

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

Cancer du pancréas, Approche Rétrospective (2015-2014)
dans l'Est Algérien

Présenté et soutenu par : Athmane Nihad

Bouamama Halima

Le : 29/06/2015

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr SATTI. Dalila (Professeur- Université des frères MentouriConstantine)

Rapporteur : Mlle BENLATRÈCHE Moufida (MA.A- Université des frères Mentouri Constantine)

Examineur : Mr REZGOUNE Mouhamed Larbi (MA.A- Université des frères Mentouri Constantine)

Année universitaire
2014 - 2015

Remerciements

Ce mémoire peut être l'occasion d'exprimer une gratitude sincère envers les personnes qui ont apporté une aide, une écoute ou simplement une chaleur gratuite et généreuse.

Tout d'abord nous tenons à présenter nos vifs remerciements, les plus sincères à notre encadreur Mlle BENLATRECHE Moufida maitre assistante à l'UCI pour son encouragement prodigué tout au long de ces années, pour l'aide et le soutien qu'elle nous a apportés et pour ses précieux conseils qu'elle nous a fournis durant la réalisation de ce mémoire.

Tout notre respect et nos remerciements vont vers les membres du jury qui vont pleinement consacrer leurs temps et leur attentions afin d'évaluer notre travail, qui espérons le sera à la hauteur de leurs attentes.

« Mme SATTI Dalila qui nous faites l'honneur d'avoir accepté de présider le jury et monsieur REZGOUNE Mouhamed Larbi d'être l'examineur de ce mémoire »

Nous témoignons toute notre reconnaissance à monsieur le professeur d'oncologie médicale FILALI Taha pour son accueil au sein de son équipe avec une grande amabilité

Nous avons eu beaucoup de plaisir à travailler avec Dr CHIROUF et ses résidents et toute l'équipe qui travaille au sein de cet organisme qui nous a toujours accueillis chaleureusement et nous a fait profiter de son professionnalisme, Aussi un chaleureux remerciement pour les malades qui ont accepté de nous recevoir et répondre honnêtement à notre questionnaire

Enfin, nos remerciements les plus sincères sont adressés à tous nos enseignants, qui ont contribué à forger nos connaissances et à assister notre formation, et à toute personne qui a participé de près ou de loin à la réalisation de ce modeste mémoire.

Dédicaces



Je dédie ce modeste travail:

À la mémoire de mon père: RABEH

Brutalement arraché à notre affection, ton honnêteté, ton dévouement, ton respect pour le prochain étaient toujours spontanés; les sacrifices que tu as consentis pour notre éducation ont été fructueux. Ton esprit de grandeur nous a ouvert la voie de l'honneur et de la dignité. Ta présence nous aurait beaucoup

réconfortés. Tu constitues un modèle dont je m'inspirerai toujours; paix à ton âme.

A La plus belle mère dans la vie Zaineb, pour toutes tes efforts fournée, pour toutes tes sacrifices, pour toute la confiance que vous m'avez donné afin de me motivé dans mes études et me voir satisfaite et heureuse

A mes chères frères : Abd el hak, Ahmed, Redouane, Khaled et Ali pour votre soutenance tout au long mon parcours

A mes précieuses sœurs : Wassila, khadidja, Meriem et sur tous ma pus Amina pour toutes les bons moments que nous a partagées

A mes nièces : Chaima, Bouchra, Amine, Maria, Saif eddine, Abderahmen, Adem, et mon nouveau jumeau Ishak et Yakob.

A mes proches amie : Nihad et Rayenne

« Bouamama halima »



Dédicaces

Je dédie ce mémoire

À mes chers parents (Rachid, Wahiba)

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.
Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

À ma chère tante kouka

Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse

À mes

Chères adorable sœurs (karima et malak) et a mon frère que j'adore (amine) et son épouse (imane)

À mes chères

(Tante Chafia, Tante Nadia et ma deuxième mère Warda)

À ma grande mère

Qui m'a accompagné par ses prières, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé

À la mémoire de mes grand-pères et ma grande mère

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents
Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde*

À mes chers oncles

(Farid, Samir, Hamoudi, Ali, Tayeb, smail, youcef)

À mes chers cousins cousines

(Amira , Anissa , Dikra , Batoul , Ghozlan , Joumana , Chahra , Linda , Hichem , Chokri , Nacer ...)

À mon amie de toujours

(Bouamama Halima)

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

« Athmane Nihad »

Sommaire

	Page
Introduction.....	01
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
1. Pancréas.....	03
1.1 Définition	03
1.2 Anatomie.....	03
1.3 Histophysiologie	04
1.3.1 La partie endocrine	04
• La fonction endocrine.....	05
1.3.2 La partie exocrine	05
• La fonction exocrine.....	05
2. Pathologies du pancréas.....	06
2.1 Maladies du pancréas exocrine.....	06
2.2 Maladies du pancréas endocrine.....	06
3. cancer et pancréas	07
3.1 Le cancer.....	07
3.1.1 type du cancer	08
3.1.2 Classification des cancers	09
3.1.3 Cancérogénèse.....	09
3.2 Le cancer du pancréas.....	09
3.2.1 Epidémiologie.....	10
3.2.2 Symptômes cardinaux.....	11
3.2.3 Autres symptômes.....	11
3.2.4 Diagnostic différentiel.....	12

	Page
3.2 .5 types du cancer du pancréas.....	12
❖ Le cancer du pancréas endocrine.....	13
❖ Le cancer du pancréas exocrine.....	14
3.2.6 Physiopathologie du cancer du pancréas	15
4. Facteurs pronostique et Classification TNM.....	16
4.1 Classification TNM et stades.....	16
4.2 Facteurs pronostique	18
5. Facteurs de risque	18
5.1 Facteurs environnementaux	18
5.2 Facteurs professionnels.....	19
5.3 Facteurs Pathologiques	19
5.4 Facteurs génétiques.....	20
6. Biologie moléculaire et cancer du pancréas.....	21
6.1 Les protoncogènes.....	21
❖ Kras.....	22
❖ AKT2.....	22
6.2 Les gènes supprimeurs de tumeur	23
❖ INK4 A/ARF.....	23
❖ P53.....	24
❖ DPC 4.....	24
❖ BRCA2	25
❖ <i>PTEN</i>	25
❖ <i>APC et BRCA2</i>	25

	Page
6.3Autres mutations.....	26
❖ SSTR2.....	26
❖ HER-2/neu.....	26
❖ Le MYB.....	26
❖ DCC.....	27
❖ STK11.....	27
❖ MAP2K4.....	27
6.4 Les autres altérations.....	27
❖ Raccourcissement des télomères	27
❖ Modifications épigénétiques	28
❖ La mort cellulaire programmée.....	28
❖ L'angiogènes	29
❖ La prolifération cellulaire	29
❖ Invasion tissulaire.....	30
❖ Le microenvironnement tumoral	30
❖ Les microARN.....	31
✓ Facteurs de croissance.....	31
❖ TGF-β.....	31
❖ HGF.....	32
❖ EGF.....	32
❖ IGF-I.....	32
❖ FGF.....	33
❖ VEGF.....	33
✓ Facteurs de transcription	33
❖ NF-κB	33
✓ Facteurs de croissance nerveux.....	33
❖ GDNF.....	34
❖ NGF.....	34
❖ NGF.....	34
❖ NCAM.....	34

	Page
✓ Molécules MEC et molécules d'adhérences.....	34
• Collagène I / intégrine $\alpha 2\beta 1$	35
• Les laminines	35
✓ Molécules de remodelages	35
❖ MMPs.....	35
❖ Upa.....	36
❖ kinases Fyn et PKC.....	36
❖ Périostine	36
❖ S100A4.....	36
❖ CXCR4.....	37
❖ COX-2.....	37
❖ IL-8.....	38
❖ Intégrine $\alpha 6\beta 4$	38
✓ Intégrine $\alpha 6\beta 4$ et cancer du pancréas.....	38
✓ Mucines.....	39
MUC4.....	39
○ Structure.....	39
○ Distribution cellulaire.....	40
○ MUC4 et cancérisation.....	40
MUC1.....	41
○ Sites d'expression.....	41
○ MUC1 et Cancérisation.....	41
○ Modification de l'expression des mucines.....	43
La galectine-3.....	43
○ Sites d'expression.....	43
○ Ligands.....	44
○ Fonctions.....	44
○ Galectine-3 et cancer.....	45

PATIENTS ET METHODES

1.Recrutement des sujets.....46

- Critères d'inclusions.....46
- Critères d'exclusions.....46

2. Questionnaire et Enregistrements.....46

- Questionnaire.....46
- Enregistrements.....46

3. Analyse statistique.....46

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Aspect Clinique des patients atteints d'un cancer du pancréas.....48

2.Âge et Sexe Ratio.....49

3. Moyennes d'âge.....50

4. Répartition en Tranche d'âge.....50

5. Marqueurs Biologiques51

- 5.1. Marqueurs Tumoraux.....51
 - 5.1.1Moyenne de l'ACE52
 - 5.1.2.Moyenne de l'Antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9)52
 - 5.1.3Moyenne de l'Antigène carbohydrate 125 (CA125)53

6. Consommation.....54

- 1. Tabac.....55
- 2. Alcool.....56

Conclusion & Perspectives.....57

Liste des figures

	Page
Figure N° 01 : Situation du pancréas dans la cavité abdominale	03
Figure N° 02 : Les différentes parties anatomiques du pancréas	04
Figure N° 03 : Cascade d'événements conduisant à la formation d'une tumeur	08
Figure N° 04. Modèle de progression pour le cancer du pancréas	16
Figure N° 05 : Répartition des Patients Selon le sexe	49
Figure N° 06 : Répartition en tranche d'âge des patients	51

Liste des tableaux

	page
Tableau N° 01 : Tumeur bénigne/ maligne	08
Tableau N° 02 : types de cancers pancréatiques exocrines	14
Tableau N° 03 : Types de cancers pancréatiques endocrines	15
Tableau N° 04 : Classification TNM	17
Tableau N° 05 : Moyenne d'âge.....	50
Tableau N° 06: Répartition en Tranche d'âge.....	50

Liste des abréviations

aa : Acide aminé

ACE : Antigène carcino embryonnaire

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

APC: Adenomatous Polyposis Coli

ARN : Acide RiboNucléique

BAX : BCL2-associated X protein

Bcl -2 : B-Cell lymphoma 2

Bcl -xl : Bcl-2-like protein 1

BRCA1: BReast CAncer 1

CA 19-9 : Antigène carboxylase 19-9

CA125 : Antigène carbohydrate 125

CDK : Cyclin-Dependent Kinase

CEA : CarcinoEmbryonic Antigen

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Constantine

COX-2 : Cyclooxygénase-2

CPA : CycloPhosphAmide

CpG : Cytosine-phosphate-Guanine

CRD : Domaine de reconnaissance des carbohydrates

CREB : cAMP-Response Element Binding protein

CXCR4 : Récepteur de la protéine chimiokine CXCL12

DCC: Deleted in colon carcinoma

DISC : Death-Inducing Signaling Complex

DNMT : DNA méthyltransférases

DPC 4 : Deleted in Pancreatic Carcinoma 4

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ER : Estrogen Receptor

ERBB2 : erb-b2 receptor tyrosine kinase 2

ERK : Extracellular signal-regulated kinases

FAD : Flavin adenine dinucleotide

FADD: Fas-Associated protein with Death Domain

FAMMM : Familial Atypical Multiple Mole Melanoma

FAMM-PC : Familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma

FGF : Fibroblast Growth Factor

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor

GDNF : Glial cell line-derived neurotrophic factor

GDP : Guanosine diphosphate

Gemzar® : Nom commercialisé de la gemcitabine

GFR α : GDNF receptor α

GTP : Guanosine triphosphate

HER : Human Epidermal growth factor Receptor

HGF : Hepatocyte Growth Factor

HGF/SF : Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor

HNF-1: Hepatocyte Nuclear Factor 1

HNPCC : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

ICAM1 : Intercellular Adhesion Molecule 1

IFN : Interféron

IGF : Insulin-like growth factor

IGFR : Insulin-like growth factor receptor

IL : Interleukine

K-ras : Kirsten rat Sarcoma

LAMP: Lysosome Associated Membrane Protein

LOH : Loss of heterozygosity

LPH : Lactase phlorizin hydrolase

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

MAP2K4 : Mitogen-activated protein kinase kinase 4

MCN : Mucinous Cystic Neoplasm

MEC : Matrice extracellulaire

miARN : micro acide ribonucléique

MMPs : Métalloprotéases matricielles

MODY : Maturity Onset Diabetes Of the Young

MS : Méthionine Synthase

MUC : Mucine

NCAM : Neural cell adhesion molecule

NEM : Néoplasies endocriniens multiples

NF- κ B : Nuclear Factor-kappa B

NGF : Neuronal Growth Factor

P16 : Protéine 16 KDa

P21 : Protéine 21 KDa

P53 : Protéine 53 KDa

PAI2 : Plasminogen Activator Inhibitor 2

PAM : Protein Associated with Myc

PanIn : Pancreatic Intraepithelial Neoplasia

PDAC : Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor.

PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor

PI3K : PhosphoInositide 3-Kinase

PI3KCA : PI3K catalytic- α

PKC : Protéine Kinase C

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

RT : Reverse Transcription

S100 : Calcium-binding protein

S100A4 : S100 calcium-binding protein A4

SAM : S-adénosyl méthionine

SDF1 : Stroma cell-derived factor 1

SH2 : Src Homology 2

SHMT : Sérine hydroxyméthyltransférase

SMAD4 : Small body size, Mothers Against Decapentaplegic homolog 4

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

SphK1 : Sphingosine kinase 1

SphK2 : Sphingosine kinase 2

SSTR2 : Somatostatine reseptor2

STK11 : Serine/threonine kinase 11

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

TGF- β : Transforming growth Factor beta

TGFBRII :Transforming growth factor, beta receptor II

TIMP : Metalloproteinase inhibitor

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

TNM Tumor, Nod, Metastasis

Trk : Récepteurs tyrosine kinases

uPA : Urokinase-type Plasminogen Activator

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Introduction

Le cancer est une maladie décrite depuis l'Antiquité. C'est le médecin grec Hippocrate qui, en comparant les tumeurs à un crabe, leur a donné pour la première fois les noms grecs de « karkinos » et « karkinoma ». La comparaison est justifiée par l'aspect de certaines tumeurs, dont les prolongements rappellent les pattes de l'animal.

Longtemps, le cancer a été considéré comme incurable. Aujourd'hui, nombre de cancers sont guéris ou vécus comme des maladies chroniques. Pourtant, lorsqu'il est écrit au singulier, le mot garde une charge symbolique puissante, associée à des évocations particulièrement sombres. Une description de notre compréhension actuelle des cancers, sur le plan médical et biologique, invite à dépasser cette représentation.

Le pancréas est une glande située derrière l'estomac. Cet organe se compose d'une partie "exocrine", produisant des enzymes nécessaires à la digestion, et d'une partie "endocrine", fabriquant diverses hormones dont l'insuline. Le cancer du pancréas exocrine représente la grande majorité des cas de cancers pancréatiques, les cancers du pancréas endocrine étant 20 fois moins fréquents.

Le cancer du pancréas est un cancer relativement rare ; il reste de nos jours le cancer au pronostic le plus sombre avec 330300 décès par année dans le monde pour une prévalence de 211500 cas en 2012. Bien que des progrès aient été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du développement de cette néoplasie, la morbi-mortalité n'a pas été modifiée ; même dans les populations à risque sélectionnées. Ils ont néanmoins permis à certains patients à haut risque d'être diagnostiqués précocement et d'avoir donc pu bénéficier d'une prise en charge à un stade encore asymptomatique. L'impact sur le pronostic n'est cependant pas prouvé (1).

Toutefois, on note un manque accru des études réalisées en matière de dépistage de ce type de cancer dans notre pays.

Cependant, des nouvelles structures, tel que des unités de radiothérapie et d'oncologie dotées d'équipements modernes, notamment des scanners de dernière génération, d'IRM (imagerie par résonance magnétique), ainsi que le réaménagement des laboratoires d'anatomie

pathologique, dont la plupart sont opérationnelles, ont été créées pour renforcer les centres anti-cancer, inscrits dans le cadre du plan national de lutte contre cette pathologie.

Mais malheureusement, notre politique nationale de lutte contre le cancer, reste sans écho sur le terrain, face à des esprits qui témoignent de l'absence totale de la conscience professionnelle, à un point où, si un dossier d'un patient existe, il est toujours incomplet.

Il s'agit d'une constatation, d'un état de fait, qui demande, à être amélioré.

Pour ces raisons, et dans ce contexte, Lors de Commencement de ce travail, en 2015, on a opté pour la réalisation d'une étude descriptive rétrospective sur le cancer de pancréas, et qui s'étale sur 01 an.

Notre objectif a été d'inclure toute variable, susceptible, d'être impliquer dans l'apparition d'un cancer de pancréas, et/ ou, jouant un rôle crucial comme marqueur.

Partie
bibliographique

1. Le pancréas

1.1. Définition

Le pancréas (pan = tout ; kréas= charnue) (2) est une glande digestive (3) molle, rose(4) de forme conique situé en profondeur, presque horizontalement dans la partie supérieure de l'abdomen et accolé à la paroi abdominale postérieure, en arrière de l'estomac (3). Il s'étend dans l'abdomen de la rate jusqu' au duodénum(4) il pèse 75g (5) et il mesure environ 12 à 15 cm de long (6). Il produit aussi bien une sécrétion exocrine qu'une sécrétion endocrine(2).

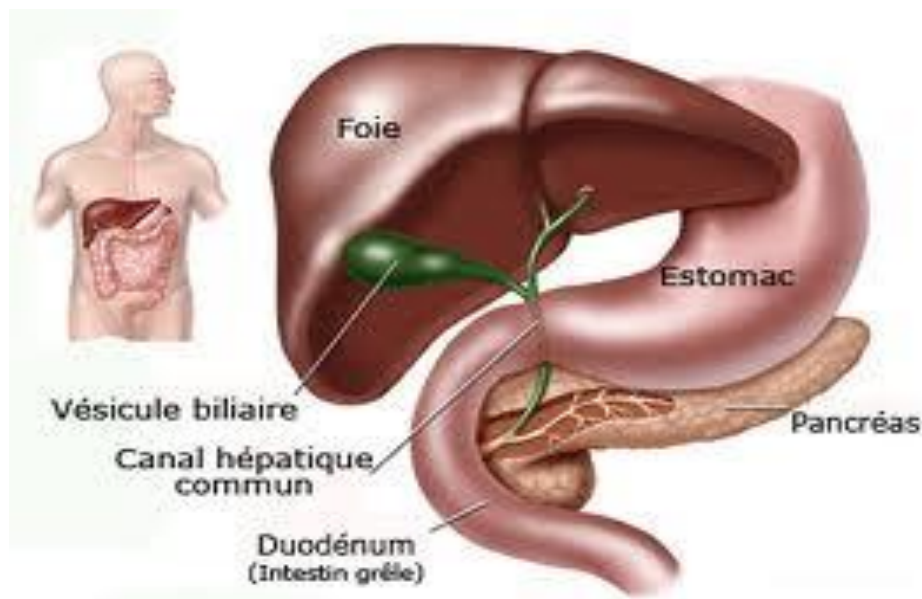


Figure 01 : Situation du pancréas dans la cavité abdominale (7)

1.2. Anatomie

Le pancréas s'étend transversalement, sous les côtes, entre le foie à droite et la rate à gauche (8) Il se compose de quatre parties : la tête, l'isthme le corps et la queue.

