



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  
Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de  
la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

**Département :** Biologie animal      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 et oncologie*

Intitulé :

---

## **Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer du pancréas**

---

**Présenté et soutenu par :** *Bendekkoum Saliha*  
*Derrouiche Maroua*

**Le :** 16/06/2016

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** ZERIZER SAKINA (PROFESSEUR - UFM Constantine).

**Rapporteur :** MECHATI CHAHINEZ (Maître Assistante - UFM Constantine).

**Examinatrice :** HEDDAD SOUAD (Maître Assistante - UFM Constantine).

*Année universitaire*  
*2015 – 2016*

## **Remerciements**

***D'abord et avant tout nous remercions le dieu qui nous a donné du courage et de volonté pour terminer ce modeste travail.***

***Nous adressons nos remerciements à notre encadreur Melle MECHATI ainsi que Dr MADOUÏ et Dr YOUNSI pour leurs conseils, leurs encouragements et surtout leurs patiences.***

***Nous remercions également les membres de jury professeur ZERIZER.S et Madame MADOUÏ .S d'avoir accepté d'examiner notre travail.***

***Nous tenons à remercier tous nos enseignants qui nous ont donné les bases de la recherche pendant les cinq ans, et toute personne qui a participé de loin ou de près pour l'accomplissement de ce travail.***

***Merci!***

## *Dédicaces*

Je remercie Dieu de tout puissant, qui par sa puissance m'a donné le courage, la force et la santé nécessaires pour la réalisation de ce travail.

Je le dédie aussi à ma famille et particulièrement :

**A ma mère Fadila** maman chérie, ce travail est le tien, courageuse, généreuse, brave femme, source de vie, pionnière de mon éducation, toujours prête à sécher nos larmes. Qu'Allah le tout puissant te garde pour nous je t'aime.

**A mon Père Charafeddine** tu as toujours donné le meilleur de toi-même pour la réussite et le bonheur de tes enfants tu nous as appris le sens de l'honneur de la dignité, de la morale, de la justice de la patience et de la tolérance. Pour ce que tu as fait et pour tout ce que tu feras encore pour moi qu'Allah le tout puissant te garde pour nous . je t'aime.

**A ma grand-mère Cherifa** qui m'a accompagné par ses prières, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé J'aurais tant aimé que tu sois présente

- A mes sœurs mes chéries** : Chahinez et Zeineb
- A mon frère mon ange** : Mohammed Adnen .
- A mon adorable binôme je t'adore** : Saliha
- A ma petite cousine chérie** : Zahra.
- **A mes grands parents** : Cherifa et Abderrahmen .
- **A ma chère tante et sœur je t'aime très fort** : Karima
- A mes tantes et mes oncles généreux** : Rayem, Kamel, Nadir, Yacine et Mouloud.
- A mon chère cousin et ma chère cousine** : Rym et Karim, Aimen.
- **A mes amis** : Saliha, Sihem , Safia, Samia, Asma , Badredinne , Sofia, Oussama et Ahmed.
- **A ma promo sans exception.**

Je vous aime très fort que dieu vous protège et vous garde pour moi.

**MAROUA**

## **DEDICACE**

***Je dédie cet humble travail ;***

***A mes chers et respectueux parents ABDERRAHIM et SAMIA vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je vous offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous m'avez toujours su me combler.***

***Puisse dieu tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.***

***A mes frères ; MEHDI, HAMZA, BOUBAKER, ATMAN***

***A mes cousine : YOUSRA, ROMAÏSSA, KHAWLA, FADIA***

***A ma famille en témoignage de mon profond respect.***

***A mon adorable binôme je t'adore : MAROUA.***

***A mon encadreur : MECHATI***

***A mes amies : MAROUA, SIHEM, SAFIA, ASMA, KHAWLA, CHAIMA, SALIHA, NESRINE, SELMA, Mohammed***

***Le staff de l'hôpital militaire (HMRUC) :Dr. younci, RAMZI, SAMY, OUSSAMA, HAMZA, HOUSSINE, jemei.anci que l'équipe de l'anapath***

***Mes camarade de classe (M2 immunologie et oncologie).***

**SALIHA**

## SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

|                       |   |
|-----------------------|---|
| 1- Introduction ..... | 1 |
|-----------------------|---|

### **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

|   |    |
|---|----|
| 1- Anatomie du pancréas .....                             | 2  |
| 2- Le cancer du pancréas.....                             | 4  |
| 3- Les facteurs de risque.....                            | 4  |
| 3.1- Condition d'hérédité.....                            | 4  |
| 3.2-Pancratite chronique héréditaire.....                 | 5  |
| 3.3-Modification génétique sporadiques.....               | 5  |
| 3.4-Facteurs environnement.....                           | 5  |
| 3.4.1- le tabac.....                                      | 5  |
| 3.4.2- Alcool.....  | 5  |
| 3.4.3- Diabète.....                                       | 5  |
| 4- Carcinogénèse pancréatique .....                       | 6  |
| 4.1-Mécanisme de carcinogénèse du cancer du pancréas..... | 7  |
| 4.1.1-Altération génétique.....                           | 7  |
| 4.1.1.1- Activation de l'oncogène KRAS.....               | 7  |
| 4.2-Gènes suppresseurs de tumeurs inactivés.....          | 9  |
| 4.2.1- CDKN2A/P16.....                                    | 9  |
| 4.2.2-TP53.....   | 9  |
| 4.2.3-Smad4/DPC4.....                                     | 10 |

|   |    |
|---|----|
| 4.3-Autres gènes responsable de la carcinogènes.....        | 10 |
| 4.3.1-PI3K/mTOR.....  | 10 |
| 4.3.2-NFκB.....   | 11 |
| 4.3.3-Insulin-Like growth factor-IR.....                    | 11 |
| 5-Types Histologique.....                                   | 12 |
| 5.1-Classification des tumeurs pancréatiques exocrines..... | 12 |
| 5.1.1-Tumeurs d'origine canalaire.....                      | 12 |
| 5.1.2-Tumeurs d'origine acineuse.....                       | 12 |
| 5.1.3-Tumeurs mixtes.....                                   | 13 |
| 5.2-Tumeurs endocrines.....                                 | 13 |
| 6-Evolution du cancer pancréatique.....                     | 13 |
| 7-Classification  |    |
| TNM.....  | 14 |
| 8-Symptomologie clinique.....                               | 16 |
| 8.1-La douleur.....   | 16 |
| 8.2-L'ictère.....   | 16 |
| 8.3-Les nausées et vomissements.....                        | 16 |
| 9-l'examen clinique.....                                    | 16 |
| 9.1-L'échographie abdominale.....                           | 16 |
| 9.2-Le scanner abdominal.....                               | 17 |
| 9.3-l'imagerie par résonance magnétique(IRM).....           | 18 |
| 9.4-L'écho-endoscopie.....                                  | 18 |
| 9.5-La biopsie écho-ouscanno-guidée.....                    | 19 |
| 9.6-Les marqueurs tumoraux.....                             | 19 |
| 10-Traitement du cancer du pancréas.....                    | 19 |

|  |    |
|--|----|
| 10.1-La chirurgie.....                     | 19 |
| 10.2-La chimiothérapie.....                | 20 |
| 10.3-La radiothérapie.....                 | 20 |
| 10.3.1-Les modalités d'administration..... | 20 |

## **PARTIE PRATIQUE**

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 1-Méthodologie.....                 | 21 |
| 1.1-Cadre d'étude.....              | 21 |
| 2-Etude anatomopathologique.....    | 21 |
| 3-Préparation des échantillons..... | 22 |

## **Résultats et discussion**

|   |    |
|---|----|
| 1-Epidémiologie.....  | 33 |
| 1.1-Répartition des patients selon la tranche d'âge.....                      | 33 |
| 1.2-Répartition des patients selon le sexe.....                               | 34 |
| 1.3-Répartition des patients selon l'origine.....                             | 34 |
| 1.4-Répartition des patients selon les signes cliniques.....                  | 35 |
| 1.5-Répartition des patient selon les facteurs de risque.....                 | 35 |
| 1.6-Répartition des patients selon la localisation de la tumeur.....          | 36 |
| 1.7-Répartition des patients selon la classification anatomopathologique..... | 36 |
| 1.8-Répartition des patients selon le types histologique.....                 | 37 |
| 2-Etude histologique.....   | 38 |
| Conclusion.....   | 42 |
| Références bibliographiques.....  | 43 |
| Résumés.....  | 45 |

## Liste des abréviations

- 5-FU:5-fluorouracile.
- ADK : adénocarcinome.
- ADN: Acide Désoxyribonucléique.
- AKT: protéine kinase B.
- BAD: BCL2 antagonist of cell death.
- BRC A2: Breast Cancer2.
- CDK: Cyclin-Dependent Kinase.
- CDKN2A: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor2A.
- DCC: Deleted in Colon Carcinoma.
- DNID : Diabète non insulino dépendant.
- DPC4: Deleted in pancreatic carcinoma4.
- EGFR: Epidermal-Growth Factor.
- ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase.
- GAP: GTPase-Activating Proteins.
- GDP: Guanine Diphosphate.
- GTP: Guanine Triphosphate.
- GTPase : (HRAS)transforming protein p21.
- HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.
- HER3: Human Epidermal Growth Factor Receptor-3.
- HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.
- HTA: Hypertension artérielle



- IGF: Insulin-like Growth Factor.
- IKK: I Kappa B Kinase.
- INK4: Multi Tumor Suppressor Gene.
- IPMN: Néoplasme Mucineux Papillaire Intracanaux.
- KRAS: Kirsten Rat Sarcoma.
- MEK: Mitogen Activated Protein Kinase.
- mTOR: mammalian target of rapamycin.
- NEM: Neuro-Endocrines Multiples.
- NF $\kappa$ B: Nuclear Factor KappaB.
- NRAS : Neuro blastoma RAS viral oncogene homolog.
- P53: Protéine 53KDa.
- PanIN: Néoplasme Pancréatique Intraépithélial.
- PI3K: Phosphatidyl inositol- 3kinase.
- PI3KCA: Phospho inositide-3-Kinase, Catalytic, Alpha polypeptide.
- PLC- $\epsilon$ : Famille des Phospholipases C.
- PTEN: Phosphatase and TEN sin homolog.
- RAC: RAS-related c3 botulinum toxin substrate1.
- RAL: RAS-like protein.
- RALGDS: RAL guanine nucleotide dissociation stimulator.
- Smad4: Mothers against decapentaplegic homolog4.
- TGF  $\alpha$ : Transforming Growth Factor  $\alpha$ .
- TGF  $\beta$  : Transforming Growth Factor  $\beta$ .
- TGF: Transforming Growth Factor.

- TGF $\beta$ : Transforming Growth Factor  $\beta$ .
- TIPMP: Intracanales Papillaires Mucineuses du Pancréas.
- TNM: Tumor, Nod, Metastasis.
- TP53: Tumor protein 53KD.

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| - Figure 01: Anatomie du pancréas.....  | 2  |
| - Figure 02: La vascularisation du pancréas.....  | 3  |
| - Figure 03: Glande amphicrine.....   | 4  |
| - Figure 04: Modèle de progression génétique d'un adénocarcinome pancréatique.....  | 6  |
| - Figure 05: Voies de signalisation et mécanismes cellulaires génétiquement altérés dans la majorité des cancers du pancréas..... | 7  |
| - Figure 06: Voie de signalisation de Ras.....  | 8  |
| - Figure 07: Le réseau veinolymphatique du pancréas.....  | 14 |
| - Figure 08: Echographie avec contraste d'un nodule hypoéchogène de la tête du pancréas.....                                      | 17 |
| - Figure 09: Scanner injecté, coupe axiale d'un adénocarcinome typique du corps pancréatique.....                                 | 17 |
| - Figure 10: IRM, coupe transversale en T2.....   | 18 |
| - Figure11: Échoendoscopie d'adénocarcinome typique céphalique.....   | 18 |
| - Figure12: Une pièce opératoire représente une pancréatectomie totale.....   | 23 |
| - Figure 13: Les étapes d'une étude macroscopique.....  | 24 |
| - Figure14: L'étape de déshydratation.....  | 25 |
| - Figure15: Les différentes étapes d'inclusion en paraffine.....  | 26 |
| - Figure 16: Les différentes étapes de la coupe.....  | 27 |
| - Figure 17: Les différents réactifs de la coloration.....  | 28 |
| - Figure 18: Le montage.....  | 28 |
| - Figure 19: La visualisation des lames sous microscope optique.....  | 29 |
| - Figure 20: Les étapes de l'immunohistochimie.....   | 32 |

|   |   |    |
|---|---|----|
| - | Figure 21: Répartition selon la tranche d'âge.....                                      | 33 |
| - | Figure 22: Répartition des patients selon le sexe.....                                  | 34 |
| - | Figure 23: Répartition des patients selon l'origine.....                                | 34 |
| - | Figure24 : Répartition des patients selon les signes cliniques.....                     | 35 |
| - | Figure25 : Répartition des patients selon les facteurs de risque.....                   | 35 |
| - | Figure26: Localisation de la tumeur.....  | 36 |
| - | Figure 27: Répartition des patients selon la classification TNM.....                    | 36 |
| - | Figure 28: Répartition selon le type histologique de la tumeur.....                     | 37 |
| - | Figure 29: L'aspect histologique d'un tissu pancréatique sain.....                      | 38 |
| - | Figure 30: GR x40 architectures bien différenciée d'un adénocarcinome pancréatique..... | 39 |
| - | Figure31: GR x100 stroma desmoplastique et inflammatoires(PNN).....                     | 39 |
| - | Figure 32: GR x100 des Macronucléose et macrocytose.....                                | 40 |
| - | Figure33 :GR x100 montre une cellule Osteoclastic-like.....                             | 40 |

## **Liste des tableaux**

- Tableau I : fréquence des mutations dans les cancers du pancréas.....11
- Tableau II : classification TNM du cancer du pancréas (UICC2010)..... 15

# Introduction

## **Introduction**

Le cancer du pancréas constitue l'une des formes les plus graves des cancers digestifs, en raison de leur diagnostic régulièrement tardif dans une zone initialement peu symptomatique et d'accès clinique difficile. (Daly-schvertzer 2003)

Puisque le pancréas est une glande exocrine et endocrine, on assistera donc à deux types de tumeurs pancréatiques, 90 % sont des adénocarcinomes provenant de l'épithélium canalaire du pancréas exocrine, alors que les tumeurs endocrines, qui sont rares, commencent dans les îlots de Langerhans. (Bernard 2005)

L'intervalle moyen entre l'apparition de la première cellule tumorale et la formation d'une tumeur a été estimé à 11.7ans, le temps moyen entre la formation de la tumeur et l'apparition de métastase à 6.8ans et le temps moyen entre l'apparition des métastases et le décès du patient à 2.7ans. (Huguet 2011)

Le seul traitement curatif du cancer du pancréas est la chirurgie. Celle ci ne peut être instituée à viser curative que dans 10 à 15% des cas, avec une survie médiane allant de 17à 12 mois. Seul 5% sont en vie à 5ans (Buscail 2015)

Notre étude est composée de deux parties, épidémiologique et anatomopathologique sur 63 patients atteints du cancer du pancréas. Elle s'est déroulée au service d'oncologie et service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire-Constantine (HMRUC).

**Partie**

**Bibliographique**

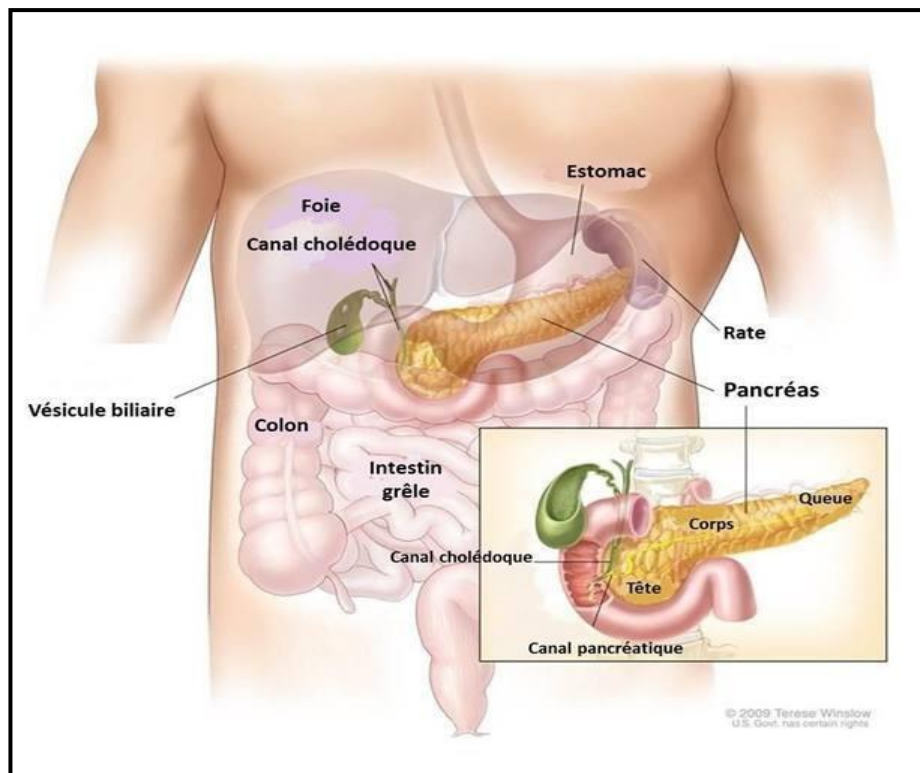


## 1- Anatomie du pancréas

Le pancréas (pan=tout ; kréas=charnu) est un organe assez fragile, situé en profondeur dans l'abdomen. Il se trouve au niveau du creux de l'estomac, entre le foie et la rate (fig.1). Il mesure en moyenne 15 à 20 cm de long, 3 cm de haut, et a un poids inférieur à 100 g. Le pancréas est subdivisé en trois parties : la tête, le corps et la queue (Bommas 2008).

