

Université Abdelhamid Ibn
Badais-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté par

BELALEM AMINA

BERKAN AIACHA Pour

l'obtention du diplôme de

MASTER II EN BIOLOGIE

Spécialité : Génétique fondamentale et appliquée

THÈME

Cancer du pancréas chez les personnes adultes

Soutenue publiquement le: 15 /09/2022

DEVANT LE JURY

Rapporteur Président : **BENALI**

Grade : MAA

(Université de Mostaganem)

Rapporteur : **CHIALI. F**

Grade : MCA

(Université de Mostaganem)

Examineur : **GUEDOUAR. Y**

Grade : MCA

(Université de Mostaganem)

Année universitaire : 2021 / 2022

Remerciement

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous a aidés et nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus incères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Ces remerciements sincèrement chiali Fatima Zohra qui, en tant qu'encadrant de mémoire, elle a toujours montré l'écoute et la disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer pour que ce mémoire voit le jour.

Dédicaces

*Avant tout, merci à dieu le tout puissant de m'avoir accordé la
force, la santé et les moyens de pouvoir accomplir ce modeste travail.*

JE dédie ce mémoire

À mes chers parents ma mère et mon père

Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

À mes frères.

À mes amies et mes camarades.

*Sans oublier tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen,
du secondaire ou de l'enseignement supérieur.*

« BELALEM AMINA »

Dédicaces

Louange à Dieu, qui nous a accordé succès et conseils, nous a accordé la stabilité et nous a aidés à terminer ce travail après avoir voyagé pour mettre des points sur les lettres et révéler ce qui se cache derrière le rideau de la connaissance et de la connaissance.

Et comme il est beau pour une personne d'être généreuse avec ce qu'elle a, et le plus beau d'offrir ce qui est cher au plus précieux

A la fontaine qui ne se lasse pas de donner A celle qui a tissé mon bonheur avec des fils tissés de son cœur à ma chère mère

A ceux qui cherchaient et étaient coquins parce qu'ils étaient réconfort et contentement, qui n'ont rien lésiné pour me pousser sur le chemin du succès, qui m'ont appris à gravir l'échelle de la vie avec sagesse et patience jusqu'à mon cher père

À qui leur amour coule dans mes veines et mon cœur est rempli de leur souvenir à mes chères sœurs (Khadra, Fatima, Fatima Zohra, Rabia, Somia) et à mes frères (Fathi, Nabil, Ben Ali et le bien-aimé de la famille, Mohamed Assil).

A celui qui fut le refuge de l'amour et de la tendresse et le deuxième père qui n'a jamais cessé de nous soutenir, mon cher oncle Mhamed

A qui le sourire précède ses paroles, qui se distinguaient par sa gentillesse et sa tendresse, mon cher oncle maternel Aïde. Que Dieu ait pitié d'un rire et d'un sourire qui ne s'oubliera jamais, que Dieu ait pitié d'un visage qui rayonnait de lumière et de joie à grands parents.

Et ici, je me tiens devant la personne qui est entrée dans ma vie et l'a rendue plus belle et plus joyeuse, et qui a supporté toutes mes erreurs, mon cher mari. Et aux parents de mon mari, je les ai toujours considérés comme chers à mon cœur À qui nous avons marché ensemble en pavant la route vers le succès et la créativité À qui nous nous sommes joints main dans la main en cueillant une fleur, nous l'avons appris à mes amis et collègue (Al Hadja, Souad et Khadra, Marwa, Hafsa et Boutheina) A tous ceux qui ont contribué à mon éducation et à mon enseignement, à tous mes

Professeurs, que Dieu les récomp

«BERCANAIACHA»

SOMMAIRE

Remerciement et Dédicace

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale.....1

Revue Bibliographique

CHAPITRE I:Le cancer du pancréas

I.1.le pancréas3

I.1.1.Définition 3

I.1.2. Anatomie du pancréas..... 3

I.1.2.1. Anatomies descriptive:..... 3

I.1.2.2.Structure..... 5

I.1.2.3 Anatomies topographique6

I.1.2.3.2. Les rapports du duodénum pancréas 7

I.1.2.3.3.les rapports du pancréas gauche 8

I.1.2.4.Vascularisation innervation et drainage lymphatique9

1.2.4.1. Les artères9

1.2.4.2. Vascularisation veineuse 10

1.2.4.3. Les lymphatique pancréatique 11

1.2.4.4. L'innervation du pancréas	11
I. 1.3. Physiologie	12
I.1.3.1. Histologie	12
I.1.3.2. Fonction	13
I.2. Cancer et pancréas	15
I.2.1. Le cancer	15
I.2.2. Cancer du pancréas	16
I.2.2.1. Épidémiologie.....	16
I.2.2.1.1. En Algérie	16
I.2.2.1.2. Dans le monde	16
I.2.2.2. Symptômes.....	17
I.3. Types de cancer	18
I.3.1. le cancer du pancréas exocrine	18
I.3.2. le cancer du pancréas endocrine	20
I.4. Physiopathologie du cancer du pancréas	21
I.5. facteur génétique.....	22
I.6. Facteur de risque.....	23
I.6.1. Facteurs de risque modifiable	23
I.6.2. Facteurs de risque non modifiable.....	23
I.6.3. Facteurs environnementales :.....	24
I.6.4. Alimentation et obésité.....	25

I.6.5.Pancréatite chronique.....	25
I.7. Classification	26
I.8. Traitement	28
I.8.1.Chirurgie	28
I.8.2.Chimiothérapie et radiothérapie	29

CHAPITRE II : génétique et cancer du pancréas

II.1. Génétique des maladies du pancréas	31
II .1.1. Les maladies pancréatiques inflammatoires ou tumorales de cause génétique	31
II.2. Les gènes impliqués	31
II.2.1.Pancréatites aiguës et chroniques.....	31
II.2.1.1.Le gène du Serin Protéase Inhibitoire Katals type 1.....	32
II.2.1.2.Le gène CTRC.....	32
II.2.1.3.Le gène CASR.....	33
II.2.1.4.le gène BRCA2	33
II.3.Autres mutation génétique	33
II.3.1.Mutations du gène STK11	33
II.3.2. Mutation du gène SSTR2 (somatostatine reseptor2).....	34
II.4.Les autres altérations génétique	34
II.4.1.La méthylation de l'ADN	34
II.4.2.La modification des histones	34
II.4.3. Les micro- ARNs	35

II.5.Conséquences pratiques d'une recherche d'anomalies génétiques pour le patient et ses apparentés.....	36
II.5.1. Intérêt de la mise en évidence de mutations des gènes associées aux pancréatites...	36
II.5.2. Prise en charge de la pancréatite	36
II.5.3.Prévenir un cancer du pancréas	37
II.6.le diagnostic du cancer du pancréas.....	37
II.6. Les éléments du diagnostic positif	37
II.7. Dépister le cancer du pancréas	38
II.7.1. les lésions à risque de cancer du pancréas	38
II.7.1.1. Le cystadénome mucineux (CAM).....	38
II.7.1.2.Les Tumeurs Intra canalaire Papillaires Mucineuses Pancréatiques (TIPMP) ..	39
II.7.1.3.Les Pan IN	40
II.7.2.Les situations à risque de cancer pancréatique	42
II.7.2.1.Syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs	43
II.7.2.2.Syndromes associés à une inflammation pancréatique	43
II.7.2.3.Cancer pancréatique familial	44

PARTIE PRATIQUE

I. Patients et méthode

1. Recrutement des sujets	45
1.1. Critères d'inclusion.....	45
1.2. Critères d'exclusion	45

2. Etude anatomopathologique.....	45
II. Résultat et Discussion	
1. Epidémiologie	54
1.1. Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	54
1.2. Répartition des patients selon le sexe.....	55
1.3. Répartition des patients selon la localisation de la tumeur.....	56
1.4. Répartition de la population selon le type histologique de la tumeur.....	57
1.5. Répartition de la population selon le diagnostic.....	58
2 .Etude histologique.....	59
Conclusion	63
Référence bibliographique	64
Résumés	65

Liste des abréviations

Abréviation

% pourcentage.

ACE	Antigène carcina-embryonnaire
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
ACP	Adénocarcinome Can alaire du Pancréas
AP	adénocarcinome du pancréas
ARC	Association pour la Recherche sur le cancer
ATM	ataxie télangiectasie mutâtes gène
CA 19-9	Antigène carboxylase 19-9
BRCA2	Brest Cancer2
DNMT	DNA Méthyltransférases
DPC	duodénaux pancréatectomie céphalique
ESMO	European Society for Medical oncology
FAMMM	Familial Atypical Mole-Mali gant Mélanome
GSP	Groupe suisse d'entraide
K-Ras	Kirsten Rat Sarcoma.
LSC	Ligue suisse contre
MiARN	micro acide ribonucléique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P53	Protéine 53

PA	pancréatite aigue
Pan IN	Pancréatique intra épithélial Néoplasies
PDAC	Pancréatique Ducal Adénocarcinome
PALLD	gène Paladin.
RISC	RNA-induced silencing complexes
SG	survie globale
SMAD4	Mothers Against Decapentaplegic homolog 4
SSTR2	Somatostatine reseptor2
STK11	Serine/ heroine kinas 11
TNM	Tumor, Node, Métastases
TIPMP	Tumeurs Intracanales Papillaires et Mucine uses
TP53	Tumor Protéine 53kDa.
UMVF	Université Médicale Virtuelle Francophone

Liste des tableaux

Tableau	Page
Tableau 1 : Classement de l'incidence selon le cancer digestif en Algérie.....	17
Tableau 2 : La fréquence des symptômes par rapport aux différentes parties du pancréas.	18
Tableau3 : Les différents types du cancer pancréatique exocrine.....	19
Tableau 4 : Les différents types du cancer pancréatique endocrine.....	20
Tableau 5: Principaux facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer du pancréas....	23
Tableau 6 : Classification TNM.....	26
Tableau 7 : Synthèse des stades p TNM.....	27
Tableau8 : Corrélations génotype/phénotype.....	32
Tableau 9 : Surveillance des TIPMP des canaux secondaires.....	40
Tableau10 : Les différents types de Pan IN.....	41
Tableau 11: Prédispositions héréditaires au cancer du pancréas.....	42

Liste des figures

<i>Figure</i>	<i>Page</i>
Figure 1 : Situation du pancréas dans la cavité abdominale	3
Figure2 : Les différentes parties anatomiques du pancréas.....	4
Figure 3 : Anatomie générale du Pancréas	5
Figure 4 : Vue antérieure montrant la disposition des canaux pancréatiques.....	6
Figure5 : Vue antérieure du duodénaux – pancréas.....	8
Figure6 : Situation, Vascularisation du pancréas : Vue antérieure.....	10
Figure7 : Les deux parties du pancréas : Lame retro portale droite.....	11
Figure8 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques du pancréas.....	12
Figure9 : Histologie du pancréas.....	14
Figure10 : Cascade d'événements conduisant à la formation d'une tumeur.....	15
Figure11 : Evolution naturelle vers un PDAC.....	21
Figure12 : Evolutions histologiques et génétiques du PDAC.....	22
Figure13 : spleen-pancréatectomie gauche.....	46
Figure 14 : Programmes de circulation.....	48
Figure 15 : Les étapes de circulation.....	49
Figure 16 :L'inclusion en paraffine.....	50
Figure 17 : La réalisation de coupes.....	51
Figure 18 : Montage et étiquetage.....	53
Figure19 : Répartition de la population selon la tranche d'âge.....	54
Figure 20 : Répartition des patients selon le sexe.....	55
Figure 21 : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur.....	56
Figure 22 : Répartition selon le type histologique de la tumeur.....	57
Figure 23 : Répartition des patients selon le diagnostic.....	58
Figure 24 : Photos du pancréas exocrine, ou il ya les canaux inter lobulaires.....	59
Figure 25 :L'aspect histologique d'un tissu pancréatique sain GR x40.....	60

Figure 26 : Architecture bien différenciée d'un adénocarcinome pancréatique.....	61
Figure 27 : Stroma emplastique et inflammatoires (PNN).....	61
Figure 28 : Des Macronucléus et macrocytes GR x100.....	62
Figure 29 : Une cellule Ostéoclastique-lie GR x100.....	62

Introduction

Introduction

Introduction

Le cancer pancréatique est l'un des cancers les plus redoutés dans le monde ; et pour cause sa progression asymptomatique ; la difficulté de son diagnostic ; et le peu de marqueurs tumoraux spécifiques à ce type de cancer; font de cette pathologie l'une des plus meurtrière de son époque. 2 types : cancer exocrine au dépend du pancréas exocrine. et le cancer endocrine au dépend du pancréas endocrine. La tumeur est le plus souvent localisée à la tête du pancréas (près de 70% des cas).

Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome. Le cancer du pancréas est rare avant 45 ans; son incidence augmente avec l'âge et la fréquence maximale se situe vers 75–80 ans. Les facteurs de risque sont peu établis en dehors des antécédents familiaux et du tabac. Le cancer du pancréas est souvent de diagnostic tardif : les symptômes n'apparaissent généralement que lorsque la tumeur a dépassé le pancréas ou est devenue métastatique. Les examens d'imagerie vont permettre de visualiser la tumeur du pancréas : échographie en première intention et surtout scanner ou échographie – endoscopique qui sont des examens plus sensibles (IFSI, 2015).

Son pronostic est effroyable ; c'est le 14ème cancer le plus répandu dans le monde avec plus de 216 000 nouveaux cas enregistrés chaque année ; chez l'homme, il vient au quatrième rang des cancers mortels les plus courants, après les cancers du poumon, du côlon et du rectum, et de la prostate. Chez la femme, il représente la cinquième cause de décès, après les cancers du sein, colorectales, poumon et de l'utérus ou des ovaires étant plus fréquents. Il cause environ 213 000 décès chaque année. L'incidence et la mortalité des cancers du pancréas augmentent avec l'âge de façon linéaire à partir de l'âge de 45 ans (OMS, 2014).

En Algérie le cancer pancréatique fait particulièrement peur à cause de son pronostique très sombre, même si selon le registre des tumeurs d'Alger son incidence, est estimée seulement à 2,45 /105 habitant. Le cancer du pancréas touche deux fois plus les hommes que les femmes, généralement après 50 ans. Toutes les tumeurs ne sont pas opérables, et les complications post opératoires restent importantes. Opérer un cancer du pancréas permet néanmoins d'augmenter les chances de survie à cinq ans (Registre des tumeurs d'Alger, 2012).

Introduction

Les gens qui souffrent de pancréatite héréditaire expriment des attaques de pancréatite aiguë dès le jeune âge et font face à un risque de 40% de cancer du pancréas vers l'âge de 70 ans. La plupart des familles possèdent une ou deux mutations de gène cationique trypsinogène (chromosome 7q 33) qui cause la production de protéine mutante. Par conséquent l'activité enzymatique associée est admise comme hypothèse de contribuer à l'auto digestion du pancréas et de la pancréatite. Le cancer du pancréas peut alors être une conséquence de micro environnement inflammatoire prolongé dans le pancréas (OMS, 2014). De récentes études ont démontré aussi que la cholécystectomie pouvait augmenter le risque de développer un cancer pancréatique ; vu que l'ablation de la vésicule biliaire pourrait dangereusement déréguler l'équilibre du cycle de la cholecystokinine secrété par le duodénum la gastrine ; et leurs récepteurs couplé à la protéine G CCK-2 / gastrine et agir comme un facteur de croissance sur les cellules cancéreuse pancréatique (Zhang et al., 2014).. Une meilleure connaissance de l'histopathologie des facteurs de risques et des voies de signalisation du cancer pancréatique contribuera probablement à un meilleur diagnostic, une meilleure mise au point de marqueurs biologiques et une élaboration d'une thérapie ciblée ; pour cette fin nous avons décidé d'étudier le profile épidémiologique et histopronostique du cancer pancréatique au niveau régional ; ses facteurs de risques ; ainsi que d'établir le rôle des hormones gastro-intestinales ; cholecystokinine et gastrine ainsi que le statut de leurs récepteurs CCK2-R/gastrine-R dans le cancer pancréatique en association avec d'autres facteurs qui peuvent contribuer au développement de la carcinogénèse ce type de cancer.

Revue

Bibliographique

Chapitre I

Cancer du pancréas

Chapitre 1 : cancer du pancréas

I.1.Le pancréas

I.1.1. Définition

Le pancréas est une glande digestive (Pierre & Jean, 2009). Molle, rose (Marie, 2008). Deforme conique situé en profondeur, presque horizontalement dans la partie supérieure del'abdomen et accolé à la paroi abdominale postérieure, en arrière de l'estomac (Pierre & Jean, 2008).Il s'étend dans l'abdomen de la rate jusqu' au duodénum il pèse 75g (Rame & Alain, 2007). Et il mesureenviron 12 à 15 cm de long (Forest & Michel, 2007). Il produit aussi bien une sécrétion exocrine qu'une sécrétionendocrine (Duhem & Antoine, 2008) (Figure 1).

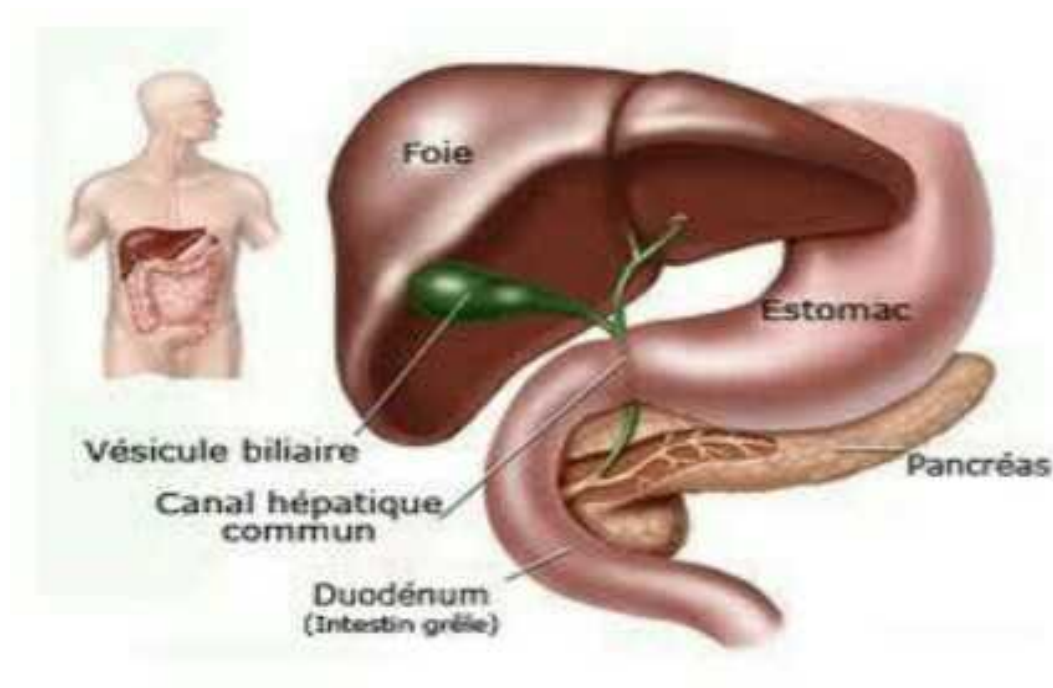


Figure 1 : Situation du pancréas dans la cavité abdominale (Chaud & Mailo, 2013).

I.1.2. Anatomie du pancréas

I. 1.2.1. Anatomies descriptive

Le pancréas est une volumineuse glande impaire annexe du tube digestif, profondément situé dans la région épigastrique, en avant des vertèbres lombaires, entre le duodénum et la rate, et en arrière de l'estomac. Il est allongé selon un axe oblique en haut et à gauche en direction du hile splénique (Kamina P, 2014). Sa position est rétro-péritonéale. En moyenne,

il mesure 15 à 25 cm de long, 4 cm de large et 2 cm d'épaisseur, et pèse environ 80 grammes.

Il est classiquement segmenté en quatre parties : **la tête, l'isthme, le corps, et la queue.**

- **La tête**, partie la plus large, est située à l'intérieur du cadre duodénal auquel elle adhère intimement. Le crochet (ou processus unciné, ou petit pancréas de Winslow) est un prolongement de la tête à sa partie inférieure le long du 3ème duodénum.

L'isthme sépare la tête du corps. Il est situé en avant des vaisseaux mésentériques supérieurs (**Figure 2**).

- **Le corps** est oblique vers le haut, la gauche et l'arrière (**Figure 2**).
- **La queue**, effilée du pancréas se termine dans le hile de la rate par le ligament Splénorénal (Duhem & Antoine, 2008).

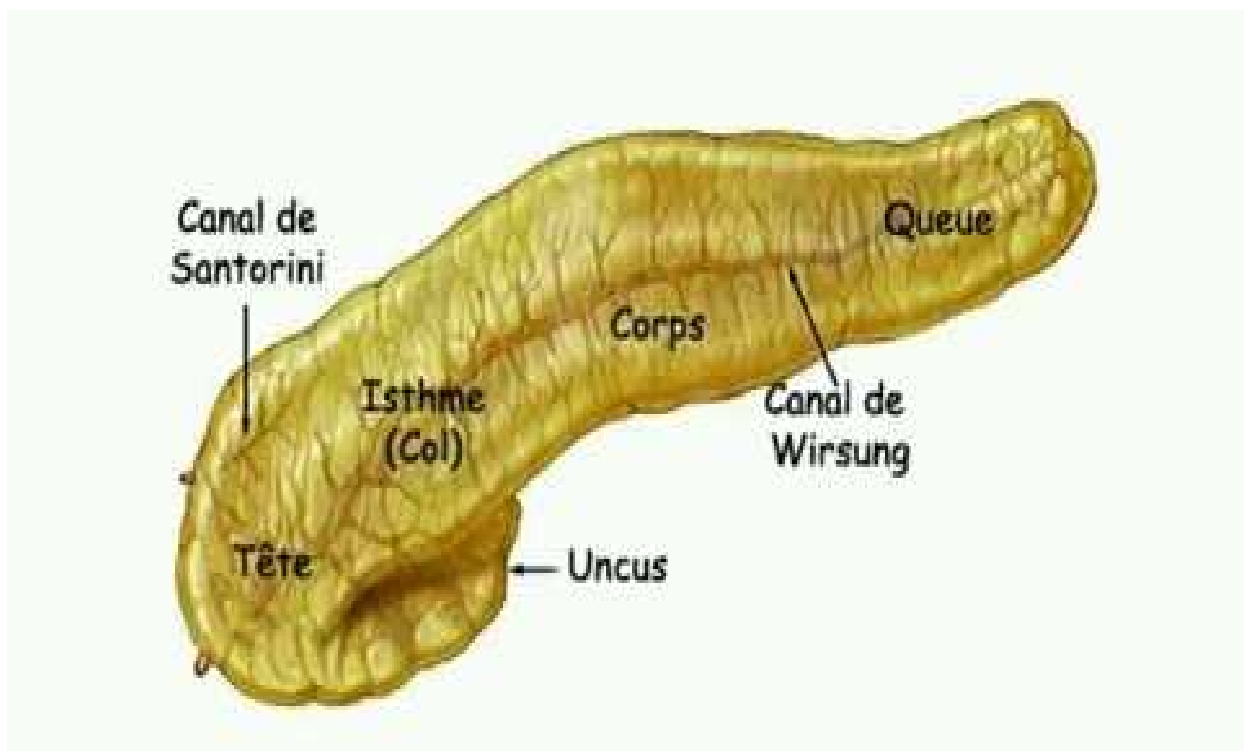


Figure 2 :Les différentes parties anatomiques du pancréas (Mennecier et Didier, 2000-2014).