- **La tête :** est la partie la plus volumineuse. Sa face externe est enchâssée dans le duodénum (première Portion de l'intestin qui fait suite à l'estomac).elle se prolonge par un crochet appelé petit pancréas
- **L'isthme :** également appelé col, portion rétrécie et peu épaisse du pancréas, assure la jonction entre la tête et le corps. En arrière de l'isthme chemine la veine porte.

- **le corps** : plus épais, est constitué d'un segment de 5 à 8 cm.
- **La queue** : effilée du pancréas se termine dans le hile de la rate(3) par le ligament Spléno rénal (2).

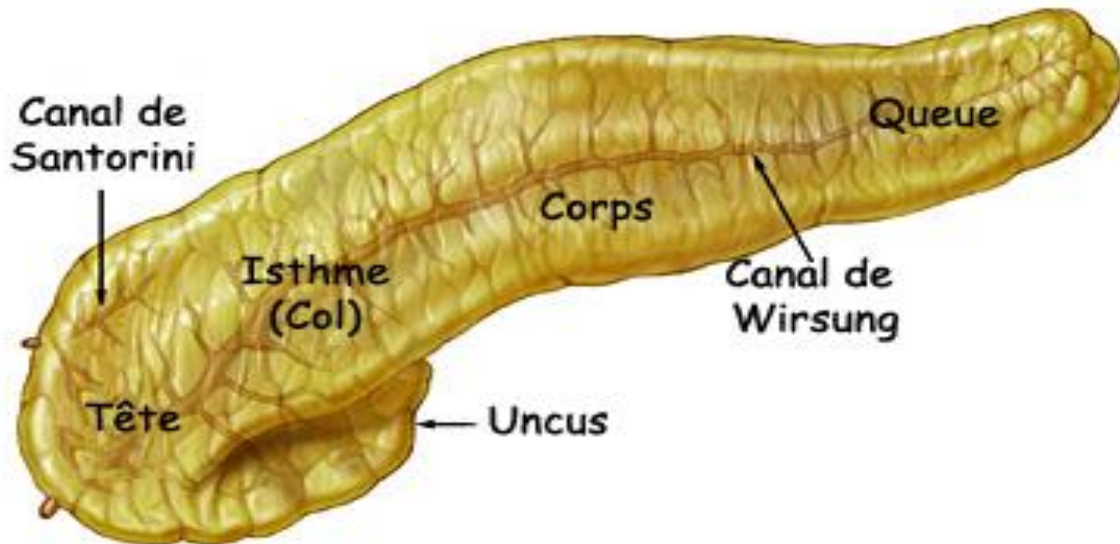


Figure 02 : Les différentes parties anatomiques du pancréas (9)

L'intérieure du pancréas est composé de petite lobules glandulaire séreux dont les canaux excréteurs s'abouchent dans le canal principal du pancréas, le canal de Wirsung. Ce dernier traverse la totalité de l'organe de la queue jusqu'au niveau de la tête et débouche avec le canal cholédoque au niveau de la grande caroncule duodénale, rarement, on trouve une branche accessoire du canal de Wirsung (canal de Santolini ou ductus pancréatique accessorius) qui possède alors son propre abouchement dans le duodénum (10)

1.3. Histophysiologie

La glande pancréatique est constituée de deux types de tissu, responsable de deux fonctions distinctes :

Une partie endocrine et une partie exocrine (3).

1. partie endocrine

La partie endocrine qui représente 2% du volume du pancréas, constituée par des cellules qui sont regroupées en îlots (3) surtout présents dans la queue du pancréas et désignés sous

le nom d'îlots de langerhans, leur nombre varie entre 500.000 et 2000.000 ils sont bien vascularisés. Quatre types différents de cellules sont à distinguer :

- Les cellules A (15%): synthétisent le glucagon, hormone importante dans la stimulation de la glycogénolyse ;
- Les cellules B (80%) : synthétisent l'insuline (hormone qui a un effet hypoglycémiant), à coté de beaucoup d'autres facteurs ;
- Les cellules D (5%) : sont à l'origine de la somatostatine, inhibitrice de la sécrétion d'insuline et de glucagon ;
- Les cellules PP (1 – 2 %) : forme le polypeptide pancréatique (un peptide appartenant à la famille des peptides de régulation, il comprend 36 acides aminés en chaîne rectiligne) (11) qui inhibe la sécrétion de cet organe (2).

✓ **Fonction**

La fonction endocrine consiste à sécréter des hormones dans le sang, dont l'insuline et le glucagon, qui sont notamment chargées de réguler la glycémie (12). Cette fonction en coopération avec la fonction exocrine joue un rôle important dans le système digestif, ainsi dans le maintien des mécanismes physiologiques dans les processus digestifs (13).

2. partie exocrine

La partie exocrine représente environ 99% du volume du pancréas (6) cette partie est divisée en lobules (14) chaque lobule est constitué des acini et d'un système canalaire

- Acinus : est constitué d'un amas irrégulier de cellules sécrétoires pyramidales dont les faces apicales entourent une minuscule lumière centrale correspondant à l'extrémité terminale du système canalaire.
- Le système canalaire : assure la collection et le transport des sucs pancréatiques sécrétés par les cellules acineuses vers le duodénum (15).

✓ **fonction**

La sécrétion exocrine correspond au suc pancréatique (12) (liquide incolore composé surtout d'eau et de quelques sels minéraux, de bicarbonate, de sodium et de plusieurs enzymes (16)).Elles est assurée par les cellules acineuses , dont le contenu se déverse dans un

canalicule et acheminé vers l'intestin grêle par le canal excréteur principal(le canal de Wirsung) pour accomplir la digestion des aliments dont les lipides , les glucides et les protéines (17).

Les enzymes du suc pancréatiques sont notamment les suivants :

- L'amylase qui digère l'amidon ;
- La trypsine et la chymotrypsine la carboxypeptidase et l'élastase (enzyme catalysant l'hydrolyse de l'élastine - une fibre élastique-), (18) qui s'attaquent aux protéines ;
- La lipase pancréatique la principale enzyme de digestion des lipides chez l'adulte ;
- La ribonucléase et la désoxyribonucléase qui catalysent la dégradation des acides nucléiques (16).

2. Pathologie du pancréas

On note deux types de pathologies :

- **Maladies du pancréas exocrine :**
 - ✓ Pathologie inflammatoire : tel que les pancréatites (19) ; et
 - ✓ Les tumeurs.
- **Maladies du pancréas endocrine**

La séparation est un peu artificielle dans la mesure où une tumeur ou une inflammation d'une région du pancréas peut entraîner des désordres endocriniens liés à un déficit ou au contraire à un excès de fonctionnement du cet organe.

- Excès : sont liés le plus souvent aux insulinomes, donnant naissance à l'hypoglycémie
- Déficits : provoquent les diabètes (tout type confondu), aux complications extrêmement nombreuses si mal traitées.

3. Cancer et pancréas

3.1.Le cancer

Le cancer figure parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde (20). Ce n'est pas une maladie unique mais plutôt un nom qui s'applique à une grande variété de tumeurs malignes causées par un processus fondamental de croissance incontrôlée (21), la prolifération cellulaire résulte en une masse qui envahit les tissus environnants, et peut métastaser jusqu'à des sites éloignés.

Toutes les cellules cancéreuses partagent deux propriétés fondamentales (22).

- 1- Un taux de croissance et de division cellulaires anormal.
- 2- Des défauts dans les contraintes qui normalement évitent l'expansion et l'invasion d'autres parties de l'organisme (22).

Le cancer est dérivé des cellules somatiques et de leur progéniture. Dans le clone néoplasique naissant, les cellules accumulent une série de changements génétiques ou épigénétiques qui mène aux changements de l'activité du gène incriminé (13) .donc leur développement nécessite des mutations dans les gènes qui contrôles la prolifération ; le développement et d'autres activités cellulaires fondamentales (22 ,21) .les altérations génomiques associées au cancer vont de la simple substitution de nucléotide à des réarrangements chromosomiques à grande échelle tels que des amplifications ou des délétions (22).

Les cancers présentent une grande variabilité en ce qui concerne l'âge de leur survenue, leur taux de croissance, leur pronostic et leur réponse aux traitements (22).

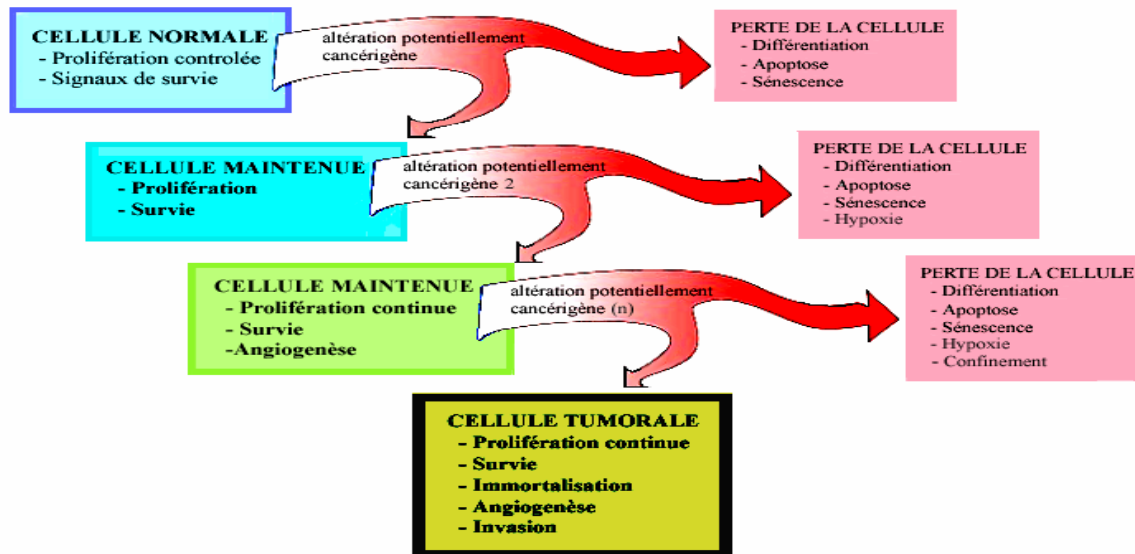


Figure 03 : Cascade d'événements conduisant à la formation d'une tumeur (13)

3.1.1 Types de cancer

Lorsqu'une cellule perd uniquement le contrôle génétique de sa prolifération, elle peut engendrer une masse de cellules formant une tumeur bénigne. Une telle tumeur peut être éliminée par chirurgie et ne provoque habituellement pas de dommage sérieux. Toutefois, si la tumeur ne reste pas localisée, entre dans la circulation sanguine, envahit d'autres tissus et forme des tumeurs secondaires (métastase), elle devient maligne. Les tumeurs malignes sont difficiles à traiter et peuvent devenir menaçantes pour la survie de l'organisme. (22)

Tableau N° 1 : Tumeur bénigne/ maligne (23)

Tableau 7.1 Tableau récapitulatif tumeurs bénignes/malignes	
Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différenciée)	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile. Récurrence possible après exérèse supposée complète
Pas de métastase	Métastases

3.1.2. Classification des cancers (24)

Les cancers sont classés en fonction du tissu d'origine:

- ✓ **Les carcinomes** : la forme la plus courante des cancers. Ils dérivent soit des tissus épithéliaux de revêtement soit des tissus épithéliaux glandulaires.
- ✓ **Les sarcomes** : Se développe à partir d'un tissu mésenchymateux. Il peut s'agir d'un tissu conjonctif tel que le tissu osseux, cartilagineux ou adipeux.

3.1.3. Cancérogénèse (24)

Comporte quatre grandes étapes de la cancérogénèse

- ✓ **Dysplasies**: Différenciation cellulaire avec hyperplasie (nombre d'assises cellulaires augmente).
- ✓ **Cancer in situ**: Prolifération cancéreuse sur l'ensemble de l'épaisseur de la muqueuse sans franchissement de la membrane basale.
- ✓ **Cancer invasif**: Franchissement de la membrane basale et envahissement des tissus sous-jacents.
- ✓ **Cancer métastatique**: Franchissement des vaisseaux et colonisation d'autres organes.

3.2. Cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est dû à la formation d'une tumeur maligne. C'est-à-dire un amas de cellules anormales qui prolifèrent de manière incontrôlée et plus au moins rapide et qui menacent de se propager ailleurs dans l'organisme. Ils constituent l'une des formes les plus graves de cancers digestifs (25). Ils peuvent être bénignes ou malignes, solides ou kystiques (cystadénome et cystadénocarcinome), développées à partir du tissu exocrine ou endocrine (25).

Les tumeurs exocrines semble le plus fréquent 95% tant que les tumeurs endocrines du pancréas représentent moins de 5% de la totalité des tumeurs pancréatiques (16).

La quasi-totalité de ces tumeurs concernent le pancréas exocrine ; ce sont des adénocarcinomes localisés dans une région initialement peu symptomatique. Leur diagnostic est le plus souvent tardif et leur pronostic d'ensemble est mauvais (26).

3.2.1. Epidémiologie

Le cancer du pancréas reste de nos jours le cancer au pronostic le plus sombre. C'est un cancer hautement agressif avec un taux de mortalité très élevé ; Il représente la 4^{em} cause de décès oncologique. Parmi les cancers gastro-intestinaux, il représente 22% des décès à l'échelle mondiale (27). Il survient le plus souvent entre 70 et 80 ans, avec une incidence plus élevée chez l'homme que chez la femme (28) Les prédispositions génétiques représentent 5 à 10% des cas.

En Algérie, selon le registre des tumeurs d'Alger, l'incidence est estimée à 3.2/105 habitants, pour l'homme et 1.7/105 habitants pour les femmes. (29)

Dans le monde, on estime à 232 000 nouveaux cas de cancer du pancréas chaque année (30). Aux États-Unis environ 30.000 personnes meurent de ce cancer chaque année (30). L'incidence en Europe est de 96 000 nouveaux cas par an (50,8% d'homme contre 49,26% de femme) et la mortalité tout sexe cumulé est de 95 200 patients (31).

L'incidence du cancer du pancréas a augmenté progressivement tout au long du 20^{eme} siècle, dans de nombreux pays industrialisés tel que le Japon. (27)

Les Maoris de Nouvelle Zélande ont une incidence élevée. Elle est au 10^{ème} rang des localisations de cancer en termes de fréquence et au 5^{ème} rang des causes de décès par cancer. (32)

En ce qui concerne les tumeurs endocrines dans le monde, l'insulinome représente la tumeur la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines du pancréas. Son incidence varie de 1 à 4 cas par million d'habitants et par an. Elle touche de façon presque égale les deux sexes, avec parfois une prédominance féminine. (33)

La fatalité du cancer du pancréas n'épargne pas les pays d'Afrique du nord même si l'incidence de ce dernier est plus faible par rapport aux pays d'Amérique et d'Europe. (34)

Cette maladie est difficile à diagnostiquer à ses débuts (35). Le taux de survie global à 5 ans est inférieur à 3% et la plupart des patients porteurs d'un tel cancer décèdent dans les 6 mois

suivant le diagnostic. Même dans le cas des formes résecables (soit entre 10% et 20%), la survie à 5 ans n'est au maximum que de 10% et elle devient nulle en cas de métastase. Tous ces chiffres soulignent bien la gravité de la situation pour cette maladie. (13)

3.2.2. *Symptômes cardinaux*

Le cancer du pancréas est souvent asymptomatique durant ses premiers stades de développement. Le pancréas étant logé au creux de l'abdomen et dépourvu de terminaisons nerveuses capables d'envoyer des signaux de douleur au cerveau, une tumeur peut s'y développer jusqu'à devenir relativement grosse sans causer de symptômes.

En effet les symptômes apparaissent souvent une fois que la tumeur s'est développée dans les tissus et organes voisins.

Trois principaux signes peuvent révéler ce cancer. S'ils sont réunis, ils doivent absolument faire évoquer le diagnostic (8) :

- ✓ **La douleur** : est souvent intense et lancinante. Elle est située au niveau du creux de l'estomac (épigastre) et se projette typiquement sous les côtes et en arrière, vers le dos

- ✓ **L'amaigrissement** : est souvent rapide et important. Il a plusieurs causes : la douleur, une perte d'appétit, l'apparition d'un diabète ou d'une moins bonne digestion des aliments par défaut de sécrétion des enzymes du pancréas.

- ✓ **Un ictère cutanéomuqueux** : elle est due à une compression du canal cholédoque par une tumeur de la tête du pancréas qui empêche la bile d'arriver dans l'intestin. Elle apparaît progressivement, d'abord au niveau des yeux puis sur la peau. Elle est souvent précédée d'une coloration brun foncé des urines et d'une couleur pâle des selles

3.2.3. *Autres symptômes*

✓ **Hémorragie digestive**

Plus rarement, les cancers du pancréas envahissant la muqueuse duodénale peuvent être responsables d'hémorragies. (17)

✓ **Des selles grasses**

Du fait d'une mauvaise digestion des lipides due au passage d'une quantité insuffisante d'enzymes pancréatiques dans l'intestin.

✓ ***Des vomissements***

Survenant souvent après les repas, dus à une obstruction de l'intestin par la tumeur. Ils sont plus rarement révélateurs et surviennent généralement tardivement dans l'évolution de la maladie.

✓ ***Une phlébite***

Résultant de la sécrétion de certaines substances par la tumeur, rendant le sang moins fluide.

✓ ***Une pancréatite aigue***

Elle constitue le premier symptôme dans environ 5 % des cancers du pancréas.

✓ ***Une dépression***

Peut précéder la découverte de la tumeur. Elle peut être liée à la fatigue.

3.2.4.. Le diagnostic différentiel

Effectuer pour faire distinguer le cancer du pancréas d'autres maladies ayant une symptomatologie commune avec ce dernier, il s'agit d'un test de confirmation réaliser généralement entre cancer du pancréas et pancréatite chronique, mais la distinction entre les deux affections est difficile (36).

3.2.5. Types de cancer de pancréas

Il existe deux principaux types de cancer du pancréas. Dans la plus grande majorité des cas environ 95% le cancer du pancréas touche les cellules exocrines. Il se forme principalement de deux manières :

- à partir de cellules glandulaires exocrines qui produisent les sucs pancréatiques (enzymes).
- à partir de cellules glandulaires endocrines qui produisent les hormones.

Il existe de nombreuses autres variantes qu'une analyse des tissus permet de différencier (examen histopathologique). Plus de deux tiers des tumeurs apparaissent dans la tête du pancréas, les autres sont décelées dans la queue ou disséminées dans le corps, voire dans toute la glande. Les cellules tumorales peuvent atteindre d'autres organes à travers les vaisseaux

sanguins ou lymphatiques. Elles forment alors des métastases, généralement dans le foie, le poumon et les os (12).

✓ Tumeurs exocrines du pancréas

Prendent généralement naissance dans le tissu du canal pancréatique principal et de ses canaux secondaires. Cette forme de cancer porte le nom d'adénocarcinome canalaire ou pancréatique (PDAC) (12). Parmi les cancers du pancréas exocrine, la plupart ont un potentiel tumorigène variable à part les cystadénocarcinomes mucineux ou séreux et les PDACs qui sont très souvent malins et agressifs. Le PDAC est le cancer exocrine le plus fréquent (80%) (16).