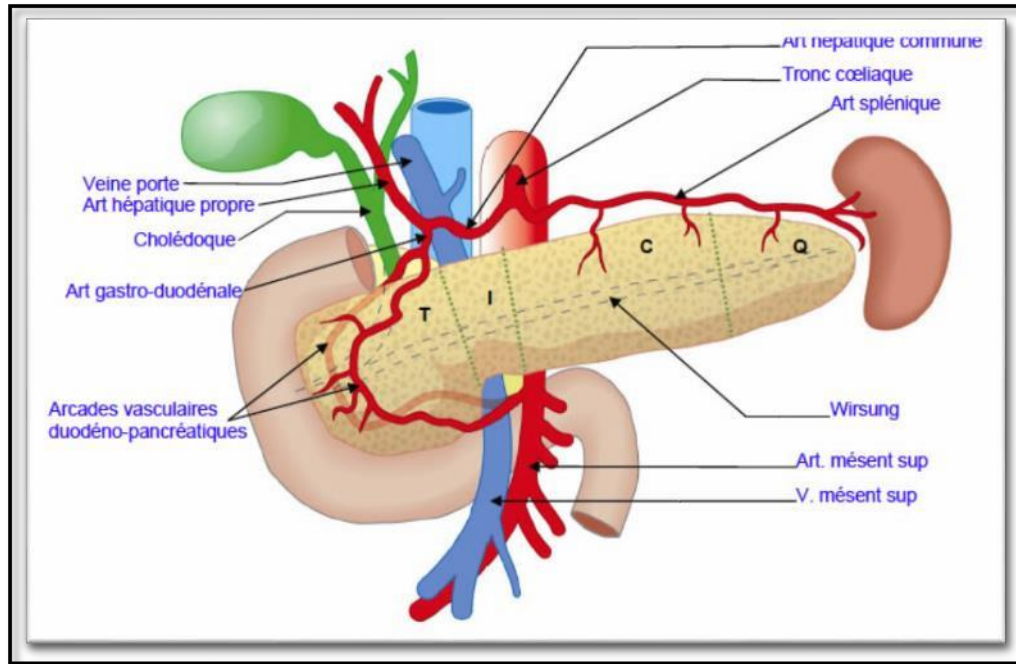
Le pancréas est traversé sur toute sa longueur par le canal pancréatique principal appelé le canal de Wirsung. Celui-ci collecte le suc pancréatique sécrété par le pancréas et le déverse dans l'intestin où il se mélange aux aliments qui sortent de l'estomac.

La voie biliaire principale, appelée cholédoque, traverse le pancréas de haut en bas et apporte dans l'intestin la bile fabriquée par le foie. Ces deux canaux se terminent au même endroit au niveau du duodénum au niveau d'un orifice que l'on appelle la papille ou l'ampoule de Vater. A ce niveau, il existe un sphincter appelé sphincter d'Oddi. (Tortora 2007)



**Figure 1 : Anatomie du pancréas. (Louis 2008)**

De très nombreux et importants vaisseaux passent autour du pancréas et viennent à son contact. Les plus importants sont la veine porte et l'artère hépatique qui irriguent la totalité du foie, le tronc cœliaque, l'artère et la veine mésentérique supérieure qui irriguent l'intestin et les vaisseaux de la rate (Tortora 2007) (fig.2).



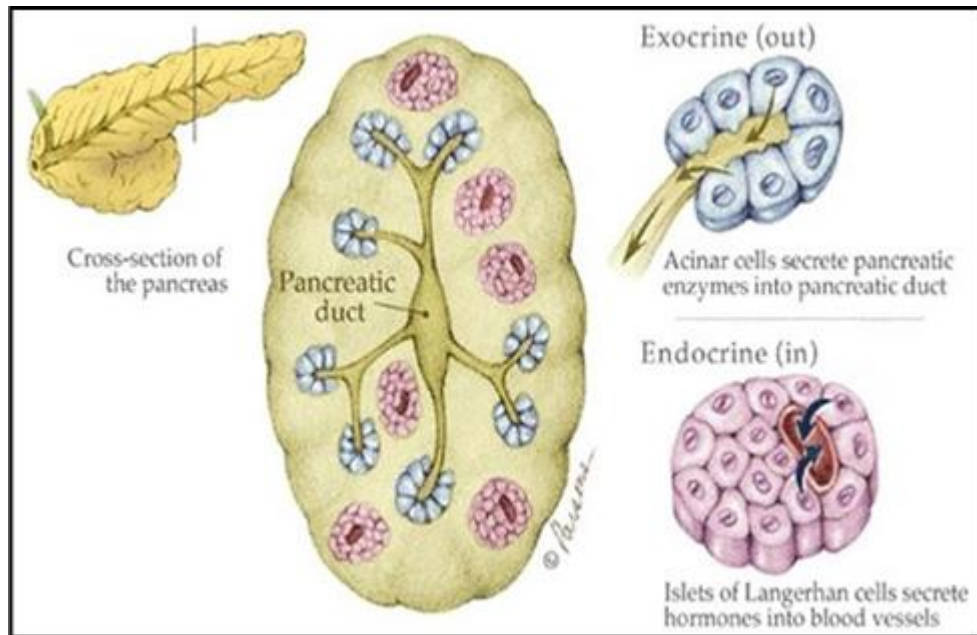
**Figure 2 : la vascularisation du pancréas. (Brahem 2009)**

Le pancréas est la glande digestive la plus importante qui, par sa sécrétion, décompose davantage les aliments. Il possède une partie exocrine et une autre endocrine (Bommas 2008) (fig.3).

La partie endocrine est composée de cellules des îlots présents surtout dans la queue du pancréas et désignés sous le nom d'îlots de Langerhans. Quatre types de cellules sont distingués :

- Les cellules A (15%) : synthétisent le glucagon.
- Les cellules B (80%) : produisent l'insuline.
- Les cellules D (5%) : sont à l'origine de la sécrétion de la somatostatine.
- Les cellules PP (1 à 2%) : se sont des cellules polypeptide pancréatique.

La partie exocrine du pancréas est responsable de la décomposition de la nourriture. Par le conduit pancréatique, le suc pancréatique arrive dans le duodénum. Chaque jour, la quantité produite de ce suc est de 1 à 2L. Celui-ci contient en grande quantité du bicarbonate, ainsi que des enzymes à action protéolytique délivrés sous la forme des précurseurs inactifs et activés d'abord dans l'intestin ou ils assurent la digestion des graisses (lipase), des hydrates de carbone (amylases) et des protéines (protéases) (Bommas 2008).



**Figure 03 : glande amphicrine (Annecouvelard 2008).**

## 2- Le cancer du pancréas

Le cancer du pancréas constitue l'une des formes les plus graves des cancers digestifs, en raison de son diagnostic régulièrement tardif, dans une zone initialement peu symptomatique et d'accès clinique difficile (Thomas 2014).

En Algérie, selon le registre des tumeurs d'Alger, l'incidence est estimée à 3,2/105 habitants pour les hommes et à 1,7/105 habitants pour les femmes. L'incidence du cancer du pancréas est plus élevée, chez les hommes, que chez les femmes (sex ratio = 2). Le pic d'incidence est à la 7ème décennie et 2/3 des cas sont diagnostiqués, après l'âge de 65 (Oukkal 2012).

## 3- Facteurs de risque

### 3.1- Conditions d'hérédité

Environ 10 à 20 % des cancers du pancréas sont héréditaires ou familiaux. Une personne qui a des antécédents familiaux de cancer du pancréas risque davantage d'en être atteinte elle aussi.

Dans certaines familles, la hausse du risque peut être attribuable à un trouble génétique, comme le cancer héréditaire du sein et de l'ovaire est causé par des changements, ou mutations, qui se sont produits dans le gène BRCA2. La mutation dans ce même gène est la mutation génétique la plus observée chez les personnes atteintes d'un cancer du pancréas (Sanogo 2005).

### **3.2- Pancréatite chronique héréditaire**

Une pancréatite chronique héréditaire est responsable de poussées de pancréatites aiguës qui peuvent débuter dans l'enfance.

Après plusieurs années d'évolution, une insuffisance pancréatique exo- et endocrine peuvent apparaître. Dans le cas des mutations PRSS1 (Protease Serine 1), il existe un risque important de développement d'un adénocarcinome pancréatique (ADK) (Goulet 2014).

### **3.3-Modifications génétiques sporadiques**

Les modifications de l'oncogène de KRAS (Kirsten Rat Sarcoma), fréquemment du codon 12, surviennent dans 95% des tumeurs pancréatiques sporadiques et peuvent représenter un événement moléculaire précoce de la carcinogénèse pancréatique. Elles peuvent également être présentes dans certaines lésions bénignes. (Sanogo 2005)

### **3.4- Facteurs environnementaux**

#### **3.4.1- Le tabac**

Des études ont montré que le risque de tumeur du pancréas était statistiquement 3 fois plus élevé chez les fumeurs. Environ 30% des cas de cancer du pancréas sont imputables à la cigarette. Le fait d'arrêter de fumer pendant plus de 15 ans semble augmenter le risque de ce cancer à un niveau voisin de celui observé dans la population des non-fumeurs. L'action carcinogène du tabac se fait par voie générale ou par l'intermédiaire de l'excrétion biliaire de ses métabolites qui agiraient par le biais d'un reflux dans les canaux pancréatiques (Hugueta2014).

#### **3.4.2- Alcool**

Autant la consommation régulière d'alcool semble être associée de manière indiscutable à la survenue de certains cancers digestifs, autant qu'aucune relation claire n'apparaît entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du pancréas (Sanogo2005).

#### **3.4.3- Diabète**

Le diabète est une complication assez fréquente de ce cancer mais il constitue aussi un facteur favorisant son apparition. Cependant, le risque pour un patient diabétique d'avoir un cancer du pancréas au cours de sa vie est inférieur à 3 % (Hammel 2012).

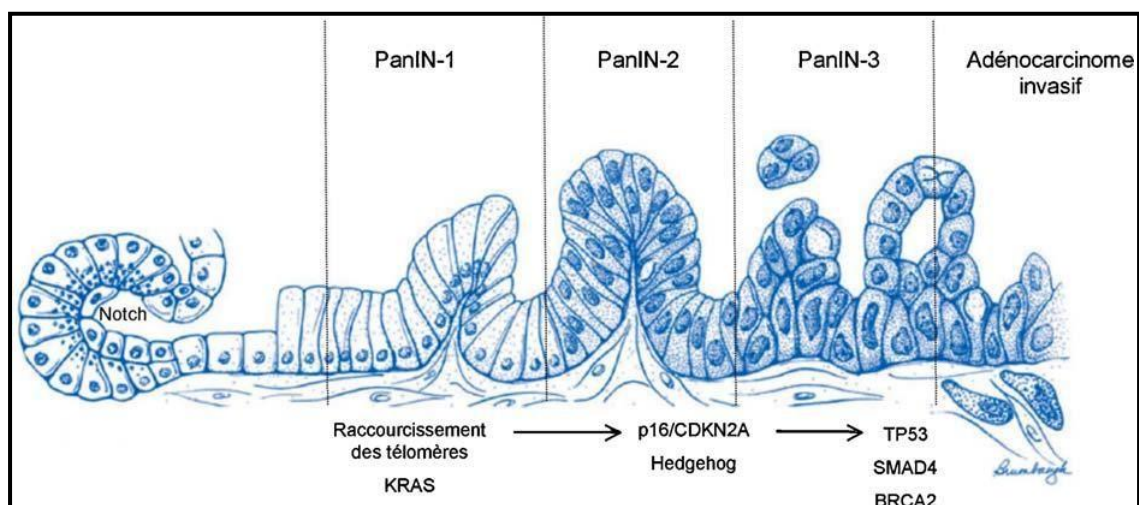
#### 4-Carcinogénèse pancréatique

90% des tumeurs malignes pancréatiques sont des adénocarcinomes développés aux dépens du composant exocrine (Lambert 2009).

L'adénocarcinome présente un phénotype glandulaire avec des structures canalaire présentant différents degrés d'atypie cellulaire. Il infiltre les tissus environnants et est associé à une très forte réaction fibreuse et inflammatoire, appelée desmoplasie. Le phénotype canalaire des cellules cancéreuses pancréatiques laisserait penser qu'une prolifération anarchique des cellules canalaire est à l'origine de l'adénocarcinome pancréatique. Ainsi, ce cancer est très souvent associé à des lésions dysplasiques des canaux pancréatiques. Trois types de lésions précancéreuses ont été décrits : les néoplasmes pancréatiques intra-épithéliaux (PanINs), les plus fréquents, les tumeurs intra-canales papillaires et mucineuses pancréatiques ainsi que les cystadénomes mucineux.

Les PanINs sont des lésions papillaires microscopiques et sont classés en trois grades, 1, 2 et 3, qui reflètent la progression histologique jusqu'à l'adénocarcinome invasif. Les PanINs sont souvent retrouvées dans les tissus adjacents aux adénocarcinomes. Des études moléculaires ont montré que les PanINs et les adénocarcinomes pancréatiques partagent des altérations génétiques communes, avec une augmentation croissante de ces altérations au cours des différents stades de PanINs.

Les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses pancréatiques sont des tumeurs épithéliales, de type papillaire, sécrétant du mucus, très proches des PanINs. Enfin, les cystadénomes mucineux sont des lésions papillaires macro-kystiques sécrétant des mucines (Hugueta2011) (Fig 4).

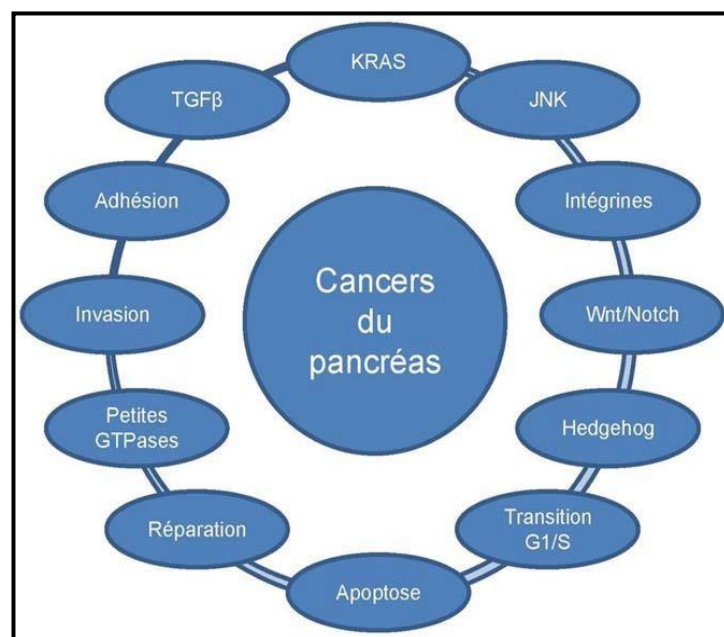


**Figure04 : Modèle de progression génétique d'un adénocarcinome pancréatique (Maitra 2008).**

#### 4.1- Mécanisme de carcinogénèse du cancer pancréatique

Le pronostic défavorable des adénocarcinomes pancréatiques serait plutôt lié à un diagnostic tardif en rapport avec la topographie anatomique profonde du pancréas. De plus, ces tumeurs résistent à la fois à la chimiothérapie et à la radiothérapie. La résistance des cancers pancréatiques aux traitements anticancéreux peut être expliquée par l'activation constitutive de voies de signalisation responsables d'une survie cellulaire, du développement, de la croissance et du potentiel métastatique de ces cancers qui sont sous l'influence de multiples altérations génétiques. Une analyse extensive du transcriptome de 24 adénocarcinomes pancréatiques a permis de mettre en évidence en moyenne 63 altérations génétiques par tumeur.

