

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1626

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Claudia FAÏZOUN**

Le 02 octobre 2020

**Evaluation de l'impact pronostique de la mutation de  
l'oncogène *KRAS* dans la prise en charge des Tumeurs  
Intracanalaires Papillaires et Mucineuses du Pancréas**

Directeur de thèse : Pr Barbara BOURNET

**JURY**

Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL	Président
Madame la Professeur Janick SELVES	Assesseur
Madame la Professeur Rosine GUIMBAUD	Assesseur
Madame le Professeur Barbara BOURNET	Assesseur
Monsieur le Docteur Adrian CULETTO	Suppléant
Monsieur le Docteur Pierre ANDRAU	Membre invité

**TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2019**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

# FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

**37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE**

**Doyen : Didier CARRIE**

**P.U. - P.H.**

**P.U. - P.H.**

**Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe**

**2<sup>ème</sup> classe**

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**P.U. Médecine générale**

M. MESTHÉ Pierre  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

**Professeur Associé Médecine générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
M. POUTRAIN Jean-Christophe

**Professeur Associé en Neurologie**

Mme PAVY-LE TRAON Anne

**Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière**

Mme MALAUAUD Sandra

# FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

## P.U. - P.H.

## P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

2<sup>ème</sup> classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

### P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

### Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr CHICOULAA Bruno  
Dr FREYENS Anne  
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr LATROUS Leila  
Dr. BOUSSIER Nathalie

**Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse et je vous en remercie. Merci également de m'avoir transmis votre expérience de la Gastroentérologie. Des conférences d'étudiants, aux cours d'internes, je n'oublierai pas vos anecdotes et conseils qui me serviront toute ma vie professionnelle. Je continuerai avec plaisir à travailler et me former à vos côtés. Soyez assuré de l'expression de mon profond respect.

**Madame le Professeur Janick SELVES,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. C'est un honneur de pouvoir profiter de votre vision spécialisée sur ce sujet. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

**Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Ce fut un plaisir d'apprendre à vos côtés en tant qu'interne et c'est un honneur de pouvoir poursuivre ma formation dans votre service. Soyez assuré de l'expression de mon profond respect.

**Madame le Professeur Barbara BOURNET,**

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse. Je te remercie pour tes conseils avisés et ta disponibilité sans lesquels ce travail n'aurait probablement jamais abouti. Ton implication et ta disponibilité sont un exemple pour moi. Sois assurée de l'expression de mon grand respect et de ma profonde gratitude.

**Monsieur le Docteur Adrian CULETTO,**

Tu m'as fait l'honneur d'accepter (de ton plein gré) de juger cette thèse. Je te remercie de ton soutien et ta patience pendant ces années d'internat. Merci également de nous transmettre avec tant d'entrain et de pédagogie ta passion pour l'endoscopie. Sois assuré de l'expression de mon grand respect.

**Monsieur le Docteur Pierre ANDRAU,**

Vous m'avez fait l'honneur de votre présence dans mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre confiance et votre accueil pendant ces quelques mois passés en Bigorre. C'est avec grand plaisir que je poursuivrai ma formation à vos côtés. Soyez assuré de l'expression de mon grand respect.

Merci également à tous les médecins qui m'ont aidé à récolter les données nécessaires à ce travail de thèse et notamment au **Dr BERTHELEMY** pour sa disponibilité et son aide.

**Merci à tous ceux qui m'ont formé et permis de m'épanouir dans cette belle spécialité :**

Aux équipes de Gastroentérologie du CHU :

Au **Pr PERON**, pour ces deux stages dans votre service où j'ai énormément appris.

Au **Pr BUREAU**, pour toutes les connaissances transmises en hépatologie qui me seront précieuses pour ma vie professionnelle.

Au **Dr Marie-Angèle ROBIC**, pour ton investissement auprès des patients, des internes et ta disponibilité tout au long de mon internat.

Au **Dr Karl BARANGE**, pour ta disponibilité et ta patience en endoscopie et ces leçons « d'adrénaline ». Vive les gauchers !

Au **Dr Cyrielle GILLETTA** pour nous guider si bien dans ce monde semé de pièges qu'est la MICI.

Au **Dr Sophie METIVIER** pour sa bonne humeur et son expertise en hépatites virales.

Aux **Drs William GOUZENES** et **Claire VALENTIN**, les chefs du pique-nique de pancréato. C'était top de passer ce dernier semestre avec vous. Merci de votre disponibilité à toutes épreuves et de votre bonne humeur. Vous êtes parfaits.

Aux **Drs Martin DEPAIRE, Mathilde CASTANIER, Felix GUINARD-BRUN, Cécile LIFFRAUD, Assia BOUALI**. Vous complétez la team de choc des chefs. C'était un plaisir de travailler à vos côtés et toujours dans la bonne ambiance. Vous êtes tous tops !

Merci aux anciens chefs de clinique devenus médecins vers d'autres contrées :

Au **Dr Marion GODARD** pour ton humour et ce premier semestre haut en couleur.

Aux **Drs Hélène BLASCO-PERRIN** (« Chez les Blascos c'est jamais trop »), **Pauline CABARROU** et **Julie MOGNO**, le trio parfait des chefs de clinique du feu Dieulafoy.

Aux **Drs Thibault KAIGHOBADI, Marie ROUANET** et **Muriel JEUNE** pour ce deuxième semestre sur la colline.

Au **Dr Chloé BILLEY**, notre mère-co-interne pendant notre première année, puis chef de clinique en hépato. Tu as rempli tous ces rôles à la perfection.

Au **Dr Maeva GUILLAUME** pour ta motivation, ta disponibilité et ta grande capacité à organiser des soirées de Noël à la dernière minute réussies.

**A tout le personnel paramédical des services de gastroentérologie du CHU pour m'avoir accompagné durant ces 4 années d'internat.**

Aux différents services qui m'ont permis d'enrichir ma formation :

Aux **Drs Pauline CHEVREL, Iulia PRIPON, Kamran IMANI, Hélène DESJARDINS, André GLIBERT** et à tout le service de Gastroentérologie du CH de Tarbes pour ce semestre parfait. C'est une joie de pouvoir travailler un an de plus à vos côtés.

Aux **Drs Nadim FARES et « ses salades tomates oignons », Pascale RIVERA, Marion DESLANDRES, Corinne COUTEAU** et l'ensemble du service d'oncologie digestive du CHU de Rangueil pour ce stage si enrichissant.

Aux **Drs Amina BOUAMAMA, Vincent ESTEYRIE et « Pr » Maxime LOO** pour ce trio infernal de contoureurs professionnels.

A mes co-internes :

A **Charlotte et Théo**, les bestas devenus bestas à deux. Tellement heureuse de passer cette thèse avec vous. Désolée, je ne vous lâcherai pas : on reste un trio !

A **Colonel Alexia et P.e le teigneux** qui complète cette promo parfaite. A nos weekends décompression au ski et à la mer. La prochaine fois on se donne rendez-vous aux Angles en PACA.

A **Auréliane** ma (presque) jumelle de peau et ces moments de stress mémorables (bien vite oubliés sur le dancefloor). A notre **Papa Guillaume** à tous. Merci de t'occuper aussi bien de nous.

A **Julie**, notre consultante en chakra. Merci pour ce premier semestre ensemble et ta vision de la vie. Weekend avec la team Michmich en terre ariégeoise à prévoir !

A tous les autres apprentis gastropodes toulousains : **Imen** et son diadème, **Cécile** et son judogi, **Clémence** et sa folie, **Clément** l'artiste. Merci pour ce dernier semestre, j'espère ne pas avoir prononcé pour la 1000<sup>ème</sup> fois le mot « thèse ». A **Marion** et ce « BOH3 challenge », à **Hélène, Antoine et Philippine**.

A mes autres co-internes croisés au fil de l'internat :

Le quatuor de choc de l'oncologie, **Auranne, Charly et Yaz-Nadim**. A ce bel été de stage et de rigolades. Et merci à **Yaz** de nous avoir concrétisé l'expression « dépose de PAC en chambre ».

A la team de Radiot-hair'happy, **Mathilde, Maéva et nos gourdes**, à **Anaïs** pour son énergie débordante, à **Céline, Marion, Gauthier et Jacques**. Rdv à la revanche de l'escape game !

**Enfin, et le plus important, merci à tous ceux qui m'ont fait grandir et arriver là où je suis aujourd'hui :**

Merci à **mes parents**. A tout ce que vous m'avez transmis et à votre soutien sans faille. Cette thèse est en grande partie la vôtre.

Merci à mon frère, **Kenneth**, et à tous ces souvenirs d'amour fraternel. C'est pas si mal d'avoir une presque jumelle qui te colle partout non ?

Merci à ma famille « d'ici », **Tata Laurette, Tonton Michel, Tonton Gé, Tata Bénédicte, Tata Joelle, Tonton Marcel, Dwinou et Marvinou les phénomènes, Zouzou, Yannick, Rodrigue, William et Bérénice**. A tous ces beaux souvenirs de famille ensemble et aux futurs qui arrivent.

Merci à ma famille de « là bas », **Tonton Jacques, Tata Eugénie, Tata Sylvie, Tata Mireille, Sylvia, Eunice, Henri-Michel et le petit chou Darnell, Déborah, Michelle, Terence**. A tous ces moments de partage et de bonheur d'être ensemble. Vous manquez à mon quotidien. Je reviens très vite !

Merci à mes Grands Parents, **Papy Isidor et Mamie Martine, Papy Rogatien et Mamie Justine**. Je dois tout à votre ouverture d'esprit, votre sagesse et votre courage. J'espère vous rendre fiers. Vous êtes tout le temps avec moi.

A ma **famille d'adoption Seguin-Leboulanger**, la plus belle-famille du pays. Si vous voyez ce petit mot, c'est que ma soutenance est passée et donc que j'ai enfin appris à m'exprimer autrement qu'en mode muet. Merci pour tous ces souvenirs. C'est vrai que j'ai fait une pause depuis quelques années mais maintenant que ces études sont finies, je vais vite revenir pour le petit déjeuner du dimanche.

A la **famille Sanfourche** au complet (oui **Iris** comprise) merci de m'avoir si bien accueilli. Et j'espère que l'avenir est encore plein de bons moments tous ensemble (de jeux de sociétés et de Koh Lanta aussi).

Merci à mes amis de toujours, la JJ FAMILY, ma deuxième famille constituée sur les bancs de l'école (Voire la 5<sup>ème</sup> A hein Justine et Flovia). On ne s'est pas trop mal choisi finalement. **Kéké, Justine, Flovia, Jb, Julien, Seb, Adi**, et à tous les nouveaux frères et sœurs, **Jules, Astou, Antho, Charlotte, Marion, Simon**. Des amitiés inestimables. Et n'oublions pas le plus beau, le neveu, le **petit Liam**.

A mes copines du VBC, **Marion, Charline, Emilie, Katia, Marine** et bien sûr **Justine** pour tous ces beaux moments sur le terrain et les soirées team-building la veille des matchs qui plaisaient tant à **Orso**.

A mes copains de fac grâce à qui (quasiment) toutes ces 10 années d'études ont été une bien belle période de vie :

A **Célia**, ma première rencontre. Tellement contente qu'on ne se soit pas perdue de vue, et très heureuse de connaître **Simon et le petit chou Bakari**. Hâte de venir vous rendre visite dans votre coin de paradis.

A cette belle troupe (anagramme facile) des amis de promo : A la plus parfaite des colocs, la **ValCam<sup>2</sup>Mel**, des soirées tisanes entre « filles » aux meilleures post-partiels, et à cet appart plein de surprises. A la 50 des plus beaux, **Xav, Cha, Roro, Toto**, je pense encore aux meilleures pâtes au saumon-crème fraîche qui ont clairement posé une base solide à notre amitié. A **Popo**, la meilleure des co-externes et à nos vocations-hypochondries au fil des stages : scoop, nous ne sommes pas cardiologues ! A **Coline, Zizou, Clémence**, les plus blagueuses des trekkeuses, et à cet instant suspendu là haut à 5895m (et 5400 m). A **Vellou, Alice, Léa**, les plus belles et bronzées des gazelles (oui oui toutes). Aux vrais skieurs, **Ludo, Adri, Alex**, qui savent nous montrer la première trace (déso Xav et Valou). Et à tous les autres qui complètent ce joli tableau : **Benji, Thibaut, Edouard, Maxime, Val le bricolo, Manou, Guillaume, Thomas L...** Vivement la suite !

A la gourou du touch-noodle laotien-bordelais, **ma zazou** et ce premier voyage à l'aventure de folie avec le reste des poules (ou vipères, ou renards je sais plus).

Et bien sûr à **Lucas**, la plus belle des rencontres. A ces 3 années et quelques de bonheur. Tu es mon meilleur compagnon de vie. Et je suis sûr que le meilleur reste encore à venir.

# TABLES DES MATIERES

<b>LISTE DES ABBREVIATIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION GENERALE</b> .....	<b>9</b>
A) GENERALITES SUR LES TIPMP .....	9
1) <i>Historique et définitions</i> .....	9
2) <i>Epidémiologie</i> .....	10
3) <i>Physiopathologie</i> .....	11
4) <i>Classification morphologique</i> .....	11
5) <i>Diagnostic positif</i> .....	13
A) Circonstances de diagnostic .....	13
B) Biologie.....	13
C) Examens morphologiques.....	13
6) <i>Histologie</i> .....	18
7) <i>Traitements</i> .....	20
8) <i>Surveillance</i> .....	21
B) L'ONCOGENESE PANCREATIQUE .....	23
1) <i>Les oncogènes</i> .....	23
A) L'oncogène KRAS.....	23
B) L'oncogène GNAS .....	25
2) <i>Les gènes suppresseurs de tumeur</i> .....	25
C) L'ADENOCARCINOME PANCREATIQUE .....	26
1) <i>Généralités</i> .....	26
2) <i>Histologie</i> .....	26
3) <i>Traitements</i> .....	27
D) PROBLEMATIQUE .....	28
<b>DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL DE RECHERCHE</b> .....	<b>29</b>
A) INTRODUCTION.....	29
B) MATERIELS ET METHODES .....	31
1) <i>Patients et critères d'inclusion</i> .....	31
2) <i>Critères d'exclusion</i> .....	32
3) <i>Examens paracliniques</i> .....	32
4) <i>Recueil de données et suivi</i> .....	33
5) <i>Définitions et références</i> .....	33
6) <i>Plan d'analyse</i> .....	34
7) <i>Analyse statistique</i> .....	35
C) RESULTATS.....	36
1) <i>Répartition des patients</i> .....	36
2) <i>Analyse en population générale</i> .....	37
A) Caractéristiques de la population générale.....	37
B) Analyse comparative du groupe des TIPMP bénignes et des TIPMP malignes .....	39
3) <i>Analyse du groupe des TIPMP bénignes</i> .....	41
A) Les caractéristiques démographiques à l'inclusion .....	41
B) Evènements de suivi dans le groupe TIPMP bénignes .....	43
C) Survie globale, spécifique et sans dégénérescence dans le groupe TIPMP bénignes .....	45
4) <i>Analyse du groupe des TIPMP malignes</i> .....	46
A) Les caractéristiques démographiques à l'inclusion .....	46
B) Evènements de suivi dans le groupe TIPMP malignes.....	48
C) Survie globale et spécifique dans le groupe TIPMP malignes .....	49
5) <i>Analyse de la population globale en fonction du statut KRAS</i> .....	51

A) Analyse qualitative et répartition de la mutation KRAS .....	51
B) Analyse de survie .....	53
6) <i>Principales conclusions</i> .....	54
D) DISCUSSION .....	55
E) CONCLUSION.....	59
<b>TROISIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>60</b>

## LISTE DES ABBREVIATIONS

<b>ACE</b> : Antigène carcino-embryonnaire	<b>KRAS</b> : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
<b>ADK</b> : Adénocarcinome	<b>Nb</b> : Nombre
<b>ADN</b> : Acide désoxyribonucléique	<b>OH</b> : Alcool
<b>AEG</b> : Altération de l'état général	<b>OMS</b> : Organisation mondiale de la santé
<b>ATCD</b> : Antécédents	<b>OR</b> : Odds ratio
<b>BACAP</b> : Base clinico-biologique sur l'adénocarcinome pancréatique	<b>MUC</b> : Gène des mucines
<b>BH</b> : Bilan hépatique	<b>P-B</b> : Pancréatico-biliaire
<b>BRCA2</b> : Breast cancer gene 2	<b>PALB2</b> : Partner and localizer of BRCA2
<b>Ca 19-9</b> : Antigène carbohydre 19-9	<b>PanINs</b> : Pancreatic Intraepithelial Neoplasia
<b>Ca 72-4</b> : Antigène carbohydre 72-4	<b>PAS</b> : Periodic Acid Schiff
<b>CDKN2A</b> : Cyclin Dependant Kinase inhibitor 2A	<b>PCC</b> : Pancréatite chronique
<b>CI</b> : Canal pancréatique principal	<b>PCR</b> : Polymérase chain reaction
<b>CII</b> : Canal pancréatique secondaire	<b>RCP</b> : Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>CPRE</b> : Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique	<b>RFLP</b> : Restriction fragment length polymorphism
<b>DT2</b> : Diabète de type 2	<b>RNF43</b> : Ring finger 43
<b>DM</b> : Données manquantes	<b>Sd</b> : Syndrome
<b>DPC</b> : Duodéno pancréatectomie céphalique	<b>SMAD4</b> : Mothers against decapentaplegic homolog 4
<b>EUS</b> : Endoscopic ultrasound	<b>SPG</b> : Spléno pancréatectomie gauche
<b>GAP</b> : GTPase-activating protein	<b>TDM</b> : Tomodensitométrie ou scanner
<b>GDT/GTP</b> : Guanosine diphosphate/ Guanosine triphosphate	<b>TIPMP</b> : Tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas
<b>GEF</b> : Facteur d'échange de nucléotide guanidique	<b>TNCD</b> : Thésaurus national de cancérologie digestive
<b>GNAS</b> : Guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating	<b>TP 53</b> : Tumor protein 53
<b>HR</b> : Hazard Ratio	<b>W</b> : Canal de Wirsung
<b>IMC</b> : Indice de masse corporelle	<b>WT</b> : Wild-type
<b>IRM/MRI</b> : Imagerie par résonance magnétique	

# PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION GENERALE

## A) Généralités sur les TIPMP

### 1) Historique et définitions

Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) ont été pour la première fois décrites en 1982 par Ohhashi. Il les définit comme une accumulation de mucus provoquant une dilatation des canaux pancréatiques associée à une excrétion de mucus par la papille (1).

En 1996, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose le terme « intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas » traduit en français par « Tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas » (2).

Les TIPMP appartiennent à la famille des lésions kystiques pancréatiques. Elles font plus précisément partie des lésions kystiques pancréatiques vraies qui se distinguent par la présence d'un épithélium. A l'opposé, on retrouve essentiellement les pseudo-kystes pancréatiques qui n'ont pas de paroi propre et apparaissent dans les suites d'une pancréatite aiguë (3,4).

Parmi les lésions kystiques pancréatiques vraies, on distingue :

- Les lésions mucineuses, les plus fréquentes et représentées par les TIPMP (60%) et les cystadénomes mucineux (40%)
- Les lésions non mucineuses avec essentiellement les cystadénomes séreux et les tumeurs pseudo-papillaires et solides.

Epithelial neoplastic	Epithelial non-neoplastic
Intraductal papillary mucinous neoplasm all types	Lymphoepithelial cyst
Mucinous cystic neoplasm	Mucinous non-neoplastic cyst
Serous cystic neoplasm	Enterogeneous cyst
	Retention cyst/dysontogenetic cyst
	Peri-ampullary duodenal wall cyst
Serous cystadenocarcinoma	Endometrial cyst
Cystic neuroendocrine tumour G1–2	Congenital cyst (in malformation syndromes)
Acinar cell cystadenoma	
Cystic acinar cell carcinoma	
Solid pseudopapillary neoplasm	
Accessory-splenic epidermoid cyst	
Cystic hamartoma	
Cystic teratoma (dermoid cyst)	
Cystic ductal adenocarcinoma	
Cystic pancreatoblastoma	
Cystic metastatic epithelial neoplasm	
Others	
Non-epithelial neoplastic	Non-epithelial non-neoplastic
Benign non-epithelial neoplasm (eg, lymphangioma)	Pancreatitis-associated pseudocyst
Malignant non-epithelial neoplasms (eg, sarcomas)	Parasitic cyst

Figure 1 : Classification des lésions kystiques pancréatiques

## 2) Epidémiologie

L'apport de l'imagerie en coupe depuis la fin du XX<sup>e</sup> siècle a considérablement amélioré la prise en charge des lésions kystiques pancréatiques et des TIPMP. En effet ces lésions sont le plus souvent asymptomatiques et étaient donc sous-diagnostiquées auparavant (5). On retrouvait moins de 100 cas décrits de TIPMP dans la littérature au milieu des années 90 (6).

On estime actuellement diagnostiquer de façon fortuite en tomodensitométrie (TDM) ou lors d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) une lésion kystique pancréatique chez environ 2 à 3% des patients toute indication confondue. Cette fréquence augmente avec l'âge, pouvant atteindre jusqu'à 8,7% chez les plus de 80 ans (7–10).

L'épidémiologie précise de ces lésions du fait du caractère souvent asymptomatique reste ainsi difficilement estimable.

Une récente méta-analyse de 2019 ayant inclut 17 études et 48860 patients estimait la prévalence des lésions kystiques pancréatiques à 8% et 4,3% pour les lésions kystiques mucineuses dont la plupart sont des TIPMP (11). Une étude italienne de 2013 rassemblant près de 5000 patients ayant eu une IRM abdominale retrouvait une prévalence des TIPMP de 4,7% (12). Enfin, une étude française de 2016 estimait la prévalence nationale à 6,6% sur des patients asymptomatiques ayant eu une IRM pour un bilan pré-transplantation hépatique (13).

L'âge moyen au diagnostic est situé entre 60-70 ans (11,14). Le sex-ratio homme/femme semble être aux alentours de 1 à 1,5 (11,15–17).