C'est dans la tête du pancréas que se développe souvent la tumeur, au niveau du canal pancréatique : ce dernier se bouche et empêche les enzymes digestives de s'écouler normalement. Le cancer se propage rapidement dans les tissus et structures voisins, à savoir dans les canaux biliaires et le duodénum. La tumeur provoque alors une cholestase, sorte de bouchon dans les canaux biliaires et dans le foie qui empêche la bile de s'écouler normalement. Les tumeurs exocrines dans le corps ou la queue du pancréas sont plus rares. Elles ne présentent d'abord aucun symptôme et se développent sans être détectées. Dès lors, au moment où on les découvre, elles ont parfois déjà atteint la rate, l'estomac, le foie, le côlon, la cavité abdominale, les ganglions lymphatiques voisins, les nerfs et les vaisseaux (12).

Parmi les types de l'adénocarcinome (voir tableau N°1), on trouve, le plus souvent des tumeurs d'aspect solides qui se développent à partir des cellules recouvrant le canal de Wirsung ou ses branches. Ce sont toujours des tumeurs malignes. Le plus rarement des tumeurs kystiques, cystadénome séreux, cystadénome mucineux, tumeur intracanalair papillaire mucineuse du pancréas (37).

Tableau N° 2 : types de cancers pancréatiques exocrines (16)

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

✓ Tumeurs endocrines du pancréas

Se développent aux dépend du pancréas endocrine et peuvent faire partie des NEM (Neuro Endocrinopathie Multiples) (26) ils représentent environ 5% des cancers du pancréas.

On distingue les tumeurs endocrines dites fonctionnelles avec des symptômes liés à la sécrétion hormonale tumorale comme les gastrinomes, les glucagonomes ou encore les insulinoïdes et les tumeurs non-fonctionnelles sans symptôme apparent. Ces tumeurs sont cependant sécrétantes mais sans manifestation clinique évidente et représentent environ 30% des tumeurs endocrines. Puisqu'elles sont asymptomatiques, elles sont généralement diagnostiquées à un stade avancé, une fois que la tumeur a atteint une taille causant une compression ou une invasion des organes adjacents. Néanmoins, les tumeurs endocrines sont pour la plupart bénignes. Parmi les cancers endocrines, l'insulinome est le plus fréquent (60%) et le plus souvent bénin. La chirurgie est le plus souvent accessible aux patients, le cas échéant un traitement par voie orale est administré pour contrôler la glycémie(16).

Tableau N° 3 : Types de cancer pancréatique endocrine (16)

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

3.2.4. Physiopathologie du cancer du pancréas

Les PDAC évoluent le plus souvent à partir de lésions néoplasiques intra-épithéliales non invasives, aussi appelées PanINs en acquérant des altérations génétiques et épigénétiques au cours du temps (38).

Ils peuvent plus rarement évoluer à partir d'autres lésions, les néoplasmes intracanalaires papillaires et mucineux (IPMNs) et les cystadénomes mucineux (MCNs).

Les PanINs sont des lésions intra-épithéliales dysplasiques des petits canaux pancréatiques, non invasives, ne dépassant pas la membrane basale (39). De taille microscopiques mesurant en règle générale moins d'un centimètre, plus fréquemment retrouvées au niveau des canaux secondaires de la tête et la queue du pancréas. Leur fréquence augmente avec l'âge (38).

Elles sont caractérisées par des anomalies cytologiques et architecturales qui permettent de les classer en 4 grades PanIN-1A, 1B, 2 et 3, ce dernier grade indiquant la lésion néoplasique invasive (39). Les niveaux 1 et 2 correspondent à des lésions précancéreuses, et le niveau 3 à un carcinome *in situ* évoluant vers le PDAC (40,41). Andea et al ont montré que les PanIN sont souvent associées, sans être spécifiques au cancer du pancréas, mais également retrouvées au cours de la pancréatite chronique et dans le pancréas normal avec

82 %, 60 % et 16 % respectivement. La présence de PanIN 3 était retrouvée dans 40 %, 4 % et 0 % des cas (42).

Le développement de ces lésions est associé à l'apparition d'altérations génétiques précoces et tardives. L'activation oncogéniques (KRAS, ERBB2) sont les évènements génétiques les plus précoces, Puis l'inactivation anti- oncogéniques (P16, TP53, SMAD4, BRCA2) dans les stades les plus avancés (43).

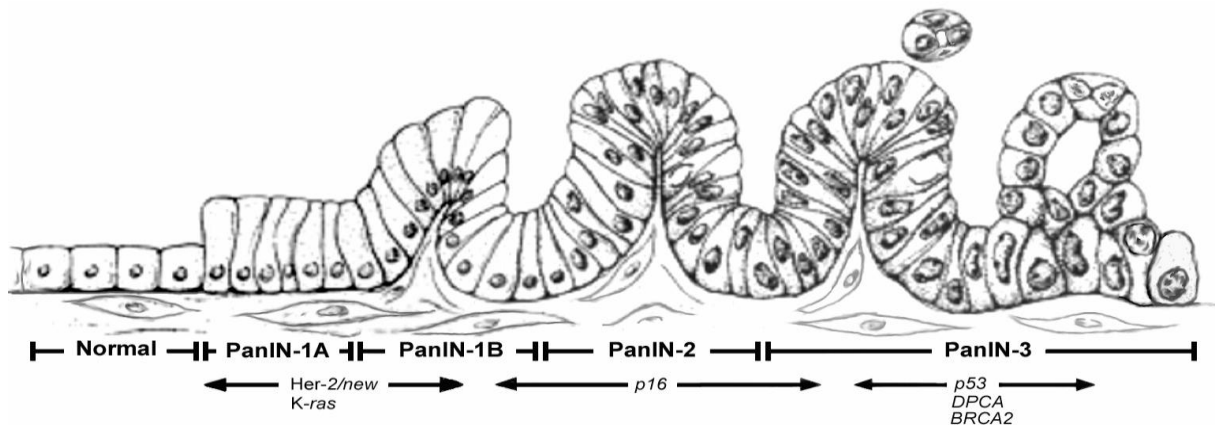


Figure 04 : Modèle de progression pour le cancer du pancréas (44)+

4. Facteurs pronostics et Classification TNM (26)

4.1. Classification TNM et stades

Différents systèmes de classification existent pour quantifier l'évolution de la tumeur. La plus utilisée c'est la classification internationale appelée TNM (voir tableau N°2). Le chiffre suivant le T désigne la taille de la tumeur, alors que les chiffres suivant le N et le M indiquent respectivement son degré de propagation aux ganglions lymphatiques et aux autres parties de l'organisme. Une fois la classification établie, les tumeurs sont regroupées en stades (8).

Tableau N° 4 : Classification TNM (26, 8)**TUMEUR (T)**

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
TIS	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur limitée au pancréas < 2cm dans son plus grand diamètre
T2	Tumeur limitée au pancréas > 2cm dans son plus grand diamètre
T3	Tumeur étendue au duodénum ; aux canaux biliaires et aux tissus péri pancréatiques
T4	Tumeur étendue à l'estomac ; à la rate ; au colon ; aux vaisseaux

GANGLIONS (N)

NX	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de ganglion
N1	Adénopathie régional

METASTASES VISCERALES (M)

M0	Pas de métastase
M1	Présence de métastases

LES STADES

Stade 0	Tis N0M0
Stade IA	T1, N0, M0
Stade IB	T2, N0, M0
Stade IIA	T3, N0, M0
Stade IIB	T1-3, N1, M0
Stade III	T4, tout N, M0
Stade IV	M1 quel que soit T et N

4.2. Facteurs pronostiques

Englobe :

- ✓ Le volume de la tumeur ;
- ✓ Degré de la différenciation ;
- ✓ Envahissement ganglionnaire, si les ganglions sont envahis ; la médiane de survie est de 6-8 mois ; s'ils ne le sont pas on peut espérer 30 % de survie à 36 mois (26).

5. Facteurs de risque (8)

Des facteurs environnementaux et/ ou génétiques peuvent favoriser l'apparition d'un cancer de pancréas.

5.1. Facteurs environnementaux

✓ *Facteurs alimentaires* : (17)

Selon les données de la littérature, une alimentation pauvre en fibres et riche en graisse, ainsi qu'une alimentation riche en amine hétérocycliques peuvent être incriminées dans l'apparition d'un cancer de pancréas (17).

✓ **Le tabac**

Des études prospectives, ont montré que le risque de tumeur du pancréas est 3 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Environ 30% des cas de cancer du pancréas sont imputables à la cigarette (17). Par ailleurs, l'âge moyen d'apparition du cancer est inférieur de 10 ans chez les fumeurs (60 ans environ) par rapport aux non fumeurs (70 ans) (8).

✓ **Obésité et Sédentarité**

La surcharge pondérale est associée à une augmentation de risque du cancer du pancréas. Si l'augmentation de risque associée au surpoids et à l'obésité est jugée convaincante pour le

cancer du pancréas, les preuves pour une association avec un déficit en exercice physique sont limitées (45).

✓ **Alcool**

Autant la consommation régulière d'alcool semble associée de manière indiscutable à la survenue de cancer du pancréas en favorisant le développement d'une inflammation chronique locale (17).

5.2. Facteurs professionnels

✓ **Rayons X et rayonnements gamma**

Des études ont montré une association positive entre l'exposition aux rayons X et rayonnements gamma et le cancer du pancréas. Mais aucune indication significative d'une relation dose réponse ne permet l'établissement de preuves suffisantes (45).

✓ **Pesticides**

Concernant les pesticides, des résultats contradictoires ont été obtenus dans des populations agricoles. Une seule étude a mis en évidence des associations positives entre expositions aux pesticides et cancer pancréatique (45).

5.3. Facteurs pathologiques

Il n'existe pas de véritable population à risque pour le cancer pancréatique. Cependant certaines maladies comme le diabète ou la pancréatite chronique pourraient jouer un rôle crucial (46).

- Le diabète non insulino-dépendant est présent chez 40 à 60% des patients. Actuellement, les données sont insuffisantes pour déterminer le lien entre les deux maladies, et si le diabète est une cause ou une conséquence de cancer du pancréas. Mais le diabète est un facteur de risque de ce cancer (45).

- Les personnes souffrant d'une pancréatite chronique calcifiante présentent un risque accru de développer un cancer du pancréas (46).

- La pancréatite chronique est une fibrose diffuse de la glande secondaire à une inflammation prolongée ; le plus souvent, elle est due à une importante consommation de boissons alcoolisées pendant plusieurs années (8).

5.4. Facteurs génétiques

Les formes familiales sont rares. Elles expliquent environ 5 à 10 % des cancers du pancréas. Le mode de transmission et les gènes impliqués sont le plus souvent encore inconnus. La plupart des cancers du pancréas sont considérés comme étant "sporadiques". C'est-à-dire qu'il n'y a généralement pas d'histoire familiale de cancer et les facteurs de risques ne sont souvent pas évidents. Toutefois, nous estimons qu'environ 10% des cancers pancréatiques sont associés avec un facteur héréditaire qui augmente les risques de développer ce cancer. Les cas familiaux de cancer du pancréas surviennent souvent au même âge que les cas sporadiques. (8). C'est pourquoi, il est souvent difficile en clinique d'identifier les individus ayant une prédisposition génétique en l'absence de connaissances détaillées des antécédents familiaux. Cependant, plusieurs syndromes de prédisposition génétique aux cancers sont associés à un risque héréditaire de cancer du pancréas :

- le syndrome de prédisposition au cancer du sein lié au gène *BRCA2* avec un risque cumulé de cancer du pancréas estimé à 10%. À noter que le spectre d'expression tumorale associé à ce syndrome est large, pouvant mimer un syndrome HNPCC
- le syndrome FAMM-PC (familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma) correspond à une forme familiale de mélanome lié à des mutations germinales du gène *CDKN2A* (appelé aussi *p16* ou *INK 4A*). Dans ce syndrome, le risque cumulé de cancer du pancréas est estimé à 20 % et récemment, il a été proposé une stratégie de dépistage par échographie et dosage du CA19-9 répétés tous les six à douze mois chez les sujets porteurs d'une mutation délétère du gène *CDKN2A*
- le syndrome de Peutz-Jeghers est associé à un risque cumulé de 30% de cancer du pancréas
- la pancréatite chronique héréditaire, qui est une affection à transmission autosomique dominante le plus souvent liée au gène codant pour le trypsinogène cationique, est associée à un risque cumulé d'environ 40 % de cancer du pancréas
- Le risque de cancer du pancréas est également augmenté au cours du syndrome HNPCC, de la maladie de von Hippel-Lindau et du syndrome ataxie-télangiectasie (47).

✓ **La palladine et la propagation du cancer (48)**

Des chercheurs ont découvert une famille dans laquelle 9 personnes, réparties sur trois générations, avaient eu un cancer du pancréas. Neuf autres membres de cette famille présentaient des croissances précancéreuses susceptibles d'évoluer en cancer du pancréas. Dans cette famille le cancer du pancréas était transmis comme un caractère autosomique dominant.

Ces chercheurs ont révélé que le gène le plus surexprimé dans les tumeurs et les croissances précancéreuses était le gène codant la palladine (elle joue un rôle important dans l'organisation du cytosquelette en liant des protéines nécessaires au maintien de la forme des cellules, et leur motilité, et leur différenciation), le séquençage a montré que tous les membres de la famille atteints de cancer du pancréas portaient une mutation dans l'exon 2 du bras long du chromosome 4 du gène de la palladine. La capacité des cellules cancéreuses à se propager est directement liée à une déficience d'organisation du cytosquelette, qui leur permet de se détacher facilement de la masse d'une tumeur primaire et de migrer dans d'autres tissus (48).

6. Biologie moléculaire et cancer de pancréas

Le cancer du pancréas est un processus complexe résultant d'une cascade d'événements dans le patrimoine génétique des cellules pancréatiques normales.

Les gènes impliqués dans la carcinogenèse se définissent globalement en oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.

En effet, La cancérogenèse résulte de l'activation constitutive ou excessive d'oncogènes et de l'inactivation ou répression de gènes suppresseurs de tumeurs (49).

6.1. Proto-oncogènes

Ces gènes codent pour des protéines de fonctions variées favorisant la croissance cellulaire. Un grand nombre d'entre elles sont des facteurs de transcription, des effecteurs intracellulaires de la transmission des signaux tels que les protéines G (de la famille de Ras) et les tyrosines kinases. D'autres jouent un rôle dans la prolifération et la survie cellulaire, aussi des protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine. L'activation inappropriée des

proto-oncogènes en oncogènes peut mener à un cancer. Ainsi, il y a gain de fonction du gène par rapport à sa forme inactivée dans les cellules normales (49).

✓ *Le gène K- ras*

Le proto-oncogène K-ras (Kirsten-ras) situé sur le bras court du chromosome 12 (12 p12) code pour une petite protéine cytoplasmique de 21 kDa composé de 118 acides aminés (50), qui a des effets pléiotropes tels que la prolifération, la différenciation et la survie cellulaires. (51) Elles oscillent entre deux états : une forme active, liée au GTP, et une forme inactive, liée au GDP. Dans les adénocarcinomes pancréatiques ce proto-oncogène est converti en oncogène activé par des mutations ponctuelles dans sa séquence génomique. Les mutations de K-ras ont été retrouvées dans 80 à 95% des cancers pancréatiques (16).

La protéine K-ras fonctionne comme un second messenger dans la signalisation des récepteurs du facteur de croissance qui stimulent la transition à travers la phase G1 de la division cellulaire. Cette activité dépend de la liaison avec GTP en restant actif tant que le nucléotide reste non hydrolyser. Les mutations somatiques qui affectent la liaison au GTP peuvent perturber la capacité de K-ras pour hydrolyser GTP, ce qui rend la protéine constitutivement active. Les mutations des codons Gly12, Gly13 ou Gln61 sont couramment associée à K-ras constitutivement active (52).

Cette activation de K-Ras entraîne une multitude d'effets cellulaires tels que l'induction de la prolifération, de la survie et de l'invasion cellulaires notamment via l'activation de plusieurs voies de signalisation comme celles des Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPKs) et de la Phosphatidylinositol3-kinase (PI3K) (53).

les mutations les plus courantes surviennent au niveau du codon 12 avec remplacement de la glycine(GAT) par l'acide aspartique(GTT) , inversement, les substitutions de la glycine par l'arginine(CGT) sont moins courantes au niveau du même codon, Les mutations au niveau du codon Gly13 sont rares et inhabituel dans le cancer du pancréas (52).

✓ *Le gène AKT2*

La sérine-thréonine kinase AKT2 est un oncogène candidat pour le cancer pancréatique Humain, et il a été trouvé amplifié et surexprimé dans plus de 20% des adénocarcinomes pancréatiques et des lignées cellulaires (54).

AKT2 est un effecteur en aval des Phosphatidylinositol 3-kinase et peut-être activé par l'Epidermal Growth Factor (EGF), le Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), et le Fibroblast Growth Factor (FGF) ; tous ces facteurs sont connus pour être surexprimés dans le carcinome pancréatique (55). Récemment, cette voie de signalisation a été mise en relation avec l'expression du récepteur Insulin-like Growth Factor I (IGFR I), donnant lieu au phénomène d'invasion des cellules cancéreuses (13).

6.2. Gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs des tumeurs codent pour des protéines capables d'induire l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation post-mitotique et l'orientation irréversible vers la voie de l'apoptose. La mutation de ces gènes, liée cette fois à une perte de fonction, entraîne l'arrêt du contrôle du cycle cellulaire. Ainsi les cellules ayant un matériel génétique modifié ne seront ni réparées, ni dirigées vers l'apoptose et se diviseront de façon anarchique et indépendante de l'organisme (49).

✓ *INK4A/ARF*

Le gène suppresseur de tumeurs *INK4A* survient dans des stades précancéreux modérément avancés et dans 80 à 90% des PDACs, par mutations, délétions ou hyperméthylation du promoteur (56).

INK4A/ARF code pour deux protéines distinctes p16*INK4A* et p19*ARF* (58). *INK4A* est un inhibiteur de CDK4/6, bloquant la phosphorylation de Rb et donc la progression du cycle cellulaire en G1/S, alors qu'*ARF* stabilise p53 en inhibant sa dégradation par Mdm2. On observe, dans de nombreux cancers pancréatiques, une perte d'*INK4A* et d'*ARF*. Cependant des études récentes ont montré que ces deux protéines pouvaient agir indépendamment. Le rôle de suppresseur de tumeur d'*INK4A* dans les cancers pancréatiques est renforcé par des modèles murins montrant que des mutations d'*INK4A* coopèrent avec l'activation de K-Ras dans le développement des PDACs et accélèrent la croissance tumorale, dans un contexte p53 muté (58). Compte tenu du rôle d'*ARF* dans la stabilisation de p53, la perte d'*ARF* résulte en une atténuation de la voie p53 (59).

✓ P53

Le gène p53 localisé sur le chromosome 17p13, code pour une phosphoprotéine nucléaire (de 53 kDa et de 393 acides aminés) (20) qui est encore appelé « le gardien du génome » jouant un rôle primordial dans la régulation du cycle cellulaire. Cette protéine est un facteur de transcription capable de réguler l'expression de nombreux gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, la réparation et la surveillance du patrimoine génétique ainsi que dans le déclenchement des phénomènes apoptotiques, elle est mutée dans 50% des PDACs.