Les mutations les plus fréquentes sont celles des gènes KRAS, TP53 (Tumor protein 53KD), CDKN2A (cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A) appelé aussi p16 ou INK4A et Smad4 (Mothers Against Decapentaplegic homolog) appelé aussi DPC4 (Deleted in pancreatic carcinoma 4) (Hugueta2011) (fig5).



**Figure05 : Voies de signalisation et mécanismes cellulaires génétiquement altérés dans la majorité des cancers du pancréas (Jones2008).**

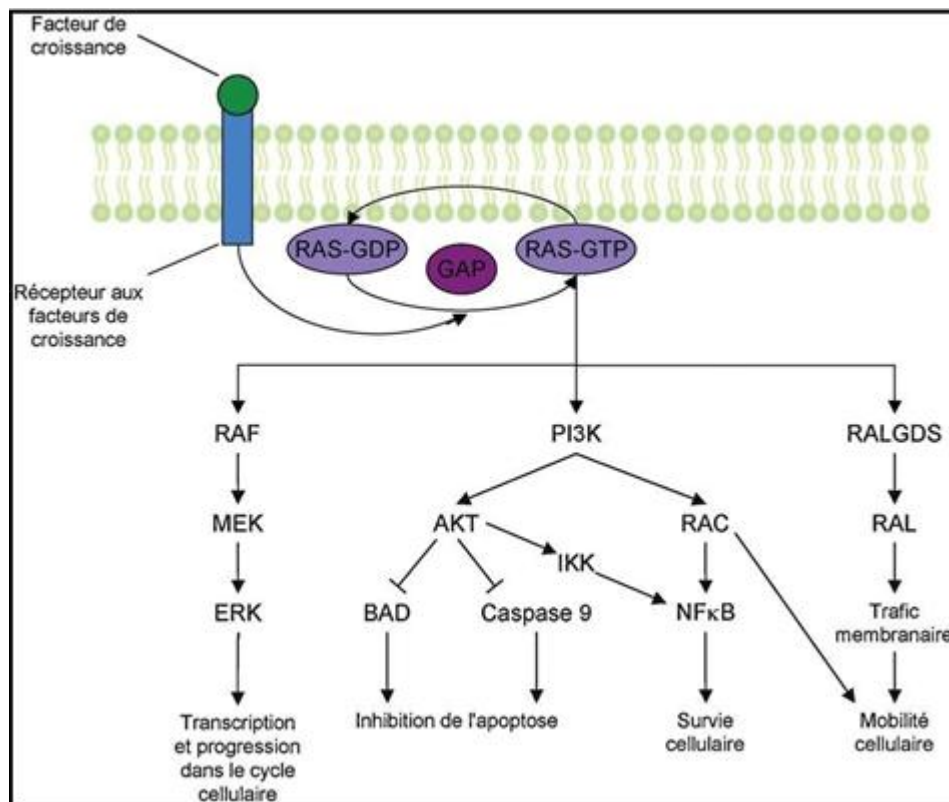
##### 4.1.1- Altérations génétiques

###### 4.1.1.1 Activation de l'oncogène KRAS

Les mutations de KRAS (Kirsten Rat Sarcoma) sont très fréquentes dans les cancers du pancréas, présentes dans presque toutes les tumeurs primitives et survenant précocement dans la progression de la maladie, puisqu'elle est présente dans les PanINs. Il semble qu'une

mutation de KRAS soit l'évènement initiateur de la carcinogenèse. La survenue de mutations au niveau des codons 12, 13 ou 61 de KRAS inhibe l'activité GTPase de Ras, conduisant à une protéine Ras oncogénique constitutivement activée. La famille de ces oncogènes comprend trois gènes bien caractérisés : HRAS, NRAS et KRAS. Les protéines issues de ces gènes sont localisées à la face interne de la membrane cytoplasmique.

Les protéines Ras font partie de la famille des GTPase et jouent un rôle important dans la transmission des signaux extracellulaires provenant des récepteurs membranaires vers le noyau, aboutissant à la régulation de la prolifération, de la différenciation, de la migration cellulaire ainsi que de l'angiogenèse. Leur activation est déclenchée par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Ces protéines jouent un rôle d'interrupteur au sein des voies de signalisation et oscille entre deux états : un état inactif où elle est liée à la guanine diphosphate (GDP) et un état actif où elle est liée à la guanine triphosphate (GTP), ce qui permet transitoirement l'interaction de Ras avec d'autres molécules intracellulaires effectrices, ainsi que l'activation de différentes voies de signalisation (Hugueta2011) (fig6).



**Figure 06 : Voie de signalisation de Ras (Hruban 2008).**

AKT : protéine kinase B ; BAD: BCL2 antagonist of celldeath ; ERK : extracellular signal- regulated kinase ; GAP: GTPase-activatingproteins ; GDP: guanine diphosphate ; GTP : guanine triphosphate ; IKK : I kappa B kinase;MEK: mitogenactivatedprotein kinase; NFκB : nuclear factor kappa B ; PI3K : phosphatidylinositol- 3 kinase ; RAC : RAS-related c3 botulinumtoxinsubstrate 1 ; RAL : RAS-likeprotein ; RALGDS : RAL guanine nucleotide dissociation stimulator.

Les effecteurs de Ras peuvent être divisés en trois sous-groupes :

- Le premier est celui des protéines de la famille Raf-1 ; une fois activée, Raf phosphoryle MEK, qui elle-même phosphoryle ERK.
- Le second sous-groupe est représenté par la famille phosphatidyl inositol-3- OH kinase (PI3K).
- Le troisième sous-groupe inclut un membre de la famille des phospholipases C (PLC- $\epsilon$ ), tiam1, qui active RalGDS, ainsi que les GTPases Rac et Rho, Rassf1.

La présence d'une mutation de KRAS au niveau tumoral est responsable d'une activation acquise de la voie RAS/MAPK en aval du récepteur de l'EGFR (epidermal growth factor) et totalement indépendante de la fixation du ligand à ce dernier (Hugueta2011).

## **4.2- Gènes suppresseurs de tumeurs inactivés**

### **4.2.1 CDKN2A/p16**

Le gène CDKN2A/p16 (cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A/P16), aussi nommé INK4A, est le gène suppresseur de tumeur le plus souvent inactivé dans environ 90 % des cas du cancer du pancréas, par mutation, délétion homozygote ou méthylation anormale. La protéine codée par ce gène appartient à la famille des inhibiteurs de cyclin-dependent kinase (CDK) et inhibe la progression dans le cycle cellulaire au niveau de la transition G1-S. Par conséquent, la perte de la fonction de p16/CDKN2A entraîne une dérégulation d'un point clé de contrôle du cycle cellulaire.

L'inactivation du gène suppresseur de tumeur p16/CDKN2A survient précocement dans l'oncogenèse pancréatique car elle est observée dans 30 % des PanINs de grade 1 et dans 70% des PanINs de grade 3 (Hugueta2011).

### **4.2.2 TP53**

Des mutations du gène suppresseur des tumeurs TP53 (tumor Protéine 53KDa) sont retrouvées dans 50 à 75 % des cancers pancréatiques. Ce gène est responsable de la fabrication de la protéine p53. Cette protéine est, avant tout, un facteur de transcription, elle fonctionne en se fixant de manière spécifique sur les régions régulatrices de gènes dont elle contrôle ainsi l'expression. L'exposition de cellules à un stress génotoxique induit une stabilisation de la protéine p53 qui subit alors de nombreuses modifications post-traductionnelles, conduisant à son activation et ainsi à la régulation de l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose.

L'arrêt du cycle cellulaire permet à la cellule de réparer les lésions de l'ADN, si ces dommages ne peuvent pas être réparés, la cellule déclenche l'apoptose, ce qui conduit à



l'élimination de la cellule endommagée. Si la p53 est inactivée, la cellule ne peut plus répondre au stress génotoxique et aucun arrêt du cycle cellulaire ou apoptose ne sont observés. Cette protéine est donc indispensable au maintien de l'intégrité génomique, ce qui lui vaut l'appellation de «gardienne du génome ». Les mutations de TP53 surviennent tardivement dans la progression des cancers (Hugueta2011).

#### **4.2.3 Smad4/DPC4**

Smad4/DPC4 (Mothers against decapentaplegi chomolog 4) est aussi un gène suppresseur des tumeurs qui est inactivé dans 48 à 55% des cancers du pancréas. La perte de fonction de Smad4 survient tardivement dans l'oncogenèse pancréatique. Les Smads font partie de la voie de signalisation activée par le TGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ). Ce dernier possède une double fonction :

- lors de la phase d'initiation tumorale et de progression précoce, il inhibe la prolifération et accélère l'apoptose, jouant un rôle de suppresseur de tumeur veillant à l'homéostasie du milieu.

- plus tardivement, leTGF $\beta$  facilite la migration cellulaire, l'invasion tumorale et l'angiogenèse.

Les Smads sont des médiateurs clés de la réponse transcriptionnelle au TGF $\beta$ . Le Smad4, en particulier, est un facteur transcriptionnel du pancréas et jouent un rôle d'accélérateur de la carcinogenèse (Hugueta 2011).

#### **4.3- Autres gènes responsable de la carcinogènes**

Le gène suppresseur de tumeur PTEN (phosphatase and tensin homologue) joue un rôle majeur dans le développement embryonnaire, la migration cellulaire et l'apoptose. PTEN est une phosphatase lipidique qui régule des voies de signalisation importantes, notamment la voie PI3K. Les mutations de PTEN entraînent une activation constitutive de la voie PI3K/Akt, engendrant des tumeurs résistantes à l'apoptose. Dans le cancer du pancréas, PTEN n'est pas muté, cependant, sa fonction est inhibée par une perte d'expression. Environ 60 % des cancers du pancréas ont une expression diminuée ou abolie de PTEN (Hugueta2011).

##### **4.3.1-PI3K/Akt/mTOR**

Des mutations du gène PI3KCA (phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alphapolypeptide) ont été également retrouvées dans des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses pancréatiques. La voie PI3K représente l'une des voies majeures impliquée dans la carcinogenèse pancréatique. Une activation anormale de cette voie, qui favorise la

prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose, a été montrée dans les cancers pancréatiques, indépendamment de l'activation de Ras. Il a notamment, été observé une surexpression d'Akt, l'effecteur de PI3K, dans 10 à 20 % des adénocarcinomes pancréatiques, associée à un pronostic défavorable. Son ciblage inhibe la croissance tumorale in vitro et in vivo. (Hugueta2011)

#### 4.3.2-NFκB

NFκB (Nuclear Factor Kappa B), est un facteur de transcription. Dans la majorité des cellules, NFκB est séquestré dans le cytoplasme sous forme inactive, liée à son inhibiteur IKB.NFκB est constitutivement activé dans 67 % des cancers pancréatiques et joue un rôle important dans la résistance tumorale à l'apoptose induite par les agents génotoxiques. (Hugueta2011).

#### 4.3.3-Insulin-like growth factor-1R

Parmi les autres facteurs de croissance identifiés, il a été observé une surexpression de l'insulin-like growth factor (IGF) par les cellules cancéreuses pancréatiques et le stroma environnant entraînant une sur activation de son récepteur, IGF-1R. La fixation de l'IGF sur son récepteur entraîne une activation des voies Ras/MAPK et PI3K/Akt responsables d'une prolifération cellulaire, de la modulation de la différenciation cellulaire et d'une inhibition de l'apoptose. (Hugueta2011)

**Tableau 1 : Fréquence des mutations dans les cancers du pancréas (Danovi 2008).**

|                | Fréquence de mutation ou expression anormale (%) |
|----------------|--|
| KRAS           | 98   |
| CDKN2A/p16     | 98   |
| Téломérase     | 95   |
| Mésothéline    | 90-100   |
| VEGF           | 93   |
| MUC1           | 90   |
| COX-2          | 67-90  |
| EGFR           | 42-95  |
| Sonic Hedgehog | 75   |
| Notch3         | 69-74  |
| NFκB           | 67   |
| IGF1R          | 64   |
| TP53           | 50   |
| mTOR           | 50-55  |
| Smad4/DPC4     | 48-55  |
| HER2           | 10-42  |
| AKT2           | 10-20  |

#### **4- Types Histologique**

Les tumeurs solides du pancréas incluent des tumeurs exocrines comme l'adénocarcinome canalaire, le carcinome acineux, les tumeurs solides pseudo papillaires, et des tumeurs endocrines.

Les tumeurs kystiques du pancréas ne représentent pas plus de 10 à 15 % des masses kystiques du pancréas ; elles ne doivent pas être confondues avec des masses kystiques inflammatoires non néoplasiques. Les pseudo kystes sont très fréquents et surviennent dans un contexte de pancréatite. Ces tumeurs kystiques incluent les cystadénomes séreux, les tumeurs mucineuses kystiques et les tumeurs mucineuses papillaires intracanales. Enfin, certaines tumeurs solides exocrines ou endocrines peuvent adopter une morphologie kystique trompeuse. (Lambert 2009).

#### **5.1- Classification des tumeurs pancréatiques exocrines**

La classification histopathologique des tumeurs pancréatiques distingue des tumeurs d'origine canalaire ou d'origine acineuse.

##### **5.1.1-Tumeurs d'origine canalaire**

Les adénocarcinomes canaux (ductaux) différenciés, sont les plus fréquents et surtout ceux de type solide. Les autres tumeurs d'origine canalaire, ont un risque très variable de malignité et sont représentées par :

- les aires planes d'hyperplasie épithéliale ;
- les lésions néoplasiques kystiques comprenant 3 catégories :
  - l'adénome mucineux kystique ;
  - les néoplasmes mucineux papillaires intracanales (IPMN), appelés tumeurs intracanales papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP) ;
  - les adénomes séreux kystiques. (Lambert 2009).

##### **5.1.2-Tumeurs d'origine acineuse**

Les tumeurs acineuses sont moins fréquentes et comprennent les lésions suivantes :  
L'adénocarcinome acineux : la différenciation acineuse est confirmée par la présence de granules de zymogène, donnant une réaction de Schiff positive et une coloration immunologique pour la trypsine ; il s'agit de grosses tumeurs avec des mutations fréquentes du gène de la bêta-caténine ;

- Le pancreastoblastome : il présente une malignité très élevée et apparaît chez des enfants de moins de 10 ans ;

- Les tumeurs solides pseudo papillaires : elles sont aussi classées dans ce groupe. Leur risque de malignité est extrêmement faible. (Lambert 2009)

### **5.1.3-Tumeurs mixtes**

Les tumeurs pancréatiques endocrines qui se développent à partir des îlots de Langerhans peuvent être une cause d'erreur dans le classement quand il s'agit de tumeurs mixtes exocrine / endocrine avec des combinaisons telles que acineuse- endocrine ou acineuse-canalair-endocrine (Lambert 2009).

### **5.2- Tumeurs endocrines**

Les cellules endocrines présentes dans le pancréas (îlots de Langerhans) peuvent aussi être à l'origine de tumeurs. Ces tumeurs peuvent être bénignes ou malignes. Les critères de malignité ne sont souvent déterminés que par l'évolution métastatique de ces tumeurs (métastases ganglionnaires ou viscérales), l'histologie ne permettant pas d'affirmer la malignité à elle seule pour tous les cas. Certaines d'entre elles s'intègrent dans un tableau plus vaste de maladies neuro-endocrines multiples (NEM I et 2). Les caractéristiques de ce type de tumeurs sont :

- pour les tumeurs malignes : leur profil évolutif relativement lent (certains malades peuvent vivre plus de 10ans avec une maladie métastatique, le taux de survie des patients métastatiques étant cependant de 50 % à 5 ans) ;

- pour les tumeurs malignes ou bénignes : leur capacité à sécréter des hormones en abondance (type d'hormone en rapport avec le type cellulaire endocrine) responsables de syndromes cliniques pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La forme tumorale la plus fréquente est l'insulinome, mais il existe des gastrinomes (responsables du syndrome de Zollinger-Ellison), des glucagonomes, des vipomes responsables d'une diarrhée aqueuse hypokaliémique achlorhydrique. Les tumeurs endocrines ne sont cependant pas toutes sécrétantes. (Daly-schvertzer 2003)

## **5- Évolution du cancer pancréatique**

La grande richesse du réseau veinolymphatique du pancréas explique la précocité de l'extension régionale (qui peut également concerner le duodénum, l'estomac, le tronc porte) et de l'extension métastatique à distance (fig.7). L'extension se fait :

- pour les tumeurs de la tête : vers les ganglions rétroduodénaux-pancréatiques, puis vers les pédicules hépatique, mésentérique et cœliaque.