Les principaux facteurs de risques connus de développer une TIPMP sont :

- L'âge : On retrouve une augmentation de la prévalence et de l'incidence des lésions kystiques pancréatiques et des TIPMP après 60 ans et plus particulièrement après 70 ans (7,13,18,19),
- le diabète (20),
- un antécédent familial au premier degré d'adénocarcinome pancréatique de type canalaire (20),
- le tabagisme actif et l'obésité sembleraient plus augmenter le risque de dégénérescence des TIPMP que leur incidence (20–23).

### **3) Physiopathologie**

La dilatation kystique résulte d'une prolifération des cellules épithéliales bordant les canaux pancréatiques sous la forme d'un épithélium papillaire unistratifié mucisécrétant. L'accumulation du mucus entraîne obstruction et dilatation canalaire. Ces anomalies peuvent se retrouver soit au niveau du canal pancréatique principal (aussi appelé canal de Wirsung), soit des canaux secondaires ou des deux, formant alors une forme dite mixte. En amont il est souvent observé des lésions de pancréatite chronique obstructive.

La physiopathologie initiale reste peu claire, l'une des hypothèses évoquée par des études pré-cliniques est la perte de la ciliation pancréatique entraînant une fibrose, une inflammation locale et une désorganisation architecturale du système canalaire pancréatique amenant à la formation de kystes (24).

Ces lésions pancréatiques sont connues comme pré-cancéreuses avec un continuum allant d'une dysplasie de bas grade jusqu'à l'adénocarcinome invasif.

### **4) Classification morphologique**

Les TIPMP sont divisées en 3 grandes catégories suivant la classification de Kuroda (25). La distinction se fait en fonction de l'atteinte des canaux pancréatiques visualisée sur les différents examens morphologiques. On retrouve :

- Les TIPMP du canal principal qui correspondent à une dilatation complète ou segmentaire du canal pancréatique principal du fait de l'accumulation de mucus produit par l'épithélium papillaire. Une TIPMP du canal principal est suspectée devant une dilatation, sans obstacle, du canal pancréatique principal supérieure à 5 mm. Ces TIPMP ont le pronostic le plus péjoratif avec un risque de dégénérescence à 5 ans aux alentours de 63% (26–28).

- Les TIPMP des canaux secondaires qui correspondent à une dilatation kystique d'un canal pancréatique secondaire, conséquence de l'accumulation de mucus produit par l'épithélium papillaire. Une TIPMP d'un canal secondaire est suspectée devant une lésion kystique pancréatique communiquant avec le canal pancréatique principal. Elles sont le plus souvent situées au niveau de l'uncus pancréatique. Elles sont de meilleur pronostic bien que le risque de dégénérescence reste non négligeable entre 3,3 et 15% à 5 ans (16,27).
- Les TIPMP mixtes qui associent les deux types d'atteintes. Leur pronostic semble similaire à celui des TIPMP du canal principal (29).

Les TIPMP des canaux secondaires sont les plus fréquentes (environ 40 %), suivies des formes mixtes (25-40%). Les TIPMP du canal principal sont les plus rares (20-35%) (30,31).

L'atteinte se situe le plus souvent au niveau de la tête (environ 50% des cas) quel que soit le type de TIPMP (32).

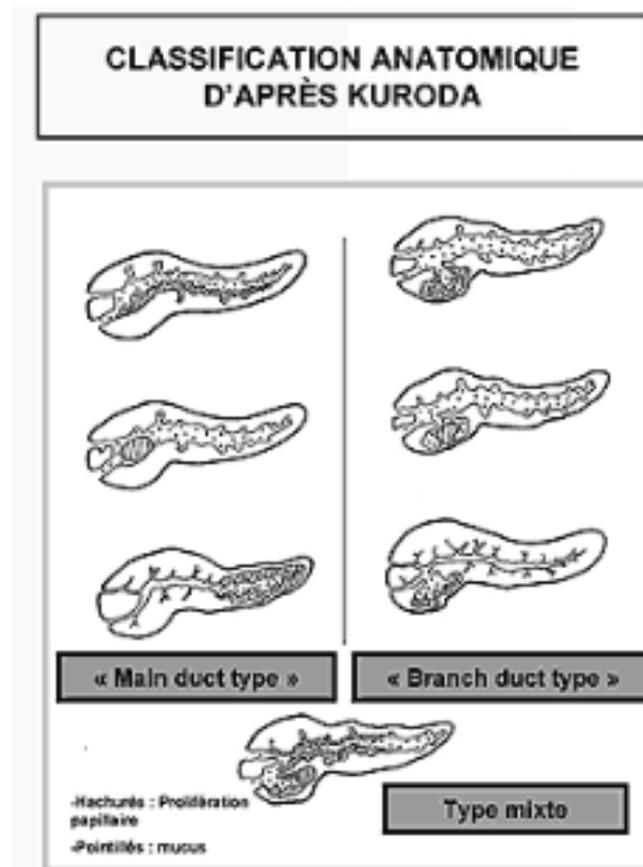


Figure 2 : Classification anatomique des TIPMP d'après Kuroda

## 5) Diagnostic positif

### A) *Circonstances de diagnostic*

Dans les années 2000, 50 à 65 % des TIPMP étaient découvertes sur des douleurs abdominales (31,33). Actuellement, avec la multiplication des examens d'imageries en coupe, la découverte fortuite est le principal mode de diagnostic.

Cependant, il faut noter que les patients porteurs d'une TIPMP du canal principal sont plus fréquemment symptomatiques que ceux ayant une TIPMP des canaux secondaires (14,34).

Les symptômes sont essentiellement en lien avec l'obstruction du canal pancréatique principal par du mucus et la compression des structures avoisinantes par la TIPMP.

Lorsque les symptômes sont présents il s'agit majoritairement de :

- Douleurs abdominales de type pancréatique et/ou des pancréatites aiguës souvent récidivantes. Les TIPMP font partie des causes à rechercher à distance d'une poussée de pancréatite aiguë sans cause évidente,
- de perte de poids et d'altération de l'état général,
- d'un ictère cholestatique par obstruction de la voie biliaire principale par la tumeur kystique,
- d'une insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine.

### B) *Biologie*

Aucun dosage biologique ne permet de porter le diagnostic de TIPMP.

Des anomalies seront présentes en cas de :

- D'insuffisance pancréatique souvent en lien avec une pancréatite chronique obstructive d'amont. On retrouve soit une élastase fécale abaissée en cas d'insuffisance exocrine ou l'apparition d'un diabète en cas d'insuffisance endocrine.
- De dégénérescence avec une cholestase ictérique signant la compression des organes de voisinage ou encore devant une augmentation du Ca 19-9 sans cholestase associée.

### C) *Examens morphologiques*

Le diagnostic repose sur trois types d'examens morphologiques apportant chacun des informations complémentaires.

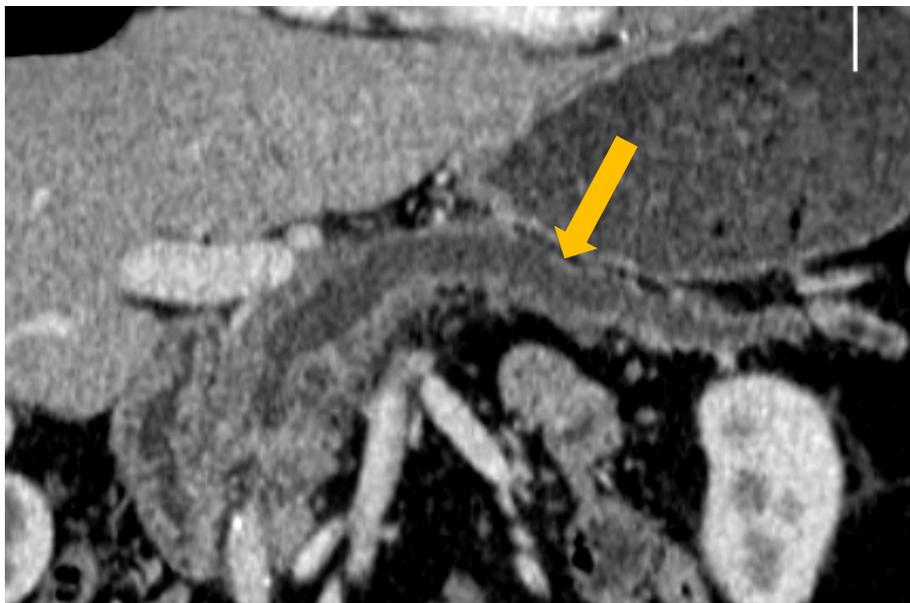
- La tomodensitométrie ou le scanner (TDM)

Le TDM est souvent le premier examen réalisé permettant de suspecter le diagnostic.

En effet, il est fréquemment effectué en première intention en cas de symptômes digestifs nécessitant une exploration abdominale (parfois après échographie).

Au TDM, les TIPMP apparaissent de densité liquidienne soit hypodense et de contenu homogène. On peut retrouver des signes évocateurs de dégénérescence tels que la présence d'une masse tissulaire ou encore de nodules muraux qui correspondent à des végétations tissulaires intra-kystiques ou intra-canalaires se réhaussant après produit de contraste.

Par ailleurs, le TDM est le meilleur examen pour le bilan d'extension en cas de TIPMP dégénérée. Il permet d'apprécier les rapports loco-régionaux de la tumeur (notamment sur le plan vasculaire) et l'extension à distance.



*Figure 3 : TIPMP diffuse du canal pancréatique principal*

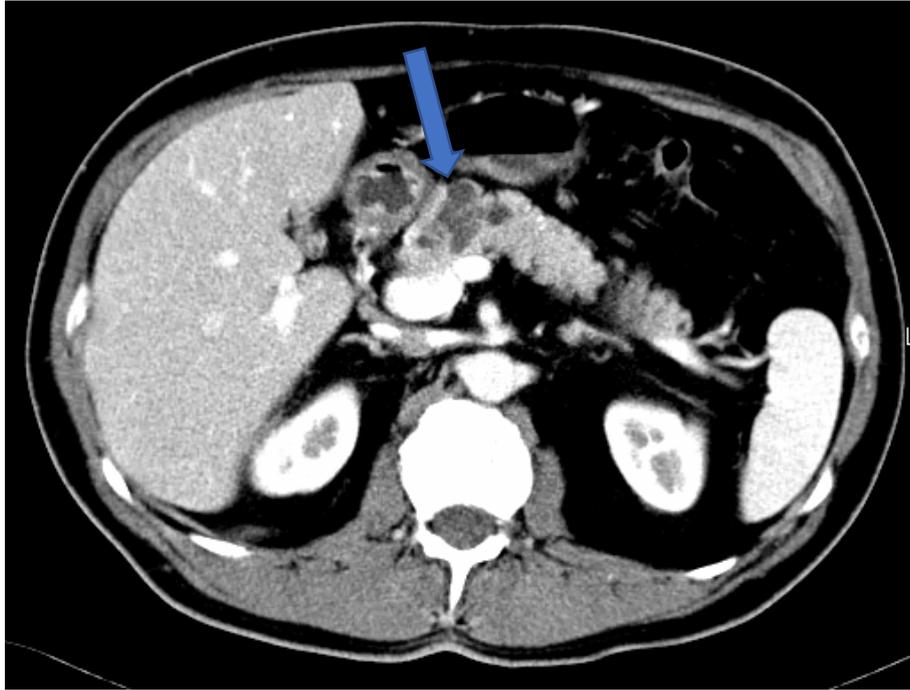


Figure 4 : Aspect typique de TIPMP des canaux secondaires

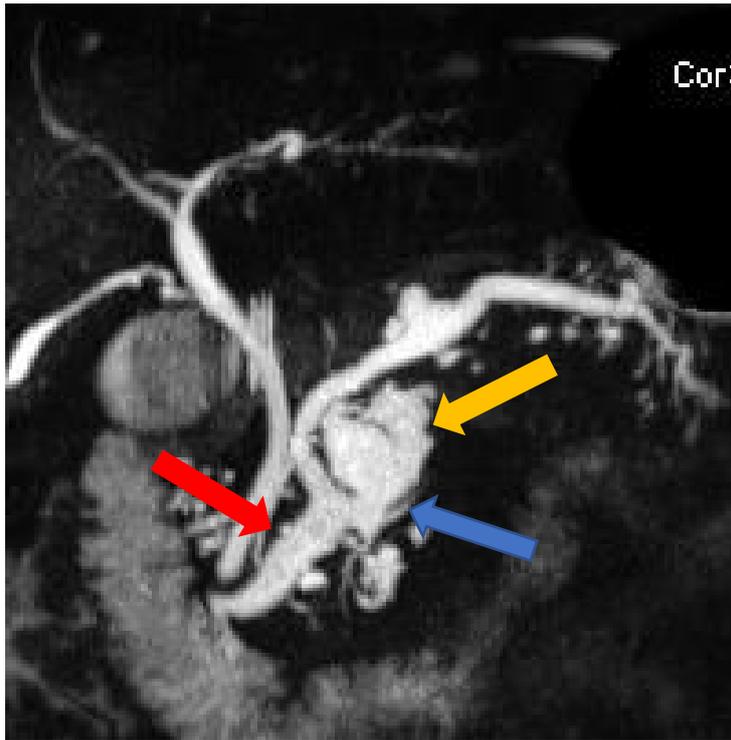
Le TDM est à préférer dans 3 situations :

- Pour le diagnostic de calcification parenchymateuse ou kystique,
- en cas de suspicion de TIPMP dégénérée et pour en apprécier l'extension loco-régionale,
- en cas de suspicion de récurrence de TIPMP dégénérée en post opératoire (29).
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

La Wirsungo-IRM reste le meilleur examen pour explorer les lésions kystiques pancréatiques et la dilatation canalaire. Elle est le plus souvent réalisée après des examens de première intention (échographie, TDM) lors de la découverte d'un kyste pancréatique. Les TIPMP apparaissent en hypersignal T2 du fait du contenu liquide.

A l'aide des reconstructions 3D il est possible d'affirmer le diagnostic de TIPMP des canaux secondaires par la mise en évidence de la communication du canal secondaire avec le canal pancréatique principal. De même, le diagnostic de TIPMP du canal principal peut être conforté en s'assurant de l'absence d'obstacle responsable de la dilation du canal de Wirsung.

La Wirsungo-IRM a l'avantage d'être non irradiante et donc adaptée pour le suivi.



*Figure 5 : IRM avec reconstruction 3D en séquence T2 d'une TIPMP mixte. La flèche rouge montre le canal pancréatique principal dilaté et la flèche orange un canal secondaire pancréatique dilaté. La flèche bleue montre la communication entre le canal secondaire dilaté et le canal principal.*

Les recommandations européennes de 2018 préconisent de privilégier l'IRM en première intention pour le bilan diagnostique d'une lésion kystique pancréatique (29).

- Echo-endoscopie ou endoscopic ultrasound (EUS)

L'écho-endoscopie permet d'effectuer par voie endoscopique une échographie du pancréas à travers les parois du tube digestif. Elle peut être sensibilisée par l'adjonction d'un produit de contraste. Une cytoponction à l'aiguille fine de la lésion kystique permet de plus une analyse cytologique, biochimique et biomoléculaire.

Elle aide au diagnostic positif en visualisant la communication de la lésion kystique avec le canal pancréatique principal ou grâce aux informations de la cytoponction. Elle peut également être utile pour identifier ou confirmer la présence de caractéristiques suspectes au sein de la TIPMP (29,35).

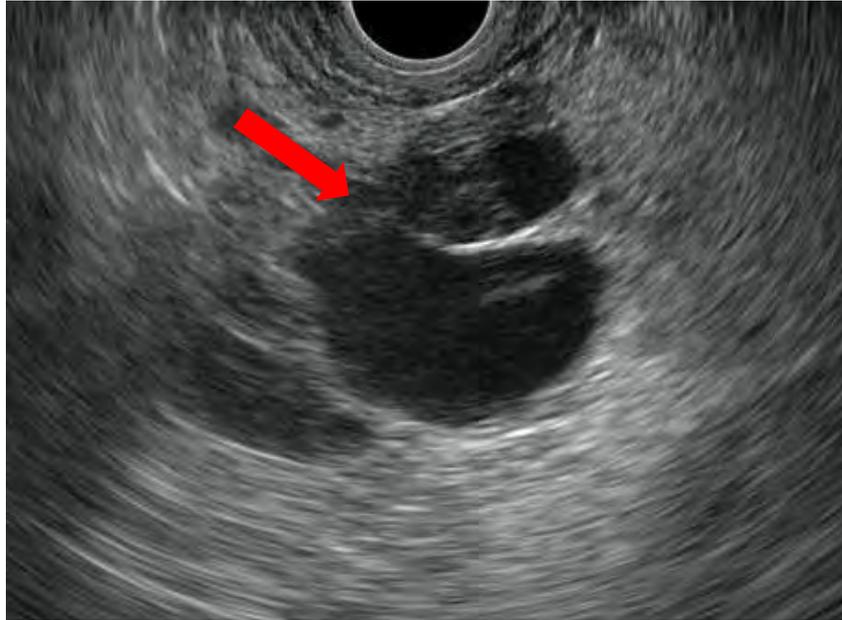


Figure 6 : TIPMP d'un canal secondaire avec communication avec le canal du Wirsung.

- L'écho-endoscopie de contraste :

Il est possible de sensibiliser l'écho-endoscopie par l'injection intraveineuse d'un produit de contraste composé de microbulles le rendant ultrasonographique (En Europe le Sonovue ©). Il permet une prise de contraste des éléments hypervascularisés. L'écho-endoscopie de contraste apparaît plus sensible pour la détection de nodules muraux par rapport à l'écho-endoscopie classique ou le TDM en particulier lorsqu'ils sont suspects de dégénérescence (29,36).

- La cytoponction à l'aiguille fine :

Comme précisé plus haut, une cytoponction ciblée peut être effectuée au moment de l'écho-endoscopie. Face à une lésion kystique pancréatique, elle permet d'aider au diagnostic de TIPMP et d'apprécier le degré de dysplasie. Les différentes analyses sont possibles :

- L'analyse du liquide intra-kystique précise le caractère mucineux selon le caractère visqueux macroscopique et à l'échelle microscopique la présence de mucus en coloration bleu alcian et PAS positif.
- L'analyse cytologique confirme le diagnostic positif de kyste mucineux en détectant des cellules épithéliales muco-sécrétantes et apprécie le degré de dysplasie.
- Le dosage des marqueurs tumoraux intra-kystiques (ACE, Ca 19-9, Ca 72-4). Ils participent à la distinction entre une lésion mucineuse et non mucineuse. Le plus étayé et validé reste le dosage de l'ACE intra-kystique. Un taux  $\geq 192$  ng/ml est en faveur d'une lésion mucineuse avec une sensibilité entre 52-78% et une spécificité entre 63-91% (29,37,38).
- Enfin, l'analyse biomoléculaire permet d'aider au diagnostic positif grâce à la recherche de mutation de l'oncogène KRAS et GNAS. En effet la présence de ces deux

mutations a une spécificité diagnostique de l'ordre de 98 à 100% et une sensibilité de 72 à 96% selon les études (29,39,40).

Le risque de complication de la cytoponction est faible, de l'ordre de 2,2 à 3,6 % et correspond principalement à des pancréatites aiguës le plus souvent non graves (41,42). Le risque de dissémination péritonéale est minime de l'ordre de 2% et bien plus faible que par voie percutanée grâce à l'utilisation d'aiguille de petite taille et la proximité de la lésion ponctionnée (43).

Du fait du caractère invasif, la cytoponction est recommandée pour augmenter les performances diagnostiques lorsque les examens réalisés (TDM, IRM, EUS) ne sont pas totalement concluants et que cela engendre un impact thérapeutique (29).

Lorsqu'elle est effectuée, il est recommandé de combiner les analyses pour augmenter la précision diagnostique (29,37–39,44,45).

## 6) Histologie

Les TIPMP sont divisées en 4 grands phénotypes histologiques. Les deux plus fréquents sont la forme gastrique et la forme intestinale. Plus rarement on peut retrouver des TIPMP de phénotype pancréatico-biliaire et exceptionnellement oncocytaire. Cette distinction ne peut être faite qu'à partir du tissu pancréatique qui permet d'effectuer des analyses histologiques et immunohistochimiques.

L'histologie permet d'établir les différences morphologiques et architecturales et l'immunohistochimie détermine le type de mucine exprimé.

Type histopathologique		MUC 1	MUC 2	MUC 5AC	MUC 6	CDX 2
TIPMP	intestinal	-	++	++	-	++
	pancréatobiliaire	++	-	++	+	-
	gastrique	-	-	++	-	-
	oncocytaire	+	-	+	++	-

Figure 7 : les différentes mucines présentes selon le phénotype de TIPMP.

La forme gastrique est le plus souvent développée au niveau des canaux secondaires. Elle présente un épithélium proche de celui de l'estomac avec des cellules à pôle muqueux fermé, la production d'un mucus épais et l'expression de mucines similaires. Elle est peu agressive et essentiellement porteuse de dysplasie de bas grade. La dégénérescence est très rare.

Les TIPMP de phénotype intestinal sont formées de cellules entérocytes-likes et caliciformes et ont une architecture similaire aux adénomes villositaires coliques. Elles sont le plus souvent agressives et porteuses de dysplasie de haut grade. En cas d'évolution en adénocarcinome, il est le plus souvent de type colloïde soit de meilleur pronostic que l'adénocarcinome canalaire classique.

La forme pancréatico-biliaire présente des cellules cuboïdes proches de celles pancréatiques et biliaires. Ces cellules ressemblent en immunohistochimie aux autres lésions précancéreuses canalaire pancréatiques, les PanINs (pancreatic intraepithelial neoplasia). Elle touche à la fois le canal principal comme les canaux secondaires et on y retrouve le plus souvent de la dysplasie de haut grade.

Les TIPMP de forme oncocytaire se distinguent par des cellules avec grand cytoplasme éosinophile et atypies marquées correspondant le plus souvent à de la dysplasie de haut grade. Lors de l'évolution en adénocarcinome, la différenciation oncocytaire est souvent persistante et cette tumeur semble également moins agressive et de meilleur pronostic que la forme canalaire (14,46–53).

