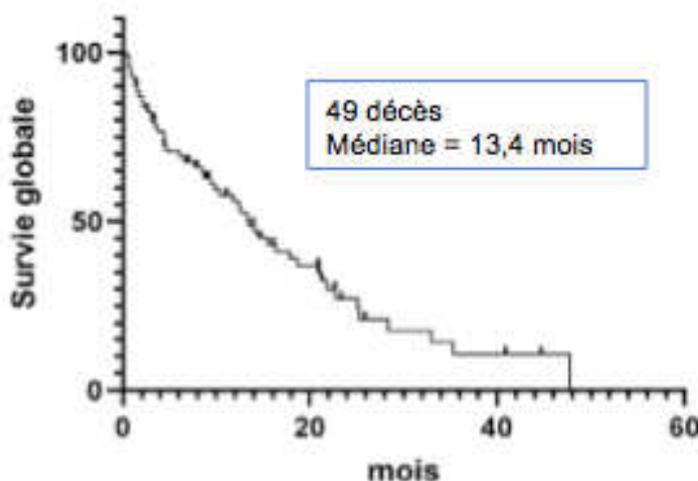


Figure 1 : Survie globale au diagnostic du cancer

Concernant les causes de décès des patients, on retrouvait 8,4% de décès en lien avec une hémorragie digestive, 63,2% en lien avec la progression tumorale la progression tumorale, et 12% en lien avec des infections et 16% de décès de cause inconnue.

Au diagnostic de la thrombose porte, la survie globale des patients (figure 2) était de 6,1 mois, et ne différait pas de manière significative selon la présence ou non d'une complication hémorragique (8 mois vs 4,7 mois) (figure 3).

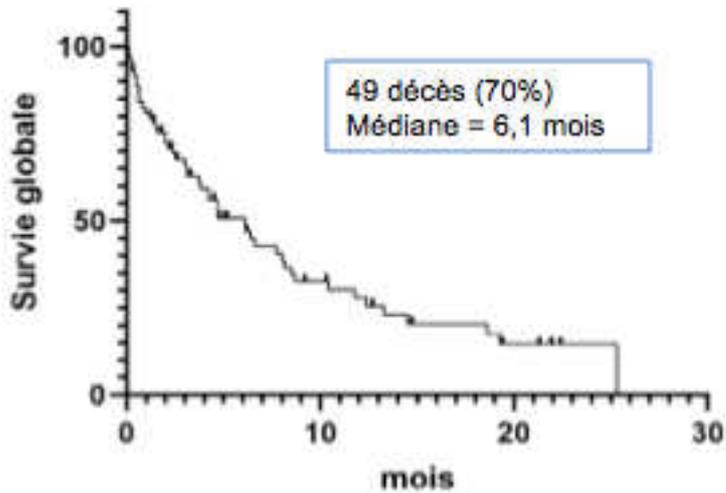


Figure 2 : Courbe de survie au diagnostic de TP

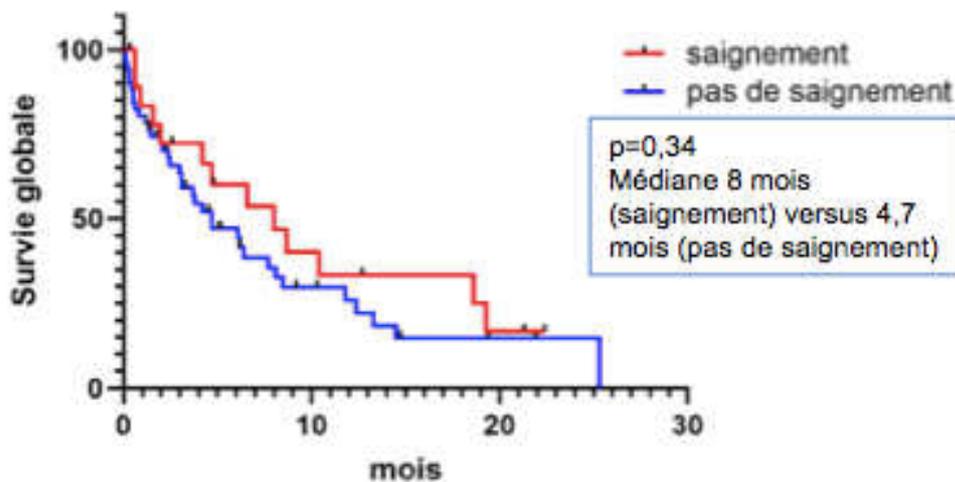


Figure 3 : Comparaison des survies au diagnostic de TP en présence d'un saignement ou non