- pour les tumeurs du corps et de la queue : vers le plexus cœliaque, le pédicule splénique et le péritoine.

Les métastases sont fréquentes (présente une fois sur deux au moment du diagnostic), et sont principalement hépatiques (Daly-schvertzer 2003).

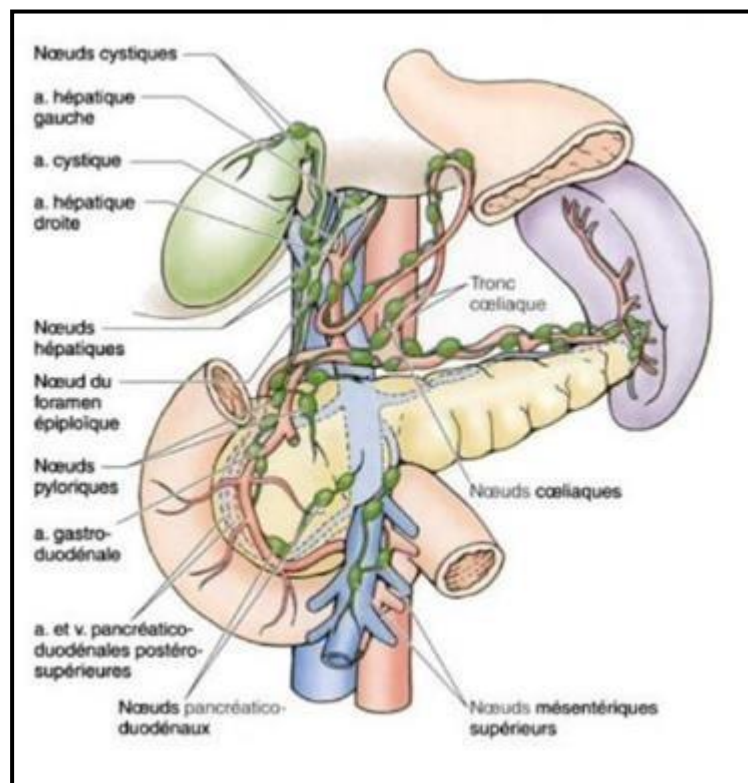


Figure 07 : le réseau veino-lymphatique du pancréas (Keith 2003).

## 7-ClassificationTNM

La classification TNM constitue un système de classification des tumeurs selon trois critères qualifiant l'évolution de la maladie : T, taille de la tumeur primaire, N, atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques (« Nodes » en anglais), M, présence éventuelle de métastases. Le volume tumoral est coté avec des chiffres allant de 0 à 4.

Cette classification est peu utilisée. En pratique on distingue trois groupes de prise en charge et pronostique distincts. Premièrement, les tumeurs résécables (stade I et II), pour les quelle le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale. Deuxièmement, les tumeurs localement évoluer (stade III), non métastatique mais non résécable en raison d'un envahissement vasculaire pour les quelle il n'existe actuellement pas de standard thérapeutique. Troisièmement, les tumeurs métastatiques (stade IV) pour les quelle le seul traitement est la chimiothérapie (Orthuona 2010).

**Tableau02 : classification TNM du cancer du pancréas (UICC 2010) (Dragovich 2015).**

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| T- Tumeur primitive                 |   |
| TX                                  | Tumeur primitive non évaluable  |
| T0                                  | Pas de signe de tumeur primitive  |
| Tis                                 | Carcinome in situ   |
| T1                                  | Tumeur limitée au pancréas et taille < 2 cm   |
| T2                                  | Tumeur limitée au pancréas et taille de 2-4 cm  |
| T3                                  | Tumeur limitée au pancréas et taille > 4 cm ou envahissant le duodénum ou le canal  |
| T4                                  | Tumeur envahissant les organes adjacents (estomac, rate, côlon, surrénale) ou la paroi de vaisseaux importants (axe cœliaque ou artère mésentérique supérieure) |
| N- Ganglions lymphatiques régionaux |   |
| NX                                  | Ganglions lymphatiques régionaux non évaluables   |
| N0                                  | Pas de métastases ganglionnaires lymphatiques régionales  |
| N1                                  | Métastases ganglionnaires lymphatiques régionales   |
| M- Métastases à distance            |   |
| M0                                  | Pas de métastases à distance  |
| M1                                  | Métastases à distance   |

|                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| Stades de la maladie |                     |
| IA                   | T1 N0 M0            |
| IB                   | T2 N0 M0            |
| IIA                  | T3 N0 M0 / T1 N1 M0 |
| IIB                  | T2 N1 M0 / T3 N1 M0 |
| III                  | T4 TOUT N M0        |
| IV                   | TOUT T TOUT N M1    |

## **8-Symptomatologie clinique**

Les signes, précoces, du cancer du pancréas sont l'anorexie, l'amaigrissement, les douleurs abdominales et les nausées. Le non spécificité de ces symptômes conduit, le plus souvent, à un retard de diagnostic de plusieurs mois. (Bouزيد 2012)

### **8.1- La douleur**

La douleur est le symptôme le plus usuel, il témoigne d'une invasion des structures péri-pancréatiques, notamment du plexus nerveux splanchnique. Cette douleur est décrite comme sévère, à irradiation postérieure. (Bouزيد 2012)

### **8.2- L'ictère**

Dans 95% des cas, le cancer du pancréas se présente dans un tableau de douleurs épigastriques ou lombaires et/ou ictère. Ce dernier est, habituellement, en rapport avec une compression de la voie biliaire principale, du processus tumoral de la tête du pancréas. (Bouزيد 2012)

### **8.3- Les nausées et vomissements**

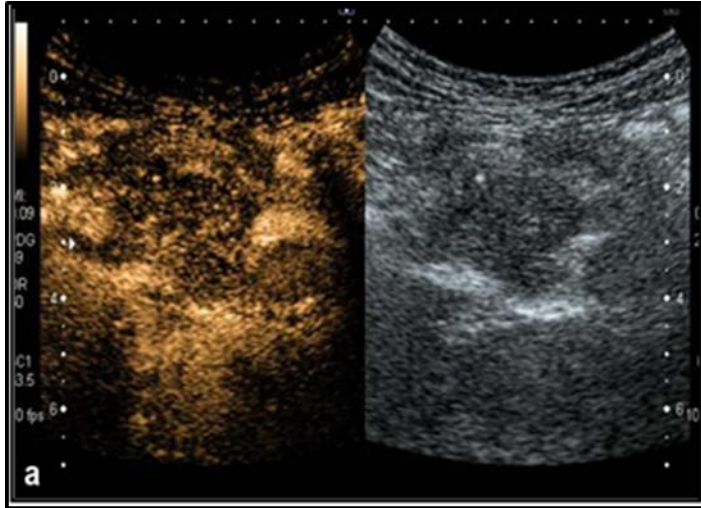
Ils sont en rapport avec un envahissement duodénal, ou gastrique. Les troubles du transit et la stéatorrhée peuvent se voir. Ils sont en rapport avec une insuffisance pancréatique. Une intolérance au glucose, chez un sujet âgé, associée à des signes digestifs, doit faire rechercher un cancer du pancréas (Bouزيد 2012).

## **9-L'examen clinique**

Le diagnostic précoce du cancer du pancréas est très difficile, mais essentiel pour un traitement chirurgical, à visée curative.

### **9.1-L'échographie abdominale**

La sensibilité de l'échographie, pour le diagnostic du cancer du pancréas, est, actuellement, d'environ 70%. Les limites de l'échographie, pour un diagnostic précoce, sont les lésions de 1 à 1,5 cm. (Bouزيد 2012) (Fig8).



**Figure 08 : échographie avec contraste d'un nodule hypoéchogène de la tête dupancréas (Frampasa 2013).**

### **9.2-Le scanner abdominal**

Il permet une meilleure définition de la tumeur et des structures avoisinantes. Le scanner spiralé (plus récent) permet une meilleure détection des tumeurs pancréatiques, en général et l'étude des rapports vasculaires, en particulier. (Bouزيد 2012). (fig9).

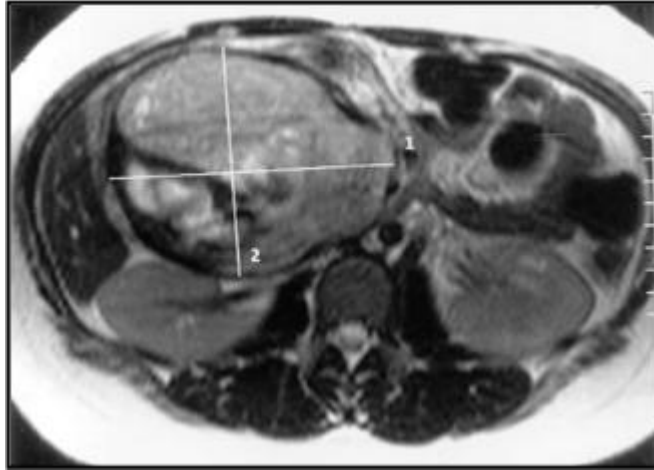


**Figure09 : scanner injecté, coupe axiale d'un adénocarcinome typique du corps pancréatique (buscail 2015).**



### 9.3-L'imagerie par résonance magnétique(IRM)

L'imagerie par résonance magnétique n'a pas fait la preuve d'un intérêt, supplémentaire, par rapport à l'échographie et le scanner, en particulier pour les tumeurs de petite taille (Bouzid 2012) (Fig 10).



**Figure 10 : IRM, coupe transversale en T2 (Podevin 2003)**

### 9.4-L'écho-endoscopie

C'est une méthode, importante, pour le diagnostic du cancer du pancréas et l'évaluation des métastases ganglionnaires régionales. En plus, la cytoponction échoguidée à l'aiguille fine, permet un diagnostic cytologique du cancer du pancréas (Boueid2012) (Fig11).



**Figure11 : Écho-endoscopie d'adénocarcinome typique céphalique (masse hypoéchogène mal limitée) (Frampasa2013).**

#### **9.4- La biopsie échoguidée**

Elle permet un diagnostic histologique, dans les formes non opérables, en vue d'un traitement médical (Bouزيد 2012).

#### **9.5-Les marqueurs tumoraux**

Le dosage du marqueur CA19-9 est surtout utile dans la surveillance et l'évaluation, après résection chirurgicale (Bouزيد 2012).

#### **10-Traitement du cancer du pancréas**

Malgré les fortes similitudes existantes dans les approches thérapeutiques utilisées dans tous les types de cancers, le traitement des tumeurs pancréatiques doit prendre en compte les fonctions exocrines ou endocrines du pancréas affectées par le cancer ainsi que le grade et l'avancée de la maladie. En outre, les médecins prennent en considération l'âge et l'état général du patient. Actuellement, le traitement standard applicable à tous les cancers n'est pas curatif. Dès leur première consultation, 75% à 80% des patients présentent une tumeur dont la résection chirurgicale est impossible. Cependant, d'autres traitements peuvent contrôler partiellement cette maladie en améliorant la qualité et la durée de vie (Hammel 2010).

##### **10.1-La Chirurgie**

L'acte chirurgical, le plus anciennement effectuée pour le cancer du pancréas est l'opération de Whipple, la tête et le corps du pancréas, le duodénum et les structures adjacentes sont alors enlevées. Cette intervention, la plus pratiquée pour le cancer exocrine du pancréas, préserve assez de tissus pour que la queue de l'organe puisse produire les différentes hormones et enzymes digestives nécessaires. L'opération de Whipple ne concerne ni les ganglions lymphatiques régionaux ni les gros troncs vasculaires. Certains chirurgiens préfèrent l'exérèse complète de l'organe. La pancréatectomie totale a été développée dans l'espoir d'améliorer le taux de survie par rapport à celui obtenu avec l'opération de Whipple. Au cours de cette opération, le duodénum, le canal biliaire principal, la vésicule biliaire, la rate et les ganglions lymphatiques adjacents au pancréas sont retirés. Cette exérèse aussi étendue a pour objectif de ne laisser aucune cellule cancéreuse (Hammel 2010).

Malgré une telle intervention, la maladie accuse un mauvais pronostic avec un taux de survie de 10% à 5 ans. Pour les tumeurs non résécables, l'intervention palliative peut soulager le patient et atténuer les répercussions des obstructions biliaires ou duodénales. La chirurgie est un procédé lourd et des complications potentiellement sérieuses, comme l'hémorragie ou l'infection, peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. L'intervention chirurgicale est souvent associée à une morbidité et une mortalité élevées ; c'est pourquoi un geste non chirurgical à visée décompressive peut s'avérer préférable. A chaque situation correspond un

geste chirurgical adapté, mais c'est souvent le seul traitement donnant de plus grandes chances de survie. L'extension de la chirurgie dépend de la localisation et de la taille de la tumeur, du stade de la maladie et surtout de l'état général du patient. Depuis quelques années, l'association d'autres traitements tels que la radiothérapie et la chimiothérapie à la chirurgie peut conduire à des résultats meilleurs (Hammel 2010).

### **10.2- La chimiothérapie**

La chimiothérapie est un traitement utilisant des médicaments anticancéreux. Ces médicaments ont pour but de détruire les cellules cancéreuses ou d'empêcher leur prolifération. Elle n'est pas considérée comme un traitement extraordinaire. Il s'agit d'un traitement comme un autre mais avec des médicaments ayant une activité et une toxicité propre. Ces médicaments provoquant la mort de la cellule cancéreuse, sont administrés selon les cas par voie intraveineuse ou par voie orale. Les modalités d'administration des traitements (durée, fréquence) varient alors selon les protocoles. Elle peut être proposée seule ou en association avec la radiothérapie. En règle générale, elle est administrée dès que la tumeur n'est pas opérable. Le protocole utilisé est décidé en fonction du patient et des caractéristiques de la tumeur. Dans ce cas, la chimiothérapie peut permettre de contrôler la tumeur, d'atténuer les symptômes, voire d'augmenter l'espérance de vie. (Hammel 2010)

### **10.3- La radiothérapie**

La radiothérapie consiste à irradier la tumeur avec des rayons de haute énergie. Elle demande une étape préalable de ciblage afin de concentrer le rayonnement sur la tumeur tout en limitant au maximum leur impact sur les tissus sains environnants.

#### **10.3.1 Les modalités d'administration**

Dans le traitement du cancer du pancréas, la radiothérapie est principalement utilisée en association avec une chimiothérapie orale. Cette combinaison est utilisée lorsque la tumeur du pancréas est localement avancée et ne peut pas être opérée. La radiothérapie vise la zone abdominale ; les rayons se concentrent sur le pancréas et les ganglions lymphatiques voisins. La dose totale de rayonnements nécessaire est déterminée par le radiothérapeute. Cette dose est ensuite fractionnée pour être administrée en plusieurs séances. Généralement, le patient doit suivre une séance d'irradiations d'environ 15 minutes tous les jours, cinq jours par semaine, durant une période moyenne de six semaines. Cette technique n'est pas indiquée dans le cancer du pancréas métastatique, mais elle peut être utilisée de façon ponctuelle pour traiter des métastases osseuses douloureuses. Dans ce cas, les rayons sont focalisés sur la zone métastasée ; quelques séances suffisent généralement pour soulager la douleur. (Hammel 2010)

**Partie**

**Pratique**

## **1. Méthodologie**

### **1.1-Cadre d'étude**

Notre étude épidémiologique et analytique s'est déroulée au service d'oncologie et service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire-Constantine (HMRUC) pendant un 1mois.

#### **Population étudiée**

La population étudiée est constituée de 63 patients (22 femmes et 41hommes) présentant un cancer du pancréas entre 2015-2011.

La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion :

#### ➤ Les critères d'inclusion

- tout patient présentant un cancer du pancréas.
- tout patient de l'Est algérien âgé entre 50 et 90 ans, présentant un cancer du pancréas prouvé histologiquement.

#### ➤ Les critères d'exclusion

- tout patient présentant d'autres types de cancers associés ou des métastases dont l'origine est ignoré.

## **2-Etude anatomopathologique**

L'examen anatomopathologique (ou encore examen histopathologique) est tout ce qui est prélevé, pièce opératoire et/ou biopsie, est ensuite envoyé dans un laboratoire d'anatomopathologie pour être analysé au microscope

Seul l'examen anatomopathologique permet de conclure de façon définitive si les lésions prélevées sont cancéreuses ou non. On parle donc de preuve histologique. Il permet d'analyser seulement un échantillon de tissus. S'il s'avère qu'il s'agit d'une lésion cancéreuse, un second examen anatomopathologique sera réalisé, après l'opération chirurgicale, afin d'examiner la totalité de la tumeur et des ganglions prélevés, ainsi d'évaluer de façon plus précise l'étendue du cancer. On peut recevoir 2 types de pièces opératoires :

-Duodéno pancréatectomie céphalique avec conservation ou non du pylore (de type Whipple). Elle est la pièce opératoire la plus fréquente. La majeure partie des adénocarcinomes exocrine environ 70% des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses sont de localisation céphalique. La prise en charge d'un cancer du pancréas débute, la plupart du temps, par la réalisation d'un examen extemporané sur la tranche de section chirurgicale qui sera prélevée sur la pièce avant fixation ou adressée à part, par le chirurgien (Fig 12).