Vu le rôle de p53 dans l'inhibition de la progression tumorale, les mutations avec une perte d'hétérozygotie -LOH- (propre aux gènes suppresseurs de tumeur) de ce gène sont responsables de son inactivation, ces mutations apparaissent dans les stades avancés de PanINs(PanIN-2/3). Dans ces stades avancés de PanINs, les cellules pancréatiques accumulent des altérations génétiques, sollicitant l'activation de p53, considéré comme le « surveillant » du génome. Ainsi sous cet effet, la perte de fonction de p53 est favorisée, permettant aux cellules de proliférer et de survivre, malgré la présence d'aberrations chromosomiques. En effet, les cancers pancréatiques sont caractérisés par une importante aneuploïdie, de nombreux réarrangements chromosomiques et une grande hétérogénéité génétique, cette grande instabilité génomique permettant la progression de la maladie et fournissant également les bases de sa résistance aux traitements thérapeutiques (60).

✓ DPC 4 (Deleted in Pancreatic Carcinoma 4)

Le gène DPC 4 localiser sur le bras long du chromosome 18 non loin du gène « Deleted in Colon Cancer » ou DCC, impliqué dans les cancers coliques. Ce gène, nommé aussi SMAD4, est identifié comme un candidat gène suppresseur de tumeur. Ce facteur de transcription est un régulateur important de la voie de signalisation du « Transforming growth Factor beta » ou TGF- β qui intervient dans de nombreux processus cellulaires dont l'arrêt du cycle cellulaire ainsi que la mort cellulaire par apoptose. Le cancer pancréatique se caractérise par une délétion du locus 18q21.1 du gène codant pour DPC 4 dans près de 50% des cas. La perte de fonction de ce gène entraîne une hyper-prolifération cellulaire contribuant à la progression tumorale. De plus, comme TP53, la perte de DPC 4 survient dans les stades avancés de PanINs suggérant son rôle dans la progression tumorale (43)

✓ BRCA2 (Breast Cancer 2)

Le gène BRCA2, localisé sur le chromosome 13q12, code pour une protéine nécessaire pour assurer la maintenance de la stabilité génomique en régulant les procédés de réparation de l'ADN. Les cellules normales déficientes de ce gène, accumulent des aberrations chromosomiques létales. Dans les cancers pancréatiques sporadiques, BRCA2 est inactivé dans environ 7% à 10% des cas. Son inactivation a été démontrée récemment dans une lésion canalaire. La mutation de BRCA2 se produirait donc tardivement au cours de la progression néoplasique du pancréas (16).

✓ **PTEN** (Phosphatase and tensin homolog)

Un gène suppresseur de tumeur fréquemment perdu dans les cancers par mutations ou délétions. Dans les cancers pancréatiques, en revanche, sa perte n'est que rarement liée à ce type d'altérations génétiques. Il a notamment été montré que la diminution de son expression était corrélée dans les cancers pancréatiques avec la surexpression du TGF β , et que la surexpression de ce dernier dans des lignées cancéreuses pancréatiques humaines et dans le pancréas de souris transgéniques diminuait l'expression de PTEN.

Par la suite, des expériences ont démontré qu'en condition normale, le TGF β induisait l'expression de PTEN par une voie dépendante des Smads. L'activation de la voie Ras/Erk, au cours de la cancérogenèse pancréatique, va alors bloquer cette voie dépendante des Smads, inhibant ainsi l'expression de PTEN. Ce mécanisme, s'associant à la perte de Smad4, va alors induire un « shift » de fonction du TGF β , qui va alors contribuer également à l'inhibition de l'expression de PTEN via l'activation de NF- κ B. Aussi l'activation de la voie de l'IGF-I dans les cancers pancréatiques participe également à l'inactivation de PTEN en inhibant sa phosphorylation. Enfin, une hyperméthylation de son promoteur a également été observée dans les tissus humains et les lignées cancéreuses pancréatiques (60).

✓ **APC et BRCA2** (Breast Cancer 2)

La mutation du gène APC et les mutations du gène BRCA2 sont respectivement responsables d'une pathologie appelée la polypose adénomateuse familiale et de cancers familiaux du sein et de l'ovaire. La présence de ces mutations augmenterait le risque chez ces familles de développer des cancers colorectaux et pancréatiques, mais ces données sont cependant contradictoires. (61)

6.3. Autres mutations (61)

✓ ***SSTR2*** (somatostatine reseptor2)

Dans près de 90% des adénocarcinomes pancréatiques et des lignées cellulaires qui en dérivent, une perte sélective d'expression du sous-type de récepteur de somatostatine (hormone inhibitrice de nombreux processus cellulaires dont les sécrétions endocrines et exocrines et la prolifération cellulaire) a été observée, ce qui en fait l'altération génique la plus fréquente (61).

✓ ***HER-2/neu*** (human epidermal growth factor)

Les cancers du pancréas présentent fréquemment surexpression HER-2/neu ou Erb2 qui est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase(62). Aussi bien que ses ligands de la famille de l'EGF incluant le TGF α (63).

En 2006 une étude a montré 42% de tumeurs HER2 positives et 16% d'amplification du gène HER2 dans des micro-arrays de tissus pancréatiques (64) La dimérisation d'Erb2 avec un autre membre de la famille des récepteurs de l'EGF suite à la liaison du ligand, favorise la prolifération et la survie des cellules (65).

De plus, l'implication d'autres facteurs de croissance mettant en jeu le FGF, l'insuline et le TGF- β a été décrite dans le cancer du pancréas. L'effet combiné de ces molécules contribuerait à l'agressivité de ce cancer (66).

✓ ***Le MYB***

(c-myb, 6q23-24), oncogène a été montré pour induire l'expression de nombreux gènes qui régulent la prolifération, la différenciation et l'apoptose; cependant, son rôle précis dans le cancer reste obscur. Des exemples de MYB amplification ont été rapportés chez 29% des échantillons héréditaires de cancer du sein et aussi dans 6.4% des lignées cellulaires du cancer du pancréas (61).

✓ ***DCC*** (Deleted in Colorectal Cancer)

(Supprimé dans le carcinome colorectal, 18q21.1-21.2) a été proposé de jouer un rôle comme un gène suppresseur de tumeur candidate en raison de sa délétion homozygote rare dans 6% des carcinomes pancréatiques. (61)

✓ ***STK11*** (Serine/threonine kinase 11)

Mutations héréditaires dans la sérine / thréonine protéine kinase, a un risque élevé de développer plusieurs types de cancer. Dans les tranches d'âge de 15 et 64, les personnes touchées ont une incidence cumulative de 93% de cancer avec une incidence spécifique de 36% du cancer du pancréas. (61)

✓ ***MAP2K4*** (mitogen-activated protein kinase kinase 4)

Mutations intragéniques et délétions homozygotes dans MAP2K4 produire 4% des cancers du pancréas. (61)

6.4. Autres altérations

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

✓ **Raccourcissement des télomères**

La dynamique des télomères joue un rôle central dans l'instabilité chromosomique observée dans de nombreux cancers, surtout les cancers épithéliaux dont fait partie le PDAC (67). La fonction principale des télomères est de préserver les séquences d'ADN terminales des chromosomes et éviter des fusions aberrantes entre chromosomes grâce à l'enzyme télomérase. Les télomères sont constitués de quelques centaines de séquences répétées (TTAGGG) n qui sont progressivement perdues à chaque division cellulaire. Le raccourcissement des télomères est un évènement précoce dans le développement de néoplasies pancréatiques.

Il a été montré chez la souris, comme chez l'homme, que la baisse d'activité de la télomérase et le raccourcissement transitoire des chromosomes conduisaient à des réarrangements chromosomiques majeurs par des cycles de cassures/fusion/pont menant, à terme, à l'initiation du cancer durant les néoplasies précoces. Des cellules manifestant un tel degré d'instabilité sont rapidement éliminées via l'activation de p53. Cependant, ces

réarrangements chromosomiques persistent dans les cellules avec mutation du gène TP53 qui vont accumuler de plus en plus d'aberrations génétiques.

Le dysfonctionnement des télomères et la perte de p53 s'associent pour promouvoir le développement de carcinomes dans de nombreux tissus (68).

✓ **Modifications épigénétiques**

La majeure partie des méthylations de l'ADN survient dans les îlots CpG. Ils sont fréquemment localisés près des sites de transcription des gènes. Les enzymes responsables du maintien des groupements méthyles sur l'ADN sont les DNA méthyltransférases (DNMT) dont la DNMT1 qui est surexprimée dans approximativement 80% des cancers pancréatiques. Plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs présentent une hyperméthylation de leur promoteur entraînant une perte de fonction. Le gène le plus touché dans le cancer du pancréas est le gène INK4A. Les autres gènes généralement mutés dans les PDACs, TP53 et SMAD4, n'ont pas montré d'extinction épigénétique. Un phénomène de perte de méthylation, ou hypométhylation est également commun dans les PDACs. L'hypométhylation survient dans la région 5' d'un gène et est associée à la surexpression de la protéine codée par ce gène. Une des protéines le plus fréquemment surexprimée par ce phénomène est la protéine S100-A4 qui joue un rôle important dans l'invasion tumorale en induisant des métastases. Ces phénomènes épigénétiques concourent à la progression des tumeurs pancréatiques (16).

✓ **La mort cellulaire programmée**

La croissance des tumeurs n'est pas uniquement déterminée par la capacité des cellules à proliférer mais également par le taux de mort cellulaire. Un des trois mécanismes par lequel une cellule meurt est la « mort cellulaire programmée » connue sous le nom d'apoptose les deux autres étant la nécrose (processus de mort cellulaire survenant de façon accidentelle Elle aboutit à un éclatement de la cellule et l'autophagie (processus d'auto-digestion qui consiste en une dégradation de composants intracellulaires par le lysosome.

L'apoptose fait partie intégrante de la physiologie normale d'un organisme. Au cours des nombreuses mitoses et différenciations cellulaires, il est en permanence nécessaire d'éliminer les cellules « superflues » ou potentiellement dangereuses. Ce processus de suicide se traduit par de nombreux changements morphologiques : la membrane plasmique se désorganise (formation de vésicules apoptotique) et la chromatine se condense avant d'être dégradée en un

profil caractéristique (échelle de fragmentation de l'ADN). Ce phénomène relativement complexe résulte d'une cascade d'activation faisant intervenir entre autres la voie apoptotique mitochondriale activant des protéases spécifiques apoptogènes appelées caspases (initiatrices et effectrices). Le cancer du pancréas est connu pour être résistant au phénomène d'apoptose. Les mécanismes exactes ne sont pas bien décortiqués mais impliquent la perte de fonction de p53 et l'altération de protéines pro-et anti-apoptotiques telles que respectivement Bax et Bcl-xL (membres de la famille de Bcl-2). Une augmentation de la sécrétion de Fas-ligand (FasL), prototype du ligand de mort, par les cellules cancéreuses pancréatiques a également été décrite mais il semble que ces cellules soient apparemment insensibles à ce facteur. Il est possible que ce Fas Ligand soit muté et empêche l'interaction entre le récepteur Fas et Fas Ligand normal (46).

✓ **L'angiogènese**

Le phénomène d'angiogènese (formation de nouveaux capillaires sanguins à partir de vaisseaux préexistants) est également essentiel pour amener les facteurs, les nutriments et l'oxygène indispensables à la croissance d'une tumeur solide. Cependant, la néovascularisation s'établissant de façon anarchique dans les tumeurs, les apports en oxygène et nutriments sont insuffisants. La conséquence de cette hypoxie est l'expression de facteurs de croissance inductibles par l'hypoxie (Hypoxia Inducible Factors - HIF) et la stimulation de facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF, le PDGF, l'HGF ainsi que les FGF et leurs récepteurs. Des travaux ont d'ailleurs mis en évidence une surexpression du VEGF et de son récepteur dans les lignées cancéreuses pancréatiques humaines (46).

✓ **La prolifération cellulaire**

Différentes études réalisées sur culture cellulaire, modèles animaux et pièces d'exérèse pancréatiques font également état d'une surexpression de facteurs de croissance. Les plus importants sont l'EGF et son récepteur ainsi que les peptides de la même famille (TGF α , amphiréguline) (69). La surexpression de ces facteurs participent à la croissance tumorale. Ces événements sont par ailleurs associés à une perte de l'effet de facteurs inhibiteurs de la croissance cellulaire comme la somatostatine et le TGF- β . De même que la perte du récepteur sst2 empêche toute action de la somatostatine, la perte de l'expression de SMAD 4 prive le récepteur du TGF- β de son système de transduction et donc de l'effet inhibiteur de son ligand

sur la prolifération cellulaire (70). D'autres facteurs de croissance tels que le NGF, la gastrine et la bombésine participent également à l'auto-entretien de la prolifération des cellules cancéreuses pancréatiques (71).

✓ **Invasion tissulaire**

La croissance et la progression tumorale impliquent une forte capacité des cellules cancéreuses à l'invasion locale et métastatique. Dans le cancer pancréatique, le caractère invasif des cellules tumorales semble être en rapport avec l'action d'enzymes protéolytiques (Matrix MetalloProteinases ou MMP) et de protéases (cathepsines et E-cadhérine). En effet on observe dans ce cancer une augmentation de l'expression de métallo protéinases (MMP-2, MMP-3 et MMP-9) et une diminution de l'expression de leurs inhibiteurs (TIMP-1) qui participent au remodelage de la matrice extracellulaire, la perte de facteurs réduisant la mobilité et l'adhésion cellulaire (comme la E-cadhérine ou la laminine) est corrélée au mauvais pronostic et/ou au caractère métastatique de ce cancer (72). L'ensemble de ces anomalies est responsable de l'acquisition d'une mobilité cellulaire et d'une activité collagénolytique favorisant la migration cellulaire. Participe également au phénotype invasif une augmentation de la conversion du plasminogène en plasmine permettant une dégradation de la matrice extracellulaire. De même, les protéines de type S100A4, S100A6, S100P et l'intégrine $\beta 4$ participent à la migration cellulaire des cellules. Toutes ces anomalies contribuent à la progression et au caractère invasif par voies vasculaire, lymphatique et nerveuse de ce type de tumeur (73).

✓ **Le microenvironnement tumoral**

Il est maintenant reconnu que le microenvironnement tumoral joue un rôle critique dans la Progression tumorale. Ceci est particulièrement vrai pour l'adénocarcinome ductal pancréatique qui présente une forte réaction desmoplasique fibreuse. Cette réaction provient d'une communication étroite et réciproque entre cellules épithéliales cancéreuses et cellules du stroma, les cellules épithéliales altérant leur microenvironnement de manière à le rendre plus propice à leur propre prolifération, survie, migration et invasion (74).

✓ Les microARN

La voie de l'interférence à l'ARN est un processus cellulaire présent chez les eucaryotes qui régule l'expression génique de façon transcriptionnelle et post-traductionnelle. La spécificité de la répression génique par interférence à ARN provient de petits ARNs guides d'environ 21 à 23 nucléotides (appelés miRNA ou miARN). La synthèse des miRNA est induite par la production de longs transcrits endogènes appelés miARN primaires (primiRNA). Le pri-miARN est ensuite clivé dans le noyau pour donner une structure en tête d'épingle plus courte appelée miARN précurseur (pré-miARN). L'exportation du pré-miARN au cytoplasme est suivie du clivage et de la maturation du pré-miARN en miARN mature. Le miARN mature est ensuite incorporé dans le complexe inhibiteur RISC et le guide vers une séquence sur l'ARNm lui étant partiellement complémentaire. Cette association conduit à la répression de la traduction de l'ARNm cible. Ainsi, les miARN se positionnent comme des molécules essentielles dans le contrôle du développement, de la prolifération cellulaire et, plus récemment, de l'oncogenèse. L'altération de l'expression de différents miARN, notamment impliqués dans le contrôle de la prolifération, de l'apoptose ou de la progression tumorale a été récemment rapportée. Certains miRNA exercent des propriétés oncogéniques ou antioncogéniques. Leur profil d'expression signe le lignage d'un tissu tumoral, ce qui peut être utile pour le diagnostic. Les premiers résultats des études concernant le cancer du pancréas font état d'une surexpression de miR-100 et miR-196a-2 dans les adénocarcinomes, miR-196 étant corrélé à une survie plus courte (75)

✓ Facteur de croissance

○ *TGF- β (Transforming growth factor-beta)*

Est une cytokine, capable d'activer de nombreuses voies de signalisation et possédante des rôles antagonistes, particulièrement importants au cours de la cancérogenèse pancréatique. En effet, il agit comme un suppresseur de tumeur dans les cellules normales et dans les premiers stades de la cancérogenèse pancréatique, alors qu'il est un puissant promoteur de l'invasion et de la formation de métastases dans les stades plus avancés du cancer pancréatique (76). Son rôle oncosuppresseur est souligné par la génération de souris transgéniques délétées pour le récepteur au TGF- β , TGFBR2, dans le pancréas, associé à la mutation de K-Ras, qui conduit à l'apparition de PDACs, hautement agressifs, dans 100% des cas, alors que la mutation de K-

Ras, seule génère essentiellement des PanINs (77). Cet effet anti-tumoral est dû, suite à l'activation de son récepteur, à la translocation nucléaire du complexe de transcription Smad2/3/4, entraînant un arrêt du cycle en G1/S, via l'activation de la transcription d'inhibiteurs de CDKs (cyclin dependant kinases) comme p15, p21 ou p27 et à la répression de c-myc. Ainsi, de nombreuses altérations de cette voie surviennent dans les premiers stades de la cancérogenèse pancréatique, afin de permettre la progression tumorale et plus particulièrement une perte de Smad4. Il a notamment été montré que la perte de Smad4 affectait spécifiquement les effets inhibiteurs du TGFβ sur le cycle cellulaire. Ainsi, la perte de Smad4 pourrait permettre la transition d'une fonction anti-tumorale du TGFβ vers une fonction pro-tumorale et pro-invasive (78).

- ***HGF (Hepatocyte Growth Factor)***

HGF et son récepteur Met régulent la migration cellulaire et l'invasion dans de nombreuses tumeurs malignes. Le récepteur Met est faiblement exprimé dans le pancréas exocrine normal et son expression est fortement augmentée dans les stades PanINs et les PDACs. L'HGF est exprimé par les cellules épithéliales dans les stades PanINs et par les cellules stromales dans les PDACs. Enfin, des études récentes ont montré que les niveaux d'HGF retrouvés dans le sérum de patients atteints de cancer du pancréas reflètent l'agressivité de la maladie (79).

- ***EGF (Epidermal growth factor)***

On observe également, dans les cancers pancréatiques, une amplification des voies des récepteurs aux facteurs de croissance. Parmi ces récepteurs, une surexpression des récepteurs à l'EGF (EGFR, ErbB2 et ErbB3) ainsi que de leurs ligands (EGF et TGFα) a été observée dans une majorité de cancers pancréatiques, entraînant une boucle autocrine positive, et impliquée dans la croissance tumorale ainsi que la diffusion métastatique (80). Compte tenu de la forte amplification de ces voies dans les cancers (81)

- ***IGF-I (Insulin-like growth factor-1)***

Une surexpression de l'IGF-I par les cellules cancéreuses pancréatique et le stroma environnant, entraînant une suractivation de son récepteur(82). L'inhibition de cette voie, par l'utilisation d'anticorps anti-IGF-IR ou d'un dominant négatif du récepteur, inhibe la

croissance tumorale et sensibilise les cellules cancéreuses pancréatiques à la chimiothérapie (83).