L'intérieure du pancréas est composé de petite lobules glandulaire séreux dont les canaux excréteurs s'abouchent dans le canal principal du pancréas, le canal de Wirsung.

Ce derniertraverse la totalité de l'organe de la queue jusqu'au niveau de la tête et débouche avec le canalcholédoque au niveau de la grande caroncule duodénale, rarement, on trouve une brancheaccessoire du canal de Wirsung (canal de Santolini ou duc tus pancréatique accessoires) qui possède alors son propre abouchement dans le duodénum (Schäffeler A & Manche Nicole, 2004)(Figure 3).

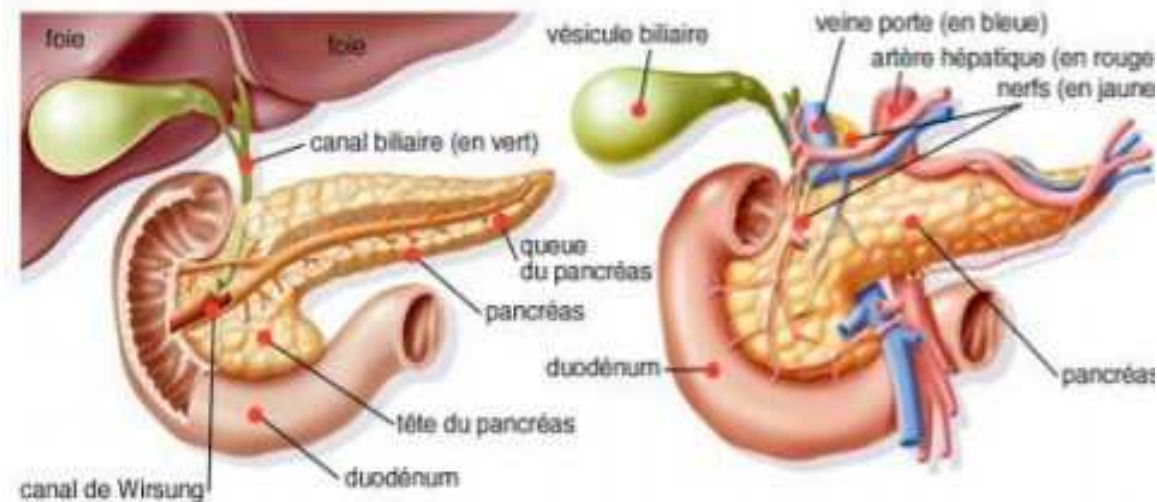


Figure 3 : Anatomie générale du Pancréas (Arcagy-gynéco, 2009)

1.2.2. Structure :

Le pancréas est essentiellement une glande exocrine. La partie endocrine est constituée par les îlots. La partie glandulaire exocrine est purement séreuse et comporte des acini terminaux, dont les cellules épithéliales glandulaires sont différenciées de façon polaire (Helga& Wolfgang, 2003).

Les acini se prolongent par de longs conduits, les pièces intercalaires qui constituent les premiers éléments du système excréteur et pénètrent les acini. En coupe, les cellules de ces pièces intercalaires apparaissent comme des cellules Centro-acineuses. Les pièces intercalaires débouchent dans les conduits plus importants qui se réunissent enfin par le conduit pancréatique (figure 4).

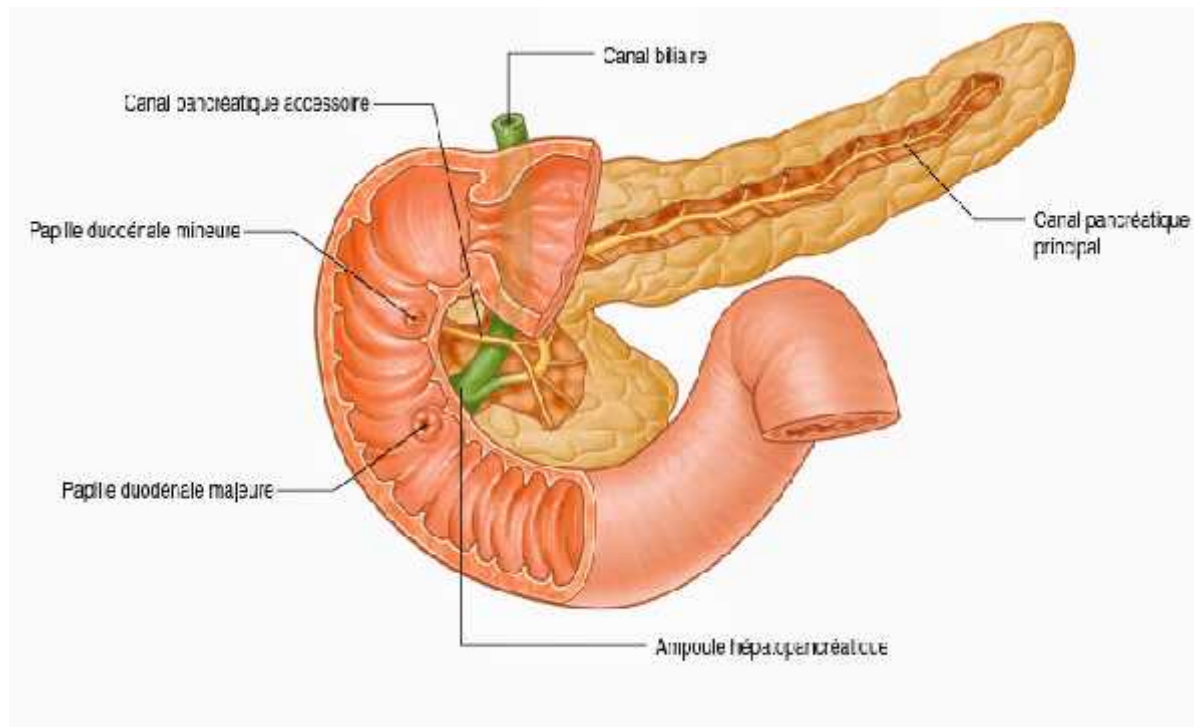


Figure 4: Vue antérieure montrant la disposition des canaux pancréatiques (GA, 2015).

Le tissu conjonctif de la capsule de l'organe se prolonge dans le parenchyme sous la forme de cloisons, de fibres fines et le divise en lobules (Helga, F & Wolfgang K, 2003). Il existe deux canaux :

Le canal principal (canal de Wirsung)

Le canal accessoire (canal de Santorin).

1.2.3. Anatomies topographique

1.2.3.1. Moyen de fixité du pancréas

-les connexions duodénum pancréatiques : -duodénum et la tête du pancréas ont entre eux des rapports de contiguïté extrêmement étroite. La partie mobile du premier duodénum est séparée par de la face antérieure de la tête du pancréas par le prolongement droit de l'arrière cavité des épiploons. En revanche, le premier, le deuxième et le troisième duodénum adhèrent plus ou moins intimement au parenchyme pancréatique (Achour Najia, 2007).

Enfin, le quatrième duodénum et l'angle duodénum jéjunal sont simplement au contact du processus uniates et du bord inférieur du corps du pancréas sans adhérence vraie.

-le duodénum et le pancréas sont situées dans la même loge, limitée en avant par le péritoine pariétal postérieur et en arrière par les différentes zones d'accolement : fascia de TREITZ à droite accolant le duodénum et la tête du pancréas ; accolement du méso astre postérieur à gauche a collante corps pancréatique le duodénum et le pancréas sont situées dans la même loge, limitée en avant par le péritoine pariétal postérieur et en arrière par les différentes zones d'accolement : fascia de TREITZ à droite accolant le duodénum et la tête du pancréas ; accolement du méso astre postérieur à gauche accolant le corps pancréatique. -le duodénum et le pancréas ont des rapports communs avec les éléments situés dans la même loge péritonéale : 1.voie biliaire principale qui, après avoir croisée la face postérieure du premier duodénum puis la face postérieure de la tête pancréatique vient se terminer avec le canal de Wirsung dans l'ampoule de Vater au niveau de deuxième duodénum ; 2.veine porte et ses branches d'origine plaquées à la face postérieure Du pancréas 3.vaisseaux mésentériques (Achour Najia, 2007).

1.2.3.2. Les rapports du duodénum pancréas

Les rapports à l'intérieur de la loge péritonéale a l'intérieur de la loge péritonéale, le duodénum pancréas contracte des rapports importants avec :

- le cholédoque : qui après avoir croisé la face postérieure du premier duodénum et celle de la tête pancréatique, vient se terminer avec le canal de Wirsung au niveau de l'ampoule de Water au niveau du deuxième duodénum.
- l'origine de la veine porte : plaquée à la face postérieure du pancréas.
- les vaisseaux mésentériques supérieurs
- les arcades vasculaires pancréatico duodénale

Les rapports en dehors de la loge péritonéale :

- En avant, le duodénum pancréas répond au méso colon transverse
- Les rapports antérieurs sont donc à la fois sus et sous méso coliques (Achour Najia, 2007).

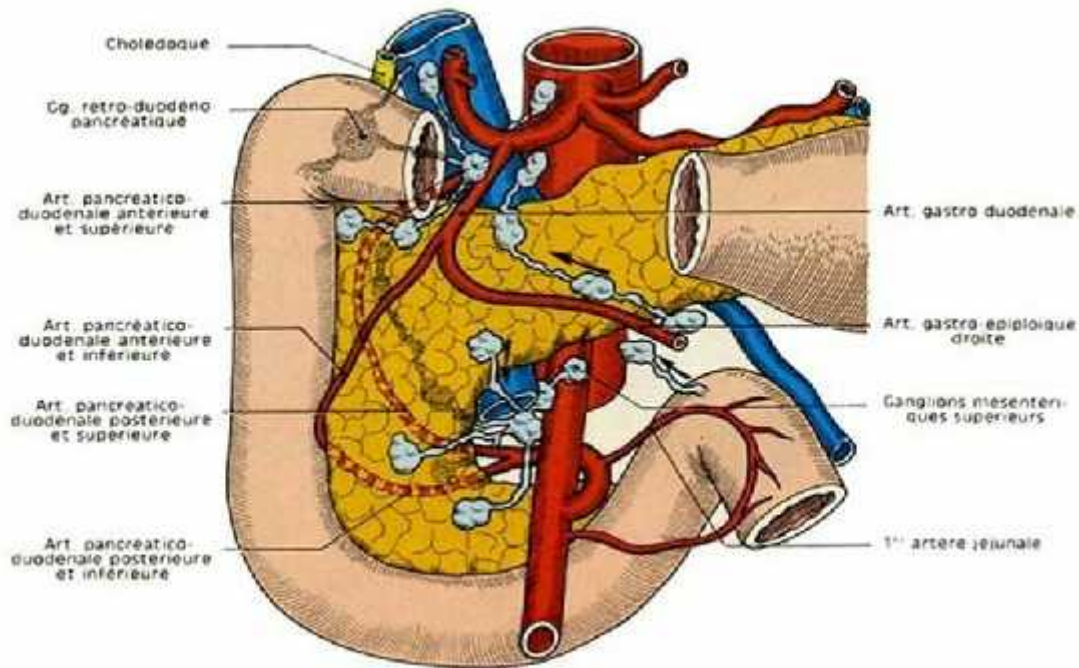


Figure 5 : Vue antérieure du duodénaux – pancréas (AchourNajia, 2007).

-les rapports en dehors de la loge péritonéale

- En avant, le duodénum pancréas répond au méso colon transverse
- Les rapports antérieurs sont donc à la fois sus et sous méso coliques

1.2.3.3.les rapports du pancréas gauche

Comprenant le corps et la queue du pancréas, le pancréas gauche est entièrement sus méso colique:

- En arrière par le méso astre postérieur accolé qui le fixe au plan postérieur
- En avant par le péritoine pariétal postérieur définitif de l'arrière cavité des épiploons

Le pancréas gauche est longé sur son bord inférieur par la racine du méso colon transverse. Au niveau de la queue, le pancréas pénètre entre les deux feuillets antérieure postérieur de l'épiploon pancréatique splénique reliant le bord postérieur de la rate au plan postérieur et formant la moitié postérieure de la paroi gauche de l'arrière cavité des épiploons. (Achour Najia, 2007).

1.2.4. Vascularisation innervation et drainage lymphatique :

1- Les artères

Les artères du pancréas sont :

Les artères pancréatico o-duodénales droites supérieure et inférieure, branches de l'artère gastro duodénale et l'artère pancréaticoduodénale gauche, branche de l'artère mésentérique supérieure, La pancréaticoduodénale gauche se divise en deux rameaux qui s'anastomosent sur la face postérieure de la tête du pancréas avec les pancréatico-duodénales droites et forment avec elles deux arcades artérielles rétro pancréatiques (Tortora et Grotowski, 2002).

- Les rameaux pancréatiques de l'artère splénique. D'ordinaire, parmi ces rameaux, il en est un plus volumineux que les autres qui pénètre dans la glande à 2 ou 3 centimètres de l'origine de la splénique ; il se divise dans le tissu glandulaire en deux branches, l'une gauche qui s'étend vers la queue, l'autre droite qui se rend à la tête du pancréas.
- Artère pancréatique inférieure ; branche de la mésentérique supérieure

D'ordinaire, parmi ces rameaux, il en est un plus volumineux que les autres qui pénètre dans la glande à 2 ou 3 centimètres de l'origine de la splénique ; il se divise dans le tissu glandulaire en deux branches, l'une gauche qui s'étend vers la queue, l'autre droite qui se rend à la tête du pancréas (**figure 6**).

- Artère pancréatique inférieure ; branche de la mésentérique supérieure.

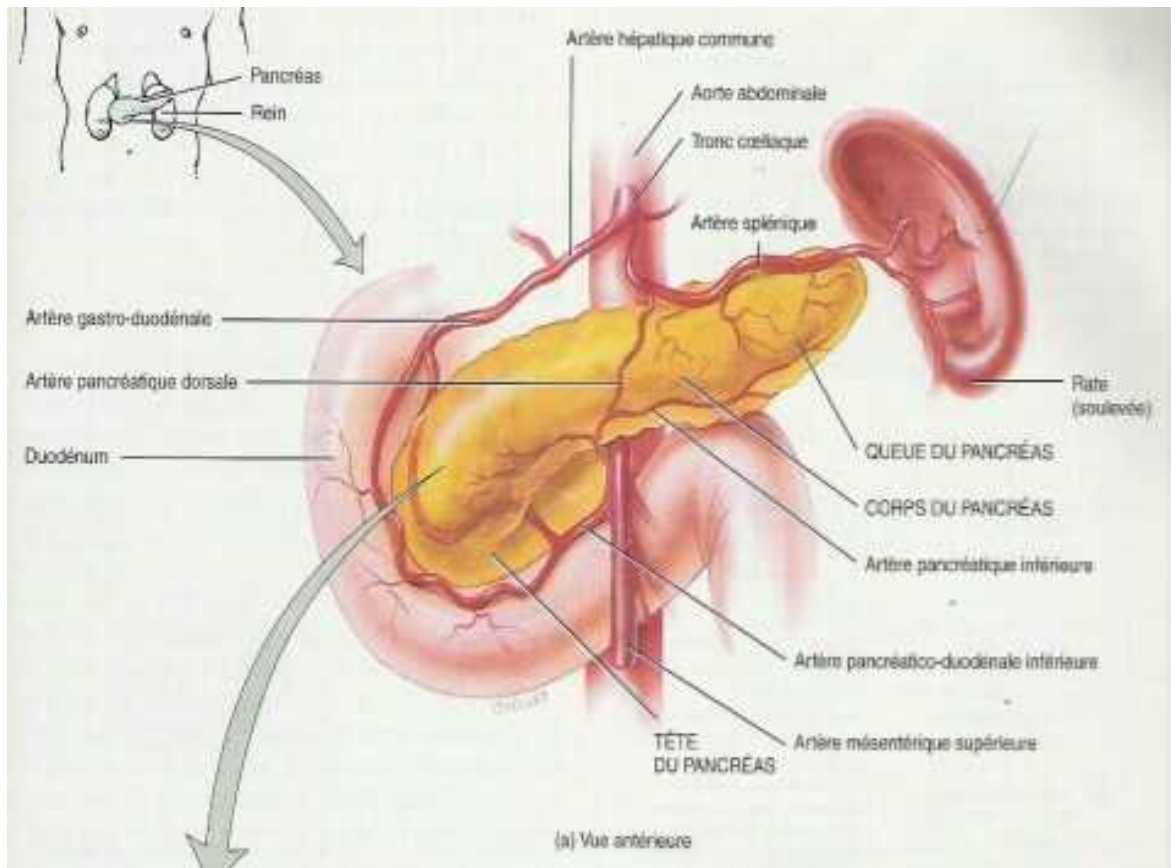


Figure 6 : Situation, Vascularisation du pancréas : Vue antérieure (Tortora et Grotowski, 2002)

2. Vascularisation veineuse

Suivent en général le trajet des rameaux artériels. Tout le sang veineux du pancréas est déversé dans la veine porte, par les veines splénique, mésentérique vue supérieure et pancréatico- duodénale supérieure. Cette dernière répond au territoire d'artère pancréatico-duodénale inférieure droite se jette dans la gastro- épiploïque droite et par son intermédiaire dans la grande veine mésentérique (Jean, 1998) (**figure 8**).

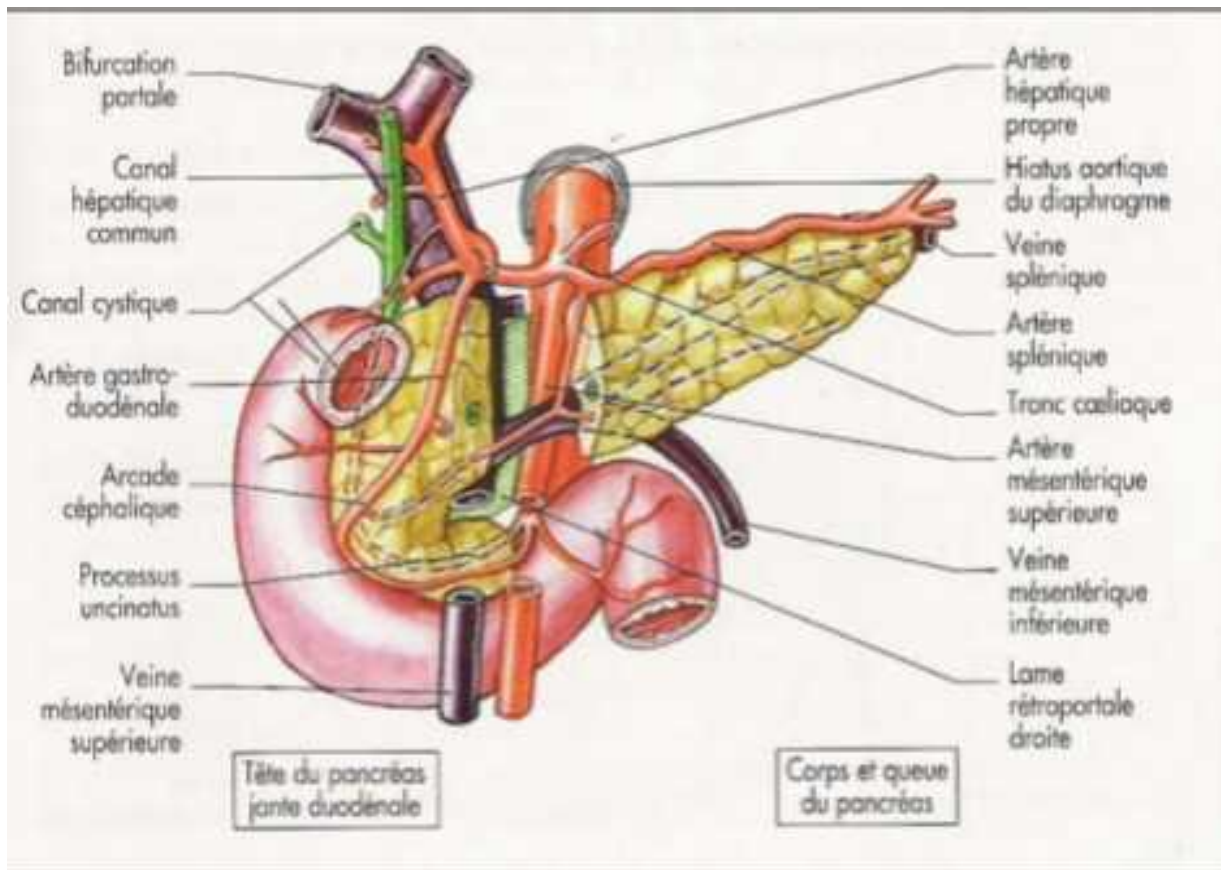


Figure 7: Les deux parties du pancréas : Lame retro portale droite (Jean, 1998).

3. Les lymphatique pancréatique

Les vaisseaux lymphatiques du pan-aux ganglions de la chaîne splénique
 -aux ganglions retro pyloriques, sous pyloriques, duodénaux- pancréatiques antérieurs et postérieurs de la chaîne hépatique
 -aux ganglions supérieurs de la chaîne mésentérique supérieure
 -enfin, aux ganglions juxta aortiques , parfois même aux ganglions du méso colon transverse. (H. Rouvier. Anatomie humaine descriptive et topographie 3e édition).

4. L'innervation du pancréas

Les fibres nerveuses sympathiques viennent du plexus cœliaque, les fibres parasympathiques du nerf vague (H. Rouvier).

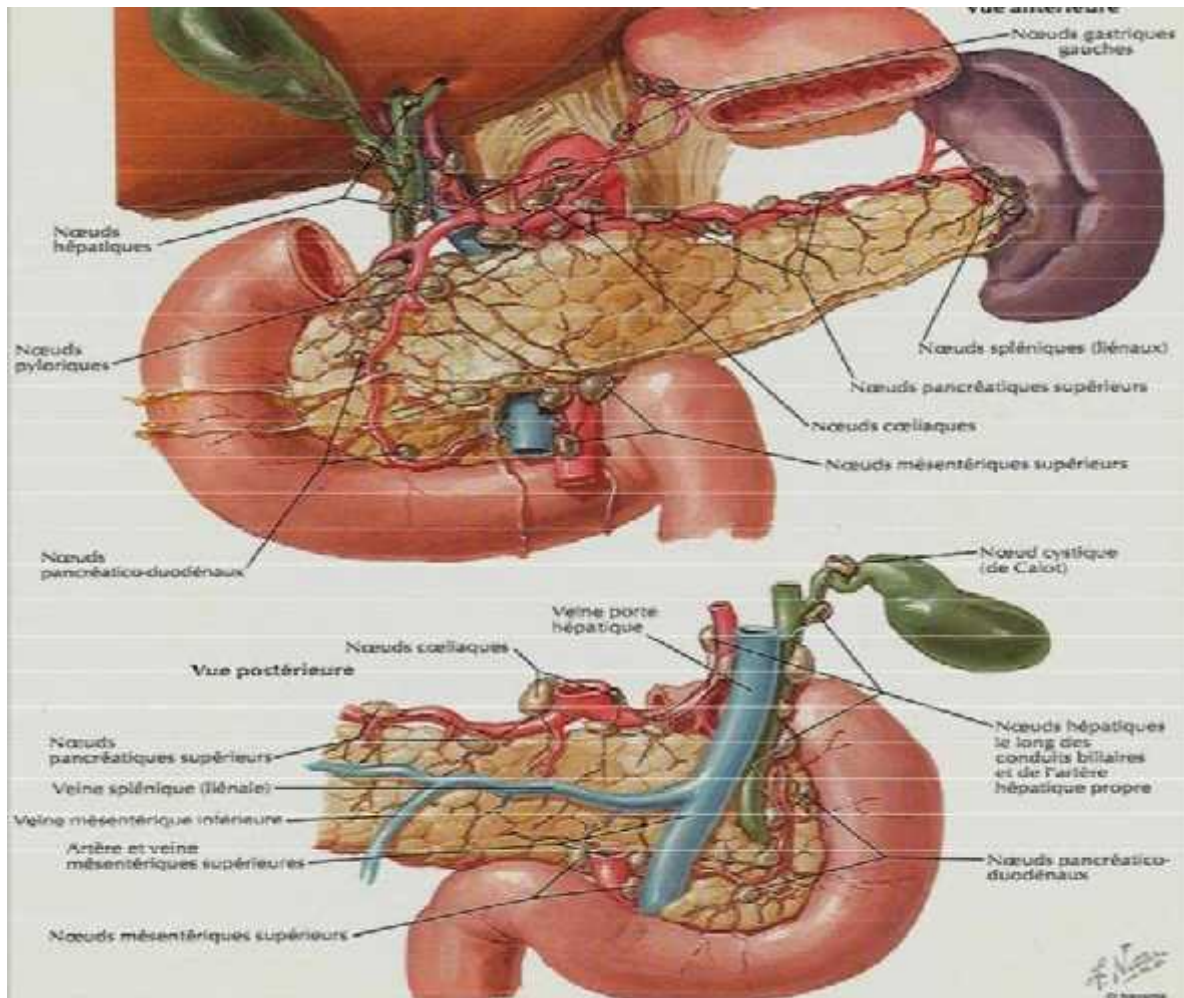


Figure 8: Vaisseaux et nœuds lymphatiques du pancréas (Frank, 1997).