-Pancréatectomie totale

Il s'agit habituellement d'une duodéno-pancréatectomie totale, plus rarement d'une pancréatectomie totale avec conservation du cadre duodénal. La prise en charge est celle de la DPC avec quelques modifications (Pas de cathétérisme du canal de Wirsung).

## **2-Préparation des échantillons**

### **Etape 01 : étude macroscopique**

Le préleveur doit étiqueter les récipients contenant l'échantillon biologique au moment du prélèvement, de façon à éviter toute erreur sur l'identité de la personne. L'étiquette doit comporter un numéro de série du malade, le nom, le prénom, la date de naissance du patient.

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire et obtenus, sont préalablement fixés 48h dans le formol tamponné à 10%.

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée ; cette étape se fait dans la salle de macroscopie où tous les prélèvements reçus se préparent sous la hôte.

-En cas de pièce opératoire ou organe.

#### **Mesurer**

-la taille de la pièce opératoire : longueur de chaque organe (duodénum, estomac, pancréas, vésicule biliaire) et circonférence.

-la taille de la tumeur : hauteur, largeur, épaisseur et couleur.

-la distance de la tumeur par rapport à la papille, par rapport aux canaux et à la tranche de section chirurgicale pancréatique.

#### **Décrire**

-Aspect macroscopique de la tumeur : taille, couleur, consistance, limite, capsule, zone(s) kystique(s), rapport et distance par rapport à la papille, par rapport aux canaux (principal et secondaires) et à la tranche de section chirurgicale pancréatique.

-Description du pancréas normal : lésions de pancréatite chronique, involution adipeuse, dilatation canalaire, bouchons muqueux.



**Figure12 : Une duodéno-pancréatectomie céphalique.**

- Ouverture de la paroi duodénale (et gastrique) sur la partie anti pancréatique, prélèvement et de la limite de résection du cholédoque (et +/- des limites du segment digestif).
- Curage ganglionnaire sur la pièce opératoire : échantillonnage de l'ensemble des ganglions régionaux présents autour du pancréas et en regard de l'intestin grêle.
- Description de la tumeur : taille, couleur, consistance, limite, capsule, zone(s) kystique(s), rapport et distance par rapport à la papille, par rapport aux canaux (principal et secondaires) et à la tranche de section chirurgicale pancréatique.
- Section tous les 5 mm dans un axe perpendiculaire au canal de Wirsung (au moins 6 prélèvements pour la tumeur, ou en totalité si moins de 2 cm), prélèvement des trois zones encrées, prélèvement d'une tranche dans le plan du cholédoque jusqu'à la papille.
- Description du pancréas normal : lésions de pancréatite chronique, involution adipeuse, dilatation canalaire, bouchons muqueux.

Prélever des fragments à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale.

Mettre les fragments dans les cassettes et les conserver dans du formol.



**Figure 13 : les étapes d'une étude macroscopique.**

Cas particulier des tumeurs intracanales papillaires et mucineuse (TIPMP) pour les quelles l'étape macroscopique est capitale a la rédaction du compte-rendu final et conditionne le recueil des éléments de la conclusion :

- Localisation de la lésion (céphalique dans 80 % des cas) : canal principal, canaux secondaires, les deux.
- Mise en évidence de la communication entre la lésion ou les lésions kystiques et le système canalaire.
- Dilatation du canal principal en amont : diamètre et longueur.
- Inclusion de la lésion en totalité, sauf en cas de foyer infiltrant visible.



En cas de biopsie

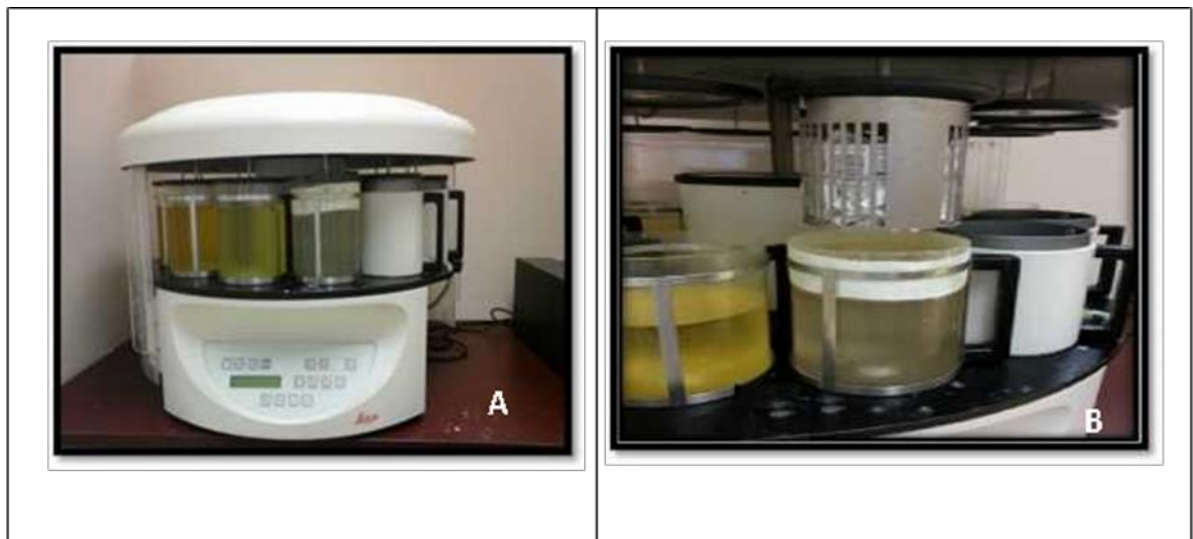
Les échantillons recueillis sont mis dans les cassettes (sans nécessité d'effectuer une étude macroscopique) et conservés dans le formol.

### **Étape 02 : la déshydratation**

Les tissus fixés sont inclus dans la paraffine. Cette dernière n'est pas miscible à l'eau, la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine. La déshydratation se fait à l'aide d'un appareil : le technicum contenant 12 baquets.

Les cassettes, contenant les échantillons dans le flacon, sont placées dans le technicum durant 20 heures. Au cours de cette période de déshydratation, tous les flacons contenant les cassettes vont se déplacer d'un baquet à un autre (les 12 baquets) :

- 1 baquet de formol (pour 2 heures) ;
- 6 baquets d'éthanol (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ;
- 3 baquets de xylène (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ;
- 2 baquets chauds de paraffine (pour le reste de la nuit soit 7 heures).



**Figure14 : l'étape de déshydratation.**

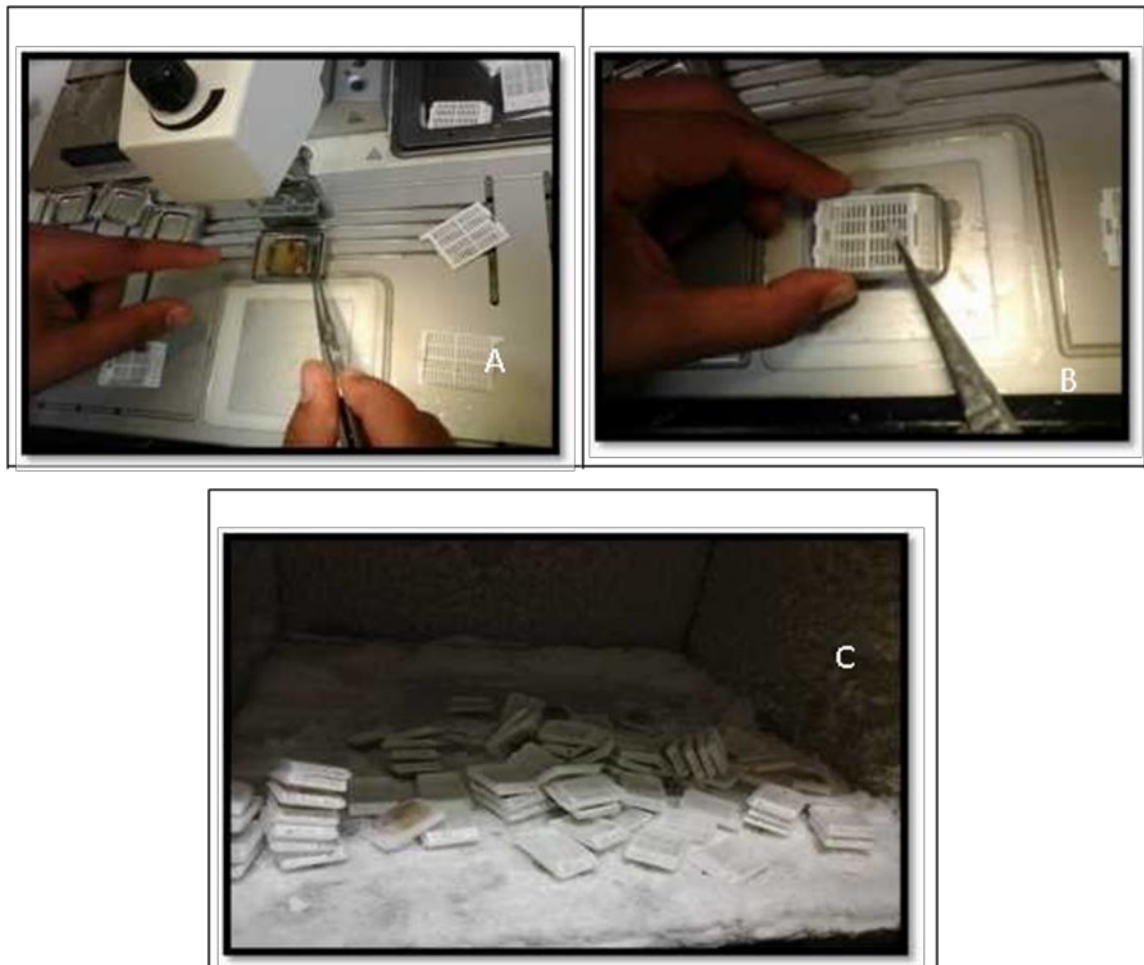
### **Étape 03 : inclusion en paraffine**

L'inclusion permet la réalisation de coupes fines et régulières, elle ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire.

L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

- prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes ;

- placer les échantillons puis les fixer dans les moules métalliques ;
- couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce, et les laisser refroidir sur l'appareil (coté froid) ;
- mettre les blocs dans le congélateur à (-54°C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.



**Figure15 : les différentes étapes d'inclusion en paraffine.**

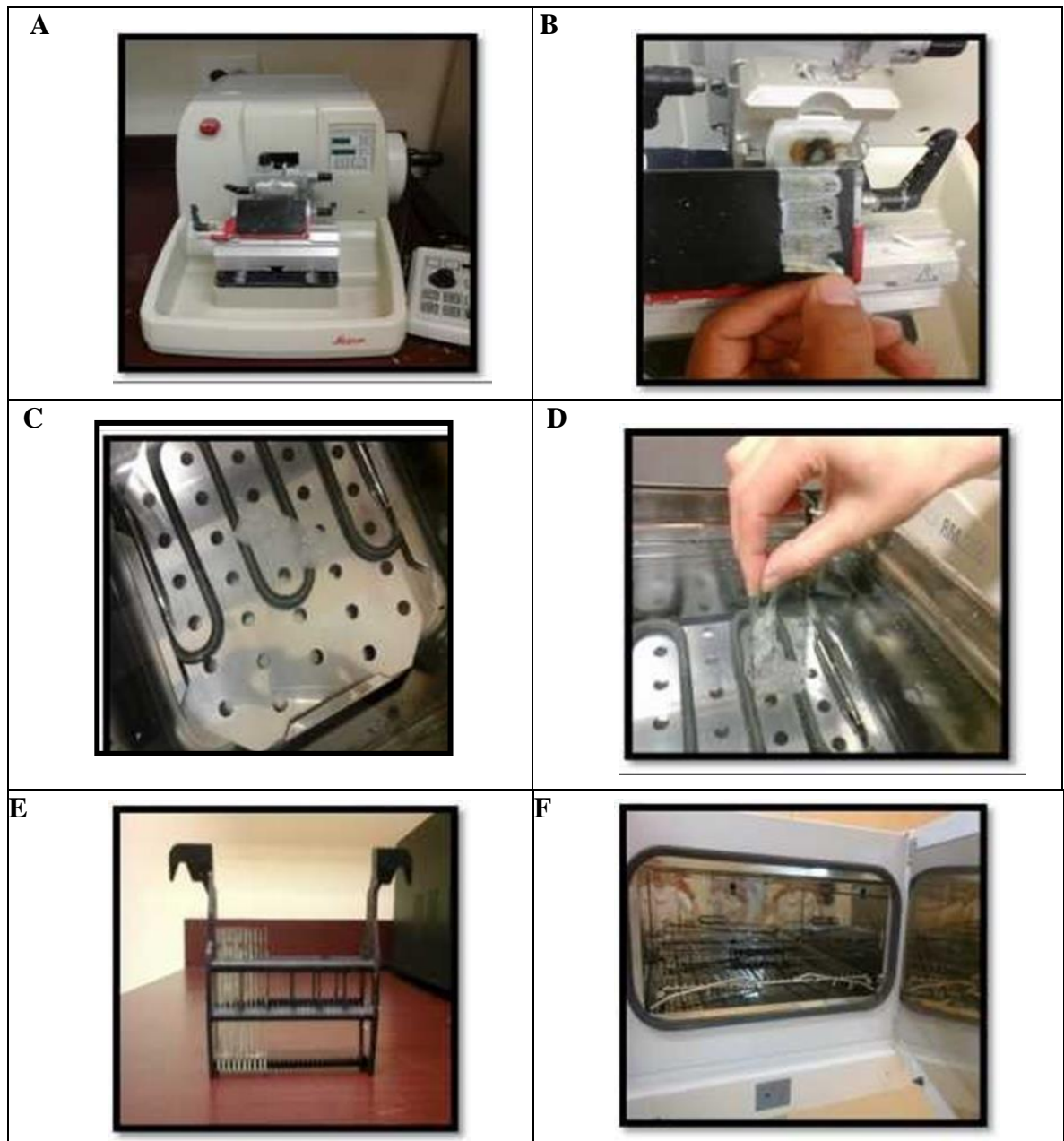
#### **Etape 04 : la coupe**

Les coupes du bloc de paraffine, réalisées à l'aide d'un microtome, permettent d'obtenir des tranches de section :

- Fixer les blocs dans le microtome et commencer la coupe (fig –A).
- Éliminer l'excès de paraffine, la coupe est démarrée à 25 $\mu$ m, le microtome est ensuite réglé à 3 $\mu$ m pour l'obtention des coupes tissulaires (fig –B).
- Mettre les films dans le bain marie pour faciliter leur étalement (fig –C).
- Plonger les lames dans le bain marie pour repêcher les films ; les lames doivent être

marquées par le même numéro du bloc qui leur correspond (fig –D).

-Mettre les lames dans le porte lame et les placer dans une étuve à 56°C pour la déshydratation (Fig –E et F).



**Figure 16 : les différentes étapes de la coupe.**

**Etape 05 : La coloration des lames**

Elle est réalisée par la coloration hématoxyline éosine (HE) :

- placer le porte lames dans le xylène pendant 30 minutes ;
- mettre le porte lames dans l'éthanol pendant 18 minutes ;

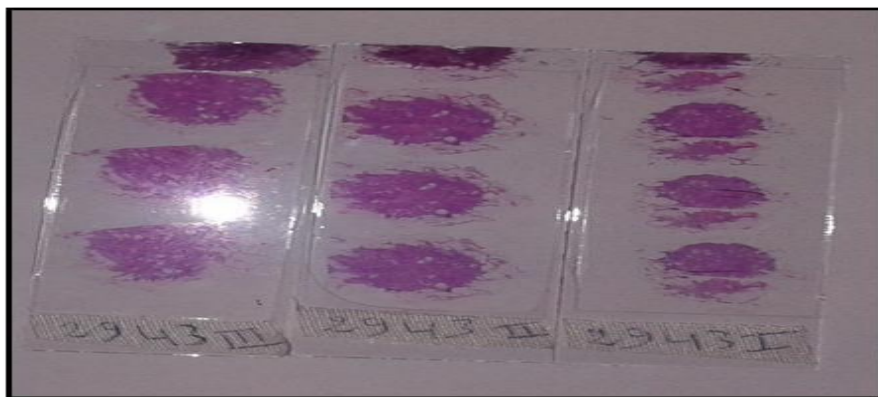
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- placer le porte lames dans hématoxyline pendant 10 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- mettre le porte lames dans l'éosine pendant 3 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- placer le porte lames dans l'éthanol pendant 10 minutes ;
- placer le porte lames dans le xylène pendant 30minutes.



