



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : **Biologie Animale**

قسم : **بيولوجيا الحيوان**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire**

Intitulé :

---

# **L'adénocarcinome pancréatique et diabète : liens immuno-physiopathologiques**

---

**Présenté et soutenu par : - Salhi Nada Nardjis**

**Le : 08/07/2021**

**-Chiheb Ahlem**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : Mr. MESSAOUDI Sabar**

**MCB - UFM Constantine1**

**Rapporteur : Mme AKLIL Badaia**

**MCB - UFM Constantine1**

**Examineur : Mme ARIBI Boutheyna**

**MCB - UFM Constantine1**

*Année universitaire  
2020- 2021*

## **Remerciements**

*En premier lieu on doit commencer par remercier DIEU pour nous avoir donné la santé ; la volonté ; le courage ; et la patience pour réaliser ce travail.*

*Pour notre promotrice Mme AKLIL .B :*

*Sincèrement on a eu l'honneur et la chance de bénéficier de tes connaissances et compétences ; tes conseils et ton soutien ; merci pour ton soutien tout le long de notre travail ; merci pour ta gentillesse et pour le temps que tu as consacré pour nous dès le début.*

*Nos remerciements vont également aux membres de jury :*

*- Mr MESSAOUDI. S*

*-Mme ARIBI.B*

*Merci pour votre présence, et votre lecture attentive de ce mémoire ; ainsi que pour les remarques lors de soutenance afin d'améliorer notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et remerciements.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail entièrement à mes parents :*

*Vous êtes mes premiers supporteurs, merci pour votre présence, merci de n'avoir jamais douté à moi, tout ce que j'espère c'est que vous soyez fiers de moi aujourd'hui.*

☆ *A mes frères :*

*Mon frère ALLA avec sa petite famille ; ADLANE et BAHÀ.  
Vous êtes ma plus grande force ; merci pour vos encouragements et votre service merci car je sens votre présence.*

☆ *A mon mari :*

*Brahim tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines ; tu es mon soutien moral et source de bonheur ; qui c'est toujours la personne heureuse lorsque tu vois mon succès.*

☆ *A tous mes amis ; mes cousines ; mes cousins ; ma grande famille et tous ceux qui ont cru en moi.*

*NADA*

## *Dédicaces*

*Ici, nous avons atteint le point final où les souhaits de l'enfance et le rêve que nous aspirions à se réaliser, qui est l'obtention du diplôme*

*Aujourd'hui, j'ai terminé la dernière étape de mes études, et là j'ai tourné une page de la vie. J'ai beaucoup appris et j'apprends encore.*

*Enfin, à l'occasion de ma remise de diplôme, et grâce à Dieu et sa grâce, à Dieu, qui s'accomplit par sa bonne grâce.*

*Je dédie cette remise de diplôme à mon cher père à ce grand être humain qui a toujours souhaité que ses yeux reconnaissent ma vision en un tel jour.*

*A celui qui était couvert de poussière devant elle souhait a été exaucée, au secret de mon combat et de ma diligence, à ma mère, que Dieu ait pitié d'elle, je lui dédie mon diplôme et ma réussite.*

*Ainsi*

*Qu'à vous, mon frère et mes sœurs, la douceur de mes yeux, et à ceux qui ont partagé mon rêve et mon espoir, mes amis et tous mes proches, et à tous ceux qui m'ont enseigné, et j'espère que ma connaissance est purement à Dieu Tout-Puissant.*

***AHLEM***

# **Sommaire**

# Sommaire

Abréviation

Liste des illustrations

Abréviation

Liste des illustrations

**Introduction ..... 1**

## Chapitre 1 : Le pancréas

1. Anatomie de pancréas .....	3
1.1. Description du pancréas.....	3
1.2. Pancréas exocrine .....	4
1.2.1. Suc pancréatique .....	5
1.2.1.1. Enzymes.....	5
1.2.1.2. Solution hydro électrolytique.....	5
1.2.2. Contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine .....	5
1.2.2.1. Facteurs hormonaux stimulants .....	5
1.2.2.2. Facteurs hormonaux inhibiteurs.....	6
1.3. Pancréas endocrine.....	6
1.3.1. Cellule alpha.....	7
1.3.2. Cellules beta .....	7
1.3.3. Cellules delta.....	8
1.3.4. Cellules PP .....	8
2. Fonction de pancréas .....	8
3. Pathologies de pancréas .....	9
3.1. Diabète .....	9
3.2. Pancréatite.....	9
3.2.1. Pancréatite aigue.....	9
3.2.2. Pancréatite chronique .....	9
3.2.2.1. Complications de la pancréatite chronique.....	9
3.3. Tumeurs endocrines .....	10
3.3.1. Insulinome .....	10
3.3.2. Glucagone.....	11
3.3.3. VIPome.....	11
3.3.4. Gastrinome .....	11

3.3.5. Somatostatine	11
3.4. Tumeurs exocrines	11
3.4.1. Cystadénome séreux	11
3.4.2. Cystadénome mucineux	12
3.4.3. Cystadinocarcinome	12
3.4.4. Autres tumeurs intra-canalaire papillaires et mucineuses du pancréas	12
3.4.5. Adénocarcinome pancréatique	12

## **Chapitre 2 : Le diabète**

1. Généralités	13
1.1. Définition	13
1.2. Historique	13
1.3. Situation de diabète dans le monde	14
1.3.1. Nombre des diabétiques	15
1.3.2. Critères diagnostiques de diabète	15
2. Classification	16
2.1. Diabète de type 1	16
2.2. Diabète de type 2	17
2.3. Diabète secondaire	17
2.3.1. Diabète génétique	17
2.3.1.1. Diabète MODY	17
2.3.1.2. Diabète mitochondrial	17
2.3.2. Diabète génétique à une endocrinopathie	18
2.3.3. Diabète gestationnel	18
3. Symptômes ou signes cliniques	18
4. Facteur de risque du diabète	19
4.1. Diabète de type 1	19
4.2. Diabète de type 2	19
4.2.1. Hérité	19
4.2.2. Obésité	20
4.2.3. Age	20
4.2.4. Hypertension artérielle	20
5. Complication de diabète de type 1	20
5.1. Complications aiguës	20

5.2. Complications chroniques.....	21
5.2.1. Rétinopathie.....	22
5.2.2. Néphropathie .....	22
5.2.3. Neuropathie .....	23
5.2.4. La cardiopathie .....	23
5.2.5. Une MODY .....	23
6. Physiopathologie de diabète .....	24
6.1. Diabète de type 1 .....	24
6.2. Diabète de type 2 .....	24
7. Stratégie thérapeutique de diabète.....	29
7.1. Diabète de type 1 .....	29
7.2. Diabète de type 2 .....	30

### **Chapitre 3 : L'adénocarcinome pancréatique**

1. Introduction .....	31
2. Symptômes .....	32
3. Facteurs de risque.....	33
3.1. Tabagisme.....	33
3.2. Diabète .....	33
3.3. Alimentation et obésité .....	34
3.4. Pancréatite chronique.....	34
3.5. Condition d'hérédité .....	34
4. PDCA en immunologie .....	34
4.1. Modification de PDAC .....	34
4.1.1. Un oncogène .....	34
4.1.2. Un gène suppresseur.....	35
4.1.3. Mutation activatrice de Kras .....	35
4.1.3.1. Voie Ras à l'état physiologique .....	35
4.1.3.2. Effet de la mutation activatrice de Kras .....	38
4.1.4. Perte de fonction des gènes suppresseurs.....	38
4.2. Etapes de la réponse immunitaire aux tumeurs.....	38
4.2.1. Elimination .....	39
4.2.2. Equilibre .....	39
4.2.3. Echappement .....	40



5. Diagnostic et marqueurs tumoraux .....	40
6. Traitement .....	41
6.1. Chirurgie .....	41
6.2. Radiothérapie .....	41
6.3. Chimiothérapie.....	41

## **Chapitre 4 : Liens immuno-physiopathologiques**

1. Mécanisme de l'oncogenèse dans le diabète .....	42
2. Hypothèse physiopathogène .....	43
2.1. Diabète et l'adénocarcinome pancréatique ont un facteur de risque commun .....	43
2.1.1. Obésité.....	43
2.1.2. Alimentation .....	43
2.2. Diabète est responsable de l'adénocarcinome pancréatique.....	43
2.2.1. Insuline comme facteur de croissance tumorale .....	43
2.2.2. Défaut de sécrétion de somatostatine .....	44
2.2.3. Apparition de diabète précède le diagnostique de l'adénocarcinome pancréatique .....	44
2.3. Diabète est secondaire à l'adénocarcinome pancréatique .....	44
2.3.1 Infiltration maligne pancréatique est responsable de la destruction des ilots et/ou de l'obstruction des canaux pancréatique .....	44
2.3.2. Amyline ou IAPP.....	45

**Conclusion et perspectives.....46**

**Références bibliographiques .....**47

**Résumé en Arabe. en Anglais. en Français.**

# **Liste des Abréviations**

**ACE**:Antigène Carcino-Embryonnaire

**ADA** : American diabète association

**Cck** : cholécystokinine

**CD8** : Cluster de Différenciation 8

**CoA** : CO-enzyme A

**DAG** : DiAcylGlycérol

**DID** : Diabète Insulino-Dépendant

**DIND** : Diabète Non Insulino-Dépendant

**DT1** : Diabète de Type 1

**DT2** : Diabète de Type 2

**ECG** : Electro Cardio Gramme

**FID** : la Fédération Internationale du diabète

**IL** : InterLeukin

**IL-1R1** : Interleukine 1 Receptor 1

**IM** : Intra Musculaire

**IRS2** : Insulin ResponSive element

**IV** : Intra Veineuse

**MODY** : Mturity Onset Diabetes of the Young

**NF- $\kappa$ B** : Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**PanINs** : Pancreatic Intraepithelial Neoplasia

**PI3K** : PhosphoInositol 3 Kinase

**PKC** : Protéine kinases C

**RBP4** : Rétinol –Binding Protein - 4

**RE** : Réticulum Endoplasmique

**SC** : Sous Cutanée

**SI** : Système Immunitaire

**TIPMP** : Tumeur Intra-Canalaire Papillaire et Mucineuses du Pancréas

**TLR** : Toll Like Receptor

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**TNF-  $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor –  $\alpha$

**VGF** : vascular Growth Factor

**VIP** : Vasotive Intestinal Peptide

# **Liste des illustrations**

## Liste des illustrations

<b>Figure n°1</b> : Anatomie générale du Pancréas .....	4
<b>Figure n°2</b> : Composition d'un acinus .....	4
<b>Figure n°3</b> : Composition d'un ilot de Langerhans.....	7
<b>Figure n°4</b> : Mécanisme intracellulaire de l'insulino-résistance.....	24
<b>Figure n°5</b> : Mécanisme d'activation de Ras .....	37
<b>Figure n°6</b> : Différents voie en aval de l'activation de Ras .....	38
<b>Figure n°7</b> :Etapas de l'immunoedetinng .....	40

## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1</b> : critères pour le diagnostique du diabète.....	15
<b>Tableau 2</b> : différents catégories d'insuline utilisé dans le traitement de diabète.....	28
<b>Tableau 3</b> : différents classes médicamenteuses utilisé dans le traitement de diabète de type2 .....	29

# **Introduction**

Le pancréas est un organe dont les fonctions sont essentielles au bon fonctionnement du corps humain. Cet organe se compose de deux parties : la partie exocrine et la partie endocrine. La partie exocrine est responsable de la synthèse et de la sécrétion des enzymes pancréatiques digestives alors que la partie endocrine secrète des hormones importantes dans la régulation de la glycémie.

Comme la majorité des organes, le pancréas peut être atteint par différentes pathologies. La plus commune d'entre elles est le diabète qui se caractérise par un défaut dans la régulation de la glycémie. Ceci peut être provoqué par un déficit en insuline (diabète de type 1) ou une diminution de la sensibilité à l'insuline (diabète de type 2) (1).

Le diabète sucré est un trouble endocrinien métabolique chronique commun affectant le métabolisme des glucides, des lipides, des protéines et des activités enzymatiques. Le diabète sucré est une pathologie non sans complications, dont les complications métaboliques aiguës et complications chroniques qui sont à la base d'un taux de mortalité très élevé. Les différents types de diabète se manifestent tous cliniquement par une hyperglycémie, mais vont différer dans leurs manifestations aiguës ou chroniques, par leur sévérité et leur âge d'apparition (2).

L'insuline est une hormone produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules. Lorsqu'elle fait défaut, le taux de sucre augmente dans le sang or l'organisme est très sensible à ces variations : la chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complication à long terme touchant de nombreux organes notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux (3).

Comme le diabète ainsi l'adénocarcinome pancréatique est parmi les pathologies qui atteignent le pancréas. Le cancer du pancréas est l'un des cancers du tube digestif dont le pronostic n'a pas été amélioré, aussi bien sur le plan du diagnostic précoce que sur le plan pronostic malgré le progrès des moyens d'investigation clinique, radiologique et biologique.

Un nombre important des patients présentent au moment du diagnostic de ce cancer, ou juste avant, un diabète de déclaration relativement récente. L'association entre diabète et tumeurs du pancréas, notamment l'adénocarcinome du pancréas, est déjà connu depuis près de deux siècles ; Bright l'avait déjà citée en 1833 (4).

Le manuscrit que nous présentons s'articule autour de 4 parties :

- Une partie introductive visant à introduire les notions fondamentales concernant le fonctionnement du pancréas.
- Dans le second et le troisième chapitre, nous avons essayé en premier lieu de présenter et définir certains concepts relatifs à l'auto-immunité et l'ensemble des mécanismes



physiologiques nécessaires au développement du diabète et de l'adénocarcinome pancréatique.

- Dans le dernier chapitre, nous avons essayé d'expliquer les relations reliant les deux affections : diabète- l'adénocarcinome pancréatique et une conclusion clôturant le mémoire.

# **Chapitre 1**

## **Le pancréas**

Le pancréas est une glande amphicrine dont le tissu exocrine contribue à la fonction libérant le suc pancréatique riche en pro-enzymes alors que le tissu endocrine sécrète dans la circulation systémique des hormones nécessaires aux métabolismes cellulaires et notamment celui des glucides. Les cellules de la portion exocrine sont regroupées en amas pour former des acini.

Les enzymes digestives et les ions bicarbonates que ces cellules synthétisent sont sécrétés dans la lumière des acini.

Les cellules de la portion endocrine du pancréas forment des îlots de Langerhans qui sécrètent les hormones indispensables au maintien de la glycémie (5).

Le pancréas peut aussi être atteint par une inflammation, appelée alors pancréatite, qui est atteinte aigüe ou chronique (6).

