



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie et Oncologie*

Intitulé :

Étude de la relation: Cancer du Pancréas, Taux plasmatique de l'Antigène Carbohydate 19-9 (CA 19-9) dans l'Est-Algérien

Présenté et soutenu par : *Benabied Randa*

Le : 05/06/2016

Jury d'évaluation :

Président du jury : *Mlle ELOUAR IBTISSEM* (MCB - UFM Constantine).

Rapporteur : *Mlle BENLATRÈCHE Moufida* (MA.A - UFM Constantine).

Examineurs : *Mme AGGOUNE CHERIFA* (MCB - UFM Constantine).

*Année universitaire
2015 - 2016*

Remerciements

En préambule à ce mémoire, louange à ALLAH le tout-puissant pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui m'avoir accordé la puissance et la volonté de terminer ce travail.

Je souhaite adresser tous mes remerciements à tous qui m'ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire

Premièrement, j'adresse mes plus vifs remerciements, à Melle BENLATRÈCHE Moufida ma directrice de mémoire, pour ses qualités humaines et scientifiques, sa disponibilité, sa patience et ses remarques pertinentes qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je tiens à remercier également tous mes enseignants qui m'ont donné les bases de la recherche pendant les cinq ans

Je veux exprimer mes reconnaissances à tous qui m'ont fourni de l'aide pour la réalisation de ma pratique :

Professeur Filali Taha qui m'a accueilli dans son service d'oncologie médicale au CHU Constantine, m'a laissée le libre accès aux dossiers des patients.

Professeur

Benemebarek Karima laboratoire Central de Biochimie CHUC

Professeur Abadi Nour eddine medecin chef du laboratoire Central de Biochimie et Directeur de laboratoire de recherche de Génétique et Biologie moléculaire au CHUC

Et toute personne qui a participé de loin ou de près pour l'accomplissement de ce travail

Dédicace

Du fond de mon cœur, j'ai le plaisir de dédier ce modeste travail qui est le fruit de toutes ces années, à toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donnent des raisons d'arriver à mes buts

*A la mémoire de mon très cher oncle **Hacene**, Que dieu l'accueille dans sans vaste paradis*

*A ma très chère et douce mère **Nacera***

*« Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir.
Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je te porte.*

En témoignage, je t'offre ce modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'as toujours entourée »

*A mon très cher père **Mokhtar***

« l'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que Dieu te préserve et te procure santé et longue vie »

A ma grand-mère, Qui m'a accompagné par ses prières, sa

Douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé que dieu la garde pour nous.

*A mes frères **Med Islem** et **Adib***

*A ma petite sœur **Noussaiba***

*A mes adorables amies : **Yassmin**, **Naouel**, **Meriam**, **Houda**, **Assia**, **Safia** et **Zineb***

A toute ma famille

A toute ma promotion de 2ème année master immunologie-oncologie

A tous ceux qui m'ont aidé de près et de loin

A tout patient de cancer du pancréas, qu'Allah vous guérisse

Liste d'Abréviations

ACE	Antigène-carcino embryonnaire
AFP	Alpha-foeto-protéine
alpha SMA	Alpha smooth muscle actin
Bcl-xl	B-cell Lymphoma-Extra Large
CA19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CAF	Cancer associated fibroblasts
CCK	Cholécystokinine
CD25	Cluster de Différenciation 25
CD4	Cluster de Différenciation 4
c-FLIP	Cellular FLICE-like Inhibitory protein
CM	Cystadénomes Mucineux
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
DNase	Deoxyribonuclease
EGFR	Epidermal Growth Factor receptor
FOXP3	Forkhead Box P3
GTP	Guanosine Triphosphate
IDO	Indoleamine 2,3-Dioxygenase
IFN γ	Interféron γ
IL10	Interleukine 10
K-Ras	Kirsten Rat Sarcoma
Lymphocyte Th1	Lymphocyte T helper 1
MDSCs	Myloid-Derived Suppressor Cells
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor
NEM	Néoplasie Endocrinienne Multiple
NK cells	Natural killer cells
P53	Protéine 53KDa
PanIN	Pancreatic Intraepithelial Neoplasia
PDAC	Adénocarcinome Canalaire Pancréatique
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PSC	Pancreatic Stellate Cells
RNAse	Ribonucléase
S100A4	Calcium Binding Protein A4
S100P	Calcium Binding Protein P
SHH	Sonic Hedgehog
TAM	Macrophages Associés aux Tumeurs
TGF α	Growth Factor Alpha
TGF	Transforming Growth Factor
TIPMP	Tumeur Intracanaulaire Papillaire et Mucineuse
TPA	Antigène Tissulaire Polypeptidique
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VGF	Nerve Growth Factor

Sommaire

Titre	page
Introduction	01
Historique	03
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	05
1. Généralité	06
1.1. Embryogénèse	06
1.2. Anatomie	07
1.3. Histologie	08
1.4. Physiologie	09
1.4.1. Sécrétion pancréatique exocrine	09
1.4.2. Sécrétion pancréatique endocrine	10
2. Pathologie du pancréas	12
2.1. Symptômes	12
2.2. Les différents types du cancer pancréatique	13
2.3. Classification des cancers du pancréas	15
2.4. Facteurs de risque	16
3. Etats précancéreux du pancréas	18
• Les cystadénomes mucineux (CM)	18
• Les tumeurs intrapapillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)	18
• Les Pan IN	18
4. Le microenvironnement tumoral du cancer du pancréas	19
5. Biologie moléculaire et, cancer du pancréas	20
5.1. Les marqueurs génétiques	20
• Le K-ras	20
• P 53	21
• ErB Récepteurs	21
5.2. Les marqueurs tumoraux	22
• Antigène Carbohydate	22
• L'alpha Foeto-protéine	23

• Antigène carcino-embryonnaire	23
• Antigène polypeptide tissulaire	23
6. L'inflammation associée au cancer du pancréas	23
• L'élimination	23
• L'équilibre	24
• L'échappement	24
6.1. Les mécanismes d'échappement tumorale au système immunitaire	24
6.2. Cellules impliquées dans l'échappement tumoral	25
• MDSCs	25
• Lymphocytes T régulateurs	25
• Macrophages associés aux tumeurs	25
6.3. Immunosuppressives sécrétées par la tumeur	25
• IL-10	25
• TGF-B	26
• VEGF	26
• MIF	26
PATIENTS ET METHODES	28
1. Recrutement des sujets	28
• Critères d'inclusions	28
• Critères d'exclusions	28
2. Prélèvement	28
3. Questionnaires et Enregistrement	29
• Questionnaire	29
• Enregistrement	29
4. Dosage de l'antigène carbohydate	29
5. Analyse statistique	30
RESULTET DISCUSSION	32
1. Aspect clinique des patients atteints d'un cancer du pancréas	32
2. Age et sexe ration	33

3. Moyennes d'âge	34
4. Répartition en tranche d'âge	35
5. Moyenne de l'antigène carbohdrate 19-9	36
6. Consommation du tabac	37
CONCLUSION ET PRESPECTIVE	40
Résumé	41
Absract	42
ملخص	43

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Nº	Titre	Page
Tableau 1	cancers du pancréas endocrine	14
Tableau 2	cancers du pancréas exocrine	15
Tableau 3	Moyenne d'âge	34
Tableau 4	Répartition en Tranche d'âge	35

Liste des figures

Liste des figures

Nº	Titre	Page
Figure 01	développement du pancréas	7
Figure02	Histologie du pancréas	8
Figure 03	composition d'un acinus	8
Figure 04	îlot de Langerhans	9
Figure 05	les lésions précancéreuses PanIN associées au microenvironnement tumoral	19
Figure 06	Principaux facteurs de croissance et pro-invasifs sécrétés par les cellules cancéreuses pancréatiques	20
Figure 07	Anomalies génétiques associées aux cancers du pancréas	21
Figure 08	Etapes de l'inflammation associé au cancer du pancréas	24
Figure 09	Répartition des Patients Selon le sexe	33
Figure 10	Répartition en tranche d'âge des patients	35

Introduction

L'uniformisation des modes de vie sur un modèle de type occidentale a pour conséquence l'augmentation de la prévalence de cancer.

Il est cependant rassurant de constater que, dans le même temps, la compréhension des mécanismes de cancer progresse, plusieurs facteurs associés au différents type de cancer ont été décrits.

La correction de certains d'entre eux, principalement le mode de vie, l'accoutumance vis-à-vis de téléphone portable, et le régime alimentaire riche en graisse et pauvre en fibres, permet de prévenir voire atténué, en partie l'excès de mortalité qui leur est imputable.

Cependant, la pertinence clinique de beaucoup d'autres est discutable, soit qu'ils ne soient pas modifiables en pratique clinique (l'âge, le sexe, l'hérédité), soit parce qu'il manque la preuve de la réduction du risque par la réduction du facteur.

Le cancer tout type confondu constitue un problème majeur de santé publique ; le nombre de cancéreux ne cesse d'augmenté en matière de fréquence et de prévalence dans le monde entier, près de 20 000 personnes meurent du cancer chaque année [1]

Et avec toutes les structures de prise en charge dans les pays développées, et la progression, dans la compréhension des mécanismes de la cancérogénèse, les résultats sont toujours décevants, alors qu'en est-il pour les pays en voie de développement, et notamment en Algérie ; où, 30 000 nouveaux cas de cancer, sont diagnostiqués chaque année, avec une augmentation de 50% du nombre de cas entre 1986 et 2000 [2] Toutefois, on note un manque accru des études réalisées en matière de dépistage.

L'OMS qui fait de la lutte contre le cancer une de ses principales préoccupations, a, dans ce contexte, plaidé auprès des agences et donateurs internationaux pour un accroissement des financements pour soutenir les programmes de recherche et de prévention pour, du moins, contenir le développement de cette maladie.

L'Algérie accorde à cette démarche toute l'importance nécessaire afin d'offrir à ses patients les meilleures conditions de suivi et de traitement en multipliant les centres anti-cancer à travers le pays.

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. Ces nouvelles structures, 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.

On espère, dans l'avenir prochain, que n'importe quelle pathologie, arrive dans notre pays, à apparaître comme un modèle de réflexion pour définir une véritable collaboration, et des nouvelles relations entre les chercheurs et les cliniciens, entre les patients et les soignants, et entre les soignants eux-mêmes, médicaux et paramédicaux, généralistes et spécialistes, en vue d'une prise en charge efficace des patients.

Lors du commencement de ce travail, en 2016, parmi nos objectifs a été d'inclure toute variable, susceptible, d'être impliquée dans l'apparition d'un cancer de pancréas, ou, jouant le rôle d'un marqueur, et selon les données de la littérature, plus le taux de CA19-9 est élevé, plus la masse tumorale et spécialement dans ce type de cancer, est importante [3] Pour ces raisons, et dans ce contexte, on a opté pour le dosage de CA19-9 chez nos patients.

Historique

Le pancréas a été découvert par Hérophile, un anatomiste grec et chirurgien, qui est né en 336 avant JC, Hérophile a été l'un des fondateurs de l'ancienne école de médecine à Alexandrie, en Egypte. Il est le premier à avoir effectué des dissections de corps humains devant des auditoires publics. Quatre cents ans après Hérophile en 1^{er} ou 2^{ème} siècle après JC, Ruphos aussi en Asie un anatomiste - chirurgien d'Ephèse, a donné le nom de "pancréas".

En grec, le mot signifie «toute chair». Galen (Claudius Galien 138-201 AD), né en Asie, est devenu "médecin des gladiateurs" de Rome, ainsi que de l'empereur romain. Galen a enseigné que le rôle du pancréas était de servir comme un coussin ou un tampon pour protéger les gros vaisseaux sanguins se trouvant immédiatement derrière elles. Comme le plus célèbre médecin dans le monde, la parole de Galen était «loi» - ne doit pas être remise en question depuis plus de mille ans, il retint la recherche scientifique du 2^{ème} au 18^{ème} siècle.