**Figure 17 : les différents réactifs de la coloration.**

### **Etape 06 : le montage**

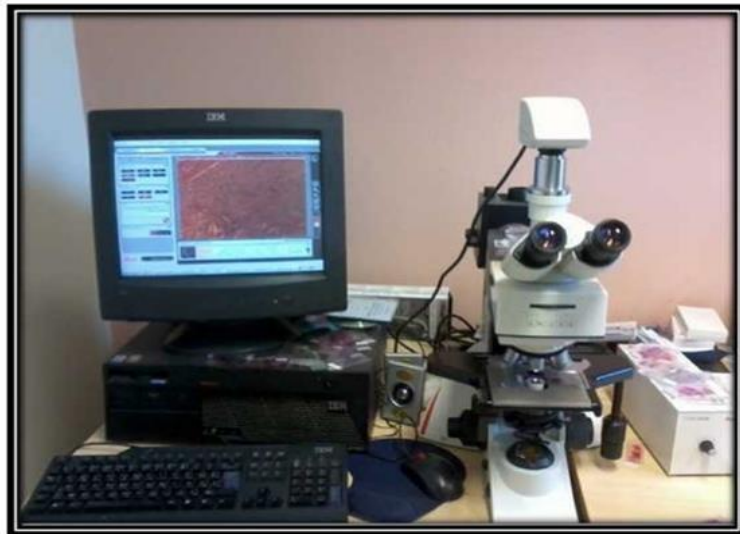
Le montage entre lame et lamelle est nécessaire pour l'examen au microscope ; la coupe colorée est protégée par une lamelle de verre à l'aide d'une résine.



**Figure 18 : le montage.**

## **Etape 07 : L'étude microscopique**

La lecture des lames se fait avec un microscope photonique lié à un ordinateur permettant de visualiser et d'enregistrer l'image observée. Elle se fait d'abord au faible grossissement en utilisant impérativement des objectifs plans pour avoir une bonne vue d'ensemble de la tumeur puis au plus fort grossissement pour mieux analyser les détails cellulaires et nucléaires. Cette lecture permet de poser la rédaction du compte rendu descriptif avec précision du stade et du grade de la maladie.



**Figure 19 : la visualisation des lames sous microscope optique.**

### **Technique de l'immunohistochimie (IHC)**

Cette étape est réalisée après l'examen d'anatomopathologie. Son but est de diagnostiquer et de déterminer l'origine de la tumeur.

Ainsi, une nouvelle coupe est réalisée à partir des blocs précédents mais à la différence de la coupe précédente et de repêcher les films des coupes à partir d'un bain marie par des lames spéciales : lames silanisées.

Réalisation des coupes pour la technique de l'immunohistochimie :

Le microtome est réglé pour obtenir des échantillons d'une épaisseur de 1.5µm.

#### **Protocole de l'immunohistochimie :**

- Mettre le porte lames dans le xylène pendant 15 minutes (déparaffinage) ;
- Plonger les lames dans l'éthanol pendant 15 minutes (fixation) ;

-Mettre la solution de démasquage (pH6) dans le bain marie à 93°C pendant 10 minutes (réchauffement) ;

-Laver les lames à l'eau distillées pendant 15 minutes ;

-Mettre les lames dans la solution de démasquage et la porter au bain marie pendant 40 minutes (cette solution permettre la révélation des cite antigénique masqué par des molécules antagonistes) ;

-Sortir les lames du bain marie et laisser refroidir à l'aire libre pendant 10 minutes ;

-Mettre à l'eau distillée pendant 10 minutes (lavage) ;

-Entourer chaque échantillon (coupe de tissu) avec le Dakopen. Le cerclage des coupe au stylo Dakopen a pour but de limiter la diffusion des réactifs, puis mettre quelque gouttes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et incuber pendant 5 minutes (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> assure le blocage de la peroxydase et la libération des sites antigénique);

-Préparer un milieu humide pour les lames et les couvrir par un plateau afin de conférer une incubation au noir ;

-Rinçage à l'eau distillée pendant 5minutes ;

-Mettre dans la solution TBS pendant 5minutes ;

-Additionner l'anticorps (CK-7, CK-20) primaire (2gouttes) et incuber en noir pendant 30minutes ;

-Rinçage des lames à l'eau distillée pendant 5minutes ;

-Mettre le porte lame dans le TBS pendant 5minutes ;

-Additionner l'anticorps secondaire (2gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;

-Préparation de la DAB : en mélangeant 20µl de DAB chromogène et 1 ml de tampon (substrat buffer) ;

-Rinçage à l'eau distillée pendant minutes ;

-Mettre au TBS pendant 5 minutes ;

- Mettre 20 $\mu$ l du DAB et incuber en noir pendant 10 minutes ;
- Rincer à l'eau distillée ;
- Réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pendant 5minutes pour obtenir des lames prêtes à la lecture au microscope ;
- Rinçage à l'eau ;
- Séchage à l'aire libre ;
- Le montage des lames via une solution de montage et des lamelles ;
- La lecture des lames se fait au microscope optique lié à un ordinateur permettant d'observer et d'interpréter la coupe histologique.

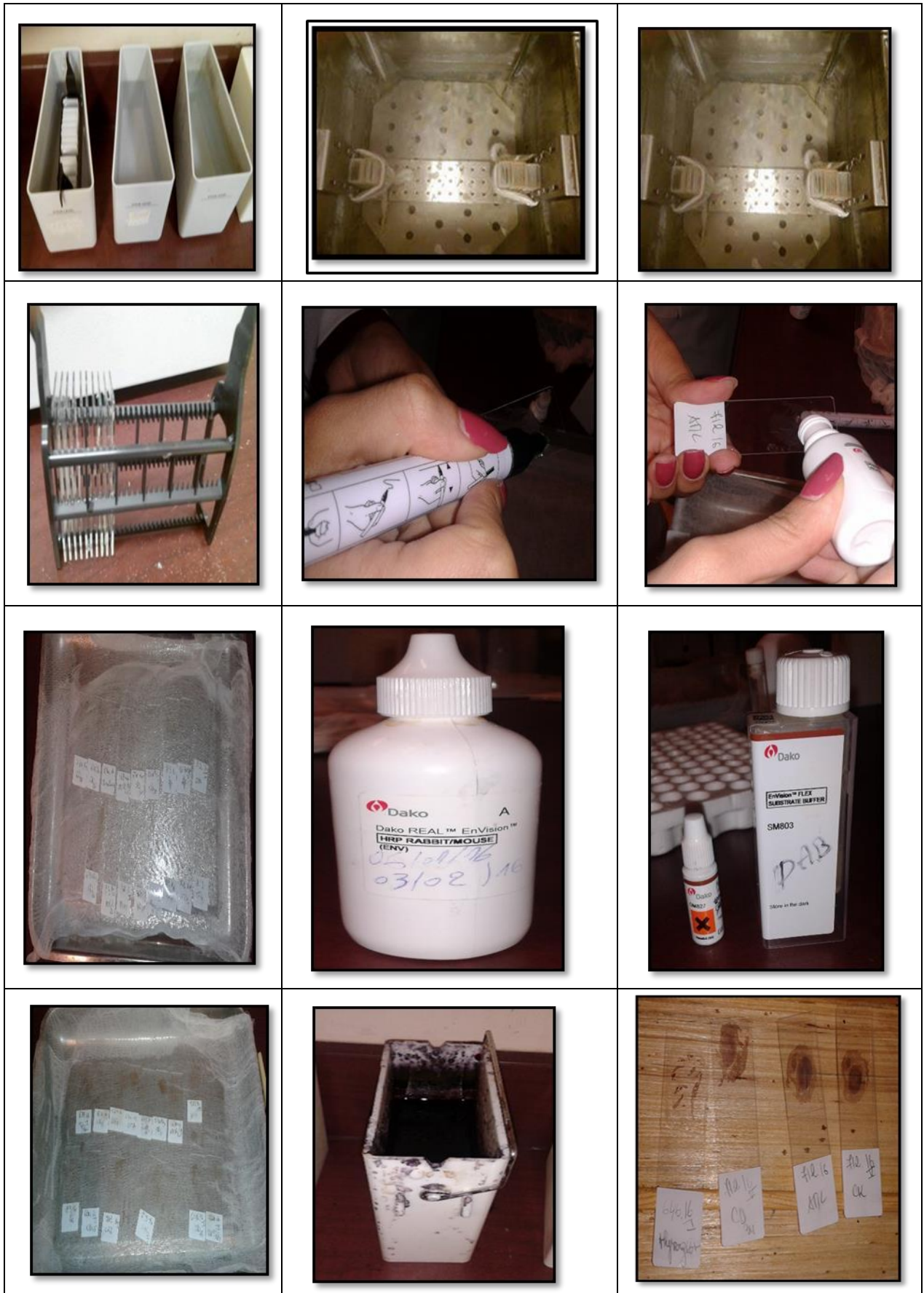


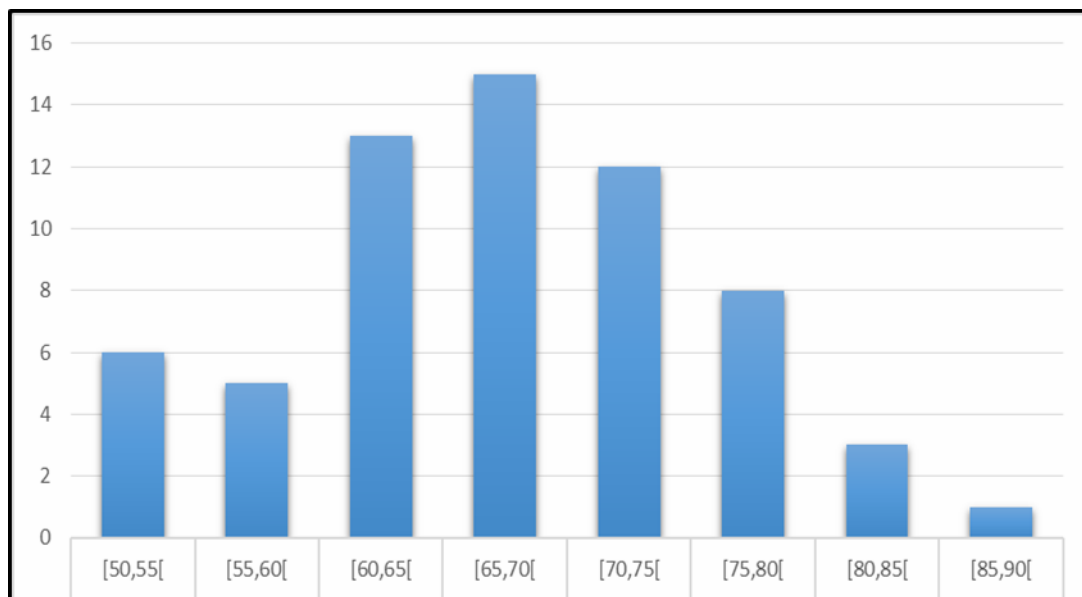
Figure 20 : Les étapes de l'immunohistochimie



**Résultats**  
**Et**  
**Discussion**

## 1. Epidémiologie

### 1.1- Répartition des patients selon la tranche d'âge

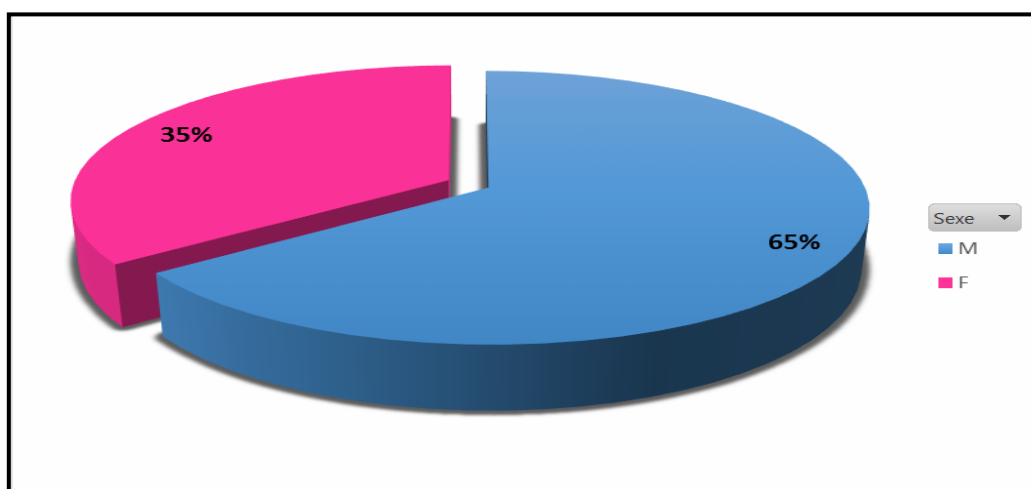


**Figure 21 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.**

La figure 21 représente la répartition des patients selon la tranche d'âge, dont elle varie entre 50 et 90 ans. Nous constatons une dominance dans la tranche d'âge 65-70 ans sexe confondu, soit 24%. Ceci est en accord avec l'étude rétrospective de Bouzid et al (2012) réalisée en Algérie, ainsi que les études de Benelkhaiat et al (2009) sur la région de Marrakech,

Dans notre population, la moyenne d'âge se situe à 67.6 ans sexe confondu. Ces données ne sont pas comparables à celles d'Oukkal et al (2014), où l'âge moyen au moment du diagnostic varie entre 55 ans et 60 ans. Donc, c'est un cancer des personnes âgées.

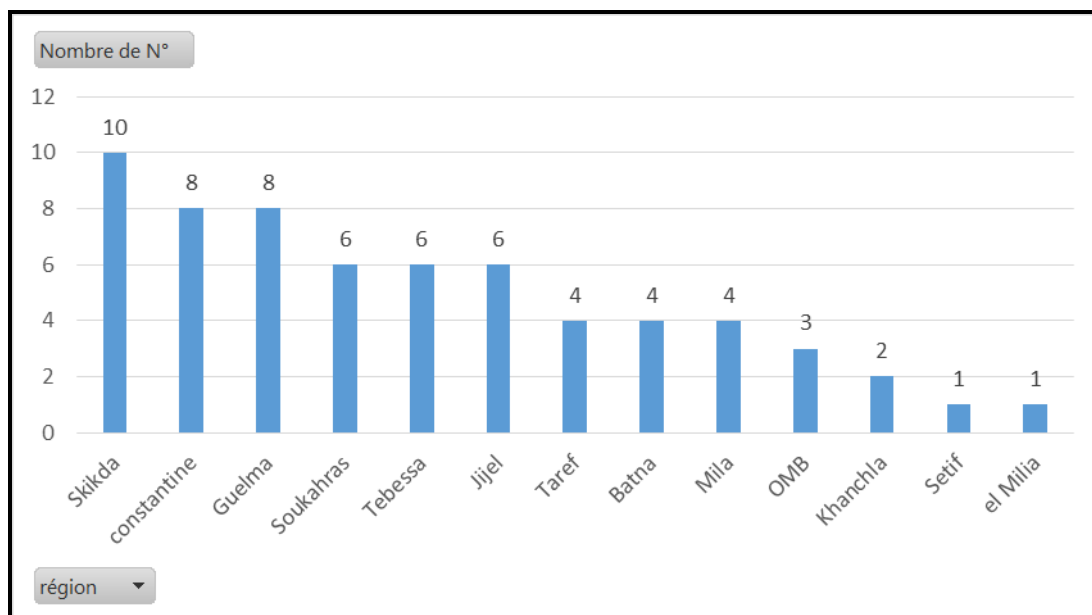
## 1.2- Répartition des patients selon le sexe



**Figure 22 : répartition des patients selon le sexe.**

L'analyse de nos résultats montre une prédominance masculine avec un taux de 65% soit une sex-ratio de 1,86. Cela a été confirmé par les études de Bouzid et al (2012) et Recioui et al (2014) Lambert (2009), a démontré qu'en France, entre 2002-2005, le nombre de cas incidents passera de 3100 à 4150 chez l'homme et de 2 200 à 2 980 chez la femme.