- ***FGF (Fibroblast growth factor)***

Les récepteurs au FGF a également été impliquée dans la croissance tumorale pancréatique et également dans la réaction desmoplasique associée (84).

- ***VEGF(Vascular endothelial growth factor)***

Dans 90% des PDACs ainsi que de ses récepteurs, favorisant la croissance tumorale et la survie des cellules cancéreuses, via la stimulation de l'angiogenèse et proposant ce facteur comme cible thérapeutique pour le cancer du pancréas. D'autres facteurs de croissance tels que le NGF, la gastrine ou encore la Bombésine participent également à la croissance tumorale pancréatique(85).

- ✓ **Facteur de transcription**

- ***Le NF- κ B (nuclear factor-kappa B)***

NF- κ B est un facteur de transcription impliqué dans de nombreux processus physiologiques tels que l'embryogenèse, la prolifération, l'apoptose, l'invasion, l'angiogenèse, et la réponse immunitaire. Il semble exister une activation constitutive du facteur de transcription NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B) dans les cellules cancéreuses pancréatiques entraînant leur résistance au ligand de mort TNF- α et favorisant plutôt la survie des cellules au détriment de leur mort. De même, l'activation de facteurs d'invasion comme l' « urokinase plasminogene Activator » via NF- κ B pourrait jouer un rôle dans l'invasion tumorale des adénocarcinomes pancréatiques (16, 46).

- ✓ **Facteurs de croissance nerveux**

Les cancers pancréatiques se caractérisent par une invasion nerveuse intrapancréatique ainsi que du plexus nerveux rétro-péritonéal, dans 80% des cas de PDAC dans le monde (86).

- ***GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor)***

Il agit via un récepteur multi-moléculaire appelé GFR α (GDNF receptor α) qui s'associe avec le récepteur tyrosine kinase RET. Il a notamment été montré que le GDNF, sécrété par les cellules nerveuses, agissait comme un chimio-attractant pour les cellules cancéreuses pancréatiques qui surexpriment les récepteurs GFR α et RET, induisant l'invasion et leur migration le long des nerfs (87).

- ***NGF (Nerve Growth Factor)***

Facteur de croissance du nerf a également été impliqué dans l'invasion nerveuse pancréatique. Son action est transmise par un récepteur de haute affinité Trk (récepteurs tyrosine kinases) L'interaction du NGF avec TrkA induit la prolifération des cellules cancéreuses pancréatiques et leur migration (88).

- ***CX3CL1***

CX3CL1 est une chimiokine impliquée dans le neurotropisme des cellules cancéreuses pancréatiques, elle est soluble et transmembranaire exprimée par les neurones et au niveau des terminaisons nerveuses. Il a ainsi été montré que les cellules cancéreuses pancréatiques exprimaient fortement CX3CR1, le récepteur à cette chimiokine, entraînant l'adhésion et la migration des cellules cancéreuses le long des neurones et participant ainsi à l'invasion neurale (89).

- ***NCAM (neural cell adhesion molecule)***

Molécules d'adhérence spécifiques des neurones, dans plus de 65% des cancers pancréatiques, contenant de nombreuses chaînes d'acides sialiques, leur permettant d'adhérer et de migrer le long des neurones (90).

✓ **Les molécules de MEC et molécules d'adhérence**

Au cours de la réaction desmoplastique (réaction fibreuse cruciale, représente une des caractéristiques des PDACs et participe à l'apparition de leurs, phénotype le plus agressif), qui a lieu dans les cancers pancréatiques, de grandes quantités de MEC sont produites. Le TGF- β est le principal facteur induisant cette sécrétion de MEC et ses principaux composants comme les collagènes de type I et les laminines. (91)

✓ **Collagène I / intégrine $\alpha 2\beta 1$**

Des études comparatives d'adhérence, de migration et de prolifération sur différents substrats et utilisant différentes lignées cancéreuses pancréatiques ont montré le rôle majeur du couple collagène I / intégrine $\alpha 2\beta 1$. Un des principaux effets établi par cette interaction est la diminution des jonctions cellule/cellule dépendantes de l'E-cadhérine, induisant la migration, l'invasion et la prolifération des cellules cancéreuses pancréatiques (92).

✓ **Les laminines**

Sont les constituants protéiques majeurs de la lame basale de la peau et plus généralement des épithéliums .Elles apparaissent comme un organisateur central des lames basales épithéliales et plus particulièrement de la jonction dermo-épidermale.

La laminine-5/332 peut agir comme un facteur de motilité/migration, mais cette fonction nécessite des modifications de la molécule. En fait, un clivage protéolytique de la laminine-5/332, impliquant entre-autre des métallo-protéases (MMPs), influence la migration cellulaire ainsi que l'assemblage des hémidesmosomes (un type de jonction. Il existe entre la cellule et la matrice extracellulaire). Elles font partie des molécules dont l'expression est augmentée dans les cancers pancréatiques et participe également à l'invasion (93).

✓ **Molécules de remodelage de la MEC**

○ ***MMPs (Métalloprotéases matricielles)***

Protéases extracellulaires, en dégradant la MEC, jouent un rôle important dans la diffusion métastatique. En outre, elles sont impliquées dans la biodisponibilité et l'activation de certains facteurs de croissance ou de cytokines, favorisant ainsi la croissance tumorale, l'invasion et l'angiogenèse (94).

Les MMPs sont sécrétées dans les cancers du pancréas par les cellules cancéreuses mais aussi par les cellules stromales. MMP-1, 2, 3, 7, 9, 11, 13, 21 et 26 ainsi que MT1-MMP et les inhibiteurs de MMPs TIMP-1, 2 et 4 (Tissue inhibitors Metalloproteinases) ont été décrits dans au moins un des compartiments cellulaires des PDACs (95).

- ***uPA (Urokinase-type Plasminogen Activator)***

Est une sérine protéase extracellulaire catalysant la conversion du plasminogène inactif en plasmine active. La surexpression de l'uPA et de son récepteur uPAR est impliquée dans la croissance tumorale, l'invasion et les métastases de nombreux cancers. Indépendamment ou via l'activation de la plasmine, l'uPA peut dégrader la MEC, activer des MMPs, libérer des facteurs de croissance (TGF- β , VEGF, IGF, HGF...), stimuler la migration cellulaire et l'angiogenèse. De nombreuses études ont également montré l'importance de l'uPA dans les cancers pancréatiques. Il a notamment été montré qu'une augmentation d'expression de l'uPA était observée dans 78% des cancers pancréatiques et que la surexpression concomitante de l'uPA et de son récepteur était corrélée avec une diminution de la survie.

Inversement, l'expression, dans les cancers pancréatiques, de PAI2 (Plasminogen Activator Inhibitor 2), un inhibiteur d'uPA a été suggérée comme représentant un marqueur de bon pronostic (60).

- ✓ **kinases Fyn et PKC**

Trouvées suractivées dans les cancers pancréatiques et participaient à la croissance tumorale et métastatique (96).

- ✓ **Périostine**

Protéine sécrétée par les ostéoblastes, parmi les protéines majeures constituant le périoste (un ensemble de couches de la périphérie des os longs et des os plats en dehors des surfaces articulaires et qui assurent la croissance en épaisseur) et impliquée dans le métabolisme de l'os.

Elle joue un rôle majeur dans l'invasion des cancers pancréatiques. Elle est, en effet, fortement exprimée dans le stroma des cancers pancréatiques mais également dans celui des TIPMPs où son expression augmente progressivement au cours de la progression vers les stades les plus invasifs. Elle va agir, de manière paracrine, sur les cellules cancéreuses pancréatiques, en favorisant la croissance tumorale et la résistance des cellules cancéreuses pancréatiques à l'hypoxie (97).

- ✓ **S100A4 (S100 Calcium-Binding Protein A4)**

Appartient à la famille des protéines S100 liant le calcium. Cette protéine a initialement été identifiée comme associée aux métastases, d'où son autre nom : Métastatine.

Elle est surexprimée dans de nombreux cancers où elle participe activement à la formation de métastases. Différents mécanismes d'action ont été décrits, à la fois intra- et extracellulaires. Dans un premier temps, S100A4 interagit directement avec p53 et régule son activité transcriptionnelle. Au niveau extracellulaire, S100A4 régule l'activation de différentes MMPs, participant ainsi à l'angiogenèse. Au niveau pancréatique, S100A4 est surexprimée dans 60 à 90 % des PDACs ainsi que dans les lignées cellulaires cancéreuses pancréatiques et dans près de 45 % des stades avancés de TIPMPs. En outre, il a été montré que cette surexpression était associée à l'hypométhylation de son promoteur. Son rôle prométastatique dans les cancers pancréatiques est associé à sa capacité à promouvoir la survie, la prolifération et la migration des cellules cancéreuses pancréatiques, mais participe également à la résistance à la gemcitabine (commercialisée sous le nom de Gemzar® est une molécule anticancéreuse utilisée en première intention dans le traitement palliatif de l'adénocarcinome pancréatique localement avancé et métastatique) (98).

✓ **CXCR4**

Le récepteur de la protéine chimiokine CXCL12 (elle est exprimée par les cellules stromales pancréatiques, mais également au niveau d'organes comme le foie et les poumons, et favorise ainsi la formation de métastases préférentiellement au niveau de ces organes), il est directement impliqué dans le ciblage du foie et des poumons pour la formation de métastases issues de tumeurs pancréatiques. En effet, ce récepteur est exprimé dans 70% des cancers pancréatiques et l'activation de ce dernier, par liaison de son ligand SDF1 (stroma cell-derived factor 1), ou CXCL12, induit la prolifération, la survie et la migration des cellules cancéreuses pancréatiques (60).

✓ **COX-2 (Cyclooxygénase-2)**

COX-2 sont des enzymes impliquées dans l'inflammation, convertissant l'acide arachidonique en prostaglandine H2 (un précurseur de cytokines pro inflammatoires) (99) elle est également retrouvée surexprimée dans les lésions pré-cancéreuses TIPMPs et son expression est corrélée avec celle du VEGF (100). Au point de vue mécanistique, COX-2 inhibe l'apoptose, active la prolifération ainsi que l'expression du VEGF, stimulant ainsi l'angiogenèse de lignées cancéreuses pancréatiques (101).

✓ **IL-8 (Interleukine 8)**

Appartient à la superfamille des chimiokines CXC et est produite par une grande variété de cellules, incluant les lymphocytes, les monocytes, les fibroblastes ou encore les cellules endothéliales (102).

Dans les cancers pancréatiques, elle est constitutivement surexprimée et son expression est majoritairement dépendante de l'activation de la voie NF- κ B. Elle agit de manière autocrine sur les cellules cancéreuses pancréatiques et il a été montré qu'elle stimulait l'invasion et la formation de métastases (103).

✓ **Intégrine $\alpha 6\beta 4$**

Le nom d'intégrine vient du fait que ces protéines sont des intégrateurs des signaux, à la fois, intra- et extracellulaires et dénote du rôle important qu'elles jouent dans la coordination entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire (MEC) (104).

L'intégrine $\alpha 6\beta 4$ a été identifiée comme un complexe composé de deux glycoprotéines (d'environ 150 et 200 kDa) reliées de façon non covalente, présent au niveau des cellules épithéliales normales et tumorales.

L'intégrine $\alpha 6$ possède deux isoformes appelées $\alpha 6A$ et $\alpha 6B$. Le gène codant pour $\alpha 6$, localisé sur le chromosome 2, code pour une protéine de 150 kDa, tant que Le gène codant pour la sous-unité $\beta 4$, situé sur le chromosome 17, code pour 5 isoformes différentes : 1- $\beta 4A$, 2- $\beta 4B$ 3- $\beta 4C$, 4- $\beta 4D$ et 5- $\beta 4E$. Seulement les 3- $\beta 4C$ sont exprimées dans des lignées cancéreuses pancréatiques et coliques (105).

✓ **Intégrine $\alpha 6\beta 4$ et cancer du pancréas**

L'intégrine $\alpha 6\beta 4$, bien que très étudiée dans certains cancers (colon, sein, peau...), a été relativement peu étudiée dans le cancer du pancréas. Des études immunohistochimiques ont pourtant montré qu' $\alpha 6\beta 4$ était surexprimée dans plus de 90% des PDACs. En outre, il a été montré que cette surexpression intervenait dès les stades PanIN-1A (106).

De nombreux oncogènes connus pour coopérer avec l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ sont également suractivés dans les cancers pancréatiques (K-Ras) et peuvent expliquer la surexpression, la

délocalisation très précoce, au cours de la cancérogenèse pancréatique, de l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et le rôle clef de cette dernière dans les propriétés invasives et métastatiques des cancers pancréatiques (96).

✓ **Les Mucines**

Les mucines sont impliquées dans la pathogenèse des cancers. En effet, des modifications de leur expression et de leur glycosylation y sont fréquemment observées. Ces changements influencent la croissance cellulaire, l'adhésion et l'invasion cellulaire ainsi que la surveillance immunitaire(107). Ainsi, la surexpression des mucines membranaires participe à l'oncogenèse par l'activation de voies de signalisation favorisant la croissance et la survie cellulaire et affectant le processus apoptotique . Ces phénomènes se produisent le plus souvent après la perte de la polarité cellulaire qui conduit à une distribution circonférentielle des mucines, celles-ci étant normalement localisées au pôle apical des cellules épithéliales saines Cette modification de localisation permet leur interaction avec des molécules normalement exprimées au pôle basolatéral, comme les récepteurs à activité tyrosine kinase, favorisant ainsi la prolifération et la survie cellulaire. Les exemples les plus illustrés sont ceux de MUC 1 et MUC4 (108)

○ ***MUC4***

Structure

La mucine membranaire MUC4 est synthétisée sous forme d'un précurseur unique de 550 à 930 kDa selon la taille du domaine central répété en tandem. . La partie C-terminale est constituée de 12 domaines distincts (CT1 à CT12) comprenant un domaine NIDO homologue du domaine angiogène de la protéine nidogène, un domaine AMOP (Adhesion associated domain in MUC4 or other protein), deux domaines riches en résidus cystéines, trois domaines Epidermal Growth Factor (EGF) like(109), un domaine transmembranaire et enfin un domaine cytoplasmique.

L'expression de MUC4 est finement régulée et implique de nombreuses voies de signalisation. En effet, elle peut être modulée au niveau transcriptionnel par différents facteurs dont une partie est présentée ci-dessous Les facteurs de croissance tels que l'EGF, le TGF γ (Transforming Growth Factor γ) exercent un effet inducteur sur l'expression

de MUC4 par le biais de l'activation de tyrosines kinases. Le facteur de croissance TGF γ exerce quant à lui son effet via l'activation des facteurs Smad2 et Smad4 (110). Les acides biliaires activent également MUC4 via la voie de la Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) ou par la fixation du facteur de transcription HNF-1 (Hepatocyte Nuclear Factor 1) sur le promoteur de MUC4 ;

La régulation épigénétique de MUC4 est un élément important. Ainsi, la déméthylation des îlots CpG et l'acétylation des histones participent à sa surexpression. Le microARN-150 inhibe quant à lui l'expression de MUC4 (111).

Distribution cellulaire

L'expression tissulaire de MUC4 est très large. Celle-ci n'est pas restreinte aux cellules mucipares et s'observe aussi au niveau des cellules épithéliales non spécialisées dans la mucosécrétion, comme par exemple au niveau des cellules ciliées bronchiques ou des entérocytes. Ainsi, MUC4 est présente dans les épithéliums respiratoire, digestif et urogénital alors qu'elle n'est pas détectée dans le pancréas sain, la vésicule biliaire et le foie. Cette mucine est localisée uniquement au pôle apical des cellules épithéliales saines (112). Elle est également retrouvée sous forme sécrétée dans certaines sécrétions biologiques comme le lait, les larmes et la salive (113).

MUC4 et cancérisation

De nombreuses études ont mis en évidence des modifications du profil d'expression et de glycosylation des mucines lors des maladies inflammatoires et du processus tumoral. MUC4, absente du tissu pancréatique sain ou lors de la pancréatite chronique (114), est fortement exprimée dans les canaux pancréatiques métaplasiques et la fréquence de son expression augmente avec le stade de la néoplasie pancréatique intraépithéliale (115).

Il s'agit d'un marqueur de mauvais pronostic et son expression est corrélée au degré de malignité de ce cancer. De plus, la mucine MUC4 présente des anomalies de distribution cellulaire au cours de l'adénocarcinome pancréatique. En effet, son expression n'est plus restreinte au pôle apical des cellules mais concerne le pourtour membranaire et le cytoplasme des cellules (116).

.Cette mucine participe au processus cancéreux par la modification de l'adhérence cellulaire, par suppression de l'apoptose des cellules tumorales (117).

et par la modulation des voies de signalisation, via sa capacité à interagir avec le récepteur ErbB2, favorisant ainsi la prolifération cellulaire (118).

.. L'encombrement stérique créé par cette mucine peut aussi être à l'origine de la résistance des cellules cancéreuses aux agents thérapeutiques tels que les anticorps, ces derniers n'ayant plus accès à leurs molécules cibles (119).

○ *MUC1*

La mucine MUC1 est une volumineuse O-glycoprotéine (250 à 500 kDa), Le promoteur de MUC1 est riche en résidus GC et contient une boîte TATA située 25 nucléotides en amont du premier codon ATG. La région 5' flanquante, de 2,9 kb environ, est caractérisée par la présence de sites de liaison pour de nombreux facteurs de transcription tels que Sp1, AP-1, AP-2, AP-3, ER (Estrogen Receptor), STAT3, GATA3... L'expression de MUC1 peut être induite, par exemple, par l'IFN γ et l'IL-6 (via les facteurs de transcription STAT1 et -3) ainsi que par le TNF γ par le biais du facteur de transcription Nuclear Factor Kappa B (NF κ B). Une régulation de MUC1 au niveau épigénétique intervient également via la méthylation ou l'acétylation des histones, la méthylation de l'ADN et par le biais de certains microARN tels que le miR145, le miR125b et le miR1226 (120).

Sites d'expression

La mucine MUC1 est présente à la surface apicale des cellules des épithéliums bronchique, mammaire, salivaire, pancréatique, prostatique et utérin. Elle est exprimée plus faiblement dans les cellules épithéliales du colon, de l'intestin grêle, de l'estomac et de la vésicule biliaire. Une forme soluble est retrouvée dans le lait maternel (120)

MUC1 et Cancérisation

Cette mucine est fréquemment surexprimée dans les tissus cancéreux, phénomène associé à une perte de la polarité apicale avec une expression membranaire circonférentielle et/ou cytoplasmique. Des modifications de la glycosylation de MUC1 sont également observées telles que la présence de chaînes glycaniques plus courtes et de motifs saccharidiques différents. Dans le pancréas, l'expression de MUC1 augmente tout au long de la transformation néoplasique. MUC1 intervient dans la signalisation cellulaire, la différenciation et la prolifération cellulaire. Elle agit comme un oncogène par l'activation de

voies de signalisation impliquées dans l'initiation et la progression tumorale. La queue cytoplasmique de MUC1 contient sept résidus tyrosines phosphorylables par des protéines kinases ainsi que des sites d'interaction pour des protéines à domaine de type SH2 (Src Homology 2). Ainsi, elle interagit avec la β -caténine et les membres des récepteurs de la famille ErbB. Ces interactions activent différentes voies de signalisation comme les voies MAPkinase et PI3K expliquant le rôle de MUC1 dans la tumorigenèse (120).

