

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Description statistique et génétique de cancer du pancréas dans l'Est algérien

Présenté par : GHELILA Samiha

Le : 20/06/2023

MALLEM Ouissam

REMMACHE Ilham

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr. SEMMAME Ouarda (Grade - UFMC 1).

Encadrant : Dr. ZIADA HADIA (Grade - UFMC 1).

Examineur : Dr. SEDRATI Khadidja (Grade - UFMC 1).

Année universitaire : 2022 - 2023

Remerciement

En tout premier lieu, On remercie « Allah » le tout puissant de nous avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Dr. ZIADA HADJA ep BOUCHAAR, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre réalisation de ce mémoire.

Mes remerciements vont également à Dr Semmane Ouarda ep Bensekssali qui a accepté de présider le jury.

Je remercie très respectueusement Dr Sedrati Khadidja ep Zaaaf d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous tenons enfin à remercier tous ceux qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

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

À l'âme de mon cher papa : Saad (Kamel) ;

Tu étais l'épaule solide et l'œil attentif compréhensif ; Rien au monde peut décrire tes efforts fournis jours et nuits pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mes études et ma formation, pour que je devienne ce que je suis aujourd'hui. Qu'Allah t'accueille dans son vaste Paradis.

A ma très chère mère : Djazia ;

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A ma très chère grand-mère

Qui m'a accompagné par leurs prières, leur douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie que de Bonheur et beaucoup de santé

*A mes chers frères : Mohamed et Sohail ; et mes chères sœurs : Fatima ; Naima et Saïda
Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

A mes petits adorables : Abdelmatine et Islam Vous avez apporté beaucoup de bonheur et de la joie à notre famille. Je t'aime.

A mes très chères amies : Asma et Manar.

A ma famille et Aux personnes qui m'ont toujours soutenu et encouragé, tout au long de mon

Parcours universitaire.

Samîha

Dédicace

Je dédie ce mémoire à:

*Mes parents "Souad" et "Lakhdar", ils sont tout mon monde et bien plus que ça, ils
représentent*

la lumière de mon existence, l'étoile brillante de mon réjouissance...

*À mes très chères sœurs "Amel", "Iman", et mes frères "Ibrahim", "Amine", "Ismail",
et "Zinou"...je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie...*

À notre première petite fille, ma belle "Wattin"...

*À toute l'équipe de travail de l'hôpital militaire, merci pour votre humilité et vos
connaissances.*

À toute les personnes atteintes cette maladie...

JLHAM

Dédicace

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

Je Dédé se travail,

A mon père Rabeih :

Aucune dédicace, aucun mot, aucun acte ne serait exprimé à sa juste valeur, le respect et l'amour

que je te porte. Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être, Puisse dieu t'accorder longue vie, santé et bonheur.

A ma mère Rabiha:

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de non-existence son intarissable

tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même. Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

À mes chers frères : Mohammed, Walid, Houssam, Sief Eddine pour votre soutenance tout aulong mon parcours , Et À mes précieuses sœurs : Wided, Rafiada ,AyatArahman pour toutes les bons moments que nous a partagées , et À Ma belle sœurs : Rima

À mes petits anges : FakwaAllah, Nada Line, Mahdi, Yazen , Mazen

À mes amis : Bassma, Rayen , Kanza , Racha , Nihal , Maroua , Belkisse

OUISSAM

TITRE	Page
I. Introduction	2
I. Pancréas	4
1. Généralité	4
2. Anatomie	4
3.1Pancréas exocrine.....	5
3.2Pancréas endocrine.....	5
II. Cancer du pancréas	7
1. Généralité	7
2. Epidémiologie	7
3. Symptômes	8
4. Facteurs de risque	9
4.1. Facteurs Généraux.....	9
4.2. Facteurs Environnementaux	9
4.3. Factures Médicaux.....	10
4.4. Factures Génétique.....	10
5. Diagnostic clinique	11
6. Évolution du cancer du pancréas	12
7. Classification TNM	12
8. Stades D'évolution du cancer du pancréas	13
9. Types de cancer du pancréas	13
9.1. Cancer du pancréas endocrine.....	14
9.2. Cancer du pancréas exocrine.....	14
10. Traitement	14
III. Génétique de cancer du pancréas	15
1. Carcinogène cancer du pancréas	15
2. génétique du cancer du pancréas	15
3. les gènes du cancer du pancréas	16
4. Modifications génétiques sporadiques	19
5. Autres altérations	19
•Raccourcissement des télomères.....	19
•Modifications épigénétique.....	20
•Les micros ARN.....	20

PARTIE PRATIQUE	
I. PATIENTS ET METHODES	
1. Nature de l'étude.....	22
2 .Echantillonnage et d'étude.....	22
•Critères d'inclusion.....	22
•Critères d'exclusion.....	22
3. Description de l'étude.....	22
4. Collecte des données.....	23
5. Traitement et analyse statistique.....	23
II. ESULTAT ET DISCUSSION	
1. Répartition des patients selon le sexe.....	24
2. Répartition des patients selon l'âge.....	25
3. Répartition du patient selon la région.....	26
4. Répartition des patients selon la caractéristique clinique.....	27
4.1. Répartition des patients selon Les antécédents médicaux.....	27
4.2. Répartition des patients selon le type d'examens effective.....	29
4.3. Répartition des patients selon le siège de carcinome.....	29
• Classification TNM.....	30
• Antécédent familiaux.....	31
5. Obésité.....	31
6. Marqueurs tumoraux.....	32
III. CONCLUSION ET PRESPECTIVE	
Annexe.....	37
Références.....	45
Absract.....	54
ملخص	55
Résumé.....	56

Listes des figures

Nº	Titre	Page
Figure 01	Situation du pancréas dans l'abdomen.....	5
Figure 02	Les quatre stades d'évolution du cancer du pancréas.....	13
Figure 03	Modèle d'évolution pour le cancer du pancréas.....	16
Figure 04	Répartition de la population selon le sexe.....	24
Figure 05	Répartition de la population selon l'âge.....	25
Figure 06	Répartition de la population selon la région.....	27
Figure 07	Répartition de la population selon les antécédents médicaux.....	28
Figure 08	Répartition de la population selon le siège du carcinome.....	30

Liste des tableaux

N ^o	Titre	page
Tableau N°01	Répartition des sujets selon l'âge.....	25
Tableau N°02	Répartition des malades selon les antécédents médicaux.....	27

ADCP :	Adénocarcinome du pancréas.
ACE :	Antigène carcino-embryonnaire.
AKT2 :	sérine-thréonine kinase.
BRCA2 :	Breast cancer2. Bcl-2.
CA 19-9 :	Antigène carbohydate 19-9
CpG :	Cytosine-phosphate-Guanine.
CDK2A :	Cycline Dependent Kinase 2 A.
CDK :	Cyclin-Dependent Kinase.
CIRC :	Le Centre international de recherche sur le cancer.
DCC :	Deletedin colon carcinoma.
DISC :	Death-Inducing Signaling Complex.
DPC4 :	Deleted in pancreati carcinoma.
DNMT :	DNA méthyltransférases.
DR5 :	Death Receptor 4.
EGF :	Epidermal Growth Factor
Erb2 :	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.
FGFR :	Fibroblast Growth Factor Receptor
FGF :	Fibroblast Growth Factor.
FAMM-PC :	Familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma.
FMC-HGE :	Association Française de Formation Médicale Continue en Hépto-Gastro-Entérologie
GTP :	Guanosine triphosphate.
GHIH :	Growth Hormone-Inhibiting Hormone.
HER2 :	Human Epidermal growth factor Receptor 2.
Hsp-70 :	Heat shock protein 70.
HTA :	L'hypertension artérielle.
IL :	Interleukine.
INK :	Multi tumor suppressor gene.
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IMC :	Indice de masse corporelle.
kDa :	kilo Dalton. MDR_1 multidrug resistance.
K-Ras :	Kirsten Rat Sarcoma
MDR_1 :	Multidrug resistance.
miARN :	Micro ARN

MLH1 :	MutLproteinhomolog 1
MSH2 :	Melanocyte-stimulating hormone.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PCNA :	Proliferating cell nuclear agent.
Ph :	Potentiel hydrogène
P16 :	Protéine 16kDa
P53 :	Protéine 53kDa
Rb :	Rétinoblastome.
Rpr :	Rassemblement pour la République.
S100A4 :	S100 calcium-binding protein A4.
SMAD4 :	Mothers Against Decapentaplegic homolog 4.
STK11 :	Serine/threonine kinase 11.
STH :	Somatotrophic hormone.
TDM :	Tomodensitométrie
TNM :	Tumor, Nod, Metastasis
TGF :	Transforming Growth Factor .
TGF-β :	Transforming growth factor bêta.
TP53 :	Tumor Protein 53kDa.
TRAIL :	Tumor-necrosis-factor related apoptosis
VEGF :	Vascular Endothelial Growth

Introduction

Introduction

Le cancer du pancréas est une prolifération maligne qui se fait au dépend des cellules ancréatiques. Il est d'origine canalaire dans la majorité des cas. L'adénocarcinome pancréatique représente 90% des tumeurs malignes de cet organe. Le cancer du pancréas exocrine est la plus fréquente et la plus grave des tumeurs pancréatiques, c'est la quatrième tumeur digestive par ordre de fréquence après les cancers colorectaux et ceux de l'estomac, et la huitième cause de mortalité par cancer sur l'ensemble du globe (**Bentaib, N. Harchaia, M.,2018**).

Le pronostic du cancer du pancréas est très mauvais, les taux de survie à 1 an et à 5 ans sont respectivement de 20% et de moins de 5%. Cette gravité tient à la précocité de l'extension tumorale et au fait qu'aucun des moyens diagnostiques actuels n'a permis d'améliorer la précocité de la détection de ce cancer au stade initial (**Bentaib, N. Harchaia, M.,2018**)

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

Notre étude rétrospective incluant 83 patients atteints du cancer du pancréas pour des cas a partir 2017 jusqu'à 2023. Elle s'est déroulée au service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire-Constantine (HMRUC). durée de 1mois

Nous avons mené une étude rétrospective qui décrit les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des patients atteints du cancer du pancréas. Les objectifs de notre travail sont :

Identifier les facteurs de risque associés au cancer du pancréas chez les patients atteints durant la période allant de 2017-2023à Constantine.

**Partie
bibliographique**

I. Le pancréas

1. Généralité

Le pancréas (pan = tout ; kréas= charnue) (**Dhem, A., 2008**) est une glande digestive molle rosée, localisé horizontalement dans la partie supérieure de l'abdomen et accolé à la paroi abdominale postérieure, en arrière de l'estomac, il pèse 75g et il mesure environ 12 à 15 cm de long (**Forest, M. Martin, L., 2007**). Son rôle comprend aussi bien une sécrétion exocrine avec produisent des enzymes aident à digérer les aliments, qu'une sécrétion endocrine avec produisent des hormones entre autres l'insuline que contrôle le taux de sucre dans le sang perus reprendre à vos besoins d'énergie(**Le cancer du pancréas.,2020**).

2. Anatomie du pancréas

Le pancréas est un organe profondément situé dans la cavité abdominale. Il est positionné dans une anse formée par le duodénum (première partie de l'intestin) derrière le péritoine (une membrane qui tapisse les parois intérieures de la cavité abdominale), entre l'estomac, le duodénum, la rate, le foie et les gros vaisseaux de la partie inférieure du tronc c'est une glande jaunâtre d'environ 15 cm du long de 5 cm du large et de 2 à 3 cm du diamètre (**yann .P et al**).

Le pancréas est composé de :

- La tête

Située sous le foie est bordée par le duodénum. Elle est traversée par la voie biliaire principale ou canal cholédoque qui amène la bile produite par le foie jusqu'au duodénum où elle participera à la digestion des graisses (**Ben Bouziane, 2015**).

- Le corps

Plus épais, est constitué d'un segment de 5 à 8 pancréas et la plus étroite située juste en avant des vaisseaux de l'intestin.