## **1. Anatomie du pancréas**

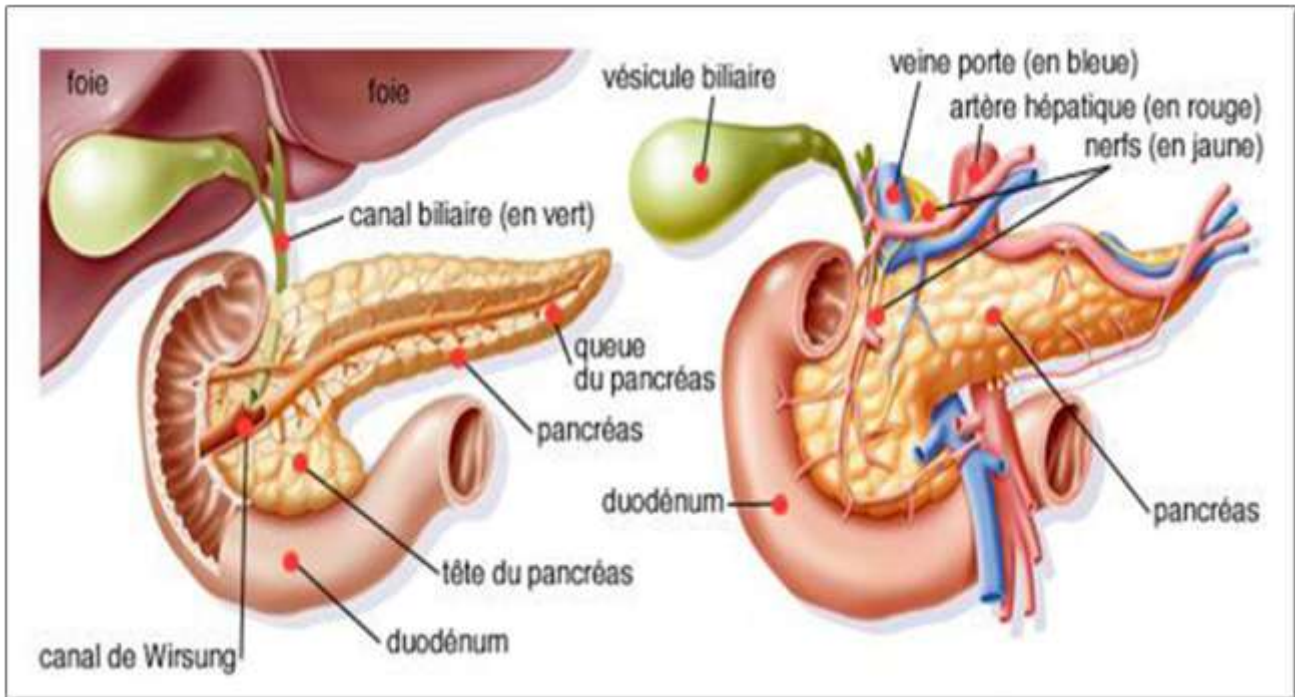
### **1.1 Description du pancréas**

Le pancréas est un organe situé dans la cavité abdominale en arrière de l'estomac, devant et au dessus des reins. Chez l'homme, il mesure environ 15 cm de long pour une masse allant de 70 à 100 g (7 ; 8).

Le pancréas est composé de 3 parties (9) :

- La tête qui représente la partie la plus volumineuse de cet organe et qui s'insère dans le cadre du duodénum
- Le corps
- La queue qui se termine au contact de la rate.

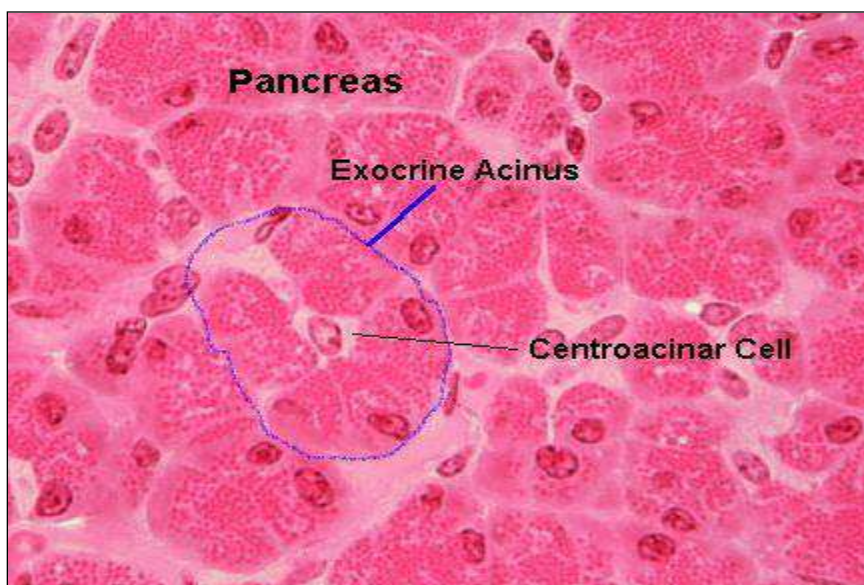
Le pancréas possède deux parties fonctionnelles distinctes : la partie exocrine qui participe à la digestion en produisant le suc pancréatique et la partie endocrine qui produit des hormones impliquées notamment dans le métabolisme glucidique (Figure n°1).



**Figure n°1** :Anatomie générale du Pancréas (5).

### 1.2. Pancréas exocrine

L'unité fonctionnelle du pancréas exocrine est l'acinus composé de cellules regroupées en « grappes de raisin». Il se compose de cellules acineuses, de cellules centro-acineuses, de cellules canalaire et de cellules stellaires (fibroblastes) (8 ,10). Les cellules acineuses représentent la majorité des cellules de la glande exocrine (80%) (11) (Figure 2).



**Figure n°2:** Composition d'un acinus ( 12). (grossissement :X400)

### 1.2.1. Suc pancréatique

Les cellules acineuses produisent le suc pancréatique composé de pro-enzymes (trypsinogène, chymotrypsinogène), de lipases, d'amylases ainsi que de nucléases mais également d'une solution hydro électrolytique (7). La quantité de suc pancréatique produit par jour est de l'ordre de 2 L (13).

#### 1.2.1.1. Enzymes

Les enzymes du suc pancréatique sont secrétées par les cellules acineuses sous forme inactive pour éviter une autodigestion du pancréas. Ces enzymes sont ensuite déversées dans la lumière des acini et sont acheminées jusqu'au duodénum via des canaux excréteurs dont le principal est le canal de Wirsung. Ces enzymes seront ensuite activées par clivage protéolytique principalement dans le duodénum. L'entérokinase active le trypsinogène en trypsine et c'est la trypsine qui active les autres pro-enzymes (chymotrypsinogène et chymotrypsine, prophospholipase A2 en phospholipase A2) (11).

#### 1.2.1.2 Solution hydro électrolytique

Cette solution est composée d'eau (97 %) et de concentrations importantes d'ions tels que Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup> et Ca<sup>2+</sup>. Elle est secrétée par les cellules canalaire et cette solution alcaline permet de neutraliser l'acidité gastrique (9).

### 1.2.2 Contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine

La sécrétion pancréatique exocrine dépend principalement de facteurs hormonaux stimulateurs ou inhibiteurs mais elle est également régulée par le système nerveux parasympathique. La stimulation de la branche vagale du pancréas augmente le taux de sécrétion du suc pancréatique alors que l'activation des fibres sympathiques l'inhibe (1).

#### 1.2.2.1 Facteurs hormonaux stimulants

Deux hormones duodénales sont impliquées majoritairement dans cette stimulation : la sécrétine et la cholécystokinine (CCK) (8).

La sécrétine est produite par les cellules endocrines S du duodénum et agit en stimulant les cellules épithéliales des canaux excréteurs entraînant ainsi la production de la solution hydro-électrolytique. La libération de sécrétine par le duodénum est déclenchée par l'arrivée du chyme gastrique acide. Les récepteurs de cette hormone, situés sur la membrane basale des cellules épithéliales des canaux, sont des récepteurs couplés à une protéine G et la stimulation de ces récepteurs induit l'activation de l'adénylate cyclase intracellulaire. Ceci entraîne donc l'augmentation de l'AMP cyclique cytosolique permettant la sécrétion d'ions bicarbonates et d'eau dans la lumière pancréatique (11).

La cholécystokinine est, quant à elle, produite par les cellules I du duodénum et agit sur les cellules acineuses entraînant la libération d'enzymes pancréatiques. La libération de la CCK est induite par l'arrivée de lipides et d'acides-aminés dans le duodénum. Les récepteurs membranaires à la CCK situés sur les cellules acineuses sont couplés à un deuxième type de protéine G. La stimulation de ces récepteurs provoque l'augmentation de  $Ca^{2+}$  cytosolique permettant l'exocytose des granules contenant les enzymes du suc pancréatique.

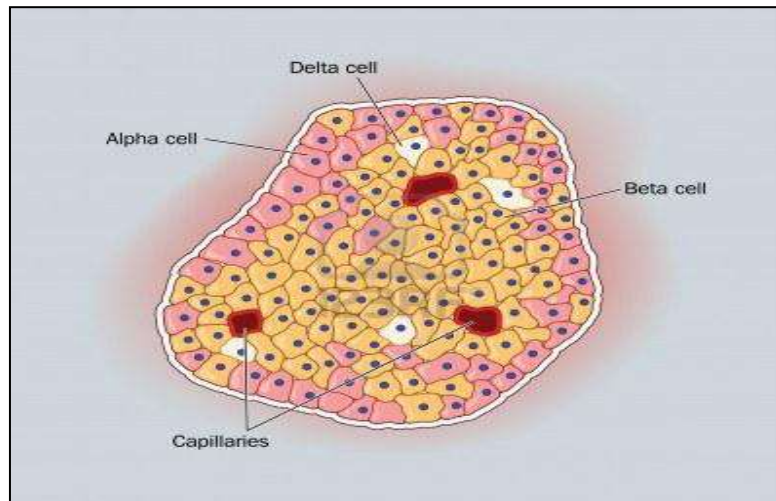
En plus, de ces deux hormones, la neurotensine est libérée par les cellules endocrines de l'iléon en réponse à l'arrivée de lipides non digérés et cette hormone renforce l'action de la sécrétine et de la cholécystokinine sur la sécrétion du suc pancréatique (1).

### 1.2.2.2 Facteurs hormonaux inhibiteurs

La somatostatine est une hormone produite en partie par les cellules endocrines  $\delta$  du pancréas. Cette hormone inhibe la sécrétion du suc pancréatique de façon indirecte en inhibant la sécrétion de sécrétine et de cholécystokinine par le duodénum (11). La sécrétion de cette hormone est induite notamment en présence de glucagon, de sécrétine, de CCK ou par une déficience en insuline ce qui permet d'arrêter le processus de digestion.

## 1.3. Pancréas endocrine

Les cellules endocrines pancréatiques constituent 2 % du volume du pancréas total. L'unité fonctionnelle du pancréas endocrine est l'îlot de Langerhans. Chez l'homme, 1 à 2 millions d'îlots sont retrouvés dans le pancréas. Ces îlots sont localisés au sein du parenchyme exocrine pancréatique et sont composés de 4 types cellulaires (14) (Figure n° 3)



**Figure n°3 :** Composition d'un îlot de Langerhans (14).

### 1.3.1. Cellules alpha

Les cellules  $\alpha$  représentent 15 à 20 % des cellules d'un îlot et secrètent le glucagon qui est une hormone hyperglycémisante (15). Elle permet donc de faire remonter la glycémie lorsque celle-ci devient inférieure à la normale. Le tissu cible de cette hormone est le foie en activant la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

### 1.3.2. Cellules Beta

Les cellules  $\beta$  représentent la majorité des cellules d'un îlot (70%) et sont responsables de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline, hormone hypoglycémisante (7). Le pancréas sécrète environ 2 mg d'insuline par jour en réponse à l'augmentation de la glycémie. L'insuline permet donc la glycogénèse au niveau du foie et l'accélération du transport du glucose sanguin vers les muscles squelettiques. L'insuline possède un effet anabolisant en accélérant la synthèse protéique, elle augmente la lipogenèse et diminue la glycogénolyse (7).

En plus de l'insuline, ces cellules produisent le peptide VGF (vascular growth factor) et l'oxérine. Le VGF semble impliqué dans la régulation de la balance énergétique. L'oxérine, elle, semble réguler la sécrétion d'insuline de façon autocrine (7).

Ces cellules produisent également d'autres peptides tels que la leptine, la ghréline et l'obestatine qui sont impliqués dans la régulation de l'appétit et de la prise alimentaire (1).

### 1.3.3. Cellules Delta

Comme nous l'avons vu précédemment, les cellules  $\delta$  produisent la somatostatine. Ces cellules représentent seulement 5 % des cellules d'un îlot de Langerhans. La somatostatine inhibe les sécrétions endocrines et exocrines comme celles du glucagon, de la sécrétine, de la CCK, du suc pancréatique, mais également celle de l'hormone de croissance sécrétée par l'anté-hypophyse (1).

### 1.3.4. Cellules PP

Les cellules PP sont minoritaires au sein de l'îlot car elles ne représentent que 1 % des cellules de l'îlot. Elles sont stimulées par les repas, l'exercice physique et le nerf vague. Elles sécrètent le polypeptide pancréatique en réponse à cette stimulation. Ce peptide inhibe la sécrétion exocrine pancréatique, la contraction vésiculaire, la motilité gastro-intestinale, module la sécrétion gastrique acide et inhibe ainsi la prise alimentaire (1).

## 2. Fonction du pancréas

La fonction du pancréas exocrine est la sécrétion d'enzymes responsables de la dégradation des aliments en élément 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 lipolytiques (triglycérides lipase, carboxyle ester hydrolase).
4. Les nucléases (DNase, RNase).

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'hormone dans la circulation sanguine.

Les cellules  $\alpha$  et les cellules  $\beta$  régulent le métabolisme du glucose grâce à la production de glucagon et d'insuline respectivement la somatostatine produite par les cellules  $\delta$  permet la contraction de la vésicule biliaire, augmente la mobilité intestinal et inhibe la sécrétion de l'insuline et du glucagon. Le polypeptide pancréatique produit par les cellules PP régule les propriétés sécrétoires des autres types cellulaires présents dans le pancréas (16 ; 17).



### 3. Pathologies du pancréas

Différentes pathologies ont été attribuées à un dysfonctionnement du pancréas. Parmi elles, on retrouve le diabète, les pancréatites mais aussi les cancers qui peuvent atteindre la partie exocrine ou endocrine du pancréas.

#### 3.1. Diabète (Voir le deuxième chapitre)

#### 3.2. Pancréatites

##### 3.2.1. Pancréatites aiguës

La pancréatite aiguë est une inflammation aiguë du pancréas. L'incidence est en moyenne de 30 cas pour 100 000 habitants chez l'homme et de 20 cas pour 100 000 habitants chez la femme. Elle est la conséquence de l'activation prématurée des enzymes du suc pancréatique entraînant une autodigestion du pancréas. Deux types de pancréatites aiguës existent : la pancréatite aiguë œdémateuse et la pancréatite aiguë nécrosante. Elles représentent respectivement 80 % et 20 % des pancréatites aiguës. La pancréatite aiguë œdémateuse a une évolution bénigne alors que la forme nécrosante est mortelle dans 1/3 des cas (15).

##### 3.2.2. Pancréatite chronique

La pancréatite chronique est une inflammation chronique du pancréas aboutissant à une fibrose du pancréas et in fine à une destruction de la glande pancréatique. Elle atteint en premier le pancréas exocrine puis s'étend au tissu endocrine. Dès les stades précoces, cette pathologie se manifeste par des crises de poussées de pancréatite aiguë et des douleurs chroniques (17). La prévalence de la pancréatite chronique est de 25 cas pour 100 000 habitants ce qui représente 15000 patients en France(1).

##### 3.2.2.1. Complications de la pancréatite chronique

Ces complications peuvent être aiguës ou chroniques.

- **Complications aiguës**

La complication aiguë la plus représentée est la présence de pseudokystes. Ces pseudokystes sont des collections de liquide contenant soit du suc pancréatique soit de la nécrose pancréatique liquéfiée. Ils peuvent eux-mêmes se compliquer en comprimant un organe proche, en s'infectant ou en provoquant une hémorragie (18). On retrouve également des sténoses cholédociennes responsables d'une cholestase ou encore des hémorragies digestives chez 10% des malades.