-L'étude du pancréas a commencé le 2 Mars 1642, quand un émigré allemand, Johann Georg Wirsung, a découvert le canal pancréatique dans le monastère de San Francisco à Padoue, en Italie. Wirsung a été assassiné par un étudiant de l'année après la découverte. Wirsung n'a jamais su la fonction de la conduite qu'il avait découverte. «Est-ce que c'est une artère ou une veine", il s'est toujours posé la question : «Je ne l'ai jamais vu du sang en elle." Un collègue à lui, après, a donné nom "Le canal de Wirsung".

-Dès 1645 à 1673, Reigner de Graaf un étudiant de Leyde de 22 ans, Pays-Bas a utilisé la plume creux d'une plume d'oie à cathétériser le canal pancréatique d'un chien en 1663. De Graaf expérimentation ainsi introduite, plutôt que le dogme, comme une base de connaissances médicales. De Graaf est mort après d'une atteinte par la peste bubonique à 32 ans. Anthony Van Leeuwenhoek (1632-1723) de Delft, un contemporain de De Graaf a construit 247 ou plusieurs microscopes, dans la période 1673-1683 environ. Bien que ses modèles aient été progressivement améliorées, il n'y en avait apparemment de la qualité de la recherche. Ni lui, ni ses pairs n'ont étudié le pancréas, mais sa découverte a permis d'ouvrir de nouveaux horizons. Dans sa thèse en 1852, D. Moyses, étudiant à Paris, a peut-être, été le premier à décrire l'histologie du pancréas. Grossièrement dessiné, il a apparemment représenté la structure des acini exocrine. .

- En 1869, Paul Langerhans (Junior), un étudiant dans le célèbre Institut de Berlin de Pathologie, qui a été dirigée par l'éminent professeur Rudolph Virchow, dans sa thèse, a décrit les îlots du pancréas qui étaient ensuite connu sous le nom «îlots de Langerhans», un système endocrinien dans le pancréas. Cette description de Langerhans a été la première bonne description

histologique du pancréas. Entre-temps, le 30 Mars 1842, le Dr Crawford W. Long (1815 à 1878), du comté de Jefferson, Géorgie (USA) a excisé une tumeur du cou sous anesthésie à l'éther.

- En 1871, Joseph Lister, un chirurgien de Glasgow, plus tard, pour être Lord Lister, introduit la pratique de l'asepsie en chirurgie quand il a lancé la pulvérisation de la salle d'opération et le champ opératoire avec du phénol. Essentiel à la sécurité des opérations abdominales.

- Le 8 Novembre 1895, Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), professeur de physique à Würzburg, en Allemagne, ont découvert le x-ray.

-En 1927 a été réalisé la première étude radiographique abdominale, considéré comme premier diagnostic de la maladie pancréatique (la maladie a été la lithiase pancréatique).

-La première greffe pancréatique humaine de l'ère moderne a été réalisée à l'Université de Minneapolis; le patient, a été une femme de 28 ans souffrant de diabète non contrôlé et d'une insuffisance rénale. Le 17 Décembre 1966, une équipe chirurgicale de Kelly, Lillehei, Merkel, Idezuki et Goetz, transplanté un rein cadavérique et du pancréas. Les greffes fonctionnent pendant presque deux mois.

-En 1974, George Palade, à l'Institut Rockefeller à New York, a reçu le prix Nobel de physiologie en médecine pour sa description dans la cellule pancréatique exocrine, des étapes biochimiques de la synthèse protéique, la ségrégation, le transport, le stockage et la sécrétion, ainsi que les unités ultrastructurales liées à chaque processus.

Partie

Bibliographique

1. Généralités

Le pancréas est un organe qui se forme dès la 5^{ème} semaine d'embryogénèse (jusqu'à la 8^{ème} semaine), à partir de l'endoderme de la partie inférieure de l'intestin antérieur ; dans l'anneau hépato-pancréatique à partir du bourgeon pancréatique antérieur naît la partie inférieure de la tête du pancréas. Du fait de la notation de l'intestin, le bourgeon ventral tourne et fusionne enfin avec le bourgeon dorsal, à l'origine de la partie supérieure de la tête, du corps et de la queue [4]

1.1. Embryogénèse

Le développement du pancréas passe par quatre étapes essentielles :

- J 26 : apparition du pancréas dorsal : Diverticule endodermique de la face dorsale de l'anse duodénale.
- J 30 : Apparition du pancréas ventral.
- J35 : La croissance inégale des parois duodénales conduit à une apparente rotation : fusion des deux ébauches pancréatiques le pancréas ventral se place en arrière et au-dessous du pancréas dorsal.
- J42 : fusion des canaux pancréatiques, Le conduit du pancréas ventral a un abouchement commun avec le cholédoque dans l'ampoule hépato-pancréatique et constitue la portion céphalique du canal pancréatique principal.

Les deux anomalies les plus fréquentes au cours de l'organogénèse du pancréas sont:

✓ ***Le pancréas annulaire***

Résulte d'un défaut de rotation ou d'un pancréas ventral bilobé.

✓ ***Le pancréas divisum***

Est un défaut de fusion des canaux pancréatique. Le canal pancréatique principal se termine dans la papille mineure. [5]

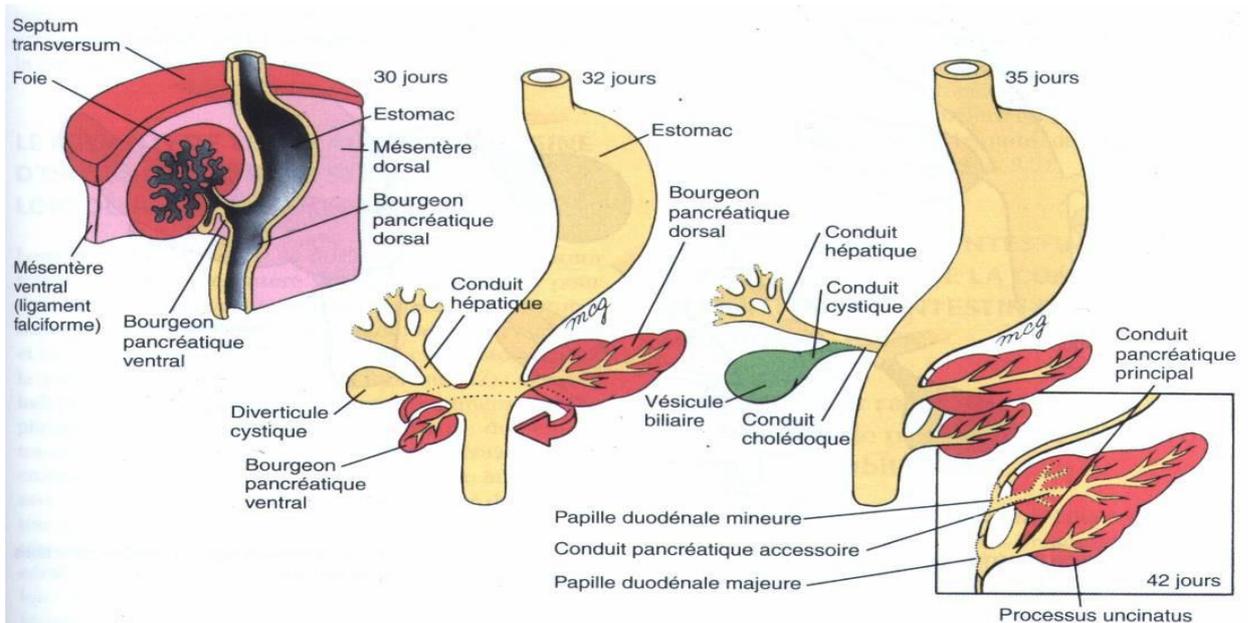


Figure N°01 : développement du pancréas [6]

1.2. Anatomie du pancréas

Le pancréas est une glande rétropéritoniale de 12 à 15 cm de long, et de 2,5cm d'épaisseur, se trouve à la hauteur de la 1ère et de la 2ème vertèbre lombaire, pèse 60 à 80g et a une teinte grisâtre [7].

Il est situé derrière la glande courbure de l'estomac et comprend une tête, un corps et une queue. Il est en général relié au duodénum par deux conduits. La tête est la partie renflée de l'organe, près de la courbe du duodénum. Au dessus de la tête et sur sa gauche se trouve le corps (au milieu), puis la queue qui va en rétrécissant.

Les sécrétions pancréatiques sont produites par les cellules exocrines et sécrétées dans des petits conduits qui finissent par fusionner pour former deux grands conduits : le conduit pancréatique et le conduit pancréatique accessoire. Ceux-ci acheminent les sécrétions jusqu'à l'intestin grêle. Le conduit pancréatique ou canal de Wirsung, est le plus gros de ces deux conduits. Chez la plupart des gens, le conduit pancréatique fusionne avec le conduit cholédoque en provenance du foie et de la vésicule biliaire pour former l'ampoule hépatopancréatique, ou ampoule de Vater, qui débouche dans le duodénum, l'ouverture de l'ampoule est située au sommet d'une élévation de la muqueuse duodénale appelée papille duodénale majeure. Celle-ci se trouve à environ 10cm en dessous du sphincter pylorique de l'estomac, le passage du suc pancréatique et de la bile de l'ampoule hépatopancréatique à l'intestin grêle est régi par une masse de myocytes lisse nommée sphincter de l'ampoule hépatopancréatique, ou sphincter d'Oddi. Le plus petit des deux grands conduits pancréatique, le conduit pancréatique accessoire,

ou canal de santorini, va du pancréas au duodénum, dans lequel il déverse son contenu environ 2,5cm au-dessus de l'ampoule hépatopancréatique. [8]

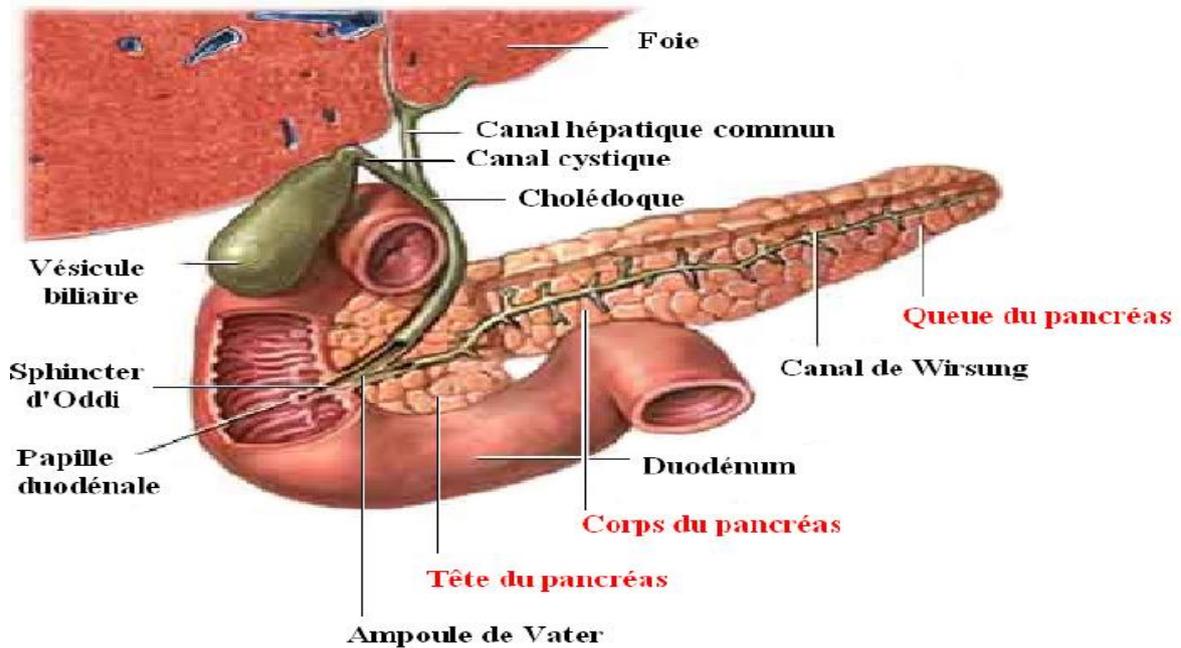


Figure N°02 : Histologie du pancréas [9]

1.3. .Histologie

Le pancréas est formé de petits amas de cellules épithéliales glandulaire. Environ 99% de ces amas, appelés acinus composé de cellules regroupées en « grappes de raisin » [9]. Il se compose de cellules acineuses, de cellules centro-acineuses, de cellules canalaire et de cellules stellaires (fibroblastes), constituent la partie exocrine de l'organe. Les cellules des acini (cellules acineuses) sécrètent un mélange de liquide et d'enzymes digestives, le suc pancréatique.