Les facteurs associés de manière significative (tableau 5) en analyse univariée, à la SG TP, sont le stade métastatique au diagnostic et l'absence de signe scannographiques d'hypertension portale. En analyse multivariée, on retrouve les mêmes données avec pour le stade métastatique un hazard ratio (HR) à 2,44 ($p = 0,014$; IC [1,22 – 5,15]) et pour la présence de signe d'hypertension portale au scanner, un HR à 0,54 ($p = 0,048$; IC [0,28 – 0,99]).

Caractéristiques	Analyse univariée p value	Analyse Multivariée p value ; HR [IC95%]
Sexe	0,38	
Age	0,48	
Saignement digestif	0,33	
Stade au diagnostic de TP M1 vs M0	0,02	0,014 ; HR 2,44 [1,22 – 5,15]
Chimiothérapie avant diagnostic TP	0,67	
Délai d'apparition TP	0,47	
Traitement anticoagulant	0,15	
Présence de signe radiologique d'HTP	0,01	0,048 ; HR 0,54 [0,28 – 0,99]
Localisation TP (tronc vs branche)	0,68	

Tableau 5 : Analyse uni et multivariée des facteurs influençant la survie au diagnostic de thrombose porte

TP : thrombose porte ; HTP : hypertension portale

IV. Discussion

Dans cette cohorte rétrospective de 70 patients porteurs d'une thrombose du tronc porte ou d'une de ses branches compliquant l'évolution d'un adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique, le taux d'hémorragies digestives majeures était de 27%, sans impact de la survenue d'un saignement sur la survie globale. Les facteurs étudiés (notamment la présence d'un traitement par anticoagulation curative, la présence de signes d'hypertension portale, la localisation de la thrombose, sa nature ou son délai d'apparition) n'ont pas montré d'impact significatif sur la survenue d'une hémorragie digestive. La SG TP médiane était de 6,1 mois, avec une amélioration significative de la survie chez les patients présentant des signes d'hypertension portale au scanner et une diminution de la survie chez ceux présentant une maladie métastatique.

La survie globale médiane de ces patients au diagnostic du cancer était de 13,4 mois.

Le taux d'hémorragie décrit dans cette étude, 27%, était supérieur à celui prévu en préemptif, 10 à 20%, basé sur les données de l'étude de *Regnault et al.* Cela peut s'expliquer en partie par l'existence d'un biais de recrutement avec des modes de recrutement différents selon les centres. Dans les centres où nous avons utilisé l'outil de codage des actes CCAM (Lyon, Grenoble et Besançon), le recrutement des patients a pu ne sélectionner que les patients ayant présenté une complication de cette thrombose, avec respectivement des taux d'hémorragies de 53%, 20% et 40% contre 17% sur le CHU de Poitiers dont le recueil des patients étaient plus exhaustif.

Deuxièmement, les événements hémorragiques décrits dans cette étude, sont rarement des événements hémorragiques graves avec un taux de transfusion de seulement 57% et dont la plupart survenait en cours d'hospitalisation, pouvant être responsable d'une surestimation du nombre de réels événements hémorragiques majeurs.

Enfin, le manque de puissance de cette étude en raison du faible effectif et du mode de recueil rétrospectif, peut être responsable d'une surévaluation du taux de saignements.

On peut noter l'absence de majoration du risque d'hémorragie digestive en cas de signes radiologiques d'hypertension portale, possiblement en lien avec une estimation médiocre de ces signes à l'imagerie car peu décrits par les radiologues et d'autre part par une faible corrélation entre les signes radiologiques et leur traduction clinique. On ne pourrait donc pas considérer la présence de signe d'hypertension portale comme un argument en faveur de la prise en charge médicale de ces thromboses.

De plus dans les signes radiologiques d'hypertension portale, ont été comptabilisés la présence d'une ascite radiologique qui était présente dans 30% des cas, mais cette donnée est probablement surévaluée du fait de la présence fréquente de métastases péritonéales responsable d'ascite.