- La queue

Plus étroite, repose contre la rate. constitue l'extrémité gauche du pancréas C'est surtout dans cette partie du pancréas qu'est fabriquée l'insuline, la principal responsable de la régulation du taux de sucre dans le sang (**Phil,D .Meier ,M**)

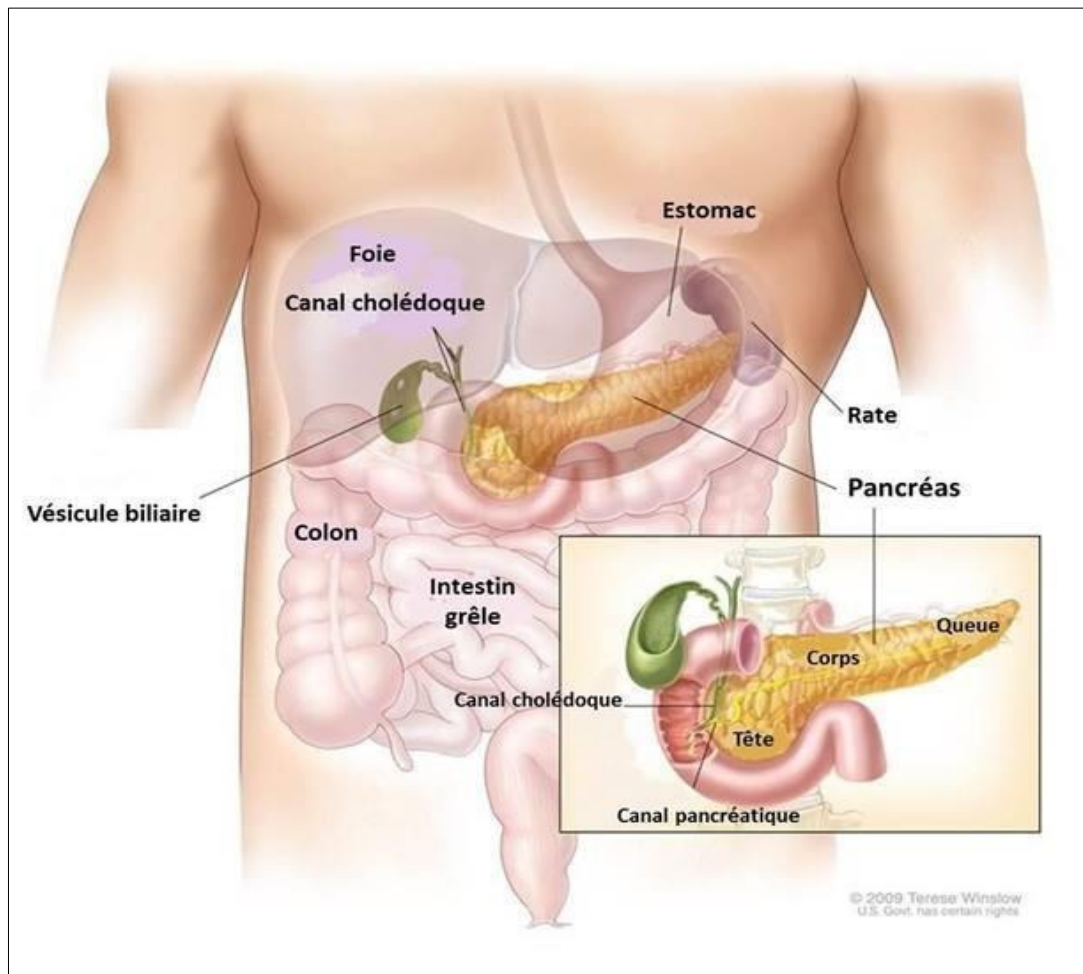


figure 1 : situation du pancréas dans l'abdomen (Ugrateet Al.,2013)

3. Fonction

C'est une glande mixte amphicrine (Lafitte, M.,2012) (sécrétion exocrine et endocrine) le pancréas a un double rôle physiologique :

3.1. Fonction exocrine du pancréas

Un suc pancréatique qui est un liquide servant à la digestion. Ce liquide pancréatique contient de nombreuses enzymes sans couleur ni odeur. Le pH de ce suc varie de 7,1 à 8,2.(Annexe 2)

Ces enzymes aident à digérer les matières grasses, les glucides et les protéines contenus dans les aliments. Il existe quatre principales enzymes :

- Les enzymes glycolytiques (amylase, maltase) : servent à la digestion des sucres (glucides).

- Les protéases (trypsine, chymotrypsine, élastase, kallikréine, carboxypeptidase): la digestion des protéines.
- Les enzymes lipolytiques (triglycérides lipase, carboxyl ester hydrolase, phospholipase A2).
- Les nucléases (DNase, RNase) (**Lafitte, M., 2012**).

L'ablation partielle ou complète du pancréas impose de remplacer cette sécrétion enzymatique naturelle par des enzymes animales prises en gélules par voie orale au moment des repas pour assurer une digestion satisfaisante des aliments.

3.2. La fonction endocrine du pancréas

La sécrétion des hormones fabriquées par des cellules pancréatiques spécialisées regroupées en petits îlots disséminés dans le pancréas appelés îlots de Langerhans. Ces îlots ne représentent que 1 à 2 % de la masse pancréatique. Ils apparaissent sous forme de travées associées à des petits capillaires. Les cellules des îlots de Langerhans se distinguent par l'hormone qu'elles secrètent (Annexe 3).

Les quatre principales hormones sécrétées par le pancréas sont :

- Le glucagon

Est sécrétée par les cellules α (**Karen, L et Al.,2021**). Hormone hyperglycémiant permet la mobilisation des réserves lors de jeûne et de travail, ou dans des situations de stress. Elle stimule la glycogénolyse au niveau du foie et ainsi qu'une activité lipolytique (**Bougrassa,2020**).

- L'insuline

Est sécrétée par les cellules β des îlots pancréatiques (**Karen, L et al.,2021**). Elle favorise l'utilisation du glucose par les cellules de l'organisme et son stockage sous forme de glycogène, essentiellement dans les hépatocytes. Parallèlement, l'insuline inhibe la néoglucogénèse et a une action anabolisante en favorisant le stockage des acides aminés sous forme de protéines musculaires (**Bougrassa, S., 2020**).

- La somatostatine

GHIH, ou STH par mode de paracrine inhibe la sécrétion de l'insuline et glucagon (**Bougrassa,S., 2020**).

- Le polypeptide pancréatique

Règle la sécrétion d'enzymes digestives pancréatiques (**Bougrassa,S. , 2020**).

II. Cancer du pancréas

1. Généralité

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

Cette maladie survient lorsque les cellules du pancréas multiplient de façon incontrôlée. Cela forme une masse appelée « tumeur ». Dans le cas de l'adénocarcinome pancréatique, ce sont les cellules produisant les enzymes digestives qui sont touchées.

2.Épidémiologie

Le cancer du pancréas est l'une des maladies les plus sombres, avec un taux variable entre les pays à cause des différents facteurs de risque. L'adénocarcinome canalaire pancréatique, représente 90% des formes de ce cancer. Les 10% restants sont plus rare comme, les tumeurs neuroendocrines, tumeurs kystiques... (**Bérard,L., 2022**).

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (*International Agency for Research on Cancer, World Health Organization*), en 2018, le cancer du pancréas représentait 458 918 cas dans le monde, entraînant 432 242 décès.

En 2018, 132 559 cas ont été recensés en Europe, 56 002 cas en Amérique du Nord, 116 291 cas en Chine et 43 119 cas au Japon.

En 2020, au niveau large, le nombre de cas de cancer du pancréas est estimé à 495773, tous âge et sexe confondus, avec un nombre de décès de 466 003 par an. Le cancer du pancréas est classé au 12ème rang des cancers les plus fréquents et au 7ème rang des causes de mortalité par cancer dans le monde (**Globacon., 2020**).

L'incidence du cancer du pancréas a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Selon le CIRC (**Globocan., 2018**), ce cancer est un des rares en constante augmentation dans le monde : 484 486 cas en 2020, le nombre devrait atteindre 557688 cas en 2025 et 815 276 cas en 2040. Le nombre de cas détecté a augmenté dans certains pays jusqu'à 120 % entre 2011 et 2025.

Le cancer du pancréas est une maladie rare qui touche autant les hommes que les femmes. Elle peut apparaître à tout âge de la vie, mais il est également important de noter que le cancer du pancréas est plus fréquent avec l'âge (75% des cas de cancer du pancréas apparaissent après 65 ans), et légèrement plus fréquent chez l'homme (53% des cas) que chez la femme (47% des cas) (**Globacon., 2018**).

L'incidence du cancer du pancréas, ne cesse de croître. Le pronostic d'un cancer du pancréas reste très mauvais avec une survie nette sur cinq ans inférieurs à 10 % (**Drouillard.,2018**). Diagnostiqué tardivement, le pronostic du cancer du pancréas reste sombre et la mortalité très élevée. L'adénocarcinome pancréatique pourrait devenir la seconde cause de mortalité par cancer dans les années 2030-2040 (**Rahib., 2014**).

3. Les symptômes

Puisque le pancréas se trouve dans la cavité abdominale où manque de terminaisons nerveuses capables d'envoyer des signaux de douleur au cerveau, la tumeur peut atteindre une taille relativement importante sans provoquer de symptômes. En fait, les symptômes apparaissent lorsque la tumeur se développe et se propage aux tissus et organes voisins, car le cancer du pancréas est souvent asymptomatique aux premiers stades de son développement, ce qui en fait une maladie silencieuse.

Les principaux signes peuvent révéler ce cancer. S'ils sont réunis, ils doivent absolument faire évoquer le diagnostic.

- 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 pale des selles.

D'autres symptômes sont observés comme l'apparition d'une thrombose veineuse profonde ou plus rarement, hémorragie digestive, un diabète de type 2 à cause de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans qui produisent l'insuline et des selles grasses du fait d'une mauvaise digestion des lipides due au passage d'une quantité insuffisante d'enzymes pancréatiques.

4. Les facteurs de risque

Un facteur de risque est un élément qui peut favoriser le développement d'un cancer. La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque n'entraîne pas systématiquement l'apparition d'un cancer. À l'inverse, un cancer peut aussi parfois se développer sans qu'il soit possible de le relier à un facteur de risque connu. Pour les cancers du pancréas, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés (**les traitements des cancers du pancréas.,2020**)

4.1. Généraux (Audrey et al, 2016)

- L'âge

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

- Le sexe

Il a été observé à travers le monde que le cancer du pancréas est plus fréquent chez Les hommes que chez les femmes (**Andre.T, Hammel.P.,2014**).

4.2. Environnementaux (Audrey Et Al, 2016)

- **Tabagisme**

Le facteur de risque le plus important qui ressort à plusieurs reprises dans toutes L'études épidémiologiques est le tabagisme, il augmente de 75% le risque decancer du pancréas Les autres facteurs prédisposants comprennent des antécédents familiaux positifs, diabète, pancréatite, obésité, abus d'alcool et inactivité (**Rawlaet al., 2019**).

Les études prospectives de la littérature ont montré que le risque de tumeur du pancréas était statistiquement 3 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. L'action

carcinogène du tabac se fait par voie générale ou par l'intermédiaire de l'excrétion biliaire des métabolites qui agiraient par le biais d'un reflux dans les canaux pancréatiques (**Sanogo, 2006**).

- **Alimentation riche en graisses**

Une alimentation riche en graisses animales et en protéines augmenterait modérément le risque ; à l'inverse, une consommation importante de fruits, de légumes et de vitamine C peut avoir un petit effet préventif (Société canadienne du cancer.,2014)

- **Obésité**

La surcharge pondérale est associée à une augmentation de risque du cancer du pancréas.

4.3. Médicaux

- **Diabète**

Est une complication assez fréquente de ce cancer mais aussi un facteur favorisant son apparition. Cependant, le risque pour un patient diabétique d'avoir un cancer du pancréas au cours de sa vie est inférieur à 3 % (**Société canadienne du cancer, 2014**).

4.4. Héritaire

- **Pancréatite chronique héréditaires :**

La pancréatite chronique est non seulement le facteur de risque le plus important pour le développement du cancer du pancréas, mais également un diagnostic différentiel important. Il double encore leur risque de cancer si, il y a autres facteurs environnementaux, la pancréatite chronique et le cancer du pancréas partagent nombre de mécanismes sous-jacents de facteurs de risque (**Lerch et al.,2016**).

Ceux qui souffrent de pancréatite héréditaire expriment des attaques de pancréatite aiguë dès le jeune âge et font face à un risque de 40% de cancer du pancréas vers l'âge de 70 ans. La plupart des familles paraissent posséder une ou deux mutations de gène cationique trypsinogène (chromosome 7q 33) qui cause la production de protéine mutante (**Sanogo.,2006**).

Le cancer du pancréas peut alors être une conséquence de micro environnement inflammatoire prolongé dans le pancréas. L'autre condition est la présence de tumeur mucineuse papillaire dans le conduit pancréatique, le syndrome de mélanome malin multiple atypique familial, les fibroses kystiques et les syndromes de Li-fraumeni (**Dicko, MA.2021**).

Certains syndromes héréditaires dus à une mutation identifiée Constituent une prédisposition :

- **Syndrome de Lynch (mutation MLH1, MSH2, MSH3)**

Le développement précoce de cancers colorectaux chez les patients est dû à des mutations génétiques (MLH1, MSH2...). Ces patients sont sujets au développement d'autres cancers, dont celui du pancréas avec un risque relatif de 3,7% jusqu'à 70 ans, ce qui représente 8,6 fois le risque de la population générale (**Bochatay et al.,2014**).