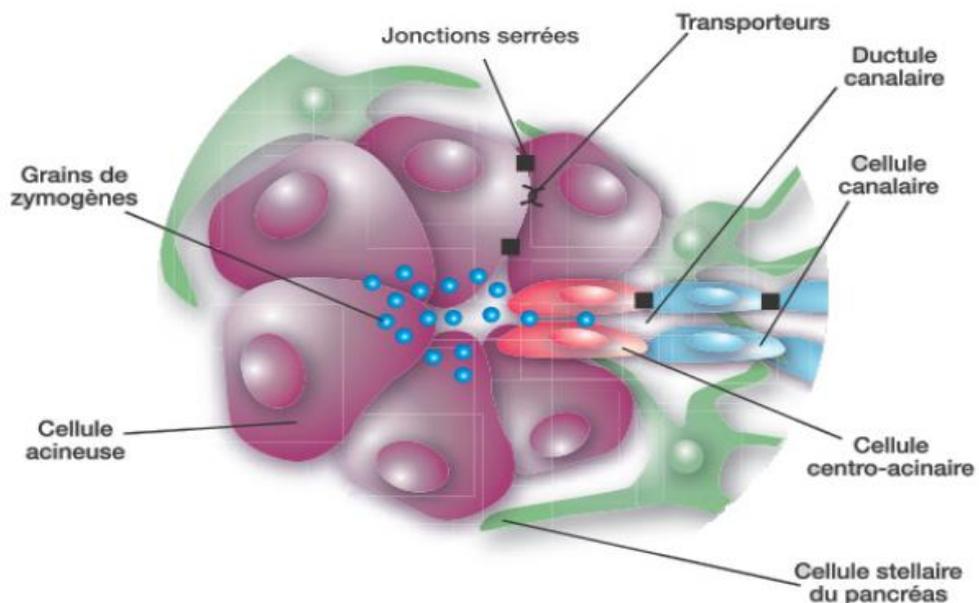


Figure N°03 : composition d'un acinus [9]

Les autres amas de cellules (1%) sont appelés îlots pancréatique, ou îlots de Langerhans, et forment la partie endocrine du pancréas [8]. Les cellules de ces îlots secrètent :

- ✓ le glucagon qui secrète par les cellules α .
- ✓ l'insuline, par les cellules β .
- ✓ La Somatostatine, par les cellules δ .
- ✓ Le Polypeptide pancréatique, par les cellules F ou PP

Le pancréas contient aussi du tissu adipeux dont la proportion augmente avec l'âge

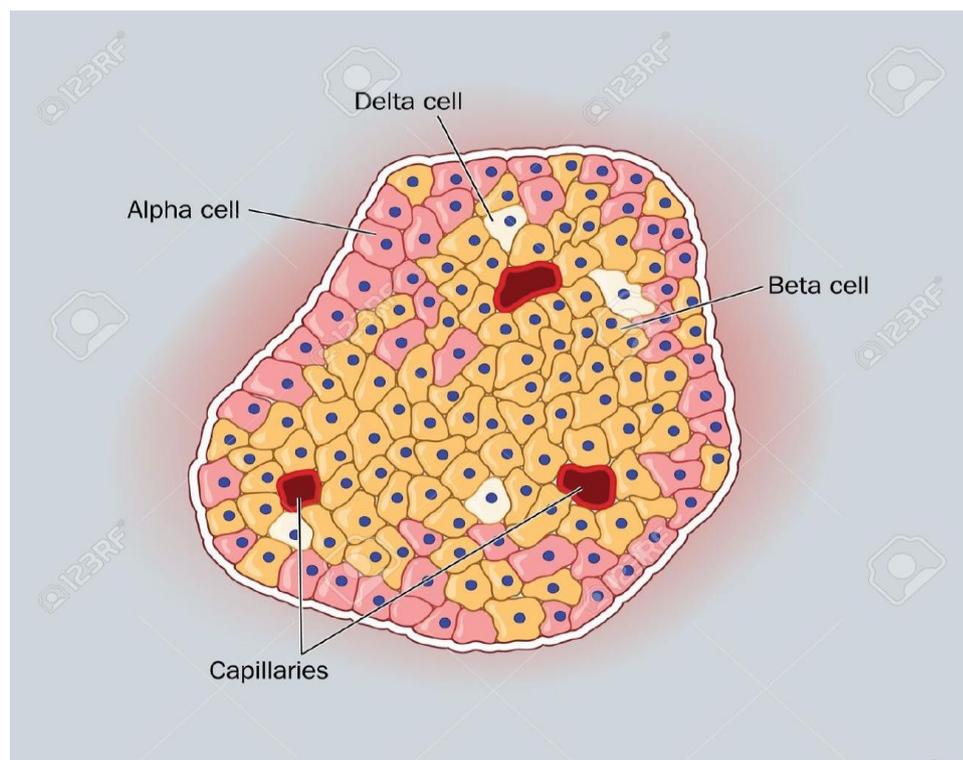


Figure N°04 : îlot de Langerhans [10]

1.4 .physiologie

Le pancréas est une glande mixte, exocrine et endocrine. La fonction du pancréas exocrine est la sécrétion d'enzymes responsables de digestion.

Quant à la fonction endocrine est représentée par la régulation de la glycémie.

4.1. Sécrétion pancréatique exocrine

Le suc pancréatique est un liquide incolore, résultant de deux constituants : les enzymes pancréatiques sécrétés par les cellules acineuses et la solution aqueuse alcaline sécrétée par les cellules de la paroi des canaux pancréatiques. Cette sécrétion alcaline est riche en bicarbonate de sodium (NaHCO_3)

De même que le pepsinogène, les enzymes pancréatiques sont stockés dans des vésicules de sécrétion, après avoir été synthétisés, puis sécrétés par exocytose en cas de besoin. Ces enzymes sont importants car ils sont capables de digérer tous les aliments même en cas de déficit d'autres enzymes digestifs. Les cellules acineuses sécrètent trois catégories d'enzymes, des enzymes protéolytiques qui digèrent les protéines, l'amylase pancréatique qui contribue à la digestion des polysaccharides et la lipase pancréatique l'enzyme crucial de la digestion des lipides [11]

Ces enzymes pancréatiques permettent de dégrader tous les types de nutriments avec quatre grandes familles :

1. Les protéases (trypsine, chymotrypsine, élastase, kallikréine, carboxypeptidase).
2. Les enzymes glycolytiques (amylase, maltase).
3. Les enzymes lipolytiques (triglycérides lipase, carboxyl ester hydrolase, phospholipase A2).
4. Les nucléases (DNase, RNase).

On distingue trois phases de réponse sécrétoire pancréatique, la première étant la phase céphalique qui fait intervenir des récepteurs visuels, olfactifs et gustatifs. La deuxième phase est la phase gastrique où l'on observe une sécrétion modérée d'enzymes pancréatiques en réponse à la distension de l'estomac. Et enfin, la phase duodénale déclenchée lorsque les aliments arrivent dans le duodénum. La sécrétion des enzymes pancréatiques est très importante et stimulée par des hormones duodénales : la sécrétine et la cholécystokinine. Les hormones de la partie endocrine du pancréas joueraient un rôle inhibiteur sur la sécrétion d'enzymes pancréatiques tels que le glucagon, le peptide PP ou encore la somatostatine dont le rôle n'est pas encore bien défini [12]

4.2. Sécrétion pancréatique endocrine

Les cellules endocrines pancréatiques constituent 1 % du volume du pancréas total. L'unité fonctionnelle du pancréas endocrine est l'îlot de Langerhans. Chez l'homme, 1 à 2 millions d'îlots sont retrouvés dans le pancréas. Ces îlots sont localisés au sein du parenchyme exocrine pancréatique et sont composés de 4 types cellulaires [13]

- **Cellules alpha (α)**

Les cellules α représentent 15 à 20 % des cellules d'un îlot et secrètent le glucagon qui est une hormone hyperglycémiant [14]. Elle permet donc de faire remonter la glycémie lorsque celle-ci devient inférieure à la normale. Le tissu cible de cette hormone est le foie en activant la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

- **Cellules Beta (β)**

Les cellules β représentent la majorité des cellules d'un îlot (70%) et sont responsables de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline, hormone hypoglycémiant [15]. Le pancréas secrète environ 2 mg d'insuline par jour en réponse à l'augmentation de la glycémie. L'insuline permet donc la glycogénèse au niveau du foie et l'accélération du transport du glucose sanguin vers les muscles squelettiques. L'insuline possède un effet anabolisant en accélérant la synthèse protéique, elle augmente la lipogenèse et diminue la glycogénolyse. En plus de l'insuline, ces cellules produisent le peptide VGF (a nerve growth factor) et l'oxerine. Le VGF semble impliqué dans la régulation de la balance énergétique. L'oxerine, elle, semble réguler la sécrétion d'insuline de façon autocrine.

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

- **Cellules Delta (δ)**

Les cellules δ produisent la somatostatine. Ces cellules représentent seulement 5 % des cellules d'un îlot de Langerhans. La somatostatine inhibe les sécrétions endocrines et exocrines comme celles du glucagon, de la sécrétine, de la cholécystokinine (CCK), du suc pancréatique, mais également celle de l'hormone de croissance secrétée par l'anté-hypophyse.

- **Cellules PP**

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

2. Pathologies du pancréas

Le cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) tumeur maligne formée à partir d'une transformation par mutations ou instabilité génétique (anomalies cytogénétiques), d'une cellule initialement normale. caractérisée par une prolifération cellulaire (tumeur) anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Toutes ces cellules dérivent d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale est un processus passant par plusieurs étapes. Il y a classiquement une évolution vers une lésion précancéreuse puis vers une tumeur maligne. Ces modifications proviennent des interactions entre le patrimoine génétique propre au sujet et des paramètres extérieurs, tel que l'âge, le mode de vie et aussi l'auto-immunité qui est traduite par la présence des anticorps dans le sang. La réaction auto-immune peut rester silencieuse pendant des années, sans causer de dégâts apparents, voire disparaître spontanément. Parfois au contraire, elle s'aggrave et provoque une maladie auto-immune comme le diabète qui peut provoquer un déclenchement d'un cancer du pancréas qui est une transformation maligne d'un des types de cellules composant le pancréas ; ces cellules peuvent être solides ou kystiques, développées à partir du tissu exocrine ou endocrine. Ces différentes caractéristiques sont associées à un pronostic et une présentation clinique très différents .Il s'agit, dans la très grande majorité des cas, de cancers du pancréas exocrine. Cependant l'étiologie de la pathologie demeure toujours une énigme.