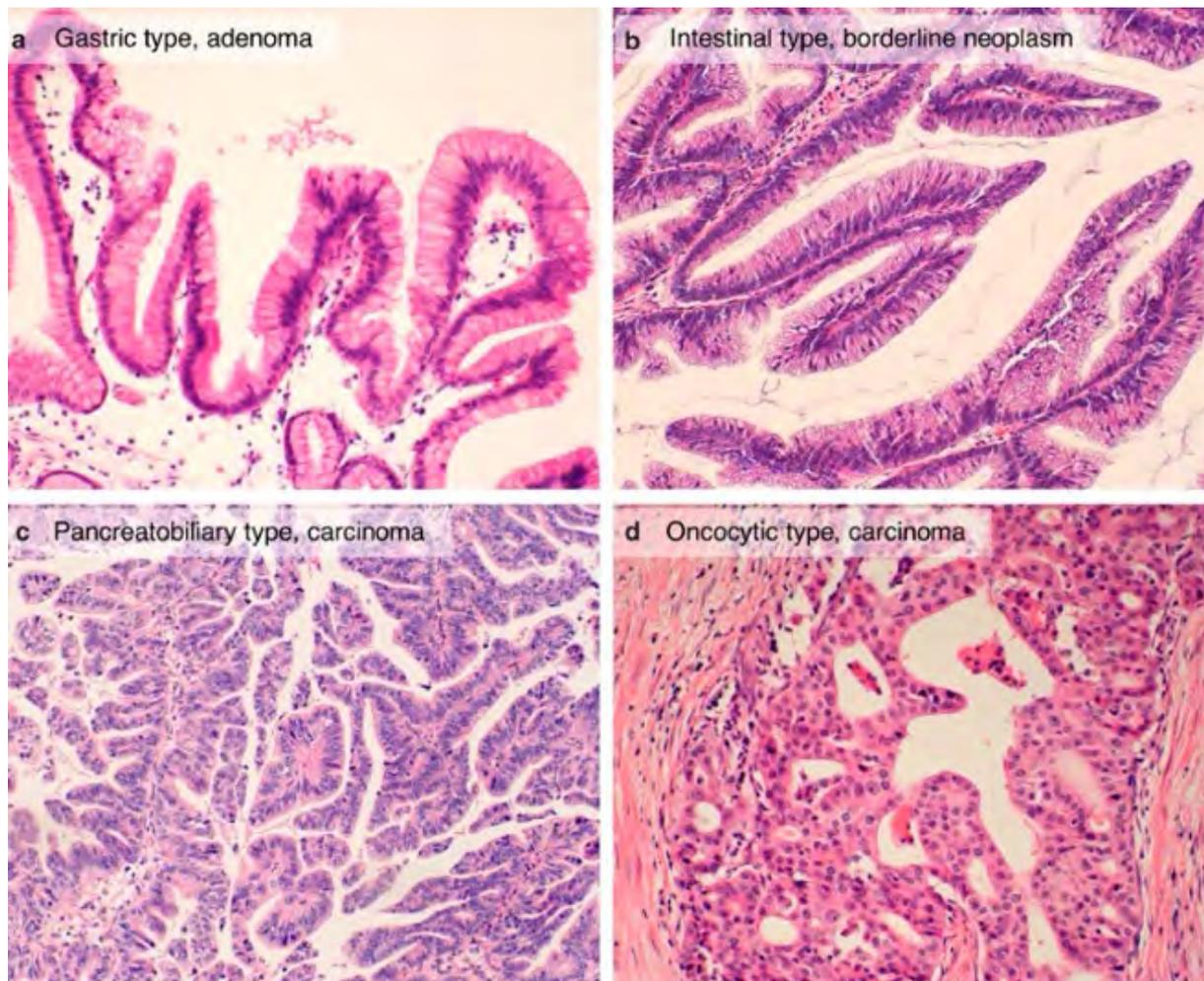


Figure 8 : Les différents phénotypes histologiques de TIPMP.

La séquence de transformation maligne se fait progressivement d'une dysplasie de bas grade à une dysplasie de haut grade (qui correspond à de l'adénocarcinome in situ) jusqu'à l'adénocarcinome invasif (52,54).

## 7) Traitements

L'exérèse chirurgicale est le seul traitement efficace mais au prix d'une chirurgie relativement lourde et morbide. En effet les rapports anatomiques du pancréas impliquent la résection d'organes adjacents et la réalisation de plusieurs anastomoses. L'opération la plus fréquente est la duodéno pancréatectomie céphalique puisque les lésions sont le plus souvent situées au niveau de la tête. On retrouve ensuite la spléno pancréatectomie caudale avec ou sans conservation de la rate, la pancréatectomie centrale et plus rarement la pancréatectomie totale en cas d'atteinte diffuse (55,56). Une chirurgie d'énucléation de la lésion kystique peut parfois être proposée en cas de TIPMP des canaux secondaires à faible risque de dégénérescence (57,58).

## 8) Surveillance

Devant le risque de transformation maligne, il est nécessaire de surveiller ces lésions régulièrement et de discuter d'une prise en charge chirurgicale en cas de suspicion de dégénérescence.

Pour ce faire, des recommandations internationales sont disponibles et guident la prise en charge thérapeutique et la surveillance. Elles définissent les « high risk stigmata » pouvant être traduit par critères à haut risque de dégénérescence. Ces critères, lorsqu'ils sont présents, imposent une prise en charge chirurgicale. Elles définissent également les « worrisome features » soit les critères « inquiétants » qui représentent des indications chirurgicales relatives et permettent d'adapter la surveillance (59).

Les critères à haut risque de dégénérescence sont :

- Un nodule mural > ou égal à 5mm,
- La présence d'un ictère cholestatique,
- Une dilatation du canal de Wirsung > ou égale à 10 mm.

Les critères inquiétants ou « worrisome features » sont :

- Une dilatation du canal de Wirsung entre 5 et 9mm,
- Un nodule mural < 5 mm,
- Un épaissement de la paroi kystique prenant le contraste,
- Une modification abrupte du canal pancréatique principal avec atrophie pancréatique d'amont,
- La taille de la TIPMP d'un canal secondaire > ou égale à 30mm,
- Une croissance de la lésion > ou égale à 5mm en 2 ans,
- Un Ca 19-9 anormal soit > 37 U/ml,
- L'existence d'une adénopathie supra-centimétrique,
- La présence de symptômes (diabète récent, pancréatite aiguë ...).

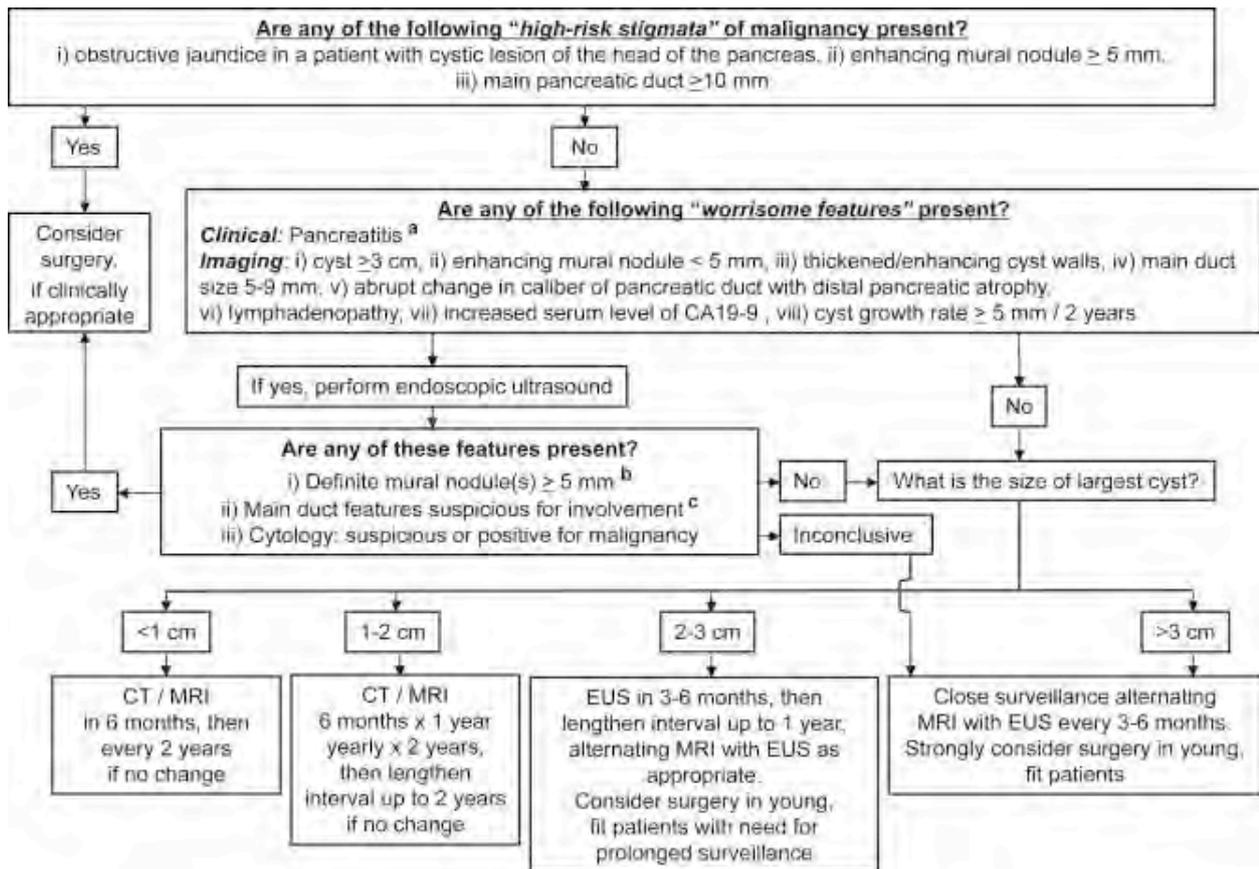


Figure 9 : Recommendations internationales de prise en charge des TIPMP (2017)

## B) L'oncogénèse pancréatique

L'oncogénèse pancréatique résulte entre autres de nombreuses altérations géniques touchant deux catégories de gènes : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur.

### 1) Les oncogènes

Les oncogènes sont des gènes qui contrôlent les étapes de croissance et de différenciation cellulaire. Lorsqu'ils sont altérés, ils sont en permanence activés et favorisent l'évolution vers la cellule cancéreuse.

#### A) *L'oncogène KRAS*

La mutation de l'oncogène *KRAS* est la plus connue, la plus fréquente et la mieux décrite des mutations vectrices de l'adénocarcinome pancréatique.

C'est une mutation précoce dans la cancérogénèse pancréatique. Elle est ainsi retrouvée en proportion importante dans les lésions pré-cancéreuses pancréatiques et notamment dans environ 50 à 80% des TIPMP tous stades confondus et jusqu'à 86 % en cas de TIPMP malignes (60–62).

L'oncogène *KRAS* fait partie de la famille ras (H pour Harvey, N pour neuroblastome, et K pour Kirsten) situé sur le bras court du chromosome 12 et code pour une protéine de 21 kDa. Cette protéine est impliquée dans la transduction de signaux prolifératifs via l'induction lorsque activée d'une cascade de signalisation médiée par une activité tyrosine kinase. Les protéines ras fonctionnent comme un « interrupteur GDP/GTP », la forme liée au GTP est active alors que la forme liée au GDP est dépourvue d'activité. Les facteurs d'échanges de nucléotides guanidiques (GEF) permettent l'échange de GDP en GTP alors que les GTPase-activating proteins (GAP) induisent l'activité GTPasique de p21 ras transformant le GTP en GDP. La forme mutée entraîne une activation permanente de la protéine p21 ras en maintenant la liaison avec le GTP. Il en résulte une activation permanente des signaux de prolifération cellulaire.

Dans le cadre de l'adénocarcinome pancréatique, la mutation de l'oncogène *KRAS* siège dans la majorité des cas au niveau de l'exon 2 et du codon 12. Des mutations, bien que beaucoup plus rares, ont également été décrites au niveau des codons 13, 11, 19, 59, 61 et 146. La forme sauvage du codon 12 est GGT (pour l'acide aminé glycine). Par ordre de fréquence, les formes mutées sont GAT (acide aspartique = pG12D), GTT (valine = pG12V) et enfin CGT (arginine = pG12R) (14,60,61,63–66).

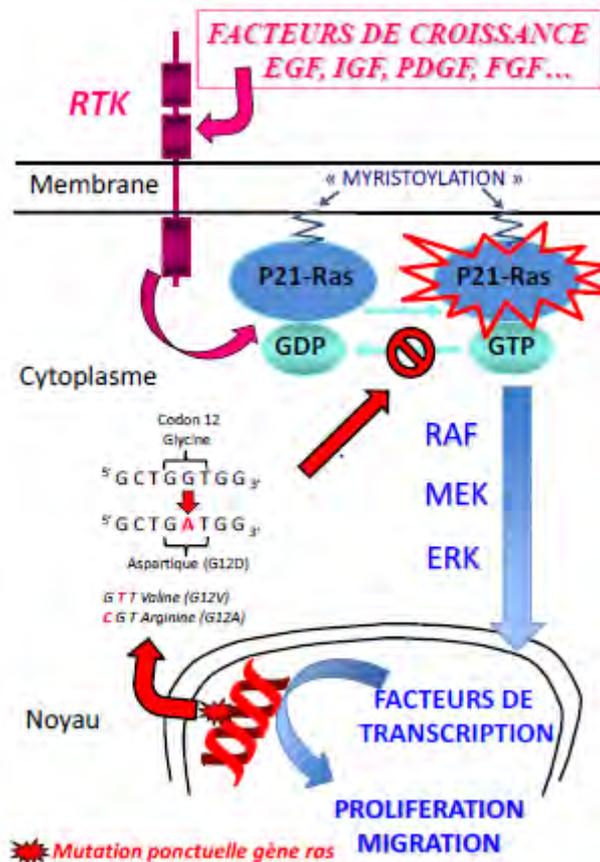


Figure 10 : Schéma de la mutation activatrice de la protéine p21-RAS conférant des propriétés oncogéniques.

La mutation *KRAS* semble être l'un des éléments initiateurs de la cancérogénèse pancréatique mais elle ne suffit pas à elle seule pour permettre l'évolution d'une TIPMP en adénocarcinome. En effet les modèles murins *KRAS* mutés seuls n'évoluent que rarement vers un adénocarcinome alors que la fréquence augmente lorsque d'autres altérations géniques sont associées (64,67–70).

La recherche de cette mutation s'effectuait jusque dans les années 2000 dans le suc pancréatique obtenu au cours d'une CPRE (71,72). Cette technique endoscopique n'est actuellement plus utilisée à visée diagnostique. Elle est remplacée par l'écho-endoscopie avec cytoponction qui est moins morbide (29,73).

De nombreuses techniques ont été mises au point pour identifier la mutation de l'oncogène *KRAS*. Elles sont basées sur les progrès d'extraction d'ADN et de l'amplification génique par PCR (polymerase chain reaction). Il existe plus de 60 techniques différentes (74).

La méthode la plus ancienne est l'analyse par PCR et RFLP (restriction fragment length polymorphism). Elle fait intervenir deux PCR successives et une enzyme reconnaissant et clivant la forme non mutée. La présence de la mutation est confirmée lorsque l'on détecte un fragment d'ADN non clivé (75,76). Elle est actuellement abandonnée au profit de technique plus sensible. On retrouve par exemple la PCR quantitative en temps réel. La détection se fait

grâce à des sondes reconnaissant les mutations d'intérêt et qui émettent une fluorescence spécifique après amplification par PCR. Actuellement la méthode la plus sensible est la PCR digitale. Les fragments d'ADN extraits sont chacun compartimentés à l'aide d'une dilution limite afin qu'un compartiment ne contienne qu'un fragment d'ADN. Une réaction de PCR a lieu au sein de chaque compartiment et émet une fluorescence spécifique selon la présence ou non des mutations. Elle permet ainsi la mise en évidence des mutations *KRAS* même sur des échantillons avec une faible proportion d'allèle muté (64).

## B) L'oncogène *GNAS*

Le gène *GNAS* est situé sur le chromosome 20. Les mutations sont le plus souvent retrouvées sur le codon 201 et sont de deux types, la R201C et la R201H. C'est une mutation activatrice qui favorise la prolifération cellulaire grâce au couplage permanent avec le GTP, tout comme la mutation de l'oncogène *KRAS*. Cette mutation est fréquemment rencontrée en cas de TIPMP et semble également précoce. Elle est présente dans environ 40-70% des TIPMP et le plus souvent dans le phénotype intestinal (61,63,77).

## 2) Les gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseurs de tumeur empêchent l'émergence de clones anormaux en régulant l'apoptose, l'invasion ou les mécanismes de réparation de l'ADN. Lorsqu'ils sont mutés, leur perte de fonction laisse la voie libre à l'accumulation de dommages cellulaires amenant progressivement à des cellules néoplasiques.

Les principaux impliqués au cours de la carcinogénèse pancréatique sont au nombre de 4 : *CDKN2A*, *SMAD4/DPC4*, *TP53* et *RNF43*.

Hormis la mutation du gène *CDKN2A*, les autres mutations des gènes suppresseurs de tumeur apparaissent plutôt tardivement dans la cancérogénèse pancréatique (14,61,63).

## C) L'adénocarcinome pancréatique

### 1) Généralités

L'adénocarcinome du pancréas représente 90% des cancers du pancréas. Son incidence a considérablement augmenté ces 30 dernières années, sans facteur étiologique franc identifié. Malgré l'amélioration des thérapeutiques actuelles il reste le cancer digestif avec le pronostic le plus défavorable et une survie à 5 ans tous stades confondus inférieure à 10% (78–84).

Ce pronostic sombre s'explique par un diagnostic souvent fait à un stade avancé du fait d'une présentation clinique longtemps paucisymptomatique.

Les principaux facteurs de risques connus sont :

- Le tabagisme actif ou passif, le surpoids et l'obésité, le diabète,
- Les TIPMP, la pancréatite chronique calcifiante,
- Un antécédent familial d'adénocarcinome pancréatique,
- Des prédispositions génétiques telles que :
  - o La mutation du gène BRCA (BRCA 2 le plus souvent) ou du gène PALB2 tous deux connus comme facteur de risque du cancer du sein.
  - o La mutation du gène CDKN2A qui est impliquée dans l'oncogénèse des formes familiales de mélanomes.
  - o La maladie de Peutz-Jeghers, le syndrome de Lynch et la maladie de Von Hippel-Lindau (85).

Dans l'adénocarcinome pancréatique, la mutation de l'oncogène *KRAS* est retrouvée dans 75 à 95% des cas et c'est un facteur pronostique indépendant démontré (86–90).

### 2) Histologie

L'adénocarcinome canalaire représente la forme histologique classique (environ 90% des cas).

Parmi les variantes histologiques plus rares, on retrouve l'adénocarcinome colloïde qui est, dans plus de la moitié des cas, développé sur TIPMP et le plus souvent dans sa variante intestinale. Cette forme est plus indolente et de bien meilleur pronostic avec une survie à 5 ans estimée entre 40-60% selon les études (91–94).

Enfin l'adénocarcinome sur TIPMP de type oncocytaire est rare mais pourrait également être de meilleur pronostic que la forme canalaire classique avec une survie à 5 ans supérieure à 80% chez les patients opérés (49,95).

Plusieurs études suggèrent qu'un adénocarcinome développé sur TIPMP est de meilleur pronostic qu'un adénocarcinome classique (49,93,94,96–98). Les deux principales explications

avancées sont le diagnostic plus précoce chez des patients mieux surveillés et la présence plus fréquente de formes histologiques indolentes.

### **3) Traitements**

Le seul traitement curatif reste l'exérèse chirurgicale. Elle n'est possible que dans 15 à 20% des cas, en cas de tumeur localisée. En cas de tumeur localisée avec envahissement vasculaire empêchant une résection chirurgicale d'emblée, la tumeur est classée comme borderline. Une chimiothérapie première est le plus souvent proposée, suivie plus ou moins d'une radio-chimiothérapie pour augmenter les chances de résection (81,82,99,100).

Un traitement adjuvant par protocole de type FOLFIRINOX modifié est proposé systématiquement après l'exérèse chirurgicale. Il permet actuellement des taux de guérison de 40% parmi les patients opérés (79).

En cas d'envahissement vasculaire sans possibilité de résection chirurgicale, la tumeur est considérée comme loco-régionalement avancée. La prise en charge thérapeutique repose alors, tout comme le stade métastatique, sur des chimiothérapies palliatives le plus souvent par des protocoles de type FOLFIRINOX ou GEMZAR (101).

## D) Problématique

Depuis 1982, les connaissances et la compréhension de l'histoire naturelle des TIPMP ont considérablement évolué et nous permettent de mieux les prendre en charge. Ces avancées sont nécessaires pour cette pathologie fréquente posant un réel problème de santé publique. On retrouve en effet une prévalence des TIPMP entre 4 et 6% selon les études et probablement sous-estimée du fait du caractère souvent asymptomatique. Pourtant ces lésions ont un risque de dégénérescence non négligeable en adénocarcinome pancréatique. En cas d'atteinte du canal pancréatique principal, ce risque peut atteindre jusqu'à 63 % à 5 ans. L'enjeu est donc d'éviter l'évolution vers un adénocarcinome non opérable au pronostic effroyable en réalisant un diagnostic précoce. Il a pour cela été établi des critères de surveillance et des organigrammes décisionnels aidant à la prise en charge et guidant les indications chirurgicales (29,32,59). Cependant bien qu'en amélioration continue, ces recommandations restent imparfaites (102). En effet, il existe encore trop de patients opérés à tort pour des TIPMP finalement bénignes et inversement, des TIPMP malignes non opérées à temps.

Comme on l'a vu, il est possible d'effectuer différentes analyses (biochimiques, histologiques et immunohistochimiques, cytologiques, biologie cellulaire et moléculaire) à partir du matériel de cytoponction pancréatique. Ces analyses peuvent aider au diagnostic d'une TIPMP mais n'apportent pas d'éléments pronostiques. Pourtant, la biologie moléculaire pourrait être une voie prometteuse pour affiner la prise en charge thérapeutique. La mutation de l'oncogène *KRAS* est un évènement fréquent dans la population des TIPMP, elle est retrouvée dans plus de la moitié des TIPMP tous stades confondus. La meilleure compréhension de l'oncogénèse pancréatique nous a montré son rôle central et initiateur. A l'heure actuelle le rôle diagnostique de la mutation *KRAS* est bien reconnu. Les recommandations des sociétés savantes préconisent son dosage devant la découverte d'une lésion kystique pancréatique (29,59). De plus, il a été démontré que dans un contexte de TIPMP avec suspicion de malignité, la présence de la mutation *KRAS* augmentait les performances diagnostiques de dégénérescence comparée à la cytologie seule (103). Pourtant, son rôle en tant que facteur pronostique reste peu clair avec des études souvent discordantes, au stade de TIPMP comme au stade d'adénocarcinome (14,61,62,65,104–110). On ne connaît pas, dans l'état actuel des connaissances, le lien entre cette mutation et le profil évolutif des TIPMP bénignes et des TIPMP malignes.