- **Syndrome de mélanome familial multiple**

Le syndrome FAMM-PC (familial atypical multiple mole melanoma-pancreaticcarcinoma) 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 écho-endoscopie et dosage du CA19-9 répétés tous les six à douze mois chez les sujets porteurs d'une mutation délétère du gène CDKN2A (Lecomte ,T . Laurent-Puig,P).

- **Le syndrome de Peutz-Jeghers**

La mutation causale concerne le gène STK11 porté par le chromosome 19p13.3 (Buecher, B.,2012). Plus souvent établi dès l'âge pédiatrique ou chez l'adulte jeune devant des épisodes d'occlusion de la grêle à répétition en rapport avec la polypose hamartomateuse.

Le risque absolu de cancer du pancréas au cours du syndrome de Peutz-Jeghers est de l'ordre de 8 % à 36 % (Lévy. P,2012).

5. Diagnostic

La plupart des diagnostics pour les patients atteints de cancer du pancréas surviennent à un stade avancé de la maladie, Seuls 10 à 20 % des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est résécable.

5.1. L'échographie abdominale

C'est un examen indolore basé sur l'utilisation d'ultrasons qui émettent des échos. C'est l'examen de première intention pour dépister l'ictère ou le syndrome de masse abdominale (**Bouزيد,K et al., 2012**).

5.2. L'écho-endoscopie

C'est un examen pour la visualisation des petites tumeurs, le plus précis au niveau du confluent biliopancréatique (**Buscail . L et al.,2012**).

5.3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Permet une visualisation des canaux biliaires et pancréatiques précisément et permet d'orienter le diagnostic de nature d'une masse pancréatique (**Lafourcade,2014**).

6. Évolution du cancer du pancréas

Le cancer du pancréas se développe lorsque la division des cellules de cet organe devient incontrôlable en échappant aux mécanismes normaux de sa régulation. Ces cellules peuvent alors former une tumeur. Une tumeur est dite bénigne lorsqu'elle est capable de croître indéfiniment mais n'envahit pas les tissus sains environnants. Par contre, une tumeur maligne, outre le fait de croître, envahit progressivement les tissus avoisinants. C'est à ce stade que l'on parle de cancer. Dans certains cas, des petits groupes de cellules cancéreuses quittent la tumeur, passent par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques et atteignent d'autres tissus. Les cellules cancéreuses de ces tissus secondaires forment ainsi ce qu'on appelle des métastases. Les cancers du pancréas sont caractérisés, entre autres, par une intrication forte entre les cellules cancéreuses et certaines cellules de leur microenvironnement, les fibroblastes associés au cancer, ou CAF. Ces fibroblastes servent normalement à constituer la matrice qui donne sa tenue aux tissus. Mais en présence d'une tumeur, les fibroblastes peuvent évoluer et devenir des alliés des cellules cancéreuses.

En l'absence de traitement, les cellules cancéreuses vont envahir le pancréas et les organes voisins, puis migrer, via la circulation de la lymphe, dans les ganglions lymphatiques qui drainent cette région du corps. Ces cellules vont ensuite aller s'installer et se multiplier dans d'autres organes sous forme de métastases

7. La classification TNM

Divers systèmes de classification existent pour déterminer la progression plus utilisée est la classification internationale appelée TNM (Tumor (**André. Hamel, 2014**).

C'est un système de classification des tumeurs selon trois critères qualifiant l'évolution de la maladie : T, taille de la tumeur primaire, N, att lymphatiques M, présence éventuelle de métastases. Le volume tumoral est coté avec des chiffres allant de 0 à 4 (**Orthuona,A et al .,2010**).

8. Les stades d'évolution du cancer du pancréas

Les cliniciens utilisent le stad pour décrire l'étendue du cancer et le pronostique du patient (LACHEBI et al, 2021). En fonction du résultat de cette classification, le cancer du pancréas est dit stade I, II,III ou IV(figure2).

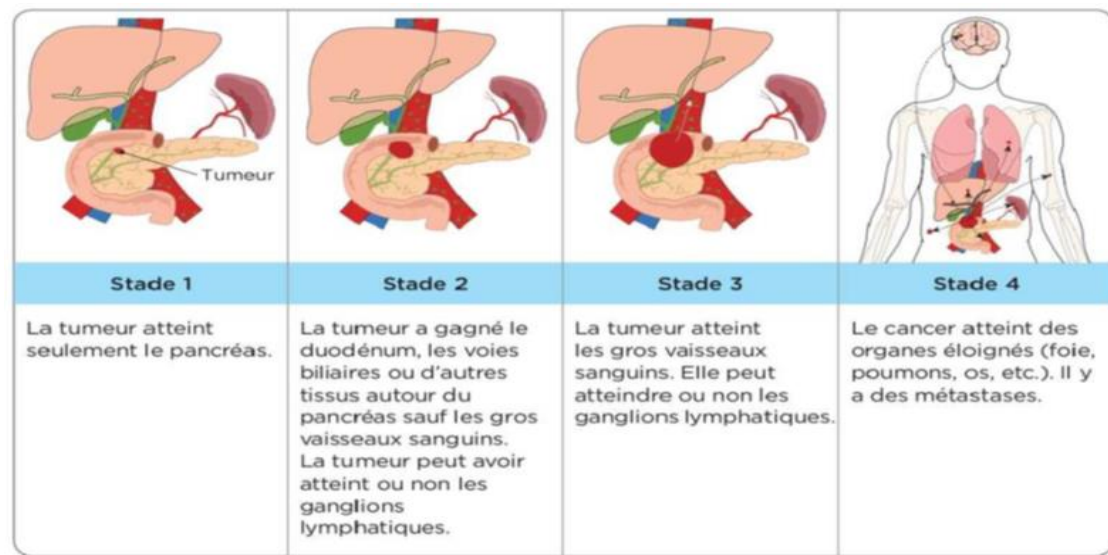


Figure2 : les 4 stade d'évolution du cancer du pancréas (le cancer du pancéas.,2020).

En règle générale, lorsque les premières manifestations se produisent, la tumeur est souvent déjà très développée. Le premier signe repérable est alors l'état général du patient :

Une perte d'appétit et un amaigrissement progressif peuvent finir par alerter. Une jaunisse (ou ictère) peut aussi apparaître. Elle est due à la compression par la tumeur du canal cholédoque qui évacue normalement la bile depuis le foie jusqu'à l'intestin. La bile reflue alors dans la circulation sanguine : elle entraîne un jaunissement des yeux et de la peau, des urines foncées et des selles décolorées, et parfois des démangeaisons au niveau de la peau.

9. Types de cancers du pancréas

Plus de 90 % des cas de cancer du pancréas se développent principalement dans le tissu glandulaire (Benoit. K., 2020) certaines sont bénignes, d'autres malignes solides ou kystiques, Chaque type de cellule peut donner lieu à un type différent de tumeur. Il y a deux types qui se forment principalement de 2 manières :

- A partir de cellule glandulaire exocrine qui produisent les sucs pancréatiques.
- A partir de cellule glandulaire endocrine qui produisent les hormones.

9. 1 Les tumeurs du pancréas exocrine

Le PDAC est le cancer exocrine le plus fréquent (80%) (**Hezel et al. ,2006**). Les carcinomes pancréatiques sont les plus populaires et comprennent l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) qui est très souvent malins et agressifs qui se développent le plus souvent dans la tête du pancréas au niveau du système canalaire. Ils sont plus rares dans le corps ou la queue du pancréas. La mortalité des cancers du pancréas exocrine dépend essentiellement de la réhabilité des tumeurs, cette dernière est souvent proportionnelle a la taille de la tumeur a sa découverte (annexe «3).

9.2 Les tumeurs du pancréas endocrine

Ces tumeurs endocrines sont rares 15% :

Tumeurs fonctionnelles avec des symptômes liées à la sécrétion hormonale tumorale comme les gastrinomes, les glucagonomes ou encore les insulinomes (l'insulinome représente la tumeur la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines du pancréas) (annex3) (**Bousslama et al, 2014**).

10. Traitement

10.1Chirurgie

Seulement environ 15 à 20% des patients sont candidats à la chirurgie, puisque 80 à 85% des patients atteints de cancer du pancréas ont maladie métastatique ou localement avancée au moment du diagnostic (**Ishimoto, U.Kinoshita,A., 2019**). L'opération devrait être réalisée uniquement par un chirurgien spécialisé expérimenté, car c'est l'une des interventions les plus longues et les plus complexes de la cavité abdominale. (**Phil, D. Meier, M.,2019**).

10.2. Chimiothérapie

Pour traiter les cancers du pancréas, la chimiothérapie est le plus souvent administrée par voie injectable et plus rarement par voie orale (sous forme de comprimé). La chimiothérapie repose sur l'emploi de médicaments qui détruisent les cellules cancéreuses ou en inhibent la croissance : les cytostatiques, administrés de façon standardisée avec des doses adaptées au poids et à la taille de chaque patient, (**Phil,D. Meier,M.,2019**).

10.3. La radiothérapie

Radiothérapie basée sur l'utilisation de rayons X (ou d'autres particules). Cette classe de traitement est utilisée dans de nombreuses situations, y compris les patients qui ont subi une intervention chirurgicale mais qui sont à risque de récurrence (**Boulakal, 2017**).

III. Génétique de cancer du pancréas

1. Carcinogénèse du cancer du pancréas

La carcinogénèse est un mécanisme à plusieurs étapes dans lequel les cellules normales acquièrent une malignité totale. Ces incidents donnent lieu conjointement à l'activation d'un oncogène, provoquant une prolifération incontrôlée de la cellule et à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur qui déjoue l'élimination par apoptose, des cellules endommagées, généralement pour point de départ une lésion précancéreuse, laquelle devient ensuite une tumeur maligne. (**Busch., 1984, Weinberg., 1984**).

La carcinogénèse pancréatique passe par des lésions précancéreuses allant de l'hyperplasie papillaire canalaire, hyperplasie avec dysplasie, puis le cancer in situ jusqu'à l'adénocarcinome invasif.

2. génétique du cancer du pancréas

Le développement des carcinomes pancréatiques exocrines a été mis en relation avec l'activation de l'oncogène K-ras (oncogène muté dans 80-90% des cancers. Il présente un réel intérêt diagnostique. Cette mutation est recherchée dans le suc pancréatique ou dans le produit de brassage du canal pancréatique, et l'inactivation de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs incluant p16, p53 et smad4/DPC4 (**Schneider.,2003**).

Il existe des anomalies génétiques classiques du cancer pancréatique allant d'une mutation précoce de l'oncogène k-ras, puis des gènes suppresseurs de tumeur p16, p53 et enfin DPC4 à un stade plus tardif. Ces lésions pré-cancéreuses et ces anomalies génétiques sont présentes dans des lésions prédisposant au cancer pancréatique. Leur mise en évidence est difficile compte tenu de la difficulté d'accès du tissu pancréatique, avec de surcroît, l'absence de « signes cliniques précoces spécifiques » du cancer pancréatique (**FMC_HGH, 2011**). Le cancer du pancréas présente l'incidence la plus élevée pour les mutations de ras identifiées dans les tumeurs humaines (**Almoguera.,1988**). Ces mutations sont généralement situées au niveau du codon 12. En fonction de la technique utilisée, la fréquence de cette mutation varie de 20 à

100% (Caldas.,1995 ; Longnecker.,1998) et se produit rapidement dans le modèle de progression de la tumeur pancréatique établi par *Hruban* en 2000.

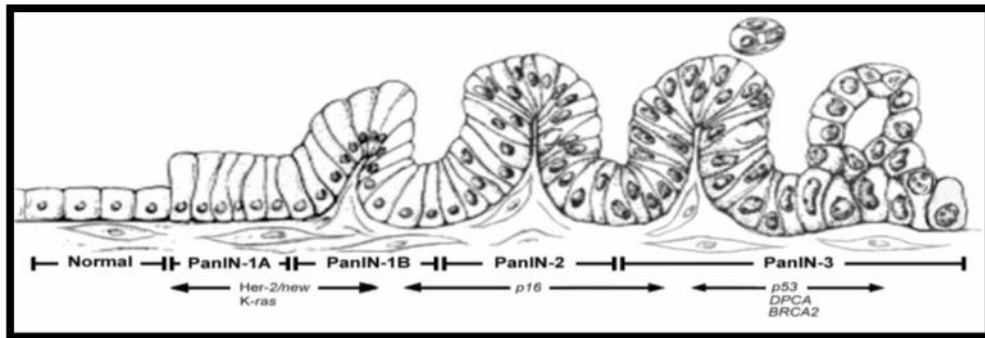


Figure3 : Modèle de l'évolution pour du pancréas (Cladas.,1995).

3.les gènes du cancer du pancréas

- **Le gène RAS**

Codent pour des petites protéines cytoplasmiques GTPliantes de 21 kDas (Ki Ras et N-Ras) et elles sont impliquées dans de nombreux mécanismes tels que la prolifération, la survie et la migration cellulaire trouvées à tous les niveaux d'anaplasie ducale et son altération e premiers événements de la cancérisation.