2.1. Symptômes

Le cancer du pancréas est une maladie insidieuse lorsque la tumeur progresse elle provoque les symptômes suivants :

- un ictère accompagné d'un prurit
- douleurs abdominales intenses et lancinantes, pouvant irradier vers le dos (pression exercée par la tumeur sur les organes voisins)
- douleurs thoraciques, ou essoufflement, liés à la formation de caillots sanguin (thrombose veineuse)
- un amaigrissement massif et perte de poids

- selles grasses (stéatorrhée)
- troubles digestifs manifestés par des nausées diarrhées ou vomissements
- des manifestations du diabète
- une lipodystrophie et des signes évoquant une inflammation du pancréas
- une sensation permanente d'estomac plein
- urine foncée

2.2. Les différents types du cancer pancréatique

Les tumeurs malignes du pancréas sont très complexes et leur classification se base sur le type cellulaire à partir duquel se développe la tumeur. Elles se subdivisent donc en tumeurs du pancréas exocrines représentant environ 85% et tumeurs du pancréas endocrine environ 15% des cancers.

✓ Les tumeurs du pancréas endocrine :

La dernière classification de l'OMS parue en 2000. distingue les tumeurs endocrines dites fonctionnelles avec des symptômes liés à la sécrétion hormonale tumorale comme les gastrinomes, les glucagonomes ou encore les insulinoïmes 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 [16].

Types de cancer endocrine	Peptide en Hypersécrétion	Symptômes	Localisation des tumeurs	Potentiel tumorigène
Gastrinome	gastrine	Ulcères , douleurs abdominales, perte de poids, vomissement	Tête du pancréas, duodénum	Très souvent malignes
Glucagonome	glucagon	Eruption cutanée, diabète, dépression , confusion	Corps , queue du pancréas	variable
Insulinome	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 maligne dans le pancréas
Somatostatine	Hypersécrétion de somatostatine	Diabète , douleurs abdominales, diarrhée , ballonnement, perte de poids	Ensemble du pancréas, ampoule de Vater	variable
VIPome	Hypersécrétion de VP	Diarrhée ,perte de poids, hypokaliémie , vomissements, douleurs abdominales	Corps, queue du pancréas	Généralement maligne
Tumeur endocrine non fonctionnelle	Hyposécrétion d'un ou plusieurs peptides pancréatique	Douleurs abdominales, altération de létat général	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et métastatique

Tableau N°01 : cancers du pancréas endocrine

✓ **Les tumeurs du pancréas exocrine :**

La plupart ont un potentiel tumorigène variable à part les cystadénocarcinomes mucineux ou séreux et l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) qui sont très souvent malins et agressifs. Le PDAC est le cancer exocrine le plus fréquent (80%) [17]

Types de cancer exocrine	Symptômes	Localisation des tumeurs	Potentiel tumorigène
Adénocarcinome canalaire	Douleurs abdominales, ictère ,anorexie, dépression, altération de l'état général	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et métastatique
Tumeurs acinaires	Douleurs abdominales, jaunisse, perte de poids, anémie, diarrhées	Ensemble du pancréas,	Variable
Cystadénocarcinome mucineux ou séreux	Douleurs abdominales et dorsales, vomissements, diarrhées	Ensembles du pancréas	Très souvent malignes et métastatique
Tumeurs pseudopapillaires et kystique	Douleurs abdominales et dorsales, perte de poids	Ensemble du pancréas	Variable
Tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse(TIPMP)	Douleurs abdominales, nausées, vomissement, perte de poids, jaunisse	Principalement dans la tête du pancréas	Variable
Carcinome épidermoïde	Douleurs abdominales et dorsale, fatigue, douleurs abdominales, nausées, vomissement	Ensemble du pancréas	Variable
Pancéatoblastome	Douleurs abdominales, nausées, vomissements	Principalement dans la tête du pancréas	Généralement bénignes

Tableau N° 02 : cancers du pancréas exocrine

2.3. .Classifications des cancers du pancréas

Classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) de 2002 [18]

T – Tumeur primitive

T	Description
T0	pas 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.

N – Adénopathies

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

M – Métastases viscérales

M	Description
M0	pas de métastase à distance
M1	présence de métastase(s) à distance

Stades

stade	Description
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

Cette classification est peu utilisée. En pratique, on distingue trois groupes de prise en charge et pronostic distincts.[19]

- **Premièrement** : les tumeurs résécables (stades I et II), pour lesquelles le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale.
- **Deuxièmement** : les tumeurs localement évoluées (stade III), non métastatiques mais non résécables en raison d'un envahissement vasculaire pour lesquelles il n'existe actuellement pas de standard thérapeutique
- **Troisièmement** : les tumeurs métastatiques (stade IV) pour lesquelles le seul traitement est la chimiothérapie.

2.4. Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risques les plus redoutable, cité par la littérature, on trouve en premier lieu :

✓ ***Le tabagisme***

Multiplie par 3 le risque de survenue de ce type de cancer chez les fumeurs

✓ 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 [20]

✓ Le sexe

Le cancer du pancréas est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes [21]

✓ L'alcool

Selon les données des littératures, une consommation excessive et régulière d'alcool augmentait le risque de cancer du pancréas, en favorisant le développement d'une inflammation chronique locale appelée pancréatite [22]

✓ L'alimentation

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 [21]

✓ L'Obésité

La surcharge pondérale est associée à une augmentation de risque du cancer du pancréas. Pour une augmentation de l'IMC (Indice de Masse Corporel) de 5 kg/m², l'augmentation de risque de cancer pancréatique est estimée à environ 14 %

✓ Rayons X et rayonnements g

Des études ont montré une association positive entre l'exposition aux rayons X et rayonnements g et le cancer du pancréas

✓ Le 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 %. [21]

✓ La pancréatite chronique

cette maladie augmente le risque d'adénocarcinome du pancréas

✓ Facteurs génétiques

Les formes familiales sont rares. Elles expliquent environ 5 % des cancers du pancréas. [20]

✓ Antécédents familiaux

Pour les sujets apparentés au premier degré (parents, frères et sœurs, enfants) d'un patient atteint de cancer du pancréas, le risque est faiblement augmenté (multiplie par 2). Dans le cas où il y a plusieurs cas de cancers du pancréas dans une même famille (on parle d'agrégation), le risque pour les apparentés est alors plus important [20]

3. États précancéreux du pancréas

On parle d'états précancéreux du pancréas lorsque des cellules pancréatiques ont subi des changements anormaux. Ces cellules modifiées ne sont pas encore cancéreuses mais elles présentent plus de risques que d'autres de le devenir. [23]

Il existe trois principaux états précancéreux du pancréas [24] :

✓ Les cystadénomes mucineux (CM) ou tumeurs kystiques mucineuses (TKM)

Il s'agit de lésions épaisses de plus de 2 mm et qui se retrouvent surtout dans la queue du pancréas. Étant de type ovarien [25], ils sont exclusivement féminins. L'âge moyen au diagnostic est de 45 ans. Leur découverte est le plus souvent fortuite. [26]

✓ Les tumeurs intrapapillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)

Sont des lésions précancéreuses du pancréas qui se développent au niveau des canaux pancréatiques (principal ou secondaire). Ces lésions de plus de 10 mm sont responsables de dilatations canalaire. Elles peuvent apparaître n'importe où dans le pancréas, mais on les retrouve principalement au niveau de la tête [23]. Les TIPMP sont un peu plus fréquentes chez les hommes dont l'âge moyen au diagnostic est de 65 ans [24]. Elles sont souvent découvertes de façon fortuite à l'occasion d'examen digestifs

✓ Les PanIN (*Pancreatic intraepithelial neoplasia*)

Sont des lésions non invasives des petits canaux pancréatiques. [25] Elles sont caractérisées par des anomalies cellulaires et architecturales [26] et qui permettent de les classer en dysplasie de bas grade ou lésion bénigne (PanIN-1), de moyen grade (PanIN-2) ou haut grade c'est-à-dire d'adénocarcinome invasif (PanIN-3). Les PanIN sont très fréquentes à la périphérie des adénocarcinomes du pancréas et il s'agit des états précancéreux du pancréas les plus fréquents. Ce sont les états précancéreux du pancréas les plus fréquents. [27]

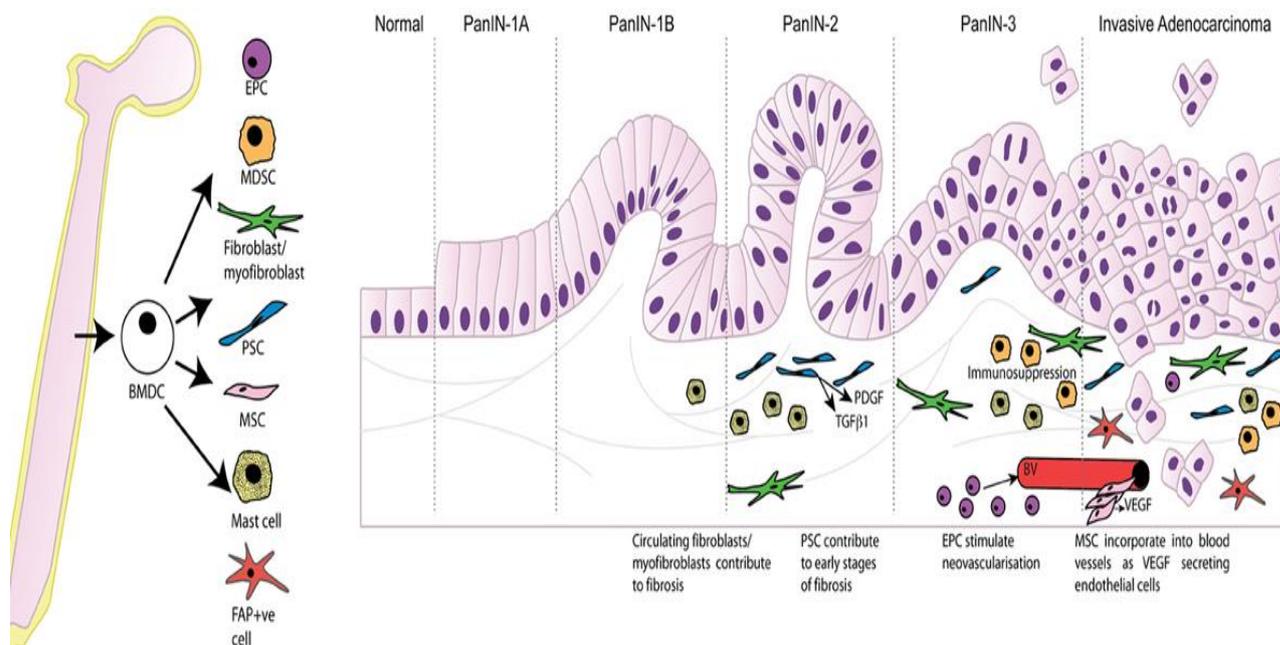


Figure №05 : les lésions précancéreuses PanIN associées au microenvironnement tumoral[28]

4 .Le microenvironnement tumoral du cancer du pancréas

Le microenvironnement tumoral du cancer du pancréas est composé de fibres de collagène et matrice extracellulaire, de fibroblastes, de cellules immunitaires, de nerfs, de macrophages, de cellules inflammatoires, de cellules endothéliales et de néovaisseaux. Il est aussi communément appelé le stroma tumoral pouvant occuper entre 40 et 80 % de la tumeur.

Les principaux gènes surexprimés au niveau tumoral, y compris le stroma, appartiennent largement au domaine de l'invasion cellulaire tumorale comme MMP3, 17, 7, laminine-3, fibronectine-1, S100A4 (Calcium Binding Protein A4) et S100P (calcium-binding protein P), mésothéline et lipocaline-2. [29]

On lui prête plusieurs rôles avec constitution de la fibrose tumorale, d'inflammation, de zones d'hypoxies et d'hypovascularisation tumorales, tous ces phénomènes pouvant constituer un frein à la pénétration des drogues anticancéreuses.