1.3. Physiologie

1.3.1. Histologie

Le pancréas est une glande qui comporte deux parties distinctes tant au niveau anatomique que fonctionnel :

- Une partie exocrine
- Une partie endocrine (Simon, 2000).

❖ Le pancréas exocrine

Représente en volume plus de 90% de l'organe, est composé de deux types cellulaires : les cellules acineuses et les cellules canaliculaires.

Les cellules acineuse sont des cellules épithéliales organisées en acinus. Ces cellules sont spécialisées dans l'élaboration des enzymes digestives.

Les cellules canalaire ces dernières ont pour fonction de : collecter et faciliter le transport des enzymes au travers des différents canaux exocrines (Vincent, 2012).

Le pancréas endocrine

La partie endocrine qui représente 2% du volume du pancréas, constituée par des cellules qui sont regroupées en îlots (Pierre & Jean, 2009).

Surtout présents dans la queue du pancréas et désignés sous le nom d'îlots de Langerhans, leur nombre varie entre 500.000 et 2000.000 ils sont bien vascularisés. Quatre types différents de cellules sont à distinguer :

- o Les cellules A (15%) : synthétisent le glucagon, hormone importante dans la stimulation de la glycogénolyse ;
- o Les cellules B (80%) : synthétisent l'insuline (hormone qui a un effet hypoglycémiant), à côté de beaucoup d'autres facteurs ;
- o Les cellules D (5%) : sont à l'origine de la somatostatine, inhibitrice de la sécrétion d'insuline et de glucagon ;
- o Les cellules PP (1 – 2 %) : forme le polypeptide pancréatique (un peptide appartenant à la famille des peptides de régulation, il comprend 36 acides aminés en chaîne rectiligne) qui inhibe la sécrétion de cet organe (Duhem & Antoine, 2008).

1.3.2. Fonction

La fonction du pancréas exocrine est la sécrétion d'enzymes responsables de la dégradation des aliments en éléments simples, participant activement au processus de digestion ; elle comporte quatre grandes familles :

1. Les protéases (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidase).
2. Les enzymes glycolytiques (amylase, maltase).
3. Les enzymes lipolytiques (triglycérides lipase, carboxyle ester hydrolase.)
4. Les nucléases (DNase, RNase). On appelle suc pancréatique le mélange des enzymes pancréatiques c'est une solution aqueuse contenant des électrolytes, des bicarbonates et des protéines produites

principalement par les cellules canaliculaires (Lafitte, 2012). La fonction du pancréas endocrine, est assurée par les îlots de Langerhans. Ces îlots, dispersés au sein du pancréas exocrine, sont constitués de 4 types cellulaires impliqués dans la sécrétion d'hormones dans la circulation sanguine.

Les cellules α et β régulent le métabolisme du glucose grâce à la production de glucagon et d'insuline respectivement. La somatostatine produite par les cellules δ permet la contraction de la vésicule biliaire, augmente la mobilité intestinale et inhibe la sécrétion de l'insuline et du glucagon. (figure 9). Le polypeptide pancréatique produit par les cellules PP régule les propriétés sécrétoires des autres types cellulaires présents dans le pancréas (Simon et Jean, 2000 ; Vincent, 2012).

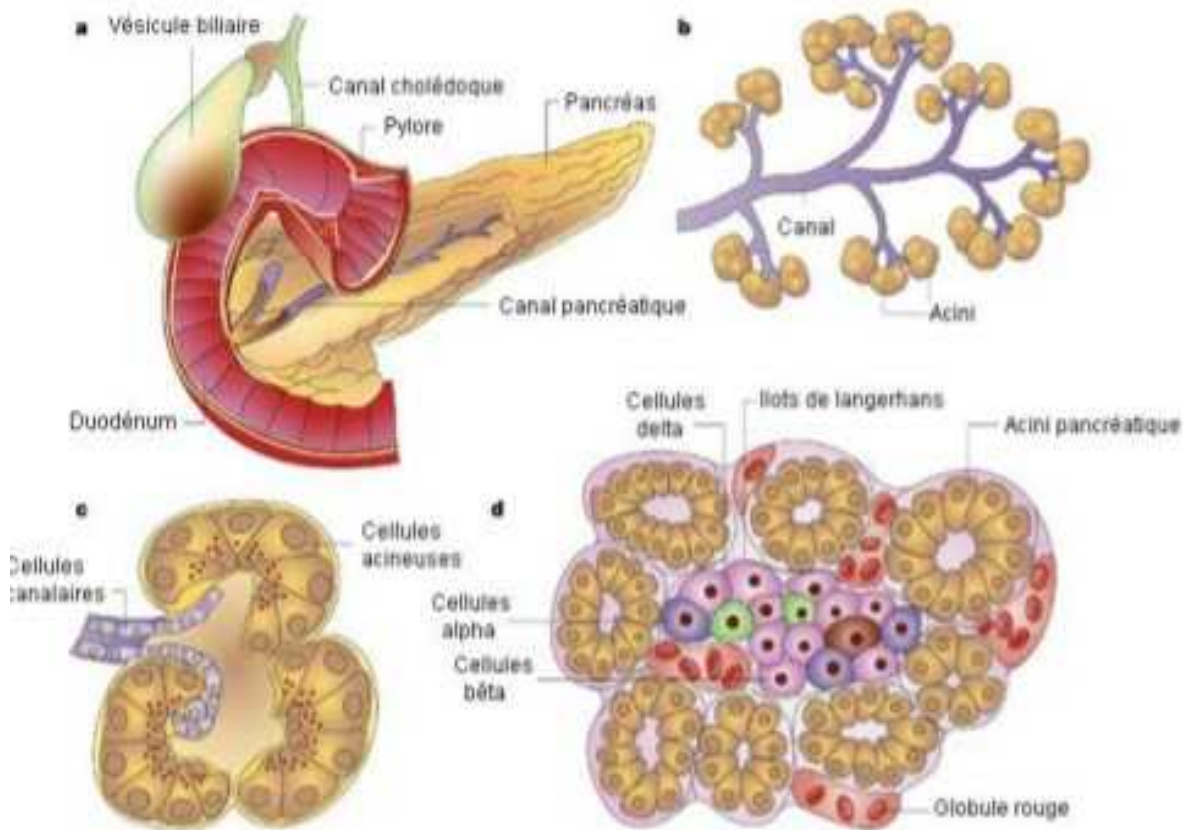


Figure 9: Histologie du pancréas (Bardées et Depinho, 2002).

2. Cancer et pancréas

2.1. Le cancer

Le cancer figure parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde (Johanne et Renée, 2002). Ce n'est pas une maladie unique mais plutôt un nom qui s'applique à une grande variété de tumeurs malignes causées par un processus fondamental de croissance incontrôlée (FMC-HGE, 11 sept 2021). Le cancer est dérivé des cellules somatiques et de leur progéniture. Dans le clonage néoplasique naissant, les cellules accumulent une série de changements génétiques ou épigénétiques qui mènent aux changements de l'activité du gène incriminé (Wack et Séverine, 2005) (**figure 10**). Donc leur développement nécessite des mutations dans les gènes qui contrôlent la prolifération, le développement et d'autres activités cellulaires fondamentales. Les altérations génomiques associées au cancer vont de la simple substitution de nucléotide à des réarrangements chromosomiques à grande échelle tels que des amplifications ou des délétions. Les cancers présentent une grande variabilité en ce qui concerne l'âge de leur survenue, leur taux de croissance, leur pronostic et leur réponse aux traitements (Kluge et al., 2006).

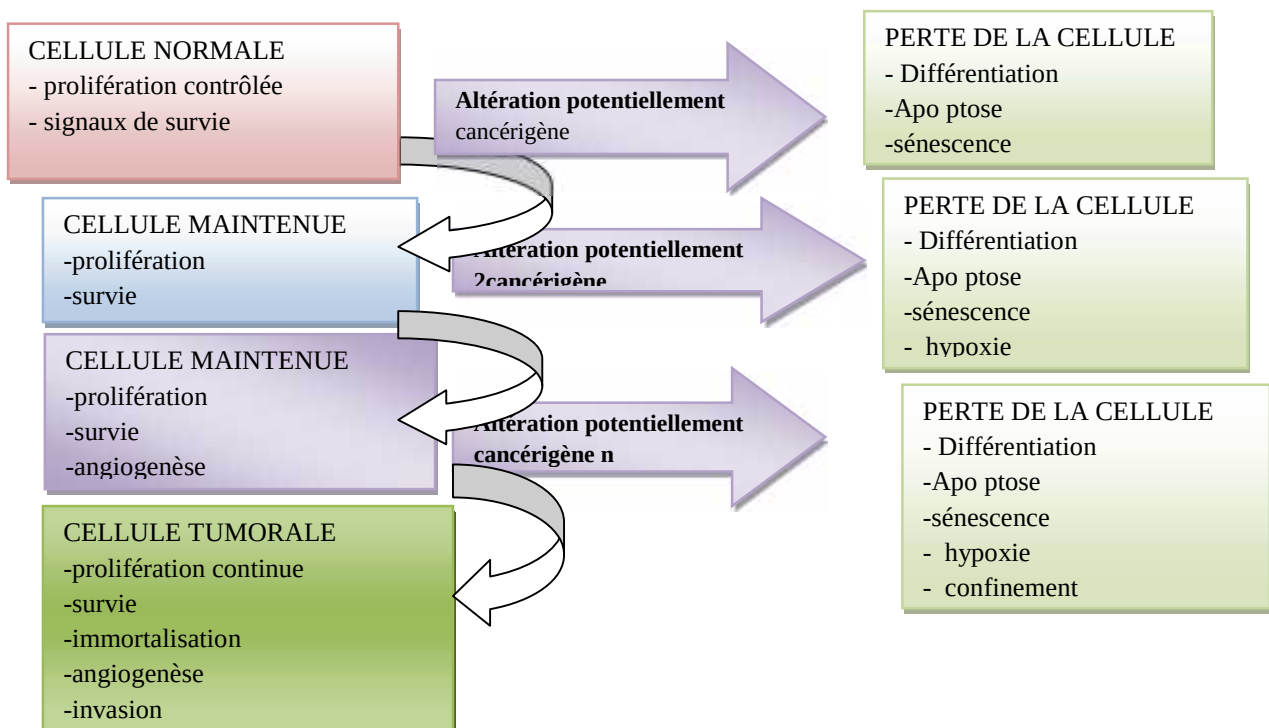


Figure 10: Cascade d'événements conduisant à la formation d'une tumeur (Wack et Séverine, 2005)

2.2. Cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est dû à la formation d'une tumeur maligne. C'est-à-dire un amas de cellules anormales qui prolifèrent de manière incontrôlée et plus au moins rapide et qui menacent de se propager ailleurs dans l'organisme. Ils constituent l'une des formes les plus graves de cancers digestifs. Ils peuvent être bénignes ou malignes, solides ou kystiques (cystadénome et Cystadénocarcinome), développées à partir du tissu exocrine ou endocrine (Schweitzer et al., 2002).

Les tumeurs exocrines semblent le plus fréquent 95% tant que les tumeurs endocrines du pancréas représentent moins de 5% de la totalité des tumeurs pancréatiques (Lafitte et Marie, 2012).

La quasi-totalité de ces tumeurs concernent le pancréas exocrine ; ce sont des adénocarcinomes localisés dans une région initialement peu symptomatique. Leur diagnostic est le plus souvent tardif et leur pronostic d'ensemble est mauvais (Scotie et al., 2002).

2.2.1. Epidémiologie

L'adénocarcinome du pancréas (AP) représente 90% des tumeurs du pancréas et devrait être la deuxième cause de mortalité par cancer en Europe en 2030 (Rajib et al., 2014). Son incidence en France a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes entre 1982 et 2012 (Bouvier et al., 2017). Il reste le cancer digestif dont le pronostic est le plus défavorable, avec un taux de survie globale (SG) à 5 ans, tous stades confondus, de 7% à 8% (INVS) (Cowppli-Bony et al., 2016).

2.2.1.1. En Algérie, selon le registre des tumeurs d'Alger, l'incidence est estimée à 3.2/105habitants, pour l'homme et 1.7/105 habitants pour les femmes(**tableau 1**) (Oukkal et Bouzid, 2012).

2.2.1.2. Dans le monde, Au niveau mondial, en 2020, le nombre de cas de CP était estimé à 495 773, tout âge et sexe confondus, avec un nombre de décès de 466 003 par an. Le CP est classé au 13ème rang des cancers les plus fréquents et au 7ème rang des causes de mortalité par cancer dans le monde (IACR, 2020).

En ce qui concerne les tumeurs endocrines dans le monde, l'insulinome représente la tumeur la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines du pancréas.

Son incidence varie de 1 à 4 cas par million d'habitants et par an. Elle touche de façon presque égale les deux sexes, avec parfois une prédominance féminine (Bouslama et al., 2014).

Tableau 1 : Classement de l'incidence selon le cancer digestif en Algérie (Lévy p, 2006).

Type de cancer	Localisation
Cancer de colorectal	44%
Cancer de l'estomac	26%
Hépatocarcinome	12%
Cancer du pancréas	7%
Cancer des voies biliaires	5%
Cancer l'œsophage	4%
Autres	3%

2.2.2. Symptôme de cancer du pancréas

En général, le cancer du pancréas se développe discrètement (ARC, 2011), lorsque la tumeur progresse elle provoque le symptôme suivant (**tableau 2**) :

- **Des douleurs abdominales**, en particulier la nuit et en position allongés, qui peuvent également se traduire par des douleurs du dos, Ces dernières sont plus fréquentes lorsque le cancer touche la queue du pancréas (à l'opposé de l'intestin grêle).
- **L' Ictère et des démangeaisons.** Lorsque la tumeur se situe dans la tête du pancréas, celle-ci comprime le canal qui évacue la bile et gêne son passage vers l'intestin. La bile s'accumule et le patient a les yeux et le teint jaunâtre, ses selles sont pâles et ses urines foncées, et il se gratte sur tout le corps.
- **Une Perte de poids** (amaigrissement) massive et rapide, sans cause identifiable
- **Une Anorexie**, avec des nausées et des vomissements
- **Une Asthénie générale ;**
- une sensation permanente d'Estomac plein

Chez les personnes diabétiques, le cancer du pancréas peut se manifester par une aggravation subite de leur diabète (Eureka sante, 2012).

Tableau 2 : La fréquence des symptômes par rapport aux différentes parties du pancréas

(Laurent & David, 2000).

	Tête	Corps /queue
Amaigrissement	90%	100%
Hépatomégalie chole statique	85%	Rare
Ictère	80%	7%
Douleurs (épigastrique)	70%	90%
Nausées	40%	40%
Asthénie	35%	45%
Urines foncées et selles décolorées	65%	Rare
Prurit	25%	Rare
Grosse vésicule à la palpation	30%	Rare
Masse palpable épigastrique	15%	25%

3. Types de cancer :

Les cancers du pancréas sont regroupés en deux types des cellules .chaque type de cellule peut donner lieu à un type différent de tumeur (Beat, 2007).

Ces tumeurs du pancréas peuvent être bénignes ou malignes, solides ou kystiques développée à partir du tissu exocrine ou endocrine (UMVF, 2009).

3.1. Le cancer du pancréas exocrine

Environ 95% des cancers du pancréas se développent à partir de cellules glandulaires exocrines. Cette forme porte le nom d'adénocarcinome canal aire ou pancréatique(LSC, 2013). L'adénocarcinome canal aire pancréatique ou PDAC est la tumeur du pancréas exocrine la plus fréquente environ 80% et la plus grave (Safari et al., 2007).

D'autres tumeurs du pancréas exocrines existent mais sont beaucoup plus rares que le PDAC. Ce sont des tumeurs micro ou macro-kystiques et sont diagnostiquées par imagerie. Parmi elles, on retrouve l'adénome séreux (micro-kystique) considéré comme bénin et les

adénomes macro-kystiques comme le cystadénome et Cystadénocarcinome muscineux qui peuvent dégénérer (Beat, 2007).

Tableau 3: Les différents types du cancer pancréatique exocrine (Lafitte, 2012).

E	Types de cancer	Symptômes	Localisation des tumeurs	Potentiel tumorigène
X	Adénocarcinome canal	Douleurs abdominales,	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et
O	aire	ictère, anorexie,		métastatique
C		dépression, altération		
R		de l'état général		
I				
N				
E				
	Cystadénocarcinome muscineux ou séreux	Douleurs abdominales et dorsales, vomissements, diarrhées	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et métastatique
	Tumeurs acinaires	Douleurs abdominales, jaunisse, perte de poids, anémie, diarrhées	Ensemble du pancréas	Variable
	Tumeurs pseudopapillaires et Kystiques	Douleurs abdominales et dorsales, perte de poids	Ensemble du pancréas	Variable
	Tumeur intra. Canal aire papillaire et mucineuse (TIPMP)	Douleurs abdominales, nausées vomissements, perte de poids, jaunisse	Principalement dans la tête du pancréas	Variable
	Carcinome épidermoïde	Douleurs abdominales et dorsale, fatigue, douleurs abdominales, nausées, vomissements	Ensemble du pancréas	Variable
	Pancréatoblastome	Douleurs abdominales nausées, vomissements	Principalement dans la tête du pancréas	Généralement bénignes

3.2. Le cancer du pancréas endocrine

Environ 5% des cancers du pancréas se développent à partir de cellules endocrine. Cette forme de cancer porte le nom de tumeur ou carcinome endocrine du pancréas (ARC, 2007).

Tableau 4: Les différents types du cancer pancréatique endocrine (Lafitte, 2012).

	Types de cancer	Peptide sécrété	Symptômes	Localisation des tumeurs	Potentiel tumorigène
E N D O C R I N E	Gastrinome	Hypersécrétion de gastrine	Ulcères, douleurs abdominales, diarrhées, perte de poids, vomissements	Tête du pancréas, duodénum	Très souvent malignes
	Glucagonome	Hypersécrétion de glucagon	Eruption cutanée, diabète, dépression, confusion	Corps, queue du pancréas	Variable
	Insulinome	Hypersécrétion de d'insuline	Hypoglycémie, confusions, tremblement, céphalées	Ensemble du pancréas	Généralement bénignes
	Néoplasie Endocrinienne Multiple(NEM) ou syndrome de Werner	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides pancréatiques	Fatigue, faiblesse ou douleur musculaire, constipation, calculs rénaux, ostéoporose précoce	Ensemble du pancréas, Glandes parathyroïdes	Peuvent être malignes dans le pancréas
	Somatostatine	Hypersécrétion de somatostatine	Diabète, douleurs abdominales, diarrhées, ballonnements, perte de poids	Ensemble du pancréas, ampoule de Vater	Variable
	Vipome	Hypersécrétion de VIP	Diarrhée, perte de poids, vomissements	Corps, queue du pancréas	Généralement maligne
	Tumeur endocrine non fonctionnelle	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides pancréatiques	Douleurs abdominales, altération de l'état général	Ensemble du pancréas	Très souvent maligne et métastatique

4.Physiopathologie du cancer du pancréas

La situation actuelle du PDAC est préoccupante du fait de son agressivité. Malgré de nombreuses études, la genèse de ce cancer n'est pas encore totalement élucidée. Par conséquent, la mise en évidence des différents mécanismes pré-néoplasiques qui initient la formation de ce cancer est essentielle dans la prise en charge précoce du patient. **(Figure 11)**. Actuellement, plusieurs lésions précancéreuses sont reconnues parmi lesquelles la voie des PanINs (pancréatique intra épithélial Néoplasies) qui sont des lésions microscopiques et dont la fréquence augmente avec l'âge (Garcia et al., 2014).

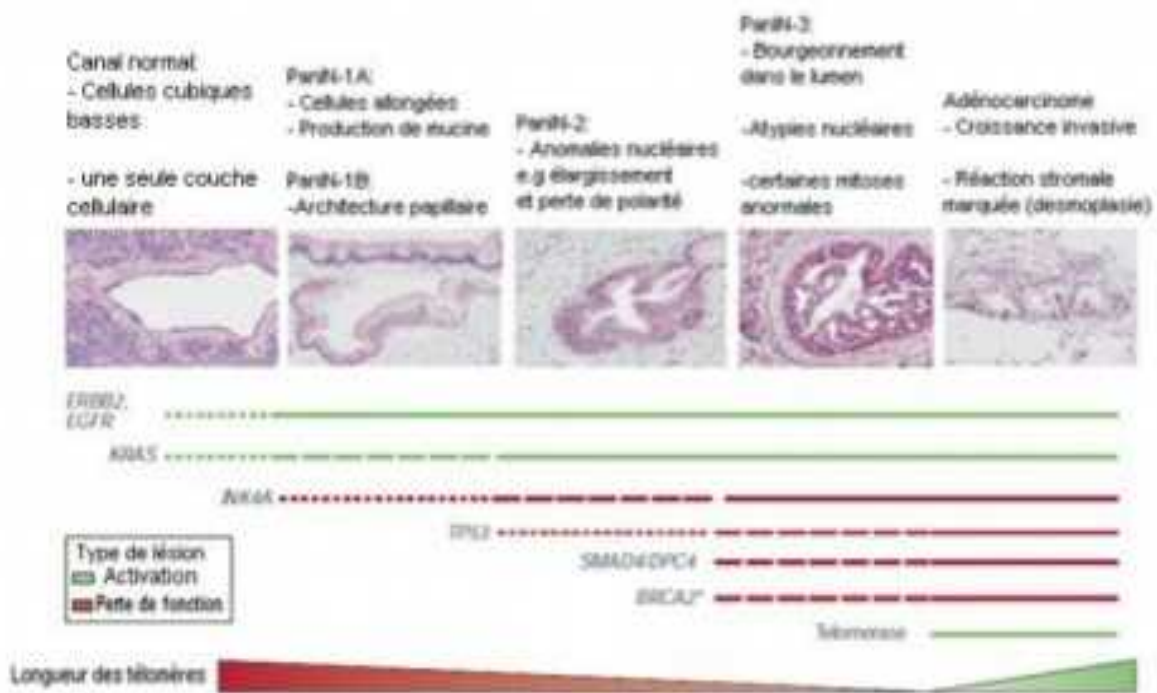


Figure 11 : Evolution naturelle vers un PDAC (Bardéesand Divino, 2002).

