

Tumeurs  
intracanalaires  
papillaires et  
mucineuses du  
pancréas

Ph. RUSZNIEWSKI

(Clichy)

Tirés à part : Philippe Ruszniewski - Fédération

d'Hépatogastroentérologie, Service de Gastroentérologie,

Hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général Leclerc, 92118

Clichy Cedex.

N.B. Cet article est adapté de : « Tumeur intracanalair

papillaire mucineuse » (Bernades P, Belghiti J), Pathologie

du pancréas exocrine, Doin, 2001.

## Introduction

Les tumeurs intra-canales papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP) sont des tumeurs rares caractérisées par une prolifération de l'épithélium canalaire qui sécrète des quantités plus ou moins abondantes de mucus causant une dilatation des canaux pancréatiques. D'abord décrite dans la littérature de langue japonaise dans les années 80 puis en 1986, en langue anglaise par des auteurs japonais [1], cette affection a ensuite reçu de nombreux noms, ce qui a ajouté à la confusion sur sa description et ne facilite pas l'analyse des données publiées. L'expression la plus utilisée en langue française était celle d'ectasie canalaire mucineuse du pancréas, avant qu'une classification internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé [2] ne propose «Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas» dont la traduction et le sigle français (TIPMP) doivent être dorénavant utilisés.

Depuis 1986, de nombreuses publications ont été consacrées à cette affection permettant d'affirmer que, initialement bénigne, elle a un potentiel malin certain [1, 3-21]. Il est en effet aujourd'hui admis que les TIPMP, à l'image de la séquence adénome-cancer observée pour les cancers du côlon, constituent un continuum lésionnel où les lésions épithéliales évoluent de la simple hyperplasie épithéliale papillaire à la dysplasie de bas grade puis de haut grade, ou carcinome in situ, avant d'aboutir enfin au carcinome invasif. Les arguments en faveur de cette filiation sont constitués par les quelques observations de patients porteurs de lésions peu évoluées, incomplètement réséquées ayant progressé secondairement vers un degré de dysplasie plus sévère et par la coexistence fréquemment relevée, sur les pièces de résection pancréatique, de lésions épithéliales de degrés variés. De plus, l'analyse génétique (mutations séquentielles du gène K-ras ou de la p53) apporte également des éléments en faveur de cette carcinogenèse progressive, bien que l'utilité clinique de ces analyses pour fixer le risque carcinologique d'un patient donné ne soit pas encore démontrée. La durée de l'évolution vers la malignité de lésions canalaire initialement bénignes reste imprécise et semble variable d'un cas à l'autre, mais des cas d'évolution très prolongée (plus de 15 ans) ont été rapportés. La fréquence respective des différentes formes histologiques rencontrées, classées en fonction du degré de dysplasie épithéliale le plus sévère observé par patient, varie selon les séries chirurgicales (tableau I). Les séries récentes [18] se caractérisent par une plus grande proportion de formes bénignes, probablement en raison de l'amélioration de la sensibilité des examens d'imagerie et de la meilleure connaissance de cette affection. Certaines particularités histologiques des TIPMP doivent être prises en compte dans l'évaluation de l'extension tumorale. La prolifération épithéliale peut intéresser le canal pancréatique principal, les canaux secondaires ou les deux. Près de deux tiers des TIPMP se situent au niveau céphalique, notamment dans le crochet du pancréas où une atteinte isolée des canaux secondaires est fréquemment observée [10]. Les dilatations canalaire peuvent s'étendre au-delà des sites de prolifération épithéliale par l'effet obstructif du mucus sécrété. A l'inverse, des lésions épithéliales peuvent se situer dans des zones canalaire non dilatées. Enfin, les atteintes discontinues du canal de Wirsung (définies par des zones d'épithélium canalaire strictement normal séparant des zones dysplasiques quel qu'en soit le degré) semblent exceptionnelles. Ces données expliquent les limites du bilan d'extension préopératoire par les examens morphologiques et justifient l'usage systématique de l'examen extemporané de la tranche de section pancréatique pour s'assurer du caractère complet de l'exérèse des lésions après une pancréatectomie partielle. Enfin, le parenchyme pancréatique péricanalaire non tumoral peut être le siège de lésions de pancréatite aiguë et, plus fréquemment encore, de lésions de pancréatite chronique, toutes deux probablement favorisées par le caractère partiellement obstructif du mucus sécrété.