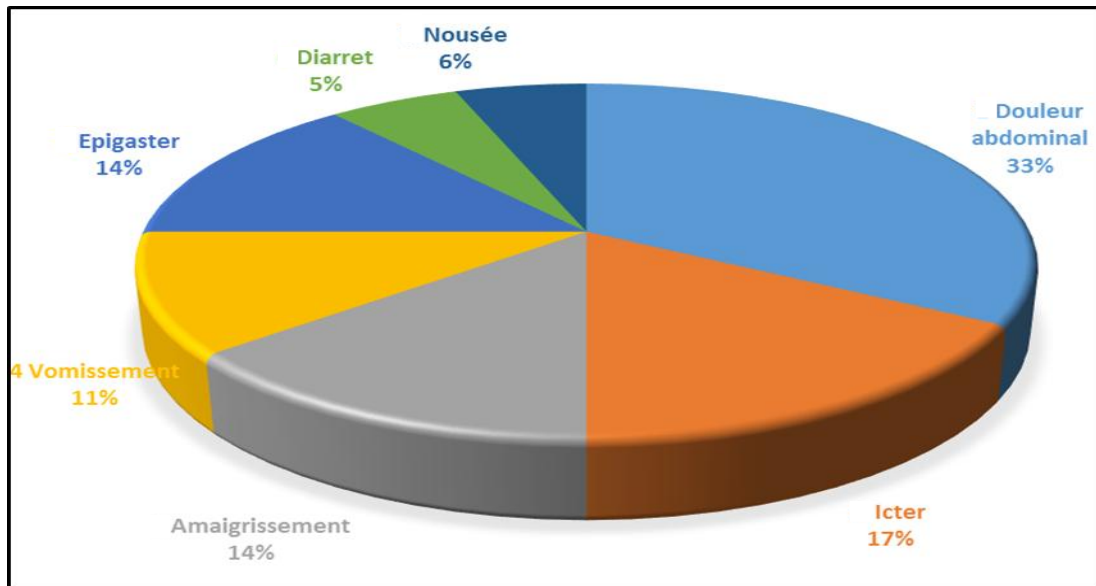
## 1.3- Répartition des patients selon l'origine



**Figure 23 : répartition selon l'origine.**

Nous constatons que la wilaya de Skikda vient en tête avec 16%, suivie de Constantine et Guelma avec 13% pour chacune.

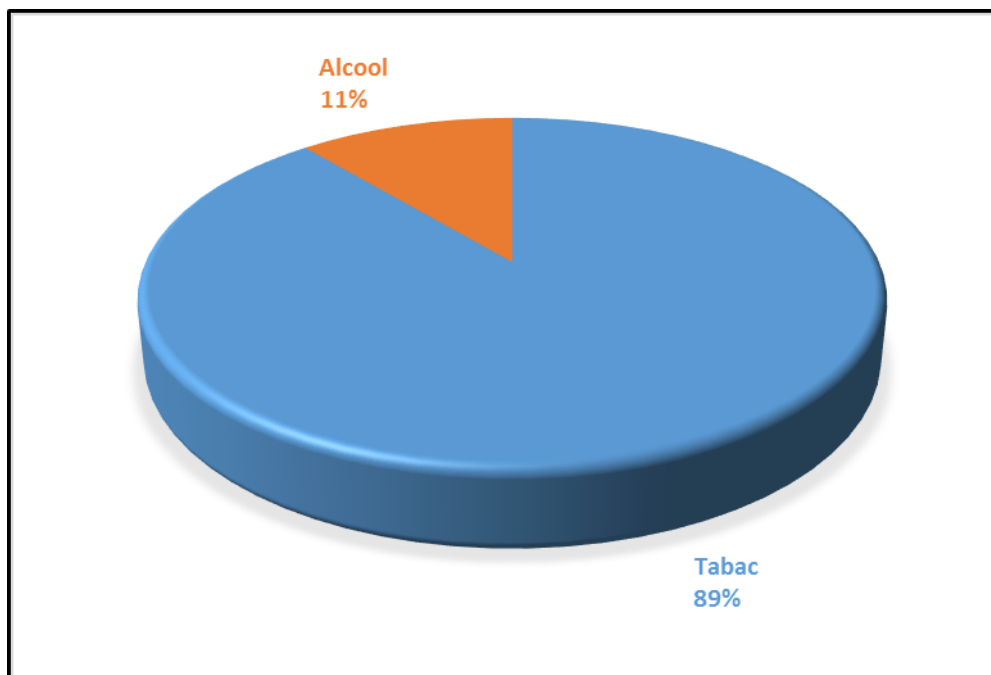
#### 1.4- Répartition des patients selon les signes cliniques



**Figure 24 : Répartition des patients selon les signes cliniques.**

Nous avons constaté que trois signes peuvent révéler le cancer du pancréas ; la douleur abdominale avec 33% est souvent intense et lancinante, un ictère avec 17% (est souvent rapide et important) et l'amaigrissement avec 8%. Nos résultats concordent avec les résultats de Hammel 2012.

#### 1.5- Répartition des patients selon les facteurs de risque



**Figure 25 : Répartition des patients selon les facteurs de risque.**

Nous constatons que le tabagisme est le principal facteur de risque. Il multiplie par 3 le risque de survenue de ce cancer chez les fumeurs. Il est responsable du tiers des cancers du pancréas avec 89% suivie par l'alcool 11%. Cela est en accord avec Mitry (2015) et Bouzid (2012).

### 1.6- Répartition des patients selon la localisation de la tumeur

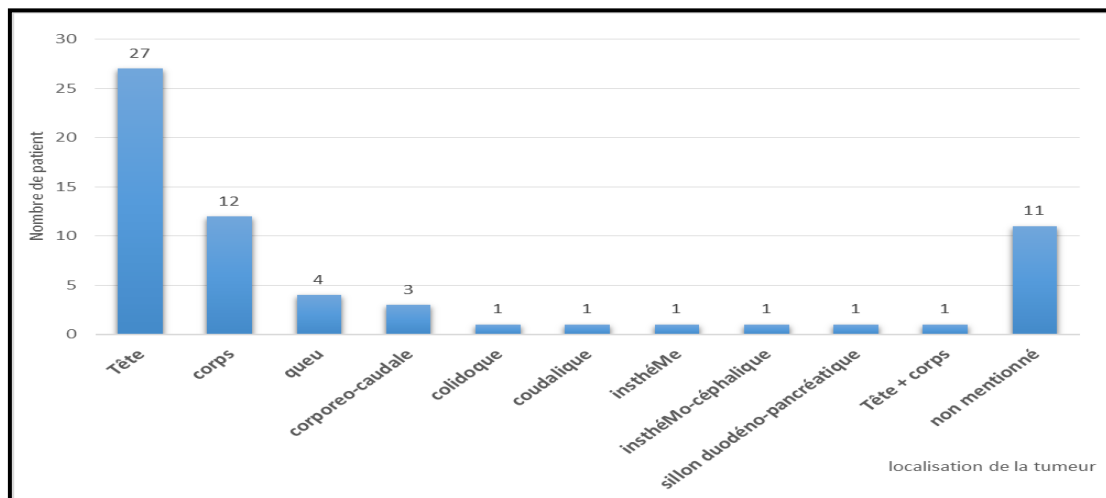


Figure26 : localisation de la tumeur.

Dans notre série, on note que le cancer du pancréas se localise beaucoup plus au niveau de la tête du pancréas avec 43% des cas ; suivi par le corps et la queue avec 19 % et 17% des cas respectivement. Cela est en accord avec l'étude de Bernard et al (2005), qui dit qu'environ 70% de ces tumeurs touchent la tête du pancréas, alors que l'étude de Bouzid (2012) constate que 95% des cancers pancréatiques sont localisés au niveau de la tête (le reste est au niveau du corps et de la queue).

### 1.7- Répartition des patients selon la classification anatomopathologique

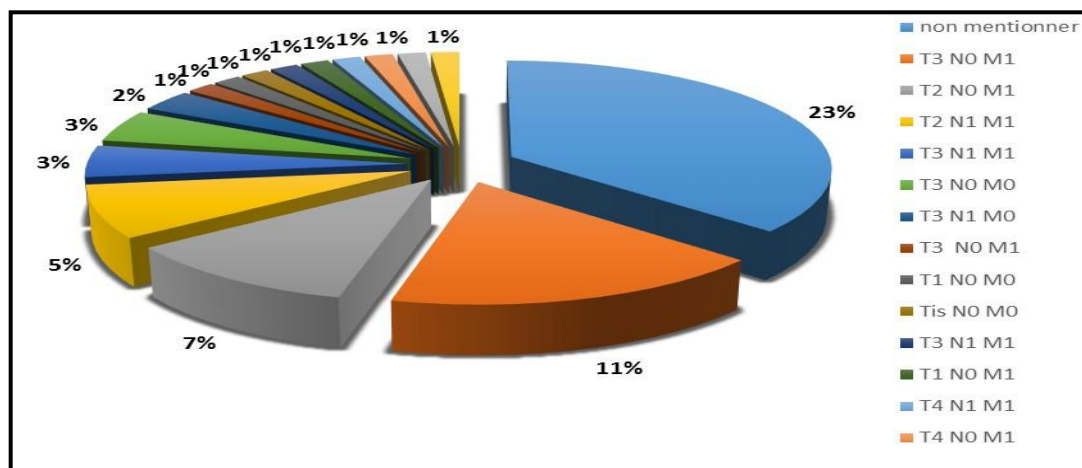
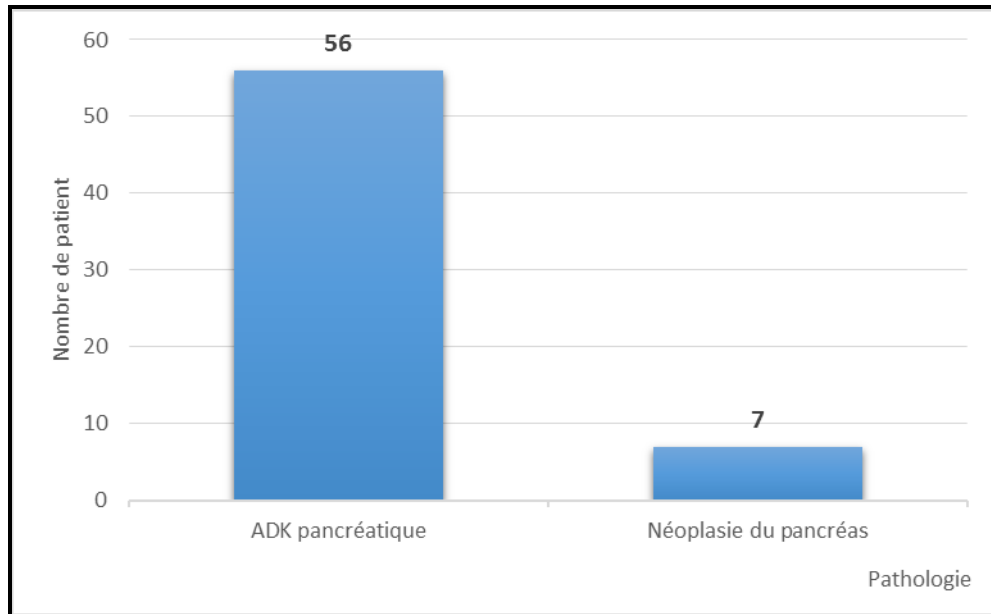


Figure 27 : répartition des patients selon la classification TNM.

Selon la classification anatomopathologique (TNM), nous constatons que 11 individus (soit 17%) présentent des tumeurs au stade IV (T3N0M1), suivis de 7 individus (soit 11%) au stade IV (T2N0M1). En raison de son diagnostic régulièrement tardif dans une zone initialement peu symptomatique et d'accès clinique difficile, la détection des cancers pancréatiques est souvent tardive.

### 1.8- Répartition des patients selon le type histologique

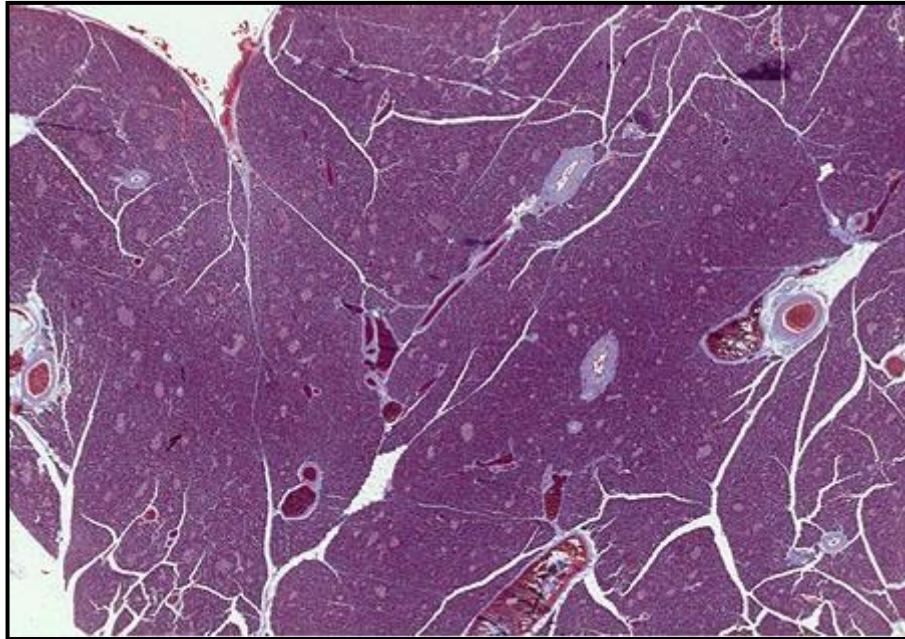


**Figure 28 : répartition selon le type histologique de la tumeur.**

L'étude cytopathologique montre que l'adénocarcinome bien différencié (ADK) est l'aspect histologique le plus dominant avec 89% des cas (soit 56 patients). Ces résultats sont analogues à ceux de Lambert (2009), Bouzid (2012) et Ammi et al (2014) qui ont constaté que l'adénocarcinome du pancréas exocrine est le type histologique le plus fréquent avec 95% des cas.

## 2-Etude histologique

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

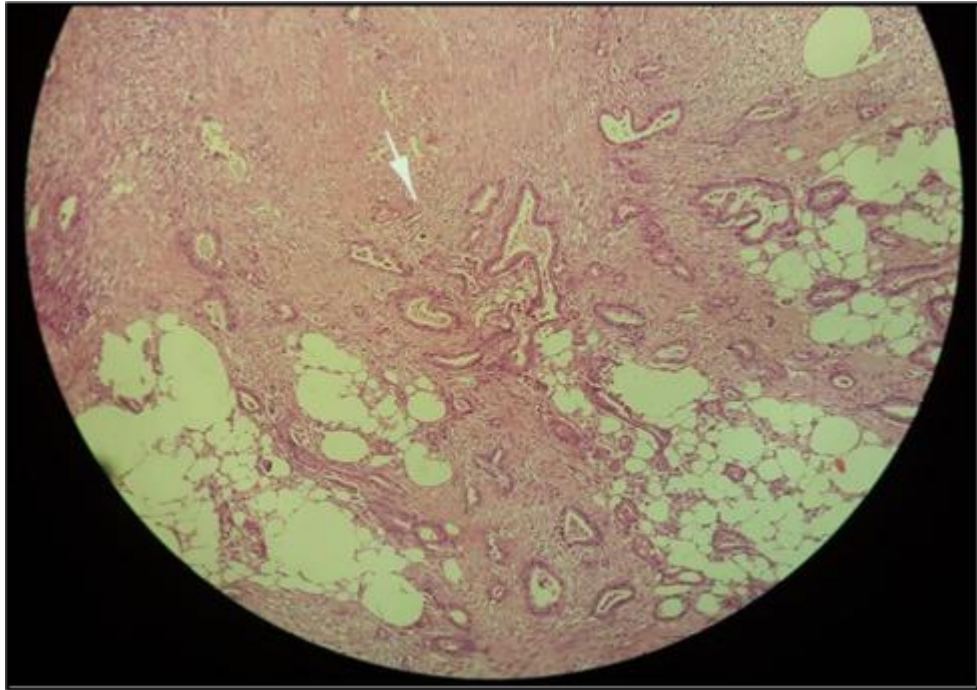


**Figure 29 : L'aspect histologique d'un tissu pancréatique sain GR x40.**

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

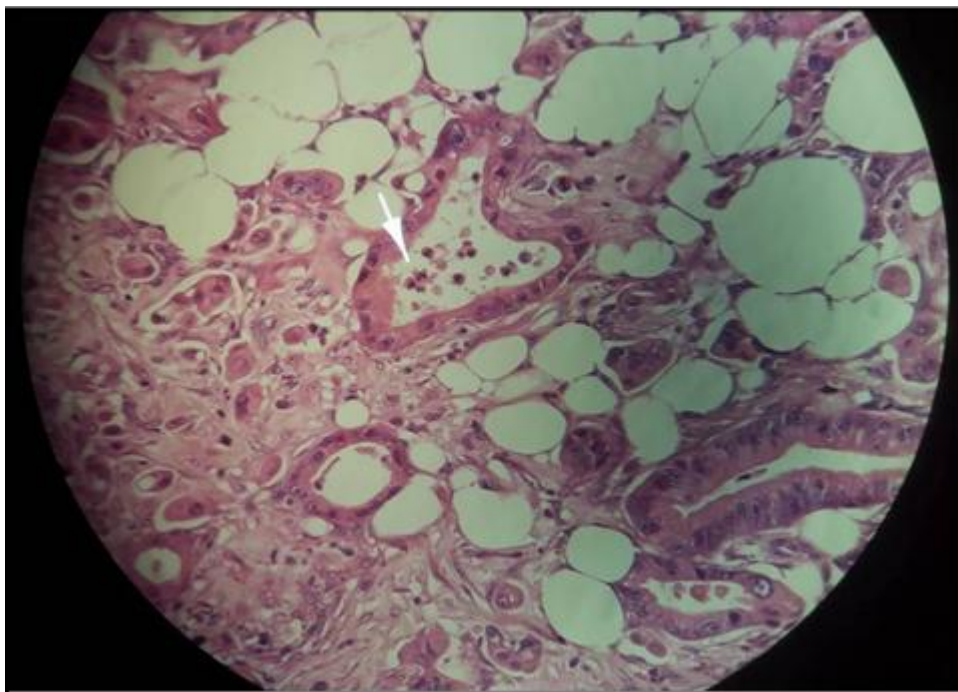
L'aspect est celui d'un adénocarcinome classique comportant quelques particularités :

- architecture bien différenciée, (Fig 30).
- fréquence du stroma desmoplastique et inflammatoires (PNN), (fig 31).
- macronucléose et macrocytose, (fig 32).
- cellules géantes multinucléées tumorales " osteoclastic-like ", (fig 33).