Le but de notre travail est ainsi d'étudier dans une population de TIPMP, l'impact pronostique de la mutation de l'oncogène *KRAS*.

## DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL DE RECHERCHE

### A) Introduction

Les tumeurs intra-canales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) sont des lésions kystiques pancréatiques caractérisées par une prolifération papillaire avec muco-sécrétion de l'épithélium canalaire pancréatique. Elles peuvent atteindre le canal pancréatique principal et/ou les canaux secondaires. Ces lésions nécessitent une surveillance régulière car elles sont à risque de dégénérescence avec une séquence allant de la dysplasie de bas grade jusqu'à l'adénocarcinome pancréatique. Ce risque est de 63 % à 5 ans en cas d'atteinte du canal pancréatique principal et jusqu'à 15% en cas d'atteinte des canaux secondaires. La prise en charge thérapeutique repose sur l'exérèse chirurgicale (14,16,26–28).

Les TIPMP représentent un réel problème de santé publique. En effet ces lésions précancéreuses sont fréquentes dans la population générale et sous estimées car souvent asymptomatiques. L'évolution en adénocarcinome pancréatique a un impact pronostique majeur puisque c'est le cancer digestif le plus mortel avec une survie à 5 ans tous stades confondus inférieure à 10% (78,84). L'enjeu thérapeutique est double, d'une part savoir repérer et opérer une TIPMP à haut risque de dégénérescence afin d'éviter la transformation maligne. D'autre part ne pas opérer par excès des TIPMP à bas risque de dégénérescence du fait de la morbi-mortalité chirurgicale non négligeable. Des recommandations internationales sont disponibles pour guider la surveillance et les indications chirurgicales en fonction des caractéristiques cliniques, morphologiques et biologiques (29,32,59).

La mutation de l'oncogène *KRAS* est un élément central et initiateur dans l'oncogénèse pancréatique. Elle est retrouvée dans plus de 50 % des TIPMP et jusqu'à 84 % en cas de TIPMP malignes. Malgré un rôle établi dans le processus de transformation maligne de la TIPMP, aucun surrisque de dégénérescence n'a pu être démontré pour les TIPMP porteuses de la mutation *KRAS* par rapport à celles non mutées. Au stade d'adénocarcinome développé sur TIPMP, il n'a pas non plus été démontré d'impact pronostique du statut *KRAS* muté (14,61,62,65,104–110). Actuellement la recherche de la mutation de l'oncogène *KRAS* n'est validée que pour aider au diagnostic de TIPMP (29,59).

Au sein de notre équipe, plusieurs travaux ont porté ces dernières années sur le lien entre les TIPMP et cette mutation. Il a notamment été démontré que l'oncogène *KRAS* aidait au diagnostic de dégénérescence. En effet, dans l'étude de Bournet et al de 2016, en cas de TIPMP avec suspicion de dégénérescence, la présence de la mutation *KRAS* augmentait les performances diagnostiques de malignité comparée à la cytologie seule (103). Notre attitude est ainsi de porter plus facilement le diagnostic de dégénérescence en cas de forte suspicion clinique, d'une cytologie non concluante et d'un statut *KRAS* muté.

Cependant plusieurs questions restent encore non résolues :

Dans le cadre des TIPMP non dégénérées, le lien entre l'oncogène *KRAS* et le risque de transformation maligne n'est pas connu. Aucune recommandation particulière, thérapeutique ou de surveillance n'existe à l'heure actuelle en cas de TIPMP avec présence de cette mutation.

A l'inverse de l'adénocarcinome pancréatique, en cas de TIPMP maligne, on ne connaît pas non plus le lien entre le statut *KRAS* et la survie.

Le but de notre travail est ainsi d'étudier dans une population de TIPMP l'impact pronostique de la mutation de l'oncogène *KRAS*.

## B) Matériels et Méthodes

### 1) Patients et critères d'inclusion

Cette étude pilote a été réalisée à partir d'une cohorte prospective de patients porteurs de TIPMP issues du CHU de Toulouse entre janvier 1997 et avril 2019. La cohorte a été constituée à partir de plusieurs bases de données:

- La base issue des écho-endoscopies avec cytoponction pour bilan de kyste pancréatique effectuées au CHU de Toulouse,
- La base anatomopathologique de TIPMP issue des cytoponctions d'écho-endoscopies et des pièces opératoires du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Toulouse,
- La base clinico-biologique sur l'adénocarcinome pancréatique (BACAP) du CHU de Toulouse rassemblant les patients porteurs d'un cancer du pancréas.

Le critère d'inclusion était la recherche de la mutation de l'oncogène *KRAS* sur le matériel de cytoponction faite par écho-endoscopie (EUS) chez des patients porteurs d'une TIPMP nécessitant une analyse cytopathologique de leur lésion kystique. Les patients étaient inclus à partir de la date de l'écho-endoscopie. En fonction de l'analyse anatomopathologique et de l'anamnèse, ils étaient répartis au moment de l'inclusion dans le groupe des TIPMP bénignes ou des TIPMP malignes.

Le diagnostic de TIPMP était établi sur des critères morphologiques et/ou histologiques.

Au niveau morphologique, le diagnostic se basait sur une IRM (et si non disponible un TDM) associée à l'EUS. En cas de TIPMP maligne, le TDM était préféré à l'IRM. Les examens d'imageries ont été effectués dans les douze mois précédents l'inclusion au maximum en cas de TIPMP bénigne et dans les 3 mois avant l'inclusion en cas de TIPMP maligne.

Les critères morphologiques diagnostiques de TIPMP étaient :

- Pour les TIPMP du canal principal, la présence d'une dilatation kystique du canal pancréatique principal > 5 mm, sans obstacle,
- Pour les TIPMP des canaux secondaires, la présence de lésions kystiques uni- ou multiloculaires présentant une communication avec le canal pancréatique principal, sans dilatation de celui-ci au diagnostic (calibre < 5 mm).
- Pour les TIPMP mixtes, l'association des deux définitions précédentes.

Le diagnostic histologique était porté sur la cytoponction à l'aiguille fine réalisée lors de l'écho-endoscopie et/ou confirmée par l'analyse de la pièce opératoire en cas de chirurgie. Si disponible, le phénotype histologique était collecté.

Le diagnostic de TIPMP maligne était suspecté devant une TIPMP avec présentation clinique (altération de l'état général, ictère) et morphologique au TDM et à l'EUS (masse solide au sein

de la TIPMP, invasion loco-régionale ou à distance) suspecte de dégénérescence. La confirmation était faite sur l'analyse de la cytoponction et/ou de la pièce opératoire en cas de chirurgie. En cas de tumeur non opérable et avec cytoponction non contributive, le diagnostic était posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et morphologiques et conforté par le statut *KRAS* muté si présent.

Les TIPMP avec dysplasie de haut grade à l'histologie étaient considérées comme dégénérées et incluses dans le groupe des TIPMP malignes en accord avec les recommandations actuelles. Pour les TIPMP malignes, l'ensemble des conclusions diagnostiques et décisions thérapeutiques a été validé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'oncologie digestive du CHU de Toulouse.

## **2) Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- L'absence de caractéristiques morphologiques et/ou histologiques en faveur d'une TIPMP,
- L'absence de réalisation d'une écho-endoscopie avec cytoponction,
- L'absence de détermination du statut mutationnel de l'oncogène *KRAS*,
- Le diagnostic effectué dans un autre centre que le CHU de Toulouse.

## **3) Examens paracliniques**

Les examens d'imageries (TDM et IRM) ont été réalisés au sein du CHU de Toulouse et des centres hospitaliers de la région Midi-Pyrénées. L'ensemble des examens a été relu par les radiologues expérimentés du CHU de Toulouse.

Les écho-endoscopies avec cytoponction à l'aiguille fine ont été réalisées par deux opérateurs confirmés (L.B., K.B.) utilisant des écho-endoscopes Olympus (Olympus GF-UC140T et GF-UC180T écho-endoscope–Hamburg, Germany) et des aiguilles à biopsies Wilson Cook.

La recherche de la mutation de l'oncogène *KRAS* a été effectuée à partir du matériel de cytoponction à l'aiguille fine obtenu par écho-endoscopie. La technique utilisée était avant 2010, la RFLP avec séquençage et après 2010 la PCR quantitative en temps réel grâce à l'utilisation de sonde de Taqman. La recherche portait sur l'exon 2 et les codons 12 et 13. L'ensemble des résultats anatomopathologiques et de biologie moléculaire a été validé par un anatomopathologiste expert (J. S.).

#### 4) Recueil de données et suivi

L'ensemble des données a été collecté à partir des dossiers médicaux, incluant l'âge, le sexe, la date et les circonstances cliniques diagnostiques de TIPMP bénignes et de TIPMP malignes, les données clinico-biologiques, le type d'examen d'imagerie diagnostique, l'indication de l'écho-endoscopie, les données morphologiques, les critères d'indication chirurgicales formelles, les critères d'indication chirurgicales relatives, les analyses histologiques (pièces opératoires ou cytoponctions), le taux des marqueurs tumoraux intra-kystiques, l'analyse du statut de l'oncogène *KRAS* sur le matériel de cytoponction à l'aiguille fine, la date et cause du décès. En cas de TIPMP malignes, le stade au diagnostic (localisé, borderline, métastatique) et le type de traitement proposé après RCP ont également été collectés.

Après inclusion, la surveillance était réalisée selon les recommandations internationales (2006, 2012, 2017) et européennes (2018) en vigueur au moment de l'écho-endoscopie initiale.

Le suivi a été réalisé jusqu'en avril 2020.

#### 5) Définitions et références

Le diagnostic de TIPMP ainsi que du degré de dysplasie étaient définis selon les critères de la classification OMS des tumeurs digestives de 2010 révisée en 2015.

Les critères à haut risque de dégénérescence étaient définis selon les recommandations internationales de 2017 par :

- Un nodule mural > ou égal à 5mm,
- La présence d'un ictère cholestatique,
- Une dilatation du canal de Wirsung > ou égale à 10 mm.

Les critères « inquiétants » ou « worrisomes features » étaient représentés selon les mêmes recommandations par:

- Une dilatation du canal de Wirsung entre 5 et 9mm,
- Un nodule mural < 5 mm,
- Un épaissement de la paroi kystique prenant le contraste,
- Une modification abrupte du canal pancréatique principal avec atrophie pancréatique d'amont,
- La taille de la TIPMP d'un canal secondaire > ou égale à 30mm,
- Une croissance de la lésion > 5mm en 2 ans,
- Un Ca 19-9 anormal soit > 37 U/ml,
- L'existence d'une adénopathie supra-centimétrique,
- La présence de symptômes (diabète récent, pancréatite aigüe ...).

En cas de TIPMP maligne, les critères de résection chirurgicale (tumeur localisée, borderline ou loco-régionalement avancée) étaient définis selon les recommandations habituelles disponibles sur le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD).

En cas de TIPMP maligne opérée, la classification TNM suivait la huitième version proposée en 2017.

Était considéré comme évènement au cours du suivi, une chirurgie, le diagnostic d'une dégénérescence ou d'une récurrence d'adénocarcinome après chirurgie ainsi que le décès.

La survie globale était définie comme le temps entre l'inclusion et le décès (peu importe la cause) ou, le cas échéant, la fin du suivi soit avril 2020.

La survie spécifique était définie comme le temps entre l'inclusion et le décès attribuable à la TIPMP ou, le cas échéant, la fin du suivi soit avril 2020.

La survie sans dégénérescence correspondait au temps entre l'inclusion et le diagnostic d'une TIPMP avec cancer invasif ou, le cas échéant, la fin du suivi soit avril 2020.

La mortalité globale correspondait à la mortalité toutes causes confondues. La mortalité spécifique désignait les décès attribuables à la TIPMP.

## **6) Plan d'analyse**

Premièrement, nous avons mené une analyse descriptive et comparative de la population globale de l'étude.

Ensuite nous avons comparé les patients de chaque groupe selon la présence ou non de la mutation de l'oncogène *KRAS* :

Dans un premier temps, nous avons analysé le groupe des TIPMP bénignes en les comparant en fonction de la présence de la mutation de l'oncogène *KRAS*. Les critères de comparaison étaient :

- Les caractéristiques démographiques à l'inclusion,
- les « worrisome features » et les critères à haut risque de dégénérescence à l'inclusion,
- la prise en charge chirurgicale,
- les caractéristiques histologiques et le degré de dysplasie,
- la présence d'une dégénérescence,
- la survie sans dégénérescence, la survie globale et spécifique.

Dans un second temps, nous avons comparé les patients porteurs d'une TIPMP maligne en fonction du statut *KRAS* muté ou sauvage. Les critères de comparaison étaient :

- Les caractéristiques démographiques à l'inclusion,
- le stade du cancer au diagnostic (localisé, borderline, loco-régionalement avancé ou métastatique),
- les caractéristiques histologiques,
- la prise en charge thérapeutique,
- le stade TNM en cas de chirurgie,
- la survie globale et spécifique.

Enfin nous nous sommes intéressés à la mutation de l'oncogène *KRAS* dans la population globale de notre étude. Nous avons débuté par une analyse qualitative de sa répartition. Ensuite nous avons étudié son impact pronostique sur la survie globale.

## **7) Analyse statistique**

Les variables ont été comparées à l'aide du test de Student T ou du test de Fischer exact, adapté au type de données. Les analyses de survie ont été effectuées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et comparées grâce au test du log-rank. Les résultats concernant les variables qualitatives ont été rendus sous forme de fréquence, les variables quantitatives sous forme de moyenne et/ou médiane. Les résultats des comparaisons ont été rendus sous forme d'Odds Ratio ou d'Hazard Ratio avec intervalle de confiance à 95% et p. Une valeur de  $p \leq 0,05$  était considérée comme significative.

## C) Résultats

### 1) Répartition des patients

Initialement 965 patients ont pu être extraits des 3 bases de données citées précédemment. Sur ces 965 patients, 360 ont finalement été exclus du fait de l'absence de diagnostic de TIPMP (autre kyste pancréatique à l'écho-endoscopie, lésion finalement tissulaire...). 518 patients ont également été exclus car on ne connaissait pas leur statut mutationnel vis-à-vis de l'oncogène *KRAS* (diagnostic de TIPMP directement fait sur pièce opératoire, pas d'analyse sur le matériel de cytoponction obtenu par écho-endoscopie ...).

Au total, nous avons inclus 87 patients porteurs d'une TIPMP avec recherche de mutation de l'oncogène *KRAS*. En fonction de l'analyse anatomopathologique nous avons constitué deux groupes. D'un côté le groupe des TIPMP bénignes, constitué de 41 patients. De l'autre, le groupe des TIPMP malignes rassemblant 46 patients. Nous avons ensuite séparé chaque groupe en deux sous-groupes en fonction du statut *KRAS*.

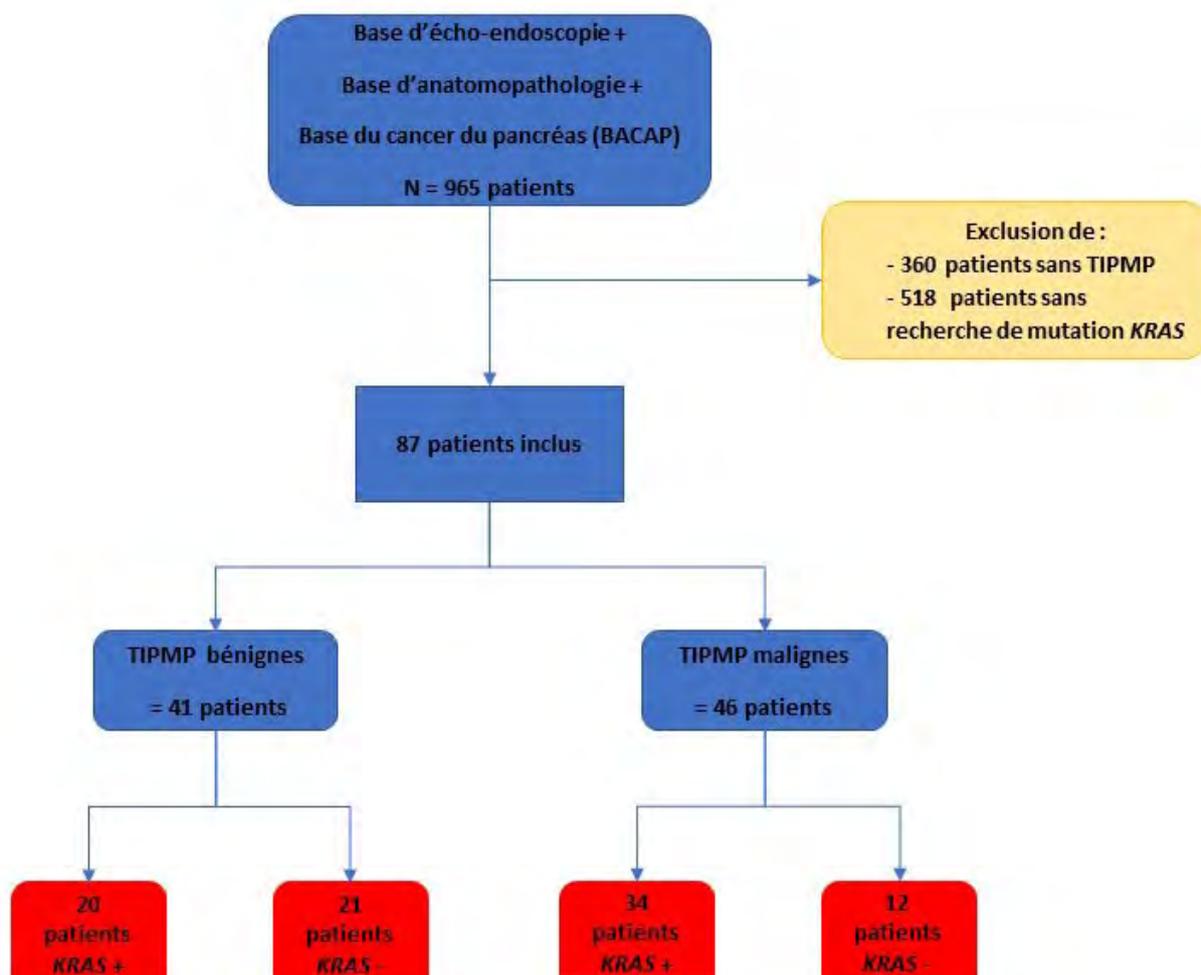


Figure 11 : Diagramme de flux

## 2) Analyse en population générale

### A) *Caractéristiques de la population générale*

Les caractéristiques de la population générale sont résumées dans le tableau 1. Parmi les 87 patients inclus, on retrouvait une prédominance masculine avec 47 hommes (54%) contre 40 femmes (46%). L'âge moyen était de 66,3 ans à l'inclusion. Une consommation d'alcool excessive telle que définie par les critères OMS était retrouvée chez 9 patients (10,3%). Un tabagisme actif était rapporté chez 35 patients (40,2%). 29 patients (33,3%) présentaient un IMC supérieur ou égal à 25 en faveur d'un surpoids ou d'une obésité. 22 patients (25,3%) avaient déjà eu un antécédent de cancer, les plus fréquents étant les cancers de prostate, du sein et hématologiques. Tous les cancers extra-pancréatiques étaient considérés comme en rémission ou guéris à l'inclusion.

Le suivi moyen était de 51,2 mois (écart type = 51 mois). Le plus faible suivi était de 2 semaines et le plus long de 248 mois.

Au terme du suivi on retrouvait 16 TIPMP sans dysplasie (18,4%), 19 en dysplasie de bas grade (21,8%), 5 en dysplasie de haut grade ou carcinome in situ (5,7%) et 47 TIPMP avec carcinome invasif (54%).