Chez la souris, l'activation du gène muté Kras (KrasG12D) permet de reproduire l'évolution de ces lésions en PDAC.

Il existe aux stades précoces de la maladie une version mutée de l'oncogène Kras alors qu'à des stades plus avancés, des suppresseurs de tumeurs comme INK4 (ou CDKN2A ou p16 ou ARF), TP53, SMAD4 et BRCA2 sont inactivés (Garcia et al., 2014) **(figure 12)**.

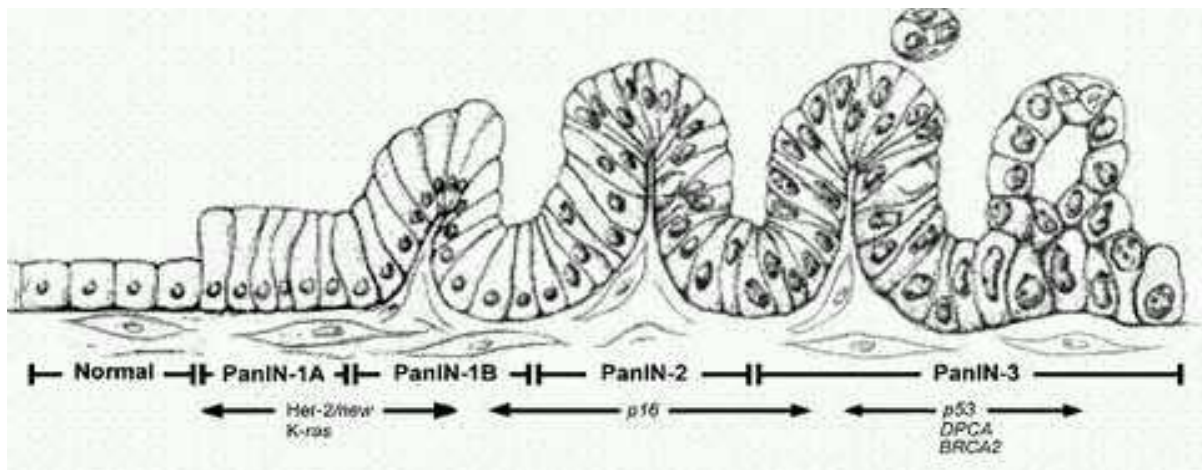


Figure 12: Evolutions histologiques et génétiques du PDAC (ARCAGY, 2016).

Une étude publiée en 2012 (Hamid et al., 2012) a montré que la voie Nupr1/ ReIB / IER3 est nécessaire à la transformation de Kras. Les cellules cancéreuses pancréatiques ont une résistance remarquable face au stress cellulaire qui explique toute la difficulté d'action thérapeutique. C'est dû à la présence d'un stroma fibreux qui favorise la progression de la tumeur en limitant l'accès des traitements et des cellules immunitaires et une mauvaise vascularisation. Ces conditions favorisent alors une sélection de clones les plus agressifs. Cette capacité de résistance exceptionnelle est liée notamment à la protéine Nupe 1 qui est activée en situation de stress permettant la survie des cellules en inhibant l'apoptose grâce à une voie impliquant ReIB (facteur de transcription) et IER3. Nupe 1 est retrouvée en grande quantité le cancer du pancréas.

I.5. facteur génétique :

Les formes familiales sont rares. Elles expliquent environ 5 à 10 % des cancers du pancréas. Le mode de transmission et les gènes impliqués sont le plus souvent encore inconnus. La plupart des cancers du pancréas sont considérés comme étant "sporadiques". C'est-à-dire qu'il n'y a généralement pas d'histoire familiale de cancer et les facteurs de risques ne sont souvent pas évidents. Toutefois, nous estimons qu'environ 10% des cancers pancréatiques sont associés avec un facteur héréditaire qui augmente les risques de développer ce cancer. Les cas familiaux de cancer du pancréas surviennent souvent au même âge que les cas sporadiques (André et Hamel, 2014).

I.6. Facteur de risque

L'étiologie du cancer du pancréas a fait l'objet d'études approfondies et fait l'objet de nombreuses méta-analyses et analyses groupées. Jusqu'à présent, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés et peuvent être divisés en deux catégories : modifiables et non modifiables (Misha et al., 2006) (**Tableau 5**).

I.6.1. Facteurs de risque modifiables

Comprennent le tabagisme, l'alcool, l'obésité, les facteurs alimentaires et l'exposition à des substances toxiques.

I.6.2. Facteurs de risque non modifiables

Comprennent le sexe, l'âge, l'origine ethnique, le diabète sucré, les antécédents familiaux de cancer du pancréas, les facteurs génétiques, les infections chroniques, le groupe sanguin nono et la pancréatite chronique.

Tableau 5: Principaux facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer du pancréas

(Hors formes familiales). (Brouillard et al., 2018).

Facteur de risque établis	Facteur de risque suspecté	Facteur protecteurs
Age	Alcool	Régime riche en fruits et légumes
Sexe masculin	Toxiques environnementaux	Activité physique
Tabac	Alimentation : viande rouge /riche en graisse	
Obésité	Helicobacter pylore	
Diabète de type 2(2ans)	Maladie buccodentaire et macrobiote	
Pancréatite chronique non héréditaire		

I.6.3. Facteurs environnementales

- **Tabagisme**

Le tabac est le principal facteur de risque reconnu de cancer du pancréas (Klee ff, 2016). La proportion des cas attribués au tabac est estimée à 15-30% (Bossette, 2012b ; Parking, 2011). Les fumeurs ont un risque 2- 3 fois supérieur aux non-fumeurs de développer un cancer du pancréas ; qui plus est, une relation dose-effet a été décrite, ainsi qu'une diminution du risque après l'arrêt du tabac. Même si l'effet du tabagisme peut paraître relativement faible en comparaison de celui observé pour les cancers du fumeur, comme le cancer du poumon ou celui de l'oropharynx, il est loin d'être négligeable, puisqu'il a été estimé que la suppression (théorique) totale et instantanée du tabagisme pourrait à elle seule prévenir 20 à 30% des cancers pancréatiques dans le monde, ce qui représenterait 150 000 patients au sein de l'Union Européenne pour la période 1994-2015 (Mulder, 2002).

- **Alcool**

Une consommation excessive et régulière d'alcool augmenterait le risque de cancer du pancréas, en favorisant le développement d'une inflammation chronique locale (pancréatite), mais les résultats sont actuellement controversés (Buffeta. P & Hashi bé. M, 2006). Dans notre échantillon, aucun patient, n'a évoqué la consommation d'alcool, lors de notre questionnaire.

- **L'Age**

Différentes études, ont démontré que le risque de contracter un cancer pancréatique augmente avec l'âge. Plus de 80% des cas font partie de la tranche d'âge de 60 à 80 (Johns, 2012).

- **Le sexe**

Le cancer du pancréas est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (Johns, 2012).

- **L'Ethnie**

Des études aux Etats-Unis ont montré que le cancer du pancréas est plus fréquent dans la population afro-américaine que dans la population blanche. Une partie de cette augmentation du risque peut être due à des facteurs socio- économiques (Johns, 2012).

- **Les bactéries**

Une étude américaine a révélé que, des bactéries de la flore buccale, dont certaines sont retrouvées dans les maladies parodontales, seraient associées au développement de cancer du pancréas et de la pancréatite chronique (James et al., 2011).

- **Diabète**

Le diabète de type 2 est également associé au risque de cancer du pancréas dans la quasi-totalité des études transversales ou prospectives réalisées à ce jour, mais l'interprétation des résultats de ces études est délicate. Le diabète est à la fois un facteur de risque pour le développement de la maladie et une conséquence du cancer pancréatique. L'existence d'un diabète entraînerait un risque 2 fois supérieur de cancer pancréatique (Bossette, 2012).

I.4.4. Alimentation et obésité

L'obésité et une faible activité physique sont aussi liées au cancer du pancréas (Behrens, 2015 ; Genkinger, 2015). Dans le cas du diabète comme dans celui de la surcharge pondérale, l'un des mécanismes physiopathologiques pourrait être une résistance à l'insuline qui se caractérise par une hyperactivité du pancréas, avec une hyperglycémie et une hyperinsulinémie (de Martel, 2010).

L'évaluation des risques liés à l'alimentation semble montrer à travers plusieurs études que la consommation excessive de graisses saturées, viande rouge et charcuterie, élèverait le risque, alors qu'un régime riche en légumes et fruits serait associé à une légère diminution du risque (Joao 2009 ; Lassons & Wolk 2012 ; Bossette 2013).

I.6.5. Pancréatite chronique

La pancréatite chronique, quelle que soit son origine, prédispose au cancer du pancréas. Dans les pays industrialisés, où elle est majoritairement due à une consommation excessive d'alcool, le risque de cancérisation augmente avec la durée de la pancréatite (Malka, 2002). Deux formes particulières de pancréatite chronique ont été associées à des risques très élevés : la forme tropicale et la forme héréditaire. Dans les deux cas, la maladie est caractérisée par un plus jeune âge d'apparition, et la cancérisation survient également à un plus jeune âge. Une étude européenne qui a évalué la forme héréditaire sur 418 patients de 112 familles a trouvé un risque cumulé de cancer du pancréas de 8.5% à 40 ans (Howe N

et al., 2004). Une étude américaine a également montré que la cancérisation survient plus tôt chez les patients fumeurs par rapport aux non-fumeurs (Lowenfels, 2001).

I.7. Classification

La classification TNM AJCC 2017 (8ème version) (Tableaux 06 et 07) introduit des modifications dans les catégories T et N par rapport aux classifications antérieures (Kamrajah, Burns, Fränkel, Cho, & Nathan, 2017).

- s'applique aux carcinomes du pancréas exocrine et aux carcinomes neuroendocrines de haut grade. La maladie doit être confirmée histologiquement ou par cytologie

Tableau 6 : classification TNM (AJCC, 2017).

TUMEUR (T)

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa Plus grande dimension	Modifications par rapport à la 7ème classification*
T1	Tumeur ≤ 2 cm T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1cm 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
T3	Tumeur > 3cm	corrélation avec la survie)
T4	Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune	Basée sur l'envahissement des artères et non pas la notion de respectabilité

GANGLIONS (N) et METASTASES VISCERALES (M)

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

Tableau 7 : Synthèse des stades p TNM (Neuville et al., 2018).

Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1-T3	N1	M0
Stade III	Tout T T4	N2 Tout N	M0 M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

I.8. Traitement :

I.8.1.Chirurgie :

La résection chirurgicale ne concerne malheureusement que peu de malades atteints d'un adénocarcinome pancréatique (Spanknebel & Conlon 2001).

Des recommandations concernant la résection chirurgicale des tumeurs pancréatiques ont été émises par la Société Française de Chirurgie Digestive et l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation hépatique (Salim 2009).

Le scanner avec injection est aujourd'hui le meilleur examen pour prédire la non-resécabilité des adénocarcinomes pancréatiques (Vargas 2004). Le bilan de résécabilité ne doit être réalisé qu'en l'absence de contre-indication opératoire (terrain) et si le bilan d'extension métastatique est négatif. Trois contre-indications sont et restent classiques : la découverte de métastases et/ou d'uncarcinome péritonéale sur le scanner ou au cours de l'intervention ; un envahissement ganglionnaire aortocave.

Les médianes de survie observées dans ces circonstances ne dépassent pas un an et ne sont pas supérieures à celles observées avec les lignes actuelles de chimiothérapie (Shrikhande 2007 ; Schwarz 2014 ; Paye 2015). Les extensions locorégionales, vasculaires ou ganglionnaires à distance, constituent les 3 éléments principaux à prendre en compte pour la résécabilité. Du point de vue chirurgical, les tumeurs pancréatiques sont divisées en trois groupes (Delpero & Sauvant, 2010) :

- **Resectable** : cela signifie qu'on peut enlever la tumeur en totalité à but curatif. Dans ce cas, la tumeur est confinée au pancréas (ou organes de voisinage direct), ne touche pas la veine mésentérique supérieure, la veine porte, le tronc cœliaque, l'artère hépatique ou l'artère mésentérique supérieure ;

- « **Borderline** » ou à la limite du résécabilité : le contact avec l'artère mésentérique supérieure et/ou le tronc cœliaque, et, a fortiori, un engrainement artériel hémi circonférentiel, sont des contre-indications classiques à une résection d'emblée, mais il est utile de réévaluer les malades après un traitement « d'induction » qui peut être une chimiothérapie ou une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie (Katz, 2008). L'envahissement d'un court segment de l'artère hépatique peut être considéré de la

même façon ainsi comme l'envahissement de plus de 50% de la circonférence de l'axe veineux (Ishikawa 1992);

- **Non ré sécables:** la tumeur est non ré sécable quand l'ablation complète de la lésion n'est pas possible en fonction de l'envahissement vasculaire. Ainsi, un envahissement de l'artère mésentérique supérieure, de l'artère hépatique ou du tronc cœliaque contre-indique formellement une résection. L'envahissement de l'artère hépatique est une contre-indication pour la majorité des équipes. Il en est de même d'un envahissement de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte s'il intéresse plus de la moitié de l'axe veineux, si la partie proximale de la veine mésentérique supérieure est concernée (convergences des veines jéjunales et iléo coliques) ou s'il existe des signes manifestes d'hypertension portale segmentaire (caver nome péri portal, par exemple).

I.8.2.Chimiothérapie et radiothérapie

Le pronostic de l'adénocarcinome pancréatique est resté pratiquement inchangé depuis les dernières décennies et la survie à 5 ans demeure inférieure à 7% (Sant, 2009). La résection chirurgicale est la seule à offrir la possibilité de guérison, mais, comme déjà mentionné, moins de 20% des patients sont admissibles à la résection au moment du diagnostic. Les traitements adjuvant sont adaptés aux modalités possibles de récurrence de la maladie après chirurgie à visée curative : radiothérapie et plus volontiers radio chimiothérapie par rapport au risque de rechute locale ou locorégionale ; traitement systémique par rapport au risque d'évolutivité métastatique.

Les problématiques d'imagerie et d'examen pathologique après traitement d'induction sont les mêmes que pour les tumeurs borderline (Ferro ne et al., 2015; Ver béké et al., 2015).

L'exérèse chirurgicale de la tumeur primaire sans l'addition d'un traitement complémentaire résulte en de taux de survie à 5 ans de 8 à 12% (Neoptolemos 2004 ; Odette 2007). Plusieurs essais randomisés de phase III (Neoptolemos 2004 ; Odette 2007) ont montré que la chimiothérapie postopératoire supplémentaire (avec gemcitabine ou 5-FU) après une résection à but curatif augmente systématiquement la survie à 5 ans d'au moins 11%. En ? Revanche, les résultats de la radio chimiothérapie postopératoire sont plus hétérogènes et certains démontrent même un effet délétère (Van Lethem 2010 ; Neoptolemos 2001). Les résultats finaux de l'étude randomisée multicentrique de phase III ESPAC-4 parus

cette année (Neoptolemos 2017) ont montré l'augmentation de la survie globale médiane de 25,5 mois dans le bras gemcitabine seule à 28 mois dans le bras avec un régime combiné de gemcitabine et capecitabine ((HR) 0,82, 95% CI 0,68-0,98 ; $p=0,032$).

La survie à 5 ans (estimations) a augmenté de 16,3% à 28,8%. Il est à signaler que, comme pour les essais précédents, les patients ayant des résections R0 avaient une meilleure survie et un bénéfice significatif avec le régime combiné, alors que pour les malades avec résection incomplète (R1) l'apport d'un régime combiné n'a pas démontré de bénéfice statistiquement significatif.

Chapitre II
Génétique et cancer

Chapitre II : génétique et cancer du pancréas**II.1. Génétique des maladies du pancréas****II .1.1. Les maladies pancréatiques inflammatoires ou tumorales de cause génétique**

Théoriquement, toutes les maladies –pancréatique ou non- ou presque, ont une base génétique. Par exemple, il est probable que la sévérité d'une pancréatite aigue (PA) est sous- tendue non seulement par l'intensité de sa cause (quantité et durée d'alcool ; durée du blocage d'un calcul dans l'ampoule) mais aussi par le polymorphisme génétique de la réponse inflammatoire. Il est tout aussi probable que la survenue d'un adénocarcinome (ADKP) dépendante de la conjonction d'un terrain génétique particulier et de facteurs environnementaux, les seconds expliquant l'explosion de la fréquence de cette tumeur (X3 chez la femme et X2 chez l'homme en 30 ans !) (Bouvier et al., 2017).

Au-delà de ces généralités, une proportion plus ou moins importante de certaines maladies pancréatiques a une cause génétique prédominante sinon exclusive :

- o certaines pancréatites aiguës et chroniques ;
- o certains adénocarcinomes pancréatiques
- o certaines tumeurs intra canalaIRES papillaires et mucine uses (TIPMP) ;
- o rarement, les cystadénome séreux qui peuvent s'intégrer dans l'exceptionnel syndrome

De Von Hiplies Lindau dont nous ne reparlerons plus ici (Hamel et al., 2000).

II.2. Les gènes impliqués**II.2.1.Pancréatites aiguës et chroniques (tableau 8)**

Cinq gènes sont impliqués. Les mutations de ceux-ci peuvent interagir avec le fonctionnement des cellules acinaires ou des cellules ductulaires (Whitcomb, 2013).

Tableau 8 : Corrélations génotype/phénotype (Whitcomb, 2013).

Génotype ou variant	Phénotype
PRSS1	Pancréatite héréditaire
PRSS1/autre mutation	Pancréatite héréditaire aggravé
CFTRsev/ CFTRx	Mucoviscidose
SPINK1/SPINK1	Mucoviscidose incomplète
CFTRx/SPINK1	Pancréatite héréditaire
CFTRx/SPINK1	Pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques
CTRC/SPINK1	Pancréatites aiguës récurrentes ou chronique
CASR+/alcool	Pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques
CASR–/SPINK1	Pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques
CASR–/CFTRx	Pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques

II.2.1.1.Le gène du Serin Protéase Inhibitoire Katals type 1

Certaines mutations du gène SPINK1 aboutissent à une diminution de la dégradation de la trypsine. Ces mutations sont présentes chez environ 1 % de la population générale. C'est un gène facilitateur qui augmente le risque de pancréatite. Il est nécessaire qu'un autre facteur soit associé (double mutation du gène SPINK 1 (hétéro- zygote composite), mutation d'un autre gène (transe hétérozygotie (ex. : CFTR)) ou environnemental). Il peut n'y avoir aucun antécédent familial. Les porteurs de mutations du gène SPINK1 ont un risque de l'ordre de 1 % de développer une pancréatite (Hegyi E ; Shin-Toth M, 2017).

II.2.1.2.Le gène CTRC

La chymotrypsine C participe à la des- traction de la trypsine après son auto- activation. Les mutations du gène CTRC aboutisse à une perte de fonction. Ces mutations sont trouvées chez 4 à 30 % des malades ayant une pancréatite chronique (Hegyi ; Shin-Toth, 2017). Chez les hétérozygotes, le risque de pancréatite serait multiplié par 5 à 10 fois. Les mutations du gène CTRC pourraient agir en conjonction avec d'autres mutations portant sur d'autres gènes de susceptibilité, notamment CFTR, PRSS1 et SPINK1.

II.2.1.3.Le gène CASR

Le gène codant pour un récepteur du calcium (CASR) est impliqué dans l'hypercalcémie hypocalciurie familiale bénigne. Certaines mutations sont associées à une perte de fonction et, conjointement à des variant des gènes SPINK1 ou CFTR, pourraient expliquer certaines pancréatiques. Inversement, des mutations de CASR associées à des gains de fonction pourraient favoriser les pancréatites alcooliques (Whitcomb, 2013). Le rôle de ce gène mérite donc encore d'être éclairci.

II.2.1.4.le gèneBRCA2

Les mutations héréditaires de BRCA2 sont souvent associées aux cancers familiaux des ovaires et du sein mais augmentent significativement le risque de développer un cancer pancréatique. Une étude réalisée en 2002 estime qu'environ 17% des PDACs se produiraient sur un terrain familial de mutation de ce gène. Cependant, la pénétrance duPDAC avec une mutation héréditaire de BRCA2 est relativement lente et similaire à celle du PDAC de forme sporadique (Murphy et al., 2002). BRCA2 intervient dans le maintien de la stabilité génétique en régulant le processus de réparation des cassures double brin de l'ADN.

De ce fait, la perte de fonction de BRCA2 entraîne une accumulation d'aberrations chromosomiques favorisant la progression tumorale pancréatique (Venkitaraman et al., 2002). De plus, comme TP53 et SMAD4, la perte de BRCA2 est retrouvée dans les lésions PanINs les plus avancées suggérant une fois de plus un rôle dans la progression tumorale (Gog gins et al., 2000)

II. 3.Autres mutation génétique**II.3.1.Mutations du gène STK11**

Ce gène est responsable du syndrome de Perutz- Seghers. Ces mutation, transmises sur un mode autosomique dominant seraient associées au plus haut risque relatif d'ADKP (123 fois) avec un risque absolu de 36% à 65 ans ces chiffres méritent confirmation (Giardiello et al., 2000).

II.3.2. Mutation du gène SSTR2 (somatostatine reseptor2)

Dans près de 90% des adénocarcinomes pancréatiques et des lignées cellulaires qui endérivent, une perte sélective d'expression du sous-type de récepteur de somatostatine(hormone inhibitrice de nombreux processus cellulaires dont les sécrétions endocrines etexocrines et la prolifération cellulaire) a été observée, ce qui en fait l'altération génique laplus fréquente (Eric Calhoun ; Scott, 2008).

II.4.Les autres altérations génétique

Les altérations génétiques décrites dans les cancers pancréatiques et plus généralement dans les cancers, résultent de mécanismes cellulaires impliquant entre autres, des modifications de la stabilité des chromosomes ou des modifications épi génétiques comme des méthylation aberrantes de l'ADN.

II.4.1.La méthylation de l'ADN

Il s'agit de l'ajout par des ADN méthyltransférases (DNMT) de groupement méthyle sur des cytosines dans des sites spécifiques (riches en cytosine et guanine).

La carcinogénèse pancréatique fait appel à des processus d'hypo méthylation qui activent certains oncogènes et d'hyperméthylation de promoteurs de gènes supprimeur de tumeurs aboutissant à leur inactivation. Une surexpression de la DNMT est associée à des stades avancés et un mauvais pronostic du cancer pancréas. Des inhibiteurs de la DNMT ont été développés dont les plus connus sont l'azacytidine et la dévitaminé.

Ces inhibiteurs réduisent significativement la prolifération des cellules tumorales pancréatiques et augmentent leur chimio sensibilité à la gemcitabine (Susanto et al., 2015; Massiaglia et al., 2005).

II.4.2.La modification des histones

Différentes modifications épi génétiques sur les histones ont été décrites dans le cancer dupancréas (méthylation, acétylation, phosphorylation..). L'implication de ces modificationsépi génétiques dans la chimiorésistance du cancer du pancréas a été étudiée in vitro.