De même, dans cette étude, ont été considérées comme tumorales les thromboses correspondants à des engainements de la veine porte directement par la tumeur, en l'absence de critères diagnostics de thrombose tumorale. L'évaluation de ce critère n'étant pas fiable, il est difficile d'en tirer des conclusions bien que les analyses suggèrent l'absence de majoration du risque de saignement par la nature de la thrombose.

Malgré le manque de puissance de cette étude, on ne retrouve pas de majoration du risque de saignement ou de modification de la survie chez les patients traités par anticoagulation, suggérant un bénéfice discutable d'un traitement par anticoagulation curative.

La survie au diagnostic de TP semble correspondre aux survies décrites dans les études précédentes, témoignant d'une validité externe correcte de cette étude. A noter également que la survie globale au diagnostic du cancer est cohérente voire un peu supérieure à celle décrite dans les essais de phase 3 en première ligne métastatique, de l'ordre des 12 mois de survie globale. On peut penser que les patients métastatiques au diagnostic de thrombose porte ont une survie globale effondrée en comparaison avec les patients métastatiques sans complication thrombotique, comme le suggèrent des études préexistantes.^{(27) (30)}

La survenue d'une TP semble respecter 2 pics d'incidence, un précoce (< 3 mois) dominé par la présence de la thrombose au diagnostic du cancer et un plus tardif (> 12 mois), sans impact significatif sur la survenue d'un événement hémorragique ou sur la survie au diagnostic de la thrombose. On peut cependant supposer qu'au vu de la survie au diagnostic de TP, la survie globale des patients présentant une TP au diagnostic du cancer est moindre par rapport à ceux présentant une TP tardive.

Bien qu'il n'existe pas de différence significative en terme de survie entre les patients ayant présenté un événement hémorragique et ceux qui n'en n'ont pas présenté, la différence numérique de survie (8 vs 4,7 mois) suggère une possible meilleure prise en charge des patients ayant présenté une hémorragie. On peut également supposer que les patients ayant une meilleure survie donc une maladie potentiellement moins agressive, auront plus le temps de développer des complications en lien avec l'hypertension portale, ici des hémorragies.

Un autre point qui semble important à relever de cette étude, est la prise en charge globale des thromboses portes associées au cancer du pancréas. Chez ces patients le taux de dépistage des varices oesophagiennes et de leur prise en charge étaient très faibles, seulement 5% de fibroscopie réalisée dont une seule retrouvant des varices non prises en charge en endoscopie. Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement en prévention primaire et secondaire par bêtabloquants, suggérant une prise en charge dégradée en comparaison des autres patients présentant une thrombose porte. Ceci s'explique aisément par le contexte de ces patients, de maladie au pronostic très sombre, en cours de chimiothérapie et est conforter par les résultats de notre étude, notamment de l'absence de différence de survie en cas de saignement.

Cependant, on peut se demander si ces thromboses portes associées au cancer du pancréas ont une histoire naturelle comparable à celles décrites dans la cirrhose et dans le CHC et de la nécessité d'une prise en charge spécifique dans ce contexte ? En effet, si la survenue d'une hémorragie digestive ne semble pas impacter la survie globale, l'existence de la thrombose porte a un impact pronostic fort. Des études ultérieures pourraient étudier l'impact de l'anticoagulation curative sur la recanalisation des thromboses portes avec des études de survie avec comme objectif de déterminer si la recanalisation des thromboses portes améliore la survie ou non.

Concernant les limites de cette étude, comme vu précédemment, la limite principale est le manque de puissance. En effet, le mode de recueil rétrospectif, les disparités dans les modalités de recrutement des sujets selon les centres et le faible nombre de sujets en comparaison du nombre de sujets nécessaires rendent cette étude inapte à répondre formellement à la question posée.

En conclusion, les évènements hémorragiques digestifs ne semblent pas avoir d'impact sur la survie des patients suivis pour un adénocarcinome du pancréas compliqué d'une TP. De plus, aucun facteur de risque de saignement n'a été retrouvé. Des études prospectives et de plus fortes puissance sont nécessaires pour répondre aux problématiques actuelles afin d'améliorer la prise en charge globale des patients avec un adénocarcinome du pancréas.