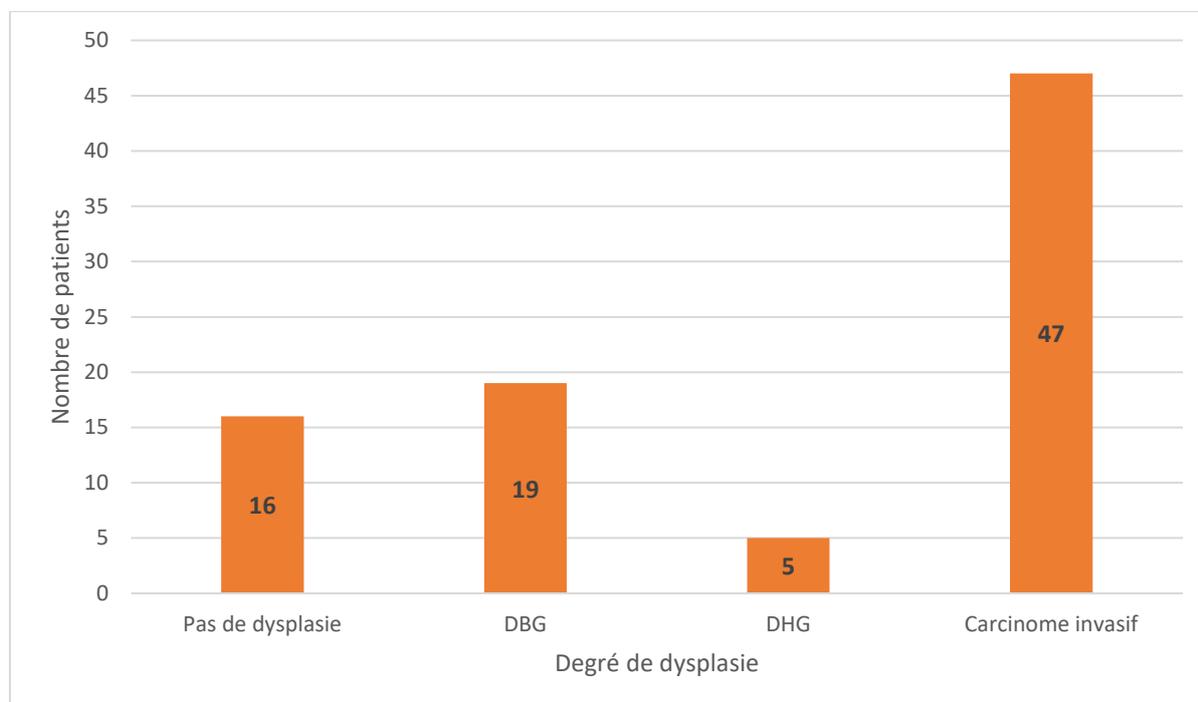


Diagramme 1 : Répartition des TIPMP en fonction du degré de dysplasie

	TIPMP globale n = 87	TIPMP bénignes n = 41	TIPMP malignes n = 46	OR	p = TIPMP bénignes vs malignes	IC
<b>Femme</b>	40 (46%)	20 (48,8%)	20 (43,5%)	1,235	0,670	
<b>Homme</b>	47 (54%)	21 (51,2%)	26 (56,5%)	0,810	0,670	
<b>Age moyen (années)</b>	66,3	65,4	67,1		0,474	
<b>Tabac</b>	35 (40,2%)	17 (41,5%)	18 (39,1%)	1,101	0,831	
<b>OH</b>	9 (10,3%)	4 (9,8%)	5 (10,9%)	0,888	1	
<b>DT2</b>	26 (30%)	11 (26,8%)	15 (32,6%)	0,760	0,642	
<b>Surpoids/obésité</b>	29 (33,3%)	16 (39%)	13 (28,3%)	1,615	0,364	
<b>PCC</b>	0	0	0		1	
<b>ATCD de néoplasie</b>	22 (25,3%)	11 (26,8%)	11 (23,9%)	1,165	0,808	
<b>Prédisposition génétique</b>	4 (4,6%)	0	4 (8,7%)		0,119	
<b>ATCD familiaux K</b>	18 (20,7%)	8 (19,5)	10 (21,7%)	0,874	1	
<b>ATCD familiaux ADK pancréatique</b>	5 (5,7%)	3 (7,3%)	2 (4,3%)	1,726	0,663	
<b>Circonstances diagnostiques</b>						
<i>Fortuite</i>	23 (26,4%)	<b>17 (41,5%)</b>	<b>6 (13%)</b>	<b>4,635</b>	<b>0,003</b>	<b>1,489 ; 16,434</b>
<i>PA</i>	20 (23%)	13 (31,7%)	7 (15,2%)	3,645	0,080	
<i>AEG</i>	27 (31%)	<b>2 (4,9%)</b>	<b>25 (54,3%)</b>	<b>0,045</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,005 ; 0,207</b>
<i>Perturbation BH</i>	16 (18,4%)	<b>3 (7,3%)</b>	<b>13 (28,3%)</b>	<b>0,204</b>	<b>0,014</b>	<b>0,034 ; 0,831</b>
<i>Diabète</i>	6 (6,9%)	1 (2,4%)	6 (13%)	0,170	0,114	
<i>Insuffisance exocrine/diarrhées</i>	7 (8%)	1 (2,4%)	6 (13%)	0,170	0,114	
<i>Douleurs</i>	26 (30%)	<b>6 (14,6%)</b>	<b>20 (43,5%)</b>	<b>0,227</b>	<b>0,005</b>	<b>0,065 ; 0,690</b>
<i>Ictère</i>	9 (10,3%)	<b>0</b>	<b>9 (19,6%)</b>		<b>0,003</b>	
<b>Type</b>						
<i>CI</i>	5 (5,7%)	2 (4,9%)	3 (6,5%)	0,738	1	
<i>CII</i>	43 (49,4%)	24 (58,5%)	19 (41,3%)	1,990	0,135	
<i>Mixte</i>	39 (44,8%)	15 (36,6%)	24 (51,2%)	0,533	0,195	
<b>Localisation</b>						
<i>Tête</i>	59 (67,8%)	26 (63,4%)	33 (71,7%)	0,686	0,492	
<i>Isthme</i>	7 (8%)	4 (9,8%)	3 (6,5%)	1,541	0,702	
<i>Corps</i>	14 (16,1%)	7 (17,1%)	7 (15,2%)	1,145	1	
<i>Queue</i>	5 (5,7%)	3 (7,3%)	2 (4,3%)	1,726	0,663	
<i>Diffus</i>	2 (2,3%)	1 (2,4%)	1 (2,2%)	1,124	1	
<b>Taille moyenne CII (mm)</b>	35,4	<b>31,9</b>	<b>39,8</b>		<b>0,012</b>	<b>- 13,99 ; - 1,816</b>
<b>Taille moyenne CI (mm)</b>	5,8	<b>4,8</b>	<b>6,7</b>		<b>0,004</b>	<b>- 3,132 ; - 0,627</b>
<b>Nodule tissulaire</b>	57 (65,5%)	<b>13 (31,7%)</b>	<b>44 (95,7%)</b>	<b>0,022</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002 ; 0,107</b>
<b>KRAS -</b>	33 (38%)	<b>21 (51,2%)</b>	<b>12 (26,1%)</b>	<b>2,936</b>	<b>0,026</b>	<b>1,109 ; 8,101</b>
<b>KRAS +</b>	54 (62,1%)	<b>20 (48,8%)</b>	<b>34 (74%)</b>	<b>0,341</b>	<b>0,026</b>	<b>0,123 ; 0,902</b>
<i>pG12D</i>	24 (44,4%)	11 (55%)	13 (38,2%)	1,950	0,268	
<i>pG12V</i>	20 (37%)	8 (40%)	12 (35,3%)	1,218	0,776	
<i>pG12R</i>	6 (11,1%)	0	6 (17,6%)		0,074	
<i>pG12C</i>	1 (1,9%)	0	1 (2,9%)		1	
<i>DM</i>	3 (5,6%)	1 (5%)	2 (5,9%)	0,845	1	
<b>Suivi moyen (mois)</b>	51,2 (ET : 51)	<b>69,5</b> (ET : <b>48,8</b> )	<b>34,9</b> (ET : <b>47,8</b> )		<b>0,001</b>	<b>13,931 ; 55,162</b>

Tableau 1 : Caractéristiques de la population générale et comparaison des groupes TIPMP bénignes et malignes.

## B) Analyse comparative du groupe des TIPMP bénignes et des TIPMP malignes

Les caractéristiques des deux groupes sont résumées dans le tableau 1. Les deux groupes étaient comparables sur le plan démographique en termes de sex-ratio, d'âge moyen et de facteur de risque individuel de pathologie pancréatique.

Bien que la différence n'apparaissait pas significative, on retrouvait 4 patients présentant un syndrome de prédisposition génétique à l'adénocarcinome pancréatique dans le groupe des TIPMP malignes contre 0 dans le groupe des TIPMP bénignes ( $p = 0,119$ ). Parmi ces patients, 3 étaient atteints du syndrome *BRCA 2* et 1 de la mutation *PALB2*.

Les modalités diagnostiques étaient différentes entre les deux groupes :

- Les TIPMP bénignes étaient plus fréquemment diagnostiquées de façon fortuite ( $p = 0,003$ ). Le diagnostic sur pancréatite aiguë semblait également plus représenté dans ce groupe mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,080$ ).
- Les TIPMP malignes étaient le plus souvent diagnostiquées dans un contexte d'altération de l'état général ( $p < 0,001$ ), d'ictère et de perturbations du bilan hépatique (respectivement  $p = 0,003$  et  $p = 0,014$ ) et de douleurs abdominales ( $p = 0,005$ ).

Concernant les caractéristiques des lésions kystiques, on retrouvait une prédominance d'atteinte des canaux secondaires ou mixtes et une localisation le plus souvent céphalique dans les deux groupes. La taille de la TIPMP des canaux secondaires et la taille de la dilatation du canal pancréatique principal étaient significativement plus élevées chez les TIPMP malignes comparées aux TIPMP bénignes (respectivement  $p = 0,012$  et  $p = 0,004$ ).

La mutation de l'oncogène *KRAS* était présente chez 20 patients (48,8%) dans la population des TIPMP bénignes contre 34 patients (74%) dans la population des TIPMP malignes avec une différence statistiquement significative ( $p = 0,026$ ).

A noter que pour 1 patient dans le groupe TIPMP bénignes et 2 dans le groupe TIPMP malignes le statut *KRAS* muté était connu sans disposer du type exact de la mutation.

29 patients ont été opérés au total (33,3%), 12 patients dans le groupe TIPMP bénignes (29,3%) contre 17 (37%) dans le groupe TIPMP malignes sans différence statistiquement significative ( $p = 0,5$ ).

Il existait significativement plus de décès dans le groupe TIPMP malignes avec 32 patients décédés (69,6%) contre 9 patients (22%) dans le groupe TIPMP bénignes ( $p < 0,001$ ).

La survie apparaissait statistiquement plus péjorative dans le groupe des TIPMP malignes avec une médiane de survie de 17 mois contre 123,5 mois dans le groupe des TIPMP bénignes ( $p < 0,001$ ).

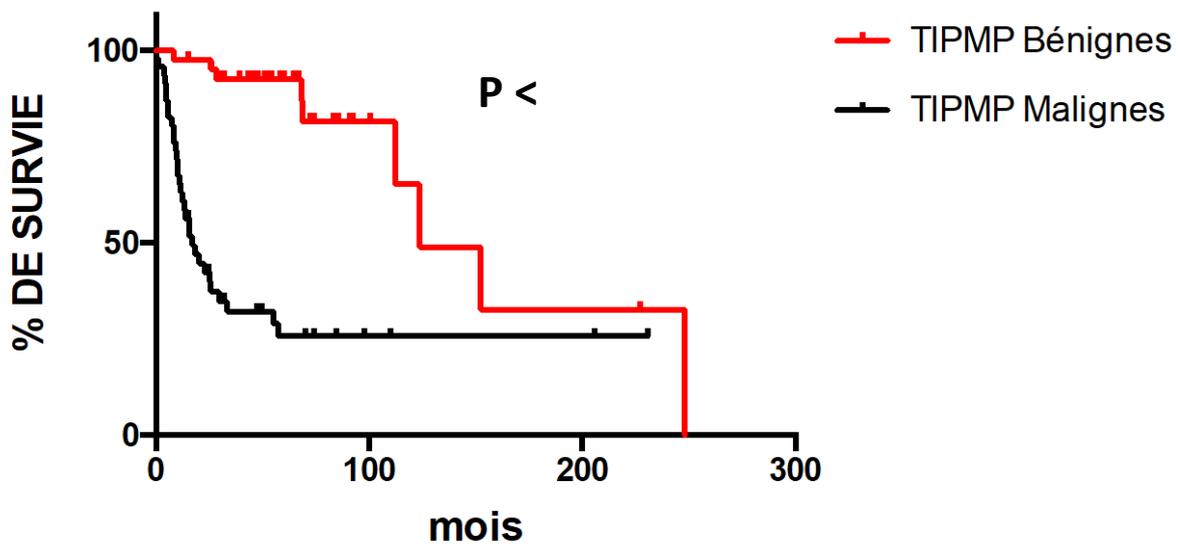


Figure 12 : Comparaison de la survie des TIPMP bénignes et des TIPMP malignes.

### 3) Analyse du groupe des TIPMP bénignes

#### A) *Les caractéristiques démographiques à l'inclusion*

Le groupe des TIPMP bénignes était constitué de 41 patients. Parmi ces patients nous avons dégagé deux sous-groupes : le sous-groupe des TIPMP présentant la mutation de l'oncogène *KRAS* soit 20 patients et celui des TIPMP *KRAS* sauvages soit 21 patients.

Les deux sous-groupes étaient globalement comparables en termes de critères démographiques, de circonstances de diagnostics, et de caractéristiques de la TIPMP (tableau 2).

Il y avait plus de femmes dans le sous-groupe de TIPMP bénignes sauvages comparativement aux patients *KRAS* mutés mais sans différence significative (13 vs 7  $p = 0,121$ ). On retrouvait de manière significative 4 patients (20%) présentant une consommation d'alcool excessive dans le sous-groupe *KRAS* muté contre 0 dans le sous-groupe *KRAS* non muté ( $p = 0,048$ ).

Les TIPMP bénignes *KRAS* mutées du canal secondaire avaient une taille plus importante que les TIPMP *KRAS* sauvages ( $p = 0,006$ ). Il n'y avait pas de différence concernant la taille du canal pancréatique principal entre les deux sous-groupes. Il existait chez près de 90 % des TIPMP bénignes, des « worrisomes features » et ceci dans les deux sous-groupes sans différence significative. De plus on observait des critères à haut risque de dégénérescence chez 6 patients (30%) dans le sous-groupe *KRAS* muté et 3 patients (14,3%) chez les TIPMP *KRAS* sauvage sans différence significative ( $p = 0,277$ ). Une TIPMP pouvait présenter parfois plusieurs « worrisomes features » et/ou critères à haut risque de dégénérescence.

Parmi ces critères pronostiques de dégénérescence, seule la taille supérieure ou égale à 3 cm était significativement plus fréquente de nouveau chez les TIPMP *KRAS* mutées comparativement aux patients non mutés ( $p = 0,005$ ).

Le suivi moyen était comparable entre les deux sous-groupes.

	TIPMP bénignes KRAS mutées n = 20	TIPMP bénignes KRAS sauvages n = 21	OR	p	IC 95%
<b>Femme</b>	7 (33,3 %)	13 (61,9%)	0,340	0.121	
<b>Homme</b>	13 (65%)	8 (38,1 %)	2.934	0.121	
<b>Age moyen (années)</b>	68	63		0.182	
<b>Tabac</b>	9 (45%)	8 (38,1%)	1.320	0,756	
<b>OH</b>	<b>4 (20 %)</b>	<b>0</b>		<b>0.048</b>	<b>0,743 ; INF</b>
<b>DT2</b>	7 (35%)	4 (19%)	2.242	0.306	
<b>Surpoids/obésité</b>	7 (35%)	9 (42,9%)	0.751	0.724	
<b>PCC</b>	0	0		1	
<b>ATCD de néoplasie</b>	7 (35%)	4 (19%)	2.242	0.306	
<b>ATCD familiaux K</b>	4 (20%)	4 (19%)	1.060	1	
<b>ATCD familiaux ADK pancréatique</b>	2 (10%)	1 (4,8%)	2.181	0.606	
<b>Circonstances diagnostiques</b>					
<i>Fortuite</i>	10 (50%)	7 (33,3%)	2,516	0.216	
<i>PA</i>	4 (20 %)	9 (42,9%)	0.343	0.181	
<i>AEG</i>	2 (10%)	0		0.232	
<i>Perturbation BH</i>	1 (5%)	2 (9,5%)	0.508	1	
<i>Diabète</i>	1 (5%)	0		0,488	
<i>Insuffisance exocrine/diarrhées</i>	1 (5%)	0		0,488	
<i>Douleurs</i>	2 (10%)	4 (19%)	0.481	0.663	
<b>Type</b>					
<i>CI</i>	0	2 (9,5%)		0.490	
<i>CII</i>	11 (55%)	13 (61,9%)	0.757	0.756	
<i>Mixte</i>	9 (45%)	6 (28,6%)	2,009	0.341	
<b>Localisation</b>					
<i>Tête</i>	11 (55%)	15 (71,4%)	0.498	0.341	
<i>Isthme</i>	<b>4 (20%)</b>	<b>0</b>		<b>0.048</b>	<b>0,743 ; INF</b>
<i>Corps</i>	4 (20%)	3 (14,3%)	1,485	0,697	
<i>Queue</i>	1 (5%)	2 (9,5%)	0,508	1	
<i>diffuse</i>	0	1 (4,8%)		1	
<b>Taille moyenne CII (mm)</b>	<b>36,6</b>	<b>27,1</b>		<b>0.006</b>	<b>2,497 ; 16,04</b>
<b>Taille moyenne CI (mm)</b>	5,1	4,5		0.449	
<b>Worrisomes features</b>	18 (90%)	18 (85,7%)	1,485	1	
<i>W 5-10 mm</i>	4 (22,2%)	7 (38,8%)	0.459	0.471	
<i>Nodule &lt; 5mm</i>	4 (22,2%)	2 (11,1%)	2,235	0.658	
<i>Croissance ≥ 5mm/an</i>	1 (5,6%)	4 (22,2%)	0,214	0.338	
<i>Taille ≥ à 30mm</i>	<b>16 (88,9%)</b>	<b>7 (38,8%)</b>	<b>11,584</b>	<b>0.005</b>	<b>1,840 ; 134,9</b>
<i>Ca19-9&gt; 37 UI/ml</i>	1 (5,6%)	0		1	
<i>PA</i>	4 (20%)	9 (42,9%)	0.343	0,181	
<i>Diabète</i>	1 (5%)	0		0,488	
<b>Critères à haut risque de dégénérescence</b>	6 (30%)	3 (14,3%)	2,513	0.277	
<i>W ≥ 10 mm</i>	2 (33,3%)	1 (33,3%)	1	1	
<i>Nodule ≥ 5mm</i>	5 (83,3%)	3 (100%)		1	
<i>Ictère</i>	0	0		1	
<b>KRAS +</b>					
<i>pG12D</i>	11 (55,5%)				
<i>pG12V</i>	8 (40%)				
<i>pG12R</i>	0				
<i>pG12C</i>	0				
<i>DM</i>	1 (5%)				
<b>Suivi moyen</b>	65 (ET : 50,1)	73,7 (ET : 48,3)		0.573	

Tableau 2 : Caractéristiques des sous-groupes TIPMP bénignes KRAS mutées et TIPMP bénignes KRAS sauvages.

## B) Evènements de suivi dans le groupe TIPMP bénignes

Au cours du suivi, 6 patients ont été opérés dans les deux sous-groupes, les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau 3. Le délai avant chirurgie semblait plus faible dans le sous-groupe *KRAS* muté avec 8,25 mois contre 21,25 mois, sans différence statistiquement significative ( $p = 0,316$ ). Les patients opérés présentaient tous des « worrisomes features » à l'inclusion. Les critères à haut risque de dégénérescence à l'inclusion étaient présents chez 3 patients opérés au cours du suivi et uniquement dans le sous-groupe *KRAS* muté. L'analyse des pièces opératoires de ces trois lésions suspectes concluait à des TIPMP en dysplasie de bas grade. On ne retrouvait aucune différence statistiquement significative concernant les caractéristiques histologiques des TIPMP opérées entre les deux sous-groupes. Les phénotypes histologiques étaient parfois associés au sein d'une même TIPMP, c'était le cas pour 1 TIPMP dans le sous-groupe *KRAS* muté et 2 dans le sous-groupe *KRAS* sauvage. A noter la présence d'un adénocarcinome invasif opéré au cours du suivi (délai de 31 mois après l'inclusion) dans la population *KRAS* mutée contre aucun dans le sous-groupe sans mutation.

	TIPMP bénignes <i>KRAS</i> mutées opérées n = 6	TIPMP bénignes <i>KRAS</i> sauvages opérées n = 6	OR	p
<b>Délai moyen avant chirurgie (mois)</b>	8,25	21,25		0,316
<b>Worrisomes features <sup>(1)</sup></b>	6 (100%)	6 (100%)		1
<b>Critères à haut risque de dégénérescence <sup>(1)</sup></b>	3 (50%)	0		0,229
<b>Type de chirurgie</b>				
<i>DPC</i>	4 (66,7%)	5 (83,3%)	0,432	1
<i>SPG</i>	2 (33,3%)	1 (16,7%)	2,316	1
<b>Dysplasie</b>				
<i>Absence</i>	1 (16,7%)	1 (16,7%)	1	1
<i>bas grade</i>	4 (66,7%)	4 (66,7%)	1	1
<i>haut grade</i>	0	1 (16,7%)		1
<i>ADK invasif</i>	1 (16,7%)	0		1
<b>Histologie</b>				
<i>P-B</i>	1 (16,7%)	1 (16,7%)	1	1
<i>intestinal</i>	2 (33,3%)	2 (33,3%)	1	1
<i>gastrique</i>	3 (50%)	1 (16,7%)	4,341	0,545
<i>oncocytaire</i>	0	0		1
<i>DM</i>	1 (16,7%)	4 (66,7%)	0,126	0,242

Tableau 3 : Caractéristiques histologiques des patients opérés dans le groupe des TIPMP bénignes. (1) « Worrisomes features » et critères à haut risque de dégénérescence présents à l'inclusion.

Au cours du suivi du groupe TIPMP bénignes, on comptait 3 patients dans chaque sous-groupe ayant présenté une transformation maligne, sans différence statistiquement significative (Tableau 4). Toutes les TIPMP devenues malignes dans le sous-groupe TIPMP *KRAS* mutées correspondaient à des adénocarcinomes invasifs (15%). Dans le sous-groupe *KRAS* sauvage, on retrouvait 2 adénocarcinomes invasifs (9,5%) et un adénocarcinome in situ (4,8%). Parmi ces 6 patients, tous présentaient des « worrisomes features » à l'inclusion mais sans critères de dégénérescence. A noter que les 3 patients ayant dégénéré dans le sous-groupe *KRAS* muté, présentaient tous la mutation pG12V.

Sans pouvoir effectuer d'analyse statistique du fait de la faible proportion d'évènement, on observait une dégénérescence plus rapide dans le sous-groupe *KRAS* muté avec une moyenne de 38,5 mois contre 95,7 mois chez les patients *KRAS* sauvages.

Concernant la prise en charge thérapeutique de ces 6 patients :

- Dans le sous-groupe TIPMP *KRAS* muté, un patient a pu être opéré en raison d'un stade localisé (stade TNM pT1cN0M0) et n'a pas présenté de récurrence. Un autre patient malgré un diagnostic au stade localisé n'a pu être opéré du fait de comorbidités lourdes. Enfin, un patient a été diagnostiqué au stade métastatique et a reçu un traitement palliatif exclusif. Aucun des patients au terme du suivi n'était décédé.
- Dans le sous-groupe TIPMP *KRAS* sauvage, le patient porteur de la TIPMP avec adénocarcinome in situ a été opéré sans récurrence. Les deux patients présentant une TIPMP invasive ont été diagnostiqués à un stade métastatique et pris en charge de façon palliative exclusive. Ils sont tous les deux décédés de leurs TIPMP malignes.