Ono et al. ont démontré que l'histone acétylas p300 jouait un rôle dans la résistance à la gemcitabine des cellules tumorales pancréatiques (Ono et al., 2016).

La méthylation des histones est également impliquée dans la chimiorésistance du cancer du pancréas (Hung et al., 2013)

II.4.3. Les micro-ARNs

Les micro-ARNs (miR) sont des petits ARN non codants composés de 18 à 24 nucléotides et jouent un rôle clé dans la régulation de l'expression des gènes. Après sa liaison à un ARNm (ARNm) cible, un complexe RNA-induced silencing complexe (RISC) se forme et active des voies de dégradation ce qui aboutit au clivage de l'ARNm.

Leur implication dans la chimiorésistance a été évoquée dans de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses dont celles du cancer du pancréas. Murayama et al. ont étudié l'expression de miR-21 dans les lignées pancréatiques normales et cancéreuses et son rôle dans la chimiorésistance. MIR-21 était surexprimé dans les cellules cancéreuses pancréatiques par rapport aux cellules normales. En outre, la transsection de miR-21 dans les cellules cancéreuses pancréatiques

permettait d'accroître leurs capacités de prolifération, d'invasion et de résistance à la gemcitabine (Murayama et al., 2009). A l'inverse, miR-497 et miR-33a sont sous-exprimés dans les cellules cancéreuses pancréatiques résistantes à la gemcitabine et que leur surexpression augmente ainsi la chimio sensibilité (Jianwei Xu et al. 2014; Laing et al. 2015). D'autres miR sont impliqués dans la chimiorésistance du cancer du pancréas en régulant plusieurs voies de signalisation impliquées dans le cycle cellulaire, la survie, la réparation de l'ADN et le métabolisme des drogues (Le Renn et al., 2018). Par exemple, une forte expression intra tumorale de MIR-1266 était corrélée à un mauvais pronostic et à une résistance à la chimiothérapie adjuvante (Zhang et al., 2018). De plus, les auteurs ont montré que la surexpression de MIR-1266 dans les cellules cancéreuses pancréatiques leur conférait des propriétés de chimiorésistance à la gemcitabine. La chimiorésistance à la gemcitabine médiée par MIR-1266 est due à l'activation des voies de signalisation NFkB et STAT3 (Zhang et al. 2018).

Les études concernant les miARNs dans le cancer du pancréas sont très récentes mais plusieurs études rapportent déjà un potentiel thérapeutique certain. Le miR-21 a été retrouvé surexprimé dans le cancer du pancréas comme dans plusieurs autres types tumoraux et a été

associé à un mauvais pronostic, de plus il est en partie responsable de la résistance des cellules au traitement de gemcitabine (Giovannetti et al., 2010). D'ailleurs deux autres études ont montré que l'utilisation de siRNA anti-miR-21 augmentait la sensibilité des cellules à la gemcitabine et potentialisait son effet anti-tumoral via l'induction d'apoptose (Ali et al., 2010 ; Du Rieur et al., 2010).

II.5. Conséquences pratiques d'une recherche d'anomalies génétiques pour le patient et ses apparentés

II.5.1. Intérêt de la mise en évidence de mutations des gènes associées aux pancréatites

La recherche de mutations du gène PRSS1 peut avoir diverses applications importantes pour le malade et sa famille (Appeaux et al., 2000).

a) distinguer une pancréatite héréditaire d'une pancréatite d'autre origine ; b) expliquer les symptômes d'un patient ; c) poser le diagnostic de PH chez un enfant et éviter ainsi d'autres investigations ; d) évaluer le risque chez les apparentés, et e) définir des stratégies pour prévenir les complications.

La recherche des mutations de SPINK1 a avant tout un intérêt cognitif, chez des patients ayant une pancréatite, y compris en l'absence d'histoire familiale ou en présence d'une autre cause (notamment alcoolique).

La recherche de mutations du gène CFTR peut avoir un triple intérêt chez les patients adolescents ou adultes qui ont une atteinte mono- ou pauci-symptomatique :

- a) identifier la cause des symptômes ;
- b) reconnaître une forme atypique de mucoviscidose pour offrir une prise en charge multidisciplinaire adaptée ;
- c) proposer un conseil génétique aux patients eux-mêmes et à leur conjoint, ou à leurs apparentés qui peuvent être hétérozygotes pour une mutation « sévère ».

II.5.2. Prise en charge de la pancréatite

Aucun traitement n'a fait la preuve, à ce jour, de son efficacité pour prévenir les poussées de pancréatite aiguë chez les malades atteints de PH. La prise en charge des malades ayant une pancréatite associée à des anomalies génétiques n'est pas spécifique. En cas de douleur, un

traitement endoscopique (sphinctérotomie pancréatique, dilatation de sténose canal aigre, mise en place de prothèses pancréatiques, extraction de calculs) peut être proposé, avec des résultats proches de ceux observés dans la pancréatite chronique alcoolique (Chou dari CP et al., 2002).

Deux points sont particulièrement importants chez le sujet atteint de mucoviscidose : la prise en charge nutritionnelle et la supplémentation en enzymes pancréatiques. Le traitement par extraits pancréatiques doit être systématique, souvent à fortes doses, chez les insuffisants pancréatiques. L'indication d'extraits pancréatiques chez les suffisants pancréatiques afin d'obtenir une boucle de régulation négative demeure discutée.

II.5.3.Prévenir un cancer du pancréas

Aucune stratégie ne permet à l'heure actuelle de prévenir un cancer du pancréas. Arrêter de fumer et diminuer les facteurs de risque associés à l'inflammation chronique du pancréas (particulièrement la consommation d'alcool) sont recommandés chez ces patients pour diminuer le risque de cancer du pancréas (Etama& Whitcomb, 2001 ; Kemi, Digs 2003 ; Ellis, 2004). L'avenir est peut-être aux thérapies anti-oxydantes ou à la thérapie génique.

II.6.le diagnostic du cancer du pancréas

II.6.1 Les éléments du diagnostic positif

Sont apportés par l'imagerie. En effet, les examens biologiques classiques n'ont pas ou peu d'intérêt diagnostique de même que le dosage des marqueurs tumoraux classiques comme le Ca 19-9 et l'ACE qui sont décevants (excepté pour le CA 19-9 pour le suivi des cancers traités). L'imagerie par contre a un triple but : le diagnostic positif de masse pancréatique (aspect, situation, taille), la confirmation de la nature de cette masse (c'est-à-dire un adénocarcinome) et la réalisation du bilan d'extension pré-thérapeutique. Si l'échographie est l'examen de première intention dans l'exploration d'un ictère ou d'un syndrome de masse abdominal, cette dernière met surtout en évidence des signes indirects comme une dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques, une dilatation du canal de Wirsung, une thrombose vasculaire (système veineux porto-mésentérique).

La tomodensitométrie abdominale est l'examen de référence pour la mise en évidence d'un syndrome tumoral pancréatique sous forme d'une masse généralement hypo-dense, irrégulière dans ses contours, prenant le contraste et associée ou non à une dilatation canal

aire biliaire et/ou pancréatique, voire une atrophie du parenchyme pancréatique non tumoral. Le seuil de discrimination est de 15-20 mm notamment avec les scanners de nouvelle génération spirales et multi coupes. Le scanner permet en outre (grâce notamment aux reconstructions en 3D) une bonne évaluation de l'extension non seulement locorégionale (en particulier vasculaire) mais aussi à distance (Imbriacio M et al., 2002).

II.7. Dépister le cancer du pancréas

II.7.1. les lésions à risque de cancer du pancréas

Trois lésions sont classiquement reconnues comme étant des lésions potentiellement associées au développement d'un cancer du pancréas. Deux sont bien connues et aisément identifiées sur les examens d'imagerie ; il s'agit du cystadénome mucineux et des TIPMP. La troisième, dénommée PanIN (« pancréatico intra épithélial néoplasie ») dont la taille dépasse rarement 5 mm, est une lésion histologique, même si, nous le verrons, certains signes permettent de les suspecter à l'écho endoscopie.

II.7.1.1. Le cystadénome mucineux (CAM)

Les CAM sont des kystes muco sécrétant dont la taille, souvent supérieure à 5 cm, les rend facilement identifiables sur les examens d'imagerie. Leurs parois sont constituées d'un épithélium cylindrique muco sécrétant et d'un chorion présentant l'aspect d'un stroma ovarien caractéristique. Ces lésions sont rares, éventuellement associées à des symptômes. Elles surviennent chez la ^{femme} de 40-50 ans, principalement au niveau de la tête et de la queue du pancréas. Le risque d'évolution des CAM vers une lésion borderline, un carcinome in situ, puis finalement un cancer invasif, est élevé (6 à 36 %). Ce risque élevé justifie la recommandation d'une résection chirurgicale systématique, ce d'autant que la survie des CAM opérés en l'absence de carcinome invasif est proche de 100 % à 5 ans. Les facteurs prédictifs d'un risque de dégénérescence sont la présence d'un nodule mural (se = 100 %), un épaississement marqué de la paroi, une taille > 60 mm (Grippa S et al., 2008).

Le dosage de l'intra kystique prélevé lors d'une ponction sous écho endoscopie permet de faire suspecter la nature mucineuse du kyste avec 95-100 % de spécificité lorsqu'il est supérieur à 400 ng/ml. Les kystes asymptomatiques, de diamètre inférieur à 3 cm, sans

nodules muraux, peuvent faire l'objet d'une surveillance rapprochée par écho endoscopie et imagerie.

II.7.1.2. Les Tumeurs Intra canalaies Papillaires Mucineuses Pancréatiques (TIPMP)

Cette entité, bien que connue depuis longtemps, a fait l'objet d'une définition précise en 1996. Les lésions touchent le canal de Wirsung et/ou les branches secondaires et associent une prolifération papillaire, un épithélium cylindrique muco sécrétant et des dilatations kystiques des canaux.

La classification OMS des TIPMP différencie 4 sous-groupes : les adénomes avec ou sans dysplasie légère, les néoplasies borderline avec dysplasie modérée, les carcinomes in situ et enfin les carcinomes invasifs (Klopp et al., 1996). À cette classification, se rajoutent 4 sous-types histologiques distincts pour lesquels le pronostic semble différer. Il s'agit des types intestinaux, gastriques, pancréatico-biliaires et oncocytiques.

Le sous type intestinal est plus fréquemment rencontré. Il exprime spécifiquement MUC 2, et, en cas de cancer invasif, semble associé à une meilleure survie, contrairement aux autres types qui s'apparentent au cancer du pancréas classique.

Le risque de dysplasie de haut grade à 5 ans dépend étroitement de l'atteinte du canal principal (63 % vs 15 % si atteinte des branches secondaires, $p < 0,001$) (Levy P et al., 2006). Une atteinte du canal principal justifie une pancréatectomie.

En ce qui concerne les formes secondaires, un consensus international a émis en 2006 des recommandations de prise en charge, qui viennent d'être réactualisées en 2012 (Tanaka M et al., 2012).

L'algorithme proposé par les experts définit des critères dont la présence doit faire poser l'indication d'une chirurgie, la taille du plus gros kyste en l'absence des critères précédents définissant les modalités de la surveillance (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Surveillance des TIPMP des canaux secondaires (Tanaka 2012).

En l'absence des critères suivants : • Ictère en cas de kyste céphalique • Masse intra kystique • Canal principal > 10 mm • Taille du kyste > 3 cm • Nodule mural • Cytologie positive			
Taille du kyste le plus large			
< 1 cm	1-2 cm	2-3 cm	> 3 cm
- CT/IRM tous les 2-3 ans	-CT/IRM annuels pendant 2 ans -Puis espacer si absence d'évolution	-Echo endoscopie à 3-6 mois puis espacer avec IRM/ écho endoscopie en alternance -Chirurgie selon la durée prévisible de surveillance	-Echo endoscopie et IRM / 3-mois -Chirurgie chez les patient jeune

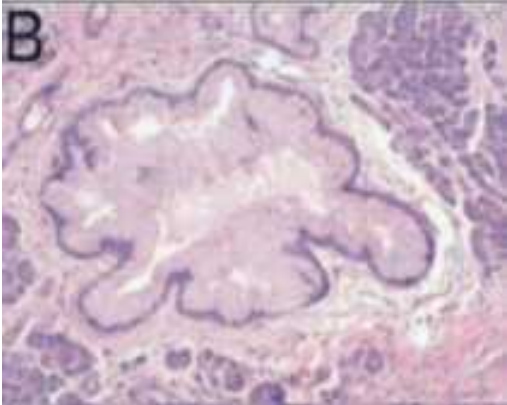
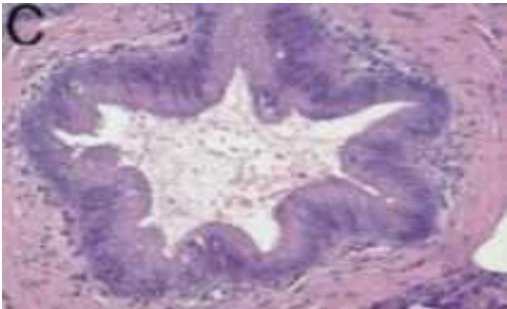
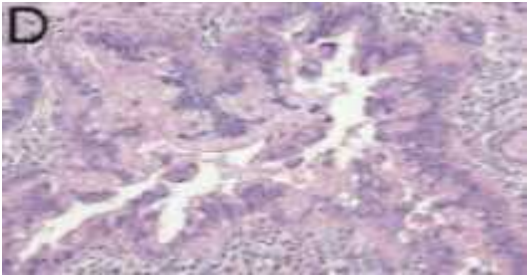
II.7.1.3.Les Pan IN

Ces lésions sont également connues depuis de nombreuses années. Il s'agit de lésions microscopiques mesurant en règle générale moins d'un centimètre, plus fréquemment retrouvées au niveau des canaux secondaires de la tête et la queue du pancréas. Leur fréquence augmente avec l'âge.

Trois types de Pan IN existent (**Tableau 10**) (Hrubinet al., 2001). Les Pan IN sont souvent associées, sans en être spécifiques au cancer du pancréas, mais également retrouvées au cours de la pancréatite chronique et dans le pancréas normal. Ainsi, Andrea et al. Ont montré la présence de ces lésions dans 82 %, 60 % et 16 % respectivement. La présence de Pan IN 3 était retrouvée dans 40 %, 4 % et 0 % des cas (Andrea et al., 2003). À l'inverse, les Pan IN 1 sont communes dans le pancréas normal où elles sont considérées comme bénignes. Bien que microscopiques et invisibles sur les examens d'imagerie comme le scanner et l'IRM, il semble que le Pan IN puissent avoir un « phénotype » écho

endoscopique. Brune et al. ont en effet rapporté des aspects de pancréatite chronique focale associés aux Pan IN, correspondant à une atrophie Centro lobulaire et associant des anomalies canalaies (dilatations) et parenchymateuses (lobulaire) (Barine et al., 2006).

Tableau 10 : Les différents types de Pan IN (Hrubin et al., 2008).

Pan IN 1	Épithélium cylindrique Orientation normale Noyaux ronds Lésions planes = Pan IN 1A Lésions papillaires = Pan IN 1B	
Pan IN 2	Perte de polarité Rapport nucléocytoplasmique variable Noyaux élargis Pseudo stratifications Hyperchromatisme	
Pan IN 3	Lésions papillaires, rarement planes Cluster de cellules épithéliales dans la lumière Perte de polarité Mitoses anormales Irrégularités nucléaires	

Pan IN et TIPMP ont des similitudes histologiques et des origines communes. Elles diffèrent cependant par leur taille, celle des papilles, plus longues dans les TIPMP, et l'expression de MUC 2 pour les TIPMP.

Toutefois, la coexistence des deux types de lésions est fréquente et atteint 86 % dans les séries autoptiques. Les Pan IN sont également fréquemment retrouvées dans le cancer pancréatique familial. Ont retrouvé des lésions de Pan IN sur Toutes les pièces de pancréatectomies. de patients opérés pour anomalies pancréatiques dans un contexte de cancer pancréatique familial (Barine et al., 2006).

Il était également remarquable de noter que ces lésions avaient la particularité d'être multifocales et atteignaient 10,7 % des canaux.

II.7.2. Les situations à risque de cancer pancréatique :

Le chiffre de 10 % est régulièrement cité pour définir la part de cancers pancréatiques ayant une origine familiale. Cependant, ce chiffre est peut-être surestimé et plus proche de 2 % comme le suggère une méta analyse des études ayant quantifié le risque familial de cancer du pancréas (Permut & Egan, 2009). On distingue trois types de situations exposant à un risque élevé de cancer du pancréas (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Prédispositions héréditaires au cancer du pancréas (Bortsch et Al., 2012).

Type de prédisposition	Gène	Risque de cancer pancréatique à 70 ans (%)
Syndromes héréditaires	prédisposant aux tumeurs	
Syndrome de Perutz-Jeghers	STK11	36
FAMMM syndrome	CDKN2A, CDK4	17
Syndrome sein-ovaire	BRCA1, BRCA2	3-8
Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2	< 5
Polyposie adénomateuse familiale	ACP	< 5
Syndromes associés à une	inflammation pancréatique	
Pancréatite chronique héréditaire	PRRS1, SPINK1	40

Mucoviscidose	CFTR	< 5
Cancer pancréatique familial	BRCA2, PALB2, ATM	2 apparentés : 8-12 % > 3 apparentés : 16-38 %

II.7.2.1.Syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs

Le syndrome du mélanome multiple familial (FAMMM) prédispose à un risque élevé de mélanome. Le gène incriminé est un suppresseur de tumeur (CDKN2A) codant pour p16/MTS1. Ce syndrome est associé à un risque de cancer pancréatique de 17 % au cours de la vie (Vasséen et al., 2000). Le syndrome sein-ovaire, associé à une mutation des gènes BRCA 1 et 2, expose à un risque de cancer du pancréas 3,5 à 10 fois supérieur à la normale. Ce risque prédomine pour BRCA2 pour lequel le risque estimé au cours de la vie est de 5 % (van Aspergent et al., 2005).

Le syndrome de Lynch, lorsqu'il existe un cas de cancer pancréatique dans la famille, expose aussi à un risque de 1,3 % à 50 ans et 3,6 % à 70 ans (Kastrinos et al., 2009).

II.7.2.2.Syndromes associés à une inflammation pancréatique

Les patients développent dès l'enfance des lésions de pancréatite chronique évoluée. Le risque de cancer, évalué par (Lowenfelset al., 2000), était de 40 % à 70 ans. Ce travail mettait également en évidence un sur-risque de 75 % en cas de transmission paternelle du gène, de même qu'un effet aggravant du tabagisme qui double le risque de cancer, et avance l'âge de 20 ans par rapport aux non fumeurs. Rebours et al. ont confirmé ces données dans une étude française et rapporté un risque de 11 % à 50 ans et 49 % à 75 ans (Rebours et al., 2009).

La mucoviscidose, également responsable d'une inflammation pancréatique est associée à un sur-risque de cancer du pancréas de l'ordre de 5,3.k

II.7.2.3.Cancer pancréatique familial

C'est certainement l'entité qui pose le plus de problème, du fait de l'absence à ce jour de gène identifié, empêchant ainsi un dépistage organisé.

La conférence de consensus de 2007 a défini les critères requis pour ce syndrome, à savoir la présence d'au moins deux. apparentés au 1er degré ayant un cancer du pancréas en dehors

de syndrome héréditaire prédisposant aux tumeurs (Brand RE et al., 2007). Certains auteurs considèrent également les individus ayant plus de 3 apparentés quel que soit le Degré. Les études consacrées à ces familles (Schneider et al., 2011; McFaul et al., 2006; Klein et al., 2004).

Suggèrent une transmission autosomique dominante, un âge de survenue avant 50 ans pour 16 % des patients, et 10 ans avant dans les nouvelles générations.

Le tabac est également fortement associé à une augmentation du risque ainsi qu'à une diminution de l'âge de survenue.

Il est intéressant de noter que des cancers extra pancréatiques sont plus fréquemment rencontrés, en particulier cancers du sein, côlon et poumon. Le risque cumulé de cancer pancréatique augmente avec le nombre d'apparentés au 1er degré (8-12 % si 2 apparentés, 16-30 % si 3 apparentés) Les études de liaison ont pu mettre en évidence, avec une grande significativité (LOD score à 5,36), une région du chromosome 4q32-34 associée à une transmission autosomique dominante.

Le gène codant pour la Paludine (PALLD) a été suspecté d'être un gène majeur de susceptibilité du cancer du pancréas. Malheureusement, les études.

Réalisées dans d'autres familles n'ont pas retrouvé d'anomalies sur ce locus. À l'exception des gènes BRCA2 et peut-être ATM (ataxie télangiectasie mutâtes gène), qui semblent fréquemment retrouvés (17 % dans la série néerlandaise (Murphy et al., 2002). pour BRCA2 et 4,6 % pour ATM (Roberts NJ et al., 2012). les autres gènes ayant fait l'objet de publications encourageantes, comme CDKN2A et PALB2, sont à l'inverse sujets à des résultats tropescontradictaires (Chorizo et al., 2012 ; Harnack et al., 2012).

Partie
pratique

Patients
et
méthodes

Patients et méthodes

1. Recrutement des sujets

Il s'agit de sujets de deux sexes atteints d'un cancer du pancréas âgés entre 20 et 80 ans admis au niveau du centre hospitalier universitaire de Constantine (CHUC) essentiellement au niveau du service de la chirurgie hépatobiliaire. Des critères d'inclusions ont été établis pour les patients.

1.1. Critères d'inclusion

Critères d'inclusion : 26 patients ont été sélectionnés avec un cancer du pancréas. Tous les examens La supplémentation était à la charge des patients et leurs familles et aucune biopsie n'a été pratiquée. Variables d'étude Nous avons examiné les variables sociodémographiques, Diagnostic (clinique et clinique) et thérapeutique. Les variables sociodémographiques étaient la fréquence et l'âge Sexe, lieu de résidence, profession ou activité et période Consultation. Les variables cliniques provenaient de l'anamnèse, Raison du conseil, signes généraux et signes physiques. Les variables cliniques étaient, pour la biologie, la lipazimie, Tests de la fonction hépatique (bilirubine totale et conjuguée et phosphatases Alcalin, Gamma-Glutamyl Transpeptidase, Amino-Aspartate transférase, alanine aminotransférase, taux de prothrombine), et Évaluation de l'inflammation : protéine C-réactive, modificateur Sédimentation, gamma globuline, marqueurs tumoraux (CA.). 19-9, ACE), glycémie, lipides (cholestérol).

1.2. Critères d'exclusion

Patients présentant un autre type de cancer

Patients présentant des pathologies bénignes du pancréas

2. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Cette étude s'est déroulée au service d'anatomie pathologique de l'HMRUC.

1. Le but

L'étude anatomopathologique a pour but d'étudier les modifications histologiques du Pancréas chez les personnes atteintes d'un cancer du pancréas.

Patients et méthodes

2. Etapes de l'étude anatomopathologique

2.1. Le prélèvement

Les différents types de prélèvements sont :

a) La biopsie : Une biopsie consiste à prélever un échantillon de tissu ou de tumeur afin de l'examiner au microscope. Elle est indispensable pour être sûr du diagnostic et de choisir le traitement le plus adapté.

b) La pièce opératoire : C'est une pièce d'organe prélevée en intégralité lors d'une intervention chirurgicale. Pour le pancréas les plus fréquemment pratiquées sont :

- **La Duodénaux pancréatectomie céphalique (DPC)** : consiste en l'ablation de la tête du pancréas, du cadre duodénal, de la voie biliaire principale intra-pancréatique.