Références :

1. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 11 sept 2014;371(11):1039-49.
2. FMC-HGE [Internet]. [cité 12 nov 2022]. Facteurs de risque de l'adénocarcinome du pancréas : prévention et dépistage. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/facteurs-de-risque-de-ladenocarcinome-du-pancreas-prevention-et-depistage/>
3. Cancers du pancréas : les points clés - Cancer du pancréas [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Les-points-clés>
4. Cancer Tomorrow [Internet]. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
5. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis*. déc 2018;50(12):1257-71.
6. Pothuraju R, Rachagani S, Junker WM, Chaudhary S, Saraswathi V, Kaur S, et al. Pancreatic cancer associated with obesity and diabetes: an alternative approach for its targeting. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 19 déc 2018;37(1):319.
7. Luo J. KRAS mutation in pancreatic cancer. *Semin Oncol*. févr 2021;48(1):10-8.
8. Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, Gingras MC, Muthuswamy LB, Johns AL, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature*. 15 nov 2012;491(7424):399-405.
9. www.elsevier.com [Internet]. [cité 19 juill 2024]. Cancer du pancréas. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/cancer-du-pancreas>
10. Les registres des cancers - Les données sur les cancers [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Les-registres-des-cancers>
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. janv 2017;67(1):7-30.
12. Lau SC, Cheung WY. Evolving treatment landscape for early and advanced pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 15 juill 2017;9(7):281-92.
13. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 20 déc 2018;379(25):2395-406.
14. Roeder F, Timke C, Saleh-Ebrahimi L, Schneider L, Hackert T, Hartwig W, et al. Clinical phase I/II trial to investigate neoadjuvant intensity-modulated short term radiation therapy (5 × 5 Gy) and intraoperative radiation therapy (15 Gy) in patients with primarily resectable pancreatic cancer - NEOPANC. *BMC Cancer*. 23 mars 2012;12:112.
15. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. janv 2018;18(1):2-11.
16. Gyawali B, Booth CM. Treatment of metastatic pancreatic cancer: 25 years of innovation with little progress for patients. *Lancet Oncol*. févr 2024;25(2):167-70.
17. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. févr 2015;107(2):dju413.
18. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 12 mai 2011;364(19):1817-25.
19. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol*. 1 avr 2020;21(4):508-18.
20. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. nov 2016;1(3):226-37.
21. Cours [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/7_2.html#71
22. Bick RL. Cancer-Associated Thrombosis. *N Engl J Med*. 10 juill 2003;349(2):109-11.

23. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 8 avr 2021;137(14):1959-69.
24. Hypercoagulabilité au cours des cancers [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/hypercoagulabilite-au-cours-des-cancers>
25. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol*. nov 2004;5(11):655-63.
26. Crosbie C, Shah MA, Kelsen DP, Denton B, Gardos S, O'Reilly EM. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer*. 15 juin 2012;118(12):3053-61.
27. Mier-Hicks A, Raj M, Do RK, Yu KH, Lowery MA, Varghese A, et al. Incidence, Management, and Implications of Visceral Thrombosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. juin 2018;17(2):121-8.
28. Rollin J, Gruel Y. Rôles du facteur tissulaire dans le cancer. *Hématologie*. 1 janv 2012;18(1):37-46.
29. Campello E, Bosch F, Simion C, Spiezia L, Simioni P. Mechanisms of thrombosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. mars 2022;35(1):101346.
30. Frere C, Bournet B, Gourgou S, Fraisse J, Canivet C, Connors JM, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Newly Diagnosed Pancreatic Cancer and Factors Associated With Outcomes. *Gastroenterology*. 1 avr 2020;158(5):1346-1358.e4.
31. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2015;33(18):2028-34.
32. Bocatonda A, Gentilini S, Zanata E, Simion C, Serra C, Simioni P, et al. Portal Vein Thrombosis: State-of-the-Art Review. *J Clin Med*. 6 mars 2024;13(5):1517.
33. FMC-HGE [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Thrombose portale chez l'adulte : quel bilan, quelle prise en charge ? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/thrombose-portale-quel-bilan-quelle-prise-en-charge/>
34. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. janv 2016;64(1):179-202.
35. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. août 2017;153(2):480-487.e1.
36. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. mai 2004;40(5):736-41.
37. Turnes J, Garcia-Pagán JC, González M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. déc 2008;6(12):1412-7.
38. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatol Baltim Md*. janv 2010;51(1):210-8.
39. Sandrasegaran K, Tahir B, Nutakki K, Akisik FM, Bodanapally U, Tann M, et al. Usefulness of conventional MRI sequences and diffusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombus in cirrhotic patients. *AJR Am J Roentgenol*. déc 2013;201(6):1211-9.
40. Regnault H, Emambux S, Lecomte T, Doat S, Dhooge M, Besson M, et al. Clinical outcome of portal vein thrombosis in patients with digestive cancers: A large AGEO multicenter study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mars 2018;50(3):285-90.
41. Sugawara Y, Konishi T, Hiraishi M, Ishizaki Y, Makuuchi M. Portal tumor thrombi due to gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(10):1000-5.
42. Araki T, Suda K, Sekikawa T, Ishii Y, Hihara T, Kachi K. Portal venous tumor thrombosis associated with gastric adenocarcinoma. *Radiology*. mars 1990;174(3 Pt 1):811-4.
43. Landoulsi C, Ezzine A, Khrouf B, Ouachem M, Nouira M, Mensi S, et al. La TEP/TDM au 18F-FDG et thrombose veineuse : orientation étiologique. *Médecine Nucl*. 1 mars 2023;47(2):62.
44. Kreuziger LB, Ageno W, Lee A. Management of Incidental Splanchnic Vein Thrombosis in Cancer Patients. *Hematology*. 5 déc 2014;2014(1):318-20.
45. FMC-HGE [Internet]. 2013 [cité 9 sept 2024]. [Atelier] Endoscopie et hypertension portale. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013->