- **Complications chroniques**

La pancréatite chronique provoque la destruction du tissu endocrine du pancréas à long terme. De ce fait cela induit un diabète chez la majorité des patients. La stéatorrhée (selles graisseuses abondantes) est également très fréquente. En effet, lors de la pancréatite chronique, une insuffisance pancréatique exocrine se développe. Ceci induit une moindre sécrétion de lipase par le pancréas et provoque ainsi le syndrome de mal absorption (18). Enfin, la pancréatite chronique augmente le risque de développer un adénocarcinome pancréatique.

### **3.3. Tumeurs endocrines**

Le pancréas endocrine peut également être atteint par des tumeurs même si celles-ci sont rares. Ces tumeurs peuvent être divisées en deux groupes : les tumeurs sécrétantes et les non sécrétantes. Les tumeurs sécrétantes sont plus évidentes à diagnostiquer du fait de la symptomatologie due à l'hypersécrétion hormonale. Aujourd'hui, leur détection peut être faite par écho-endoscopie ou la réalisation d'une scintigraphie aux récepteurs à la somatostatine. Parmi les tumeurs sécrétantes on retrouve les insulinomes, les glucagonomes, les VIPomes, les gastrinomes et les somatostatinoles (18).

#### **3.3.1. Insulinome**

L'insulinome se développe à partir des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans qui sont les cellules sécrétant l'insuline à l'état physiologique. En sécrétant de l'insuline, cette tumeur provoque une hypoglycémie et les manifestations cliniques sont une hypoglycémie à jeun et des troubles neuropsychiques. Ces symptômes sont réversibles après apport de sucre (19).

Le traitement est principalement l'exérèse de la tumeur. La survie sans récurrence à 5 ans est alors supérieure à 90 %(1).

### 3.3.2. Glucagonome

Cette tumeur sécrète du glucagon et induit un diabète souvent associé à la présence d'un érythème migrant nécrotique (20). Le traitement se fait par exérèse de la tumeur et la moyenne de survie des patients après chirurgie est de 3,5 ans (1).

### 3.3.3. VIPome

Les VIPomes sécrètent le vasoactive intestinal peptide (VIP). Ceci provoque des diarrhées importantes pouvant atteindre plusieurs litres / jour (20). Le traitement est la chirurgie associée aux analogues de la somatostatine pour les formes métastatiques. La survie moyenne des patients est de 3,5 ans (1).

### 3.3.4. Gastrinome

Le gastrinome sécrète de la gastrine et se caractérise par des ulcères gastro-duodénaux multiples qui résistent aux traitements actuels (Syndrome de Zollinger-Ellison). Ces tumeurs sont malignes dans 40 % des cas. La survie sans récurrence à 5 ans est de l'ordre de 40 %(1).

### 3.3.5. Somatostatine

Les somatostatines sont des tumeurs très rares sécrétant de la somatostatine. Cette tumeur se caractérise principalement par une stéatorrhée, un diabète et une lithiase vésiculaire. Le traitement se fait par chirurgie permettant une survie à 5 ans de l'ordre de 50 %(1).

## 3.4. Tumeurs exocrines

Les tumeurs du pancréas exocrine sont fréquentes et souvent létales. Sur le plan histologique, l'adénocarcinome canalaire en est le type le plus fréquent. Il existe d'autres types plus rares que ce dernier :

### 3.4.1. Cystadénome séreux

Cette tumeur est asymptomatique même si on peut noter l'apparition de signes fonctionnels dans 1/3 des cas comme des douleurs abdominales ou une dyspepsie. Il se

développe principalement chez la femme de 60 ans mais ne présente aucun risque de dégénérescence (21). De ce fait, si le diagnostic est certain aucun traitement ne sera fait. Par contre si la tumeur est symptomatique ou si le diagnostic est incertain, l'exérèse chirurgicale s'impose (1).

### **3.4.2. Cystadénome mucineux**

Cette tumeur se manifeste par une douleur abdominale à irradiation postérieure et un inconfort abdominal. Elle apparaît dans 90% des cas chez des femmes entre 40 et 60 ans. Sa taille peut atteindre 10 cm et elle se localise préférentiellement dans le corps ou la queue du pancréas. Contrairement à la précédente, cette tumeur dégénère dans la moitié des cas ce qui impose une exérèse totale (21).

### **3.4.3. Cystadénocarcinome**

Le cystadénocarcinome est principalement mucineux et se loge au niveau de la tête du pancréas. La tumeur est volumineuse et provoque différents symptômes comme une douleur abdominale, une altération de l'état général, un ictère, une pancréatite ou encore des hémorragies digestives. Cette tumeur survient principalement chez des femmes de 60 ans. Cette tumeur est maligne ce qui impose une exérèse chirurgicale et un curage ganglionnaire. Cependant le pronostic est moins sombre que celui du PDAC car la survie à 5 ans après exérèse totale est de 65% (1).

### **3.4.4. Autres tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas**

Les autres tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) se logent principalement au niveau de la tête du pancréas et présentent différents effets sur le pancréas. On note une dilatation des canaux, un revêtement dysplasique sécrétant du mucus et un remplissage de la lumière des canaux par une substance mucoïde. Elles se manifestent principalement chez des femmes de 65 ans par des douleurs abdominales et l'apparition d'un diabète chez 1/3 des patientes. Ces tumeurs ont un fort potentiel malin mais la réalisation d'une exérèse totale permet une survie presque totale à 5 ans (de l'ordre de 95 %) (18).

### **3.4.5. Adénocarcinome pancréatique**

C'est la tumeur de pancréas la plus grave et la plus fréquente (voir le troisième chapitre).

# **Chapitre 2**

## **Le diabète**

## 1. Généralités

### 1.1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) : Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie).

Le diabète est un problème de santé publique majeur ; l'OMS le décrit comme une épidémie qui connaît une expansion significative à l'échelle mondiale ; il est aussi la première maladie non transmissible reconnait par les nations comme une menace pour la santé mondiale aussi grave que l'épidémie infectieuse comme le sida et la tuberculose(22).

Le système immunitaire(SI) est notre tour de défense. En plus de son rôle protecteur vis-à-vis des agressions extérieures, le SI joue un rôle primordial dans l'équilibre interne de l'organisme. Il arrive malheureusement que ce système se trompe se trompe et attaque les propres constituants du corps, comme c'est le cas dans le diabète de type 1 (DT1).

Dans le diabète de type 2 (DT2), le système immunitaire est impliqué dans l'activation chronique du phénomène d'inflammation, néfaste sur le long terme pour les cellules (23).

Il est désormais bien établi que le DT1 résulte d'une destruction irréversible des cellules BETA par un mécanisme auto-immune nécessitant le recours à l'administration définitive d'insuline (24).

### 1. 2. Historique

C'est 4000 ans avant J.C. en Chine que le diabète a été mentionné pour la première fois. On parlait alors d'urine sucrée ou d'urine de miel.

En 1500 avant J.C. un papyrus égyptien, appelé papyrus Ebers, décrit des symptômes similaires à ceux du diabète : soif intense et amaigrissement.

Au fil des siècles et des avancées de la recherche médicale, des expériences ont été réalisées pour comprendre et trouver des traitements au diabète. Voici les étapes clés de la découverte de cette maladie et des progrès réalisés par la recherche :

- ❖ 1869 : découverte des îlots de Langerhans par l'étudiant allemand Paul Langherhans.

- ❖ 1889 : lien établi entre le pancréas et le diabète par les Allemands Oskar Minkowski et Josef Von Mering.
- ❖ 1921 : découverte de l'insuline par Frederick Grant Banting et Charles Best.
- ❖ 1922 : première injection d'insuline (extraite du pancréas de porc) sauvant un enfant de 14 ans.
- ❖ 1923 : prix Nobel décerné à Frederick Grant Banting pour cette grande avancée. Début de la production industrielle et commercialisation d'insuline par des laboratoires à partir du pancréas de bœuf et de porc.
- ❖ 1955 : Frederick Sanger décrit la structure chimique de l'insuline humaine.
- ❖ 1978-1982 : grâce aux progrès des technologies, l'insuline est produite par génie génétique.

Depuis, la recherche continue ses avancées technologiques dont l'objectif est toujours d'améliorer le quotidien du patient diabétique et de guérir la maladie(25)

### **1.3. Situation de diabète dans le monde :**

Nos sources se réfèrent au rapport 2019 de la Fédération Internationale du diabète (FID) qui couvre la majorité des pays du globe classés par principales régions : Amérique du Nord et caraïbes, Amérique centrale et du Sud, Afrique, Asie du Sud Est, Europe, Moyen Orient- Afrique du Nord et Pacifique Occidental. Sont analysées les données mondiales, régionales et nationales concernant le nombre de diabétiques, la prévalence du diabète, de l'intolérance au glucose, de l'hyperglycémie gravidique, des cas non diagnostiqués, des complications, le degré de mortalité, les dépenses de santé liées au diabète. Les données sont stratifiées en fonction de l'âge. Les calculs de prévalence font intervenir la prévalence brute et celle ajustée en fonction de l'âge (26).

#### **1.3.1. Nombres des diabétiques :**

- ❖ 87 à 91 % des diabétiques sont des adultes de type 2, non insulino- dépendants.

463 millions de sujets âgés de 19 à 79 ans sont atteints de diabète dans le monde, le plus grand nombre dans les trois régions les plus peuplées, le Pacifique occidental incluant la Chine, l'Asie du Sud Est avec l'Inde et l'Europe. 79,4 % vivent dans des pays à faible ou moyen revenus. Les zones urbaines sont plus affectées (279 millions) que les zones rurales

(146 millions). Un tiers de cette population diabétique (135,6 millions) a plus de 65 ans. En 2019, 231,9 millions de personnes, soit la moitié de la population diabétique, méconnaissaient leur maladie principalement dans les pays les plus pauvres en raison du peu de moyens affectés au dépistage (26).

❖ 9 à 13 % des diabétiques sont des enfants et des adolescents.

1.110 000 sujets de moins de 19 ans présentent très majoritairement un DT1 insulino-dépendant. 600.900 ont moins de 14 ans vivant majoritairement en Europe (162600) et en Amérique du Nord (121400). L'incidence du diabète de type 1 augmente régulièrement (3 %/ an) chez des enfants de plus en plus jeunes, avec des taux d'incidence pour 100.000 habitants particulièrement élevés en Finlande (62,3%), Suède (43,2%) et au Koweït (41,7%). Cette situation évoque le rôle de facteurs d'environnement dans cette progression mais aucun n'a pu, à ce jour, être confirmé (26).

### 1.3.2. Critères diagnostiques de diabète

Le diagnostic de diabète peut être établi de trois façons différentes, qui, en l'absence d'une hyperglycémie évidente devront être confirmées par une deuxième mesure (tableau n°1).

**Tableau 1** : Critères pour le diagnostic du diabète (27).

Concentration en glucose	g/L**	(mmol/L)**
<i>Diabète</i>		
– à jeun	≥ 1,26	(7,0)
ou		
– 2 h après charge en glucose ou les deux*	≥ 2,00	(11,1)
<i>Intolérance au glucose (I.T.G.)</i>		
– à jeun (si mesurée)	< 1,26	(7,0)
et		
– 2 h après charge en glucose	≥ 1,40	(7,8)
<i>Hyperglycémie modérée à jeun (H.M.J.)</i>		
– à jeun	≥ 1,10	(6,1)
et	< 1,26	(7,0)
– 2 h après charge en glucose (si mesurée)	< 1,40	(7,8)



## 2. Classification

La classification des diabètes proposée par l'association américaine de diabète (ADA) et l'OMS est actualisé en fonction des données scientifiques récentes, le DT1 et DT2 remplaçant les termes diabète insulino-dépendant (DID) et diabète non insulino-dépendant (DNID) (28).

On peut noter que certains types de diabètes génétiques non dépendant dont le mécanisme a été élucidé (MODY; diabète mitochondrial) sont devenue des diabètes secondaires (1).

### 2.1. Diabète de type 1

Aussi appelé insulino-dépendant (DID), représente 15% de l'ensemble des diabètes (1); il apparait le plus souvent de manière brutale, c'est la cause la plus fréquente de diabète chez l'enfant, mais il peut survenir à toute âge (28).

Le DT1 est due à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices; dites cellules BETA; situées dans les ilots de Langerhans. L'hyperglycémie apparait lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules BETA fonctionnelles. Le processus auto-immun se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus) avant l'apparition clinique de diabète. Cette réaction auto-immune est amorcée par des « facteurs déclenchant » sur un terrain de susceptibilité génétique; et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps (29).

### 2.2. Diabète de type 2

Aussi appelé non insulino-dépendant (DNID), est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabète. L'étiologie de la maladie est complexe; impliquant à la fois les facteurs génétique et environnementaux. L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de la résistance à l'insuline des tissus cibles de l'insuline tels que le foie; les muscles; et le tissu adipeux (30).

### 2.3. Autres types de diabète (diabète secondaire)

#### 2.3.1. Diabètes génétiques

##### 2.3.1.1. Diabète MODY

le diabète d'une artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs ou Maturity Onset Diabetes Of the Young (MODY) est un diabète secondaire à une mutation au niveau de facteurs transcriptionnels .

Ce diabète représenterait 2 à 5 % des diabètes non insulino- dépendant. On en connaît actuellement 5 types classés en MODY 1, 2, 3, 4, 5(29).

##### 2.3.1.2. Diabète mitochondrial

Il s'agit d'un diabète monogénétique secondaire à une mutation de l'ADN mitochondrial en position 32- 43. Dans la mesure où l'ADN mitochondrial est exclusivement transmis par la mère, ce diabète est typiquement de transmission maternelle. Il touche donc dans la famille des hommes ou des femmes mais n'est transmis que par les femmes (29).

#### 2.3.2. Diabètes génétiques à une endocrinopathie

Le diabète secondaire à une endocrinopathie le plus fréquent à retenir est le diabète celui de l'hyperthyroïdie dans le cadre de la thyrotoxicose. On se trouve alors en présence de signes caractéristiques : tachycardie, amaigrissement avec fonte musculaire proximale, nervosité, hyperthermie, tremblement des extrémités ... etc (29).

#### 2.3.3. Diabète gestationnel

On appelle « diabète gestationnel » tout diabète découvert au cours d'une grossesse. Il s'agit le plus souvent d'une augmentation de la glycémie en présence d'une insulino-résistance liée à la sécrétion de l'hormone lactogène et de l'hormone de croissance placentaire (31).

### 3. Symptômes ou signes cliniques

Les 3 signes majeurs lors du développement du diabète sont la polyurie, la polydipsie, et une polyphagie .les modifications métaboliques survenant au cours d'un diabète

déséquilibré sont l'hyperglycémie l'oxydation des acides gras et la production de corps cétonique (1).

Les signes qui apparaissent généralement sont :

- Une vision floue ;
- Une diminution de l'acuité mentale ;
- Une soif et une faim extrêmes ;
- Polydipsie : une soif excessive avec augmentation de l'absorption de liquide, causée par la polyurie dans le cas du diabète ;
- Polyphagie : l'hyperphagie ou la suralimentation est un symptôme caractérisé par une faim excessive avec une absence de sensation de satiété ;
- De la fatigue : un besoin fréquent d'uriner ;( polyurie) : La polyurie se caractérise par une sécrétion excessive d'urine (ou diurèse), supérieure à 3 litres par jour (32). Elle peut s'accompagner d'une polydipsie;
- De fréquentes infections cutanées ;
- Une perte de poids malgré un appétit accru ;
- Une cicatrisation des plaies plus lente (33).