## Caractéristiques cliniques

### Age de survenue et sex ratio

L'âge moyen de survenue est de 65,5 ans, aussi bien chez l'homme que chez la femme. La très grande majorité des cas survient entre 50 et 80 ans. Dans une série, l'âge moyen de découverte des lésions bénignes était plus précoce que celui des formes malignes [4], ce qui est un argument supplémentaire évoquant une filiation forme bénigne – forme maligne.

Le ratio hommes/femmes est de 2,2/1 dans la littérature [10], très proche de 1 dans notre expérience [4].

### Signes cliniques révélateurs

Des poussées de pancréatite aiguë sont le signe clinique le plus fréquent; cependant, leur prévalence est très différente d'une série à l'autre (tableau II). Elles sont vraisemblablement dues à une obstruction canalaire par le mucus, et sont rarement sévères. Des douleurs abdominales sont également fréquentes mais elles ne sont généralement pas typiques de douleurs pancréatiques, ce qui est curieux dans une affection caractérisée par une obstruction canalaire chronique par le mucus. Sur ce point, les TIPMP diffèrent notablement de la pancréatite chronique, en particulier alcoolique. Aucune douleur abdominale n'est présente dans environ 40% des cas [4, 10].

D'autres signes cliniques habituels au cours de toute affection pancréatique peuvent se voir: ictère par compression de la voie biliaire principale (presque uniquement dans les formes malignes), diarrhée avec stéatorrhée, diabète, exceptionnellement wirsungorragie [22].

Le délai moyen entre la survenue des premiers symptômes et la date du diagnostic peut être long (près de 4 ans dans la série de Cellier *et al.* [6], même en cas de pancréatite aiguë récidivante [3]). Ce délai diminue avec la meilleure connaissance de la maladie et l'utilisation des techniques modernes d'imagerie du pancréas. Par exemple, dans la série de la Mayo Clinic [23], le diagnostic a été fait rétrospectivement sur la pièce opératoire pour les malades vus avant 1991, alors qu'il a été suspecté ou affirmé en préopératoire chez tous les malades vus après cette date.

## Diagnostic des TIPMP

Les performances respectives de la tomodensitométrie (TDM), de la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et de l'échoendoscopie (EE) ont été étudiées dans plusieurs séries récentes [3, 4, 6, 20].

Dans une étude portant sur 30 malades, le diagnostic de TIPMP a été suspecté par la TDM, la CPRE et l'EE dans 55, 92 et 78% des cas respectivement [4]. L'association des 3 examens faits chez 24 malades a permis de suspecter le diagnostic dans 100% des cas. Dans d'autres études [3, 6], la CPRE a été anormale chez tous les malades. Dans une autre étude, l'échoendoscopie a permis un diagnostic correct chez 92% des 66 malades ayant des lésions kystiques pancréatiques dont 28 avaient une TIPMP [20]. Ces trois explorations doivent être réalisées chez tout malade suspect d'avoir une TIPMP, car elles permettent de répondre aux trois questions essentielles posées par les TIPMP: quel est le degré de certitude du diagnostic? Quelle est la localisation et l'extension des lésions? S'agit-il d'une forme bénigne ou d'une forme maligne? Il faut cependant remarquer qu'à ce jour, aucune étude prospective n'est disponible sur l'intérêt respectif des trois méthodes d'exploration dans la réponse aux questions posées, et que la wirsungo-IRM pourrait très rapidement se substituer à la CPRE en raison de son caractère non invasif (cf infra).

## Données de l'imagerie

### Anomalies de la TDM

Les anomalies habituellement décrites [4] sont:

- une dilatation globale ou segmentaire du canal pancréatique principal;
- une dilatation kystique d'un ou de plusieurs canaux secondaires;
- une atrophie du parenchyme pancréatique souvent observée en amont des lésions;
- des signes en faveur de la malignité comme un syndrome de masse, une composante solide au niveau des kystes, la présence d'adénopathies, un envahissement vasculaire local et évidemment, des métastases.