- **Le gène P16**

Le gène p16 produit une protéine de 16 KDa qui inhibe la formation du complexe cycline D/CDK4 qui a pour fonction de phosphoryler la protéine du rétinoblastome ou Rb (Sherr.,1996). Le dysfonctionnement du gène p16 a pour conséquence la libération des facteurs de transcription activés et la progression du cycle cellulaire par le point de contrôle G1/S. La protéine P16 présente donc un rôle important en empêchant l prolifération cellulaire et serait donc un gène suppresseur de tumeur.

Des modifications fréquentes du gène p16 ont été décrites dans de nombreux cancers humains. Le mécanisme de son inactivation entraîne une suppression homozygote, une mutation et la méthylation anormale des îlots CpG. Beaucoup d'études suggèrent un rôle significatif de l'inactivation de p16 dans le développement du cancer du pancréas (Huang.,1996).

Le chercheur Liu et coll. (**Liu., 1995**) ont identifié des mutations de p16 dans 50% et des délétions homozygotes dans 30% des dix lignées cellulaires du cancer du pancréas humain. L'identification des délétions fréquentes (41%) et des mutations (38%) dans les tumeurs pancréatiques primaires indique que ces modifications sont beaucoup plus associées à la carcinogenèse qu'au phénomène d'immortalisation dans les cultures cellulaires. Les études suivantes ont confirmé la présence de l'inactivation du gène p16 par délétion homozygote ou par mutation dans 27 à 82% des tumeurs primaires. Quand la méthylation des îlots CpG est prise en considération, 98% des cancers pancréatiques montrent une abrogation de la voie Rb/p16 par une inactivation potentielle du gène p16 (**Schutte.,1997**).

- **Le gène P53**

Appelé « le gardien du génome », qui code pour une phosphoprotéine nucléaire de 393 acides aminés. La protéine P53 peut provoquer un arrêt prolongé du cycle cellulaire en phase G1 afin de permettre la réparation de l'ADN en évitant ainsi le passage de mutations néfastes aux cellules filles (**Flatt., 2000**), si ces altérations ne sont pas réparables, la protéine P53 peut alors induire l'apoptose en agissant sur les gènes faisant partie de cette voie tels que bcl-2, gène anti-apoptotique ou le gène pro-apoptotique bax ou un récepteur de mort du ligand TRAIL ; (DR5), Cd95 et Rpr. Il semble exister dans les cellules aussi bien des caractéristiques propres d'expression de la protéine P53 que des sensibilités différentes à des effets variés pro-apoptotiques

Les mutations sont souvent accompagnées de la perte de l'allèle sauvage et se produisent plus tardivement dans le modèle de carcinogenèse (**Boschman .,1994 ; Rozenblum.,1997 ;Apple., 1999**).

Une surexpression de P53 mutée peut aussi résulter de l'induction d'un certain nombre de gènes tels que MDR-1, PCNA, VEGF, EGFR, IL-6, HSP-70 et b-FGF.

- **Le gène DPC4**

Le gène DPC 4 pour (Deleted in Pancreatic Cancer locus4), est muté dans environ 50% des cancers du pancréas (Wilentz.,2000). Il est localisé 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 Trans forming

growth Factor beta » ou TGF- β (**Feng., 1998**). L'activité biologique majeure du TGF- β est l'inhibition du cycle cellulaire, par l'arrêt en phase G1, pour un grand nombre de cellules. Ce fait permet de comprendre tout l'intérêt suscité par la découverte de cette nouvelle protéine qui agit habituellement en déclenchant la différenciation et en ralentissant la croissance cellulaire (**Peterson.,1995 ; Zhou., 1998**).

- **Le gène BRCA2**

Localisé sur le chromosome 13q, code pour une protéine nécessaire pour assurer la maintenance de la stabilité génomique en régulant les procédés de réparation de l'ADN.

Les mutations BRCA2 non héritées augmentent le risque du cancer du pancréas à un âge identique (**Coggins., 1996 ; Ozcelik.,1997**). Dans les cancers pancréatiques sporadiques, BRCA2 est inactivé dans environ 7% à 10% des cas. La mutation de BRCA2 se produirait donc tardivement au cours de la progression néoplasique du pancréas (**Hruban.,2000**).

- **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 adénocarcinome pancréatiques et des lignées cellulaires (**Cheng.,1996 ; Ruggieri., 1998**).

- **Le gène HER-2/neu**

Les cancers du pancréas présentent fréquemment une augmentation de l'expression HER-2/neu ou Erb2 qui est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase (**Day.,1996**) aussi bien que ses ligands de la famille de l'EGF incluant le Tumor Growth Factor alpha ou TGF α (**Yamanaka.,1993**).

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 (Olayioye 2000). 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 (**Korc.,1998**). L'effet combiné de ces molécules contribuerait à l'agressivité de ce cancer.

4. Modifications génétiques sporadiques

Les formes familiales sont rares, 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. Les modifications de l'oncogène de KRAS (kirstenras) les plus fréquemment du codon 12, surviennent dans 95% des tumeurs pancréatiques sporadiques et peuvent représenter un événement moléculaire précoce de carcinogénèse pancréatique. Elles peuvent également être présentes dans certaines lésions bénignes. Les modifications de gènes de neutralisant de tumeurs tels que P53, P16 INK (Multi Tumor Suppressor Gene) DCC (Délétion Colon Carcinoma) et DPC4 (Deleted in pancreatic carcinoma) ont aussi été détaillés comme la surexpression de certains facteurs de croissance par exemple : TGF (transforming growth factor) α TGF (transforming growth factor) β et leurs récepteurs. La mutation d'oncogène de gène C erb B2 est associée à la survenue des cancers du pancréas, l'adénocarcinome pancréatique de dernier stade, (Maïga,2013).

5. 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 (Maser et DePinho, 2002). 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. Le raccourcissement des télomères est un événement 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 p53s'associent pour promouvoir le développement de carcinomes dans de nombreux tissus (**Koorstraet al., 2008**).

- **Modifications épigénétique**

Méthylation de l'ADN : 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 DNAméthyletransférases (Dnmt) dont la Dmmt1 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'hypo méthylation survient dans la région 5' d'un gène et est associée à la surexpression de la protéine codée par ce gène. Une des protéines la 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 (**Lafitte, M., 2012**).

- **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 (**Szafranska. Aet al. 200**).

Partie pratique

I. Patients et méthodes

1- Nature de l'étude

L'enquête s'est déroulée sur une période d'un (1) mois au niveau du service d'oncologie à l'hôpital militaire régional universitaire « Abdelali Ben Baatouche » Constantine. Notre étude a deux aspects épidémiologiques :

Aspect rétrospectif descriptif consistait à comparer les niveaux d'exposition à certain facteur de risque dans un groupe de patients atteints de cancer du pancréas et admis au service d'oncologie à l'hôpital militaire régional depuis 2017 jusqu' au février 2023. L'objectif est d'étudier l'association de ces facteurs de risque à la maladie (cancer du pancréas).

Aspect prospectif transversal dont l'objectif était de dénombrer les patients ayant un cancer du pancréas admis au service d'oncologie à l'hôpital militaire régional pendant la période de notre stage de mois de Mars 2023.

2- Echantillonnage et populations d'étude

L'étude rétrospective se base sur le traitement de 83 dossiers médicaux de tous sexe confondus recrutés au niveau du service d'oncologie à l'hôpital militaire régional depuis 2017 jusqu' à février 2023.

- **Les critères d'inclusion :**

Diagnostic confirmé histologiquement d'un cancer du pancréas.

- **Les critères d'exclusion :**

Sujets refusant de participer dans cette étude.

3- Description de l'étude

Notre population d'étude rétrospective est constituée de 83 patients atteints de maladies du cancer du pancréas de sexe féminin et masculin âgés entre 26 et 83 ans.

L'étude s'est déroulée comme suit :

- Revoir tous les dossiers des malades ayant un cancer du pancréas.
- Interroger les patients à l'aide d'un questionnaire pour l'étude prospective.

- Elaborer une enquête familiale à partir d'un questionnaire basé sur les antécédents personnels et familiaux afin d'élaborer des arbres généalogiques.

4- Collecte des données

Le recueil des données a été fait à partir des fiches d'enquête déjà remplies le plus complet possible d'informations cliniques et généalogiques des malades.

- **Paramètres individuels**

Pour tous les patients nous avons précisé certains paramètres personnels tels que l'âge, le sexe, l'origine selon la région géographique.

- **Caractéristiques de la maladie**

Pour tous les malades de cancer de pancréas, nous avons précisé certains paramètres concernant leur tumeur :

- Localisation de la tumeur
- Détermination du Stade TNM de la tumeur (notée de I à IV).
- Antécédents pathologiques
- Antécédents personnels
- Antécédents familiaux : Dans le cas d'agrégations tumorales au sein de la famille, nous tenons à élaborer un arbre généalogique le plus possible complet sur trois générations ou plus.

5- Traitement et analyse statistique des données

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur Excel 2007.

Certains de nos résultats sont traités par des statistiques descriptives : calcul de la moyenne arithmétique, de l'écart type et les pourcentages.

Etude statistique des facteurs de risque du cancer du pancréas

Les sujets malades inclus dans notre prospection sont des individus diagnostiqués d'un cancer du pancréas. Ils sont au nombre de 83 répartis entre 49 hommes et 34 femmes ; leurs âges varient de 26 à 83 ans Dans notre partie pratique, nous avons effectué une distribution selon l'âge et le sexe de la population étudiée. Ensuite nous avons procédé à la classification des patients, selon les facteurs de risque, la région de l'habitat certains caractéristiques cliniques et paramètres épidémiologiques : examens et analyses biologiques, antécédents médicaux

II. Résultat Et Discussion

1. Répartition des patients selon le sexe

La répartition de l'atteinte par le cancer du pancréas montre que 49 hommes soit 59 % sont affectés alors que 34 soit 41% sont des femmes cette répartition des patients selon le sexe est représenté dans la figure N°4 :

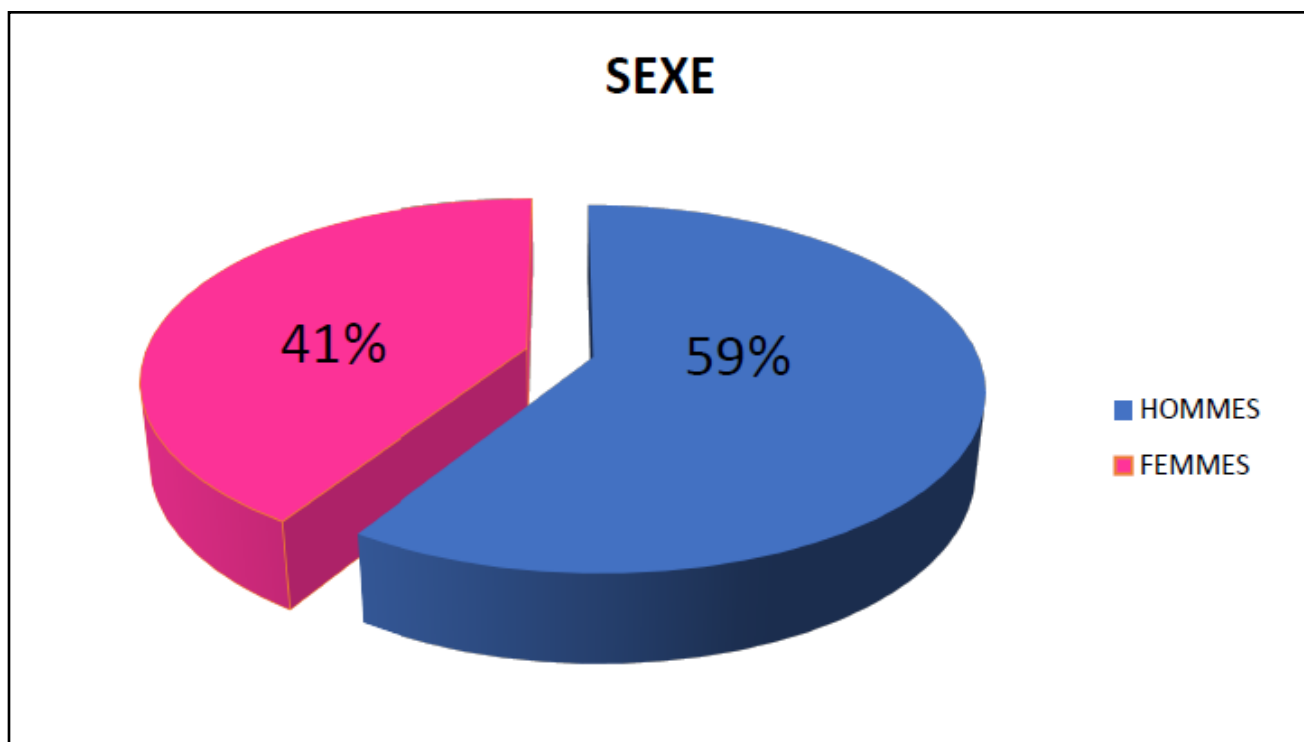


Figure 04 : la repartition des sujets selon le sexe

Dans notre étude, l'atteinte par le cancer du pancréas est prédominante chez les hommes avec une proportion de 59 % que chez les femmes (Figure 4) et avec un sexe ratio H/F de 1,43. Ce résultat a été confirmé par plusieurs études qui ont démontré que les hommes sont plus touchés par le cancer du pancréas que les femmes (**Athmaneet al.,2015, Bendekkoum et al., 2016, et GLOBACON, 2018**). D'autre part, l'étude de Sellam et al., 2015 a trouvé un sexe ratio 1.65. Cependant, les résultats de la recherche de (**Benabied.,2016**) ne concordent pas avec les résultats de notre étude.