- **La pancréatectomie gauche (spléno-pancréatectomie gauche)** avec ou sans conservation splénique, cette chirurgie est réalisée en cas de tumeurs de la queue du pancréas (**Figure 13**). La splénectomie associée est indiquée en cas de lésion de grade 3 consiste en l'ablation du pancréas corps-caudal, le parenchyme étant sectionné et suturé au niveau de l'isthme.



Figure 13 : spléno-pancréatectomie gauche.

Le prélèvement doit être fixé immédiatement par immersion du matériel dans un grand volume de liquide fixateur standard : le formol à 10 % tamponnée pendant 24 à 48 heures.

Cette fixation a pour but :

- Le durcissement des pièces.
- De s'opposer à l'autolyse tissulaire.

Patients et méthodes

- De conserver une structure la plus proche possible de la structure "in vivo" (Les structures sont fixées et les antigènes immobilisées in situ, afin qu'ils ne soient pas éliminés par les différents bains réactionnels).

2.2. Préparation des échantillons

2.2.1. L'étude macroscopique

C'est un examen de diagnostic pratiqué à l'œil nu par un médecin anatomopathologiste et d'un technicien. Elle se fait dans la salle de macroscopie où tous les prélèvements reçus se préparent sous la hotte. Cette étape consiste à décrire :

- La nature du prélèvement.
- L'aspect de la tumeur : couleur, consistance, topographie, dimensions, limites chirurgicales, présence de zones kystiques.
- le pancréas non tumoral.
- Rapport et distance avec le duodénum, l'ampoule de Vater, la voie biliaire intra pancréatique, le canal de Wirsung, les marges circonférentielles encrées.

En cas d'une pièce opératoire

La pièce opératoire est disséquée à l'aide d'un bistouri, puis plusieurs fragments sont prélevés à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale et mises dans des cassettes préalablement étiquetées par un crayon, d'un numéro correspondant au prélèvement.

En cas d'une biopsie

D'abord, on compte le nombre de biopsies adressées, par la suite elles sont mises sur des capsules pour ne pas les perdre et sont placées dans les cassettes préalablement marquées.

2.2.2 La fixation

La fixation étant la seule étape de la préparation du tissu qui est définitive et irréversible. Le fixateur utilisé est le formol à 10% tamponné (**Figure 14**).



2.3. Programmes de circulation (Figure 14)

2.3.1 Post-fixation

Permet de compléter la fixation. Le formol tamponné à 10% est l'agent utilisé dans un seul bain pendant 1h30min.

2.3.2 Déshydratation

La déshydratation permet d'extraire toute l'eau du tissu. Le tissu doit être passé par 6 bains d'alcool de concentration croissante 70%, 80%, 90% et 100%.

2.3.3 Éclaircissement :

L'éclaircissement permet de remplacer l'agent déshydratant par un produit miscible dans la solution d'imprégnation, l'éclaircissement se fait dans 3 bains de xylène à concentration croissante 60%, 80% et 100% (pendant 1h30min pour chaque bain).

2.3.4 Imprégnation :

L'imprégnation est la dernière étape de la circulation, elle se fait dans deux bacs contenant la paraffine chaude à 60°C pour remplir toutes les cavités tissulaires.



Figure 15: Les étapes de circulation

2.3.5 L'inclusion (enrobage)

L'inclusion consiste à préparer un bloc de paraffine, elle se fait via un appareil spécial selon les étapes suivantes (**Figure 16**) :

- Mettre la paraffine dans le moule métallique (**Figure 16A**).
- On prélève l'échantillon à l'aide d'une pince à partir des cassettes (**Figure 16B**).
- On place l'échantillon puis on le fixe au centre du moule métallique, on le recouvre par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce (**Figure 16C**).
- On laisse le moule quelques minutes sur la partie froide de l'appareil pour assurer la fixation de l'échantillon au fond du moule (**Figure 16D**).

Patients et méthodes

- On met les blocs dans le congélateur à (-54°C) pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.

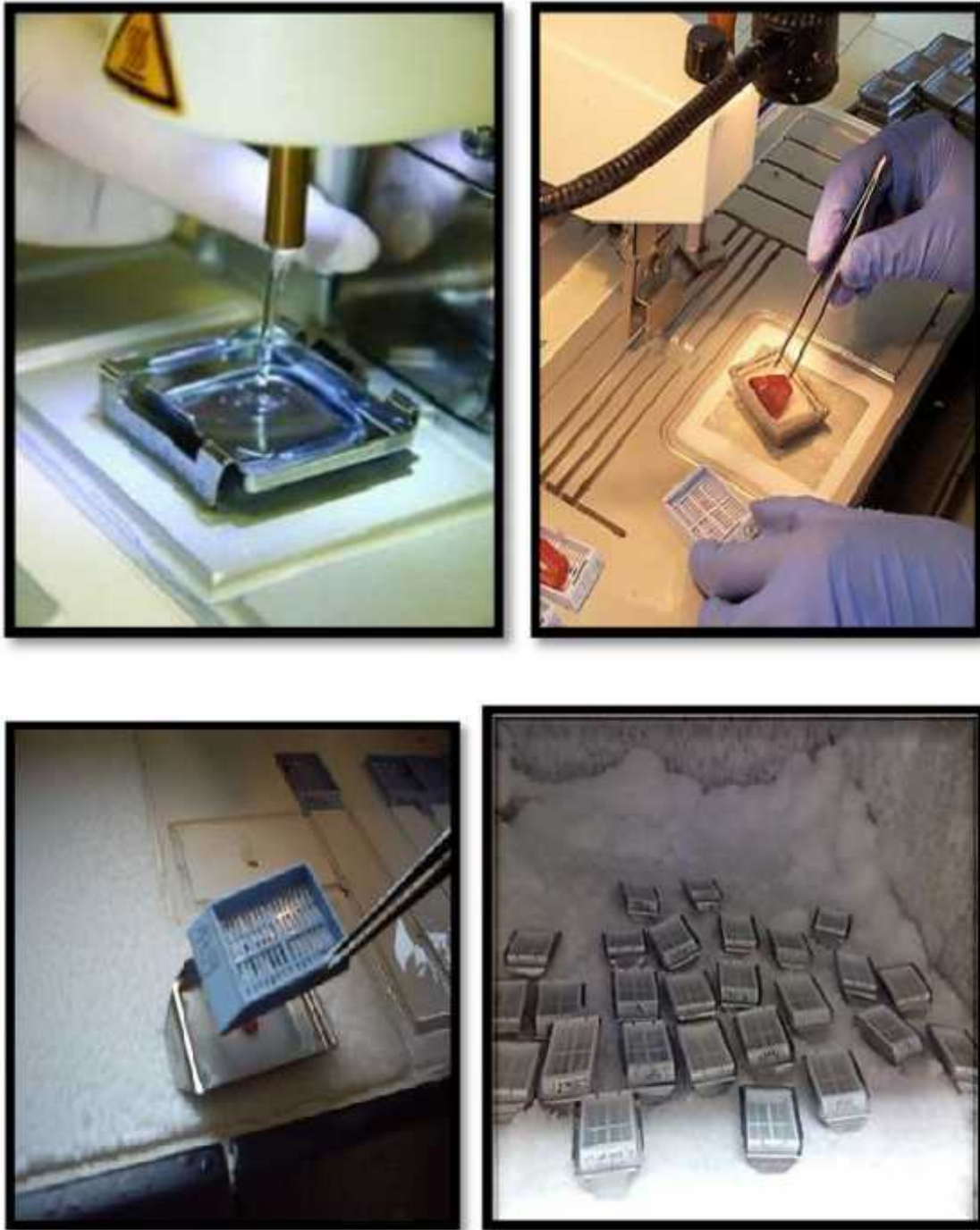


Figure 16 : L'inclusion en paraffine

2.4. La microtomie

Le microtome sert à produire des rubans de coupes de très faible épaisseur (de 2 à 3 μ m), observables au microscope optique, à partir d'un bloc obtenu après inclusion à la paraffine

Patients et méthodes

selon les étapes suivantes (**Figure 17**) :

- On fixe les blocs dans le microtome (**Figure 17A**).
- On démarre la coupe à 25 μm pour éliminer l'excès de la paraffine (dégrossissement).
- Ensuite le microtome est réglé dans l'intervalle de 5 μm pour l'obtention de coupes tissulaires très fines qui forment un ruban (**Figure 17B**).
- Les sections du ruban sont délicatement déposées dans un bain-marie d'eau distillée afin de faciliter leur étalement (**Figure 17C**).
- On place les coupes tissulaires fines sur les lames propres, ces lames doivent être marquées par le même numéro du bloc qui lui correspond (**Figure 17D**).
- On met les lames sur la plaque chauffante réglée à 56°C (séchage).
- Les lames sont mises dans la porte lames
- On les place dans une étuve à 56°C afin de les déshydrater

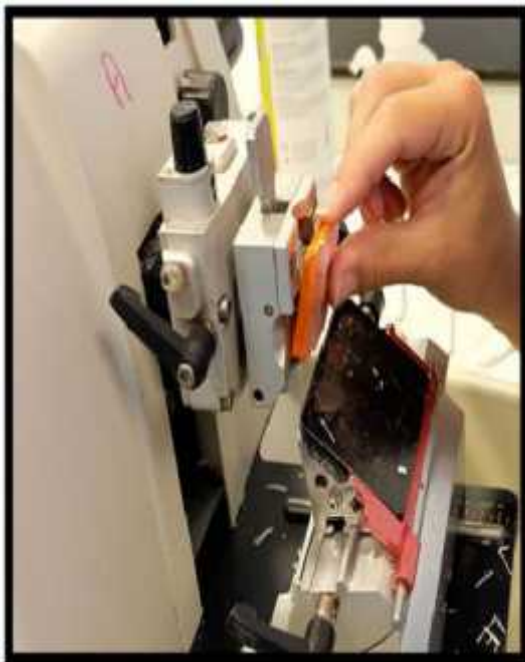


Figure 17 : La réalisation de coupes.

2.5. La Coloration a l'hématoxyline et a l'éosine

Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, la coloration est réalisée par l'hématoxyline Eosine (HE). Ce dernier induit la coloration du noyau en violet par l'hématoxyline et du cytoplasme en rose par l'éosine.

- On amène le porte lames dans le xylène pendant 30 minutes puis dans l'éthanol pendant 18 minutes.
- On lave les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes
- Puis, on met la porte lames dans l'hématoxyline pendant 10 minutes
- On lave les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes
- Par la suite, on les mets dans l'éosine pendant 3 minutes
- On lave les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes
- On amène la porte lames dans l'éthanol pendant 10 minutes
- Au final, on place la porte lames dans le xylène pendant 30 minutes

2.6. Etiquetage et Montage

L'étiquetage des lames est obligatoire afin d'éviter toute sorte d'erreur entre les patients.

Après avoir subi une déshydratation (par bains d'alcool de degré croissant puis bains de toluène), le montage a pour but de fixer une lamelle de verre sur la lame après la coloration à l'aide d'une substance appropriée appelé la résine synthétique ce qui permet une protection mécanique des coupes tissulaires et chimique des colorants (**Figure 18**).



Figure 18: Montage et étiquetage.

2.7. Observation microscopique

L'étude microscopique se fait par un microscope optique. On commence par le faible grossissement et puis on passe aux plus forts grossissements pour voir les anomalies cellulaires et nucléaires afin de réaliser un compte rendu précisant le type histologique de la tumeur, le grade et le stade.

Résultats
Et
Discussion

Résultat et discussion

1. Epidémiologie

1.1- Répartition des patients selon la tranche d'âge

L'ensemble de la population étudiée a été répartie en tranche d'âge

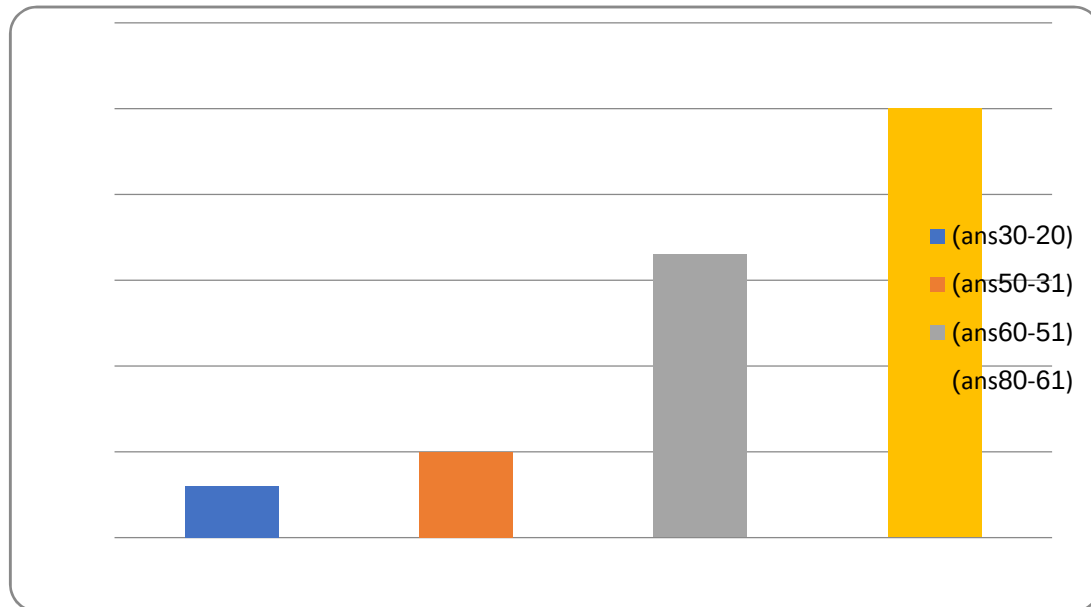


Figure 19: Répartition de la population selon la tranche d'âge

Nos résultats montrent que la tranche d'âge la plus touchée par le cancer du pancréas est celle de [61-80] ans avec un pourcentage de 50% tout sexe confondu, suivie par les tranches [51-60] ans avec une fréquence de 33,33% (2 patients) et en dernière position la tranche d'âge [31-50] ans avec un pourcentage 10% (3 patients).

Ces résultats sont proches de ceux publiés par (Capasse et al., 2018) qui ont déclaré que la tranche d'âge touchée était celle de [61-80] ans. Nos résultats sont aussi cohérents avec ceux de Sun-Who et Hiroki, 2017 où la plupart des patients atteints du cancer du pancréas avaient un âge entre 60 et 80 ans. De même, (Timothy et al., 2019) ont déclaré que le cancer du pancréas se produit moins souvent avant 45 ans. Plusieurs études ont montré que le risque de développer un cancer du pancréas augmente avec l'âge (Hiroki, 2017 ; McGuigan et al., 2018 ; Zhang et al., 2019).

Résultat et discussion

1.2- Répartition des patients selon le sexe

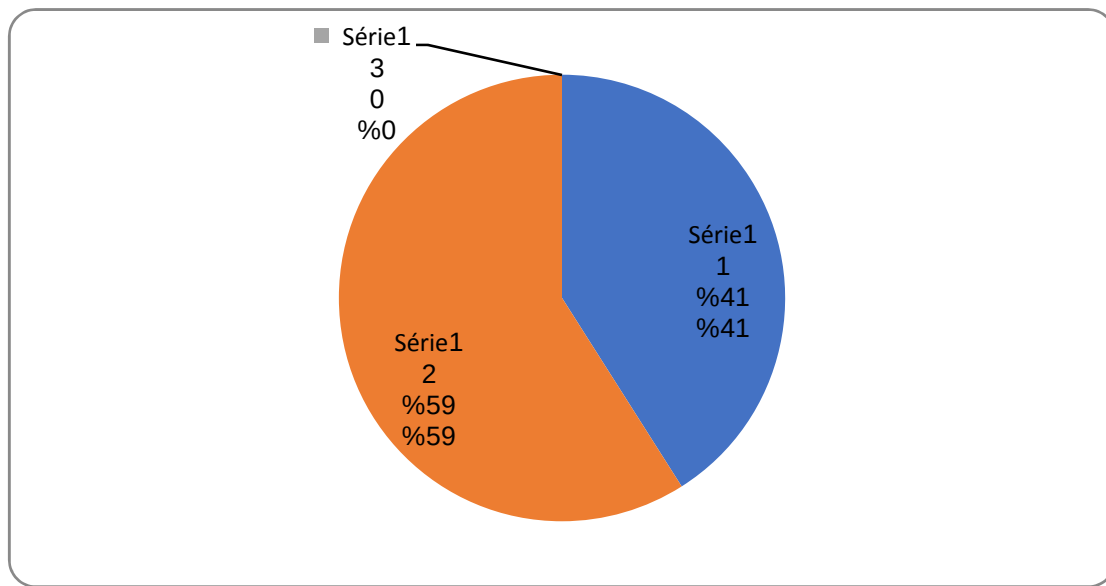


Figure 20: répartition des patients selon le sexe.

Nos résultats montrent une prédominance féminine, ce qui représente 59% (17 femmes) alors que les hommes représentent 41% (13 hommes) avec unisexe-ratio de 1,43. Ces résultats sont compatibles avec l'étude de Renomma (2020). Par contre, ils sont en désaccord avec l'étude de Koura et al., (2020) qui ont signalé une prédominance masculine

1.3.Répartition des patients selon la localisation de la tumeur

L'ensemble des patients recrutés ont été classés selon la localisation de la tumeur

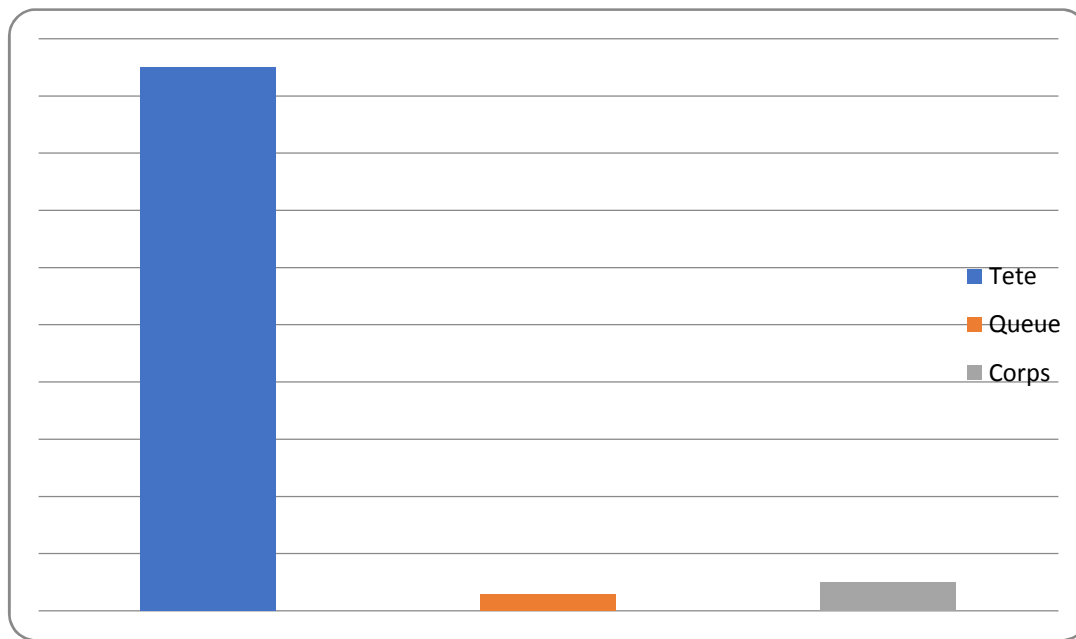


Figure 21 : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur

Dans notre série, nous avons remarqué que le cancer du pancréas se localise beaucoup plus au niveau de la tête du pancréas avec 95% des cas ; suivi par le corps et la queue avec 3% et 2% des cas, respectivement.

Résultat et discussion

1.4. Répartition de la population selon le type histologique de la tumeur

Une répartition des patients a été réalisée selon le type histologique pour la population étudiée.

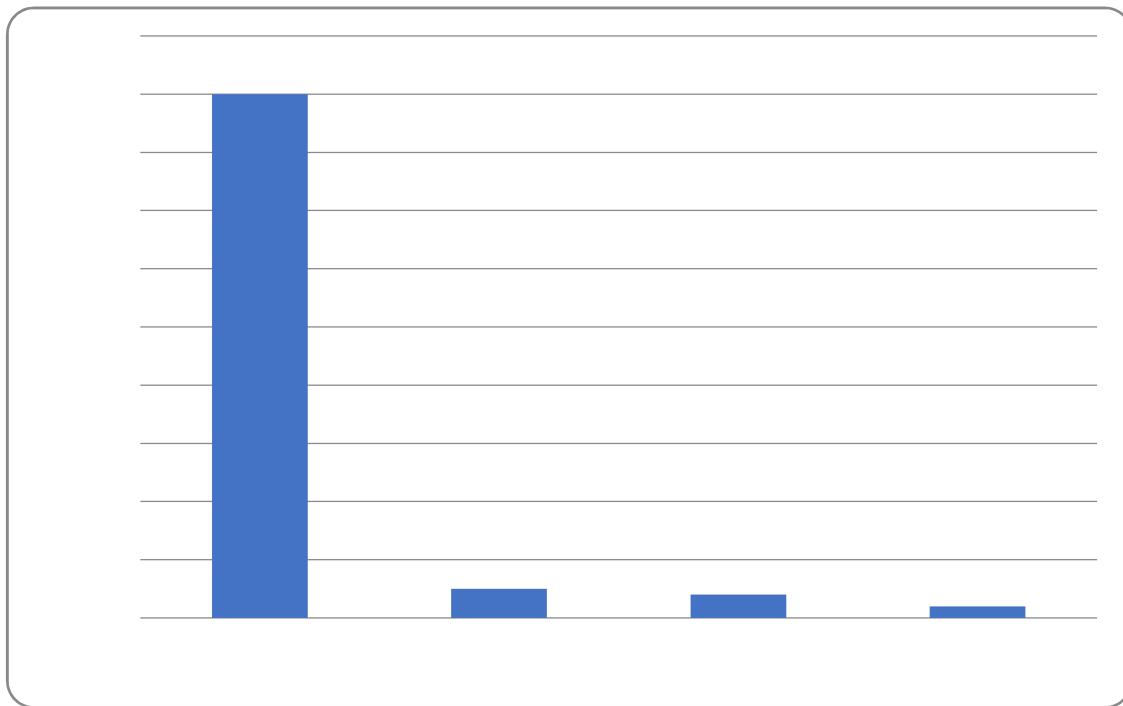


Figure 22 : Répartition selon le type histologique de la tumeur.