### Anomalies de l'échoendoscopie

Ce sont les mêmes que celles de la tomodensitométrie (en dehors des métastases à distance), mais l'échoendoscopie est plus précise que la TDM pour la présence de matériel hypoéchogène dans le canal pancréatique principal, la mise en évidence de lésions solides de petite taille, de la communication des dilatations kystiques des canaux secondaires avec le canal pancréatique principal, l'épaississement localisé des parois du canal principal ou des canaux secondaires (nodules muraux) [4, 6, 20]. En outre, dans une étude portant sur les résultats de l'échoendoscopie chez 28 malades ayant une TIPMP et 38 malades ayant d'autres lésions kystiques du pancréas, un seul malade ayant une TIPMP intéressant les canaux secondaires a eu un diagnostic inexact de kyste simple [20].

## Imagerie canalaire

En duodénoscopie, une béance de l'ampoule de Vater est présente dans 38 [4] à 55% [24] des cas, avec écoulement de mucus, dans des séries comportant un nombre suffisant de malades. Il s'agit d'un signe tout à fait caractéristique de la maladie. Il est raisonnable de penser qu'il se voit surtout dans les formes atteignant le canal principal de la tête du pancréas [3, 4, 8, 12].

La CPRE est toujours pathologique. Dans 80 à 90% des cas, il existe une dilatation globale ou segmentaire du canal principal et, dans 42 à 60% des cas, une dilatation kystique des canaux secondaires [3, 4]. Des amas de mucus sont fréquemment observés dans le canal principal. Une sténose canalaire est également possible: dans notre expérience, elle est souvent le témoin d'une dégénérescence maligne au niveau de la sténose. La wirsungo-IRM est actuellement en cours d'évaluation [25-27]. Les premiers résultats montrent que cette technique, totalement non invasive, permet d'évaluer la nature et l'extension des lésions de TIPMP avec une bonne précision diagnostique. Elle peut visualiser des dilatations canalaires non vues en CPRE, soit en raison d'une pression d'injection insuffisante (queue du pancréas), soit parce que du mucus obstrue la communication avec le canal principal. Elle pourrait remplacer la CPRE dans cette indication, comme dans d'autres à visée diagnostique [28].

## Localisation et extension des lésions

Dans environ 70% des cas, les lésions sont localisées dans la tête ou la tête et le corps du pancréas et dans moins de 10% des cas, elles intéressent tout le pancréas [10]. Dans plusieurs séries, les lésions sont classées en fonction de leur localisation canalaire: canal principal seul, canaux secondaires seuls ou les deux [4, 10, 20]. Dans la revue générale de Kimura *et al.* [10], 46,5% des lésions étaient localisées sur le canal principal seul, 39,1% sur les canaux secondaires et 14,4% sur les deux. Cette répartition peut être différente avec le temps et l'expérience des équipes car la pratique plus large de l'échoendoscopie permet un diagnostic plus facile des formes localisées uniquement sur les canaux secondaires: ainsi, dans notre expérience, sur les 26 malades opérés avant fin 1995, seuls 3 avaient une atteinte isolée des canaux secondaires [4], alors que sur les 17 derniers malades opérés entre début 1996 et août 1998, 10 avaient une atteinte isolée des canaux secondaires, soit près de 60% [29].

L'extension des lésions pose un problème difficile et cependant crucial car son évaluation joue un rôle important dans la prévision de l'étendue de l'exérèse chirurgicale. Deux études ont évalué l'intérêt de la TDM, de l'échoendoscopie et de la CPRE sur ce point [4, 6]. Dans la première étude [4], l'étendue des lésions a été correctement évaluée dans 72, 76 et 78% des cas et, dans la seconde [6], dans 67, 62 et 57% des cas. Dans les 2 études, l'échoendoscopie a sous-évalué l'étendue des lésions dans environ 25% des cas et la CPRE dans 11 à 14%. La confrontation du résultat de ces trois examens permet de conclure que les lésions de l'épithélium sont observées dans les zones de dilatation canalaire segmentaire, et au voisinage des nodules muraux de la paroi des canaux [4]. En cas de dilatation globale du canal principal, les lésions sont situées dans la tête du pancréas et en cas de disparité de calibre du canal, dans la partie dilatée située en amont de la disparité. Cependant, c'est dans les cas de dilatation globale du canal principal que l'extension des lésions est le plus difficile à juger: il est possible que la pancréatoscopie soit alors utile, bien que l'expérience actuelle de cette technique soit décevante quand du mucus est présent en grande quantité.