	TIPMP <i>KRAS</i> mutées dégénérées au cours du suivi n = 3/20			TIPMP <i>KRAS</i> sauvages dégénérées au cours du suivi n = 3/21		
	1	2	3	1	2	3
<b>Patients</b>						
<b>Worrisomes features <sup>(1)</sup></b>	Nodule < 5mm, taille ≥ 3cm	Taille ≥ 3cm	Nodule < 5mm, taille ≥ 3cm	Pancréatite aigüe, diabète récent	Taille ≥ cm, nodule < 5mm	Pancréatite aigüe, Wirsung entre 5-9mm
<b>Stade</b>	Localisé	Métastatique	Localisé	Localisé	Métastatique	Métastatique
<b>Traitements</b>	Symptomatique	Symptomatique	Chirurgie (pT1bN0M0)	Chirurgie (ADK in situ)	Symptomatique	Symptomatique
<b>Décès</b>	non	non	non	non	12/06/2016	29/10/2009
<b>Survie moyenne globale (mois)</b>	47,5	39	45	85,5	68,5	152
<b>Survie moyenne sans dégénérescence (mois)</b>	46,5	38	31	73	67	147

Tableau 4 : Caractéristiques des TIPMP bénignes ayant évolué en TIPMP malignes dans le sous-groupe *KRAS* muté et le sous-groupe *KRAS* sauvage.

Enfin concernant la mortalité, 9 patients sont décédés au total : 5 patients (25%) dans le sous-groupe TIPMP *KRAS* muté contre 4 (19%) dans le sous-groupe TIPMP *KRAS* sauvage. Faute de suivi plus long, nous n'avons observé aucun décès attribuable à une TIPMP maligne dans le sous-groupe TIPMP *KRAS* muté contre 2 dans le sous-groupe TIPMP *KRAS* sauvage. Aucune différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes n'a été retrouvée en termes de mortalité globale et spécifique (respectivement  $p = 0,719$  et  $p = 0,488$ ).

C) *Survie globale, spécifique et sans dégénérescence dans le groupe TIPMP bénignes*

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre les sous-groupes TIPMP *KRAS* muté et sauvage concernant la survie globale, spécifique et la survie sans dégénérescence ( $p =$  respectivement 0,555, 0,295 et 0,667). La médiane de survie globale dans le sous-groupe TIPMP *KRAS* muté était de 112 mois contre 152 mois dans le sous-groupe *KRAS* sauvage.

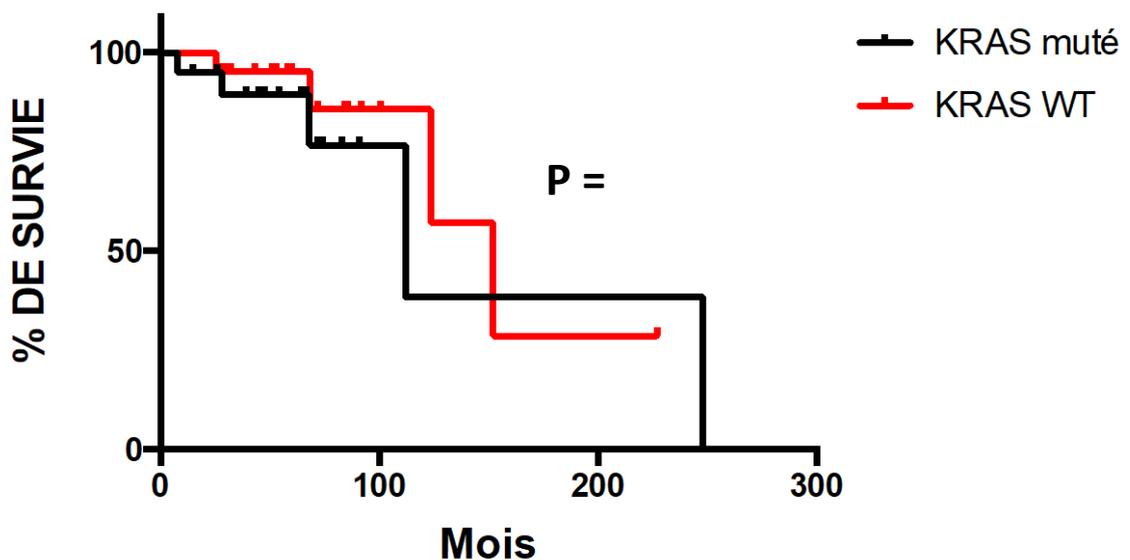


Figure 13 : Courbe de survie globale comparative entre le sous-groupe TIPMP bénignes *KRAS* mutées et le sous-groupe TIPMP bénignes *KRAS* sauvages.

#### 4) Analyse du groupe des TIPMP malignes

##### A) *Les caractéristiques démographiques à l'inclusion*

Le groupe des TIPMP malignes était constitué de 46 patients. On retrouvait 34 patients dans le sous-groupe avec mutation de l'oncogène *KRAS* et 12 dans le sous-groupe de phénotype sauvage. Les deux sous-groupes étaient comparables sur l'ensemble des caractéristiques recueillies (tableau 5). Il n'y avait notamment pas de différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes en comparant la taille de la tumeur, du canal de Wirsung et de la voie biliaire principale ainsi que l'extension.

A noter que sans différence significative, les 4 patients porteurs de syndromes de prédispositions génétiques à l'adénocarcinome pancréatique étaient tous dans le sous-groupe *KRAS* muté ( $p = 0,559$ ).

Le suivi moyen apparaissait plus faible dans le sous-groupe muté (27,3 mois) par rapport au sous-groupe non muté (56,7 mois) sans différence statistiquement significative.

	TIPMP malignes KRAS mutées n = 34	TIPMP malignes KRAS sauvages n = 12	OR	p
<b>Femme</b>	15 (44,1%)	5 (41,7%)	1.103	1
<b>Homme</b>	19 (55,9%)	7 (58,3%)	0.907	1
<b>Age moyen (années)</b>	66,8	68,1		0.726
<b>Tabac</b>	12 (35,3%)	6 (50%)	0,553	0.495
<b>OH</b>	5 (14,7%)	0		0.306
<b>DT2</b>	11 (32,4 %)	4 (33,3%)	0,958	1
<b>Surpoids/obésité</b>	11 (32,4%)	2 (16,7%)	2,351	0.461
<b>PCC</b>	0	0		1
<b>ATCD de néoplasie</b>	9 (26,5%)	2 (16,7%)	1.779	0,701
<b>Prédisposition génétique</b>	4 (11,8%)	0		0.559
<b>ATCD familiaux K</b>	8 (23,5%)	2 (16,7%)	1.525	1
<b>ATCD familiaux ADK pancréatique</b>	1 (2,9%)	1 (8,3%)	0.343	0.458
<b>Circonstances diagnostiques</b>				
<i>Fortuite</i>	4 (11,8%)	2 (16,7%)	0,673	0,644
<i>PA</i>	5 (14,7%)	2 (16,7%)	0,865	1
<i>AEG</i>	21 (61,8%)	4 (33,3%)	3,146	0.107
<i>Perturbation BH</i>	10 (29,4%)	3 (25%)	1.244	1
<i>Diabète</i>	4 (11,8%)	2 (16,7%)	0,673	0.644
<i>Insuffisance exocrine/diarrhées</i>	4 (11,8%)	2 (16,7%)	0,673	0.644
<i>Sd solaire/Douleurs</i>	16 (47,1%)	4 (33,3%)	1,756	0.509
<i>Ictère</i>	7 (21,9%)	2 (16,7%)	1.289	1
<b>Type</b>				
<i>CI</i>	1 (2,9%)	2 (16,7%)	0,160	0.162
<i>CII</i>	17 (50%)	2 (16,7%)	4,840	0.086
<i>mixte</i>	16 (47,1%)	8 (66,7%)	0,321	0.452
<b>Localisation tumeur</b>				
<i>Tête</i>	24 (70,6%)	9 (75%)	0.804	1
<i>Isthme</i>	3 (8,8%)	0		0,557
<i>Corps</i>	5 (14,7%)	2 (16,7%)	0.865	1
<i>Queue</i>	2 (5,9%)	0		1
<i>diffuse</i>	0	1 (8,3%)		0,261
<b>Taille moyenne tumeur (mm)</b>	37,7	45,8		0.142
<b>Taille moyenne Wirsung (mm)</b>	6,6	6,9		0.819
<b>Dilatation VBP moyenne (mm)</b>	8,1	7,5		0.637
<b>Extension</b>				
<i>Locale</i>	13 (38,2%)	8 (66,7%)	0,318	0.107
<i>Loco-régionale</i>	13 (38,2%)	3 (25%)	1,833	0.498
<i>Métastatique</i>	8 (23,5%)	1 (8,3%)	3,312	0.409
<b>KRAS</b>				
<i>pG12D</i>	13 (38,2%)			
<i>pG12V</i>	12 (35,3%)			
<i>pG12R</i>	6 (17,6%)			
<i>pG12C</i>	1 (2,9%)			
<i>DM</i>	2 (5,9%)			
<b>Suivi moyen (années)</b>	27,3	56,7		0.067

Tableau 5 : Caractéristiques des sous-groupes TIPMP malignes KRAS mutées et TIPMP malignes KRAS sauvages.

## B) Evènements de suivi dans le groupe TIPMP malignes

17 patients ont été opérés dans ce groupe au total : 11 patients (32,4%) dans le sous-groupe TIPMP malignes *KRAS* mutées contre 6 (50%) dans le sous-groupe TIPMP malignes *KRAS* sauvages sans différence statistiquement significative ( $p = 0,314$ ). Il n'y avait pas de différence notable au niveau des caractéristiques histologiques des TIPMP malignes opérées dans les deux sous-groupes. Les patients ont accédé à un traitement adjuvant en proportion égale dans les deux sous-groupes ( $n = 7$  ; 20,6% contre  $n = 3$  ; 25% ;  $p = 0,706$ ).

Parmi les patients opérés, 3 ont récidivé dans le sous-groupe TIPMP malignes *KRAS* mutées contre 2 dans le sous-groupe sans mutation, sans différence statistiquement significative mise en évidence ( $p = 0,594$ ).

Parmi les patients non opérés, la proportion de patients traités par chimiothérapie était comparable entre les deux sous-groupes. Le nombre moyen de ligne de chimiothérapie était globalement de 1,5 dans les deux sous-groupes avec une prédominance de protocole de type GEMZAR chez les  $\frac{3}{4}$  des patients.

Au cours du suivi, 32 patients sont décédés au total : 25 patients (73,5%) dans le sous-groupe des TIPMP malignes mutées contre 7 patients (58,3%) dans le sous-groupe des TIPMP malignes non mutées. Les décès retrouvés étaient tous en lien avec les TIPMP malignes. On ne retrouvait pas de différence significative en termes de mortalité globale et spécifique entre les deux sous-groupes ( $p = 0,467$ ).

	TIPMP malignes KRAS mutées n = 34	TIPMP malignes KRAS sauvages n = 12	OR	p
<b>Ttt néo-adjuvant</b>	4 (36,4%)	0		0.237
<b>Type de Chirurgie</b>	11 (32,4%)	6 (50%)	0,486	0.314
DPC	8 (72,7%)	5 (83,3%)	0,552	1
SPG	2 (18,2%)	0		0,515
DPT	1 (9,1%)	1 (16,7%)	0.522	1
<b>Phénotype TIPMP</b>	11 (32,4%)	6 (50%)	0,486	0,314
P-B	3 (27,3%)	2 (33,3%)	0,763	1
Intestinal	0	2 (33,3%)		0.110
Gastrique	3 (27,3%)	0		0,515
Oncocytique	0	0		1
DM	5 (45,5%)	2 (33,3%)	0.618	1
<b>Adjuvant</b>	7 (63,6%)	3 (50%)	1,692	0,644
GEMZAR	4 (57,1%)	3 (100%)		0.475
FOLFIRINOX	1 (14,3%)	0		1
GEMCAP	2 (28,6%)	0		1
<b>Récidive</b>	3 (27,3%)	2 (33,3%)	0.763	1
<b>Non chirurgical</b>	23 (67,6%)	6 (50%)	2,056	0.314
<b>Chimiothérapie</b>	17 (50%)	4 (33,3%)	1,970	0.502
<i>Nb moyen ligne chimio</i>	1,6	1,5		0.703
GEMZAR	13 (76,5%)	3 (75%)	1.079	1
FOLFIRINOX	6 (35,3%)	1 (25%)	1.601	1
Radiothérapie	2 (11,8%)	2 (50%)	0,153	0.148

Tableau 6 : Prise en charge thérapeutique dans le sous-groupe de TIPMP malignes KRAS mutées et le sous-groupe non muté.

### C) Survie globale et spécifique dans le groupe TIPMP malignes

La médiane de survie dans le sous-groupe muté était de 13 mois contre 55 mois dans le groupe sans mutation. Ces résultats vont dans le sens d'une moins bonne survie globale dans le sous-groupe KRAS muté mais la différence n'apparaissait pas significative ( $p=0,092$ , HR = 1,875 IC 95% [0,902 – 3,900]).

La survie spécifique était égale à la survie globale.

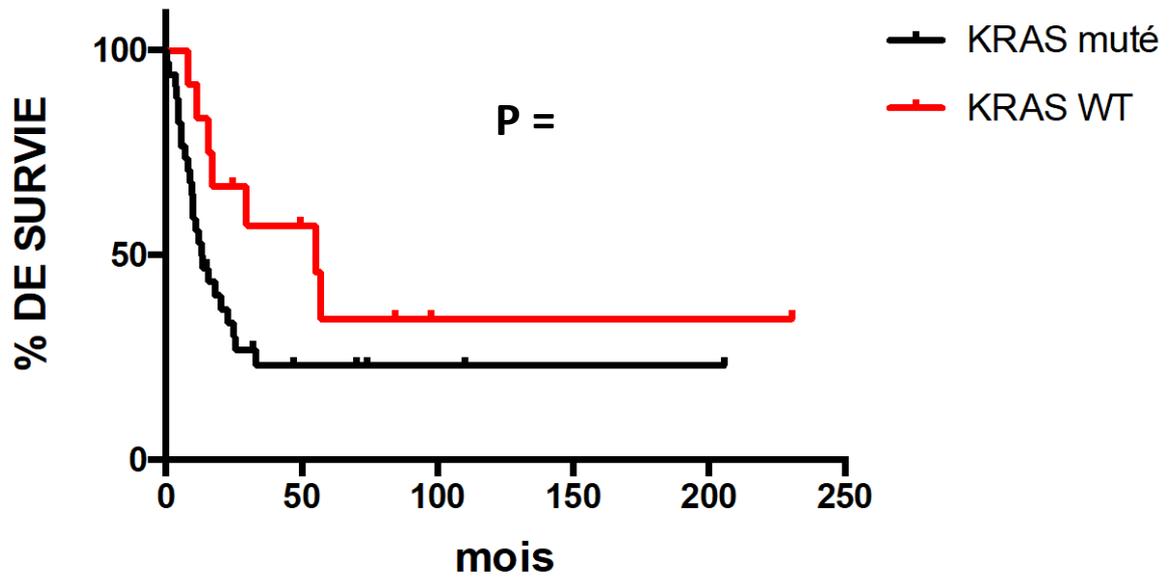


Figure 14 : Courbe de survie comparative entre le sous-groupe TIPMP malignes KRAS mutées et le sous-groupe TIPMP malignes KRAS sauvages.

## 5) Analyse de la population globale en fonction du statut KRAS

### A) *Analyse qualitative et répartition de la mutation KRAS*

La mutation de l'oncogène *KRAS* était retrouvée chez 54 des 87 patients de notre étude (62,1%). 48,8% de la population des TIPMP bénignes était muté *KRAS* contre 74% des TIPMP malignes avec une différence statistiquement significative ( $p= 0,026$ ).

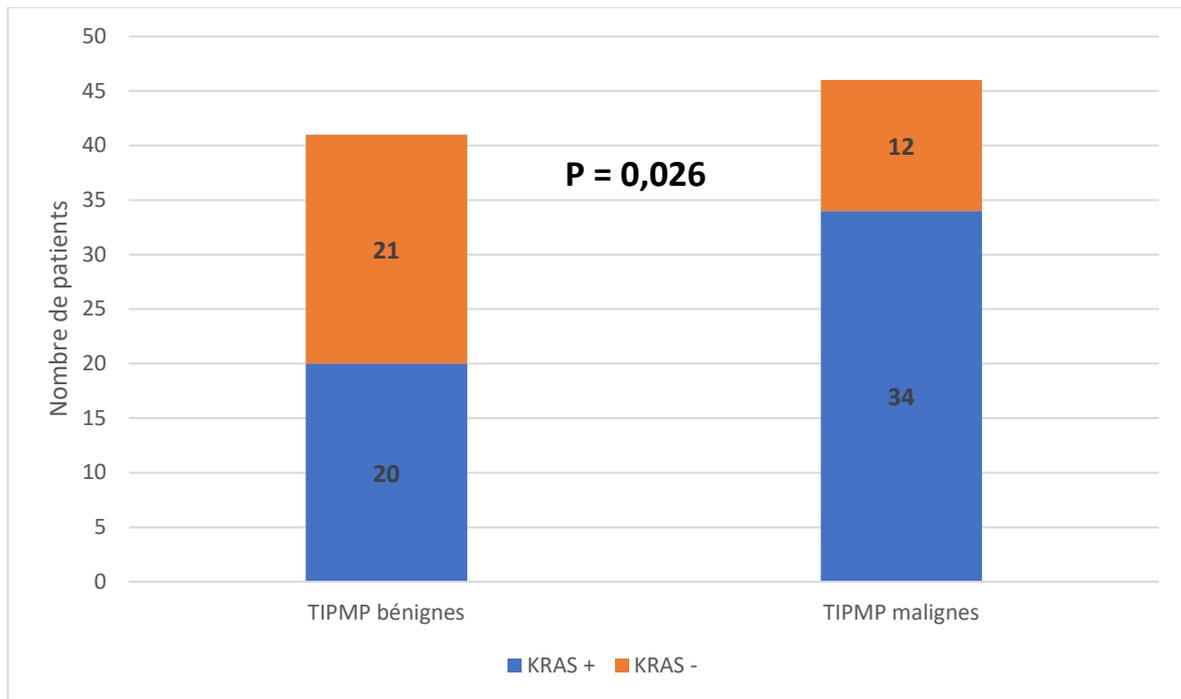


Diagramme 2 : Répartition de la mutation *KRAS* dans le groupe des TIPMP bénignes et TIPMP malignes.

Les mutations les plus fréquentes de l'oncogène *KRAS* étaient la mutation pG12D (44,4%) et la mutation pG12V (37%). Elles étaient retrouvées à parts globalement égales dans la population des TIPMP bénignes et des TIPMP malignes. Les mutations pG12R (11,1%) et pG12C (1,9%) n'étaient retrouvées que dans la population des TIPMP malignes.

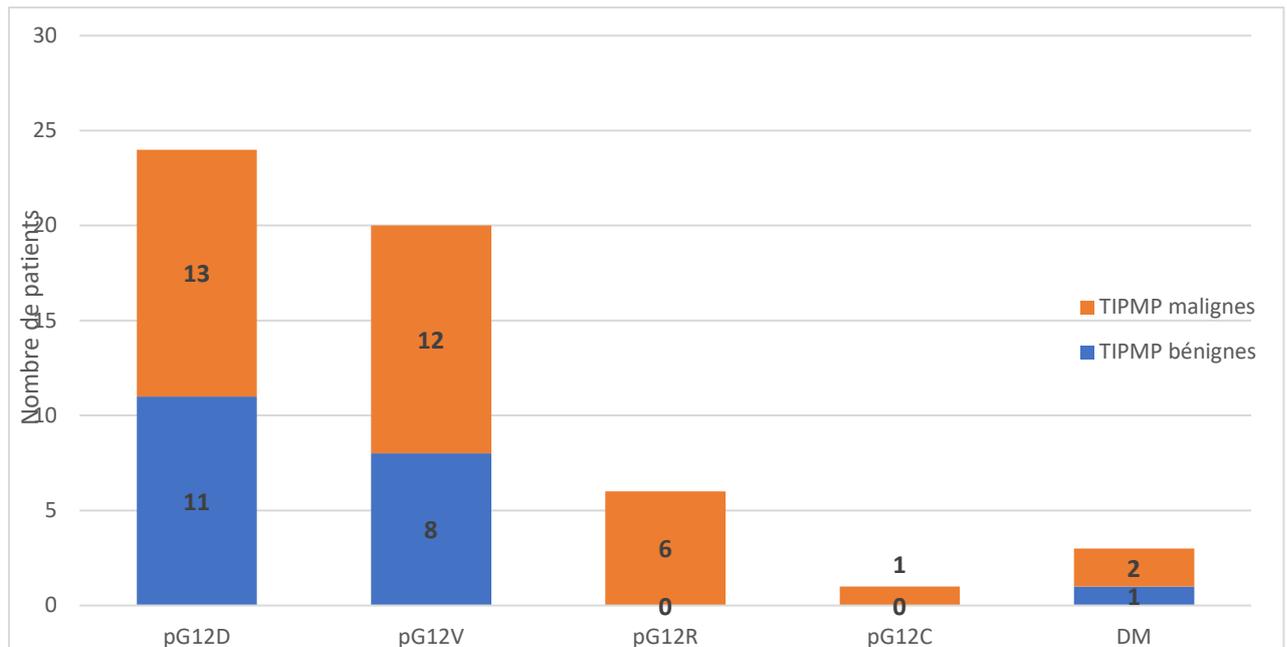


Diagramme 3 : Répartition des différents types de mutation KRAS dans les groupes TIPMP bénignes et TIPMP malignes

La fréquence de la mutation KRAS apparaissait statistiquement influencée par le degré de dysplasie en comparant les TIPMP en dysplasie de bas grade KRAS mutées (n=9) aux TIPMP avec cancer invasif KRAS mutées (n = 35) (p= 0,046). Les autres comparaisons en fonction du degré de dysplasie ne revenaient pas significatives.