L'un des acteurs importants du microenvironnement tumoral est la cellule étoilée pancréatique (ou PSC, pour *Pancreatic stellate cells*), elle-même issue des fibroblastes associées au cancer (ou CAF, pour *Cancer associated fibroblats*). Les PSC sont caractérisées par l'expression de l'alphaSMA (*Alpha smooth muscle actin*), elles sécrètent des facteurs solubles (cytokines et facteurs de croissance) et des protéines de la matrice extracellulaire [30].

Elles sont régulées positivement par la voie *Sonic Hedgehog* (SHH) et jouent un rôle important dans les relations épithélium canalaire/stroma, et surtout cellules tumorales. Un dialogue s'établit ainsi entre cellules adénocarcinomeuses et PSC dans le sens d'entretenir « prolifération, migration/invasion et production de matrice extracellulaire ».

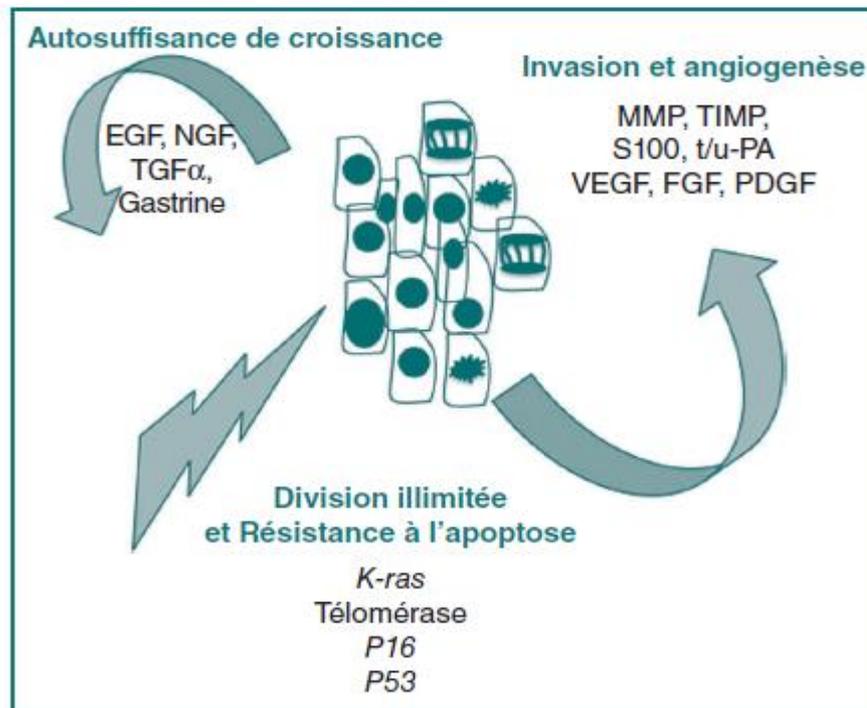


Figure N°06 Principaux facteurs de croissance et pro-invasifs sécrétés par les cellules cancéreuses pancréatiques [31]

5. Biologie moléculaire et, cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est le résultat d'une cascade de perturbations où le rôle des oncogènes est prépondérant.

1. Les marqueurs génétiques

✓ Le K-ras

C'est l'oncogène le plus connu et le mieux étudié, une mutation est retrouvée dans 70 à 100 % des cancers pancréatiques. Ce gène joue un rôle important dans la transmission des signaux de croissance à partir de récepteurs membranaires cellulaires, signaux qui vont affecter la production et la régulation des protéines nucléaires. Cette mutation du K-ras localisée au niveau

du codon 12 de K-ras, au sein de l'exon2. Est un événement précoce dans le cancer du pancréas. Normalement, le signal délivré par le ras est régulé par une enzyme, une GTPase qui en clivant le GTP inactive la protéine. Lors de la mutation, cette enzyme disparaît et, le signal ras n'est plus arrêté.

✓ p53

Le gène p53 est retrouvé muté dans 50 % du cancer du pancréas [32]. Ces mutations apparaissent dans les stades avancés des PanINs. Le gène p53 est activé à l'état physiologique lors d'altérations génétiques. Il permet d'arrêter le cycle cellulaire en phase G1/S et permet ainsi de laisser le temps de réparer le dommage à l'ADN[33]. Si ce dommage est trop important, p53 permet d'orienter la cellule vers l'apoptose. En présence de cette perte de fonction, les dommages à l'ADN ne sont pas réparés ce qui induit l'accumulation d'altérations génétiques et favorise le développement de tumeurs

✓ ErB récepteurs

La famille des ErB récepteurs ont une activité tyrosine kinase. Il s'agit de quatre structures : l'EGFR (Epidermal Growth Factor receptor) ou ErB-1, le ErB-2, le Erb-3 et le ErB 4 .Le ErB-1 et le ErB-2 sont les plus étudiés. Dans le cancer du pancréas, l'ErB-1 est à la base de transformation en TGF α (Growth Factor Alpha), qui est associé avec un phénotype de tumeur plus agressive synonyme d'un pronostic plus mauvais

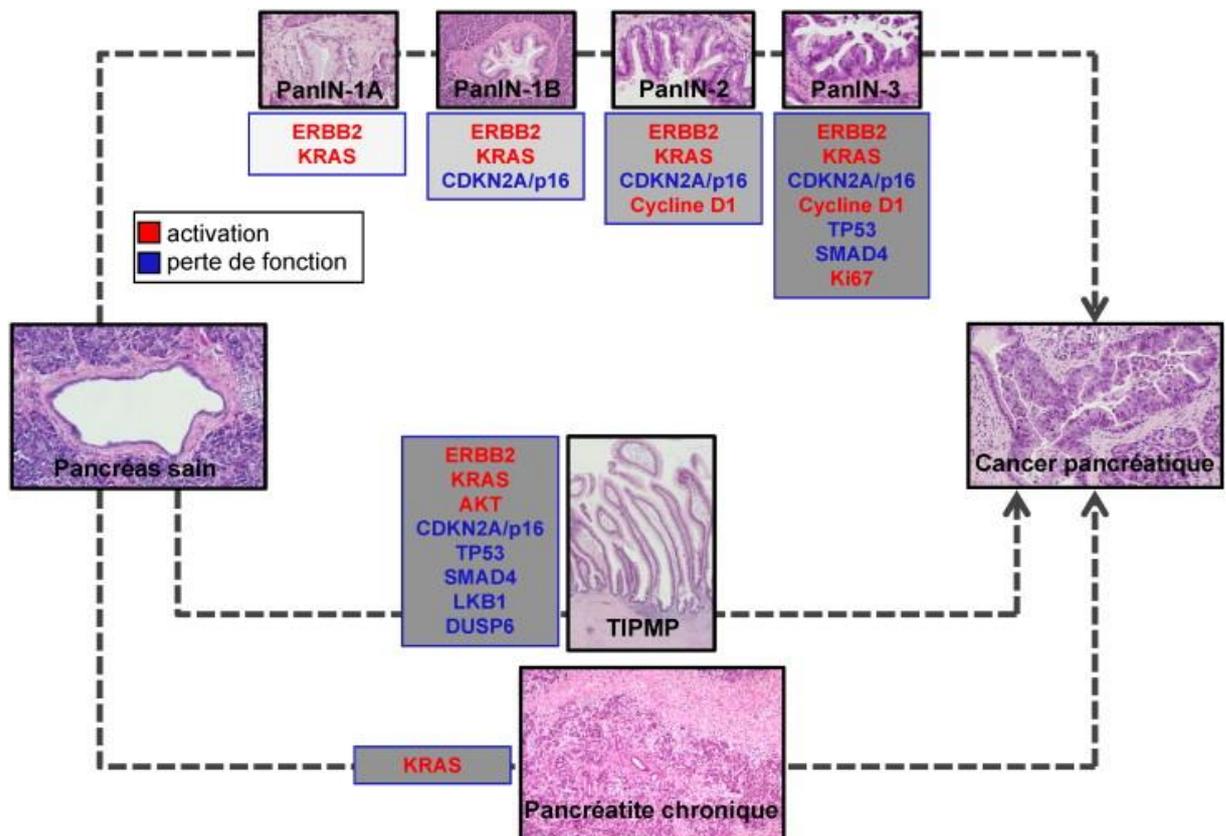


Figure N°07 : Anomalies génétiques associées aux cancers du pancréas

2. Les marqueurs tumoraux

Un marqueur tumoral est une substance (protéine, hormone) présente naturellement dans l'organisme, qui en cas de dosage élevé, peut indiquer la présence d'un cancer. Mais il peut aussi être synthétisé par le corps lorsqu'une tumeur se développe, ou par les cellules cancéreuses elles-mêmes. Les marqueurs tumoraux peuvent être spécifiques à certains cancers, ou communs à différents cancers. Les marqueurs tumoraux sont habituellement détectés dans le sang, dans l'urine, dans les tumeurs ou dans autres tissus du corps.

Un marqueur biologique tumoral devrait idéalement répondre à certains critères qui sont :

- Une sensibilité de 100% traduisant une positivité chez tous les patients atteints
- Une spécificité de 100% traduisant une négativité chez tous les sujets indemnes

Donc idéalement un marqueur biologique tumoral devrait permettre d'affirmer la nature maligne s'il est positif (valeur prédictive positive) et d'éliminer la malignité s'il est négatif (valeur prédictive négative). Ces objectifs ne sont pas encore atteints.

Les principaux marqueurs tumoraux sanguins utilisés en cancérologie pancréatique sont :
carbohydre antigène 19.9(CA19.9) , l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), l'alpha foeto-protéine (α FP), Antigène polypeptide tissulaire(TPA)

✓ *Antigène Carbohydre ou CA19-9*

Le test CA19-9(carbohydre antigen 19-9 ou Gica (gastro-intestinal carbohydre antigen) utilise un anti-corps monoclonal (identifié par Koprowski en 1978)[34] reconnaissant un antigène (appelé lui aussi Ag CA19-9). Cet antigène est une glycoprotéine de haut poids moléculaire appartenant à la famille des mucines. Chez de 5 % à 10 % de la population personnes ayant un groupe sanguin Lewis négatif le taux de CA 19-9 sera toujours nul (. Lévy P. Adénocarcinome du pancréas : le dosage du CA 19-9 a-t-il un intérêt ? Press Med 2008 ; 37 : 88-94.)

Le taux de positivité du CA19-9 a été fixé par (Steinberg et all) à 37 U/ml avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 80%. A un taux de 75 U/ml, la spécificité est de 90%. L'augmentation du seuil de positivité, améliore la spécificité du dosage au dépend de la sensibilité (beaucoup de faux négatifs).il est élevé dans 80% des cas [35]

Le taux de CA19-9 est corrélé avec le volume de la tumeur. La sensibilité du test passe de 60% pour les tumeurs < à 2 cm, à 90 à 95% pour des tumeurs de plus de 5 cm.

Des taux de CA19-9 > 600 U/ml sont corrélés avec le caractère non résécable de la tumeur [35].

✓ **L'alpha foeto-protéine (AFP)**

L'Alpha-foeto-protéine est une glycoprotéine présente dans le sérum du fœtus ; elle disparaît normalement dans les semaines qui suivent la naissance ; une faible partie passe dans le sang maternel en cours de grossesse.