La prédominance masculine peut être expliquée par :

- La différence hormonale qui existe entre les deux sexes (**Arfaoui. A Et Al.,2014**).

- Le mode de vie de la plupart des hommes en rapport avec le tabac ayant un impact sur l'incidence du cancer du pancréas (**Bochatay , L.,et al 2014**).
- La prise des repas rapide le plus souvent riche en graisse, et pauvre en fibre du moment que le sexemasculin qui prédominent le monde de travail (**Journal of Gastrointestinal Cancer.,2012**).

2. Répartition des patients selon l'âge

Nos malades sont répartis sur des tranches d'âge de 20 ans allant de 26 jusqu'à à 83, le tableau N°1 figure 5) représente cette subdivision :

Tableau N °1 : répartition des sujets selon l'âge

Age	HOMME		FAMME		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
[20-40[2	4%	1	3%	3	4%
[40-60[17	35%	8	24%	25	30%
[60-80[27	55%	25	73%	52	63%
>80	3	6%	0	0%	3	3%
TOTAL	49	100%	34	100%	83	100%

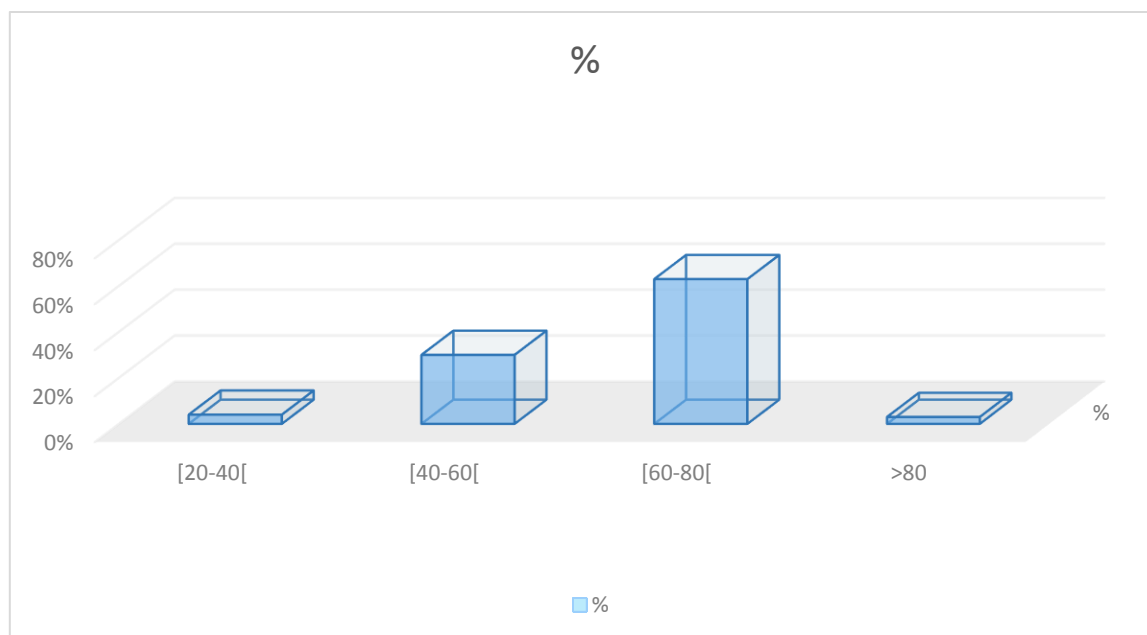


Figure 5 : répartition des sujet solen l'âge

Nos malades sont répartis sur des tranches d'âge de 20 ans allant de 26ans jusqu'à 83ans, Nous remarquons dans notre étude que le groupe d'âge qui avait le plus de risque à développer un cancer du pancréas est entre (60-80) ans soit 63% suivi par la tranche d'âge entre (40-60) soit 30%. Cependant presque une égalité dans les deux tranches d'âge (40-60) et (plus de 80) représentent respectivement 4 % et 3% (Tableau N°1, Figure 5). Nos résultats montrent une prédominance masculine à travers toutes les tranches d'âge ce qui est en accord avec la plupart des études précédentes (**Athmaneet al.,2015, Bendekkoum et al., .2016, et GLOBACON, 2018**).

L'âge moyen de l'atteinte de nos patients par cette pathologie est de 54.5 ans, elle touche essentiellement des personnes de plus de 55 ans (**Didier, R. et al.,2017**). Généralement à un stade évolué, ce qui explique le mauvais pronostic de la maladie. Le taux de la survenue de cancer du pancréas augmente avec l'âge. Par contre, selon l'étude qui a été réalisée entre 2006 et 2013, au nord-africain (**Sallemet al.,2015**), où l'âge moyen était à 66.2ans. Ceci montre qu'il existe une anticipation remarquable dans l'âge de l'atteinte chez nos patients dans cette étude.

Le cancer du pancréas est très rare en bas âge parce que les cellules cancéreuses du pancréas sont très probablement présentes 05 ou 10 ans avant le diagnostic... une période précancéreuse.

3. Répartition selon la région géographique

A travers l'étude de (56 dossiers) des patients du cancer du pancréas admis dans la période 2017 à 2023au niveau de l'hôpital militaire, nous avons constaté que tous les patients traités provenaient de l'est algérien. La wilaya de Souk-Ahras est la plus touchée par ce cancer suivi par Constantine puis Mila, Batna, Guelma et Tbessa. (Figure 6). Cette répartition dépend au hasard et à la gestion de l'admission spécialisée des militaires et leurs parents à l'hôpital régional militaire.

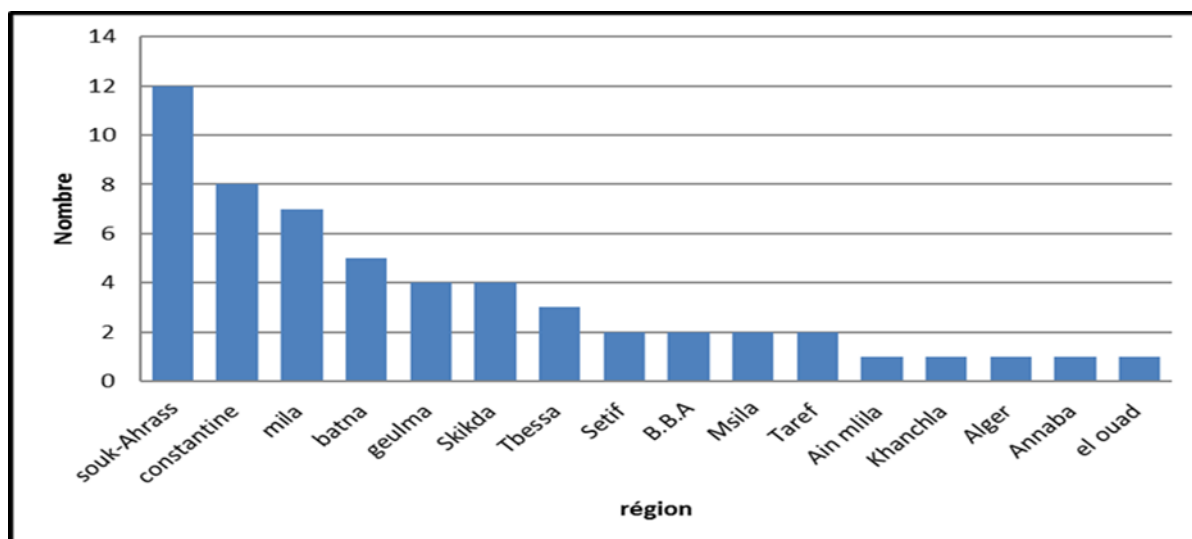


Figure 6 : répartition des sujets selon la région

La répartition de la provenance de nos patients diffère de celle retrouvée dans les résultats l'étude réalisée au même institution (Bendekkoum.et al .,2016).

4. Répartition des patients selon les caractéristiques clinique

4.1 Répartition selon les antécédents médicaux

Pour vérifier la relation entre les facteurs de risque et le cancer du pancréas, nous avons étudié les antécédents médicaux de nos patients et les résultats sont représentés dans le (tableaux.2) et la (figure .7).

Tableau2: Répartition des malades selon les antécédents médicaux

Les antécédents médicaux	Effectifs	%
Diabète	22	36%
HTA	10	16.66%
Diabète + HTA	10	16.66%
Sans particularité	9	15%
Autre	9	15%
Le total	60	100%

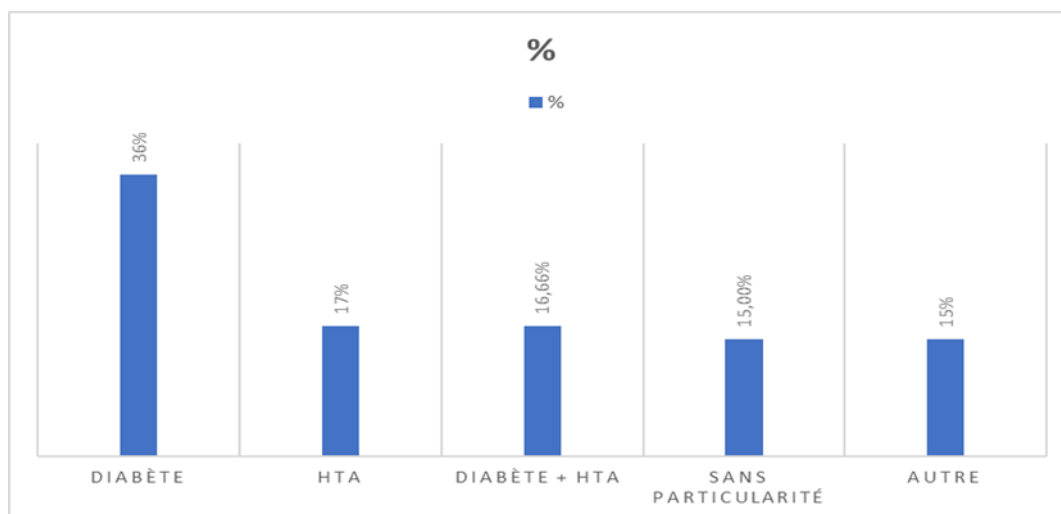


Figure7 : Répartition des patients Selon Les antécédents médicaux

A partir de notre étude Nous avons trouvé sur 60 cas de cancer du pancréas inclus, le diabète avec 36% (22 cas), l'HTA 16.66% (10 cas), le diabète avec HTA 16.66% (10cas), sans particularité avec 15% (9cas) et autres 15% (9cas) respectivement.

Plusieurs études ont mis en priorité le rôle du diabète dans le cancer du pancréas, Cela est en accord avec l'étude de (**Lowenfels, et al ,2006 ; Harmouch et al, 2010**). Dans l'ensemble, le diabète sucré est associé au cancer du pancréas (**Gullo, et al, 1994**). Le diabète peut être à la fois un facteur de risque et un élément révélateur mais parfois une conséquence du cancer pancréatique.

Une étude de (**Lowenfels, et al ,2006**) a trouvé un risque plus élevé de cancer pancréatique pour des patients dont le diabète évolue depuis moins de cinq ans.

Gullo et ses collègues ont suggéré que la résistance à l'insuline et le diabète pourraient être induits par des états précancéreux ou un cancer non diagnostiqué du pancréas, bien qu'il ait été démontré que le risque du cancer de pancréas est de 1,5 à 2 fois plus élevé dans le diabète de type II, même lorsque l'intolérance au glucose est détectée depuis plus de 5 ans (**Everhart J, Wright, D.,1995**) ou 10 ans avant l'apparition du cancer (**Huxley, R et al.,2005**).