## Malignité des lésions

Dans la revue générale de Kimura *et al.* [10], sur 222 pièces de résection colligées, les lésions étaient bénignes dans 58 cas, intermédiaires dans 4 cas et malignes dans 160 cas (dont 67 *in situ*). Cette prévalence élevée de lésions malignes (72%) ne se retrouve pas dans toutes les séries comme le montre le tableau I. Notre expérience actuelle sur 43 malades opérés montre des lésions malignes dans 44% des cas avec un carcinome invasif dans 24% (tableau I). Il est intéressant de noter que les formes malignes sont moins fréquentes dans les atteintes isolées des canaux secondaires aussi bien dans notre expérience que dans plusieurs séries publiées [10, 20, 21]: si ce fait était confirmé, il pourrait avoir une grande importance pratique sur le plan du traitement.

Le diagnostic préopératoire du caractère bénin ou malin des lésions repose sur la confrontation des données de la TDM, de l'échoendoscopie et de la CPRE: l'efficacité de ces examens a été respectivement de 72, 94, et 83% dans une étude [4] et de 76, 79 et 76% dans une autre étude [6]. Dans une étude comparant les résultats de l'échoendoscopie et de la CPRE chez 28 malades, l'échoendoscopie a permis une meilleure prédiction de la malignité [20]. Certains signes échoendoscopiques évoquaient la malignité: l'atteinte du canal principal, les lésions volumineuses (> 30 mm) des canaux secondaires, une dilatation marquée du canal principal (> 10 mm) et la présence de nodules muraux [21]. Dans notre expérience, la sténose de la voie biliaire principale est également un signe très en faveur de la malignité. Il en va également de même pour la sténose du canal pancréatique principal. D'une manière générale, le diagnostic de carcinome invasif posé par la TDM et l'échoendoscopie est en général facile à poser, alors que celui de carcinome *in situ* est pratiquement impossible à faire sur les seules données de l'imagerie [30]. Toutes ces constatations demandent à être validées par une étude prospective.

Le diagnostic de malignité peut aussi s'appuyer sur d'autres explorations dont l'intérêt n'est actuellement pas validé du fait soit de résultats discordants soit de l'absence de données publiées. Il s'agit:

- des ponctions guidées des nodules muraux ou des masses solides faites sous échoendoscopie;
- de l'analyse cytologique du suc pancréatique qui a donné des résultats excellents dans une étude [31], décevants dans une autre [3] et médiocres dans une troisième [21];
- du dosage des marqueurs tumoraux dans le suc pancréatique;
- de la pancréatoscopie dont l'intérêt potentiel semble évident bien que la présence de mucus dans le canal pancréatique principal soit un facteur limitant important. Ainsi, Hara *et al.* [32] ont montré chez 60 malades opérés pour TIPMP que la pancréatoscopie préopératoire, éventuellement couplée à l'échographie endocanalaire peropératoire, permettait une meilleure classification des lésions et distinguait les TIPMP bénignes et malignes avec une précision diagnostique de 75%, sans différencier toutefois dysplasie de haut grade et carcinome invasif. Le dosage des marqueurs tumoraux sériques n'a aucun intérêt dans le diagnostic des formes malignes, au moins débutantes [10].

## Traitement

Le caractère précancéreux des lésions de TIPMP et les bons résultats publiés après résection justifient, pour la très grande majorité des auteurs, leur exérèse complète, qui est d'autant plus urgente que l'existence d'une dysplasie évoluée paraît probable au vu du bilan préopératoire. Mais le risque carcinologique souvent difficile à fixer individuellement doit être mis en balance avec le risque opératoire de cette résection et ses conséquences fonctionnelles.