Les valeurs de référence de l'alpha-fœtoprotéine (<10 ng/mL)Le taux sérique de l'antigène, l'alpha-foeto-protéine pancréatique est supérieur à 14U/ml dans 60% des cancers pancréatiques , AFP combiné aux dosages du CA 19-9 il devient pratiquement spécifique du cancer du pancréas avec une sensibilité de 100% .[36]

✓ **Antigène carcino-embryonnaire (ACE)**

L'ACE est une protéine oncofœtale, synthétisée essentiellement chez le fœtus (foie, intestin et pancréas) pendant les deux premiers mois de la gestation. À la naissance, la synthèse d'ACE s'effondre. En dehors de ces trois localisations fœtales, L'ACE est un antigène présent à la surface des cellules épithéliales embryonnaires.

Dans le cancer du pancréas, l'ACE est également augmenté (avec un taux sérique est supérieur à 2,5ng/ml) parallèlement au stade évolutif. Il n'intervient qu'en seconde intention, après le Ca 19-9 [37]

✓ **Antigène polypeptide tissulaire(TPA)**

L'antigène tissulaire polypeptidique ou TPA. Est un marqueur ubiquitaire non spécifique de tissu. Son intérêt principal réside dans sa corrélation au degré de prolifération tumorale. De même, il est élevé dans les proliférations malignes d'origine épithéliale sans spécificité d'organe .De ce fait et contrairement à beaucoup de marqueurs tumoraux, son taux n'est pas lié à la masse de la tumeur, mais à l'activité proliférative de celle-ci. Sa sensibilité est évaluée à 96%, sa spécificité 67% ; lorsque le dosage du TPA est associé de l'ACE et CA19.9, sa sensibilité du cancer du pancréas peut atteindre près de 100% et sa spécificité 97% [38]

6. L'inflammation associée au cancer du pancréas

Les cellules impliquées dans cette réaction inflammatoire ont un comportement pro-tumoral et prennent la place des cellules immunitaires anti tumorales.

La réponse immunitaire vis-à-vis des tumeurs permet de distinguer 3 étapes : l'élimination, l'équilibre, et l'échappement

✓ **L'élimination**

Lorsque la tumeur se développe, elle envahit les tissus environnants. Cela déclenche la sécrétion de cytokines permettant d'attirer des cellules immunitaires non spécifiques (macrophages,

cellules dendritiques, cellules NK...). Ces cellules sont capables de reconnaître les cellules tumorales et de produire de l'interféron γ (IFN) qui entraîne une apoptose des cellules tumorales [39]

✓ L'équilibre

Lors de cette phase, le système immunitaire exerce une pression suffisante sur la tumeur pour limiter sa croissance. Les cellules tumorales présentant les antigènes tumoraux, pour lesquels étaient activés les lymphocytes T, sont détruites mais de nouvelles cellules tumorales possédant de nouveaux antigènes apparaissent [39]

✓ L'échappement

Les cellules tumorales possédant les nouveaux variants antigéniques réussissent à échapper au système immunitaire. Ceci est réalisé soit en échappant à la détection soit en devenant résistant au système immunitaire. [39] Les cellules tumorales peuvent alors proliférer de manière importante ce qui conduit à une croissance tumorale importante et à une tumeur cliniquement détectable [40]

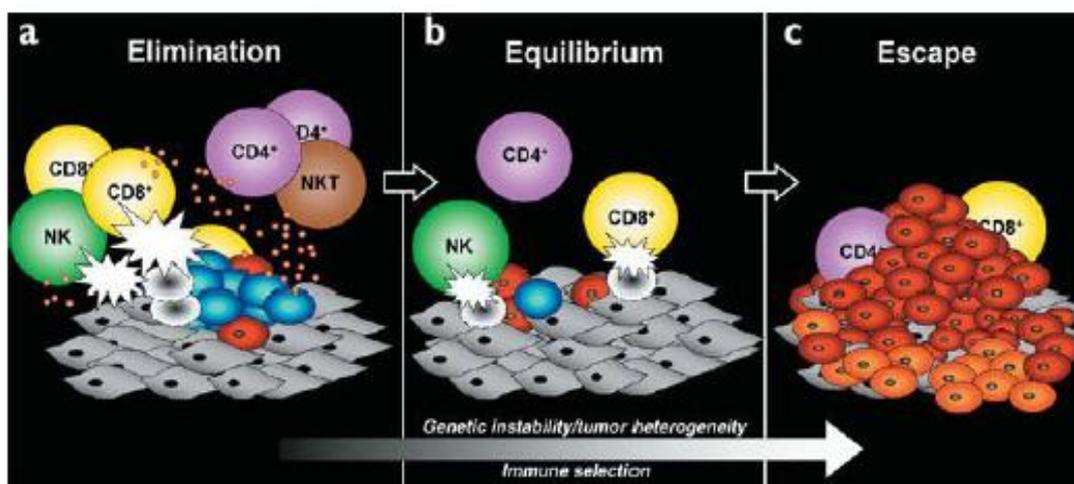


Figure N°08: Etapes de l'inflammation associée au cancer du pancréas [41]

4.1. Les mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire

Des nombreux travaux ont mis en évidence les différentes stratégies permettant à la tumeur d'échapper ou d'interférer avec la réponse immunitaire anti-tumorale en particulier au niveau des métastases. Les mécanismes d'échappement peuvent être classés en plusieurs catégories, selon qu'ils soient **intrinsèques**, comme une diminution de la présentation d'antigène par MHC, surexpression des molécules antiapoptotiques (c-FLIP et BCL-XL), ou **extrinsèques**, comme l'expression des molécules inhibitrices à leur surface comme PD-L1 et FasL qui, respectivement,

inhibe et tue les cellules T effectrices. En plus, les cellules tumorales peuvent sécréter les facteurs immunosuppresseurs (TGF, IL-10, IDO) [42]

4.2. Cellules impliquées dans l'échappement tumoral

Trois types cellulaires ont été décrits comme impliqués dans l'échappement tumoral par leurs fonctions immunosuppressives : les MDSCs (Myeloid-Derived Suppressor Cells), les lymphocytes T régulateurs et les macrophages associés aux tumeurs [43]

✓ **MDSCs (Myeloid-Derived Suppressor Cells).**

Parmi les cellules impliquées dans l'inflammation protumorale associée au cancer du pancréas, on retrouve les MDSCs. Ces cellules s'accumulent au cours du développement tumoral et contribuent au développement de tumeurs en inhibant les fonctions des lymphocytes T. [44]

✓ **Lymphocytes T régulateurs**

Les lymphocytes T régulateurs possèdent également une activité protumorale en inhibant les fonctions des lymphocytes T effecteurs.

Les lymphocytes T régulateurs naturels expriment le facteur de transcription FoxP3, le CD4 et le CD25. En effet ce facteur inhibe la prolifération des lymphocytes T effecteurs via contact cellulaire. Les lymphocytes T régulateurs induits sont quant à eux retrouvés au niveau des sites inflammatoires et expriment CD4 et FoxP3.

✓ **Macrophages associés aux tumeurs**

Les macrophages associés aux tumeurs ou TAM. Ces cellules, comme les cellules cancéreuses, produisent des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 ou le TGF- β . La production d'IL-10 inhibe la production de la cytokine pro inflammatoire IL-12 ce qui prive les lymphocytes T naïfs d'un facteur de différenciation nécessaire à la production de cytokines pro inflammatoires comme l'interféron γ .

4.3. Molécules immunosuppressives sécrétées par la tumeur

Le déclenchement d'une réponse immunitaire efficace peut être également inhibé par des facteurs immunosuppresseurs sécrétés dans le microenvironnement par les cellules cancéreuses elles-mêmes, les effecteurs du système immunitaire mais aussi par les autres composants du stroma tumoral

• **IL-10 (Interleukines-10)**

Comme de nombreuses cellules tumorales, les cellules cancéreuses du pancréas sécrètent de l'IL-10. Cette interleukine est une protéine possédant de nombreux effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. L'IL-10 exerce ces effets en inhibant l'activation et la prolifération des lymphocytes Th1 [45][46]. Ceci supprime donc la production de cytokines par ces lymphocytes

conduisant à une diminution du taux d'IL-2, de TNF et d'interféron γ (IFN). Cet environnement conduit à l'inactivation des macrophages et inhibe donc leur capacité de présentation des antigènes. L'ensemble des propriétés de l'interleukine-10 conduit à une inhibition de la réponse immune et favorise ainsi la croissance tumorale

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

Le TGF- β sécrété par les cellules tumorales possède de nombreuses propriétés immunosuppressives, il inhibe le développement, la prolifération et l'action cytotoxique des lymphocytes T (via une inhibition de la production d'IL-2) ce qui favorise la progression tumorale. Le TGF- β favorise également le développement des lymphocytes T régulateurs [47] Le TGF- β inhibe aussi la prolifération et la fonction des cellules NK. Selon de nombreuses études l'ensemble des actions du TGF- β favorise le développement du processus métastatique [48][49]

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

Le VEGF est connu pour son implication dans le processus d'angiogenèse. Ce mécanisme est nécessaire à l'oxygénation de la tumeur lorsque le volume tumoral est supérieur à 2 mm³. [50] En effet, le VEGF est capable d'inhiber la fonction des cellules dendritiques.

- ***MIF (Macrophage migration inhibitory factor)***

MIF est une cytokine pro-inflammatoire, impliquée dans la croissance tumorale et la formation de métastases. [51]

Patients
et
Méthodes

PATIENS ET METHODES

L'étude que nous avons entreprise est de type transversale, a durée 03 mois, et elle a porté, sur, une population de 22 patients présentent un cancer du pancréas;

Recrutement des sujets :

22 sujets des deux sexes atteints d'un cancer de pancréas âgés entre 16 et 80 ans admis au niveau du centre Hospitalier universitaire de Constantine (CHUC) essentiellement au niveau du service d'oncologie médicale, et d'oncologie radiothérapie.

Des critères d'inclusions et d'exclusions ont été établis pour les patients, dans notre étude.

- ***Critères d'inclusions :***

- nous avons inclus dans notre étude tout patient de l'est algérien, âgé de 16 à 80ans, et présentant un cancer, du pancréas prouvé histologiquement.

- ***Critères d'exclusions :***

- présence d'autres cancers associés; ou présence d'une métastase dont l'origine est ignorée.

2. Prélèvement

Ce recueil a débuté depuis Mars 2016. Les prélèvements ont été effectués au centre anti cancers de Constantine

➤ **Le déroulement du prélèvement :**

Nous avons fait une étude transversale sur 22 sujets atteints du cancer du pancréas.

Le prélèvement sanguin est effectué, systématiquement à chaque hospitalisation d'un patient pour cause d'un cancer du pancréas.

Le prélèvement sanguin préconisé pour le dosage de CA19.9 est recueilli stérilement dans un tube en présence héparine (en quantité de 6 à 10 ml).

Le recueil a été effectué au centre anti cancers de Constantine ; chez des sujets au repos avec :

- Choix du site du prélèvement
- Choix de l'aiguille du prélèvement (aiguille simple en cas d'un prélèvement sur veine normale adaptateur en cas d'un prélèvement sur cathéter)

- Mise en place d'un garrot au moment de la ponction veineuse
- Désinfection soigneuse du site de ponction
- Réalisation de la ponction veineuse
- Identification du tube (nom, prénom du sujet prélevé, type et lieu du prélèvement)

3. 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 Annexe N°1 pour le questionnaire).

- *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.

4. Dosage 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.

On peut faire le dosage du CA 19-9 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)

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. [52]

Le sang ainsi prélevé, est acheminé directement au laboratoire Central de Biochimie, pour l'analyser.

Au niveau du laboratoire, le dosage a été effectué dans l'automate IMMULITE 2000 GI-MA.

- **Principe du dosage**

Consiste en un dosage chimiluminescent en phase solide.