paris/endoscopie-et-hypertension-portale/

46. FMC-HGE [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Prise en charge de la rupture de varices œsophagiennes. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/prise-en-charge-des-varices-oeso-gastriques/>

47. Valeriani E, Di Nisio M, Riva N, Caiano LM, Porreca E, Bang SM, et al. Clinical history of cancer-associated splanchnic vein thrombosis. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2021;19(4):983-91.

Résumé de l'article

Introduction :

L'adénocarcinome du pancréas est le cancer le plus pourvoyeur de thrombose et notamment de thrombose portale (TP), dont la prise en charge ne fait pas l'objet de recommandations, à l'heure actuelle. Par analogie avec la prise en charge des autres causes de thrombose porte, l'usage est d'anticoaguler ces patients, mais cela pose la question d'un risque hémorragique potentiellement grave chez ces patients fragilisés par la maladie et ses thérapeutiques. Nous avons donc conduit une étude rétrospective visant à étudier le taux d'hémorragie chez ces patients.

Matériel et méthode :

Nous avons inclus les patients porteurs d'un adénocarcinome du pancréas métastatique ou localement avancé, compliqué d'une TP ou d'une de ses branches, traitée par anticoagulation ou non. Les données ont été recueillies de manière rétrospective. Le critère de jugement principal était le taux d'hémorragies majeures digestives ou non. Les facteurs associés à la survenue d'hémorragie ont été recherchés. Nous avons également conduit une analyse de survie.

Résultats :

70 patients ont été inclus dans 5 centres en France. Le taux d'hémorragie observé était de 27%, sans impact sur la survie globale. Les facteurs étudiés (notamment la présence d'un traitement par anticoagulation curative, la présence de signes d'hypertension portale, la localisation de la thrombose, sa nature ou son délai d'apparition) n'ont pas montré d'impact significatif sur la survenue d'une hémorragie digestive. La survie globale médiane de ces patients au diagnostic du cancer était de 13,4 mois. La survie globale médiane après diagnostic de TP était de 6,1 mois, avec une amélioration significative de la survie chez les patients présentant des signes d'hypertension portale au scanner, hazard ratio (HR) à 0,54 ($p = 0,048$; IC [0,28 – 0,99]) et une diminution de la survie chez ceux présentant une maladie métastatique, HR à 2,44 ($p = 0,014$; IC [1,22 – 5,15]).

Discussion :

La survenue d'un événement hémorragique ne semblait pas avoir d'impact sur la survie dans cette cohorte. Cependant les limites et le manque de puissance de cette étude, ne permettent pas de conclure de manière formelle et des études prospectives de plus forte puissance sont nécessaires.

Mots clés :

Adénocarcinome pancréas, thrombose portale, hémorragie digestive, hypertension portale



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