Les équipes spécialisées rapportent actuellement une mortalité des résections pancréatiques comprise entre 0 et 5% [18], ce qui paraît autoriser une attitude résolument chirurgicale face à ces lésions. Mais la morbidité de ces résections, réalisées sur un parenchyme pancréatique inconstamment fibreux, reste encore importante. Elle affectait ainsi 46% des patients opérés à l'hôpital Beaujon avec, au premier rang des complications, la fistule pancréatique (14%), toujours traitée dans notre expérience sans seconde intervention chirurgicale et par un drainage percutané radiologique dans un 1/3 des cas.

Pour éviter les séquelles fonctionnelles invalidantes de la pancréatectomie totale (diabète insulino-prive très difficile à équilibrer), une résection pancréatique limitée est généralement proposée, dont le type est guidé *a priori* par les données du bilan morphologique préopératoire. Compte tenu de la fiabilité relative de ce dernier, le recours à l'examen extemporané de la tranche de section pancréatique est indispensable [14, 33], et ce d'autant qu'il apparaît très fiable dans notre série aussi bien pour préciser l'existence de lésions de TIPMP que pour en définir le degré de dysplasie. L'échographie pancréatique peropératoire et l'endoscopie du canal de Wirsung par la tranche de section [14, 32] pourraient compléter utilement le bilan d'extension peropératoire. Pour effectuer une exérèse complète de l'épithélium dysplasique, des recoups pancréatiques successives sont parfois nécessaires, avec examens extemporanés itératifs, et peuvent rendre ces interventions longues et fastidieuses. Si les duodéno-pancréatectomies céphaliques sont les résections les plus fréquemment réalisées compte tenu du siège céphalique préférentiel des TIPMP, tous les types de résections pancréatiques peuvent être indiqués pour traiter ces lésions en préservant le plus largement possible le parenchyme non dysplasique: isthmectomie et pancréatectomie centrale large, résection corporéale ou caudale plus ou moins étendue avec ou sans anastomose sur le pancréas gauche restant (en fonction de son volume et de son degré d'atrophie). L'existence d'une tranche de section, obtenue après une résection pancréatique déjà étendue, porteuse de lésions en dysplasie de bas grade constitue une difficulté parfois rencontrée. La pancréatectomie totale, théoriquement alors indiquée, doit sans doute être discutée en fonction de l'âge, du terrain et du degré de dysplasie présent sur les lésions du pancréas réséqué. En revanche, une dysplasie de haut grade ou un carcinome invasif sur la tranche de section nous semblent justifier d'emblée la pancréatectomie totale si elle seule permet une exérèse complète des lésions épithéliales. L'état exact de la tranche de section pancréatique est rarement étudié secondairement dans les séries publiées de TIPMP réséquées mais, à l'hôpital Beaujon, seuls 61% des patients avaient une tranche pancréatique parfaitement saine au terme de l'exérèse partielle, chiffre qui était de 53% dans une série franco-belge multicentrique récente [6, 8]. Le pronostic des formes invasives relativement favorable mentionné par plusieurs travaux et la fréquence des métastases ganglionnaires péripancréatiques (50% dans la série de l'hôpital Beaujon) ont pu, pour certaines équipes [10,18], justifier des curages ganglionnaires larges ou des résections étendues en cas d'atteinte d'organes de voisinage ou de l'axe veineux splénomésaraïque.

## Pronostic

Il n'a pas été rapporté, à notre connaissance, de récurrence de lésions dysplasiques non carcinomateuses dont l'exérèse avait été complète (définie par une section pancréatique portant sur des canaux recouverts d'épithélium normal et sans suspicion morphologique ou endoscopique de lésions dans le pancréas restant) [10,15], et ceci a été récemment confirmé par une étude multicentrique franco-belge [6]. En revanche, la persistance de lésions épithéliales dysplasiques bénignes sur la tranche de section doit inciter à surveiller attentivement les patients ainsi atteints (au mieux par les échoendoscopies répétées) car des récurrences, le plus souvent asymptomatiques, ont été décrites [6].