4.2. Répartition selon le type d'examens effectué

A partir de notre étude nous avons trouvé que TDM abdomino-pelvienne est l'examen le plus fréquemment recommandé ça avec 69.87% (58 effectifs) et IRM-BILI est l'examen le moi demandés par les médecins (2effectifs) (Tableau N°3), Ceci peut être expliqué par la grande résolution spatiale et la rapidité d'acquisition tridimensionnelle de TDM (**Duran,U et al., 2015**) permettant une meilleure détection des tumeurs hypervascularise (**Chung, MJ et al.,1997**). L'échographie, de sa part, peut montrer une dilatation des voies biliaires ou une masse suspecte au niveau du pancréas. (**fondation contre le cancer .,2020**).

4.3. Répartition selon le Siège de carcinome

L'étude de la localisation anatomique des tumeurs pancréatiques a concerné 60 de nos patients étudiés. Les résultats de notre prospection présentent 5 sièges de tumeurs pancréatiques qui sont illustrés dans le graphe de la figure N°8 :

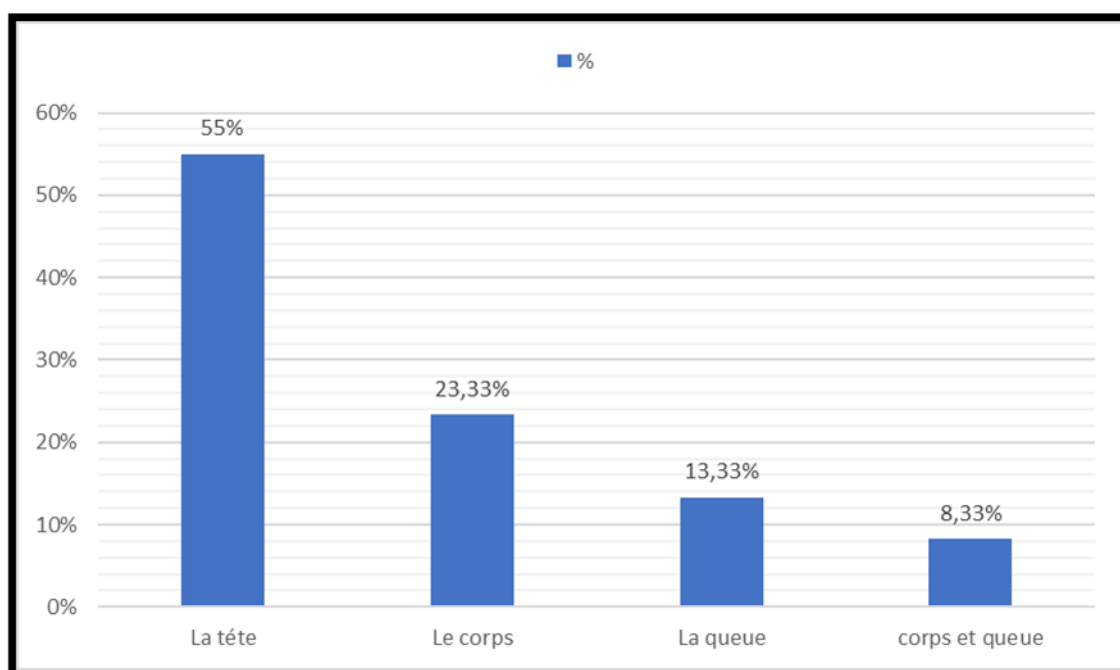


Figure N°8 : Répartition des patients selon le siège du carcinome

Nous observons que le cancer du pancréas se situe le plus souvent au niveau de la tête du pancréas avec un pourcentage de 55% (33 cas), suivi de celui qui affecte le corps avec un pourcentage de 23,33% (28 cas), puis la queue du pancréas avec 13,33% (8 cas) et enfin une double localisation concernant le corps et la queue du pancréas ensemble avec 8,33% (5 cas).

La prédominance du siège au niveau de la tête du pancréas dans nos résultats est similaire avec la plupart des études qui retrouvait une tumeur de la tête dans 90 % des cas (**Sellam et al., 2015**) et en accord avec les observations rapportées par la littérature en révélant que plus des deux tiers des tumeurs pancréatiques sont situés dans la tête du pancréas (**Bien et al., 2011 ; Gulliford., 2012**).

Classification TNM

Dans la plupart des dossiers étudiés nous n'avons pas trouvé d'indication les très peu de cas qu'on a pu obtenus c'était en faveur d'un stade avancé avec métastase ce qui est connu dans la plupart des études à travers le monde.(Annexe 4).

Antécédent familialeux

De notre étude, parmi les 83 cas, nous n'avons trouvé aucun cas avec des antécédents familiaux, Mais il existe d'autres études avec des résultats opposés, qui montrent qu'il existe une prédisposition héréditaire pour ce cancer. Le cancer du pancréas dans le cadre syndromes héréditaires ou cancer du pancréas familial représente environ 10 % des cas (**Ohmoto et al., 2019**). Dans la plupart des études, il a été défini comme des familles dans lesquelles un parent au premier degré (un parent, un frère ou une sœur ou un enfant) a reçu un diagnostic de cancer du pancréas (**Huang et al., 2020**).

Les membres de familles atteints d'un cancer du pancréas familial ayant au moins un parent au premier degré atteint d'un cancer du pancréas avaient un risque 9 fois plus élevé de développer un cancer du pancréas (**Huang et al., 2020**). Tandis que les membres d'une famille ayant un cancer du pancréas sporadique ayant un parent au premier degré atteint d'un cancer du pancréas n'avaient pas risque accru (**Klein AP et al., 2004**).

5.L'obésité

Le surpoids ou l'obésité augmentent le risque de développer un cancer du pancréas. Le surpoids et l'obésité sont définis médicalement par l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Des études récentes ont révélé que l'obésité et le cancer du pancréas sont fortement associés. Par

exemple, un IMC supérieur à 35 est l'un des facteurs de risque de cancer du pancréas chez les hommes et les femmes (**Pothuraju, 2018**).

Pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m², l'augmentation de risque de cancer pancréatique est estimée à environ 14% (Aune, 2012). L'augmentation de risque associée au surpoids et à l'obésité est jugée convaincante pour le cancer du pancréas (**WCRF/AICR, 2018**).

On a dans les normes universelles :

18.5 < IMC < 24.9 normale.

25 < IMC < 29.9 surpoids.

IMC > 30 obésités.

Notre IMC le plus élevé est de 34,48 alors on a obésité, et le plus bas de 13.4 alors on a minceur. Le pourcentage le plus courant se situe entre 18 et 28, ce qui représente un taux normal ou surpoids, Sachant que la perte de poids est un symptôme du cancer du pancréas... De plus, il n'est pas possible de juger à cause des ratios IMC car on a pas obtenu le poids antérieur des patients, avant infection...

Par exemple, IMC d'une personne est de 28, et après infection par ce cancer, il est tombé à 25. Ceci est considéré comme une perte de poids, et en même temps, son IMC est resté à un taux élevé.

6. Les marqueurs tumoraux

Les deux marqueurs sériques les plus largement utilisés en cancérologie digestive, sont : ACE (l'antigène carcino-embryonnaire), et CA19-9 (l'antigène carbohydrate). Ils sont des molécules protéiques détectées normalement en très faible quantité dans le sang, et à la surface de certaines cellules (le pancréas, le foie, la vésicule biliaire) ...La sécrétion de ces protéines peut être augmentée lors d'un processus pathologique et notamment lors de l'activation de certains gènes au cours de l'oncogénèse.

- **ACE**

Les valeurs normales ces protéines sont entre (2,5 et 05 Ug/l). Dans notre échantillon, tous les patients (100%) avaient un la moyen d'ACE supérieure de 5 Ug/l jusqu'à la valeur de 313 Ug/l. Et cela est cohérent avec autres études... qui ont obtenu des taux élevés ; ECA, ce qui confirme, le stade avancé de leurs 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 reprend pas au traitement. (Athmane, N.Bouamama, H 2015).

- **CA19-9**

Le dosage du CA 19-9 peut servir à vérifier la réponse du patient au traitement du cancer du pancréas, surtout au stade avancé. La concentration de CA 19-9 est considérée comme normale lorsqu'elle est inférieure à 37 U/ml. La moyenne de CA19-9 chez nos patients est présente en deux cas de figures :

- 4 % des malades montraient un taux inférieur de 0.6U/ml ceci signifie que le traitement prouve une certaine efficacité.
- 96 % cas avaient un taux plus grand jusqu'à la valeur de 25780U/ml, ce qui signifie que ces patients sont à des stades plus avancés du cancer du pancréas (métastasés).

Cependant, Il est important de savoir qu'il a été démontré que ces marqueurs, ne sont pas un bon paramètre pronostique, car ils ont de faibles sensibilité et spécificité pour cette maladie, ils sont liés plutôt à la taille de la tumeur (Elie, C 2008).

Conclusion & Perspectives

Conclusion & Perspectives

Conclusion & Perspectives

Le cancer du pancréas est resté de nos jours le cancer au pronostic le plus sombre et l'un des plus mortels de tous les cancers de l'appareil digestif. C'est un véritable drame pour le malade et son entourage. L'adénocarcinome canalaire reste la tumeur la plus fréquente du pancréas exocrine.

Notre travail consiste à faire une étude rétrospective de cancer du pancréas à travers l'EST algérien.

Les hommes sont plus susceptibles de développer un cancer du pancréas que les femmes, et l'âge avancé augmente le risque.

Les facteurs de risque les plus connus sont le diabète, le tabac, l'obésité, aussi les facteurs génétiques jouent un rôle important, soit héréditaire comme le pancréas chronique, Syndrome de Lynch (mutation MLH1, MSH2, MSH3) et autres mutations sporadiques. Tous doublent l'incidence du cancer du pancréas.

La tumeur est localisée dans la grande majorité des cas dans la tête du pancréas, et dans une moindre mesure dans le corps et la queue.

Le cancer du pancréas, en raison de ses signes peu spécifiques et de son évolution insidieuse, est souvent de diagnostic tardif. Le stade métastatique individuel et institutionnel contribue à rendre le pronostic plus péjoratif.

Annexe

Annexes

Annexe 01 : Le questionnaire

Fiche d'enquête N°/année : /.....

Nom : Prénom :

Age : Sexe :

Poids : Taille : IMC :

Willaya :Profession :

Situation familiale :

Marié(e) Célibataire Veuf (ve) Divorcé(e)

Provenance :

Urbain Rural

Habitude alimentaire :

Thé Café Tabac Alcool Alimentation riche en graisse

Données cliniques

Motif d'hospitalisation :

.....

Antécédents médicaux :

Sans particularité Diabète HTA

Hyperthyroïdie Hypothyroïdie Asthme

Tuberculose Cardiopathie Autres

Antécédents Familiaux (arbre généalogique si possible) :

.....

Antécédents Chirurgicaux :

.....

Annexes

Examens complémentaires

Biologie

- Groupe sanguin :.....(g/l)
- Taux de prothrombine :%
- Bilirubine directe :(mg/l)
- Bilirubine Totale :.....(mg/l)
- Phosphatases alcalines :(UI/l)
- SGPT (ALAT) :(UI/L)
- SGOT (ASAT) :(UI/L)
- Albuminémie :(g/l)
- les marqueurs tumoraux (CA19-9, ACE) :

ACE: (ng/ml)

CA19-9:(U/ml)

Imagerie

- Echographie abdominale

.....
.....
.....

- Scanner abdominal

.....
.....
.....
.....

- TDM thoraco-abdomino-pelvienne

.....
.....

Annexes

- **IRM abdominale :**

.....
.....

- **Autres :**

.....
.....

- **Siège de la tumeur :**

.....

- **Résultat de l'anapath de la pièce opératoire :**

.....
.....
.....

- **Le type histologique de la tumeur**

.....

- **Classification pTNM/ASA**

.....

- **Complications post opératoires :**

.....

Durée d'hospitalisation post opératoire :

.....

Taux de survie (mois) :

.....