L'étude anatomopathologique montre que l'aspect histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome avec une fréquence de 90% suivi par les autres types histologiques avec des fréquences très faibles : le type intra-calaire papillaire et mucineux du pancréas (TIPMP), le cyst-adenocarcinome et le cholangiocarcinome avec 6%, 3% et 1%, respectivement. Ces résultats sont analogues à ceux publiés par (Zhang et al., 2016) et (Fesinmeyer et al., 2005) qui ont annoncé que le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome. De même, (Luo et al., 2019) a démontré que l'adénocarcinome représentait 85,8% des cas alors que les autres types ne constituent que 14,2%

Patients et méthodes

1.5.Répartition de la population selon le diagnostic

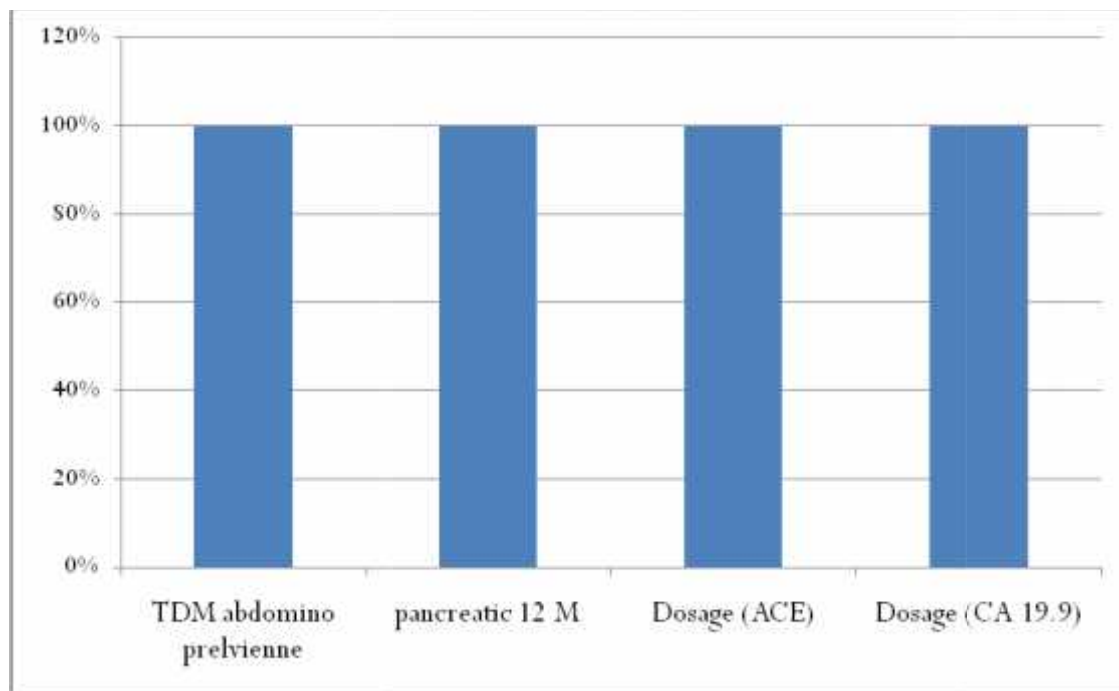


Figure 23 : Répartition des patients selon le diagnostic

Dans notre série, tous les patients atteints du cancer du pancréas sont passés par différents diagnostics: TDM abdomino-pelvienne, pancreatic I2M et dosage de : l'antigelCarbohydrate 19.9 (CA 19.9) et de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)., La détection du cancer du pancréas à un stade précoce reste un grand défi en raison d'un manque de tests de détection précis. Les recommandations des guides de pratique clinique existants sur le diagnostic précoce du cancer du pancréas sont incohérentes et fondées sur des preuves limitées. La plupart d'entre elles approuvent la mesure du CA19-9 sérique en tant que test complémentaire, mais indiquent également qu'elle n'est pas recommandée pour le diagnostic précoce du cancer du pancréas. Il n'y a actuellement aucun autre marqueur spécifique de la tumeur recommandé pour le diagnostic du cancer du pancréas précoce (Ge et al., 2017). Pour la CA 19.9, la littérature rapporte une sensibilité de 80%. Il semblerait que sa valeur sérique serait proportionnelle à la masse tumorale (Lesuret al., 1990). Sanogo(2006) a évoqué que la CA19.9 a été dosé chez 14,28% des patients avec une élévation dans tous les cas. L'ECA est un marqueur peu spécifique ; son élévation s'observe dans certaines affections maligne et bénigne. Il est utilisé dans la surveillance et le suivi thérapeutique.

Résultat et discussion

2-Etude histologique

A l'échelle microscopique, l'étude histologique de notre échantillon, effectuée au niveau du service anatomopathologie HMRUC nous a permis d'analyser les remaniements architecturaux en tissu (sain), en se basant sur le système international de la classification des tumeurs, la classification de l'OMS et le système TNM Classification TNM, selon l'UICC, 7^e Edition (2009).

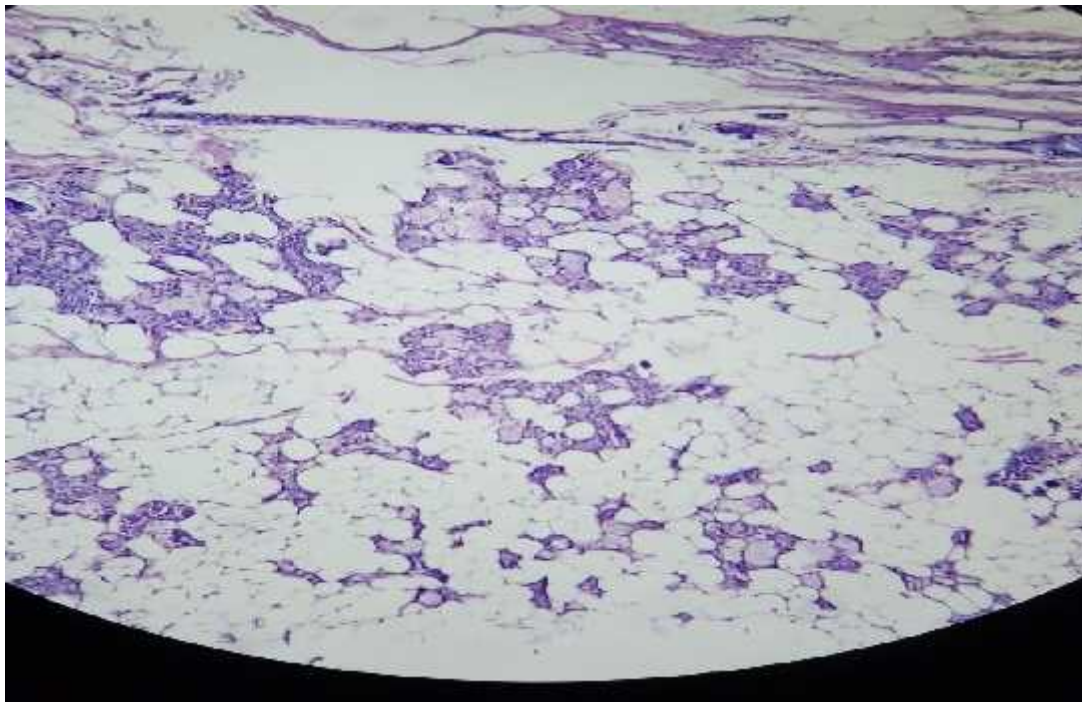


Figure 24: Photos du pancréas exocrine, où il y a les canaux interlobulaires présentant une lumière importante bordée par un épithélium cylindrique simple.

Ils cheminent dans les cloisons conjonctives pour se jeter dans le Wirsung. Les canaux intercalaires, voies excrétrices issues directement des acini, sont caractérisés par une lumière étroite bordée par un épithélium cubique simple. Les canaux intercalaires fusionnent pour constituer des canaux de calibre plus important d'abord intra lobulaires puis inter lobulaires.

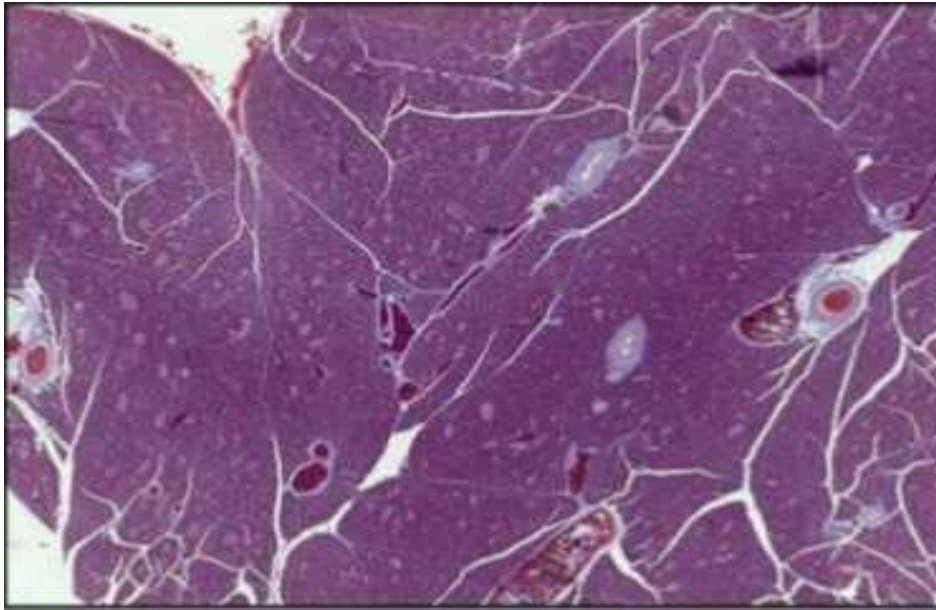


Figure 25 : L'aspect histologique d'un tissu pancréatique sain GR x40.

Dans notre série, nous avons illustré un ADK pancréatique bien différencié au stade IIA d'une classification T3N0M0 ; nous constatons pour les critères cytologiques de malignité, les cellules ne ressemblent pas ou très peu aux cellules normales (tissu sain),

L'aspect est celui d'un adénocarcinome classique comportant quelques particularités :

- architecture bien différenciée, (Fig.26).
- fréquence du stroma desmo plastique et inflammatoires (PNN), (fig. 27).
- macronucléus et macrocytes, (fig. 28).
- cellules géantes multi nucléées tumorales " ostéoclastique-like ", (fig. 29).

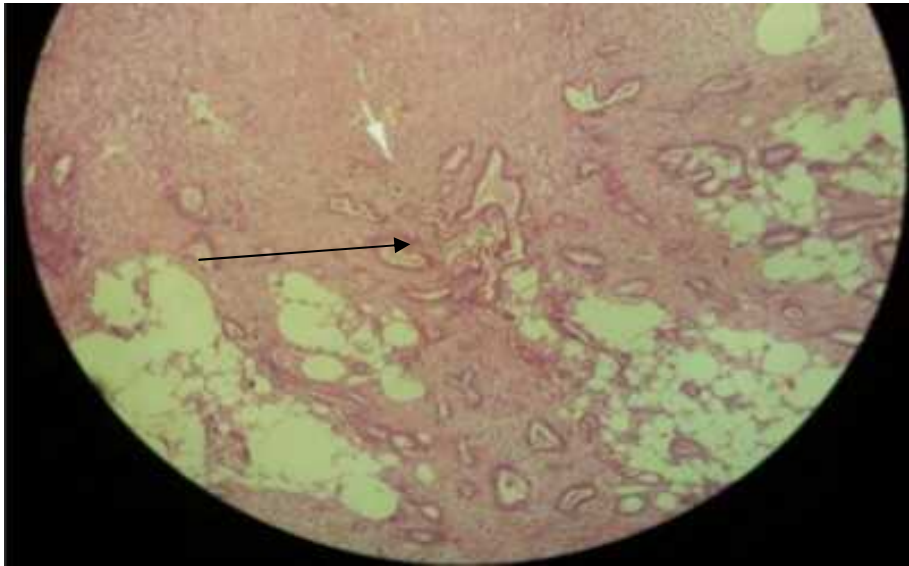


Figure 26 : Architecture bien différenciée d'un adénocarcinome pancréatique

GR x40.

L'examen microscopique des prélèvements montre un tissu fibre- adipeux largement infiltré par une prolifération carcinomateuse se disposant en structures glandulaires de taille et de forme variable tapissées par des cellules cube cylindriques riches en atypies nucléaires et en mitoses (Fig. 27)

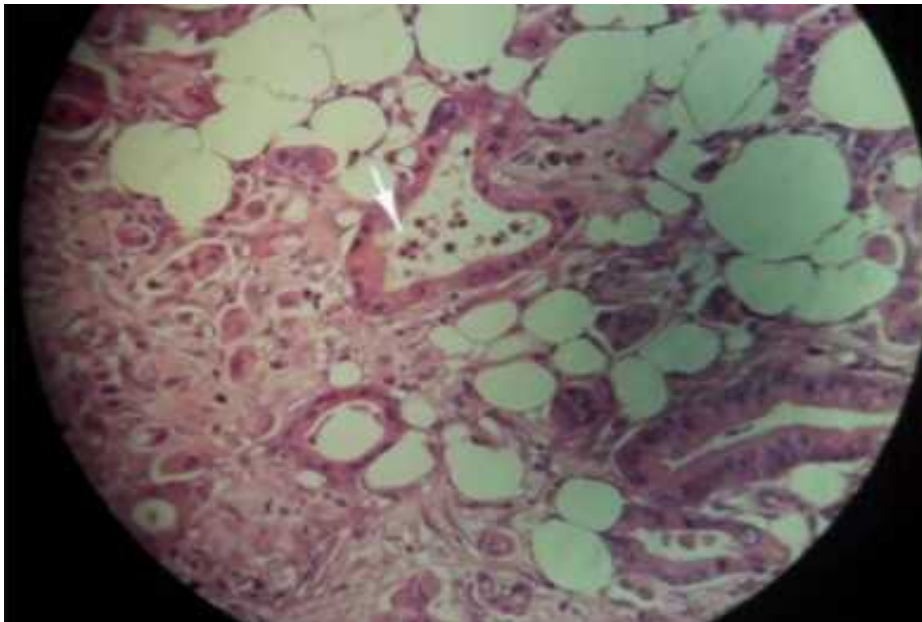


Figure 27 : Stroma desmoplastique et inflammatoires (PNN) GR x100.

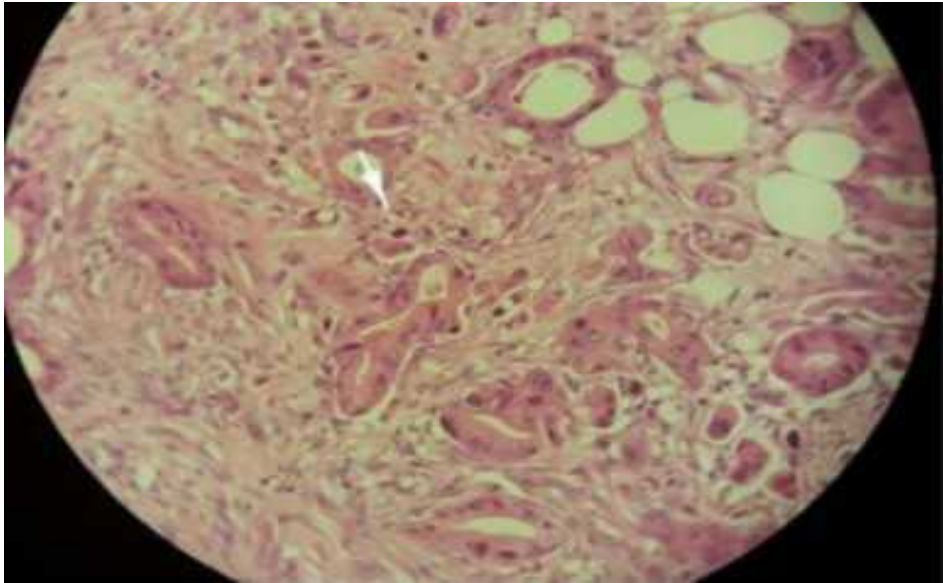


Figure 28: Des Macronucléus et macrocytes GR x100.

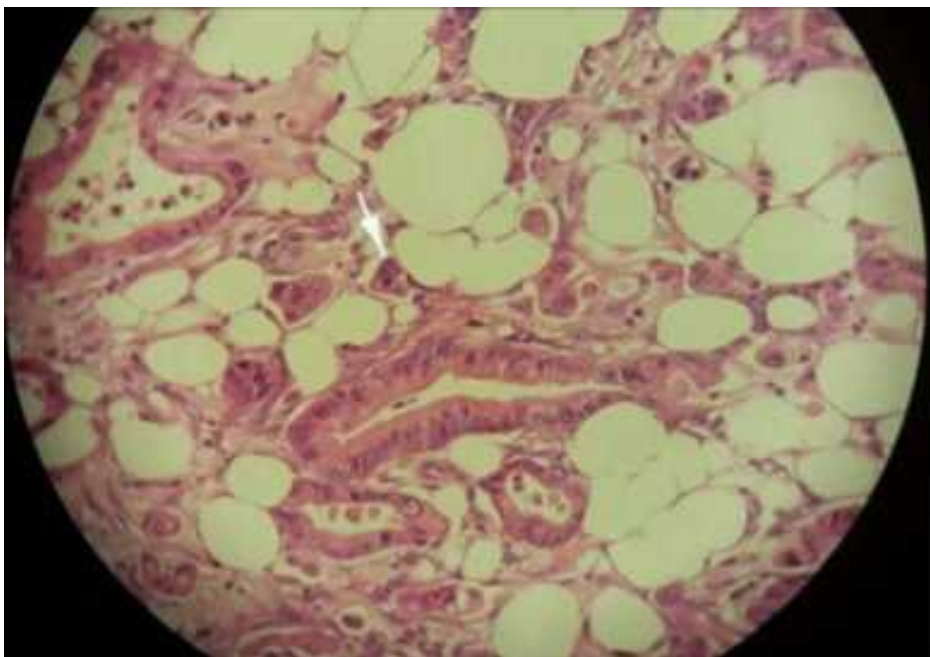


Figure 29 : Une cellule Ostéoclastique-like GR x100.

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Le cancer du pancréas est une pathologie d'évolution insidieuse dont le diagnostic est souvent posé à des stades tardifs. Il est redoutable, avec un pronostic péjoratif et une médiane de survie faible (6 mois). L'incidence de l'adénocarcinome pancréatique est en augmentation sans explication claire. Les principaux facteurs de risque sont le tabac, l'obésité, la PCC et le diabète. Il existe des lésions précancéreuses : les Pan IN, la TIPMP et le cystadénome mucineux. Dans 10 % des cas, le cancer du pancréas est héréditaire. Il existe des indications très précises de dépistage pour certaines catégories de la population par IRM et écho-endoscopie en alternance. La chirurgie palliative et la chimiothérapie palliative améliorent la survie globale des patients. Cependant, le coût de la prise en charge élevé constitue un facteur limitant l'accès aux soins. Il s'avère nécessaire de sensibiliser la population et les professionnels de la santé sur cette affection en vue de la prévention et du diagnostic précoce.

Il importe aussi de développer l'endoscopie interventionnelle en vue de moins recourir à la chirurgie palliative et disposer de preuve histologique par ponction-biopsie pancréatique sous échoendoscopie. Bien sûr, tous ces travaux de recherche sont nécessaires mais il ne faut pas oublier qu'avant de guérir il faut prévenir.

Les causes ne pas encore toutes identifiées mais pourquoi ne pas agir sur les facteurs de risques connus et modifiables ? Par ailleurs, des efforts sont encore à fournir dans la mise en évidence des techniques de dépistage et donc de bio marqueurs précoces spécifiques du PDAC qui permettraient une prise en charge du patient au début de sa pathologie et ainsi accroître sa chance de survie. Le chemin est encore long et semé d'embûches mais les recherches avancent et ne peuvent que donner de meilleurs résultats

Mots clés : cancer du pancréas, PDAC, facteur du risque, TIPMP, diagnostic, Pan IN

Références

Bibliographiques

Référence bibliographiques

Références bibliographiques

A

- o Achour Najia. (2007).Thèse cancer du pancréas Faculté de médecine Fès.
- o Ali, S., Ahmad, A., Banerj, S., Padhye, S., Dominiek, K., Schaffert, J.M., Wang, Z., Philip, P.A. & Sarkar, F.H. (2010).Gemcitabine sensitivity Canbé induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miré-21 expression by curcumin or its analogue CDF. Cancer Res, 70, 3606-3617.
- o ANDRE Thierry, HAMMEL Pascal. Le cancer du pancréas en questions. FondationA.R.C.A.D, 2014,57 pages.
- o Andrea A, Sarkar F, Adsay VN.Clinicopathological corrélates of pancreatic intraepithelial neoplasia: acomparative analysis of 82 cases withand 152 cases without pancreatic ducal adenocarcinoma. Mode Pathos2003;16:996-1006.
- o Applebaum SE, Kant JA, Whitcomb DC, Ellis IH. Genetic testing. Coun- seing, laboratory, and regulatory is- sues and the EUROPAC Protocol forethical research in multi center studiosof inherited pancreatic diseuses. MedClin Worth Am 2000; 84: 575-88.surveillance of patients at. risk forpancreatic cancer. Gut 2007;56:1460- 9.
- o Arcady-gynéco; anatomie-générale-du-pancréas-3044508-3044608; 2009.
- o Association pour la Recherche sur le cancer (ARC). Le cancer du pancréas, Février(2007).

B

- o Bardées N, Depinho RA. Pancreatic cancer biology and Genetic. Nat RevCancer. 2002;2(12):897-909.
- o Behrens G, Jochem C, Schmid D, et al (2015). Physical activity and risk of pancreatic cancer: asystematic review and méta-analysis. EUR J Epidemiol. 30:279-98.
- o BOFFETTA. P., HASHIBE. M., Alcool and cancer. Lancet On col, 2006,Feb;7(2):149-56.
- o Bortsch DK, Gress TM, Langer P.Familial pancreatic cancer curent knowledge. Nat Rev GastroenterologyHépato 2012;9:445-53.

Référence bibliographiques

- o **Bossette C, Bravi F, Turati F, et al (2013).** Nutrient-based dietary patterns and pancreatic cancer risk. *Ann Epidemiol.* 23:124-8.
- o **Bossette C, Filomeno M, Rios P, et al (2012).** Crucifères végétales and cancer risk
- o **Bossette C, Bravi F, Turati F, et al (2013).** Nutrient-based dietary patterns and pancreatic cancer risk. *Ann Epidemiol.* 23:124-8.
- o **Bouvier, A. M., Urey, Z., Joost, V., Brouillard, A., Remontait, L., Launay, G., .FrenchNetwork of Cancer, R. (2017).** Focus on an unusual Rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol*, 46(6), 1764-1772.
- o **Bouvier AM, Urey Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launay G, Leone N, FrenchNetwork of Cancer R:** Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *International journal of epidemiology* 2017.
- o **Brune K, Abe T, Canto M, et al.** Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1067-76.

C

- o **CHAUD, Mailo.** Chirurgie digestive Rouen. 2013
- o **Choudhury CP, Nickel NJ, Fogel E, Lehmann GA, Sherman S.** Hereditary pancreatitis: clinical presentation, ERCP findings, and outcome of endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 66-71.
- o **Collège de la Haute Autorité de Santé. (2010).** Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du pancréas.
- o **Cowppli-Bony, A., Urey, Z., Remontait, L., Guizard, A. V., Voiron, N., & Monnaierai, A. (2016).** Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine.
- o **Crippa S, Salvia R, Walshaw AL, et al.** Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008;247:57

D

- o **DHEM, Antoine.** Cours d'anatomie. Bruxelles, De Boeck, 2008, 493p.
- o **Didier.** Pancréas anatomie. Copyright, 2000-2014, HépatWeb.com

Référence bibliographiques

- o **Drouillard, A., Manfredi, S., Lepage, C., & Bouvier, A.-M. (2018).**Épidémiologie du cancer du pancréas. Bulletin Du Cancer, 105(1), 63–69.
- o **Du Rieur, M.C., Torrisani, J., Selves, J., Al Saati, T., Souque, A., Dufresne, M., Tsongalis, G.J. Suriawinata, A.A., Carrere, N., Bucail, L. & Cordelier, P. (2010)** MicroRNA-21 is induced early in pancreatic ductal adenocarcinoma precursor lesions. Clin Cham, 56, 603-612.