5. Analyse statistique

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

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

$$\bar{X} = \sum (n_i x_i) / n \quad \text{si } n > 30$$

$$\bar{X} = \sum (n_i x_i) / n - 1 \quad \text{si } n \leq 30$$

Pour l'écart type de la moyenne

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

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

Résultats

Notre étude a porté sur 22 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 des cancéreux, atteints d'un cancer du pancréas, à leurs différents stades, et présentant comme pathologie associée un diabète (tout type confondu), 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
- jaunisse
- changements de la digestion
 - difficulté à digérer
 - nausées
 - vomissements
 - perte d'appétit
 - sensation de plénitude après un repas léger
 - ballonnement
 - gaz
- 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

Ainsi, parmi nos patients, y a ceux qui pressentent, les signes et symptômes rares du cancer du pancréas qui sont les suivants :

- caillots sanguins dans les jambes ou les bras (syndrome de Trousseau)
- augmentation du volume du foie et de la vésicule biliaire
- ganglion lymphatique enflé dans la région de la clavicule gauche
- métastases aux ganglions lymphatiques près du nombril

Les cliniciens affirment qu'aux tout premiers stades, il est possible que le cancer du pancréas ne cause aucun signe ni symptôme. 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.

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 [53]

22,72% de nos patients, sont métastasés, après avoir comme origine, un cancer de pancréas. Et aucune information au niveau du dossier, sur le stade de cancer pour le 77,28 % patients qui restent.

2.Âge et Sexe Ratio

Notre échantillon est composé de 22 patients âgé de 16 à 80 ans ; et repartis en 12 Homme, et 10 Femme, représentent respectivement 54,54%, 45,46% et de l'échantillon (voir figure ci-dessous)

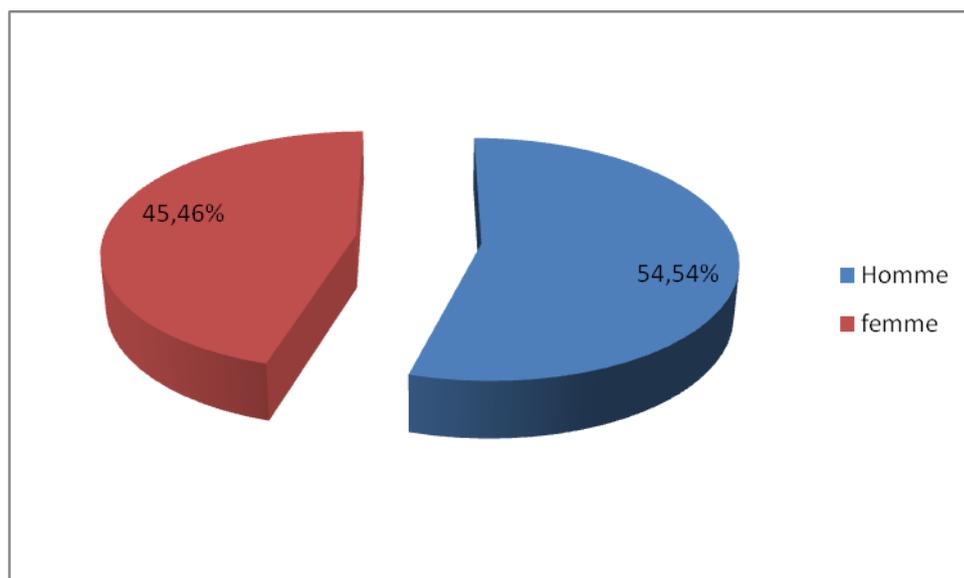


Figure №09 : Répartition des Patients Selon le sexe

Cet échantillonnage est 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 [54]

Dans notre échantillon, le nombre des hommes a été supérieur par une proportion de 1,2% par rapport à celui de femmes, l'explication pourrait 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.
- 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; ce 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 [55]

3. Moyennes d'âge

Tableau N° 03 : Moyenne d'âge

	Hommes	Femmes	Total
Moyenne d'âge	68 ,27 ± 20,04	59,22 ± 43,82	61,14± 20,23

La moyenne d'âge des nos patients est de 61,14± 20,23 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 [56]; avec un pic d'atteinte par un cancer du pancréas enregistré à 70 ans indépendamment de sexe [57]

La moyenne d'âge de femmes cancéreuses est 59,22 ± 43,82 et la moyennes d'âge d'hommes est de 68 ,27 ± 20,04. Ce que 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° 04: Répartition en Tranche d'âge

Classe	N	%
[16-26]	02	9,09 %
[27-37]	1	4,54 %
[38-48]	3	13,64 %
[49-59]	5	22,73 %
[60-70]	3	13,64 %
[71-81]	8	36,36 %
Total	22	100 %

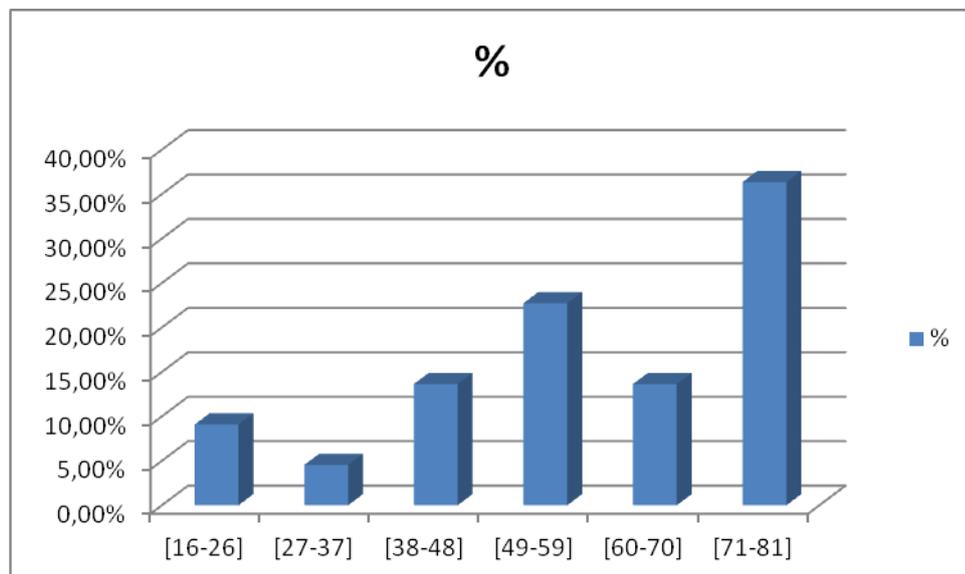


Figure N°10 : Répartition en tranche d'âge des patients

Pour ce qui est de la répartition en tranche d'âge le Tableau 04 et la figure 04 ci-dessus montrent que le pic d'atteinte est enregistré à 70 ans, et c'est ce que concorde avec de nombreuses études

qu'ont démontrés que l'apparition de cette pathologie commence à partir de 50 ans et augmentent après. [58]

5. Moyenne de l'Antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9)

- *Ce que signifient les résultats d'un dosage*

Il peut y avoir une élévation du taux de CA 19-9 en présence d'affections non cancéreuses ou de cancers.

- Affections non cancéreuses
 - maladie du foie, comme la cirrhose ou l'hépatite
 - inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite) ou calculs biliaires
 - inflammation du pancréas (pancréatite)
 - fibrose kystique
 - certains troubles pulmonaires, rénaux ou gastro-intestinaux
- Cancers
 - cancer du pancréas
 - On a tendance à associer un taux élevé de CA 19-9 à des stades plus avancés du cancer du pancréas.
 - Le dosage du CA 19-9 n'est habituellement pas élevé quand le cancer est à un stade très précoce.
 - cancer colorectal
 - cancer de l'estomac
 - cancer du foie
 - cancer des canaux biliaires
 - cancer du poumon
 - cancer du sein
 - cancer de l'utérus
 - cancer de l'ovaire

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.

Pour ce marqueur, la moyenne chez nos patients a été de $421,06 \pm 406,19$ UI/ml. La valeur Normale 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 22,72% de nos patients, dans notre échantillon, sont métastasés, tout en sachant qu'aucune information sur le stade chez les autres patients n'est mentionnée au niveau de leurs dossiers.

6. Consommation du tabac

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 [59]. Et malgré ça, l'Algérie produit 8 000 hectares de tabac. En moyenne 0.02% des terres agricoles. La SNTA (Société Nationale des tabacs et Allumettes), dispose du monopole d'importation. C'est la seule industrie étatique (la SNTA), elle produit 812 millions de cigarettes par an La production de tabac à priser-mâcher est d'environ 3 000 tonnes.

Des cigarettes de marques étrangères ont été mises sur le marché en septembre 1995 suite à la signature de contrats avec R.J. Reynolds, Rothmans of Pall Mall, Philip Morris et British American Tobacco (BAT).

En 2001 implantation de fabriques du tabac étrangères, suite à l'ouverture du marché pour l'industrie du tabac avec comme couverture politique la résorption du chômage des jeunes, avec prolifération du marketing et de la publicité.

Les importations des tabacs consommés, soit environ 21 000 tonnes par an. Elles proviennent des pays en développement: Brésil, Zimbabwe. Tunisie, mais aussi de pays développés: Grèce, Italie.

Et malgré la loi **1995 : interdiction de l'usage de tabac dans les endroits publics** [60], et l'instruction ministérielle du 10 mai 2002 : Interdiction de l'usage du tabac dans les lieux

publics ; on note l'absence totale de politique nationale de lutte anti tabac, les décrets interdisant de fumer dans les lieux publics ayant bien été signés, mais restent sans suivi sur le terrain.

Dans notre échantillon, 22,72 % patients (sexe masculin) consomment le tabac, chez qui les cliniciens ont noté un net amaigrissement.

Ce qui confirme la mortalité liée au tabac par un cancer.

**Conclusion
&
Perspectives**

Conclusion

Nous avons pour la première fois, étudiés le taux plasmatique d'CA19.9, et, le cancer du pancréas, afin de mettre en évidence son implication et/ou son rôle autant qu'un marqueur, dans la survenue d'un cancer du pancréas, dans, l'est Algérien.

Notre étude sur des patients présentant ce type de cancer, a révélé, un taux plasmatique, toujours élevé du CA 19.9, dans notre échantillon, malgré la présence des traitements.

Nos résultats montrent que le cancer continue à poser un problème majeur de santé publique, Aux conséquences socio-économiques très lourdes, c'est un véritable gouffre financier. Avec Tous les moyens mobilisés pour sa prise en charge notamment aux USA et en EUROPE, les résultats sont décevants alors qu'en est-il pour les pays en voie de développement et notamment, pour l'Algérie, où cette affection ne cesse d'augmenter en matière de prévalence et de fréquence. À ce stade de notre travail nous ne pouvons tirer des conclusions en ce qui concerne la relation entre le taux plasmatique du CA19.9, et, le cancer du pancréas ; vu le nombre restreint, de notre, échantillon ; il nous apparaît intéressant d'élargir l'échantillon.

Les chercheurs à travers le monde entier, tentent d'améliorer les techniques de dépistage du cancer du pancréas afin qu'on parvienne à le découvrir tôt, soit avant que des signes et symptômes ne soient observés. Ce serait important d'y parvenir puisque la plupart des personnes atteintes d'un cancer du pancréas reçoivent un diagnostic de maladie avancée.

Un domaine clé de l'activité de recherche consiste à élaborer de meilleures méthodes de diagnostic et de stadification du cancer du pancréas.

Dans notre pays, et à notre niveau on peut étudier des facteurs pronostiques qui pourraient aider à déterminer l'issue du cancer du pancréas. On peut y avoir recours pour prévoir les chances de guérison ou le risque de réapparition du cancer. Les cliniciens peuvent aussi se servir des facteurs pronostiques pour les aider à faire des recommandations thérapeutiques.

Résumé

Dans toutes les études de taille suffisante pour se prêter à ce type d'analyse, Il est, reconnu que plus le taux de CA19-9 est élevé, plus la masse tumorale et spécialement dans le cancer du pancréas, est importante, et favorable à fortiori au développement des métastases.