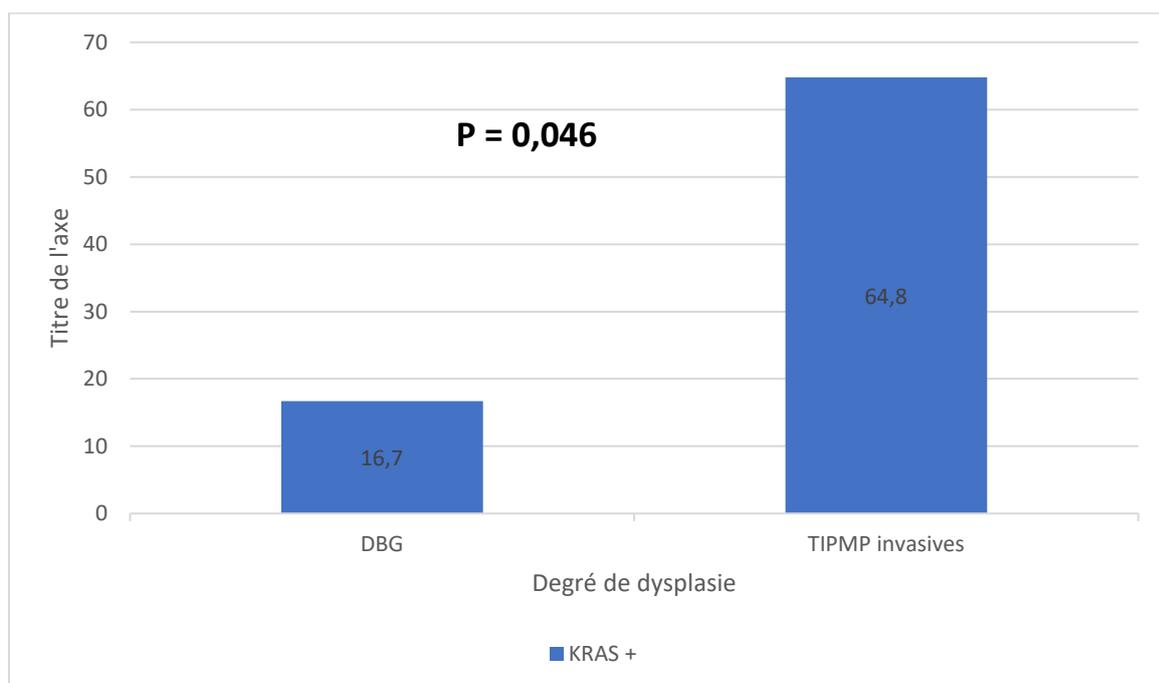


Diagramme 4 : Proportion de TIPMP KRAS mutée en fonction du degré de dysplasie.

Nous avons analysé la répartition des « worrisomes features » et des critères à haut risque de dégénérescence en fonction du statut *KRAS* dans le groupe des TIPMP bénignes. La taille des TIPMP bénignes des canaux secondaires *KRAS* mutées était ainsi plus fréquemment supérieure ou égale à 3 cm par rapport à celle des TIPMP bénignes non mutées ( $p = 0,005$ ). On ne retrouvait pas d'autres associations statistiquement significatives pour les autres critères.

### B) Analyse de survie

#### - Population globale

La survie de la population des patients *KRAS* mutés ( $n = 54$ ) était significativement plus faible que les patients *KRAS* sauvages ( $n = 33$ ) ( $p = 0,013$ , HR = 2,305, IC 95% [1,201 ; 4,104]). La médiane de survie des patients *KRAS* mutés était de 33 mois contre 123,5 mois pour la population *KRAS* sauvage.

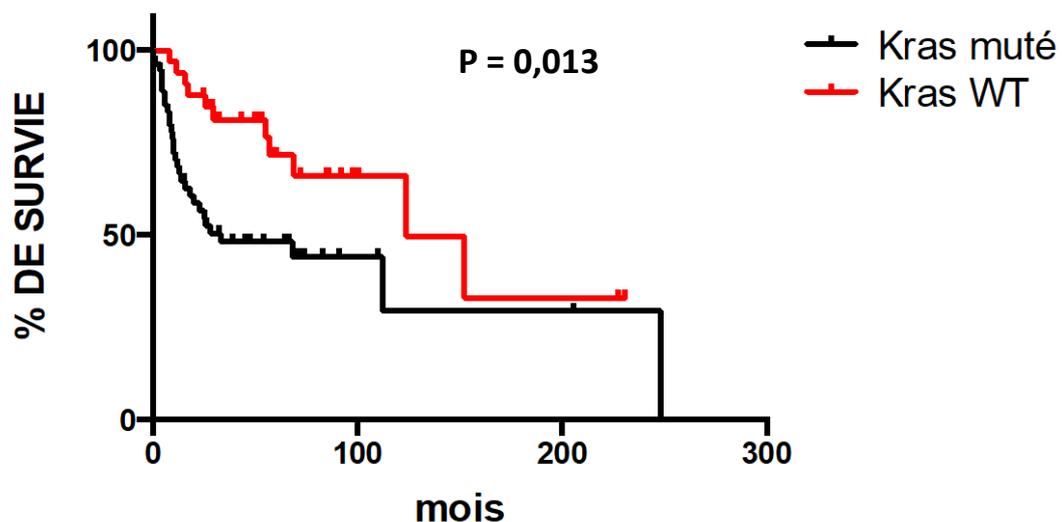


Figure 15 : Analyse de survie de l'ensemble des TIPMP (bénignes et malignes) en fonction du statut *KRAS*.

- Fonction du type de mutation *KRAS*.

En se concentrant sur les deux mutations *KRAS* les plus fréquentes (pG12D n = 24 et pG12V n = 20), on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative de survie en fonction du type de mutation *KRAS* retrouvé.

## 6) Principales conclusions

Au cours de ce travail, l'analyse des résultats a mis en lumière plusieurs points importants.

Premièrement, dans le groupe des TIPMP bénignes, bien qu'aucune différence en termes de survie globale ou sans dégénérescence ne soit statistiquement significative, on note une dégénérescence moyenne semblant plus rapide dans le sous-groupe *KRAS* muté comparativement au sous-groupe *KRAS* sauvage.

Ensuite, dans le groupe des TIPMP malignes, on retrouve une tendance à une survie globale et spécifique plus faible dans le sous-groupe *KRAS* muté avec des résultats à la limite de la significativité, comparé au sous-groupe des TIPMP *KRAS* sauvages.

De plus, dans notre population d'étude, les TIPMP avec carcinome invasif étaient plus fréquemment *KRAS* mutées comparées aux TIPMP en dysplasie de bas grade et la différence revenait significative ( $p = 0,043$ ).

Enfin, en s'affranchissant du classement selon l'analyse anatomopathologique initiale, on retrouve dans l'ensemble de notre population de TIPMP, une survie globale statistiquement plus faible chez les patients porteurs de TIPMP *KRAS* mutées par rapport aux TIPMP *KRAS* sauvages.

## D) Discussion

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact pronostique de la mutation de l'oncogène *KRAS* dans une population de patients porteurs d'une TIPMP. En effet, bien que citée comme aide diagnostique dans les recommandations internationales de 2017 sur les TIPMP, l'intérêt pronostique de cette mutation reste encore à définir.

Notre population d'intérêt correspondait à des patients porteurs de TIPMP ayant tous eu une écho-endoscopie avec cytoponction à l'aiguille fine. Cette cytoponction était faite soit pour conforter le diagnostic de TIPMP soit devant la présence de critères à haut risque de dégénérescence et/ou de « worrisomes features » tels que définis dans les recommandations internationales de 2017. Sur le matériel pancréatique obtenu par la cytoponction, une recherche de la mutation de l'oncogène *KRAS* était effectuée. L'analyse de nos données a permis de montrer que la présence d'un statut *KRAS* muté s'accompagne d'une survie globale péjorative que le patient soit porteur d'une TIPMP maligne ou pas.

Dans la littérature, peu d'études se sont intéressées au rôle pronostique de l'oncogène *KRAS* dans les TIPMP. Ainsi, dans l'étude de Chang et al qui portait, tout comme la nôtre, sur une population de TIPMP bénignes et malignes, la mutation de l'oncogène *KRAS* n'apparaissait pas statistiquement corrélée à la survie. On peut noter que bien que la méthode de recherche de l'oncogène *KRAS* était similaire à la nôtre, l'effectif était de plus petite taille avec 56 patients. L'étude de Kuboki et al portait également sur le même type de population mais la cohorte était plus large avec 172 TIPMP au total. La mutation de l'oncogène *KRAS* était de nouveau non associée à la survie contrairement à la mutation de *TP53* et du gène *SMAD4* (104). Cependant, on retrouve une différence majeure entre ces études et la nôtre rendant nos résultats difficilement comparables. En effet, tous les patients inclus dans ces deux travaux ont été opérés et la recherche de la mutation de l'oncogène *KRAS* s'est effectué sur pièce opératoire. L'exérèse chirurgicale des TIPMP a pu influencer la survie de la population puisque qu'elle permet de traiter la dégénérescence et ainsi d'améliorer la mortalité.

Le résultat de notre étude est par ailleurs concordant avec les constatations mises en évidence dans d'autres pathologies néoplasiques. En effet, dans l'adénocarcinome colorectal, le cancer du poumon ou même l'adénocarcinome pancréatique, la présence d'une mutation de l'oncogène *KRAS* tient également un rôle pronostique défavorable, voire influence même la prise en charge thérapeutique (88–90,111,112).

Notre travail est ainsi la première étude à décrire l'impact pronostique de l'oncogène *KRAS* sur des patients porteurs d'une TIPMP avec analyse biomoléculaire effectuée à l'aide du matériel pancréatique recueilli par écho-endoscopie. Notre équipe, comme d'autres, travaille depuis une dizaine d'années sur cette technique de recherche de l'oncogène *KRAS* sur matériel de cytoponction. Notre expérience nous a montré que cette méthode d'analyse était fiable et permettait d'apporter des informations complémentaires pour la prise en charge des pathologies pancréatiques (60,64,86,88,103,113). A l'heure actuelle la recherche de l'oncogène *KRAS* sur le matériel de cytoponction est validée comme aide diagnostique dans les TIPMP. En effet, il a été démontré notamment par les travaux de Singhi et al, qu'elle permet d'augmenter les performances pour le diagnostic de lésions mucineuses

pancréatiques et des TIPMP comparé à la cytoponction seule (29,39,40,44,59). L'étude de Bournet et al a également montré qu'elle permet, en cas de suspicion de TIPMP maligne, d'améliorer le diagnostic de dégénérescence en augmentant la sensibilité et la valeur prédictive positive de la cytoponction (103). A visée pronostique par contre, aucune étude à notre connaissance n'a été menée à l'aide du matériel de cytoponction. Nous avons ainsi montré avec notre travail que nous pouvons obtenir des informations pronostiques importantes pour la prise en charge des TIPMP en évitant la chirurgie. La recherche de l'oncogène *KRAS* à l'aide de la cytoponction reste moins sensible que l'analyse sur pièce opératoire mais les techniques sont en constantes amélioration et de plus en plus précises comme par exemple la PCR quantitative en temps réel utilisée dans notre étude (64).

Nous nous sommes ensuite intéressés aux résultats histologiques et nous avons constitué deux groupes, d'un côté les TIPMP bénignes et de l'autre les TIPMP malignes. Dans ces deux groupes, la fréquence de la mutation de l'oncogène *KRAS* était en accord avec les données de la littérature avec 48,8% de patients *KRAS* mutés pour les TIPMP bénignes et 74% chez les TIPMP malignes (60–62). On note comme déjà décrit dans plusieurs études, et notamment celle de Jang et al, que les TIPMP malignes étaient significativement plus souvent mutées que les TIPMP bénignes (62,109).

Dans le groupe des TIPMP bénignes, il n'y avait pas de différence de survie globale et de survie spécifique en fonction du statut *KRAS* muté. Malgré un suivi moyen de presque 6 ans, nous ne retrouvons que 9 décès au total dont 2 décès attribuables à la TIPMP. Raimondo et al ne retrouvait pas non plus d'influence du statut *KRAS* sur la survie globale des patients porteurs d'une TIPMP bénignes. Un seul décès était observé dans cette étude et non lié à la TIPMP (62). Dans l'étude de Furukawa et al, la mutation de l'oncogène *KRAS* n'avait également pas de rôle pronostique dans une population de TIPMP bénignes. En revanche, dans cette étude, les TIPMP en dysplasies de haut grade étaient considérées comme bénignes (en accord avec les recommandations en vigueur à l'époque) ce qui a pu modifier le pronostic (114). Là encore, les deux études citées sont des séries chirurgicales avec une surveillance et une prise en charge plus agressive que les préconisations actuelles. Le suivi dans notre étude restait probablement insuffisant pour évaluer l'influence du statut *KRAS* muté en cas de TIPMP bénignes.

Dans la population des TIPMP malignes, le rôle pronostique de la mutation de l'oncogène *KRAS* apparaissait à la limite de la significativité avec des courbes de survie bien distinctes et un  $p$  proche de 0,05. Ces résultats intéressants sont probablement affaiblis par notre manque d'effectif. L'étude de Raimondo et al retrouvait des résultats similaires avec chez les TIPMP malignes *KRAS* sauvages moins de patients décédés et une survie semblant meilleure que les TIPMP malignes mutées. Néanmoins, les résultats revenaient non significatifs. Les auteurs expliquent ce manque de puissance également par un manque d'effectif. L'analyse n'a en effet porté que sur 19 patients au total (62). Dans notre étude, les TIPMP malignes *KRAS* sauvages étaient dans la grande majorité des cas constituées de patients non métastatiques comparées aux TIPMP malignes *KRAS* mutées (91,7% contre 76,4%). L'accès à la chirurgie semblait également plus fréquent dans ce sous-groupe comparé aux TIPMP malignes *KRAS* mutées (50% vs 32,4%). L'analyse de ces différences ne revenait cependant pas statistiquement significative. Ces constatations ont très probablement influencé le pronostic des deux sous-groupes de TIPMP malignes. Elles suggèrent une agressivité plus importante des TIPMP

dégénérées *KRAS* mutées comparées à celles *KRAS* sauvages, en accord avec l'étude préclinique de Mueller et al. En effet dans cette étude, les souris *KRAS* mutées développaient des cancers plus précocement, plus fréquemment métastatiques et plus souvent indifférenciés (115).

Si l'on s'intéresse maintenant au type de mutation de l'oncogène *KRAS*, on note que dans notre étude, les mutations les plus fréquentes étaient la mutation pG12D et la pG12V comme décrit dans la littérature (64). En comparant les survies des TIPMP porteuses de ces deux mutations, nous ne retrouvons pas de différence. Ces résultats s'opposent à l'adénocarcinome pancréatique où il a été déjà démontré dans les études de Bournet et al et de Qian et al, l'impact pronostique péjoratif en termes de survie de la mutation pG12D (88,90).

Par ailleurs, dans notre étude, la mutation *KRAS* était plus souvent présente chez les TIPMP avec carcinome invasif comparées à celles en dysplasie de bas grade. Ce gradient de mutation *KRAS* chez les TIPMP a déjà été décrit dans différentes publications avec notamment les études de Z'graggen et al et de Jang et al (107,109). Ce lien a également bien été étudié dans les autres lésions pré-cancéreuses pancréatiques à savoir les PanINs. Dans l'étude de Löhr et al, il a en effet été montré que l'augmentation du degré de dysplasie dans ces lésions évoluait parallèlement à l'augmentation de la fréquence de la mutation *KRAS* (116). Ces résultats soulignent le rôle promoteur de l'oncogène *KRAS* dans l'évolution des lésions pré-cancéreuses pancréatiques comme décrit dans plusieurs études pré-cliniques (64).

A noter que de façon intéressante et bien que la différence ne soit pas significative, tous les patients porteurs de syndrome de prédispositions génétiques à l'adénocarcinome pancréatique étaient retrouvés dans le sous-groupe des TIPMP malignes *KRAS* mutés. On observait 3 syndromes *BRCA 2* et 1 mutation du gène *PALB2*. On connaît ces syndromes génétiques comme facteurs de risque d'adénocarcinome pancréatique mais aucun lien n'a été retrouvé avec les TIPMP dans la littérature. Sans pouvoir porter de conclusion, cette observation pourrait suggérer un surrisque de transformation maligne en cas de TIPMP *KRAS* mutée dans un contexte de syndrome de prédisposition génétique tel que *BRCA2* ou *PALB2*.

Pour finir, après avoir étudié le rôle pronostique de la mutation *KRAS*, nous nous sommes intéressés au lien entre cet oncogène et la survie sans dégénérescence des TIPMP bénignes. Nous observions au cours du suivi de ce groupe, 6 dégénérescences au total (14,6%), sans différence retrouvée en fonction du statut *KRAS* muté. Ces résultats souffrent d'un manque de puissance par manque d'évènement. Nous avons pourtant une population supposée à risque de dégénérescence puisqu'elles présentaient des « worrisome features » dans près de 90% des cas et avec atteinte du canal principal dans environ 40 % des cas. Cependant notre suivi n'était probablement pas assez conséquent pour pouvoir conclure de façon certaine (suivi moyen de presque 6 ans mais écart type de 48,8 mois). On peut observer cependant que la transformation maligne paraissait plus tardive dans le sous-groupe des TIPMP bénignes *KRAS* sauvages sans pouvoir effectuer d'analyse statistique faute d'effectif suffisant. Ces résultats bien que non significatifs, ont pu être influencé par la présence plus fréquente du « worrisome feature : taille supérieure ou égale à 30 mm » en cas de TIPMP bénignes des canaux secondaires *KRAS* mutées (88,9% contre 38,8% pour les TIPMP bénignes *KRAS* sauvages). Cependant, ce « critère inquiétant » reste non consensuel et les recommandations

européennes préconisent plutôt un seuil de 40 mm qui apparaît plus sensible et spécifique pour la détection de TIPMP à risque de dégénérescence (29). A noter que cette association entre taille et mutation *KRAS* avait déjà été décrite dans la littérature par Kobayashi et al. Dans cette étude le statut *KRAS* était positivement corrélé à la taille des TIPMP des canaux secondaires. Les auteurs expliquaient cette différence par une sécrétion de mucus probablement plus importante en cas de présence de la mutation de l'oncogène *KRAS* (117).

L'une des forces de notre étude est la sélection de notre population d'intérêt. En effet dans notre processus de recherche, nous nous sommes attachés à être le plus exhaustif possible. Nous avons ainsi croisé les données de 3 bases sources différentes afin d'identifier l'ensemble des patients répondants à nos critères d'inclusion. De plus, dans notre centre depuis 2010, les TIPMP malignes diagnostiquées par écho-endoscopies ont systématiquement la recherche de l'oncogène *KRAS* couplée à l'analyse anatomopathologique classique. Ceci nous a permis d'avoir une vision la plus complète possible et apporte du crédit à l'applicabilité externe de nos résultats.

Des limites persistent cependant. Premièrement, bien que le suivi a été prospectif, le recueil des données s'est fait de manière rétrospective. De plus, on note un biais de sélection dans notre population de TIPMP bénignes puisque seulement une partie de la population a pu être incluse, faute de recherche de mutation *KRAS* systématique. Ceci a pour conséquence de rendre notre population d'étude moins représentative de la population générale des TIPMP bénignes. Cette recherche était en effet, le plus souvent effectuée devant une suspicion de TIPMP à risque avec des « worrisomes features » présents chez la très grande majorité des patients. Par ailleurs, l'utilisation de deux techniques différentes de recherche de la mutation de l'oncogène *KRAS* a pu impacter nos résultats. De plus, notre technique de détection de l'oncogène *KRAS* a pu souffrir d'un manque de sensibilité puisqu'elle portait seulement sur les sites de mutation les plus fréquents au niveau du codon 12 et 13. Enfin, faute d'effectif suffisant, nous n'avons pas pu mener d'analyse multivariée afin de vérifier que l'oncogène *KRAS* était un facteur indépendamment lié à la survie dans notre population.

## E) Conclusion

Notre travail nous a permis de prouver pour la première fois, l'impact pronostique de la mutation de l'oncogène *KRAS* dans une population de patients porteurs de TIPMP.

Ce pronostic défavorable des TIPMP *KRAS* mutées amène plusieurs pistes de réflexion pour la prise en charge future des patients.

Pour les TIPMP malignes, nos résultats encouragent une prise en charge thérapeutique la plus agressive possible en cas de présence de la mutation. En cas de transformation maligne d'une TIPMP, l'exérèse chirurgicale reste la règle. La chimiothérapie adjuvante n'est par contre pas systématiquement effectuée, à l'inverse de l'adénocarcinome pancréatique (par exemple en cas de TIPMP avec carcinome in situ ou avec faible contingent adénocarcinomateux ...). Il nous paraît ainsi licite d'utiliser cette chimiothérapie de façon large en cas de TIPMP maligne *KRAS* mutée opérée. De plus, pour contrer le mauvais pronostic de cette mutation, un protocole de type FOLFIRINOX devrait être privilégié au GEMZAR, chaque fois que possible, que ce soit à visée adjuvante ou palliative.

Fort du caractère pronostique établi par notre travail, nous estimons que la mutation de l'oncogène *KRAS* devrait compter à hauteur des « worrisome features » dans les recommandations internationales de prise en charge des TIPMP. A notre sens, il convient ainsi d'être prudent et de penser à la résection chirurgicale en cas de TIPMP bénigne *KRAS* mutée, surtout lorsque ces « critères inquiétants » sont également associés.

Nos résultats nécessitent cependant d'être validés sur une cohorte prospective de plus grande ampleur avec à l'avenir nous l'espérons, la généralisation de la recherche de l'oncogène *KRAS* sur les cytoponctions d'écho-endoscopie en cas de TIPMP et la création de bases de données nationales.