Annexes

Type de cancer	Symptômes	Localisation de Tumeurs	Potentiel tumorigène
Adénocarcinome Canalaire	Douleur abdominale, Anorexie, dépression, Altération de l'état Général	Ensemble de pancréas.	Très souvent malignes et métastatiques
Cystadénocarcinome Mucineux ou séreux	Douleurs abdominales et dorsales, vomissement, Diarrhée	Ensemble de pancréas	Très souvent malignes et métastatiques
Tumeur intra - canaire papillaire et mineuse	Douleurs abdominales, Jaunisse, perte de poids, Anémie, diarrhées	Ensemble de pancréas	Variable
Tumeur intra - canaire papillaire et mineuse	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte de poids, jaunisse	Principalement dans la tête du pancréas	Variable
Carcinome Epidermoïde	Douleurs abdominales et Dorsale, fatigue, nausées, Vomissement	Ensemble de pancréas	Variable
Pancréatoblastome	Douleur abdominale, Nausées, vomissement	Principalement dans la tête du pancréas	Variable

Annexe N°2 : types de cancers pancréatiques exocrines (Lafitte,M., 2012)

Annexes

Type de cancer	Peptide sécrété	Symptômes	Localisation de Tumeurs
Glucagonome	Hypersécrétion de glucagon	Eruption cutanée, diabète, dépression, confusion	Corps, queue de pancréas
Gastrinome	Hypersécrétion de gastrine	Ulcères, douleurs abdominales, diarrhées, perte de poids, vomissements	Tête du pancréas, Duodénum
Insulinome	Hypersécrétion d'insuline	Hypoglycémie, confusion, Tremblements, Céphalées	Ensemble de Pancréas
Néoplasie endocrinienne Multiple (NEM) ou syndrome de	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides	Fatigue, faiblesse ou douleur musculaire, constipation,	Ensemble du pancréas, glandes parathyroïdes
Wermer	pancréatique	calculs rénaux, ostéoprécocce	
Somatostatine	Hypersécrétion de somatostatine	Diabète, douleurs abdominales, diarrhées, Ballonnements, perte de poids	Ensemble du pancréas, ampoule de Vater
VIP ome	Hypersécrétion de VIP	Diarrhée, perte de poids, Hypokaliémie, vomissements, douleurs Abdominales	Corps, queue de Pancréas
Tumeur endocrine non fonctionnelle	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides Pancréatique	Douleur abdominales, Altération de l'état Générale	Ensemble du Pancréas

Annexe N°3 : Types de cancer pancréatique endocrine (Lafitte ,M., 2012).

Annexe 04 : La classification TNM

Tumeur (T) :

- Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 : pas d'évidence de tumeur primitive
- Tis : carcinome in situ
- T1 : tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre
- T2 : tumeur limitée au pancréas supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre
- T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure.
- T4 : tumeur étendue au tronc coeliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitivement non résectable).

Adénopathies (N) :

L'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.

- Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
- N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
-

Métastases viscérales (M) :

- M0 : pas de métastase,
- M1 : présence de métastase(s) à distance

Synthèse : les stades

- Stade 0 : Tis N0M0

Annexes

- 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.

Références

Références

- Apple ,SK. Hecht, JR. Lewin ,DN. Jahromi ,SA. Grody, WW. Nieberg, Rk.(1999). Immunohistochemical evaluation of K-ras, p53, and HER-2/neu expression in hyperplastic,dysplastic, and carcinomatous lesions of the pancreas: evidence for multistep carcinogenesis.*Hum Pathol*, 30(2),123-129.
- Almoguera ,C. Shibata, D. Forrester, K. Martin, J. Arnheim, N. Perucho, M.(1988). Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes,53(4) ,549-554.
- Athmane.N, Bouamama.H, (2015). Cancer du pancréas, Approche Rétrospective (2015-2014) dans l'Est Algérien. [Thème de Master, Université des Frères Mentouri Constantine].
- Ander ,T.Hammel,P.(2014). Le cancer du pancréas en question. Fondation A.R.C.A.D. p, 19-21.
- Arfaoui, A et al. (2014, Aug). Cancer and gender difference: rétrospective study in Morocco. ISSN 2028-9324, 7(4),
- Asa, S.L. (2011) Pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol*, 24 Suppl 2, S66-77.1659-1664.
- Bellesoeur, A. Cabel, L. Hutt, E. Moustarhfir, M. (2016). *Cancerologie*.
- Bendekkoum, S. Derouiche, M. (2016). Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer du pancréas. [thème deMaster, Université des Frères Mentouri Constantine].
- Benoit, K .(2020). Le cancer du pancréas. (n.d.). *Fondation contre le Cancer*, 5-9.
- Bentaib, N. Harchaia, M. (2018). Cancer de la tête du pancréas. [Docteur en medecine , Université Abou Bekr Belkaid Faculte De Medecine].
- Bérard,L.(2022).Département prévention cancer environnement.cancer du pancréas.
- Bieb. Godzinski. Dalligna. Defachelles. Stachowicz-Stencel. Orbach et al.(2011,Oct).pancreatoblastoma: A report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT) .*Eur J Cancer* ,47(15),2347-52.
- Billami, W.Benbouziane ,CH.(2015). Cancer du Pancréas. [7eme Année Médecine ,Université Abou BekrBelkaid].
- Bochatay,l. Girardin,M et Bichard ,Ph .Pr Frossard,JL.(2014, 3 septembre). Cancer pancréatique en 2014 : épidémiologie et dépistage. *Rev Med Suisse* 2014, 10 , 1582-1585 .
- Boschman, CR.Stryker ,S.Reddy, JK. Rao ,MS.(1994). Expression of p53 protein in precursor lesions and adenocarcinoma of human pancreas. *Am J Pathol*, 145(6) ,1291-1295.
- Bougrassa, S. (2020). Le pancréas endocrine. *ORANE*.
- Boulakal ,O.(2017). Le cancer du pancréas, taraitements actuels et perspectives. [These de docteur en pharmacie , Université de Lille 2].

Références

- Bouslma, kH .Maghrebi,H . Bedioui,K. Bouslma. (2014).L'insulinome pancréatique :approche diagnostique et modalités thérapeutiques. *Springer-Verlag, France*.
- Bouzid.K .(2012). Mise au point sur le traitement médical du cancer du pancréas . *Santé-Mag ; dossier, cancer* , 17-19.
- Buecher,B.(2012,10décembre).Les syndromes de prédisposition héréditaire aux adénocarcinomes pancréatiques,19 (8), 333-334.
- Buscail ,L .Bournet,B.Cordelier,P .(2012,11 décembre). Le cancer du pancréas. *Bull. Acad. Natle Méd*, 196(9), 1819-1828.
- Buscail.L et al ; 2015. Nouveautés dans la biologie du cancer du pancréas ; *Bull Cancer*. 102 : 53–61.
- Busch,H.(1984). Onc genes and other new targets for cancer chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*,107(1),1-14.
- Caldas, C. Kern, SE.(1995). K-ras mutation and pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol* ,18(1),1-6.
- Caldas, C et al.(1994). Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genet*,8(1),27-32.
- Chandler, N et al.(2004). Increased expression of NF-kappa B subunits in human pancreatic cancer cells. *J Surg Res*,118(1),9-14.
- Chaussade,S. Place des marqueurs en cancérologie digestive. Hôpital Cochin-SVP Université Paris V. Service d'hé-pato-gastroentérologie, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris , 27.
- Cheng ,JQ. Ruggeri ,B. Klein, WM. Sonoda, G. Altomare, DA. Watson, DK. Testa, JR..(1996).Amplification of AKT2 in human pancreatic cells and inhibition of AKT2 expression and tumorigenicity by antisense RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(8),3636-3641.
- Chung, MJ.Choi, BI.Han ,JK.Chung ,JW. Han, MC. Bae ,SH. (1997). Functioning islet cell tumor of the pancreas. Localization with dynamic spiral CT,Acta Radiol, 38,135-138.
- Day, JD. Digiuseppe ,JA.Yeo, C.Lai-Goldman, M. Anderson, SM.Goodman ,SN.Kern SE,HrubanRH.(1996). Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. *Hum Pathol*, 27(2),119-124.
- Dhem, A.(2008).Cour d'anatomie. Bruxelles, *De Boeck*, 493.

Références

- Dicko, Ma. (2021). aspects épidémiologiques et histologiques des cancers du pancréas à Bamako de 2015 à 2019. [Thèse de doctorant, Université des sciences des techniques et technologies BAMAKO].
- Drouillard. (2018). *Epidemiologie of pancreatic cancer*.
- Duran, U. Brisbois, D. Materne, R. Tchuisse, C. Noukoua. Blétard, N. Mutijima, E et al. (2015). Cancers du pancréas exocrine. *EMC - Radiologie et imagerie médicale - abdominale – digestive*, 0(0), 1-20.
- Elisabeth, K et al. (2019, décembre). Hereditary Pancreatic Cancer Syndromes. *Clinical Journal Of Oncology Nursing*, 23(6).
- Everhart, J. Wright, D. (1995). Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA*, 273(20), 1605-1609.
- Fang, B. Roth, J. (2003). The role of gene therapy in combined modality treatment strategies for cancer. *Curr Opin Mol Ther*, 5(5), 475-482.
- Feng, XH. Zhang, Y. Wu, RY. Derynck, RI. (1998). The tumor suppressor Smad4/DPC4 and transcriptional adaptor CBP/p300 are coactivators for smad3 in TGF-beta-induced transcriptional activation. *Genes Dev*, 12(14), 2153-2163.
- Flatt, PM. Tang, LJ. Scatena, CD. Szak, ST. Pietenpol, JA. (2000). p53 regulation of G(2) checkpoint is retinoblastoma protein dependent. *Mol Cell Biol*, 20(12), 4210-4223.
- Forest, M. Martin, L. (2007). Principe d'anatomie et de physiologie. *Bruxelle, De Boeck*, (4), 1246p.
- Globocan. (2020). *Pancréas_ fact_sheet*.
- Goggins, M. Schutte, M. Lu, J. Moskaluk, CA. Weinstein, CL. Petersen, GM. Yeo, CJ. Jackson, CE. Lynch, HT. Hruban, RH. Kern, SE. (1996). Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res*, 56(23), 5360-5364.
- Gulliford. (2012). Primary care and diagnosis of cancer. *Lancet Oncol*, 13(4), 321-323.
- Gullo. Pezilli. Morselli. Labateb. (1994). Italian pancreatic Cancer Study Group. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *Engl Med*. 331(2), 81-84.
- Hammel, P. (2021). Cancer du pancréas. *Thésaurus national de cancérologie digestive*, www.tncd.org ou www.snfge.org.
- Hamouch, B. Khochtali, H. Mahjoub. (2010). Diabète précédant un cancer du pancréas (à propos de deux cas). Tunisie, *Elsevier Masson*, 144.

Références

- Hezel,AF . Alec C kimmelman . Ben Z Stanger .Nabeel Bardeesy. Ronald A Depinho.(2006).Génétique and biologie of pancréatique ductaladino carcinoma.genes , ,*Dev*,20,1218-1249.
- Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE.(2000). Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 6(8),2969- 2972.
- Huang L, Goodrow TL, Zhang SY, Klein-Szanto AJ, Chang H, Ruggeri BA.(1996). Deletion and mutation analyses of the P16/MTS-1 tumor suppressor gene in human ductal pancreatic cancer reveals a higher frequency of abnormalities in tumor-derived cell lines than in primary ductal adenocarcinomas. *Cancer Res*, 56(5),1137-1141.
- Huang , BZ. Pandol, SJ . Jeon, CY. Chari ,ST.Sugar, CA.Chao,C.Zhang, ZF. Wu ,BU.Setiawan, VW.(2020). New-Onset Diabetes, Longitudinal Trends in Metabolic Markers, and Risk of Pancreatic Cancer in a Heterogeneous Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 18(8), 1812- 1821.
- Huxley ,R. Ansary ,MA.BERRINGTON De González ,A.Barzi , F, Woodwar ,M.(2005) Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* ,92,2076-2083 .
- INCa et al.(2023).PANCREAS 2023.Fondation ARC pour la recherche sur le cancer Direction scientifique–PReTI 9rue Guy Môquet 94803 VILLEJUIF Cedex.www.fondation-arc.org/aap2023-pancreas.
- Ishimoto, U. Kinoshita, A. (2019). The efficacy and safety of nab paclitaxel plus gemcitabinein elderly patients over 75 years with unresectable pancreatic cancer compared with youngerpatients.
- Johns ,H. (2012,11 december). what are risk factors for pancreatic cancer. *Medicine university* .
- Kalthoff ,H et al.(1993). P53 and K-RAS alterations in pancreatic epithelial cell lesions. *Oncogene*,8(2),289-298.
- Karen, L. F. Manon, J.Jochen, L. & Matthieu, R. (2021). Encyclopedie canadienne de Cancer 2012.*Journal of Gastrointestinal Cancer* ,médecine/science , 37 (8-9), 753p.
- Klein ,AP.Brune ,KA.Petersen ,GM. Goggins, M. Tersmette, AC. Offerhaus ,GJ. Griffin, C. Cameron, JL. Yeo, CJ. Kern, S. Hruban, RH.(2004). Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004, 64, 2634-2638 .[PMID: 15059921 DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-3823].