#### 4. Facteurs de risques du diabète

##### 4.1. Diabète de type 1

Il existe une prédisposition d'origine génétique au DT1, mais on ne possède pas une connaissance exacte des phénomènes causals de l'affection ; La présence de certains facteurs environnementaux ou « déclencheurs » joue un rôle déterminant dans la survenue de l'affection.

Bien que la cause exacte du DT1 ne soit pas connue, les chercheurs pensent que l'affection s'acquiert quand un virus ou une toxine environnementale endommage le pancréas ou incite le système immunitaire à attaquer les cellules bêta du pancréas (c'est ce que l'on appelle une *réaction auto-immune*). Par la suite, les cellules bêta du pancréas ne sont plus en mesure de produire suffisamment d'insuline.

Sans l'insuline, le glucose dans le sang ne peut pas pénétrer dans les cellules du corps et le taux de glucose sanguin s'élève. Le corps commence à dégrader des graisses et des protéines pour se procurer l'énergie qu'il devrait obtenir du glucose (33).

## 4.2. Diabète de type 2

### 4.2.1. Hérité

La majorité des patients ont un parent diabétique de type 2; 20% de leurs apparentés au premier degré auront au cours de leur vie un trouble de la glycorégulation le risque augmente avec le nombre des parents affectés. Il faut noter qu'outre l'hérité, l'environnement nutritionnel joue un rôle très précoce : l'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse, pourvoyeuse de macrosomie néonatale, ainsi qu'à l'inverse le petit poids de naissance, favorisent le diabète de type 2 à l'âge adulte (34).

### 4.2.2. Obésité

La majorité des patients sont ou ont été obèses ; la prise de poids paraît un « accélérateur » crucial qui influence aussi la survenue d'un DT2 ; plus précoce chez les enfants qui ont préalablement présenté un indice de masse corporelle élevé. C'est l'accumulation de graisse dans le territoire abdominal marqué cliniquement par un tour de tailles excessif qui entraîne une insulino-résistance (34).

### 4.2.3. Age

La majorité des patients ont entre 55 et 75 ans; l'allongement de l'espérance de vie joue donc un rôle dans l'épidémie de diabète (34), mais son apparition récente chez l'enfant rappelle durement l'importance des autres facteurs déjà mentionnés (35). l'âge s'accompagne physiologiquement d'une réduction progressive de la sécrétion d'insuline , d'une réduction de la masse maigre utilisatrice de glucose (36), et peut être d'une diminution de sa sensibilité à l'insuline (37) qui favorisent toute l'expression de la maladie.

### 4.2.4. Hypertension artérielle

Le diabète et l'hypertension sont deux maladies étroitement liées : mêmes facteurs d'apparition de la maladie ; mêmes effets négatifs sur les artères ; et risques communs de complications ; environ 80% des diabétiques de types 2 souffraient aussi d'hypertension et inversement les DT2 surviennent plus chez les hypertendus. souvent ; l'hypertension apparaît d'ailleurs avant même que le diabète ne se déclare (38).

## 5. Complications du diabète

### 5.1 Complications aiguës

Lorsque ces désordres métaboliques ne sont pas traités et deviennent chroniques ceci peut provoquer différents types de complications comme des rétinopathies ; des neuropathies périphériques ou encore des néphropathies (1).

Des complications aiguës et graves peuvent se développer si le diabète est mal équilibré.

Une autre complication chez les diabétiques de type 1 est le coma acidocétosique ; Ce coma associe une hyperglycémie avec une polyurie, déshydratation, polydipsie, hypotension. En l'absence de glucose intracellulaire (dû à l'absence d'insuline), la cellule privilégie l'utilisation des lipides. Cela aboutit à la formation de corps cétoniques provoquant cétose, voire acidose métabolique. L'étiologie n'est connue que dans 20% des cas. Les étiologies de ce coma peuvent être un déficit absolu ou relatif d'insuline : soit dû à une rupture

intempestive de l'insulinothérapie soit à d'une mauvaise adaptation thérapeutique lors d'une maladie ou d'un traitement intercurrent. Ce coma est plus fréquent chez les diabétiques de type 1. Les signes cliniques observés sont une asthénie importante, polyurie, polydipsie et des troubles digestifs (nausée, vomissement, douleurs abdominales). A ces signes vont progressivement s'associer des troubles de la conscience. Le patient va commencer à hyper ventiler, ce qui va donner une polypnée ample très évocatrice. L'haleine du patient aura une odeur caractéristique cétonique. On observe également les signes d'une déshydratation globale (sècheresse des muqueuses, soif intense, hypotension, pli cutané... etc (39).

Le diabétique de type 2 peut être exposé à un coma hyperosmolaire ; cette dernière est associée à une hyperglycémie importante  $\geq 6\text{g/L}$  ; une glycosurie massive et une absence de cétonurie (1). Plusieurs choses peuvent être à l'origine de ce coma telles que : une infection amenant une hyperthermie brutale et donc une déshydratation, des troubles digestifs importants entraînant une perte hydrique (diarrhées, vomissements,...), la prise de certains médicaments comme certains diurétiques (39).

La dernière complication aiguë dont laquelle un diabétique de type 2 peut être exposé est l'acidose lactique ; due à l'utilisation de biguanides qui bloquent la production de glucose à partir des lactates entraînant ainsi leur accumulation (1).

## 5.2. Complications chroniques

Les complications chroniques de diabète sont responsables de cécité, d'amputations ou encore de décès suite à une atteinte cardiovasculaire.

### 5.2.1 Rétinopathie

Un diabétique peut développer une rétinopathie ; première cause de cécité en France. Cette pathologie est asymptomatique au début de son développement ; c'est pourquoi les diabétiques doivent faire un examen de la rétine tous les ans (1). La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution

du diabète. Fortement liée à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil : micro- anévrismes rétiens, hémorragies rétiniennes punctiformes, exsudats et œdèmes rétiens, et œdème maculaire. Elle est responsable, à terme, de cécité. Le diagnostic de ces lésions se fait par un examen biomicroscopique du fond d'œil après une dilatation pupillaire ou par une photographie du fond d'œil sans dilatation (40).

### 5.2.2 Néphropathie

Un diabétique peut développer aussi une néphropathie. Elle aussi est asymptomatique dans les stades précoces ; et lorsque les premiers symptômes apparaissent le malade est au stade d'insuffisance rénale ; c'est pourquoi l'utilisation de médicaments néphrotoxique est à éviter chez les diabétiques (1). La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1 : 50% des malades en sont atteints. Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension.

La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro- albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue associée à une hypertension en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le patient est alors macroalbuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle. La néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance rénale chronique sévère (40).

### 5.2.3. Neuropathies

Le patient présentant un diabète peut également être sujet aux neuropathies ; cela peut être une polynévrite sensitivomotrice ; si cette maladie est prise en charge tardivement, on observe une déformation des pieds avec une perte de sensibilité. C'est pour ça un diabétique doit apprendre à regarder, toucher ces pieds pour éviter l'aggravation d'une plaie (1).

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associée à des dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones. Sa manifestation la plus commune est la polynévrite : atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique. On observe fréquemment une disparition des réflexes ostéo-tendineux, une altération des sensibilités profondes et superficielles, les troubles moteurs étant exceptionnels.

La polynévrite diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire. Il s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied, en général non douloureuse du fait de la neuropathie. La présence d'une infection à ce niveau est susceptible de la faire évoluer en lésions destructives articulaires et osseuses s'accompagnant d'une déformation du pied. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : vasomotrices, génito-urinaires et digestives. Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique (40).

### 5.2.4. Cardiopathie

est également fréquente chez les diabétiques ; la coronopathie est silencieuse ce qui explique son danger .elle peut évoluer en infarctus du myocarde c'est pour cela que l'on demande Aux diabétiques de faire un électrocardiogramme par an (ECG/ an)(1).

### 5.2.5. Une MODY

Enfin les diabétiques peuvent être exposés aux ACOMI ; cette pathologie entraîne un risque d'amputation. Important : elle n'est pas traitée rapidement. Cette artérite peut évoluer vers une diminution du périmètre de marche ; on parle alors de claudication intermittente (1).

## 6. Physiopathologie de diabète

### 6.1. Diabète de type 1

Le DT1 est causé par la destruction des cellules bêta du pancréas, cellules productrices d'insuline, l'hormone qui contrôle la glycémie. Cette destruction est due à un processus dit "auto-immun", c'est-à-dire à la reconnaissance anormale de cellules de notre organisme par le système immunitaire. Des globules blancs appelés « lymphocytes T CD8 cytotoxiques » attaquent anormalement les cellules bêta en reconnaissant des signaux à leur surface constitués de fragments de protéines (des peptides) qui dérivent des cellules bêta elles-mêmes. Malgré sa fréquence croissante (+ 4% par an dans le monde occidental), le traitement du DT1 se limite aujourd'hui à apporter l'insuline qui n'est plus produite par le pancréas par de multiples injections quotidiennes. Mieux comprendre les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans cette reconnaissance auto-immune permettrait de trouver des outils vaccinaux pour éviter la destruction des cellules bêta pancréatiques. Dans le DT1, les lymphocytes attaquent par erreur les cellules bêta comme ils le feraient avec des cellules infectées. Pour cela, ils reconnaissent des peptides présentés à la surface des cellules bêta et s'amarrent ainsi à ces cellules avant d'entraîner leur destruction. Les peptides présentés par la cellule bêta déclenchent l'auto-immunité du DT1(40).

Ces peptides sont produits par des mécanismes conventionnels mais aussi par des voies moins classiques tels que l'épissage alternatif de certains ARN messagers et la fusion de fragments peptidiques d'origine différente. Ils peuvent être potentiellement reconnus par les lymphocytes T circulants de tous les individus mais, dans le pancréas, ils sont effectivement reconnus seulement par les lymphocytes T des patients diabétiques (40).

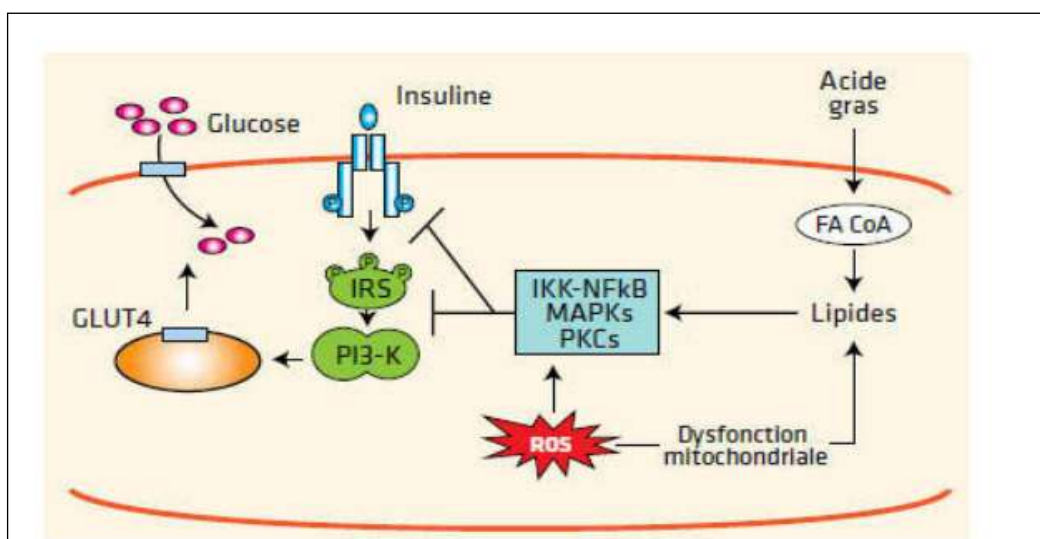
### 6.2. Diabète de type 2

Le développement du DT2 se fait très progressivement sur de nombreuses années en 3 étapes :



Tout d'abord, les cellules de l'organisme deviennent résistantes à l'insuline. Cette résistance est normale avec l'âge mais elle est aggravée par l'excès de tissus gras en cas de surpoids et d'obésité. À ce stade, on parle d'insulinorésistance (41).

L'insulino-résistance est définie comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles : les muscles ; le foie ; et le tissu adipeux ; se traduisant par des défauts de captation du glucose au sein de ces tissus et un moindre frein de la production de glucose par le foie en réponse à l'insuline (42). L'insulinorésistance est liée à des mécanismes complexes mêlant réaction inflammatoire, accumulation d'acides gras, stress oxydant et dysfonction mitochondriale (43) (Figure n°4).



**Figure n°4 :** Mécanisme intracellulaire de l'insulino-résistance (44).

Longtemps vu comme un tissu inerte, on sait désormais que le tissu adipeux participe à la pathogénèse du diabète. Les adipocytes ont une capacité à produire des adipokines (cytokines et hormones) qui régulent l'utilisation et le stockage des nutriments dans les autres tissus. L'augmentation de la masse adipeuse au cours de l'obésité s'accompagne d'une libération accrue de résistine ; de RBP4 et de TNF- $\alpha$  responsable d'une moindre sensibilité des tissus à l'insuline (43). d'autres adipokines telles que la leptine et l'adiponectine sont considérées comme « anti-diabétogènes » car elles diminuent la synthèse de triglycérides, stimulent l'oxydation du glucose et des lipides et favorisent l'action de l'insuline au niveau du muscle et du foie (43). L'obésité s'accompagnerait d'un défaut d'adiponectine et d'une résistance à la leptine et aurait par conséquent un effet diabétogène (43).

L'hypoxie et la mort de cellules adipocytaires observées au cours de l'obésité contribuent au recrutement d'un grand nombre de macrophages au sein du tissu adipeux. Ces macrophages activés participent également à la libération de nombreuses substances pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6) entraînant l'induction et la maintenance d'un état inflammatoire associé à l'obésité (45).

Au cours de l'obésité la saturation des possibilités de stockage des lipides au niveau des adipocytes entraîne une redistribution anormale de ces lipides responsable d'une lipotoxicité (44).

Dans les hépatocytes, les défauts d'oxydation des acides gras entraînent une surcharge métabolique par accumulation d'espèces lipidiques cytosoliques telles que le diacylglyceride (DAG), les céramides et les triglycérides. Ce phénomène peut être attribué à l'augmentation de malonyl-coA, induite par glucose, qui sort à la fois d'intermédiaire précurseur de *novo* pour la lipogenèse et qui bloque l'enzyme clé de l'entrée des acides gras, l'acyl coA, dans la mitochondrie et donc leur oxydation. L'augmentation d'insuline inhibe l'expression d'enzymes oxydatives et ce rôle est maintenu au cours du développement de l'insulinorésistance, alors que son action de suppression de la néoglucogenèse diminue (43).

L'excès d'apport alimentaire, au niveau hépatique comme au niveau du tissu adipeux, est également associé à un stress du réticulum endoplasmique. ce stress de RE et l'accumulation des produits dérivés des lipides activent des protéines de type sérine / thréonine kinases : les protéine kinase C (pkc) qui agissent sur les récepteurs à l'insuline ou sur leurs substrats IRS1 et IRS2, entravant le signal de l'insuline (45).