La survie sans récurrence des TIPMP avec lésions de dysplasie de haut grade est comprise, après résection complète, entre 85 et 100% selon les séries [6, 10, 34]. Mais l'absence de précision quant à l'état de la tranche de section dans de nombreux travaux et la possibilité de micro-invasions non détectées par un examen anatomopathologique standard peuvent expliquer les quelques cas de récurrence rapportés. Nous n'en avons observé aucune en cas d'exérèse complète des lésions dysplasiques (tranche pancréatique saine). Ces bons résultats incitent à obtenir impérativement, en fin d'intervention, une exérèse complète des lésions dysplasiques en cas de dysplasie de haut grade sur la pièce de pancréatectomie, au prix, si nécessaire, d'une pancréatectomie totale immédiate ou différée.

Le pronostic des formes carcinomateuses invasives des TIPMP est fréquemment considéré comme favorable et donc très nettement différent de celui de la forme commune du cancer du pancréas [10, 14, 17, 35]. Ainsi, Kimura *et al.* [10] rapportent une survie de 74% à 5 ans pour les formes infiltrant uniquement le parenchyme pancréatique. Nous avons très récemment étudié le pronostic chez 73 malades atteints de TIPMP, opérés dans 4 centres français [34]. Cinquante et un malades avaient un carcinome invasif, dont 17 s'accompagnaient de métastases ganglionnaires. La survie médiane était de 47 mois, et les taux actuariels de survie à 5 ans étaient de 88% en cas de dysplasie de haut grade, et de 36% en cas de carcinome invasif. En analyse multivariée, seul l'envahissement ganglionnaire avait une valeur pronostique. Après appariement (âge, stade TNM) des patients porteurs d'une TIPMP invasive avec des patients atteints d'adénocarcinome «habituel», il apparaissait que le taux de survie à 5 ans était plus élevé dans le groupe TIPMP (36 vs 21%), mais cette différence n'existait plus dans le sous-groupe des stades II ou III (atteinte des organes de voisinage ou des ganglions). L'analyse de la tranche de section, du site de récurrence (rarement pancréatique) et la récurrence constante en cas de pancréatectomie totale secondaire n'apportent pas d'arguments en faveur d'une pancréatectomie totale systématique en cas de carcinome invasif, et ce d'autant que le diabète insulino-prive induit constitue une contrainte très lourde pour des patients dont la durée de vie apparaît limitée.

Le traitement efficace des TIPMP semble donc plus résider dans la prévention du carcinome invasif par un diagnostic précoce suivi d'une chirurgie parfois étendue, réalisant une exérèse complète de lésions dysplasiques encore non invasives, que dans une chirurgie extensive souvent trop tardive pour une tumeur devenue invasive.

Reste le problème des formes intéressant exclusivement les canaux secondaires, localisées ou atteignant toute la glande avec un canal de Wirsung normal chez des malades asymptomatiques. S'il se confirmait que le potentiel malin de ces formes était limité, une surveillance pourrait alors être proposée car, si un traitement est envisageable, il ne peut s'agir que d'une pancréatectomie totale.