E

- o **Eftimia E, Crnogorac-Jurcevic T, Lemoine NR.** Inherited predisposition to pancreatic cancer. Gut 2001;48:143-7.
- o **Ellis I** Genetic counseling for hereditary pancreatitis-the rôle of molecular Genetic testing for the cationic trip-Singengène, cystic fibroses and serienprotéase inhibitor Gazal type 1. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33: 839-54.
- o **ERIC. S CALHOUN, SCOTT E. Keren.** Génétique moléculaire du cancer du pancréas. Springer Science + Business Media, LLC 2008.
- o **Etama B, Whitcomb DC.** Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new Genetic développements. Castro- enterology 2001; 120: 682-707
- o **Eureka sante.** “Symptômes et évolution du cancer du pancréas”,12 juin 2012

F

- o **Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer.** Les cancers du pancréas. (2011).
- o **FOREST, Michel. MARTIN, Louise.** Principe d’anatomie et de physiologie. Bruxelles, DeBoeck, 2007, 4ème édition, 1246p
- o **Frank H Natter, M.D.** Atlas d’anatomie humaine. Deuxième édition : 1997 ; Vol 525 : 299.

Référence bibliographiques

G

- o **Garcia MN, Grasso D, Lopez-Milan MB, Hamid T, L'oncle C, Tomas ni R, et al.** IER3 supports KRASG12D-dépendent pancreatic cancer développent by sustaining ERK1/2 phosphorylation. *J Clin Invest*. 2014;124(11):4709-22
- o **Genkinger JM, Kitahara CM, Bernstein L, et al (2015)** Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2015;26:2257-66.
- o **Ge L, Pan B, Song F, et al.** Comparing the diagnostic accuracy of five Common tumor biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a Protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open*. 2017;7(12):e018175.
- o **Ghiorzo P, Fornarina G, Sciallero S, et al.** CDKN2A is the main susceptibility gene in Italian pancreatic cancer families. *J Med Genet* 2012;49:164-70.
- o **Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Brooker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA.** Very High risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119(6):1447-1453.
- o **Giardiello FM, Walsh SB, Hamilton SR, et al.** Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511-4.
- o **Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al.** Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993;34: 1394-6.
- o **Giovannetti, E., Funel, N., Peters, G.J., Del Chiaro, M., Eroze, L.A., Vasile, E., Léon, L.G., Poulina, L.E., Groen, A., Falcone, A., Danse, R., Campana, D., Verheul, H.M. & Boggie, U. (2010)** .MicroRNA-21 in pancreatic cancer: correlation with clinical outcome and pharmacologic aspects underlying its role in the modulation of gemcitabine activity. *Cancer Res*, 70, 4528-4538.
- o **Goggins, M., Hrubin, R.H. & Kren, S.E. (2000).** BRCA2 is inactivated late in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence and implications. *Am J Pathol*, 156, 1767-1771.
- o **Grays anatomy** .2015. abdomen p : 320, figure 4.100

H

- o **Hamel PR, Vilgrain V, Terris B, Penfornis A, Sauvanet A, Correas JM, Chauveau D, Balian A, Beigman C, O'Toole D et al.** Pancreatic involvement in

Référence bibliographiques

- Von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de Von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000;119(4):1087-1095.
- o **Hamid T, Algül H, Cano CE, Sandie MJ, Molleton MI, Riemann M, et al.** Nuclearprotéine 1 promotes pancreatic cancer développement and prote cts celles frome stressby inhibiting apoptosis. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2092-103
 - o **Harnack F, Kulit I, van Mil SE, et al.** Routine setting for PALB2 mutations in familial pancreatic cancer familiersand Brest cancer families with pancreatic cancer is not indicated. *EUR JHum Genet* 2012;20:577-9
 - o **HELGA, F. WOLLGANG, K.** Atlas de poche d'anatomie 2. Viscères, 3ème Edition Flammarion: médecine – Sciences, Paris Février 2003:190 – 201; 212 – 222.
 - o **Hegyi E, Sachin-Toth M.** Genetic Risk in Chronic Pancreatitis. The Trypsin-DépendentPathway. *Digs Dis SCI* 2017;62(7):1692-1701.
 - o **Howe N, Lerch MM, Greenhalf W, et al., (2004).** Clinicat and Genetic characteristics of hereditarypancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hépato.* 2:252–61.
 - o **Hung SW, Moody H, M'arrache S, Bhotia YD, Davis F, Cho JH et al. 2013.** 'PharmacologicReversal of Histone Méthylation Presensitizes Pancreatic Cancer Cells to NucleosideDrues: In Vitro Optimisation and Novell Nanoparticle Delivery Studies'. *PLoS ONE*.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071196>. *J Cell Biol.*
 - o **Hrubin RH, Adsay NV, Albores- Saavedra J, et al.** Pancreatic intra épi-Theil neoplasia: a new nomenclatureand classification system for pancreatic duclésions. *Am J SurgéPathol* 2001;25:579-86.
 - o **Hrubin RH, Matira A, Goggins M.** Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:306-16.

I

- o **Imbriacio M., Megibow A.J., Camera L. et al.** -Dual-phase versus single-phase helical CT todétecta and asses resectability of pancréatico carcinoma. *AJR Am. J. Roentgen.* 2002, 178,1473-9.
- o info Cancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Appareil digestif - Cancer dupancréas - Formes de la maladie - Les tumeurs non endocriniennes [Internet].[cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org>

Référence bibliographiques

- o **Ishikawa O, Ohigashi H, Imao kA S, et al (1992).**Preoperative indications for extended pancreatectomyfor local yAdvancedpancréas cancer involving the portal vein. Ann Surg. 215:231-6

J.

- o **James J Farrell et al.** Variations of oral microbiote are associated with pancreatic diseases Including pancreatic cancer, Gut (2011), dois 10.1136/gutjnl-2011 300784.
- o Jean Marc CHEVALLIER : Anatomie Tronc. Flammarion 1998 : P : 197.
- o **Joao L, Mitraux PN, Reidy J, et al (2009) .**A combined Heathlife style score and risk of pancreaticcancer in a large cohorte study. Arch. Inter Med. 169:764-70
- o **JOHANNE Marcotte, RENEE Oui met.** Le cancer. Lettres en main. Québec, 2002 ,40pages
- o **Johns Hopkins Médecine Université.** What are risk factor for pancreatic cancer? Décembres 11th 2012.

K

- o **Kama rajah, S. K., Burns, W. R., Fränkel, T. L., Cho, C. S., & Nathan, H. (2017).**
Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Résulta (SEER) Analysis. Ann Surg Oncle, 24(7), 2023-2030. doi:10.1245/s10434-017-5810-x
- o **Kamina P.** Anatomie Clinique Tome 3 Thorax-Abdomen. Maloine; 2014. 342 p
Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al. Histological typing of tumeurs
- o **Kastrinos F, Mukerjee B, Tayob N, et al.** Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. JAMA 2009;302:1790-5.
- o **Katz MH, Pister PW, Evans DB, et al (2008).** Borderline resectable pancreatic cancer: the importanceof This emerging stage of disease. J Am Coll Surg. 206:833-48
- o **Keim V.** Identification of patients with Genetic risk factors of pancreatitis: impact on treatment and cancer prévention. Digs Dis 2003; 21: 346-50.

Référence bibliographiques

- o **Klee ff J, Korce M, Apte M, et al (2016) Pancreatic cancer.** Nat Rev Dis Primer 21(2):16022
- o **Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al.** Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer binders. Cancer Res 2004;64:2634-8
- o **KLUG William, CUMMING Michael, SPENCER Charlotte .**Génétique 8em édition.Pearson éducation. France, 2006. 704 pages.

L

- o **LAFITTE, Marie.** Adénocarcinome canal aire pancréatique. Bordeaux, l'universitébordeaux 2, 2012,178p.
- o **LAFITTE Marie.,** Adénocarcinome canal aire pancréatique Mécanisme moléculaire etapproche thérapeutique, thèse pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Génétique, (2012),université Bordeaux 2, Bordeaux, France
- o **Laing C, Yu XJ, Guo XZ, Sun MH, Wang Z, Song Y et al. 2015.** 'MicroRNA-33a-Mediated Dow régulation of Pim-3 Kinase Expression Rendes Humann Pancreatic Cancer Cells Sensitivity to Gemcitabine'. Oncotarget. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3885>
- o **Lassons SC, Wolf A. (2012).** Reed and processed méat consommation and risk of pancreatic cancer: méta-analysis of prospective Studies. Br. J Cancer. 106:603-7
- o **Laurent Zelek., David Khayat.** Guide pratique de la cancérologie, 2èmeEdition Masson,Paris, juin2000.p 91-92
- o **Lesur G, Sauvant A, Le Vyp Bel Ghitti et Bernades P.** Cancer du pancréas exocrine. Encyclopédie Méd. Chirurgie (Paris France), hépatologie, 7-106-A-1990, 10p.
- o **Levy P, Jouhanneaud V, O'Toole D, et al.** Natural history of intraductal papillary mucines Tumors of the pancréas: actuarial risk of malignancy. Clin Gastroenterol Hépato2006;4:460-8.
- o **Lévy p.** maladie du pancréas, 5-15, Sabinus santé. (2006).
- o **Ligue suisse contre le cancer.** Le cancer du pancréas, Berne 2013
- o **Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC.** Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer.

Référence bibliographiques

International Hereditary Pancreatitis Study Group. J Natl Cancer Insti 1997;89(6):442-6.

- o **Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, et al (2001)** .Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. JAMA. 286:169-70.
- o **Luo G, Fan Z, Gong Y, et al.** Characteristics and Butomes of Pancreatic Cancer by Histological Subtypes. Pancréas. 2019 ;48(6):817-822.

M

- o **Malka D, Hamel P, Maire F, et al (2002)**. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. Gut. 51:849-52.
- o **Massiaglia E, Donadelli M, Palmieri M, Crnogorac-Jurcevic T, Scarpa A, Lemoine NR. 2005.**‘Growth Delay of Humann Pancreatic Cancer Cells by Méthylases Inhibitor 5-Aza-2'-Deoxycytidine Treatment Is Associated with Activation of the Interféron SignalingPathway’. Oncogène.<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208018>
- o **McFaul CD, Greenhalf W, Earl J, et al.**Anticipation in familial pancreatic cancer. Gut 2006;55:252-8.
- o **McGuigan A, Kelly P, Torrington RC, et al.** Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol.2018;24(43):4846-4861.
- o **Midha S, Chawla S, Garg PK.**Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. Cancer Let2016; 381: 269-277 [PMID: 27461582 DOI: 10.1016/j. canal et.2016.07.022]
- o **Moriyama T, Ouachita K, Mizumoto K, Yu J, Saton N, Nabae T et al. 2009.** ‘MicroRNA-21 modulâtes Biological Fonctions of Pancreatic Cancer Cells Including Their Prolifération, Invasion, and Chemoresistance’. Mol Cancer Ther. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0592>.
- o **Mulder I, Hoogeveen RT, van Genugten ML, et al (2002)** Smoking cessation would substantially réduc the future incidence of pancreatic cancer in the Europe an Union. EUR J Gastroenterol Hépatol.14(12):1343-53
- o **Murphy, K.M., Brune, K.A., Griffin, C., Sollenberger, J.E., Petersen, G.M., Bansal, R., Hrubin, R.H. &Keren, S.E. (2002).** Evaluation of candidate genes

Référence bibliographiques

MAP2K4, MADH4, ACVR1B, andBRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res*,62, 3789-3793.

- o **Murphy KM, Brune KA, Griffin C, et al.** Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, andBRCA2 in familial pancreatic cancer:deleterious BRCA2 mutations in 17%.*Cancer Res* 2002;62:3789-93.

N

- o **Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al (2001).** Adjuvant chemoradiotherapy and Chemotherapyin resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 358:1576-85
- o **Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al (2017).** Comparison of adjuvant gemcitabine andcapecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): amulti centre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 389:1011-24
- o **Neoptolemos JP, Stocken DD, Frises H, et al (2004).** A randomised trial of chemoradiotherapy andChemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 350:1200-10
- o **Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Brachet J-B, Bauguion L, Colson Durand L, et al.**Pancreatic cancer: French clinicat practice guidelines for diagnosis, treatment and flow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Digs Liver Dis*. 2018;50(12):1257-71.

O

- o **Odette H, Post S, Neuhausen P, et al (2007)** .Adjuvant Chemotherapy with gemcitabine vs observation inpatients undergoing curative-intent résection of pancreatic cancer: a randomised controlled trial.*JAMA*. 297:267-77.
- o **of the exocrine pancréas.** In: WorldHeath Organization International Classification of Tumors, 2nd éd.Berlin: Springer; 1996. p. 11-20.
- o Ono H, Basson MD, Iton H. 2016. ‘P300 Inhibition Enfances Gemcitabine-Induced Apoptosis Pancreatic Cancer’. *Oncotarget*. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10117>
- o **OUKKAL M, BOUZID K.** Mise au point sur le traitement médical du cancer du pancréas. *Santé-mage*, 2012 ; N 03.

Référence bibliographiques

P

- o **Parkin DM (2011) Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010.** Br. J Cancer. 105:S6-S13.
- o **Paye F, Micelle Lupinacci R, Bachelier P, et al (2015).** Distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodal treatment. Br. J Surg. 102(3):229-36
- o **Permut-Wey J, Egan KM.** Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: Results from a systematic review and meta-analysis. Fam Cancer 2009;8:109-17.
- o **PIERRE WAINSTEN, Jean.** Le Larousse médicale. Paris, Antonien Caron, 2009, 1113p

R

- o **RAME, Alain. THE ROND, Sylvie.** Anatomie et physiologie. Paris, Elsevier, 2007, 317p
- o **Rajib, L., Smith, B. D., Nirenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M., & Matrisian, L. M. (2014).** Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer RES, 74(11), 2913-2921. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
- o **Rebours V, Bouton-Rouault MC, Schnebel M, et al.** Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. Am J Gastroenterology 2008;103:111-9.
- o **Renn L, Yu Y. 2018.** The role of miRNAs in the diagnosis, chemoresistance, and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Ther Clin Risk Manag. [https:// doi: 10.2147/TCRM.S154226](https://doi.org/10.2147/TCRM.S154226).
- o **Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, et al.** ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. Cancer Discov 2012;2:41-6.

S

- o **Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al (2009) .** EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and Commentary. Eur J Cancer. 4
- o **Sanogo A. cancer du pancréas : étude clinique, épidémiologique et prise en charge dans le service de médecine interne de l'hôpital de point G.** Thèse de doctorat en

Référence bibliographiques

- médecine.Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odontostomatologie. 2005-2006. 91p.
- o **SHAFFLER Arne, MENCHE Nicole.** Anatomie physiologie biologie .Paris, Malouine,2004, 2éme édition, 454p
 - o Schneider R, Slater EP, Sinan M, et al. German national case collection for familial pancreatic cancer (Fa PACA): tend years experience. Fam Cancer 2011 Jun;10(2):323-30 21.
 - o **Shrikhande SV, Klee ff J, Reiser C, et al (2007)** Pancreatic resection for M1 pancreatic ductileadenocarcinoma. Ann Surg On col. 14:118-27
 - o **SCHVEITZER Dally et al.** Cancérologie chimique. Ellipses, paris, 2002,335 pages
 - o **Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, et al (2014)** Para-aortic lymph node sampling in pancreatic Headadenocarcinoma. Br. J Surg. 101(5):530-8..5:931-91
 - o **SCOTTE Florian, COLONNA Pierre, ANDRIEU Jean- Marie.** Cancérologie, Ellipses, paris, 2002, 335 pages
 - o **SIFFORI Jean pierre et al.** Histologie, édition Flammarion, Paris, 2007, p 200
 - o **Simon Idelman., Jean Verdet ti.** Endocrinologie et communications cellulaires, éditionsEDP Sciences, 2000.
 - o **Spanknebel K, Conlon KC. (2001).**Advanced in the surgi cal management of pancreatic cancer. Cancer J.7:312-23.
 - o **Susanto JM, Calvin EK, Pinnes M, Chang DK, Pahic M, Mawson A et al. 2015.**The EpigeneticAgents Suberoylanilide Hydroxamic Acide and 5-AZA-2' Deoxycytidine Décrease CellProlifération, Induced Cell Deaths and Delay the Growth of MiaPaCa2 Pancreatic CancerCells in Vivo'. Int J Oncle.<https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2894>

T

- o Tanaka M, Fernandez-del Castillo C,Adsay V, et al. International consensusguidelines 2012 for the managementof IPMN and MCN of the pancréas. Pancreatology 2012;12:183-97.
- o **The Global Cancer Observa tory - Globocan 2020 [Internet].** IACR : International Association of Cancer Registries. 2020 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>

Référence bibliographiques

- o **TORTORA ; Grotowski. Principes d'anatomie et de physiologie.**3ème Ed Française 2002. P : 624- 627 et 891- 893.

u

- o **Université Médicale Virtuelle Francophone.** Tumeur du pancréas ,2009

v

- o **van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers- Heijboer EJ, et al.** Cancer risks in BRCA2 families: estimâtes for sitesother than breast and ovary. J MedGenet 2005;42:711-9.
- o **Van Lethem JL, Hamel P, Mornex F, et al (2010).** Adjuvant gemcitabine aloïne versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative résection for pancreatic cancer: a randomised EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. J Clin Oncle. 28:4450-6.
- o **Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, et al (2004).**MDCT in pancreatic adénocarcinome : prédictionof vascular invasion and resectability Usinger a multiphasic technique with curved plana reformations.Am J Roentgenol. 182:419-25.
- o **Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, et al.**Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole mélanome associated witha specific 19 délétion of p16 (p16-Lei-den). Int J Cancer 2000;87:809-11.
- o **Venkitaraman, A.R. (2002)** Cancer susceptibility and the fonctions of BRCA1 and BRCA2. Cell,108, 171-182.
- o **VINCENT David.,** Rôle du Transfo ming Growth Factor- β (TGF β) au cours de laTumorigenèse Pancréatique, thèse pour l'obtention du diplôme de Doctorat, (2012),université Claude Bernard, Lyon, France

w

- o **WACK, Séverine.** Etude de modalités multi thérapeutiques et diagnostiques appliquéesau cancer du pancréas. Strasbourg, l'Université Louis Pasteur, 2005, 88p.
- o Whitcomb DC: Genetic risk factors for pancreatic disorders. Gastroenterology 2013; 144(6):1292-1302.
- o Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA,et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsi-nogen gène. Nat Genet 1996;14:141-5.

Référence bibliographiques

Z

- o **Zhang X, Renn D, Wu X, Lin X, Yee L, Lin C et al. 2018.** miR-1266 Contributes to PancreaticCancer Progression and Chimiorésistance by the STAT3 and NF-κB Signaling Pathways.Mol Ther Nucleic Acids. [https:// doi: 10.1016/j.omtn.2018.01.004](https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.01.004)
- o Zhang J; Priment A E, Dhaka I B and Anderson K E, Cholecystectomy, gallstones, tonsillectomy, and pancreatic cancer risk: a population-basedcase-control study in Minnesota; BJC; (2014) 110, 2348–2353; doi: 10.1038/bjc.2014.154
- o **Zhang Q, Zeng L, Chen Y et al.** Pancreatic Cancer Epidemiology, Détection, andManagement. Gastroenterol Res Pract. 2016; 2016:8962321.

Résumés

Résumé

Le cancer du pancréas reste un cancer de mauvais pronostic avec une augmentation d'incidence, sans facteur de risques clairement identifiés autorisant un dépistage ou un diagnostic, à un stade utile. En effet le seul traitement à potentiel curatif à ce jour est la chirurgie d'exérèse qui n'est possible que pour 15% des patients.

Les résultats montrent que ce cancer touche les personnes âgées (qui ont plus de 55 ans), son diagnostic est dans la majorité des cas tardif. L'étude indique une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,43. Les symptômes les plus fréquents sont : les douleurs abdominales et l'ictère. Le type histologique prédominant est l'adénocarcinome (ADK) avec 90% et la partie la plus souvent touchée est la tête du pancréas avec 95%

Pour les autres cas la chimiothérapie tente actuellement de prolonger la survie. Les avancées actuelles résident dans la meilleure connaissance, le diagnostic et le traitement des lésions à potentiel dégénératif comme les tumeurs mucineuses. En parallèle, les recherches sont centrées sur l'étude des marqueurs moléculaires tumoraux et circulants visant à identifier des cibles pour un diagnostic si possible plus précoce ou un traitement qui allonge la survie.

Abstract

The incidence of pancreatic cancer is increasing but the prognosis remains poor. The lack of clearly identified risk factors hinders screening and early diagnosis (when the disease is still curable). The sole curative treatment is surgical resection, which is feasible in only 15 % of patients.

The Results show That This cancer affects elderly people (over 55 years), its diagnosis is in the majority of cases late. The study indicates a female predominance with a sex ratio of 1.43. The most frequent symptoms are: abdominal pain and jaundice. The predominant histological type is adenocarcinoma (ADK) with 90% and the most frequently affected part is the head of the pancreas with 95%.

Chemotherapy regimens are being developed in an attempt to prolong the survival of patients who do not qualify for surgery. Recent advances include better knowledge and treatment of pre-neoplastic pancreatic lesions such as mucinous Tumors. Basic and translational researchers are attempting to identify tumoral or circulating antigens that could serve ; as diagnostic markers and/or therapeutic targets.

Année universitaire : 2021 / 2022	Présenté par : BELALEM AMINA BERCAN AIACHA
Titre	
Cancer du pancréas Figure 14 as chez les personnes adultes – étude théorique	
Le cancer du pancréas est une pathologie tumorale rare et à la fois silencieuse, il demeure grave en raison de sa mortalité élevée et de son diagnostic sombre. Bien que l'on sache peu de choses sur l'étiologie du CP et les mesures de prévention de cette maladie, un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés jusqu'à présent. Des facteurs génétiques, des lésions pré-malignes, des maladies prédisposantes et des facteurs exogènes se sont avérés être liés au PC. Objectif : Notre travail repose sur une étude descriptive rétrospective afin d'étudier les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques du cancer du pancréas dans Ouest de l'Algérie. Patients et méthodes : 26 patients ont été sélectionnés avec un cancer du pancréas. Tous les examens La supplémentation était à la charge des patients et leurs familles et aucune biopsie n'a été pratiquée. Variables d'étude Nous avons examiné les variables sociodémographiques, Diagnostic (clinique et clinique) et thérapeutique. Les variables sociodémographiques étaient la fréquence et l'âge Sexe, lieu de résidence, profession ou activité et période Consultation. Résultats : Les résultats montrent que ce cancer touche les personnes âgées (qui ont plus de 55 ans), son diagnostic est dans la majorité des cas tardif. L'étude indique une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,43. Les symptômes les plus fréquents sont : les douleurs abdominales et l'ictère. Le type histologique prédominant est l'adénocarcinome (ADK) avec 90% et la partie la plus souvent touchée est la tête du pancréas Conclusion : la majorité de nos résultats sont analogues à la littérature. Le PC est souvent diagnostiqué à un stade avancé et incurable avec 95%.	
Laboratoires de recherche Laboratoire de recherche : laboratoire d'anatomie pathologie de l'hôpital mazagran de Mostaganem	
Rapporteur Président : BENALI	Grade : MAA (Université de Mostaganem)
Rapporteur : CHIALI. F	Grade : MCA (Université de Mostaganem)
Examineur : GUEDOUAR. Y	Grade : MCA (Université de Mostaganem)