Par ailleurs, la queue cytoplasmique de MUC1 est capable de former des complexes avec certains facteurs de transcription (ErbB, β -caténine...), d'être clivée puis transloquée dans le noyau avec ces facteurs afin d'influencer la transcription de leurs gènes cibles comme celui codant la cycline D1. Ce mécanisme modifie par exemple la prolifération cellulaire. La mucine MUC1 possède des propriétés antiadhésives. L'encombrement stérique créé par cette mucine perturbe les interactions cellule-cellule et cellule-matrice. Ce mécanisme favorise la libération des cellules cancéreuses dans la circulation. De plus, MUC1 peut interagir directement avec la β -caténine via un motif présent dans sa queue cytoplasmique. Dans la cellule, la β -caténine interagit avec la E-cadhérine au niveau des jonctions adhérentes qui maintiennent les interactions cellulaires. La surexpression de MUC1 conduit donc à une augmentation de sa liaison à la β -caténine, inhibant ainsi les interactions β -caténine/E-cadhérine au niveau de ces jonctions. Ce phénomène interrompt par conséquent les contacts entre cellules facilitant ainsi la dissémination des cellules tumorales (120).

Cependant, MUC1 possède également des propriétés adhésives associées à la structure modifiée de ses oligosaccharides qui peuvent se lier à des molécules d'adhérence telles qu'ICAM1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) et la E-sélectine. Ce mécanisme facilite l'attachement des cellules à un site métastatique distant du site tumoral primitif. La surexpression de MUC1 perturbe également les interactions entre les cellules cancéreuses et les lymphocytes cytotoxiques affectant ainsi la réponse immunitaire antitumorale (120).

Enfin, MUC1 peut être à l'origine d'une résistance des cellules cancéreuses aux chimiothérapies par le biais de son action anti-apoptotique via les voies PI3K/Akt, Bcl-x1 (Bcl-2-like protein 1) et par le transfert de sa queue cytoplasmique au niveau de la membrane mitochondriale externe afin d'atténuer la libération de facteurs pro-apoptotiques (120).

Modification de l'expression des mucines

Le profil d'expression des mucines est modifié au cours des différentes étapes de la cancérogénèse pancréatique. L'étude simultanée du niveau d'expression de MUC1, MUC2, MUC4 et MUC5AC constituerait une stratégie efficace pour la détection précoce des lésions pancréatiques ainsi que pour l'évaluation de leur degré de malignité et leur classification. Ainsi, MUC1 est surexprimée dès les premiers stades de la cancérogénèse, MUC4 et MUC5AC sont néoexprimées alors que MUC2 reste absente du tissu tumoral.

✓ **La galectine-3**

La galectine-3 est une protéine de 30 kDa environ. Elle possède deux domaines fonctionnels:

- un domaine N-terminal, flexible, formé de 7 à 14 répétitions d'une séquence de 9 acides aminés riche en résidus prolines, glycines et tyrosines, ne possédant pas d'activité de liaison aux glycanes mais essentiel à l'activité biologique de la galectine-3. Il comporte également des sites de phosphorylation (Ser 6 et Ser 12), il est impliqué dans la sécrétion de cette lectine par un mécanisme non conventionnel et intervient dans la polymérisation de cette galectine (formation de pentamères) en présence de ligands.
- un domaine C-terminal de structure globulaire, le CRD « domaine de reconnaissance des carbohydrates », de 130 aa environ. On y retrouve un motif asparagine-tryptophane-glycine-arginine (NWGR) responsable de l'activité antiapoptotique de la galectine-3 et conservé au sein des protéines de la famille Bcl-2 (B-Cell lymphoma 2). Le CRD permet également l'association de deux molécules de galectine-3 en l'absence de ligands (120).

Sites d'expression

Cette protéine est retrouvée de façon ubiquitaire dans les tissus adultes humains mais à des niveaux différents selon le type tissulaire. Fortement exprimée par les cellules immunitaires et épithéliales, la galectine-3 est présente dans la muqueuse gastrique, les épithéliums mammaire et prostatique ainsi que dans les monocytes et les macrophages (120).

Ligands

Les galectines sont des lectines se liant de façon spécifique aux β -galactosides par l'intermédiaire de leur CRD. La présence de galactose est indispensable pour leur liaison à leurs ligands. L'affinité de liaison augmente s'il est associé à d'autres saccharides, par exemple à la N-acétylglucosamine. Ainsi, la galectine-3 se lie à la laminine, protéine de la matrice extracellulaire, à des protéines membranaires comme LAMP1 et 2 (Lysosome Associated Membrane Protein), ou à des protéines intracellulaires telles qu'Alix/AIP-1 (ALG-2 interacting protein X) ou Bcl-2 (120).

Fonctions

La galectine-3 exerce de nombreuses fonctions biologiques dépendantes de sa localisation intra- ou extracellulaire.

- Dans le milieu extracellulaire où elle intervient dans la migration et l'adhérence cellulaire, les interactions cellule-cellule via ses propriétés de liaison aux glycanes.
- Dans la cellule, elle est retrouvée au niveau nucléaire et cytoplasmique. Cependant sa localisation varie selon le type cellulaire, le statut de prolifération des cellules,
- Au niveau nucléaire, elle intervient dans la régulation de certaines voies de signalisation comme la voie Wnt et dans l'épissage des pré-ARNm par le biais de son interaction avec la ribonucléoprotéine U1. De plus, Lin et al. (2002) ont mis en évidence l'implication de la galectine-3 nucléaire dans la régulation de la transcription de gènes. En effet, elle favorise le pouvoir transactivateur des facteurs de transcription CREB (cAMP-Response Element Binding protein) et Sp1 induisant ainsi l'activité du promoteur de la cycline D1.
- La galectine-3 cytoplasmique exerce une action anti-apoptotique par l'inhibition de la libération du cytochrome c et module différentes voies de transduction de signaux comme celle faisant intervenir K-Ras. Elle intervient aussi dans le trafic intracellulaire des glycoprotéines. Ainsi, l'adressage apical de la lactase phlorizin hydrolase (LPH) est dépendant d'une interaction directe avec la galectine-3. Par ailleurs, Merlin et al. (2011) ont montré que cette lectine régule l'endocytose et la localisation subcellulaire de MUC1 et de l'EGFR (EGF receptor) dans les cellules cancéreuses pancréatiques (120).

Galectine-3 et cancer

La galectine-3 est exprimée dans une grande variété de tumeurs avec une intensité dépendante de la progression tumorale, du pouvoir invasif et métastatique. Sa distribution intracellulaire est également modifiée dans certains cancers, ce qui en fait un marqueur potentiel pour le diagnostic et le pronostic. Berberat et al ont montré par Western blot et immunohistochimie que la galectine-3 est surexprimée au cours de l'adénocarcinome pancréatique.

Cette lectine participe au processus tumoral en intervenant dans:

- 1) la transformation cellulaire par son interaction avec l'oncogène Ras et par ce biais elle favorise la transformation cellulaire induite par cet oncogène. En effet, la galectine-3 stabilise la protéine K-Ras au niveau de la membrane plasmique, ce qui favorise l'activation des voies de signalisation impliquant Raf-1 et la PI3K
- 2) le cycle cellulaire par la régulation du taux des protéines p21 et p27
- 3) l'apoptose par son interaction avec Bcl-2, favorisant ainsi la localisation mitochondriale de cette protéine
- 4) le processus métastatique par la modification de l'adhésion cellulaire, de la migration et de l'invasion des cellules tumorales en recrutant notamment les intégrines et d'autres protéines de surface
- 5) l'angiogenèse en favorisant la migration des cellules endothéliales
- 6) l'échappement de la tumeur face à la surveillance du système immunitaire par la modulation de l'activité de cytokines (120).

Partie

Pratique

PATIENTS ET METHODES

Notre étude est une observation descriptive rétrospective allant de juin 2015 jusqu'au juin 2014 ; elle a duré 03 mois, et porte sur une population de 20 patients présentant un cancer du pancréas.

1. Recrutement des sujets

Il s'agit de sujets des deux sexes atteints d'un cancer du pancréas âgés entre 40 et 80 ans admis au niveau du centre Hospitalier universitaire de Constantine (CHUC) essentiellement au niveau du service d'oncologie « chimiothérapie ».

Des critères d'inclusions et d'exclusions ont été établis pour les patients.

- **Critères d'inclusions**

- Patient présentant un cancer de pancréas, et originaire de l'est Algérien

- **Critères d'exclusions**

- Présence d'autres cancers associés; ou présence d'une métastase dont l'origine n'est pas un cancer de pancréas.

2. Questionnaire et Enregistrements

- ***Questionnaire***

Un recueil de données a été effectué au niveau du service d'hospitalisation concerné ; en plus du dossier médical du patient un interrogatoire du patient est mené par nous même (voir l'annexe).

- ***Enregistrement***

Tous les informations recueillies sont enregistrées soigneusement, portant le nom et le prénom des sujets associés à la numérotation 1, 2, 3, 4, ... sur chaque questionnaire, et il est mentionnés le numéro de dossier, ainsi que le numéro d'enregistrement de chaque sujet correspondant à celui sur notre registre.

3. Analyse statistique

Vu que l'étude est une observation rétrospective, nous avons opté, pour utilisés la statistique Descriptive.

- Le calcul de la moyenne arithmétique, et l'écart type

$$\bar{X} = \Sigma (ni xi)/n \text{ si } n > 30$$

$$\bar{X} = \Sigma (ni xi)/n - 1 \text{ si } n \leq 30$$

Pour l'écart type de la moyenne

$$\text{L'écart type} = \delta = \sqrt{\text{Variance}} = \sqrt{\Sigma (X^- - X)^2 / (N - 1)} \text{ si } n \leq 30$$

$$\text{L'écart type} = \delta = \sqrt{\text{Variance}} = \sqrt{\Sigma (X^- - X)^2 / N} \text{ si } n > 30$$

-la fréquence par rapport aux autres types de Cancer.

Résultats

Notre étude est une observation rétrospective, allant de juin 2015 jusqu'à juin 2014. Elle a porté sur 20 sujets atteints d'un cancer du pancréas, recrutés au niveau du service d'oncologie-chimiothérapie au Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC).

1. Aspect Clinique des patients atteints d'un cancer du pancréas

Nos patients sont atteints d'un cancer du pancréas, à leurs différents stades, et présentent comme pathologie associée un diabète (type 1 ou type 2), qui peut être une des causes comme il peut être une conséquence au cancer du pancréas.

Nos patients présentent aussi les symptômes cardinaux de ce type de cancer. Qui sont les suivants :

- douleur à la partie supérieure de l'abdomen ou du dos
- perte de poids
- hépatite
- changements de la digestion
 - difficulté à digérer
 - nausées
 - vomissements
 - perte d'appétit
- changements du transit intestinal
 - selles graisseuses (stéatorrhée) – selles volumineuses et pâles. diarrhée
- fatigue
- saignement gastro-intestinal
- élévation du taux de glycémie (diabète)
- augmentation du volume de la rate
- enflure des jambes
- ascite (accumulation anormale de liquide dans l'abdomen)
- malaise (sensation généralisée d'inconfort ou de mal-être)
- asthénie
- dépression
- anxiété

Le cancer du pancréas est connu comme le cancer le plus redoutable, non seulement à cause de son pronostic sombre, mais parce qu'il ne cause aucun signe ni symptôme à leurs premiers stades. Les symptômes apparaissent lorsque la tumeur se développe dans les tissus et organes avoisinants. Les signes et symptômes du cancer du pancréas dépendent de l'emplacement de la tumeur dans cet organe.

Cependant les signes et symptômes du cancer du pancréas peuvent aussi être causés par d'autres affections médicales. Il est donc important de consulter un médecin si des symptômes inhabituels se manifestent (121). 75% de nos patients, sont métastasés, après avoir comme origine, un cancer de pancréas.

2. Âge et Sexe Ratio

Notre échantillon est composé de 20 patients âgé de 40 à 80 ans; et repartis en 65% hommes, et 35% femmes, représentent respectivement 62,29%, 37,71% et de l'échantillon,

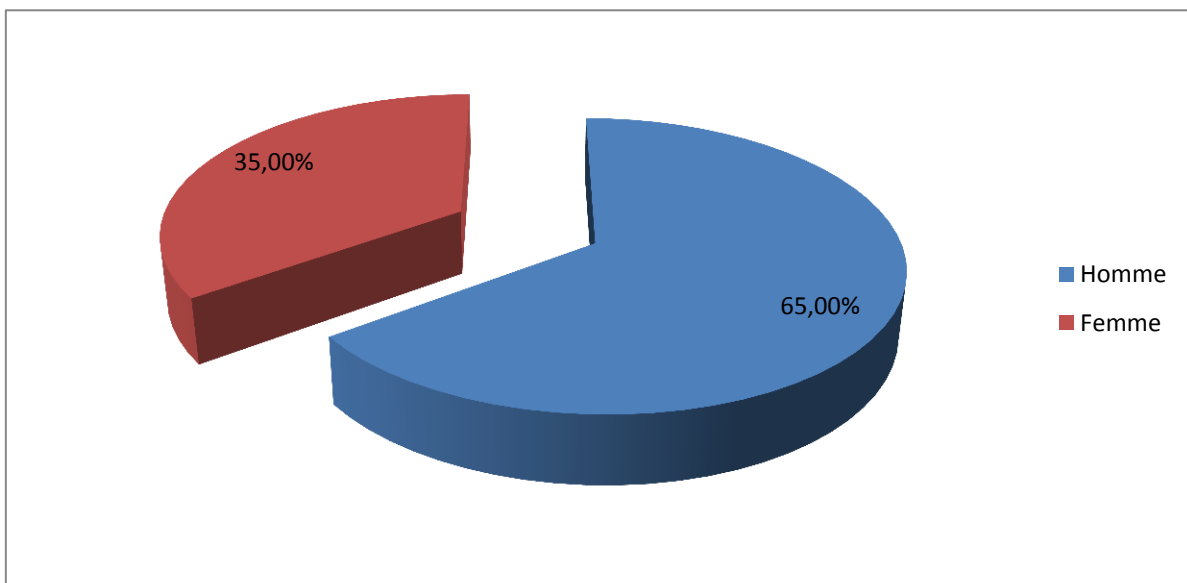


Figure 05 : Répartition des Patients Selon le sexe

Cet échantillonnage a été réalisé au hasard. Selon certaines études le cancer du pancréas montre un effet prononcé d'excès d'hommes dans toutes les populations avec une nette prépondérance dans l'âge moyen (122). Dans notre échantillon, le sexe ratio est de 1,86%, l'explication peut être:

- Le Hasard, vu la courte période qui nous a été accordé pour réaliser notre étude.

Le Tabac, qui multiplie le risque par deux ou trois; selon certaines études, Le tabac reste, à ce jour, le seul facteur de risque modifiable ayant un impact sur l'incidence du cancer du pancréas (1).

- Le mode de vie, vu que dans les pays en voie de développements, et notamment en Algérie ; c'est le sexe masculin qui prédominent le monde de travail; chose que leur obligent à prendre des repas rapide le plus souvent riche en graisse, et pauvre en fibre ;

et d'après les chercheurs, les aliments que consomme une personne tout au long de sa vie peuvent affecter le risque de développer certains types de cancer (121).

- La différence hormonale qui existe entre les deux sexes (123).

3. Moyennes d'âge

Tableau N° 05 : Moyenne d'âge

	Hommes	Femmes	Total
Moyenne d'âge	41,85 ± 21,66	72,28 ± 34,90	62,63± 10,79

La moyenne d'âge des nos patients est de **62,63± 10,79**, c'est ce que concorde avec les données de la littérature qu'ont démontré que, le risque des cancers pancréatique augmente avec l'âge, et que, la plupart se produisent chez des personnes de plus de 50 ans(124) ; avec un pic d'atteinte par un cancer du pancréas enregistré à 70 ans indépendamment de sexe (125,126).

La moyenne d'âge de femmes cancéreuses est de **72,28 ± 34,90**, et la moyennes d'âge d'hommes est de **41,85 ± 21,66**. Ce qui concorde avec des nombreuses études qui montre que le cancer du pancréas touche beaucoup plus les hommes que les femmes avec une moyenne d'âge de 50 ans.

4. Répartition en Tranche d'âge

Tableau N° 06: Répartition en Tranche d'âge

	N	%
[40-50]	03	15 %
[51-60]	09	45 %
[61-70]	4	20 %
[71-80]	4	20 %
Total	20	100 %

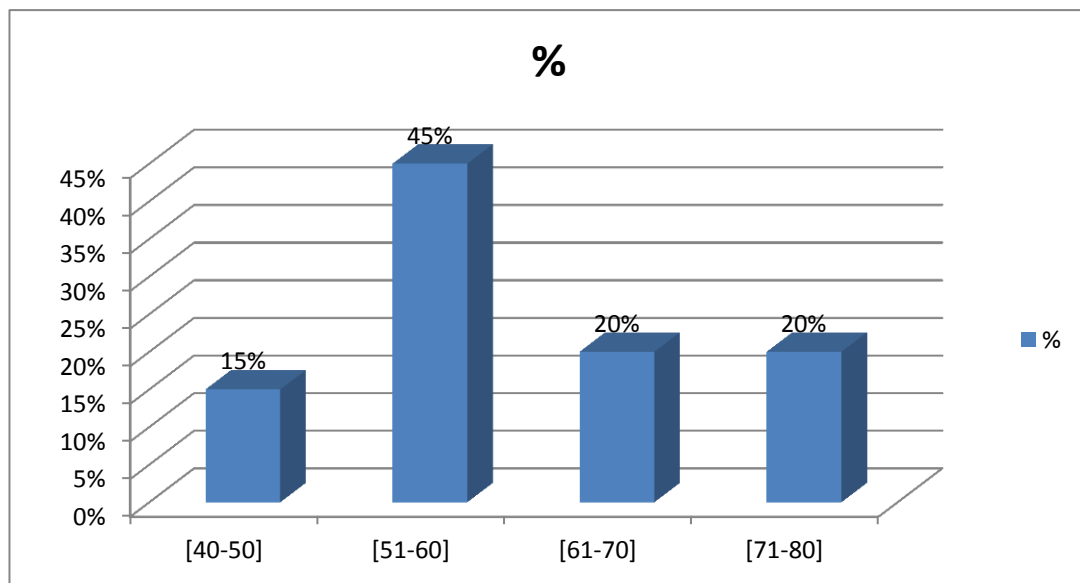


Figure 06 : Répartition en tranche d'âge des patients

Pour ce qui est de la répartition en tranche d'âge le Tableau 06 et la figure 04 ci-dessus montrent que l'apparition du cancer de pancréas est corrélée à la tranche d'âge de 51 à 60 ans.

Et c'est ce qui concorde avec de nombreuses études qui ont démontré que l'apparition de cette pathologie commence à partir de 50 ans (127).

5. Marqueurs Biologiques

Bien que des progrès aient été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du développement de cette néoplasie, la morbi-mortalité n'a pas été modifiée.

Les programmes de dépistage associant imagerie médicale et marqueurs sériques n'ont à ce jour pas permis de modifier l'incidence et le pronostic de la maladie.