Dans les cellules du muscle strié squelettique, on observe également une accumulation cytoplasmique de dérivés lipidique (DAG, céramides) mais l'insulino-résistance au niveau musculaire est principalement liée à des dysfonctions mitochondriales. Dans ce modèle, la beta-oxydation a bien lieu mais n'étant pas associée à une augmentation du cycle de l'acide tricarboxylique et de l'activité de la chaîne de transport des électrons, elle pourrait conduire à un métabolisme incomplet des acides gras dans cette voie et une augmentation de dérivés tels que l'aryl-carnitine et d'espèces réactives de l'oxygène au sein de mitochondrie. ces stress sont susceptibles d'activer des protéines kinases qui entravent la translocation du transporteur de glucose GLUT4 et donc la pénétration du glucose au sein des tissus (45).

La liaison de l'insuline à son récepteur entraîne la phosphorylation de résidus tyrosine des substrats IRS permettant l'activation de PI3K, puis la translocation du transporteur de glucose GLUT4 dans le muscle et le tissu adipeux, la synthèse de glycogène au niveau musculaire et hépatique, et l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique et de la lipolyse dans le tissu adipeux (46).

L'obésité et l'alimentation riche en graisse entraînent l'apparition de différents stress métabolique. Des stimuli extracellulaires représentés par les cytokines comme IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  par les acides gras libres et par les produits terminaux de la glycation, formés suite à l'hyperglycémie, qui se lient respectivement à leurs récepteurs cellulaires spécifiques : IL-1, TNFR, TLR, et le récepteur RAGE, des stress intercellulaire induit par la surcharge métabolique que sont l'accumulation de lipides (céramide), l'augmentation de la production d'espèces oxégino-réactives, du stress, du réticulum endoplasmique et l'activation des PKC. ces différents stimuli aboutissent à l'activation des voies du IKK $\beta$  –NF-K $\beta$  au niveau des hépatocytes, des adipocytes et des macrophages qui leur sont associés (44).

La voie du NF-kB est activée dans de nombreux tissus au cours de diabète de type 2 et de l'obésité et a un rôle central dans la promotion de l'inflammation tissulaire. L'obésité induit aussi l'expression de gène cible du facteur de transcription NF-kB comme les gènes des cytokines pro-inflammatoire dans le foie et les tissus adipeux. ces cytokines, incluant le IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  et IL-6 peuvent entraîner une insulino-résistance dans les tissus dans lesquelles elle sont produites et peuvent être transportées dans la circulation sanguine pour affecter des tissus à distance : parois des vaisseaux sanguins, muscle, cœur; reins, et leucocytes circulants.

La voie de JNK active des facteurs de transcription dont le rôle n'est pas complètement établi au cours de l'insulino-résistance. des cytokines produites par voie du NF-kB, notamment IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  ont elles-mêmes la capacité d'activer la voie de NF-kB (44).

- L'organisme tente alors de s'adapter et, dans un premier temps, il augmente la production d'insuline par le pancréas; on parle alors d'hyperinsulinisme (41).
- Après plusieurs années (10 à 20 ans), le pancréas s'épuise et ne peut plus sécréter suffisamment d'insuline pour réguler le taux de sucre dans le sang; c'est le stade d'insulino-déficience (41).

Le DT2 s'accompagne d'un défaut quantitatif et qualitatif de la sécrétion d'insuline évoluant vers une réduction progressive de cette sécrétion sous-tendue par des phénomènes d'apoptose des cellules  $\beta$  du pancréas. Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer la disparition progressive de ces cellules. Les niveaux élevés de cytokines et de chimiokines retrouvés au niveau des îlots des diabétiques de type 2 placent à nouveau l'inflammation au cœur des processus pathogéniques (44).

L'exposition chronique des îlots pancréatiques à de forte quantité de nutriments (hyperglycémie et excès d'acides gras libres) induit des dysfonctions des cellules  $\beta$  et aboutit à leur mort cellulaire, définissant le concept de « glucolipotoxicité ». L'hyperglycémie entraîne une apoptose des cellules  $\beta$  par l'induction de l'expression du récepteur pro apoptotique FAS à la surface de ces cellules et cette expression est ensuite positivement régulée par la production  $\beta$ d'IL- 1 par les cellules  $\beta$  sous l'influence du glucose. Les acides gras, surtout en présence de glucose, sont également responsables d'une augmentation de la production  $\beta$ d'IL- 1.

L'induction initiale  $\beta$ d'IL- 1 peut ensuite être amplifiée par un cycle d'auto-inflammation, les cellules  $\beta$  exprimant fortement son récepteur IL- 1 receptor type 1 (l'IL- 1R1) alors que son récepteur antagoniste IL- 1RA est diminué dans les îlots des patients atteints de diabète de type 2. La voie du NF- $\kappa$ B est également activée dans les cellules  $\beta$  des îlots par l'intermédiaire de l'action du glucose et de l' $\beta$ IL-1 et son inhibition semble protéger ces cellules des effets néfastes liés à la glucotoxicité (44).

L'hyperglycémie est responsable d'une plus forte sollicitation de la fonction sécrétrice des cellules  $\beta$ . La demande accrue d'insuline entraîne une surcharge de travail au niveau du réticulum endoplasmique (RE), conduisant à un stress du RE pouvant conduire à la mort des cellules par autophagie (44).

L'hyperglycémie entraîne également une augmentation de la production d'espèces oxygénoréactives, or les cellules  $\beta$  sont très pauvres en enzymes antioxydantes et donc très susceptibles au stress oxydatif<sup>15</sup> entraînant à terme une mort cellulaire par apoptose.

Enfin l'hypersécrétion d'insuline est accompagnée par une libération accrue d'amyline susceptible de former des fibres amyloïdes qui s'accumulent à la surface des cellules, aboutissant à leur dysfonction et leur apoptose. Elles induisent la sécrétion d' $\beta$ IL- 1 par les

macrophages et peuvent ainsi contribuer elles aussi à l'inflammation des îlots et à la destruction progressive des cellules  $\beta$  du pancréas (44).

## 7. Stratégie thérapeutique du diabète

### 7.1. Diabète de type 1

Le traitement de DT1 repose sur l'injection d'insuline en sous cutanée soit plusieurs fois par jours , soit de façon continue (1). L'unique traitement du DT1 est l'apport d'insuline par injections qui est indispensable à la vie(47).

**Tableau 2 :** Différentes catégories d'insuline utilisées dans le traitement du DT 1 (48).

Type d'insuline	Noms commerciaux
Insuline rapide	Actrapid Umuline
Analogue de l'insuline à action rapide	Apidra Humalog
Insuline de durée d'action intermédiaire	Insulatard Umuline NPH
Analogue de l'insuline d'action intermédiaire au début d'action rapide	Humalog MIX Novomix
Insuline d'action intermédiaire au début d'action rapide	Mixtard Umuline profil
Analogue long de l'insuline	Lantus Levemir

### 7.2. Diabète de type 2

Le DT2 est, en effet, une maladie complexe associant quasiment systématiquement une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie, qui contribuent à la gravité de la

maladie, qu'il faudra donc prendre en compte dans la stratégie thérapeutique, en plus du traitement de l'hyperglycémie. C'est ce qu'on appelle la prise en charge globale qui doit aussi comporter des mesures hygiéno-diététiques, elles aussi essentielles (lutte contre l'obésité, la sédentarité, le tabagisme...) (1).

Le traitement de référence du DT2 est l'optimisation des habitudes de vie :

- Une perte de poids si nécessaire ;
- Une activité physique régulière ;
- Et une alimentation équilibrée peut être suffisants pour contrôler la glycémie dans un premier temps (47).

En seconde intention, Le traitement de ce diabète repose sur des mesures des antidiabétiques oraux pour réduire la résistance à l'insuline et des sulfamides hypoglycémiantes pour stimuler la sécrétion d'insuline (1).

**Tableau 3 :** Différentes classes médicamenteuses utilisées dans le traitement du DT2 (1).

Classes médicamenteuse	Principe actif	Spécialités
Biguanides	Metformine	Glucophage
Glitazones	Pioglitazone	Actos
	Rosiglitazone	Avandia
Sulfamides hypoglycémiantes	Glimepiride	Amarel
	Glibenclamide	Daonil
	Gliclazide	Diamicron
Glinides	Repaglinide	Novonorm
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose	Glucor
	Miglitol	Disatabol

**Chapitre 3**  
**L'adénocarcinome**  
**pancréatique**

## 1. Introduction

Le cancer du pancréas exocrine ou adénocarcinome canalaire pancréatique (ADKP ou PDAC) représente 90 % des formes de ce cancer. Les 10 % restants sont constitués par de nombreux types histologiques beaucoup plus rares comme les ampullomes, les cystadénomes, les tumeurs endocrines, les tumeurs intracanalaires (papillaires ou mucineuses) qui nécessitent des prises en charge spécifiques (49 ; 50).

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.

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 213000 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 (51).

En Algérie, selon le registre des tumeurs d'Alger, l'incidence est estimée à 3,2/105 habitants, pour les hommes et 1,7/105 habitants, pour les femmes. Ainsi, l'incidence de ce cancer est plus élevée, chez les hommes, que chez les femmes en Algérie avec un sexe 2 ; le pic d'incidence du cancer du pancréas est à la 7ème décennie ; il représente 5% des cancers digestifs (6% chez les hommes et 4% chez les femmes). 2/3 des cas sont diagnostiqués, après 65 ans. Le pronostic du cancer du pancréas est très réservé, avec une très faible survie, à 5 ans, d'environ 3%. Cependant, des études, récentes, ont montré des progrès, en matière de mortalité et de morbidité opératoire et une augmentation, significative, de la survie à 5 ans, après résection à visée curative (52).



## 2. Symptômes

Étant donné que le cancer dus à ses débuts, la maladie n'est généralement diagnostiquée que lorsqu'elle s'est propagée au-delà du pancréas lui-même(53).

En gardant à l'esprit que la maladie est rarement diagnostiquée avant l'âge de 40 ans, les symptômes courants de l'adénocarcinome pancréatique survenant avant le diagnostic comprennent :

- Douleur dans le haut de l'abdomen ou dans le dos : se propageant souvent du ventre au dos. L'emplacement de la douleur peut indiquer la partie du pancréas où se trouve une tumeur. La douleur peut être pire la nuit et peut augmenter avec le temps pour devenir sévère et incessante(54). Il peut être légèrement soulagé en se penchant en avant. Au Royaume-Uni, environ la moitié des nouveaux cas de cancer du pancréas sont diagnostiqués à la suite d'une visite au service des urgences d'un hôpital pour une douleur ou une jaunisse. Chez jusqu'à deux tiers des personnes, la douleur abdominale est le symptôme principal, pour 46% du total accompagné d'un ictère, 13% ayant un ictère sans douleur (55).
- La jaunisse , une teinte jaune du blanc des yeux ou de la peau, avec ou sans douleur, et éventuellement associée à une urine foncée, se produit lorsqu'un cancer de la tête du pancréas obstrue le canal cholédoque lorsqu'il traverse le pancréas (56).
- Perte de poids inexplicée , soit par perte d'appétit , soit par perte de la fonction exocrine entraînant une mauvaise digestion (55).
- Troubles digestifs : La tumeur peut comprimer les organes voisins, perturbant les processus digestifs et rendant difficile la vidange de l'estomac, ce qui peut provoquer des nausées et une sensation de satiété. La graisse non digérée conduit à des matières fécales grasses et nauséabondes qui sont difficiles à éliminer(55). La constipation est également courante (57).
- l'ictère : il s'agit d'un ictère cholestatique.

Dans le cas du cancer de pancréas, l'ictère est progressif accompagné de prurit, de décoloration des selles et à l'examen un gros foie de cholestase et une grosse vésicule, très évocateur et également des urines foncées (58).

### **3. Facteurs de risque**

Les facteurs de risque tels que le tabagisme, le diabète de type 2 et la pancréatite chronique sont actuellement responsables d'environ un quart à un tiers des cas d'ACP.

#### **3.1. Tabagisme**

Le tabac est le principal facteur de risque reconnu de cancer du pancréas. La proportion des cas attribués au tabac est estimée à 15-30%.

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 (59).

#### **3.2. Diabète**

Le diabète 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 (59).

#### **3.3. Alimentation et obésité**

L'obésité et une faible activité physique sont aussi liées au cancer du pancréas (59). Les personnes obèses sont 20% plus susceptibles de développer un cancer de pancréas que celles qui n'en souffrent pas, même chez les personnes qui ne sont pas en surpoids, l'accumulation

de graisse autour du bas du dos a été déterminée comme un facteur de risque de ce type de cancer (60).

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 (59).

### 3.4. 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.

### 3.5. Conditions d'hérédité

Environ 10% des cancers du pancréas présentent un risque familial, cette fraction étant la plus élevée pour tout site d'organe humain. Dans ce contexte, les mutations bactériologiques ont été identifiées dans un certain nombre de neutralisants d'oncogènes et de tumeurs y compris BRCA2 (predisposing to breast and pancreatic carcinoma) et p16INK4 prédisposant aux carcinomes du pancréas, au carcinome du sein. Le syndrome de Peutz-Jeghers, lesyndrome Hereditary Non Polyposis Colorectal (HNCC) Cancer) est prédisposé au cancer du pancréas (51).

## 4. PDCA en Immunologie

### 4.1. Modification génétique de PDAC

Comme de nombreux cancers, le PDAC est associé à plusieurs mutations entraînant l'activation d'oncogènes ou la perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs.

#### 4.1.1. Un oncogène

Les oncogènes sont présents dans toutes les cellules normales sous forme de proto-oncogènes. Ils ont un rôle d'activateur du cycle cellulaire dans un tissu donné à un moment précis du développement et de la différenciation. Ils codent pour des protéines effectrices du cycle cellulaire transmettant un signal au noyau de la cellule pour entrer en mitose (61). A la

suite de modifications génétiques comme des mutations ou une augmentation de leur expression, les proto-oncogènes s'activent en oncogènes. La présence d'une seule mutation suffit pour l'activation en oncogènes. Ces oncogènes ont la propriété de transformer une cellule saine en cellule cancéreuse. Ce pouvoir transformant permet à la cellule de proliférer de manière excessive ce qui favorise le développement de tumeur.

#### **4.1.2. Un gène suppresseur de tumeur**

Ces gènes sont capables de bloquer le cycle cellulaire et ainsi d'inhiber la prolifération cellulaire. Un seul allèle du gène est nécessaire pour assurer sa fonction mais lorsque les deux allèles sont altérés, la protéine perd son activité. Cette perte de fonction entraîne une levée du pouvoir inhibiteur de ces gènes sur le cycle cellulaire et les cellules prolifèrent ainsi sans contrôle ce qui favorise le développement de tumeurs (61). Le développement d'un cancer résulte donc d'un déséquilibre entre les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs.