## RÉFÉRENCES

1. ITAI Y, OHASHI K, NAGAI H, MURAKAMI Y, KOKUBO T, MAKITA, *et al.* – “Ductectatic” mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. *Radiology* 1986; 161: 697-700.
2. KLÖPPEL G, SOLCIA E, LONGNECKER DS, CAPELLA C, SOBIN LH. – Histological typing of tumour of the exocrine pancreas. World Health Organisation. International histological classification of tumours. 2nd ed. Berlin, Springer. 1996.
3. AZAR C, Van de STADT J, RICKAERT F, DEVIÈRE J, DELHAYE M, BAIZE M, *et al.* – Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut* 1996; 39: 457-64.
4. BARBE L, PONSOT P, VILGRAIN V, TERRIS B, FLEJOU JF, SAUVANET A, *et al.* – Tumeurs intracanales papillaires mucineuses pancréatiques. Aspects cliniques et morphologiques chez 30 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 278-86.
5. BASTID C, BERNARD JP, SARLES H, PAYAN MJ, SAHEL J. – Mucinous ductal ectasia of the pancreas: a premalignant disease and a cause of obstructive pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 15-22.
6. CELLIER C, CULLERIER E, PALAZZO L, RICKAERT F, FIÉJOU F, NAPOLÉON B, *et al.* – Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and longterm outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 42-9.
7. CONLEY CR, SCHEITHAUER BW, Van HEERDEN JA, WEILAND LH. – Diffuse intraductal papillary adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1987; 205: 246-9.
8. CULLERIER E, CELLIER C, PALAZZO L, DEVIÈRE J, RICKAERT F, FLÉJOU JF, *et al.* – Are there any pre-operative clinical and laboratory factors predicting of degeneration of intra-ductal papillary mucinous of the pancreas. *Ann Chir* 1998; 52: 215-22.
9. KAWARADA Y, YANO T, YAMAMOTO T, YOKOI H, IMAI T, OGURA Y, *et al.* – Intraductal mucin-producing tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 634-8
10. KIMURA W, SASAHIRA N, YOSHIKAWA T, MUTO T, MAKUUCHI M. – Ductectatic type of mucin producing tumor of the pancreas-new concept of pancreatic neoplasia. *Hepatogastroenterol* 1996; 43: 692-709.
11. LONGNECKER DS. – Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 197-8.
12. MOROHOSHI T, KANDA M, ASANUMA K, KLÖPEL G. – Intraductal papillary neoplasm of the pancreas. A clinicopathologic study of six patients. *Cancer* 1989; 64: 1329-35.
13. OBARA T, MAGUCHI H, SAITOH Y, ITOH A, ARISATO S, ASHIDA T, *et al.* – Mucin-producing tumor of the pancreas: naturel history and serial pancreatogram changes. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 564-9.

14. PARTENSKY C, BERGER F. – Les tumeurs intra-canales papillaires et mucineuses du pancréas. In: Le Borgne J, De Calan L, Partensky C, eds. Les tumeurs kystiques du pancréas. Velizy-Villacoublay: Arnette, 1997: 90-107.
15. RICKAERT F, CREMER M, DEVIÈRE J, TAVARES L, LAMBILLOTTE J, SCHRÖDER S, *et al.* – Intraductal mucin-hypersecreting neoplasm of the pancreas. A clinicopathologic study of eight patients. *Gastroenterology* 1991; 101: 512-9.
16. RIVERA JA, FERNANDEZ-DEL-CASTILLO C, PIUS M, COMPTON CC, LEWANDROWSKI KB, RATTNER D, WARSHAW A. – Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg* 1997; 225: 637-46.
17. SHYR YM, SU CH, TSAY SH, LUI WY. – Mucin-producing neoplasms of the pancreas. Intraductal papillary and mucinous cystic neoplasms. *Ann Surg* 1996; 223: 141-6.
18. SUGIYAMA M, ATOMI Y. – Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies. *Ann Surg* 1998; 228: 685-91.
19. SUGIYAMA M, ATOMI Y, KUZODA. – Two types of mucin-producing tumors of the pancreas: diagnosis and treatment. *Surgery* 1997; 122: 617-25.
20. SUGIYAMA M, ATOMI Y, SAITO M. – Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 164-71.
21. TRAVERSO LW, PERALTA EA, RYAN JA, KOZAREK RA. – Intraductal neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 1998; 175: 426-32.
22. BRESLER L, GAY G, BOISSEL P, GROSDIDIER J. – Villous adenomatosis of duct of Wirsung revealed by wirsungorrage: evolution and surgical management. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 470-3.
23. LOFTUS EV, OLIVARES-PAKZAD BA, BATTIS KP, ADKINS MC, STEPHENS DH, SARR MG, *et al.* – Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. *Gastroenterology* 1996; 110: 1909-18.
24. DABEZIES MA, CAMPANA T, FRIEDMAN AC. – ECRP in the diagnosis of ductectatic mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 410-1.
25. LEE MG, AUH YH, CHO KS, CHUNG YH, HAN DJ, YU ES. – Mucinous ductal ectasia of the pancreas: MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 495-6.
26. ONAYA H, ITAI Y, NIITSU M, CHIBA T, MICHISHITA N, SAIDA Y. – Ductectatic mucinous cystic neoplasms of the pancreas: evaluation with MR cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 171-7.
27. TAOULI B, VILGRAIN V, O'TOOLE D, VULLIERME MP, TERRIS B, MENU Y. – Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: features with multimodality imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 223-31.
28. ALBERT J, SCHILLING D, BREER H, JUNGIUS KP, RIEMANN JF, ADAMEK HE. – Mucinous cystadenomas and intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas in magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2000; 32: 472-6.
29. TERRIS B, PONSOT P, PAYE F, HAMMEL P, SAUVANET A, MOLAS G, *et al.* – Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1372-7.
30. YAMAGUCHI K, OGAWA Y, CHIJIWA K, TANAKA M. – Mucin-hypersecreting tumors of the pancreas: assessing the grade of malignancy preoperatively. *Am J Surg* 1996; 171: 427-31.
31. UEHARA H, NAKAIZUMI A, LESHU H, TATSUKA M, KITAMARA T, OKUDA S, *et al.* – Cytologic examination of pancreatic juice for differential diagnosis of benign and malignant mucin producing tumors of the pancreas. *Cancer* 1994; 74: 826-33.
32. HARA T, YAMAGUCHI T, ISHIHARA T, TSUYUGUCHI T, KONDO F, KATO K, *et al.* – Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002; 122: 34-43.
33. PAYE F, SAUVANET A, TERRIS B, PONSOT P, VILGRAIN V, HAMMEL P, *et al.* – Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: pancreatic resections guided by preoperative morphological assessment and intraoperative frozen section examination. *Surgery* 2000; 127: 536-44.
34. MAIRE F, HAMMEL P, TERRIS B, PAYE F, SCOAZEC JY, CELLIER C *et al.* – Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut* 2002; 51: 717-22.
35. PARTENSKY C, BERGER F, PONCHON T, VALETTE PJ. – Pancréatectomie pour tumeur intracanales papillaires mucineuses du pancréas. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 938-45.