Pour ces raisons, et dans ce contexte, lors du commencement de notre étude, nous avons opté pour inclure différents types de paramètres reconnus, comme étant des marqueurs tumoraux, pour ce type de cancer, à savoir : l'ACE, CA19-9, et CA125, ainsi que d'autres variables, telles que : l'âge, le sexe, le poids, la taille... etc. (voir Questionnaire dans l'Annexe).

Mais malheureusement, les dossiers des patients ont été incomplets, voire même, inexistant. Ceci engendre une seule et unique question : comment sont suivis nos patients, alors que c'est à toutes les structures de prise en charge qu'incombe la tâche d'assurer au patient une longévité dans les meilleures conditions.

Cependant, nos connaissances sur le cancer évoluent constamment, les chercheurs et les professionnels de la santé, dans les pays développés, transforment les informations obtenues par la recherche en meilleures pratiques qui auront un effet sur la prévention, la détection et le traitement du cancer du pancréas et qui permettront également d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de cette maladie.

5.1. Marqueurs Tumoraux

Les marqueurs tumoraux sont des protéines ou des glycoprotéines sécrétées par les cellules tumorales dans le sang ou d'autres liquides de l'organisme. Leur spécificité est souvent limitée puisque dans certaines circonstances les cellules normales peuvent également les libérer. Un marqueur idéal serait utile au dépistage, au diagnostic, à la stadification, au pronostic, à la surveillance de l'efficacité des traitements et au suivi pour détecter les récidives de façon précoce.

Le dépistage permettrait de détecter précocement le cancer avant que celui-ci ne devienne symptomatique et incurable. Les marqueurs tumoraux sont peu utiles au dépistage puisqu'en général ils ne deviennent décelables dans le sang qu'à un stade relativement avancé de l'affection néoplasique (128).

5.1.1. Moyenne de l'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire):

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une protéine qu'on détecte normalement dans le tissu d'un fœtus en développement. Le taux d'ACE dans le sang diminue après l'accouchement. On observe habituellement l'ACE en petite quantité dans le sang de la plupart des personnes en bonne santé.

En effet l'ACE n'est pas spécifique d'un organe. Il augmente dans un grand nombre de cancers mais aussi dans certaines circonstances pathologiques et diverses affections bénignes. L'ACE manque aussi de sensibilité. Chez certains sujets, un cancer peut être mis en évidence alors que l'ACE est encore normal. La valeur diagnostique de l'ACE est faible.

Le dosage de l'ACE est prescrit par le clinicien dans différentes circonstances. En premier lieu, lorsqu'un patient présente des signes qui pourraient être en rapport avec un cancer dont on ne connaît pas l'origine, amaigrissement, fatigue, fièvre inexplicée. L'élévation du taux d'ACE incitera le Clinicien à prescrire des examens pour vérifier l'existence ou non d'un cancer du pancréas.

Dans notre échantillon, la moyenne d'ACE de nos patients est de $106,83 \pm 65,63 \mu\text{g/l}$; Le Taux Normal de l'ACE est fixé à $< 5,5 \mu\text{g/l}$.

Une valeur entre $[5.5 - 30] \mu\text{g/l}$: signifie qu'il s'agit des atteintes, non malignes, tel que : polypes coliques, lésions inflammatoires de l'intestin, hépatites, cirrhoses, insuffisance rénale chronique, ou à cause du tabagisme

Un Taux $> 30 \mu\text{g/l}$: correspond aux Tumeurs du tractus digestif (élévation dans 90 % des cas, corrélée au stade de la lésion et à la présence de métastases)

Ce résultat confirme, le stade avancé de nos patients, (75% sont métastasés).

Sachant qu'ils sont, sous chimiothérapie, et/ou ils ont subi une ablation totale de pancréas (pancréatectomie), ce résultat signifie que le cancer ne répond pas au traitement.

5.1.2. Moyenne de l'Antigène carbohydate 19-9 (CA 19-9)

L'antigène carbohydate 19-9 (CA 19-9) est une protéine qu'on détecte en très petite quantité à la surface de certaines cellules cancéreuses. On peut l'observer dans le sang quand il est libéré par les cellules tumorales. On le détecte aussi en quantité infime dans le pancréas, le foie, la vésicule biliaire et les poumons des adultes en bonne santé.

Le dosage du CA 19-9 est réaliser habituellement pour :

- vérifier la réaction au traitement d'un cancer du pancréas, en particulier au stade avancé, le dosage du CA 19-9 sert surtout à cela.
- vérifier si le cancer du pancréas évolue toujours ou s'il est réapparu après le traitement (récidive)

Un marqueur tumoral peut se définir par une substance qui n'est synthétisée que par des cellules tumorales (malignes ou bénignes) et non par du tissu normal. Cela n'est pas le cas du Ca 19-9. En effet, celui-ci est trouvé en grande quantité dans le suc pancréatique. Ainsi, le taux de Ca 19-9 dans le liquide pancréatique est en moyenne de 200 à 1900 U/ml dans le liquide pancréatique de malades témoins ou ayant respectivement une lithiase vésiculaire ou une pancréatite chronique.

Des valeurs extrêmes aussi hautes que 13000 U/ml ont été notées. Il en est de même dans le liquide prélevé dans des pseudokystes, liquide constitué soit de suc pancréatique pur

(pseudokyste rétionnel) soit de tissu nécrotique. Des concentrations de 800 à 116000 U/ml y ont été enregistrées (129,130).

Le dosage des marqueurs tumoraux dans la stadification d'un cancer est accessoire. Même s'il est exact que parmi une population suffisamment large, on rencontre plus fréquemment des taux élevés chez des patients porteurs de métastases que chez les autres, un taux normal n'exclut pas la présence de métastases ou un envahissement loco-régional important. Pour certaines tumeurs, plus le marqueur est élevé, plus la masse tumorale est importante et plus le pronostic est réservé. Ceci a été démontré pour l'HCG-bêta ou l'alphafoetoprotéine (AFP) dans les tumeurs germinales mais également pour le CEA dans les cancers coliques métastatiques, le CA 15.3 dans le cancer du sein, le CA 125 pour le cancer de l'ovaire et la NSE pour le cancer du poumon, et surtout le CA 19.9 pour le cancer du pancréas (128).

En présence d'un cancer :

- la diminution ou le retour à la normale du taux de CA 19-9 pourrait signifier que le cancer a bien réagi au traitement
- l'élévation du taux de CA 19-9 pourrait signifier que le cancer ne réagit pas bien au traitement, qu'il évolue toujours ou qu'il a réapparu (récidive)
 - Une légère élévation n'est pas nécessairement grave. Le clinicien observe plutôt la tendance à l'augmentation au fil du temps.

La moyenne de CA19-9 chez nos patients est de $161,43 \pm 155,97$ UI/ml.

La valeur Normal de ce marqueur est fixée à < 35 UI/ml.

Ce résultat confirme, que nos patients sont à des stades plus avancés du cancer du pancréas.

Comme c'est mentionné ci-dessus 75% de nos patients, dans notre échantillon, sont métastasés.

5.1.2. Moyenne de l'Antigène carbohydate 125 (CA125)

L'antigène CA 125 est produit principalement par les cellules cancéreuses de l'ovaire. Il est présent dans le sang en quantité significative chez 95 % des femmes atteintes de cancer de l'ovaire. Il est considéré comme le meilleur marqueur du cancer de l'ovaire pour le suivi après traitement. Mais ce n'est pas un outil de dépistage car son taux peut être majoré en présence d'autres cancers, de Pancréas (surtout en combinaison, avec le CA 19.9), de l'endomètre, du sein ou du poumon. D'autres pathologies non cancéreuses peuvent aussi être à l'origine d'une

élévation du taux de CA 125, Kystes de l'ovaire, fibrome, endométriose, infections gynécologiques, ascite liée à une cirrhose, épanchements pleuraux ou péritonéaux (128). Cependant, dans les dossiers des nos patients, la case de CA125 patient, est toujours vide.

6. Consommation

1. Tabac

Des indications suffisantes de cancérogénicité chez l'Homme, ont été mises en évidence entre tabagisme et cancer du pancréas. Le tabac multiplie par 3 le risque de cancer du pancréas et est responsable de 21 % des décès (131). Le risque de cancer du pancréas augmente avec la consommation de tabac : 2% pour une cigarette fumée par jour et 62% pour 20 cigarettes fumées par jour. La durée du tabagisme accroît aussi le risque, 1% par année de tabagisme et 16% après 10 ans de consommation (132)

Ainsi, une étude cas-témoins réalisée à partir de la cohorte EPIC montre que le taux plasmatique de cotinine, utilisé comme biomarqueur de l'exposition au tabac, est retrouvé en concentration élevée chez les patients atteints de cancer du pancréas (133)

Dans notre pays, l'étude de la tendance des cancers liés au tabac, est en nette augmentation entre 1986 et 2005. L'augmentation de l'incidence de ces cancers au cours de ces dernières années suit la recrudescence du tabagisme. La survie observée à 5 ans pour la majorité des cancers liés au tabac ne dépasse 30 % La mortalité liée au tabac en 1997 est estimée à 15 000 décès par an, soit environ 7 000 par infarctus du myocarde, 4 000 par cancer de la trachée, 2 000 par insuffisance respiratoire (134).

Dans notre échantillon, 33,33 % de patients (sexe masculin) consomment le tabac, depuis plus de 30 ans ; chez qui les médecins traitant, ont noté une perte de poids frappante lors de leurs hospitalisations. Ceci confirme La mortalité liée au tabac par un cancer.

2. Alcool

Une consommation excessive et régulière d'alcool augmenterait le risque de cancer du pancréas, en favorisant le développement d'une inflammation chronique locale (pancréatite), mais les résultats sont actuellement controversés (136,137)

Dans notre échantillon, aucun patient, n'a évoqué la consommation d'alcool, lors de notre questionnaire.

Conclusion

Et

Perspectives

Conclusion & Perspectives

Le cancer du pancréas est un terme générique qui englobe différentes maladies cancéreuses, dont la plus fréquente est une tumeur dite exocrine qui porte le nom d'adénocarcinome canalaire du pancréas.

Le cancer du pancréas reste de nos jours le cancer au pronostic le plus sombre. Il est classé parmi les cancers les plus mal diagnostiqué pour les raisons suivantes :

- Il est asymptomatique dans les premiers stades de développement (expression clinique tardive)
- ses signes et ses symptômes lorsqu'il y en a, ressemblent aux signes de plusieurs autres maladies
- L'organe lui-même, ne peut pas être facilement examiné, vu sa position dans le corps humain

Plusieurs facteurs de risque ont été débattus, mais les données scientifiques disponibles sont insuffisantes pour conclure.

Cependant, le tabac reste, à ce jour, le seul facteur de risque modifiable ayant un impact sur l'incidence du cancer du pancréas.

Beaucoup de nouveaux techniques et méthodes sont proposées à travers le monde par des chercheurs afin de poser un diagnostic le plus tôt possible.

Un domaine clé de l'activité de recherche consiste à élaborer des meilleures méthodes de diagnostic et de stadification du cancer du pancréas. De plus, il y a maintenant de forte présomption pour que les microARN puissent également servir de biomarqueurs circulants pour le cancer du pancréas. Malgré toutes ces avancées, l'impact sur le pronostic n'est toutefois pas prouvé.

Ce travail donne déjà une idée sur les particularités épidémiologiques de cancer de pancréas dans l'Est-Algérien, étant donné que le CHU de Constantine draine la majorité des malades atteints de cancer.

Les travaux doivent se poursuivre, dans ce but il nous apparaît intéressant, de réaliser des études multicentriques.



**Références
bibliographiques**

1. **BOCHATAY Laurent.et al** .*Cancer pancréatique en 2014: épidémiologie et dépistage*. Med Suisse 2014;1582-1585.
2. **DHEM, Antoine**. *Cour d'anatomie*. Bruxelles, De Boeck, 2008, 493p.
3. **PIERRE WAINSTEN, Jean**. *Le Larousse médicale*. Paris, Antonie Caron, 2009,1113p.
4. **MARIEB, Elaine**. *Principe d'anatomie et de physiologie*. Paris, Pearson Education France, 2008, 8^{ème} édition, 631p.
5. **RAME, Alain**.THE ROND, Sylvie. *Anatomie et physiologie*. Paris, Elsevier, 2007,317p.
6. **FOREST, Michel**. **MARTIN, Louise**. *Principe d'anatomie et de physiologie*. Bruxelles, De Boeck, 2007, 4^{ème} édition, 1246p.
7. **CHAUD, Mailo**.*Chirurgie digestive rouen*. 2013.
8. **ANDRE Thierry, HAMMEL Pascal**. *Le cancer du pancréas en questions*. Fondation A.R.C.A.D, 2014,57 pages.
9. **MENNECIER, Didier** .*Pancreas anatomie*. Copyright, 2000-2014, HéptoWeb.com.
10. **SHAFFLER Arne, MENCHE Nicole**. *Anatomie physiologie biologie* .Paris, Maloine, 2004, 2^{ème} édition, 454p.
11. **www. Exobiologie. Info**
12. **LANZ, Susanne** .*Le cancer du pancréas*. Berne, Ligue suisse contre le cancer, 2013, 51p.
13. **WACK, Séverine**. *Etude de modalités multi thérapeutiques et diagnostiques appliquées au cancer du pancréas*. Strasbourg, l'Université Louis Pasteur, 2005, 88p.
14. **STEVENS Alan, LOWE James**. *Histologie Humaine*. El sevier 3^{ème} édition, Lille , 2006 , 459 p.
15. **VALIDIRE Pierre, VALIDIRE CHARPY Patrica**. *Atlas d'histologie fonctionnelle de weather*. Bruxelles, De Boeck, 2008, 2^{ème} édition, 437p.
16. **LAFITTE, Marie**. *Adénocarcinome canalaire pancréatique*. Bordeaux, l'université bordeaux 2, 2012,178p.
17. **ABASSE Sanogo**. *Cancers du pancréas, études cliniques, épidémiologique et prise en charge dans le service de médecine interne de l'hôpital du Point G*. Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie, Mali, 2005-2006, 91 p.
18. **HOUGHTON, Mifflin**. The free dictionary.USA, Fith, 2011.

- 19. JOSSELIN, Soyer.** *Identification des gènes cibles du facteur de transcription Neurogenin 3 et étude de leur fonction au cours du développement pancréatique.* Université de Strasbourg. Strasbourg, 1^{er} octobre 2009.211 pages.
- 20. JOHANNE Marcotte, RENEE Ouimet.** *Le cancer.* Lettres en main. Québec, 2002 ,40 pages.
- 21. THOMPSON Thompson.** *Génétique médical.* Médecine-Sciences Flammarion, Paris.495 pages.
- 22. KLUG William, CUMMING Michael, SPENCER Charlotte .***Génétique 8em édition.* Pearson éducation. France, 2006. 704 pages.
- 23.** Généralités sur les tumeurs. Collège Français des Pathologistes (CoPath). 2011_2012.
- 24. AGAG F.** *Epidémiologie des Cancers.* Etablissement hospitalier universitaire d'Oran, Oran, 2012, 70 pages.
- 25. SCHVEITZER Dally et al.** *Cancérologie chimique.* Ellipses, paris, 2002,335 pages.
- 26. SCOTTE Florian, COLONNA Pierre, ANDRIEU Jean- Marie.** *Cancérologie,* Ellipses, paris, 2002, 335 pages.
- 27. BUCHS Nicolas.** *Vascularisation du pancréas : importance pour le chirurgien en cas de cancer.* Faculté de Médecine de l'Univesité de Genève, Genève, 2007,106 pages.
- 28.** Collège de la Haute Autorité de Santé. *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du pancréas.*2010.
- 29. OUKKAL M, BOUZID K.** *Mise au point sur le traitement médical du cancer du pancréas.* Santé-mag, 2012 ; N 03.
- 30. NEOPTOLEME JP et al.** *Cancer du pancréas.* Springer-Verlag New York, 2010, 1390 page.
- 31. THIBAUT Fouquet.** *Facteurs de risque de récidence précoce après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas.* Université Henri Poincaré Nancy 1, 2011,90 pages.
- 32. Info Cancer, 2013,1p.**
- 33. BOUSLAMA K et al.** *l'insulinome pancréatique : approche diagnostique et modalités thérapeutiques.* Springer-Verlag, France,2014.
- 34. SELLAM et al.** *Aspect épidimiologique et histopronostiques du cancer pancréatiqueau niveau de l'ouest algérien à propos de 106 cas.* Lavoisire SAS 2015.

- 35. JIAO Li, DONGHUI Li** .*Epidémiologie et perspectives pour la prévention du cancer du pancréas*. Springer New York, 2010, p 3-25.
- 36. SIELEZNEFF I, COWEN D, PAYAN M.J.** *Tumeurs du pancréas*. Faculté de Médecine de Marseille, 2005,13 pages.
- 37. BRAUNWALD, E.FAUCI AS, KASPER DL.** *Harrisson's principles of internale medicine*. 15thed,Me Graw-hill Professional publishing,2001.
- 38. HRUBAN RH.et al.** *Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions*. Am J Surg Pathol, 2001, 25,579-586.
- 39. HAUGK B.** *Pancreatic intraepithelial neoplasia-can we detect early pancreatic cancer? Histopathology*.2010, 57,503-514
- 40. KLEEFF J et al.** *Pancreatic cancer microenvironment*. Int J Cancer J Int Cancer. 2007 Aug 15;121(4):699–705.
- 41. HEZEL. AF et al.** *Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma*. Genes Dev. 2006 May 15;20(10):1218–49.
- 42. ANDEA. A, SARKAR. F, ADSAY. VN.,** *Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma*. Mod Pathol 2003,16:996-1006 .
- 43. VINCENT David.** *Rôle du transforming growth factor β à la cour de la tumorogénèse pancréatique*. Lyon, 2012.
- 44. CALDAS C. KERN SE.,** *K-ras mutation and pancreatic adenocarcinoma*. Int J Pancreatol.1995,18(1):1-6.
- 45.** Unité cancer et environnement, *cancer du pancréas*, 2014,4 pages.
- 46 .DAVENNE Lise.** *Implication des métabolites sphingolipidiques dans la prolifération, la survie et la réponse des cellules cancéreuses pancréatiques aux molécules chimiothérapeutiques*. Université Toulouse III - Paul Sabatier, TOULOUSE, 2008, 236 pages.
- 47. HAMMEL Pascal.,** *Cancer du pancréas*.PMAD, Paris, 2013,94p.
- 48. DHSTERNAK Jack.,** *J.Génétique moléculaire humaine*.De boeck. 1èr édition, Paris, 2003,511p.