*avis FAVORABLE*



Professeur Louis BUSCAIL  
Service Gastro-Entérologie et Pancréatologie  
CHU RANGUEIL - TSA 50032  
31059 TOULOUSE CEDEX 9  
Tél : 05 61 32 27 61 - RPPS : 10002864824

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

## TROISIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE

1. OHASHI K. Four cases of mucous secreting pancreatic cancer. *Prog Dig Endosc.* 1982;203:348-51.
2. Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, SOBIN L. *Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas* [Internet]. 2<sup>e</sup> éd. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1996 [cité 21 juin 2020]. (WHO. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours). Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9783540602804>
3. Clores MJ, Thosani A, Buscaglia JM. Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches to pancreatic cystic lesions. *J Multidiscip Healthc.* 2014;7:81-91.
4. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med.* 16 sept 2004;351(12):1218-26.
5. Klibansky DA, Reid-Lombardo KM, Gordon SR, Gardner TB. The Clinical Relevance of the Increasing Incidence of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol.* mai 2012;10(5):555-8.
6. Shyr YM, Su CH, Tsay SH, Lui WY. Mucin-producing neoplasms of the pancreas. Intraductal papillary and mucinous cystic neoplasms. *Ann Surg.* févr 1996;223(2):141-6.
7. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CHJ, et al. High Prevalence of Pancreatic Cysts Detected by Screening Magnetic Resonance Imaging Examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* sept 2010;8(9):806-11.
8. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of Unsuspected Pancreatic Cysts on MDCT. *Am J Roentgenol.* sept 2008;191(3):802-7.
9. Chang YR, Park JK, Jang J-Y, Kwon W, Yoon JH, Kim S-W. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study. *Medicine (Baltimore).* déc 2016;95(51):e5535.
10. Zhu S, Wang W-T, Shang X-S, Ni T, Wu W-C, Lou W-H, et al. Difference analysis in prevalence of incidental pancreatic cystic lesions between computed tomography and magnetic resonance imaging. *BMC Med Imaging.* 24 2019;19(1):43.
11. Zerboni G, Signoretti M, Crippa S, Falconi M, Arcidiacono PG, Capurso G. Systematic review and meta-analysis: Prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* janv 2019;19(1):2-9.
12. Baiocchi GL, Portolani N, Grazioli L, Mazza G, Gheza F, Bartoli M, et al. Management of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm in an academic hospital (2005-2010): what follow-up for unoperated patients? *Pancreas.* mai 2013;42(4):696-700.
13. Laurent L, Vullierme M-P, Rebours V, Maire F, Hentic O, Francoz C, et al. Estimation of the prevalence of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in the French population through patients waiting for liver transplantation. *United Eur Gastroenterol J.* juin 2017;5(4):499-503.
14. Shi C, Hruban RH. Intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol.* 1 janv 2012;43(1):1-16.

15. Barbe L, Ponsot P, Vilgrain V, Terris B, Fléjou JF, Sauvanet A, et al. [Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Clinical and morphological aspects in 30 patients]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997;21(4):278-86.
16. Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, Hamada T, Nakai Y, et al. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology.* 2020;158(1):226-237.e5.
17. Ingkakul T, Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C. Epidemiology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: sex differences between 3 geographic regions. *Pancreas.* juill 2011;40(5):779-80.
18. Reid-Lombardo KM, St Sauver J, Li Z, Ahrens WA, Unni KK, Que FG. Incidence, prevalence, and management of intraductal papillary mucinous neoplasm in Olmsted County, Minnesota, 1984-2005: a population study. *Pancreas.* août 2008;37(2):139-44.
19. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol.* sept 2010;105(9):2079-84.
20. Capurso G, Boccia S, Salvia R, Del Chiaro M, Frulloni L, Arcidiacono PG, et al. Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study. *Am J Gastroenterol.* juin 2013;108(6):1003-9.
21. Carr RA, Roch AM, Shaffer K, Aboudi S, Schmidt CM, DeWitt J, et al. Smoking and IPMN malignant progression. *Am J Surg.* mars 2017;213(3):494-7.
22. Kamata K, Takenaka M, Nakai A, Omoto S, Miyata T, Minaga K, et al. Association between the Risk Factors for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Those for Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Oncology.* 2017;93 Suppl 1:102-6.
23. Sturm EC, Roch AM, Shaffer KM, Schmidt CM, Lee S-J, Zyromski NJ, et al. Obesity increases malignant risk in patients with branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Surgery.* oct 2013;154(4):803-8; discussion 808-809.
24. Cano DA, Sekine S, Hebrok M. Primary cilia deletion in pancreatic epithelial cells results in cyst formation and pancreatitis. *Gastroenterology.* déc 2006;131(6):1856-69.
25. Kuroda A. Historical views on « so-called » mucin producing tumor of the pancreas reappraisal of histological classification of the Japan Pancreas Society. *J Biliary Tract Pancreas.* 1997;
26. Lévy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* avr 2006;4(4):460-8.
27. Salvia R, Crippa S, Partelli S, Armaturo G, Malleo G, Paini M, et al. Differences between main-duct and branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg.* 27 oct 2010;2(10):342-6.
28. Scholten L, van Huijgevoort NCM, Bruno MJ, Fernandez-Del Castillo C, Satoi S, Sauvanet A, et al. Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm with main duct involvement: an international expert survey and case-vignette study. *Surgery.* 16 mai 2018;

29. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. mai 2018;67(5):789-804.
30. CRIPPA S, CASTILLO CF, SALVIA R, FINKELSTEIN D, BASSI C, DOMÍNGUEZ I, et al. Mucin-Producing Neoplasms of the Pancreas: An Analysis of Distinguishing Clinical and Epidemiologic Characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. févr 2010;8(2):213-9.
31. Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, Zhang L, Smyrk TC, Qin R, et al. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg Chic Ill 1960*. juill 2008;143(7):639-46; discussion 646.
32. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. avr 2015;148(4):824-848.e22.
33. McGrath K, Slivka A. Diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasia. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. juill 2005;2(7):316-22.
34. Grutzmann R, Niedergethmann M, Pilarsky C, Kloppel G, Saeger HD. Intraductal Papillary Mucinous Tumors of the Pancreas: Biology, Diagnosis, and Treatment. *The Oncologist*. 1 déc 2010;15(12):1294-309.
35. Lévy P, Rebours V. The Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Cystic Lesions of the Pancreas. *Visc Med*. juill 2018;34(3):192-6.
36. Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Yamao K, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy*. janv 2016;48(1):35-41.
37. Brugge WR. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 1 mai 2004;126(5):1330-6.
38. Al-Haddad M, DeWitt J, Sherman S, Schmidt CM, LeBlanc JK, McHenry L, et al. Performance characteristics of molecular (DNA) analysis for the diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc*. janv 2014;79(1):79-87.
39. Singhi AD, Nikiforova MN, Fasanella KE, McGrath KM, Pai RK, Otori NP, et al. Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2014;20(16):4381-9.
40. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, Khalid A, Zeh HJ, Chennat JS, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut*. 2018;67(12):2131-41.
41. Lee LS, Saltzman JR, Bounds BC, Poneris JM, Brugge WR, Thompson CC. EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. mars 2005;3(3):231-6.
42. Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, Gross SA, Hodgins CM, Toton RD, et al. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy*. mars 2008;40(3):204-8.

43. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* nov 2003;58(5):690-5.
44. Kadayifci A, Atar M, Wang JL, Forcione DG, Casey BW, Pitman MB, et al. Value of adding GNAS testing to pancreatic cyst fluid KRAS and carcinoembryonic antigen analysis for the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* janv 2017;29(1):111-7.
45. Gillis A, Cipollone I, Cousins G, Conlon K. Does EUS-FNA molecular analysis carry additional value when compared to cytology in the diagnosis of pancreatic cystic neoplasm? A systematic review. *HPB.* mai 2015;17(5):377-86.
46. Basturk O, Chung SM, Hruban RH, Adsay NV, Askan G, Iacobuzio-Donahue C, et al. Distinct Pathways of Pathogenesis of Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasms and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Virchows Arch Int J Pathol.* nov 2016;469(5):523-32.
47. Basturk O, Tan M, Bhanot U, Allen P, Adsay V, Scott SN, et al. The oncocytic subtype is genetically distinct from other pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm subtypes. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2016;29(9):1058-69.
48. Kallen ME, Naini BV. Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasms of the Pancreas. *Arch Pathol Lab Med.* sept 2016;140(9):992-6.
49. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández-del Castillo C. Oncocytic-type intraductal papillary mucinous neoplasms: a unique malignant pancreatic tumor with good long-term prognosis. *J Am Coll Surg.* mai 2015;220(5):839-44.
50. Adsay NV, Merati K, Basturk O, Iacobuzio-Donahue C, Levi E, Cheng JD, et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an « intestinal » pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol.* juill 2004;28(7):839-48.
51. Furukawa T, Hatori T, Fujita I, Yamamoto M, Kobayashi M, Ohike N, et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut.* avr 2011;60(4):509-16.
52. Furukawa T, Fukushima N, Itoi T, Ohike N, Mitsunashi T, Nakagohri T, et al. A Consensus Study of the Grading and Typing of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Pancreas.* 2019;48(4):480-7.
53. Furukawa T. Subtyping of IPMN. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2019;1882:1-8.
54. Basturk O, Hong S-M, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A REVISED CLASSIFICATION SYSTEM AND RECOMMENDATIONS FROM THE BALTIMORE CONSENSUS MEETING FOR NEOPLASTIC PRECURSOR LESIONS IN THE PANCREAS. *Am J Surg Pathol.* déc 2015;39(12):1730-41.
55. Simons JP, Shah SA, Ng SC, Whalen GF, Tseng JF. National complication rates after pancreatectomy: beyond mere mortality. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* oct 2009;13(10):1798-805.

56. Rezaee N, Barbon C, Zaki A, He J, Salman B, Hruban RH, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with high-grade dysplasia is a risk factor for the subsequent development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB*. mars 2016;18(3):236-46.
57. Kaiser J, Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, et al. Enucleation: A treatment alternative for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2017;161(3):602-10.
58. Ratnayake CB, Biela C, Windsor JA, Pandanaboyana S. Enucleation for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2019;21(12):1593-602.
59. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. oct 2017;17(5):738-53.
60. Bournet B, Dufresne M, Selves J, Torrisani J, Cordelier P, Buscail L. Oncogène *Kras* et cancer du pancréas: Trente ans plus tard. *médecine/sciences*. nov 2013;29(11):991-7.
61. Fischer CG, Wood LD. From somatic mutation to early detection: Insights from molecular characterization of pancreatic cancer precursor lesions. *J Pathol*. déc 2018;246(4):395-404.
62. Raimondo M, Tachibana I, Urrutia R, Burgart LJ, DiMaggio EP. Invasive cancer and survival of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. oct 2002;97(10):2553-8.
63. Bournet B. Contribution à l'étude des marqueurs moléculaires de l'adénocarcinome pancréatique et de la pancréatite chronique calcifiante [Internet] [These de doctorat]. Toulouse 3; 2013 [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2013TOU30080>
64. Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(3):153-68.
65. Chang XY, Wu Y, Li Y, Wang J, Chen J. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Clinical association with KRAS. *Mol Med Rep*. juin 2018;17(6):8061-8.
66. Mansi L, Viel E, Curtit E, Medioni J, Le Tourneau C. [Targeting the RAS signalling pathway in cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2011;98(9):1019-28.
67. Qiu W, Tang SM, Lee S, Turk AT, Sireci AN, Qiu A, et al. Loss of Activin Receptor Type 1B Accelerates Development of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms in Mice With Activated KRAS. *Gastroenterology*. janv 2016;150(1):218-228.e12.
68. Kojima K, Vickers SM, Adsay NV, Jhala NC, Kim H-G, Schoeb TR, et al. Inactivation of Smad4 accelerates Kras(G12D)-mediated pancreatic neoplasia. *Cancer Res*. 1 sept 2007;67(17):8121-30.
69. Bardeesy N, Cheng K-H, Berger JH, Chu GC, Pahler J, Olson P, et al. Smad4 is dispensable for normal pancreas development yet critical in progression and tumor biology of pancreas cancer. *Genes Dev*. 15 nov 2006;20(22):3130-46.
70. Shibata W, Kinoshita H, Hikiba Y, Sato T, Ishii Y, Sue S, et al. Overexpression of HER2 in the pancreas promotes development of intraductal papillary mucinous neoplasms in mice. *Sci Rep*. 18 2018;8(1):6150.

71. Kondo H, Sugano K, Fukayama N, Hosokawa K, Ohkura H, Ohtsu A, et al. Detection of K-ras gene mutations at codon 12 in the pancreatic juice of patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Cancer*. 1 mars 1997;79(5):900-5.
72. Tateishi K, Tada M, Yamagata M, Isayama H, Komatsu Y, Kawabe T, et al. High proportion of mutant K-ras gene in pancreatic juice of patients with pancreatic cystic lesions. *Gut*. nov 1999;45(5):737-40.
73. Yang J, Li J, Zhu R, Zhang H, Zheng Y, Dai W, et al. K-ras Mutational Status in Cytohistological Tissue as a Molecular Marker for the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers* [Internet]. 2014 [cité 3 août 2020];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4124783/>
74. Shackelford RE, Whitling NA, McNab P, Japa S, Coppola D. KRAS Testing. *Genes Cancer*. juill 2012;3(7-8):459-66.
75. Hruban RH, van Mansfeld AD, Offerhaus GJ, van Weering DH, Allison DC, Goodman SN, et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Pathol*. août 1993;143(2):545-54.
76. Watanabe H, Sawabu N, Songür Y, Yamaguchi Y, Yamakawa O, Satomura Y, et al. Detection of K-ras point mutations at codon 12 in pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer by PCR-RFLP analysis. *Pancreas*. janv 1996;12(1):18-24.
77. Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med*. 20 juill 2011;3(92):92ra66.
78. Bouvier A-M, Uhry Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launoy G, et al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol*. 01 2017;46(6):1764-72.
79. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 20 2018;379(25):2395-406.
80. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. janv 2015;261(1):12-7.
81. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh R de W, Collisson E, et al. Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg*. 17 2016;151(8):e161137.
82. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg*. 2016;264(3):457-63.
83. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 25 2019;381(4):317-27.

84. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 28 nov 2016;22(44):9694-705.
85. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett*. 10 2016;381(1):269-77.
86. Bournet B, Buscail C, Muscari F, Cordelier P, Buscail L. Targeting KRAS for diagnosis, prognosis, and treatment of pancreatic cancer: Hopes and realities. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2016;54:75-83.
87. Delpu Y, Hanoun N, Lulka H, Sicard F, Selves J, Buscail L, et al. Genetic and Epigenetic Alterations in Pancreatic Carcinogenesis. *Curr Genomics*. mars 2011;12(1):15-24.
88. Bournet B, Muscari F, Buscail C, Assenat E, Barthet M, Hammel P, et al. KRAS G12D Mutation Subtype Is A Prognostic Factor for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol*. 24 mars 2016;7:e157.
89. Chen H, Tu H, Meng ZQ, Chen Z, Wang P, Liu LM. K-ras mutational status predicts poor prognosis in unresectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juill 2010;36(7):657-62.
90. Qian ZR, Rubinson DA, Nowak JA, Morales-Oyarvide V, Dunne RF, Kozak MM, et al. Association of Alterations in Main Driver Genes With Outcomes of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Oncol*. 8 mars 2018;4(3):e173420.
91. Adsay NV, Pierson C, Sarkar F, Abrams J, Weaver D, Conlon KC, et al. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. janv 2001;25(1):26-42.
92. Orcutt ST, Coppola D, Hodul PJ. Colloid Carcinoma of the Pancreas: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pancreat Cancer*. 2016;2(1):40-5.
93. Koh YX, Zheng HL, Chok A-Y, Tan CS, Wyone W, Lim TKH, et al. Systematic review and meta-analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. mars 2015;157(3):496-509.
94. Luo G, Fan Z, Gong Y, Jin K, Yang C, Cheng H, et al. Characteristics and Outcomes of Pancreatic Cancer by Histological Subtypes. *Pancreas*. 2019;48(6):817-22.
95. Reid MD, Stallworth CR, Lewis MM, Akkas G, Memis B, Basturk O, et al. Cytopathologic diagnosis of oncocytic type intraductal papillary mucinous neoplasm: Criteria and clinical implications of accurate diagnosis. *Cancer Cytopathol*. févr 2016;124(2):122-34.
96. Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, Maguchi H, Shimizu Y, Tada M, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas*. mai 2011;40(4):571-80.
97. Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Yoo JW, Park JK, Kim Y-T, et al. Survival and prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. janv 2008;36(1):50-5.
98. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakashima A, et al. Invasive intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 1 juill 2009;100(1):13-8.

99. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 1 janv 2018;18(1):2-11.
100. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc J-F, Laurent C, Turrini O, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol*. déc 2015;22 Suppl 3:S1196-1205.
101. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2018;50(12):1257-71.
102. Hasan A, Visrodia K, Farrell JJ, Gonda TA. Overview and comparison of guidelines for management of pancreatic cystic neoplasms. *World J Gastroenterol*. 21 août 2019;25(31):4405-13.
103. Bournet B, Vignolle-Vidoni A, Grand D, Roques C, Breibach F, Cros J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration plus KRAS and GNAS mutation in malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Endosc Int Open*. déc 2016;4(12):E1228-35.
104. Kuboki Y, Shimizu K, Hatori T, Yamamoto M, Shibata N, Shiratori K, et al. Molecular biomarkers for progression of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas*. mars 2015;44(2):227-35.
105. Gaujoux S, Parvanescu A, Cesaretti M, Silve C, Bieche I, Rebours V, et al. GNAS but Not Extended RAS Mutations Spectrum are Associated with a Better Prognosis in Intraductal Pancreatic Mucinous Neoplasms. *Ann Surg Oncol*. août 2019;26(8):2640-50.
106. Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, LeBlanc JK, Kaushik N, Ahmad N, et al. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc*. mai 2009;69(6):1095-102.
107. Z'graggen K, Rivera JA, Compton CC, Pins M, Werner J, Fernández-del Castillo C, et al. Prevalence of activating K-ras mutations in the evolutionary stages of neoplasia in intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Ann Surg*. oct 1997;226(4):491-8; discussion 498-500.
108. Chadwick B, Willmore-Payne C, Tripp S, Layfield LJ, Hirschowitz S, Holden J. Histologic, immunohistochemical, and molecular classification of 52 IPMNs of the pancreas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. janv 2009;17(1):31-9.
109. Jang J-Y, Park Y-C, Song YS, Lee SE, Hwang DW, Lim C-S, et al. Increased K-ras mutation and expression of S100A4 and MUC2 protein in the malignant intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(5):668-74.
110. Maker AV, Hu V, Kadkol SS, Hong L, Brugge W, Winter J, et al. Cyst Fluid Biosignature to Predict Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas with High Malignant Potential. *J Am Coll Surg*. 2019;228(5):721-9.

111. Johnson ML, Sima CS, Chaft J, Paik PK, Pao W, Kris MG, et al. Association of KRAS and EGFR mutations with survival in patients with advanced lung adenocarcinomas. *Cancer*. 15 janv 2013;119(2):356-62.
112. Xu J-M, Liu X-J, Ge F-J, Lin L, Wang Y, Sharma MR, et al. KRAS mutations in tumor tissue and plasma by different assays predict survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 10 déc 2014;33:104.
113. Bournet B, Selves J, Grand D, Danjoux M, Hanoun N, Cordelier P, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy coupled with a KRAS mutation assay using allelic discrimination improves the diagnosis of pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol*. janv 2015;49(1):50-6.
114. Furukawa T, Kuboki Y, Tanji E, Yoshida S, Hatori T, Yamamoto M, et al. Whole-exome sequencing uncovers frequent GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Sci Rep*. 2011;1:161.
115. Mueller S, Engleitner T, Maresch R, Zukowska M, Lange S, Kaltenbacher T, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature*. 01 2018;554(7690):62-8.
116. Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lüttges J. Frequency of K-ras Mutations in Pancreatic Intraductal Neoplasias Associated with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Chronic Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Neoplasia N Y N*. janv 2005;7(1):17-23.
117. Kobayashi N, Inamori M, Fujita K, Fujisawa T, Fujisawa N, Takahashi H, et al. Characterization of K-ras gene mutations in association with mucinous hypersecretion in intraductal papillary-mucinous neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(2):169-77.

## **Evaluation de l'impact pronostique de la mutation de l'oncogène *KRAS* dans la prise en charge des Tumeurs Intraductales Papillaires et Mucineuses du Pancréas**

---

**OBJECTIF :** Démontrer l'impact pronostique de la mutation de l'oncogène *KRAS* dans la prise en charge des patients porteurs de tumeurs intraductales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP).

**MATERIELS ET METHODES :** 87 patients porteurs d'une TIPMP avec recherche de l'oncogène *KRAS* déterminée à l'aide de matériel obtenu par cytoponction au cours d'une écho-endoscopie ont été inclus dans cette étude pilote. 41 patients étaient porteurs d'une TIPMP bénignes et 46 d'une TIPMP malignes. La survie globale a été comparée en fonction du statut *KRAS* dans la population globale puis dans les groupes des TIPMP bénignes et malignes. Dans la population des TIPMP bénignes, la survie sans dégénérescence a également été analysée en fonction du statut *KRAS*.

**RESULTATS :** La survie était significativement plus faible dans la population globale des TIPMP *KRAS* mutées par rapport aux TIPMP *KRAS* sauvages ( $p = 0,013$ ). On notait, chez les TIPMP malignes, une tendance à une survie moins importante dans la population des TIPMP *KRAS* mutées comparées aux TIPMP *KRAS* sauvages ( $p = 0,092$ ). Les TIPMP avec carcinome invasif étaient plus fréquemment mutées *KRAS* que les TIPMP en dysplasie de bas grade et la différence apparaissait significative ( $p = 0,043$ ). On ne retrouvait par contre pas de différence de survie globale ou sans dégénérescence en fonction de la mutation *KRAS* dans le groupe des TIPMP bénignes. De plus, on ne retrouvait pas d'impact du type de mutation de l'oncogène *KRAS* sur le pronostic.

**CONCLUSION :** La mutation de l'oncogène *KRAS* est un élément pronostique important en cas de TIPMP, peu importe la présence ou non d'une transformation maligne. Ainsi, nous préconisons une prise en charge thérapeutique plus agressive en cas de TIPMP *KRAS* mutée et une généralisation de la recherche de l'oncogène *KRAS* par cytoponction endoscopique pancréatique.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Prognosis impact of *KRAS* mutation in management of intraductal papillary mucinous neoplasms

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** Tumeur intraductale papillaire et mucineuse du pancréas, TIPMP, Intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN, Kirsten Ras, *KRAS*, RAS, Pronostic, Prognosis, Survie, Survival, Adénocarcinome canalaire pancréatique, Pancreatic ductal adenocarcinoma

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

**DIRECTEUR DE THESE :** Barbara BOURNET