#### Tableau I

#### RÉPARTITION DES DIFFÉRENTS DEGRÉS DE DYSPLASIE ÉPITHELIALE DES TIPMP SELON LES SÉRIES RAPPORTÉES

Auteurs année	Nombre	Formes	Dysplasie	Carcinome
---------------	--------	--------	-----------	-----------

[réf]	de cas	bénignes*	de haut grade*		invasif*
Rickaert 1991 [15] <sup>°</sup>	8		100 %	0 %	
Loftus 1996 [23] <sup>°</sup>	14		79 %	21 %	
Kimura 1996 [10]	222		28 %	30 %	42 %
Partensky 1997 [14]	54		35 %	37 %	28 %
Barbe 1997 [4]	43	56 %	20 %	24 %	
Cuillerier 1998 [8]	41		39 %	20 %	41 %
Sugiyama 1998 [18]	41		37 %	24 %	39 %

\* La filiation entre ces trois degrés de dysplasie épithéliale est établie par (a) leur coexistence fréquente chez un même malade, (b) les quelques cas de dégénérescence de lésions initialement bénignes uniquement surveillées.

<sup>°</sup> Dans ces deux études, les lésions de dysplasie de haut grade ne sont pas distinguées des lésions de dysplasie de bas grade.

Tableau II

FRÉQUENCE DES DIFFÉRENTS SYMPTÔMES DES TIPMP SELON LES SÉRIES RAPPORTÉES.

	Auteurs [réf]	Rickaert [15]	Loftus [23]	Kimura [10]	Cuillerier [8]	Partensky [14]	Sugiyama [18]	Terris [29]
Nombre de cas		8	14	222	41	54	41	43
Pancréatite		75 %	60 %	15 %	41 %	24 %	12 %	51 %
Douleurs								
abdominales		87 %	73 %*	52 %	7 %	36 %	44 %	34 %
Amaigrissement		50 %		11 %		24 %	7 %	37 %
Diarrhée/stéatorrhée			37 %	47 %	–	32 % <sup>°</sup>	25 %	– 22 %
Diabète		25 %	27 %	19 %	18 %	22 %	20 %	
Ictère		–	–	18 %	7 %	9 %	10 %	5 %
Aucun		–	–	–	14 %	2 %	–	7 %

\* Les symptômes « douleurs » et « amaigrissement » n'ont pas été séparément colligés.

<sup>°</sup> Les symptômes « amaigrissement », « diarrhée-stéatorrhée », et « diabète » n'ont pas été séparément colligés.