- 49. KLUG William et al.** *Génétique*. Pearson, 8^èm édition, 2006, Paris, 704p.
- 50. PAGES P et al.** *Marqueur tumoraux du cancer du pancréas*. EMC, Paris, 1998, p6.
- 51. SHIELDS JM, PRUITT K. et al.** *Understanding Ras: 'it ain't over 'til it's over'*. *Trends Cell Biol.* 2000;10(4):147-54.
- 52. BAMFORD S et al.** *Le COSMIC (Catalogue des mutations somatiques dans) Base de données et le site Web du cancer*. *Br J Cancer* 2004, 91: 355-358.
- 53. HUSTINX JB, OFFERHAUS SR.** *Pancreatic carcinogenesis*. *Pancreatology*. 2008 8,110-125.
- 54. CHENG JQ et al.** *Amplification of AKT2 in human pancreatic cells and inhibition of AKT2 expression and tumorigenicity by antisense RNA*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(8):3636-41.
- 55. FRANKE TF et al.** *The protein kinase encoded by the Akt proto-oncogene is a target of the PDGF-activated phosphatidylinositol 3-kinase*. *Cell*. 1995;81(5):727-36.
- 56. ROZENBLUM. E. et al.** *Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma*. *Cancer Res*, 1997,57(9): 1731-4.
- 57. SHERR, C J.** *The INK4a/ARF network in tumour suppression*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001,2(10): 731-7.
- 58. BARDEESY N et al.** *Both p16(Ink4a) and the p19(Arf)-p53 pathway constrain progression of pancreatic adenocarcinoma in the mouse*. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 2006,103(15): 5947-52.
- 59. HEINMOLLER. E et al.** *Molecular analysis of microdissected tumors and preneoplastic intraductal lesions in pancreatic carcinoma*. *Am J Pathol* 2000,157(1): 83-92.
- 60. LAVAL. Séverine.,** *Rôle des hémidesmosomes dans le pouvoir anti-invasif du récepteur de somatostatine sst2, dans le cancer du pancréas*. Université Toulouse III - Paul Sabatier, 12 mai 2010.
- 61. ERIC. S CALHOUN, SCOTT E. Kern.** *Génétique moléculaire du cancer du pancréas*. Springer Science + Business Media, LLC 2008.
- 62. DAY. JD et al.** *Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms*. *Hum Pathol*. 1996;27(2):119-24
- 63. YAMANAKA. Y et al.** *Overexpression of HER2/neu oncogene in human pancreatic carcinoma*. *Hum Pathol*. 1993Oct;24(10):1127-34.

- 64. TSIAMBAS. E et al.** *HER2/neu expression and gene alterations in pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparative immunohistochemistry and chromogenic in situ hybridization study based on tissue microarrays and computerized image analysis.* Jop, 2006, 7,283-294.
- 65. OLAYIOYE. MA et al.** *The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer.* EMBO J. 2000;19(13):3159-67.
- 66. KORC. M.,** *Rôle of growth factors in pancreatic cancer.* Surg Oncol Clin N Am. 1998;7(1):25-41
- 67. MASER, RS. DEPINHO, RA.** *Keeping telomerase in its place.* Nat Med, 2002, 8,934-936
- 68. KOORSTRA. JB et al.** *pancreatic carcinogenesis.* Pancreatology, 2008, 8,110-125.
- 69. GARCEA. G et al.** *Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review.* Eur.J. Cancer. 2005, 41 (15) : 2213-2236.
- 70. SCHUTTE. M.,** *DPC4/SMAD4 gene alterations in human cancer, and their functional implications.* AnnOncol. 1999, 10 Suppl 4 : 56-59.
- 71. YAMAOKA. T, ITAKURA. M.,** *Development of pancreatic islets.* Int. J. Mol. Med. 1999, 3 (3) : 247-261
- 72. GARCEA. G et al.,** *Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review.* Eur.J. Cancer. 2005, 41 (15) : 2213-2236.
- 73. CRUZ-MONSERRATE. Z et al.** *Upregulation and redistribution of integrin alpha6beta4 expression occurs at an early stage in pancreatic adenocarcinoma progression.* Mod. Pathol. 2007, 20 (6) : 656-667.
- 74. KONINGER. J et al.,** *Pancreatic tumor cells influence the composition of the extracellular matrix.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 322 : 943-9.
- 75. SZAFRANSKA. A et al.,** *MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma.* Oncogene. 2007, 26 (30) : 4442-4452

- 76. TRUTY.M J, Urrutia, R.,** *Basics of TGF-beta and pancreatic cancer.* Pancreatology,2007, 7(5-6): 423-35.
- 77. IJICHI. H et al.** *Aggressive pancreatic ductal adenocarcinoma in mice caused by pancreasspecificblockade of transforming growth factor-beta signaling in cooperation with active Kras expression.* Genes Dev, 2006,20(22): 3147-60.
- 78. LEVY, L. HILL, CS.** *Smad4 dependency defines two classes of transforming growth factor {beta} (TGF-{beta}) target genes and distinguishes TGF-{beta}-induced epithelial-mesenchymal transition from its antiproliferative and migratory responses.* Mol Cell Biol, (2005) ,25(18): 8108-25.
- 79. KEMIK. O et al.** *Increase in the circulating level of hepatocyte growth factor in pancreatic cancer patients.* Bratisl Lek Listy 2009, **110**(10): 627-9.
- 80. KORC. M. et al.** *Overexpression of the epidermal growth factor receptor in huma0npancreatic cancer is associated with concomitant increases in the levels of epidermal growth factor andtransforming growth factor alpha.* J Clin Invest, 1992 ,90(4): 1352-60.
- 81. MOORE. M J et al.** *Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.*J Clin Oncologie, 2007,25(15): 1960-6.
- 82. STOELTZING. O et al.** *Regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer.*Am J Pathol, 2003, 163(3): 1001-11.
- 83. MALONEY. E K et al.** *An anti-insulin-like growth factor I receptor antibody that is a potent inhibitor of cancer cell proliferation.* Cancer Res, 2003,63(16): 5073-83.
- 84. WAGNER. M et al.** *Malignant transformation of duct-like cells originating from acini in transforming growth factor transgenic mice.* Gastroenterology 1998,115(5): 1254-62.
- 85. EBOS. JM et al.** *Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis.*Cancer Cell, 2009,15(3): 232-9.
- 86. NAKAO. A et al.** *Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer.* Pancreas, 1996,12(4): 357-61.
- 87. VEIT. C et al.** *Activation of phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase is required for glial cell line-derived neurotrophic factor-induced migration and invasion of pancreatic carcinoma cells.* Cancer Res , 2004,64(15): 5291-300.
- 88. ZHU. ZWet al.** *Nerve growth factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer cells.* Clin Cancer Res, 2001, 7(1): 105-12.

- 89. MARCHESI. F et al.** *The chemokine receptor CX3CR1 is involved in the neural tropism and malignant behavior of pancreatic ductal adenocarcinoma.* *Cancer Res* , 2008,68(21): 9060-9.
- 90. KAMEDA. K et al.** *Expression of highly polysialylated neural cell adhesion molecule in pancreatic cancer neural invasive lesion.* *Cancer Lett*, 1999,137(2): 201-7.
- 91. BINKLEY. C E et al.** *The molecular basis of pancreatic fibrosis: common stromal gene expression in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma.* *Pancreas* , 2004,29(4): 254-63
- 92. IMAMICHI. Y et al.** *Collagen type I-induced Smad-interacting protein 1 expression downregulates E-cadherin in pancreatic cancer.* *Oncogene* 2007,26(16): 2381-5.
- 93. RUSSELL. A J et al.** *Alpha 6 beta 4 integrin regulates keratinocyte chemotaxis through differential GTPase activation and antagonism of alpha 3 beta 1 integrin.* *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 17): 3543- 56.
- 94. DERYUGINA. E I., QUIGLEY. JP.,** *Matrix metalloproteinases and tumor metastasis.* *Cancer Metastasis Rev*, 2006,25(1): 9-34.
- 95. YAMAMOTO. S et al.** *Prognostic significance of activated Akt expression in pancreatic ductal adenocarcinoma.* *Clin Cancer Res*, 2004, 10(8): 2846-50
- 96. CHEN. J et al.** *Bistable regulation of integrin adhesiveness by a bipolar metal ion cluster.* *Nat Struct Biol*, 2003, 10(12): 995-1001
- 97. ERKAN, M. KLEEFF, J. et al.** *Periostin creates a tumor-supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity.* *Gastroenterology* , 2007,132(4): 1447-64
- 98. MAHON. P C et al.** *S100A4 contributes to the suppression of BNIP3 expression, chemoresistance, and inhibition of apoptosis in pancreatic cancer.* *Cancer Res* , . 2007, 67(14): 6786-95
- 99. PRESCOTT, S M. FITZPATRICK, FA.** *Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis.* *Biochim Biophys Acta* , 2000,1470(2): M69-78
- 100. KOKAWA. A et al.** *Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors.* *Cancer* 91,2001,(2): 333-8
- 101. DING. X Z et al.** *Blockade of cyclooxygenase-2 inhibits proliferation and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells.* *Anticancer Res* , 2000,20(4): 2625-31.
- 102. MUKAIDA. N et al.** *Molecular mechanism of interleukin-8 gene expression.* *J Leukoc Biol*, 1994,56(5): 554-8.

- 103. TAKAMORI. H et al.** *Autocrine growth effect of IL-8 and GROalpha on a human pancreatic cancer cell line, Capan-1.* Pancreas ,2000,21(1): 52-6.
- 104. HYNES, RO.** *The emergence of integrins: a personal and historical perspective.* Matrix Biol, 2004,23(6): 333-40.
- 105. HOGERVORST. F et al.** *Cloning and sequence analysis of beta-4 cDNA: an integrin subunit that contains a unique 118 kd cytoplasmic domain.* Embo J, 1990,9(3): 765-70.
- 106. GLEASON. J .***histochemie cytochemie, Cruz-Monserrate, Mod pathol, 2007.*
- 107. HOLLINGSWORTH. MA, SWANSON. BJ.,** *Mucins in cancer: Control and protection the cell surface.* Nat. Rev. Cancer, 2004, 4, 45-60
- 108. SINGH. PK., HOLINGSWORTH. MA.** *Cell-surface associated mucins in signal transduction.* Trends Cell. Biol, 2006, 16, 467-476.
- 109. MONIAUX. N, NOLLET. S et al .** *Complete sequence of the human mucin MUC4: A putative cell membrane-associated mucin.* Biochem. J , 1999 ,338, 325-333.
- 110. CARRAWAY. KL et al.** *Muc4/MUC4 functions and regulation in cancer.* Future Oncol,2009, 5, 1631-1640
- 111. PORCHET. N, AUBERT .J.P.,** *Les gènes MUC : Mucin or not mucin ? That is the question.* Med. Sci, 2004, 20, 569-574.
- 112. AUBERT. MP et al .** *The antagonistic regulation of human MUC4 and ErbB-2 genes by the Ets protein PEA3 in pancreatic cancer cells: implications for the proliferation/differentiation balance in the cells.* Biochem. J, 2005, 386, 35-45.
- 113. CHATURVEDI. P et al .***Structure, evolution, and biology of the MUC4 mucin.* FASEB J, 2008, 22, 966-981.
- 114. ANDRIANIFAHANANA. M et al .** *Mucin (MUC) gene expression in human pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis: A potential role of MUC4 as a tumor marker diagnostic significance.* Clin. Cancer Res, 2001 ,7, 4033-4040.
- 115. SWARTZ. MJ et al.** *MUC4 expression increases progressively in pancreatic intraepithelial neoplasia.* Am. J. Clin. Pathol, 2002, 117, 791-796.
- 116. FAUQUETTE. V et al.** *Transcription factor AP2-α represses both the mucin MUC4 expression and pancreatic cancer cell proliferation.* Carcinogenesis , 2007 ,28, 2305-2312.

- 117. ALBRECHT. H.,CARRAWAY. KL.** *MUC1 and MUC4: switching the emphasis from large to small.* Cancer Biother. Radiopharm, 2011, 26, 261-271
- 118. PRICE-SCHIAVI .SA et al .** *Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance.* Int. J. Cancer , 2002 ,99, 783-791.
- 119. JONCKHEERE. N., VAN SEUNINGEN. I.** *The ever growing family of membranebound mucins* In Van Seuningen, I. (sous la direction de). Mucin book: The epithelial mucins, Structure/function. Roles in cancer and inflammatory diseases. Trivandrum (IND), Research Signpost, 2008, p 17-38.
- 120. COPPIN Lucie.** *Rôle de la galectine-3 dans la régulation de l'expression des mucines membranaires MUC1 et MUC4 dans un modèle d'adénocarcinome pancréatique canalaire humain.* Université de Lille 2,2012,110p.
- 121.** *Journal of Gastrointestinal Cancer.* Encyclopedie canadienne de Cancer 2012
- 122. FOURNET. J.,** *Cancer du Pancréas,* 2003.
- 123. ARFAOUI Amine et al.** *Cancer and gender difference: retrospective study in Morocco.*ISSN 2028-9324 Vol. 7 No. 4 Aug. 2014, pp. 1659-1664.
- 124.** *Cancer pancréatique.* Medi Resource, 2012.
- 125. LEBEAU. JP.** *Dictionnaire médical,* 2010.
- 126. VALETTE.O et al.** *Imagerie des tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses du pancréas : revue de la littérature.* Journal de radiologie, Vol 82, N° 6 , juin 2001p. 633.
- 127.** Société canadienne du cancer, 2012.
- 128. MACHIEL. JP.** *QUAND EST-IL UTILE DE DOSER UN MARQUEUR TUMORAL ?.* Louvain Médical, 2006, 125, 5 : S140-143.
- 129. HAMMEL. P et al.** *Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas.* Gastroenterology, 1995; 108: 1230-5.

- 130. LEWANDROWSKI. KB et al .** *Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma.* Ann Surg ,1993; 217: 41-7.
- 131. LYNCH. SM et al.** *Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium.* Am J Epidemiol,2009 Aug ,15;170(4):403-13.
- 132. VRIELING. A et al.** *Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.* Int J Cancer, 2010 May 15;126(10):2394-403.
- 133. LEENDERS. M. et al.** *Plasma cotinine levels and pancreatic cancer in the EPIC cohort study.* Int J Cancer, 2012, Aug 15;131(4):997-1002.
- 134.** Registre du cancer de Setif. Algerie. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI, VII, IX.).*
- 135.** LIGUE Française CONTRE LE CANCER, 2012.
- 136. BOFFETTA. P., HASHIBE. M.,** *Alcool and cancer.* Lancet Oncol, 2006, Feb;7(2):149-56.
- 137.** Collège de la Haute Autorité de Santé. *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique.* Cancer du pancréas.2010.

Résumé

Le cancer du pancréas est un cancer relativement rare, mais, particulièrement redoutable. Dans toutes les études de taille suffisante pour se prêter à ce type d'analyse, la Génétique est liée au cancer du pancréas, indépendamment des autres facteurs de risque. Cela ne signifie pas autant que l'implication des certains gènes ne soit pas corrélée à certains de ces facteurs. Par exemple comme le suggèrent certaines études, l'implication de la Génétique, est plus fréquente chez le sujet âgé, et chez le sexe masculin exposé au tabac, et elle est plus frappante dans le nord de globe terrestre, de sorte qu'elle présente un gradient nord sud, c'est-à-dire là où le stress psychosociologique dû à la vie moderne, est vraiment extrême.

L'objectif de la présente étude a été d'inclure toute variable, susceptible d'être impliquer dans l'apparition d'un cancer de pancréas, et/ ou, jouant un rôle crucial comme marqueur.

Les résultats de notre étude, montrent que les taux des différents, marqueurs demeurent toujours élevés, malgré la présence de traitement, ce que confirme que ce type de cancer constitue un des problèmes majeurs de santé publique

Les travaux doivent se poursuivre; dans ce but il nous apparaît intéressant, de réaliser des études multicentriques. Pour qu'on puisse élucider l'étiologie de cette complexe pathologie

Summary

Pancreatic cancer is a relatively rare cancer, but particularly formidable. In all studies of sufficient size to be suitable for this type of analysis, Genetics is linked to pancreatic cancer, independent of other risk factors. This does not mean as much as the involvement of certain genes is not correlated to some of these factors. For example, as suggested by some studies, the involvement of Genetics, is more common in the elderly and in males exposed to smoking and is most striking in the north of the globe, so that it has a north-south gradient, that is to say where the psycho stress of modern life, is really extreme.

The objective of this study was to include all variable, may be involved in the onset of pancreatic cancer, and / or playing a crucial role as a marker.

The results of our study show that rates of different markers are still high, despite the presence of treatment, which confirms that this type of cancer is one of the major public health problems.

Work must continue; for this purpose it appears to us interesting to perform multicenter studies. For us to elucidate the etiology of this complex disease

ملخص

يعتبر سرطان البنكرياس مرض نادرا نسبيا

جميع الدراسات التي أجريت لتتاسب هذا النوع من التحاليل أثبتت علاقة الوراثة بسرطان البنكرياس بغض النظر عن عوامل الخطر الأخرى. ولكن هذا لا يعني عدم وجود علاقة بين عوامل الخطر و بعض الجينات في افتعال هذا النوع من السرطان. ناخذ كمثال أثبتت بعض الدراسات أن الجينات السرطانية أكثر شيوعا عند كبار السن و الذكور المدخنين مما يجعلهم أكثر عرضة لسرطان البنكرياس. و هذه العينات تتواجد بصفة مدهشة في الجزء الشمالي من الكرة الأرضية أين يبلغ الضغط النفسي للحياة العصرية أوجه.

الهدف من دراستنا هو إدخال كل متغير من المحتمل أن يشارك في ظهور سرطان البنكرياس و/أو يلعب دورا حاسما كعلامة.

أثبتت دراستنا معدلات العلامات المختلفة تظل دائما مرتفعة رغم وجود العلاج و هذا إن دل على شيء إنما يدل على أن هذا النوع من السرطان يعتبر واحد من المشاكل الرئيسية للصحة العامة.

الأعمال على هذا السرطان يجب أن تستمر بصفة مثيرة للاهتمام بهدف إلقاء الضوء على مسببات هذا المرض.

Cancer du pancréas, Approche Rétrospective (2015-2014) dans l'Est Algérien

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en génétique moléculaire.

Résumé

Le cancer du pancréas est un cancer relativement rare, mais, particulièrement redoutable. Dans toutes les études de taille suffisante pour se prêter à ce type d'analyse, la Génétique est liée au cancer du pancréas, indépendamment des autres facteurs de risque. Cela ne signifie pas autant que l'implication des certains gènes ne soit pas corrélée à certains de ces facteurs. Par exemple comme le suggèrent certaines études, l'implication de la Génétique, est plus fréquente chez le sujet âgé, et chez le sexe masculin exposé au tabac, et elle est plus frappante dans le nord de globe terrestre, de sorte qu'elle présente un gradient nord sud, c'est-à-dire là où le stress psychosociologique dû à la vie moderne, est vraiment extrême.

L'objectif de la présente étude a été d'inclure toute variable, susceptible, d'être impliquer dans l'apparition d'un cancer de pancréas, et/ ou, jouant un rôle crucial comme marqueur.

Les résultats de notre étude, montrent que les taux des différents, marqueurs demeurent toujours élevés, malgré la présence de traitement, ce que confirme que ce type de cancer constitue un des problèmes majeurs de santé publique

Les travaux doivent se poursuivre; dans ce but il nous apparaît intéressant, de réaliser des études multicentriques. pour qu'on puisse élucider l'étiologie de cette complexe pathologie.

Mots clés : Cancer du pancréas, Etude Rétrospective, Marqueurs tumoraux.

Structure de recherche : Service de Cancérologie du CHU de Constantine.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biologie et de Génétique Moléculaire de l'UC3.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr SATTI. D (Professeur- Université des frères Mentouri Constantine)

Rapporteur : Mlle BENLATRÈCHE Mofida (MA.A- Université des frères Mentouri Constantine)

Examineur : Mr REZGOUNE Mouhamed Larbi (MA.A- Université des frères Mentouri Constantine)

Date de soutenance: 29/06/2015