#### **4.1.3. Mutation activatrice de kRas**

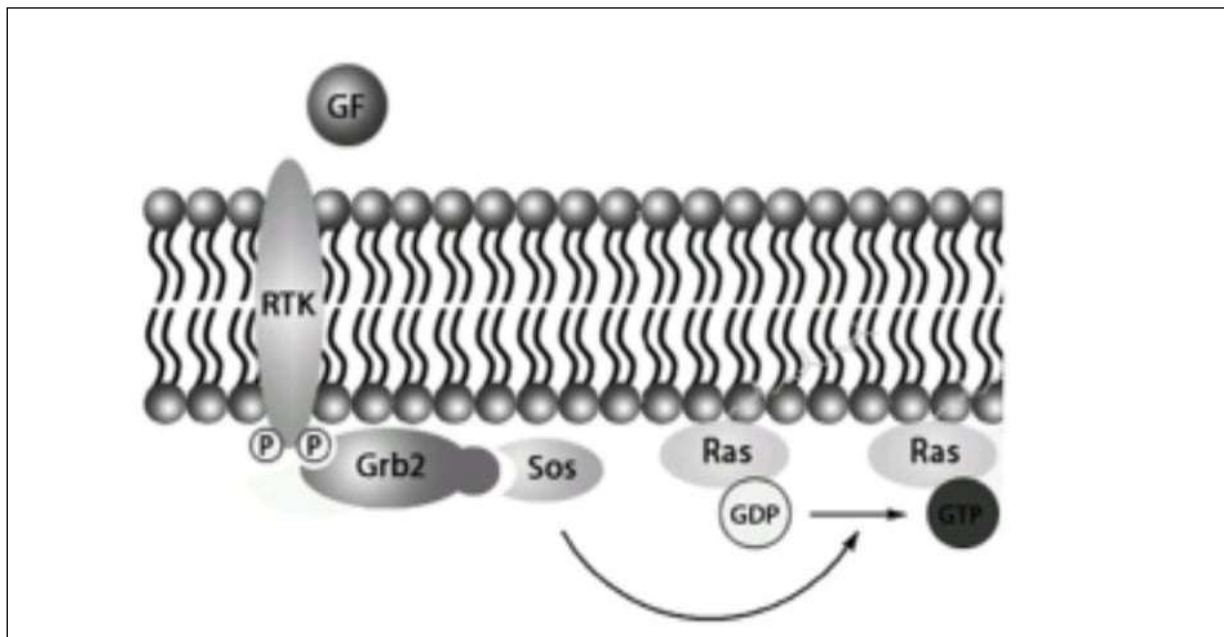
La mutation activatrice de kirsten Rat Sarcoma ( Kras) est la plus précoce des modifications génétiques dans le PDAC; elle est présente dans 90 % des cas (62). La mutation de Kras dans le cancer du pancréas survient majoritairement sur le codon 12 par le remplacement d'une glycine par un acide aspartique ou par une valine. Les gènes de la famille de Ras codent pour des petites protéines G possédant une activité GTPasique intrinsèque. La présence de cette mutation inhibe l'activité GTPasique ce qui entraîne une liaison constante de Ras au GTP et donc son activation constitutive. (63).

##### **4.1.3.1. Voie Ras à l'état physiologique :**

Ras est activé par liaison de facteurs de croissance sur un récepteur à activité tyrosine kinase (RTK). La fixation d'un ligand sur son RTK entraîne la dimérisation de ce récepteur (homo- ou hétérodimerisation en fonctions des ligands) ce qui permet une interaction entre les domaines cytoplasmiques à activité catalytique de ces récepteurs. Ceci permet l'autophosphorylation des résidus tyrosines présents sur les domaines cytoplasmiques et ainsi l'activation des récepteurs.

Ces récepteurs activés peuvent interagir avec leurs protéines cibles impliquées dans la transduction du signal. Ces protéines possèdent un domaine SH2 capable de reconnaître la

tyrosine à l'état phosphorylé présente sur le RTK et, ces protéines, en se fixant sur cette phosphotyrosine, déclenchent des activités enzymatiques de types kinase, phosphatase ou phospholipase. Cette activation peut être directe quand la protéine possédant le domaine SH2 a une activité enzymatique intrinsèque ou indirecte par l'intermédiaire de protéines adaptatrices comme Grb2. Dans le cas de la voie Ras, la protéine Grb2 se fixe via son domaine SH2 sur la phosphotyrosine des RTK activés, et via son domaine SH3 à la protéine SOS. Ceci permet ainsi l'activation de la protéine d'échange SOS qui active Ras en favorisant le remplacement du GDP par un GTP (67) (Figure n°5).



**Figure n° 5 :** Mécanisme d'activation de Ras (67).

La voie Ras ainsi activée permet l'activation de nouvelles voies par une cascade de phosphorylation (Figure n°6). La plus connue d'entre elles est la voie des MAP kinases (68). Une fois Ras activée, elle fixe la kinase Raf ce qui la rend active et lui permet à son tour d'activer la kinase MEK. MEK phosphoryle à son tour ERK et ERK ainsi activé peut phosphoryler différentes cibles dans le cytoplasme. Il peut également être transloqué au noyau et phosphoryler le facteur de transcription ELK. ELK ainsi activé permet la transcription de différents gènes de la phase S du cycle cellulaire. Ras permet donc la transmission du signal mitotique et ainsi la prolifération cellulaire (1).

La voie Ras permet également d'activer la voie PI3K/AKT (68 ; 66). En effet, Ras activé peut activer la sous unité catalytique p110 des PI3K ce qui active les PI3K. Les PI3 kinases actives permettent la formation d'un second messager : le phosphatidylinositol triphosphate (PIP3) à partir du PIP2.

Le PIP3 permet l'activation de PDK1 qui en phosphorylant AKT sur la thréonine 308 permet son activation. La voie PI3K-AKT promeut la croissance, la survie cellulaire en inhibant par exemple les protéines pro-apoptotiques de la famille de Bcl-2 comme BAX et BAD et stimule également l'angiogenèse et la synthèse protéique (1).

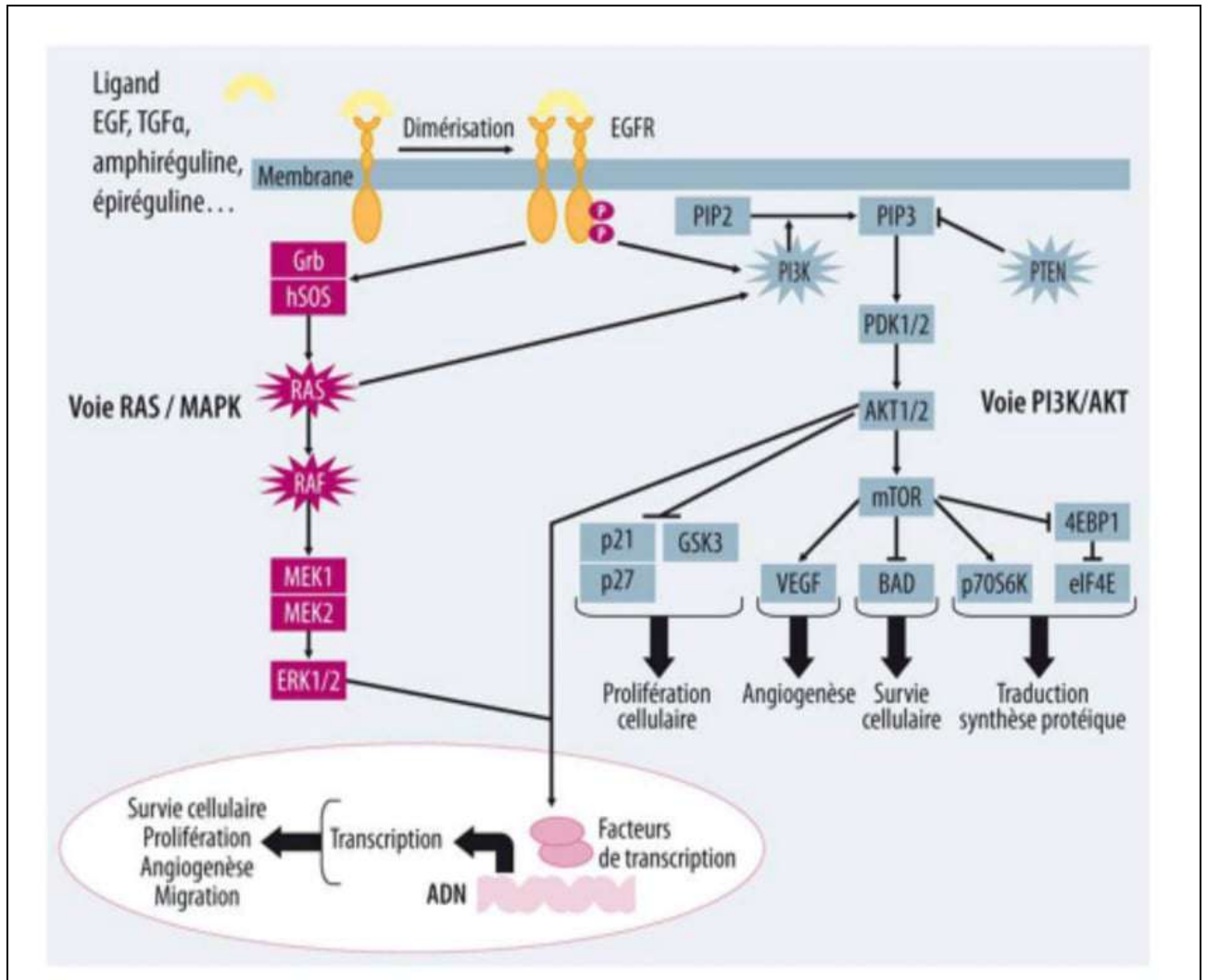


Figure n° 6 : Différents voies en aval de l'activation de Ras (67).

#### 4.1.3.2. Effet de la mutation activatrice de KRas

La présence de la mutation activatrice de Kras permet l'activation constitutive de Kras et ainsi une activation de la voie des MAP kinases et de la voie PI3K-AKT. Cette activation constitutive favorise le développement de tumeurs par les signaux de croissance et de survie cellulaire (1)

#### 4.1.4. Perte de fonction des gènes suppresseurs de tumeurs

Différents gènes suppresseurs de tumeurs sont atteints par cette perte de fonction lors du développement d'un PDAC. Les principaux d'entre eux sont p16, p53 (1).

- **P53**

Le gène p53 est connu pour être le gardien du génome mais il est retrouvé muté dans 50 % des PDAC (68). Ces mutations apparaissent dans les stades avancés des PanINs. Le gène p53 est activé à l'état physiologique lors d'altérations génétiques. Il permet d'arrêter le cycle cellulaire en phase G1/S via p21 (inhibiteur de CDK2) et permet ainsi de laisser le temps de réparer le dommage à l'ADN (69). Si ce dommage est trop important, p53 permet d'orienter la cellule vers l'apoptose (70). En présence de cette perte de fonction, les dommages à l'ADN ne sont pas réparés ce qui induit l'accumulation d'altérations génétiques et favorise le développement de tumeurs.

- **P16**

La perte de fonction de p16 survient dès les stades précancéreux du PDAC et est retrouvé dans 80 % des PDAC (71). Le gène p16 est impliqué dans le cycle cellulaire en inhibant CDK 4/6 ce qui bloque le cycle cellulaire en phase G1/S (via l'inhibition de la phosphorylation de Rb).

#### **4.2. Etapes de la réponse immunitaire aux tumeurs**

La réponse immunitaire vis-à-vis des tumeurs permet de distinguer 3 étapes : l'élimination, l'équilibre puis l'échappement (Figure n°7).

##### **4.2.1. Elimination**

Lorsque la tumeur se développe, elle envahit les tissus environnants. Cela déclenche la sécrétion de cytokines permettant d'attirer des cellules immunitaires non spécifiques (macrophages, cellules dendritiques, cellules NK...). Ces cellules sont capables de reconnaître les cellules tumorales et de produire de l'interféron  $\gamma$  (IFN) qui entraîne une apoptose des cellules tumorales (71). Les débris des cellules cancéreuses sont ingérés par les cellules dendritiques qui migrent ensuite vers les ganglions. A ce niveau, elles peuvent activer les lymphocytes Th1 CD4+ qui permettent à leur tour le développement des lymphocytes T

CD8+. Ces lymphocytes T migrent ensuite vers la tumeur et sont capables de détruire les cellules tumorales exprimant les antigènes tumoraux (71).

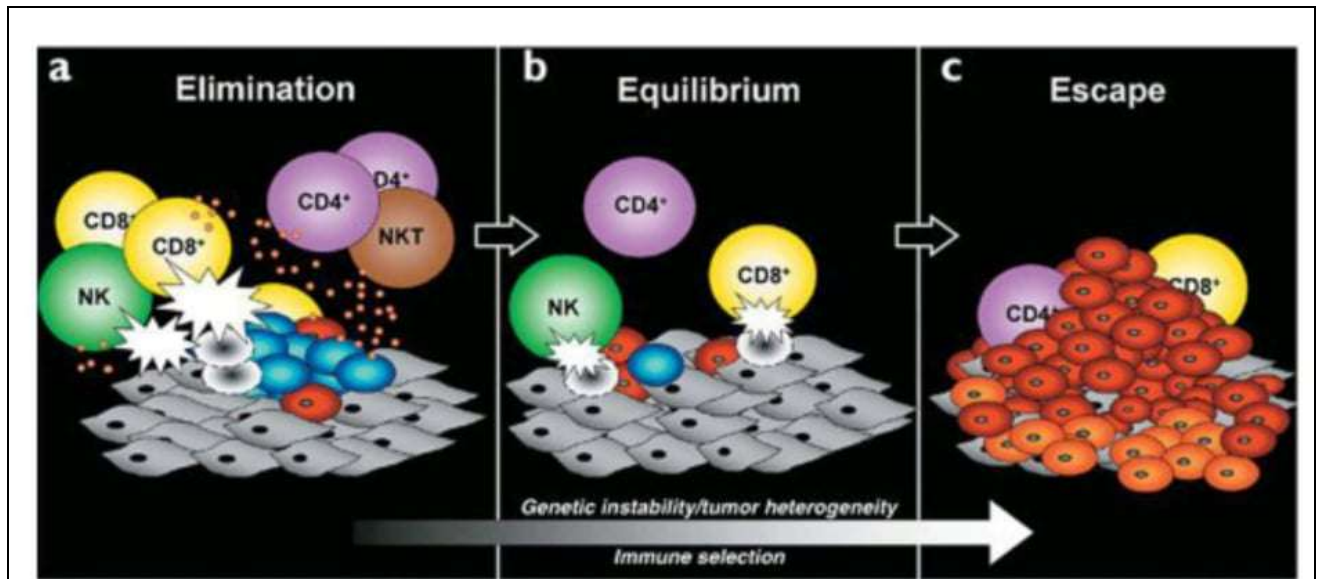


Figure n°7 : Etapes de l'immunoediting (72).

#### 4.2.2. Equilibre

Lors de cette phase, le système immunitaire exerce une pression suffisante sur la tumeur pour limiter sa croissance. Les cellules tumorales présentant les antigènes tumoraux, pour lesquels étaient activés les lymphocytes T, sont détruites mais de nouvelles cellules tumorales possédant de nouveaux antigènes apparaissent (71 ; 73).

#### 4.2.3. Echappement :

Les cellules tumorales possédant les nouveaux variants antigéniques réussissent à échapper au système immunitaire. Ceci est réalisé soit en échappant à la détection soit en devenant résistant au système immunitaire (71). Les cellules tumorales peuvent alors proliférer de manière importante ce qui conduit à une croissance tumorale importante et à une tumeur cliniquement détectable (73 ; 74).

### 5. Diagnostic et marqueurs tumoraux :

Le diagnostic se fait principalement par des techniques d'imagerie. La première d'entre elle est l'échographie qui permet de repérer par exemple une vésicule biliaire dilatée et/ou une masse hypodense. Le scanner pourra être utilisé chez des sujets corpulents ou lorsque l'échographie abdominale est suspecte (18).



L'imagerie permet aussi de rechercher la présence d'éventuelles métastases : pour cela, une radiographie pulmonaire peut être effectuée. Une écho-endoscopie sera également réalisée pour confirmer le diagnostic chez des patients ayant des tumeurs non métastatiques. Cela permet également d'évaluer la résecabilité d'une tumeur de la tête du pancréas (1).