Références

- Kodai,A et al.(2021).Hereditary pancreatic cancer.*International Journal of Clinical Oncology*,26:1784–1792.<https://doi.org/10.1007/s10147-021-02015-6>.
- Koorstra,Jb.Hustinx, Sr.Offerraus ,Gj et al.(2008).Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatology*,8(2),110-125.
- -Korc, M.(1998). Role of growth factors in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 7(1),25- 41.
- Lafitte,M.(2012). Adénocarcinome canalaire pancréatique Mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. [Thèse de doctorat,université Bordeaux 2].
- Lafourcade,J.(2014). Cancer du pancréas localement avancé : Evaluation scanographique de la réponse tumorale après radio-chimiothérapie néo-adjuvante. [Thèse de DOCTEUR EN MEDECINE, Université Bordeaux 2 – Victor Segalen].
- Laurent,B. Marc ,G. Jean ,L.Philippe , F & B. (2014, septembre 3). Cancer pancréatique en 2014 : épidémiologie et dépistage. *Rev Med Suisse*.
- Lecomte, T . LAURENT-PUIG, P. *Génétique*, 23-43.
- Le cancer du pancréas. (2020, avril). Centre de littérature de la santé du CHUM.
- Le cancer du pancréas. (n.d.). Fondation contre le Cancer, 5-9.
- Les traitements du cancer du pancréas. (2012 ,décembre).
- Lerch , Mm.Mayerle, J. Mahajan ,U. Sendler ,M.Weiss, Fu. Aghdassi, A. Moskwa ,P Et Simoni,P. (2016). Développement du cancer du pancréas: Cibles pour la détection et le traitement précoces. *Digestive Diseases* ,(34),525-531.
- Lévy,P .(2012,11 décembre). Le cancer du pancréas. *Bull. Acad. Natle Méd* , 196(9), 1785- 1802.
- Liu, Q.(1995). MTS-1 (CDKN2) tumor suppressor gene deletions are a frequent event in esophagus squamous cancer and pancreatic adenocarcinoma cell lines. *Oncogene*,10(3),619-622.
- Longnecker, D. Terhune, P. (1998).What is the true rate of K-ras mutation in carcinoma of the pancreas?.*Pancreas*, 17(4),323-324.
- Lowenfejs, M.(2006). Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. Best practice and research clinical gastroenterology, *Elsevier* ,(20), 197-209.
- Maïga, F.(2013). Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancer du pancréas au mali de 2002 a 2011 :donnees du registre des cancer au CHU DU POINT. [de Docteur en Médecine , Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako].

Références

- Maser ,Rs. Depinho ,Ra. (2002 ,Sep). Keeping telomerase in its place. *Nat Med*, 8(9),934-936.
- Marieb, E.(2008). Principe d'anatomie et de physiologie. Paris, *Pearson Education France*, (8),631.
- Ohmoto, A., Yachida, S., & Morizane, C. (2019). Genomic features and clinical management of patients with hereditary pancreatic cancer syndromes and familial pancreatic cancer. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 561p.
- Olayioye, M et al.(2000). The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBOj*, 19(13),3159-3167.
- OMS world cancer report. 2003.
- Orthuona ,A et al .(2010). Cancer du pancréas Pancreatic cancer.Elsevier Masson, *Cancer/Radiothérapie* , 1 (14) , 94–102.
- Ozcelik, H et al.(1997).Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients. *Nat Genet*,16(1),17-18.
- Pasteur,L.(2005,8 novembre). Aspect moléculaire et cellulaire de la biologie [Etude de modalités multitherapeutiques et diagnostiques appliquees au cancer du pancreas, l'Université Louis Pasteur Strasbourg I].
- Phil, D. Meier ,M.(2019). Le cancer du pancréas. Ligue suisse contre le cancer, *Berne*.
- Plummer, M et al.,(2016,september).Cours intensif de cancérologie Digestive .Epidémiologie des cancers digestifs, www.thelancet.com/lancetgh.
- Rahib ,L.(2014). Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling. a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial,21(4),508-518. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30074-7.
- Rawla, P.Thndra, K C. Sunkara, T. (2019). Pancreatic cancer and obesity: epidemiology, mechanism, and preventive strategies. *Clinical journal of gastroenterology*,5, 1-7.
- Rozenblum, E. Schutte, M. Goggins, M.Hahn, SA. Panzer, S. Zahurak, M. Goodman ,SN. Sohn ,TA.Hruban, RH.(1997).Tumor suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res*, 57(9),1731-1734.
- Ruggeri, B et al.(1998).Amplification and overexpression of the AKT2 oncogene in a subset of human pancreatic ductal adenocarcinomas. *Mol Carcinog*, 21(2),81-86.

Références

- Sallem, F. Mrabent, MM.HN, Khaled ,MB. Salah ,R. Diaf M . (2015). Pancreatic Cancer in a Northern African Population : A Retrospective Analysis Spanning Two Decades. *Journal of the Pancreas*,(16),444-448.
- Sanogo,A .(2006). *Cancers du pancréas : études cliniques, épidémiologique et prise en charge dans le service de médecine interne de l'hôpital du Point G*[thèse de doctorant, UNIVERSITÉ DE BAMAKO].
- Schneider,G.Schmid,R.(2003,22january).Molecular Cancer.Genetic alterations in pancreatic carcinoma,1-7.<http://www.molecular-cancer.com/content/2/1/15>.
- Schutte , M. Hruban ,RH. Geradts, J. Maynard, R. Hilgers, W. Rabindran ,SK. Moskaluk ,CA, Hahn,SA. Schwarte-Waldhoff,I. Schmiegel, W. Baylin, SB. Kern, SE. Herman, JGI.(1997).Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res*,57(15),126-30.
- Sherr ,C.(1996). Cancer cell cycles. *Science*,274(5293),1672-1677.
- Shields ,J, et al.(2000).Understanding Ras: 'it ain't over 'til it's over'. *Trends Cell Biol*,10(4),147 154.
- Société canadienne du cancer .(2014). facteur de risque du cancer du pancréas.
- Ugarte,A. Bouche,G. Jezdic,S (ESMO). CASCINU ,S (ESMO Guidelines Working Group), Svetislav Jelic (ESMO Guidelines Working Group) et JEWEL. A (Pancréatique Cancer UK)., (2013). *Cancer du pancréas*.
- Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, McCarthy DM, Parsons JL, Yeo CJ, Kern SE,Hruban RH.(2000).Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res*, 60(7),2002-2006.
- Weinberg, R.(1984).Oncogenes and the molecular basis of cancer. *Harvey Lect*, 85(80),129-136.
- Zhou, S. Buckhaults, P.Zawel, L. Bunz, F. Riggins, G. Dai, JL. Kern ,SE. Kinzler, KW.Vogelstein, B.(1998). Targeted deletion of Smad4 shows it is required for transforming growth factor beta and activin signaling in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*,95(5),2412- 2416.
- Yadav,D.Lowenels,AB.(2013). *Gastroenterology*,144,1252-1261.
- Yamanaka,Y. Friess , H. Kobrin, MS. Buchler, M. Kunz J, Beger HG, Korc M.(1993). Overexpression of HER2/neu oncogene in human pancreatic carcinoma. *Hum Pathol*, 24(10),1127-1134.

REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES

Site web

- yann,P et al.service de chirurgie générale et digestive. (s.d.). Consulté le 9 février2023, sur saint-antoine:<https://chirurgie-digestivesat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/fonction-du-pancreas/>
- yann,P et al service de chirurgie générale et digestive.(s.d.).Consulté le 9 février2023, sur hopitalsaint-anatomie:<https://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/pancreatectomie-totale/>

Résumé

Résumé

Le cancer du pancréas reste un cancer de mauvais pronostic. Il est le moins fréquent parmi les différents cancers. Cependant son incidence a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Sans causes clairement identifiées autorisant un dépistage ou un diagnostic à un stade utile, de nombreux facteurs de risque ont été associés au développement de ce cancer. En citant l'âge, le sexe, le tabagisme, l'origine ethnique, le diabète et les facteurs héréditaires. Notre étude rétrospective est dans le but d'estimer la fréquence du cancer du pancréas à travers l'Est algérien.

L'étude épidémiologique réalisée à l'hôpital militaire régional universitaire comporte 83 patients atteints du cancer du pancréas. Les résultats de notre étude montrent que ce cancer plus fréquent chez les sujets à un âge moyen de 54,5 ans avec une prédominance masculine et un sex ratio de 1.43. Le diabète est le majeur facteur de risque lors de la consultation, le patient se retrouve déjà à un stade tardif suite au manque de diagnostic précoce et absences des symptômes.

La tumeur est localisée dans la grande majorité des cas dans la tête du pancréas, et dans une moindre mesure dans le corps et la queue. Les efforts de la recherche sont centrés sur l'étude des marqueurs moléculaires tumoraux et circulants visant à identifier des cibles pour un diagnostic si possible plus précoce ou un traitement qui allonge la survie. En parallèle, l'étude génétique par le séquençage à haut débit pourrait apporter des certitudes concernant les gènes impliqués dans le phénomène de cancérogènes pancréatique.

Abstract

Pancreatic cancer remains a cancer with a poor prognosis. It is the least common among different types of cancers. However, its incidence has significantly increased in recent decades. While there are no clearly identified causes for effective screening or early diagnosis, several risk factors have been associated with the development of this cancer, including age, gender, smoking, ethnic origin,

Diabetes and hereditary factors. Our retrospective study aims to estimate the frequency of pancreatic cancer in eastern Algeria. The epidemiological study conducted at the regional military university hospital includes 83 patients with pancreatic cancer. The results of our study show that this cancer is more frequent in individuals with a mean age of 54.5 years, with a male predominance and a sex ratio of 1.43. Diabetes is a major risk factor identified during the consultation, as patients often present at a late stage due to a lack of early diagnosis and absence of symptoms. The tumor is predominantly located in the head of the pancreas, and to a lesser extent in the body and tail of the pancreas.

Research efforts are focused on studying tumor-specific and circulating molecular markers to identify targets for possible earlier diagnosis or treatments that prolong survival. In parallel, genetic studies, using high-throughput sequencing could provide more certainty regarding the genes involved in pancreatic carcinogenesis.

الملخص

لا يزال سرطان البنكرياس صعب التشخيص. وهو الأكثر شيوعا بين مختلف السرطانات. ومع ذلك، ومع ذلك، فان حدته زادت بشكل كبير في العقود الأخيرة دون أسباب واضحة ومحددة تسمح له بالفحص. تهدف دراستنا الرجعية الى تقدير مدى الإصابة بسرطان البنكرياس عبر شرق الجزائر.

هذه الدراسة الوبائية قد أجريت في المستشفى العسكري الإقليمي 83 مريضا بسرطان البنكرياس. واطهرت نتائج دراستنا ان هذا السرطان أكثر شيوعا وسط الأشخاص الذين يبلغ متوسط أعمارهم 54.5 عاما مع غلبة الذكور بنسبة 1.43 %

مرض السكري هو عامل الخطر الرئيسي أثناء فحص المريض، ووجد في مرحلة متأخرة بسبب نقص التشخيص المبكر وغياب الأعراض، يقع الورم في غالبية الحالات في رأس البنكرياس وبنسبة قليلة في الجسم والذيل.

جهود البحث تتركز على العلامات الجزيئية الورمية لتحديد أهداف التشخيص إن أمكن تحقيقه في فترة مبكرة أو علاج يؤدي للشفاء منه. بالتوازي، الدراسة الجينية مع التسلسل عالي الإنتاجية يمكن أن يوفر اليقين بشأن الجينات التي تشارك في ظاهرة تسرطن البنكرياس.

Année universitaire : 2022-2023	Présenté par : - GHELILA Samiha - MALLEM Ouissam - REMMACHE Ilham
---------------------------------	---

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en description statistique et génétique de cancer du pancréas dans l'est algérien

Résumé :

Le cancer du pancréas reste un cancer de mauvais pronostic. Il est le moins fréquent parmi les différents cancers. Cependant son incidence a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Sans causes clairement identifiées autorisant un dépistage ou un diagnostic à un stade utile, de nombreux facteurs de risque ont été associés au développement de ce cancer. En citant l'âge, le sexe, le tabagisme, l'origine ethnique, le diabète et les facteurs héréditaires. Notre étude rétrospective est dans le but d'estimer la fréquence du cancer du pancréas à travers l'Est algérien.

L'étude épidémiologique réalisée à l'hôpital militaire régional universitaire comporte 83 patients atteints du cancer du pancréas. Les résultats de notre étude montrent que ce cancer plus fréquent chez les sujets à un âge moyen de 54,5 ans avec une prédominance masculine et un sex ratio de 1.43. Le diabète est le majeur facteur de risque lors de la consultation, le patient se retrouve déjà à un stade tardif suite au manque de diagnostic précoce et absences des symptômes.

La tumeur est localisée dans la grande majorité des cas dans la tête du pancréas, et dans une moindre mesure dans le corps et la queue Les efforts de la recherche sont centrés sur l'étude des marqueurs moléculaires tumoraux et circulants visant à identifier des cibles pour un diagnostic si possible plus précoce ou un traitement qui allonge la survie. En parallèle, l'étude génétique par le séquençage à haut débit pourrait apporter des certitudes concernant les gènes impliqués dans le phénomène de cancérogènes pancréatique.

Mots-clés : Pancréas, Cancérogenèse, p16, p53, Diabète...

Laboratoire de recherche : Biologie moléculaire

Président du jury : Dr.SEMMAME Ouarda (MCA - UFMC 1).
Encadrant : Dr. ZIADA HADIA (MCB - UFMC 1).
Examineur : Dr. SEDRATI Khadidja (MCB - UFMC 1).