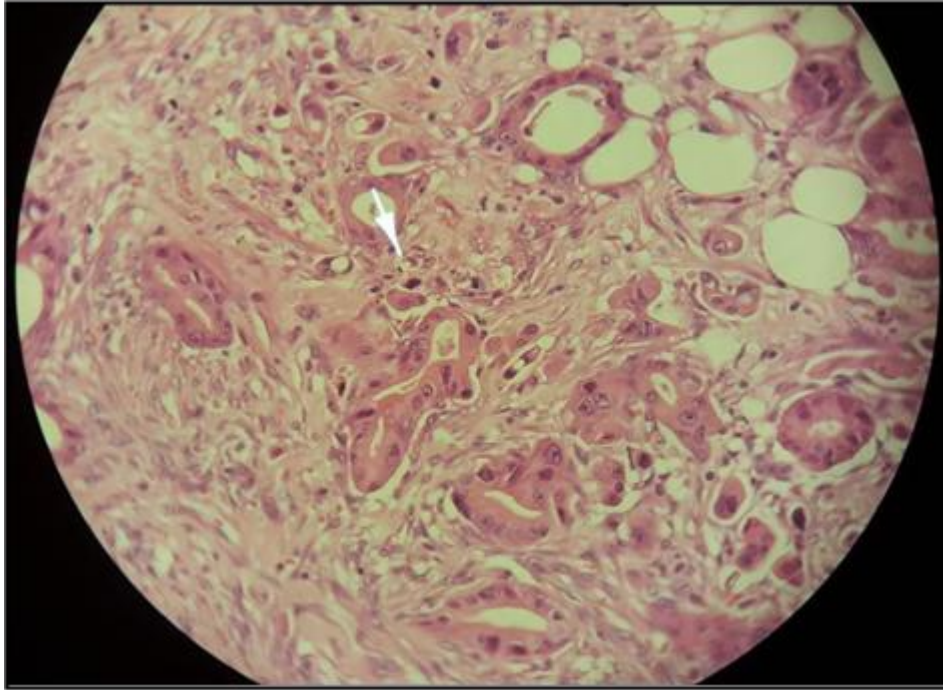
**Figure 30 : Architecture bien différenciée d'un adénocarcinome pancréatique  
GR x40.**

L'examen microscopique des prélèvements montre un tissu fibre- adipeux largement infiltré par une prolifération carcinomateuse se disposant en structures glandulaires de taille et de forme variable tapissées par des cellules cubo cylindriques riche en atypies nucléaires et en mitoses (Fig 30).

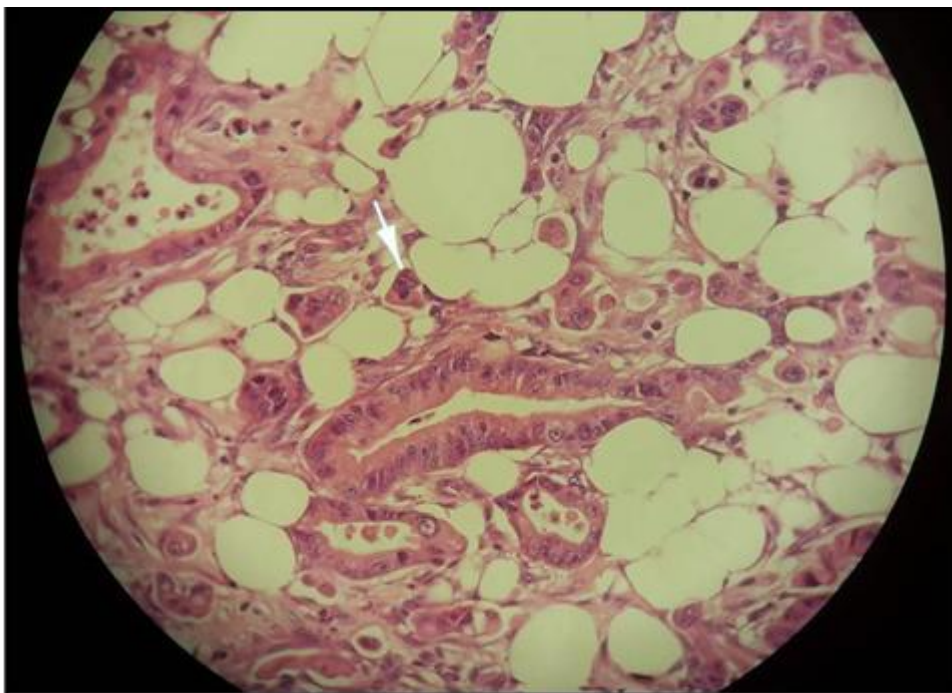


**Figure 31 : Stroma desmoplastique et inflammatoires (PNN) GR x100.**





**Figure 32 : Des Macronucléose et macrocytose GR x100.**



**Figure 33 : Une cellule Osteoclastic-like GR x100.**

Conclusion

## **Conclusion**

Le cancer du pancréas entraîne une mortalité qui en fait un problème de santé publique important en dépit de son incidence relativement faible comparé aux autres cancers.

Comme dans la majorité des pathologies oncologiques, plus précoce est le diagnostic, meilleure est la survie. Touche préférentiellement les sujets âgés avec une prédominance masculine. Les motifs de consultations les plus fréquemment rencontrés étaient les douleurs abdominales, l'ictère et les vomissements. La consommation de l'alcool et le tabac étaient les facteurs de risque rencontrés.

Le traitement était essentiellement médical et le traitement chirurgical s'est fait dans 2 cas uniquement et la prise en charge se fait tardivement due au retard de consultation. Aucun investissement ne serait de trop pour permettre une prise en charge adéquate.

**Références**

**Bibliographiques**

## Références bibliographiques

- Albert T ; 2014 ; Le cancer du pancréas dans le monde ; Centre international de recherche sur le cancer. 12.
- Ammi. A et al ; 2014. Carcinome mixte du pancréas. A propos du cas ; journal de la société Algérienne d'oncologie médicale ; X es Journées Internationales de Cancérologie de Constantine. 6.
- Ben Brahem B ; 2009. La chirurgie du pancréas ; splenopancréatome caudale a la clinique Saint-pierre. 3.
- Bernard W, Stewart, Kleihues P, 2005. LE CANCER DANS LE MONDE ; IARC Press; Lyon. 248.
- Bommas, Teubner, Voss ; 2008. Cours d'anatomie 2ème édition ; de Boeck ; 279,280.
- Bouزيد.K et al ; 2012. Mise au point sur le traitement médical du cancer du pancréas ; Santé-Mag ; dossier ; cancer. 17-19.
- Buscaill.L et al ; 2015. Nouveautés dans la biologie du cancer du pancréas ; Bull Cancer. 102 : 53-61.
- Couvelard A ; 2008. Pancréas normal, méthodes d'étude, tumeurs exocrines ; 19.
- Danovi S et al; 2008. Targeted therapies for pancreatic cancer ; PUB Med;Br Med Bull. 87:97-130.
- Dragovich.T et al ; 2015. Pancréatique cancer staging, Medscape, pancréatique cancer staging : TNM classification for pancréatique cancer.
- Faraoun S et al ; 2014. Profil diagnostique du cancer du pancréas au scanner multi détecteur : à propos de 118cas ; journal de la société Algérienne d'oncologie médicale ; X es Journées Internationales de Cancérologie de Constantine. 6.
- Frampasa E et al ; 2013. Masse solide du pancréas : tumeur ou inflammation ? ; Elsevier Masson ; Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle. 94 : 751-766.
- Goulet O ; Talbotec C ; 2014. Centre de référence des maladies digestives intestinales, le Pr Philippe LEVY Service de Pancréatologie, Hôpital Beaujon.

- Hammel P ; 2010. Les cancers du pancréas. 1 : 23- 25.
- Hammel P; 2012. Le cancer du pancréas en questions. 3 : 19.
- Hruban R ; 2008. Emergingmolecularbiology of pancreatic cancer; Pub Med ; Gastrointest Cancer Res. 2(4) : 10-5.
- Hugueta F et al, 2011 ; Mécanismes de carcinogénèse des cancers du pancréas : quelles pistes pour la radiosensibilisation ? New perspectives for radiosensitization in pancreaticcarcinoma: A review of mechanismsinvolved in pancreatictumorigenesis; Elsevier; Cancer/Radiothérapie. 15 : 365–375.
- Hugueta F, 2014; Cancer du pancréas Pancreatic cancer; Elsevier; Cancer/Radiothérapie. 14 (1) S94–S102.
- Jones S et al; 2008; Coresignalingpathways in humanpancreatic cancers revealed by global genomic analyses; PubMed. 26 ; 321(5897) :1801-6.
- Keith L ; 2003. Moore AethurF.Dalley ; Anatomie médicale Aspect fondamentaux et applications cliniques, 4eme édition ; De boeck. 274.
- Lambert R ; 2009. Epidémiologie du cancer du pancréas dans le monde ; Cancérodig. (3) : 199-204.
- Louis L ; 2013. European Society for Medical Oncology. Cancer du pancréas : un guide pour les patients, Elsevier. 57.
- Maitra A, Hruban RH; 2009. Pancreatic cancer. Annu Rev Pathol 2008. 1(3):157–88/ 199-204.
- Orthuona A et al ; 2010, Cancer du pancréas Pancreatic cancer, Elsevire Masson, Cancer/Radiothérapie. 1 (14): 94–102.
- Oukkal M et al ; 2012. Mise au point sur le traitement médical du cancer du pancréas ; Santé-Mag, dossier cancer info. 17-19.
- Oukkal M et al ; 2014. Adénocarcinome du pancréas du sujet âgé ; journal de la société Algérienne d'oncologie médicale ; X es Journées Internationales de Cancérologie de Constantine, 6.

-Podevin J et al ; 2003. Tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas : à propos de cinq cas et revue de la littérature, Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a clinical study of five cases, and review of the literature ; Elsevier, J. Annales de chirurgie. 128 : 543–548.

-Racioui A et al ; 2014. Cancer du pancréas et oncogériatrie ; journal de la société Algérienne d'oncologie médicale ; X es Journées Internationales de Cancérologie de Constantine. 6.

- Sanogo A ; 2006. Cancers du pancréas : études cliniques, épidémiologique et prise en charge dans le service de Médecine Interne de l'hôpital du Point G. 11-15.

-Schvertzer ND, Cabarrot E, Guimbaud R, Moyal E; 2003. Cancérologie clinique, éd Masson. 3 : 163.

-Tortora, Derrickson ; 2007. Principe d'anatomie et de physiologie, 4ème édition de Boeck. 990.

RÉSUMÉS



## **Résumé**

Ce travail repose sur une étude rétrospective dans le but de déterminer les cas de cancer du pancréas à travers l'Est algérien. L'étude épidémiologique comporte 63 patients (22 femmes et 41 hommes) atteints de cancer du pancréas.

Ce cancer touche les sujets âgés et lors de la consultation le patient est dans un stade tardif suite au manque de diagnostic.

Les résultats obtenus ont révélé une prédominance masculine, avec un sex-ratio de 1.86.

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome pancréatique (ADK) est le type le plus dominant avec un effectif de 56 cas, soit 89% ; suivi de 7 cas, soit 11% de néoplasie du pancréas.

L'étude indique que l'adénocarcinome touche plus souvent la tête du pancréas avec un effectif de 43%, le corps 19% et la queue 17%.

Les motifs de consultations les plus fréquemment rencontrés étaient les douleurs abdominales, l'ictère et les vomissements. La consommation de l'alcool et le tabac étaient les principaux facteurs de risque rencontrés.

## Summary

This work is based on a retrospective study to determine the cases of pancreatic cancer through eastern Algeria. The epidemiological study includes 63 patients (22 women and 41 men) with pancreatic cancer.

This cancer affects the elderly and during the consultation the patient is in a late stage due to lack of diagnosis.

The results revealed a male, aves a sex ratio of 1.86.

Histologically, pancreatic adenocarcinoma (ADK) is the most dominant type, with a workforce of 56 cases, or 89%; followed by 7 cases, 11% of pancreatic neoplasia.

The study indicates that adenocarcinoma is more common pancreatic head with an effective 43%, 19% body and tail 17%.

The reasons most frequently encountered consultations were abdominal pain, jaundice and vomiting. The consumption of alcohol and tobacco were the main risk factors faced.

## ملخص

يستند هذا العمل على دراسة تحليلية لتحديد حالات إصابة بسرطان البنكرياس في شرق الجزائر، وتشمل الدراسة 63 مريض (22 امرأة و41 رجل) مصابون بسرطان البنكرياس ويؤثر هذا النوع من السرطانات على كبار السن من خلال المشاورات كان المريض في حالة متقدمة من المرض بسبب عدم وجود تشخيص مبكر.

كما أظهره الدراسة وجود نسبة مرتفعة من جنس الذكور مقارنة مع الجنس الأنثوي، نسبة الجنس 1.86

كما أظهره الدراسة التشريحية أن الأدينوكارسينوم البنكرياسي هم الأكثر شيوعا 89% يليه التليف البنكرياسي ب 11%، كما أضافت المشاورات أن المظاهر الأكثر شيوعا لوجود المرض هي الألم البطني، اليرقان، القيء، كما أن عوامل الخطر الرئيسية تتمثل في كثرة استهلاك الكحول و التبغ.

**Année universitaire : 2015/2016**

**Présenté par : Bendekkoum Saliha**

**Derrouiche Maroua**

**Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer du pancréas**

**Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en immuno-oncologie**

Ce travail repose sur une étude rétrospective dans le but de déterminer les cas de cancer du pancréas à travers l'Est algérien. L'étude épidémiologique comporte 63 patients (22 femmes et 41 hommes) atteints de cancer du pancréas.

Ce cancer touche les sujets âgés et lors de la consultation le patient est dans un stade tardif suite au manque de diagnostic.

Les résultats obtenus ont révélé une prédominance masculine, avec une sex-ratio de 1.86.

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome pancréatique (ADK) est le type le plus dominant avec un effectif de 56 cas, soit 89% ; suivi de 7 cas, soit 11% de néoplasie du pancréas.

L'étude indique que l'adénocarcinome touche plus souvent la tête du pancréas avec un effectif de 43%, le corps 19% et la queue 17%.

Les motifs de consultations les plus fréquemment rencontrés étaient les douleurs abdominales, l'ictère et les vomissements. La consommation de l'alcool et le tabac étaient les principaux facteurs de risque rencontrés.

**Mots clés :** Cancer du pancréas, Adénocarcinome pancréatique, pancréas exocrine.

**Laboratoire de recherche :** Service d'oncologie et service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire-Constantine (HMRUC).

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** ZERIZER S (PROFESSEUR - UFM Constantine).

**Rapporteur :** MECHATI.C (MAA - UFM Constantine).

**Examinatrice :** HEDDAD.S (MAA - UFM Constantine).

**Date de soutenance : 16/06/2016**