En ce qui concerne le cancer du pancréas les marqueurs recherchés sont les suivants :

- Carbohydrate Antigen ou CA 19-9 : Il est élevé dans 80% des cas. C'est le marqueur le plus utilisé, surtout lors de la surveillance évolutive (5).
- Antigène carcino-embryonnaire ou ACE : Cette protéine est présente chez le fœtus et son expression augmente en cas de dédifférenciation cellulaire (en particulier lors de certains cancers). L'ACE est élevé dans 60-70% des cas. Il n'a pas de valeur diagnostique car son dosage est en effet peu sensible et non spécifique. Son intérêt est en cours d'évaluation (5).
- K-ras : oncogène muté dans 80-90% des cancers. Il présente un réel intérêt diagnostic. Cette mutation est recherchée dans le suc pancréatique ou dans le produit de brassage du canal pancréatique (5).

## 6. Traitement

### 6.1. Chirurgie

Est le traitement de référence qui consiste à retirer la tumeur. L'opération chirurgicale n'est envisagée que si la taille, la localisation et l'état général du patient le permettent. C'est le cas dans 10 à 20 % des cancers du pancréas exocrines (75).

### 6.2. Radiothérapie

La radiothérapie est également utilisée en néo-adjuvant avant la chirurgie pour faciliter l'acte chirurgical et détruire toutes les cellules cancéreuses disséminées localement. En palliatif la radiothérapie permet de diminuer les signes de jaunisse, calmer les douleurs causées par le cancer ou par des métastases osseuses (76).

### 6.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est proposée lorsque la chirurgie n'est pas possible. Statiquement plus de 60 % des malades sont diagnostiqués au stade métastatique, 25 % à un stade localement avancée sans métastase et 15 % à un stade résécable chirurgicalement d'emblée ou après radio-chimiothérapie néoadjuvant. Le protocole de chimiothérapie en première intention dans le cancer du pancréas avancé est le protocole FOLFIRINOX. On propose le protocole FOLFIRINOX chez les patients en bon état général et ayant des fonctions hépatiques normales (77).

**Chapitre 4**  
**Lien**  
**immunophysiopathologique**

## 1. Mécanismes de l'oncogénèse dans le diabète

Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués dans l'apparition et/ou la prolifération des cellules cancéreuses dans le diabète. L'insuline semble avoir un rôle primordial tout comme une autre hormone l'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1). En outre, l'hyperglycémie pourrait aussi favoriser la progression tumorale en raison de son activité métabolique intracellulaire et d'un transport membranaire de glucose plus important dans les cellules cancéreuses et d'une activité métabolique augmentée. L'état pro-inflammatoire présent chez les diabétiques pourrait diminuer l'efficacité des agents antioxydants intracellulaires et participer aussi à la carcinogénèse. Certaines cytokines, tel le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), favorisent la prolifération tumorale en activant notamment le facteur nucléaire NF- $\kappa$ B (78).

Un autre mécanisme en lien avec l'état pro-inflammatoire serait la dysfonction mitochondriale présente dans le diabète entraînant une diminution de l'énergie disponible pour la réparation de l'ADN. L'obésité ou le surpoids, souvent présents en cas de diabète de type 2, participent également au risque accru de survenue de cancer en provoquant un hyperinsulinisme ainsi qu'une augmentation des taux circulants d'IGF-1 et d'œstradiol qui possèdent des propriétés mitogéniques. Cette élévation s'explique par un plus haut taux de conversion des précurseurs androgéniques en œstradiol en raison d'une augmentation de l'activité enzymatique de l'aromatase dans le tissu adipeux. De plus, il est maintenant clairement établi que le tissu adipeux est une importante source d'activité métabolique avec la découverte ces dernières années de plus de 50 hormones dérivées des adipocytes nommées « adipokines ». Deux d'entre elles ont particulièrement été étudiées dans le développement du cancer. Il s'agit de la leptine et de l'adiponectine. Concernant la première, bien qu'elle semble posséder une activité mitogénique sur plusieurs types cellulaires, les résultats de différentes études épidémiologiques confrontant les taux sanguins de leptine avec le risque de cancer ne sont pour l'instant pas conclusifs. L'adiponectine, quant à elle, voit sa sécrétion diminuée dans l'obésité et augmentée en cas de perte de poids.

Les données épidémiologiques semblent montrer une relation inverse entre les taux circulants de cette hormone et la survenue de certains cancers. Les raisons de l'effet protecteur de l'adiponectine seraient dues à ses propriétés anti-prolifératives, pro-apoptotiques et anti-angiogéniques (79).

## **2. Hypothèses physiopathogènes**

Il existe quelques hypothèses qui expliquent la relation entre le diabète et l'adénocarcinome pancréatique :

### **2.1. Diabète et l'adénocarcinome pancréatique ont un facteur de risque commun**

Dernièrement, il a été avancé que l'association entre diabète évoluant depuis plusieurs années, et cancer de pancréas, pouvait être dû à une variable commune (80).

#### **2.1.1. Obésité**

Comme on a déjà mentionné (dans le 1<sup>er</sup> et 2eme chapitre) que L'obésité ou le surpoids, souvent présents chez les diabétiques, participent également au risque accru de survenue de cancers pancréatiques, l'accumulation de de graisse dans le territoire abdominal est marqué comme un facteur de risque qui provoque une insulino-résistance donc un diabète de type 2 ; qui est aussi un facteur de risque dans l'apparition des cancers pancréatiques.

#### **2.1.2. Alimentation**

Le déséquilibre alimentaire à l'origine de la prise pondérale et de l'apparition du diabète, pourrait, en tant que facteur environnemental, également contribuer au risque accru de survenue des cancers de pancréas et surement l'adénocarcinome pancréatique. En effet de nombreuses études se sont intéressées à la relation entre la nutrition et la survenue de cancer dans la population générale (81 ; 82).

## **2.2. Diabète est responsable de l'adénocarcinome pancréatique**

### **2.2.1. Insuline comme facteur de croissance tumorale**

L'hyperinsulinisme est une caractéristique du DT2(83) ; retrouvée le plus souvent associée à une obésité type androïde et pourrait jouer un rôle clé dans la carcinogénèse pancréatique(84). Dans la pathogénie du cancer du pancréas, il pourrait y avoir une augmentation du flux sanguin local avec une exposition plus importante à l'insuline qui serait un promoteur de la croissance de la lignée des cellules cancéreuses du pancréas(85).

La croissance serait exercée par une interaction avec les récepteurs spécifiques de l'insuline ou par réactivité croisés avec les récepteurs de l'IGF1. Des études expérimentales ont montré le rôle de l'insuline comme facteur de croissance. Ainsi, lorsque des cellules carcinomateuses pancréatiques étaient implantées chez des hamsters diabétiques et non diabétiques, une taille tumorale significativement plus importante était retrouvée parmi les animaux diabétique (86).

### **2.2.2. Défaut de sécrétion de somatostatine**

La sécrétion de somatostatine par les ilots pancréatiques est inhibée dans le diabète de type II, donnant lieu à une diminution de la réponse à cette hormone connue comme étant un facteur inhibiteur de la croissance hormonale (87). *In vitro*, la somatostatine a démontré pouvoir inhiber la croissance des cellules cancéreuses pancréatiques (88).

### **2.2.3. Apparition de diabète précède le diagnostic de l'adénocarcinome pancréatique**

Le risque de carcinome pancréatique augmente avec l'obésité, en particulier viscérale, et le diabète. L'apparition d'un DT2 est fréquente dans l'année qui précède le diagnostic de carcinome pancréatique. Dans cette situation, le diabète paraît plus être un marqueur diagnostique qu'une cause du cancer. Après exclusion des cas de diabète diagnostiqué dans les années précédant le diagnostic du cancer, les études épidémiologiques permettent d'affirmer une multiplication par 2 du risque de carcinome pancréatique chez les malades atteints de DT2 (89).

## **2.3. Diabète est secondaire à l'adénocarcinome pancréatique**

### **2.3.1. Infiltration maligne pancréatique est responsable de la destruction des ilots et/ou de l'obstruction des canaux pancréatiques**

Il a été supposé que le cancer du pancréas pouvait causer un diabète par infiltration tumorale de la glande avec destruction des ilots de Langerhans. Non seulement que généralement les troubles glycémiques apparaissent bien avant le diagnostic de l'adénocarcinome pancréatique (29).

### 2.3.2. Amyline ou IAPP

L'amyline est une protéine découverte en 1901 par Eugène L Opie, identifiée comme une protéine ayant pour origine les cellules  $\beta$  en 1986. Elle fut appelée IAPP (Islet Amyloid Polypeptide) et retrouvée chez plus de 90% des diabétiques non insulinodépendants (29).

L'amyline est produite et sécrétée par les cellules  $\beta$  avec l'insuline en réponse aux stimuli nutritifs (29). L'IAPP est un facteur diabétogène pouvant donner lieu à une insulino-résistance ainsi qu'une insulinopénie (89).

Au total, les expérimentations et les données cliniques suggèrent que les modifications de sécrétion d'IAPP par ilots dans les adénocarcinomes pancréatiques contribuent à des altérations du métabolisme glucidique (29).

# **Conclusion et perspective**



Le diabète est une maladie fréquente qui doit être pris au sérieux et traité efficacement. Cette maladie peut apparaître quelque mois ou quelque année après le diagnostic de l'adénocarcinome pancréatique ; et parfois avant le diagnostic de ce dernier.

Le diabète est une pathologie très courante en ce moment qui existe chez presque 80% ; elle est asymptomatique, c'est pour ça il faut :

- faire des bilans de temps en temps par une simple prise de sang à jeun ;
- adopter un régime alimentaire équilibré ;
- pratiquer une activité physique régulière ;
- arrêter le tabac ;
- connaître les signes d'alerte et ne pas hésiter à consulter.

L'adénocarcinome pancréatique est l'un des cancers qui causent plus de mortalités dans le monde à cause de ces symptômes silencieux et pour cela il faut :

- faire des enquêtes épidémiologiques pour évaluer les facteurs de risques chez les populations à risques de cette pathologie ;
- ne pas fumer ;
- suivre un régime alimentaire et maintenir un poids santé.

Cette relation bidirectionnelle entre le diabète et l'adénocarcinome pancréatiques est un point d'interrogation et aucune réponse n'a encore été trouvée et toutes les réponses se restent que des hypothèses.

A propos de relation entre ces deux il faut développer et effectuer d'autres études et recherches qui confirment cette relation et démystifier les théories pour trouver la vraie cause qui relie le diabète avec l'adénocarcinome pancréatique.

# Références

1. Laverdet B. Physiopathologie du pancréas : rôle de l'inflammation dans la cancérogenèse du pancréas exocrine. Thèse de Doctorat. 2013. Université de Limoges.
2. Abdelkebir k. les marqueurs biologiques et des complications du diabète sucré. Mémoire de Master. 2014 ; Université de Constantine 1.
3. Executive summary : standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes care* 2011 ; 35 :4-10.
4. Bright R. Cases and observations connected with disease of the pancreas and duodenum. *Med chir Tr.* 1833 ; 18:1-56.
5. SELLAM F. Impact du Dérèglement des Hormones Gastro intestinales Cholecystokinine et Gastrine et le Statut de leurs Récepteurs Couplés aux Protéines G dans la Carcinogénèse du Cancer du Pancréas Exocrine. Thèse de Doctorat. 2015 ; Université Djillali Liabes Sidi Bel Abbes.
6. Laverdet B. Physiopathologie du pancréas: rôle de l'inflammation dans la cancérogenèse du pancréas exocrine. Thèse de Doctorat. 2013 ; Université de Limoges.
7. Papin J, Lang J. Bases moléculaires des défauts sécrétoires des cellules  $\beta$  pancréatiques lors de la glucotoxicité. 192 p. Thèse de Doctorat. 2009 ; Université de Bordeaux 1.
8. Lafitte M, Moreau-gaudry F. Adénocarcinome canalaire pancréatique : mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. 220 p. Thèse de Doctorat. 2012. université de Bordeaux 2.
9. Pocock G, Richards C. Fonction exocrine du pancréas. *Physiologie humaine : les fondements de la médecine.* Paris : Masson. 2004 ; 422-426.
10. Wack S, Aprahamian M. Etude de modalités multi thérapeutiques et diagnostiques appliquées au cancer du pancréas. 197 p. Thèse de Doctorat : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. 2005 ; Université de Strasbourg.
11. Bollu S, Batteux F, Briet M et al. Physiologie pancréatique. *Physiologie humaine.* Ruel-Malmaison. Editions Pradel. 2009 ; 348-351.

12. North seattle community college. Graphics for lectures and lab. [en ligne]. Seattle. Disponible sur le site : [http:// facweb. northseattle. edu/estavney /Bio242/Lab / Graphics%20 for%20Lectures%20and%20Lab](http://facweb.northseattle.edu/estavney/Bio242/Lab/Graphics%20for%20Lectures%20and%20Lab).
13. Cours de médecine. Partie 5 : le pancréas. [en ligne]. Paris, 2010. Disponible sur : <http://www.cours-medecine.info/physiologie/pancreas.html>.
14. 123RF. Dessin d'un ilot de Langerhans du pancréas. [en ligne].Disponible sur : [http://fr.123rf.com/photo\\_14192066\\_dessin-d-39-un-ilot-de-langerhans-du-pancreasindiquant-l-39-alpha-beta-delta-et-l-39-hormone-de-cel.html](http://fr.123rf.com/photo_14192066_dessin-d-39-un-ilot-de-langerhans-du-pancreasindiquant-l-39-alpha-beta-delta-et-l-39-hormone-de-cel.html).
15. Annicott J, Auwerk J. Etude des fonctions pancréatiques du récepteur nucléaire orphelin Liver Receptor Homolog-1 (LRH-1) et du facteur de transcription E2F1. 115 p. Thèse de Doctorat : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. 2004 ; Université de Strasbourg.
16. Vincent D. Rôle du transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF $\beta$ ) au cours de la Tumorigénèse Pancréatique. Thèse de Doctorat. 2012 ; Université Claude Bernard, Lyon, France.
17. Collegiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Pancréatite aigüe.Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. 2010 ; 245-256.
18. Buscaill, Escourroi J. Pathologie pancréatique. [en ligne].Toulouse : faculté de médecine, 2009. Disponible sur : [http://www. medecine. upstlse.fr/dcem3/ module16 /chap%204 Pancreas.2008-09.pdf](http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module16/chap%204Pancreas.2008-09.pdf).
19. Société française d'endocrinologie. Item 206-Hypoglycémie. [en ligne].Paris, 2010. Disponible sur : [www.s fendocrino.org/article/390/item-206-ndashhypoglycemie](http://www.s fendocrino.org/article/390/item-206-ndashhypoglycemie).
20. Chauffert B, Mornex F, Beddene L. Tumeurs du pancréas. [en ligne]. Dijon : université médicale, 2005. Disponible sur : [http:// cancero .unice. fr/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/cancerologie/numlecon155/lecon1 mprim.pdf](http://cancero.unice.fr/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/cancerologie/numlecon155/lecon1 mprim.pdf).
21. Agostini S. Pathologie du pancréas. [en ligne]. Marseille : hopital Sainte Marguerite. Disponible sur : <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/DIGESTIF/14DG.html>.
22. Journée mondiale du diabète. Résolution adoptée par l'Assemblée générale : 61/225. 2007.
23. Thivolet C .Prévention dans le diabète de type 1 ?; JIM .2014.
24. Institut national de la santé et de la recherche médicale .Diabète et intervention du système immunitaire). Inserm. 2015.

25. Association française des diabétiques. Les 90 ans de la découverte de l'insuline. 2017.
26. L'ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID. International Diabetes Federation. 9ème Edition. 2019.
27. L'ADA, OMS. Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. Diabetes & Metabolism. 1999 ; 25 : 72-83.
28. Fehaima,S. Qualité de vie et diabète. Thèse Doctorat. 2017 ; CHU Tlemcen – service de médecine interne.
29. KOUHEN F. Cancer de pancréas et diabète Thèse Doctorat. 2011 ; Université Mohamed V.
30. Revue francophone des laboratoires.N°502. mai 2018.
31. Monnier L, Colette C .Le diabète .ed Masson. 2010 :37-45.
32. Jakes A D, Bhandari S. Investigating polyuria .BMJ. 2013; 347:f6772.
33. MediResource Inc. 1996 – 2021.
34. Rigalleau V, Lang J, Gin H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. Endocrinologie-Nutrition. (2007) ; 10 : 10-366.
35. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tanborlane W V, Banyas B, AllenK, et al . prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med. 2002 ; 364 : 802-10 .
36. Rigalleau V, Beylot M , Normad S, Pachiardi C, Laville M, Petitbois C, et al . Mechanismof increased plasma glucose levels after orale glucose ingestion in normal –weight middle-aged subjects . Ann Nutr Metab. 2003; 47 :186-93 .
37. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H ,Laakso M ,Paolisso G,Smith U. insulin action and age . European Group for the study of insulin Resistance (EGIR) . diabetes. 1996 ; 45 :947-53.
38. Philippe M. Hypertension et diabète, à soigner de concert. 2017. Disponible sur le site : [https://www.dinnosante.fr/re/33/etre-attentif-a-sa-sante/etre-attentif-a-sa-sante/hypertension-et-diabete-a-soigner-de-concert?fbclid=IwAR0PvN73Z-F5goXebccJKhN0AxpQ42CZm32n4egcnsm\\_ypEdSv-mCr9I6o](https://www.dinnosante.fr/re/33/etre-attentif-a-sa-sante/etre-attentif-a-sa-sante/hypertension-et-diabete-a-soigner-de-concert?fbclid=IwAR0PvN73Z-F5goXebccJKhN0AxpQ42CZm32n4egcnsm_ypEdSv-mCr9I6o) .
39. Diabète Québec. COVID-19. les risques pour les personnes vivant avec le diabète. disponible sur le site : <https://www.diabete.qc.ca/fr/actualites/nouvelles/covid-19-les-risques-pour-les-personnes-vivant-avec-le-diabete/>.

40. Monnier L, Thuan J F. Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes. Rev Prat. 2007 ; 57: 653–64.
41. Stéphane B. les règles hygiéno-diététiques du patient diabétique de type 2.thèse de doctorat. 2016 ; université de Rouen .
42. Monnier L . Diabétologie. Issy –les-Moulineaux : Elsevier Masson. 2010 .
43. Muoio D M, Newgard C B. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta- cell failure in type 2 diabetes. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008; 9: 193–205.
44. Alexis G D . Etudes des modifications structurales et fonctionnelles de l’albumine dans le diabète de type 2 :identifications des biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complication vasculaire . Thèse de Doctorat. 2014 ; Université de la réunion.
45. Donath M Y, Shoelson S E. type 2 diabetes as an inflammatory disease . Nat Rev immunol. 2011 ; 11 :98-107.
46. Pinget M, Boullu –Sanchis S. physiological basis of insulin secretion abnormalities. Diabets M etab. 2002 ; 28 : 4S21-3.
47. Fédération française des diabétiques : disponible sur le site : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/page-d-introduction>.
48. Bollu S, Batteux F, Briet M et al. Pancréas endocrine et régulation de la glycémie .physiologie humaine. Ruel-Malmaison : Ed Pradel. 2009 ; 575-584.
49. Rebours, V. États Précancéreux Du Pancréas. Fmc Hge.2009 ; 93–103.
50. HAS, 2010. Cancer du du pancréas\_HAS. Ald. 2010 ; 30 :31.
51. OMS. World cancer report. 2014.
52. Oukkal M, Bouzid K. Mise au point sur le traitement médical du cancer du pancréas. Santé-Mag - N° 03 Février ; 2012.
53. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Cancer du pancréas. Lancette. 2011 ; 378 (9791) : 607–20.
54. Tobias J S, Hochhauser D. Le cancer et sa gestion. ISBN 978. 2014 ; 1-118-46871-5.
55. Bond-Smith G, Banga N, Hammond T M, Imber CJ. Adénocarcinome pancréatique. BMJ .2012 ; 344 : e2476.

56. De La Cruz M S, Young A P, Ruffin M T. Diagnostic et gestion du cancer du pancréas". Médecin de famille américain. 2014 ; 89 (8) : 626-32.
57. Alberts S R, Goldberg RM. Chapitre 9 : Cancers du tractus gastro-intestinal. Dans Casciato D A, Territo M C. Manuel d'oncologie clinique. Lippincott Williams & Wilkins. 2009 ; 188-236.
58. Fatouma M. Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers de pancréas au MALI de 2002à 2011 : données du registre des cancers au CHU du point G. Thèse de Doctorat. 2013 ; Université de Bamako.
59. Renato M. Caractérisation anatomo-clinique et phénotypique des adénocarcinomes canaux du pancréas avec instabilité des microsatellites. Thèse de Doctorat. 2017 ; Université pierre et marie curie.
60. American Society of Clinical Oncology. Pancreatic Cancer: Risk Factors .2015.
61. Faculté de médecine pierre et marie curie. Partie I - Cancérologie générale Chapitre 3 - Biologie du cancer. Paris. Disponible sur le site : [www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.3.5.html](http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.3.5.html).
62. Hingani S, Petricoin E, Maitra A et al. Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse. Cancer Cell. 2003 ; 4 : 437-450.
63. Jackson E L. Analysis of lung tumor initiation and progression using conditional expression of oncogenic K-ras . Genes & Development. 2001 ; 15 : 3243-3248.
64. Perez Y, Caubit X. Communication cellulaire et voies de signalisation. 2007 ; université de Provence.
65. Yap J, Worlikar S, Mackrell A et al. Small-Molecule Inhibitors of the ERK Signaling Pathway: Towards Novel Anticancer Therapeutics. Chem Med Chem. 2011 ; 6 : 38-48.
66. Capeau J. La communication cellulaire, les récepteurs tyrosine kinase, signalisation par l'insuline. 2005 ; faculté de médecine Saint Antoine.
67. Lievre A. La lettre de l'hépatogastroentérologue .Courbevoie : Edimark Santé. 2010.
68. Delpu Y, Hanoun N, Lulka H. Genetic and Epigenetic Alterations in Pancreatic Carcinogenesis. Current Genomics. 2011 ; 4 : 15-24.
69. Dahmani O, Belcaid A, EL Azzouzi O. Régulation de la prolifération cellulaire.[en ligne].Fès. Disponible sur le site : [www.chufes.ma/amirf/Cours/biologie/47.pdf](http://www.chufes.ma/amirf/Cours/biologie/47.pdf).

70. Cordonnier A. Réponse cellulaire aux lésions de l'ADN et aux défauts de la réplication. [en ligne].Strasbourg. Disponible sur le site : [irebs. Ustrasbg. fr/ IMG /pdf /ACordonnier\\_checkpoint-3.pdf](http://irebs.ustrasbg.fr/IMG/pdf/ACordonnier_checkpoint-3.pdf) >.
71. EL Hage F, Abouzar S, Meslin F et al. Réponse immune et cancer. Bulletin du Cancer. 2008 ; 95 :57-67.
72. Dunn G, Bruce A, Ikeda H et al. Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape . Nature Immunology. 2002 ; 11 : 991-998.
73. Dunn G, Bruce A, Ikeda H et al. Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape . Nature Immunology. 2002 ; 11 : 991-998.
74. Martin A, Jeannin J F. Immunothérapie par l'OM-174 seul ou en combinaison avec l'oxaliplatine dans un modèle de cancer colique chez le rat. 52p. Thèse de Doctorat. 2011 ; Université de Dijon.
75. Has. Guide patient – ALD - La prise en charge du cancer du pancréas. 2010. service d'oncologie digestive et médicale à l'hôpital Beaujon.
76. Quilbé A. Immunothérapie dans le cancer de pancréas : évaluation *in viva in vitro* d'une nouvelle immunothérapie anti-galectine-9 dans un modèle de cancer pancréatique. thèse de Doctorat. 2018 ; université de Lille.
77. Buscail L, Bournet B. Adénocarcinome du pancréas : quels traitements proposés. 2017 ; 84–88.
78. Szlosarek P, Charles K A, Blakwill F R. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. Eur J Cancer. 2006; 42 :745-50 .
79. Roberts D L, Dive C, Renehan A G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk : New perspectives. Annu Rev Med. 2010 ;61: 301-16.
80. Kheira M. Diabète et cancer du pancréas, étude rétrospective sur 10 ans. Thèse de Doctorat ; Université de Limoges.
81. Expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer : A global perspective. World Cancer Research Fund. 2007; 244.
82. Key T J, Schatzkin A, Willett W C, et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. Public Health Nutr. 2004 ; 7:187-200.
83. Walker AM. Diabetes and pancreatic cancer. Cancer prevention. Vital statistics to intervention. Interpress. 1933 ; 152-4.



84. De Fronzo R A, Bonadonna R C, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, eds: International Textbook of diabetes mellitus New York: John Wiley. 1997; 635:701.
85. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer . a meta-analysis . J Amer Med Assoc .1995 ;273:1605-9.
86. Henderson J R, Daniel P, Fraser PA. The pancreas as a single organ : the influence of the endocrine part of the gland. Gut. 1981; 22:158-67.
87. Fisher W E, Boros LG, Schirmer A. Insulin promotes pancreatic cancer :evidence for endocrine influence on exocrine pancreatic tumors .J Surg Res. 1996; 63:310-3.
88. Fisher WE, Mc Cullough , et al .Diabetes enhances growth of pancreatic carcinoma cells . Surgery .1988 ; 104:431-6.
89. Schmitz O, Nyholm B, Juhi CB, Lund S, Orskov L. Aspect of secretion and actions of amylin : interplay between amylin and other hormones. JEndocrinol invest. 1999 ; 22 :33-6.

# Résumé

## Résumé

L'adénocarcinome pancréatique est l'un des cancers de tube digestif plus précisément ; c'est un cancer de la glande pancréatique. Au moment de diagnostic de ce cancer ; après ; ou avant les patients présentent un diabète qui est une pathologie non sans complications, dont les complications métaboliques aiguës et chroniques sont à la base d'un taux de mortalité très élevé.

Parmi les facteurs de risques de ces deux derniers ; il existe des facteurs de risques communs tels que l'obésité qui est la plus fréquente ; l'hérédité ; et l'alimentation.

Plusieurs études épidémiologiques ont établi un lien entre ces deux pathologies. Les résultats obtenue d'après les recherches donnent que toutes les relations se restent seulement des hypothèses (que le diabète et un facteur de risque de l'adénocarcinome pancréatique ou une complication, ou que ces deux derniers ont un facteur de risque commun) et jusqu'à maintenant rien n'est encore prouvé.

A partir de cette étude on a pu étudier les complications ; les facteurs de risques ; les symptômes ; les caractéristiques ; ainsi que les hypothèses physiopathologiques qui lient le diabète et l'adénocarcinome pancréatique, dernier qui reste à déterminer.

## **Abstract**

Pancreatic adenocarcinoma is one of the cancers of the digestive tract more precisely; it's cancer of the pancreatic gland. At the time of diagnosis of this cancer; after; or before the patients present with diabetes which is a pathology not without complications, the acute and chronic metabolic complications of which are the basis of a very high mortality rate.

Among the risk factors of the latter two; there are common risk factors such as obesity which is the most common; the inherited; and food.

Several epidemiological studies have established a link between these two pathologies. The results obtained from the research show that all the relationships remain only hypotheses (that diabetes is a risk factor for pancreatic adenocarcinoma or a complication, or that the latter two have a common risk factor) and until 'nothing is yet proven.

From this study we were able to study the complications; risk factors; symptoms ; characteristics ; as well as the pathophysiological hypotheses that link diabetes and pancreatic adenocarcinoma, the latter yet to be determined.

## ملخص :

سرطان البنكرياس الغدي يمثل أحد سرطانات الجهاز الهضمي. فهو سرطان يصيب غدة البنكرياس. وهو مرض لا يخلو من المضاعفات، حيث تشكل مضاعفات التمثيل الغذائي الحادة والمزمنة أساس معدل الوفيات المرتفع للغاية.

من بين عوامل الخطر بالنسبة الى هذين المرضين: السمنة وهي الأكثر شيوعاً؛ الوراثة، بالإضافة الى النظام الغذائي.

أثبتت العديد من الدراسات الوبائية وجود صلة بين هذين المرضين. كما أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها من البحث أن جميع العلاقات تبقى مجرد فرضيات (أن مرض السكري هو عامل خطر لسرطان البنكرياس الغدي أو أحد المضاعفات، أو أن الأخيرين لهما عامل خطر مشترك) وحتى الان لم يتم إثبات أي شيء بعد.

من خلال هذه الدراسة تمكنا من دراسة المضاعفات. عوامل الخطر؛ الأعراض؛ المميزات؛ بالإضافة إلى الفرضيات الفيزيولوجية المرضية التي تربط بين مرض السكري وسرطان البنكرياس الغدي، هذا الأخير لم يتم تحديده بعد.

**Nom :** Salhi **Prénom :** Nada Nardjis

**Année universitaire:** 2020-2021

**Nom :** Chiheb **Prénom :** Ahlem

**Intitulé : L'adénocarcinome pancréatique et diabète: liens immuno-physiopathologiques**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire

**Résumé**

L'adénocarcinome pancréatique est l'un des cancers de tube digestif plus précisément ; c'est un cancer de la glande pancréatique. Au moment de diagnostic de ce cancer ; après ; ou avant les patients présentent un diabète qui est une pathologies non sans complications, dont les complications métaboliques aiguës et chroniques sont à la base d'un taux de mortalité très élevé.

Parmi les facteurs de risques de ces deux derniers ; il existe des facteurs de risques communs tels que l'obésité qui est la plus fréquente ; l'hérédité ; et l'alimentation.

Plusieurs études épidémiologiques ont établi un lien entre ces deux pathologies. Les résultats obtenue d'après les recherches donnent que toutes les relations se restent seulement des hypothèses (que le diabète et un facteur de risque de l'adénocarcinome pancréatique ou une complication, ou que ces deux derniers ont un facteur de risque commun) et jusqu'à maintenant rien n'est encore prouvé.

A partir de cette étude on a pu étudier les complications ; les facteurs de risques ; les symptômes ; les caractéristiques ; ainsi que les hypothèses physiopathologiques qui lient le diabète et l'adénocarcinome pancréatique, dernier qui reste à déterminer.

**Mots clés: diabète; le pancréas; l'adénocarcinome pancréatique ; insuline; hyperglycémie ;le cancer pancréatique ; l'obésité ; PDCA ; l'insulinorésistance .**

**Jury d'évaluation**

**Président du jury:** Mr. MESSAOUDI Saber

MCB - UFM Constantine1

**Rapporteur:** Mme AKLIL Badaia

MCB - UFM Constantine1

**Examineur:** Mme ARIBI Boutheyna

MCB- UFM Constantine1

08/07/2021