L'objectif de cette étude a été d'étudier, la relation entre le CA19.9, et le cancer du pancréas dans l'est Algérien. Le CA19.9 est un paramètre, selon différentes études, susceptible, d'être impliquer dans l'apparition d'un cancer du pancréas, ou, jouant le rôle d'un marqueur.

Les résultats de notre étude, montrent que le taux de CA19-9, chez nos patients demeure toujours élevé, malgré la présence de traitement, ce que confirme que, le cancer du pancréas, constitue une pathologie insidieuse, parce que dans la majorité des cas, il ne cause aucun signe ni symptôme. Les symptômes apparaissent lorsque la tumeur se développe dans les tissus et organes avoisinants, c'est-à-dire à un stade avancé de la maladie.

Les résultats de notre étude, ne, nous permis pas, de tirer des conclusions en ce qui concerne l'implication, du taux de CA19.9, dans, la survenue, d'un cancer de pancréas.

Cela ne signifie pas autant que l'implication du taux de CA19.9, ne soit pas corrélée à certains d'autres 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.

Les Travaux doivent se poursuivront ; il nous apparait intéressant d'élargir l'échantillon, en étudiant d'autres facteurs, pour qu'on puisse élucider l'étiologie de ces complexes pathologies.

Mots Clés :

Cancer du Pancréas- CA19.9

Abstract

In the analysis of sufficient sizeable data regarding research on pancreatic cancer, it has been recognised that a proportional correlation exists between the rate of CA19.9 and the size of the tumour mass as well as the spread of metastasis.

The aim of this study is to assess the relationship between CA19.9 and pancreatic cancer in the east of Algeria. According to different studies CA19.9 has been shown to be a relevant parameter in the appearance and development of pancreatic cancer and thus plays the role of a marker.

Our results show that the rate of CA19.9 in our patients remains high despite treatment measures, which indicates the insidious nature of this pathology which in most cases remains asymptomatic until the tumour is established in the tissues and surrounding organs, thus revealing a very advanced stage in the disease.

Our research results do not allow us to draw conclusions regarding the involvement of CA19.9 rate in the advent of pancreatic cancer.

The implication of CA19.9 can nonetheless be correlated with factors such as genetics especially in the active or passive smoking older male population or geographically most strikingly in the north of the globe which suggest a gradient north south, this is to say where psychosocial stress of modern living is paramount.

research efforts have to continue. it seems valuable to expand this sample research to include other factors, in order to elucidate the aetiology of these complex pathologies.

Key words: Pancreatic cancer, CA19-9

ملخص

في كل دراسات العينات الكبيرة التي تناولت العلاقة بين سرطان البنكرياس و CA19-9 تم توضيح انه كلما كان تركيز CA19-9 عالي في البلازما كلما كان حجم الورم اكبر , أي انه هناك تناسب طردي بينهما

الهدف من دراستنا كان دراسة العلاقة ما بين سرطان البنكرياس و نسبة تواجد CA19-9 في الدم على مستوى الشرق الجزائري

نتائجنا أوضحت أن CA19-9 يتواجد دائما بتركيز عالي جدا على مستوى دم المرضى الذين يعانون من سرطان البنكرياس بالرغم من تعاطيهم لكافة أنواع العلاج الخاص بهذا النوع من السرطان

كل هذا يؤكد مدى خطورة سرطان البنكرياس لان ظهوره لا يسبقه أية عوارض فدائما يتم تشخيص المرض في مراحله المتأخرة عندما ينتشر السرطان في الأعضاء المجاورة في الجسم

في هذا المستوى من نتائج دراستنا لا يمكننا الجزم بان التركيز العالي CA19-9 له علاقة مباشرة بظهور سرطان البنكرياس لذا نرى انه من الضروري تكبير العينة بتحقيق الدراسات المتعددة المراكز بالأخذ بعين الاعتبار كل العوامل التي يمكن أن تكون لها علاقة بظهور هذا النوع من السرطان

وكل هذا بهدف إمكانية فهم و إيجاد حل لهذه الأمراض المعقدة

كلمات مفتاحيه :سرطان البنكرياس CA19-9 ,

Annexe 01 :Le questionnaire

Année :

Numéro de dossier

Nom et prénom :

Sexe :

Date de naissance ou l'Age :

Adresse :

Wilaya :

Profession :

Téléphone :

Date de 1ère consultation :

ANTCDs personnels : médicaux :

Chirurgicaux :

ANTCDs familiaux :

Habitude toxique :
.....

Evolution :
.....

Motif de consultation :
.....

.....
.....

Histologie :
.....
...

Diagnostic :
.....

TDM thoracique :
.....

Stade :
.....
.....

TDM cérébrale :

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

IRM :

.....
.....

T : **N :** **M :**

.....

- les types de traitements :

Chirurgie :

.....
.

Chimiothérapie :

.....

Protocole :

.....

Date CT1 :

.....

Date de dernière cure :

.....

Nb de cures :

.....

Date dernière consultation :

.....

REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Le petit Larousse de la médecine.** p674, édition (2008)
- [2] **Registre du cancer de Sétif .Algérie.** Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI, VII, IX.)
- [3] **J.P. MACHIELS.,** QUAND EST-IL UTILE DE DOSER UN MARQUEUR TUMORAL ? . Louvain Médical 2006 ; **125**, 5 : S140-143)
- [4] **BOMMAS., TEUBNER., VOSS.** Cours d'Anatomie.2ème Edition par Boeck .2008 ; 279-281
- [5] **LORSEN, W, J .**Embryologie Humaine.2ème Edition par ; Boeck.2003 ; 239-244
- [6] **LORSEN, W, J .**Embryologie Humaine.2ème Edition par ; Boeck.2003 ; 243
- [7] **BOMMAS., TEUBNER., VOSS.** Cours d'Anatomie.2ème Edition par Boeck .2008 ; 279-281
- [8] **TORTORA., DERRICKSON.** Principes d'Anatomie et de Physiologie.4ème Edition par Boeck.2010 ; 969-1026
- [9]**LAFITTE, M., MOREAV, F.** Adénocarcinome canalaire pancréatique Mécanisme moléculaire et approche génétique, thèse pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Génétique .Bordeaux : Université Bordeaux 2 ; 2012 ;14
- [10] 123RF. Dessin d'un ilots de Langerhans du pancréas.[en ligne].Disponible sur : http://fr.123rf.com/photo_14192066_dessin-d-39-un-ilot-de-langerhans-du-pancreasindiquant- l-39-alpha-beta-delta-et-l-39-hormone-de-cel.htm
- [11] **SHERWOOD.** Physiologie Humaine.2ème Edition par Boeck .200 ; 486-488
- [12] **Morisset, J.** Negative control of human pancreatic secretion: physiological mechanisms and factors. Pancreas .2008, 37, 1-12.
- [13] **BOULLU, S** et al. Physiologie humaine. Edition Pradel. 2009 ; 575-584

- [14] **ANNICOTTE, JEANS-SELOASTIEN., AUWERK, JOHAN** .Etude des fonctions pancréatique du récepteur nucléaire orphelin livrer receptor homologue-1 (LRH-1) et du facteur de transcription E2F ; Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat ; aspects moléculaire et cellulaire de la biologie. Strasbourg : Université strasbourg1 .2004 ; 115p
- [15] **PAPIN, JULIEN ., LANG , JOCHEN** . Base moléculaire des défauts sécrétoires des cellules β pancréatiques lors de la glucotoxicité ; Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat ; science de la vie et de la santé. Bordeaux : Université Bordeaux1 . 2009 ; 192p
- [16] **Sylvia, L Asa**. Department of Pathology and Ontario Cancer Institute, University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, Canada ; Pancreatic endocrine tumors. Mod Pathol, 24 Suppl 2. 2011 ; 66-77.
- [17] **LAFITTE, M**. Adénocarcinome canalaire pancréatique ; Mécanisme moléculaire et approche thérapeutique ; thèse pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Génétique ; Université Bordeaux 2 ; Bordeaux .2012 ;p18
- [18] **American Joint Committee on Cancer**. Exocrine pancreas. AJCC Cancer Staging Manual. 6th edition Ed. New York: Springer 2002:157-64.
- [19] **Hugueta,F** et al .Cancer du pancréas ; cancer/radiothérapie ; 14 Suppl. 1 .2010 ; 94–102
- [20] **Fondation A.R.CA.D**. Le cancer du pancréas en questions : 2014 ; 19-21p
- [21] **Société canadienne du cancer** ; facteur de risque du cancer du pancréas. 2014
- [22] **Pr BUSCAILL, L**.PHYSIO-PATHOLOGIE PANCREATIQUE POUR LES NULS
Service de Gastro-entérologie et Nutrition CHU Rangueil - TOULOUSE
- [23] **Thompson , LD** et al. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Pathol .1999; 23:1-16.
- [24] **Fukushima, N., Mukai, K**. Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. Adv Anat Pathol.1999;6:65-77.

[25] **Solcia , E., Kleppel ,G., Sobin.,JH.** Histological typing of tumors. World Health Organisation classification of tumors Second Edition. 2000.

[26] **Fernandez-del** et al. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. Arch Surg .2003; 138:427-3

[27] **Bedossa ,P.** Neoplastic intraepithelial lesions of pancreatic ducts: new entities. Ann Pathol. 2002 ; 22:357-66.

[28] **CHRISTOPHER,J.** Contribution of bone marrow derived cells to the pancreatic tumor microenvironment ; Frontiers in physiology ;March2013 ;4 ; 3

[29] **Bournet ,B** et al. Gene expression signature of advanced pancreatic ductal adenocarcinoma using low density array on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration samples. Pancreatology .2012 ; 12 :27-34.

[30] **Bournet ,B** et al. Role of endoscopic ultrasound in the molecular diagnosis of pancreatic cancer. World J Gastroenterol .2014 ; 20: 10758-68

[31] **BUSCAIL, L** et al. Nouveautés dans la biologie du cancer du pancréas ; Centre de recherche en cancérologie de Toulouse, 2, avenue Hubert-Curien, Oncopole de Toulouse .2015 ; 2 ; p57

[32] **DELPY, Y** et al. Genetic and epigenetic alterations in pancreatic carcinogenesis. Curr Genomics. 2011;12:15–24.

[33] **DAHMANI, O., BELCAID, A., EL AZZOUZI, O.** Régulation de la prolifération Cellulaire. 2013

[34] **Koprowski ,H** et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somatic Cell Genet .1979; 5: 957-71.

- [35] **Steinberg, W.** The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* .1990; 85: 350-5.
- [36] **SHAHANGIAN, S.** Pancreatic oncofetal antigen and carbohydrate antigen 19-9 in sera of patients with cancer of pancreas. *Clin. Chem* . ; 35.1989, 405-408
- [37] **PASANEN P,A,**et al. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the tumour markers CEA, CA 50 and CA 242 in pancreatic cancer ; results from a prospective study. *Br. J. Cancer* .1993 ; 67 : 852-855.
- [38] **Buscal, L ., Escourrou, J.** Interet des marqueurs génétiques pour le diagnostic du cancer pancréatique. *La lettre de l'hépathe-gastroentérologue* .2001; 2: 62-65.
- [39] **EL HAGE ,F,** et al. Réponse immune et cancer. *Bulletin du Cancer*, 2008 ;95 , 57-67.
- [40] **MARTIN, A., JEANNIN, J.** Immunothérapie par l'OM-174 seul ou en combinaison avec l'oxaliplatine dans un modèle de cancer colique chez le rat. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat : Sciences de la vie. Dijon : Ecole pratique des hautes études : 2011 ; p52
- [41] **DUNN, G.** et al. Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape. *Nature Immunology* . 2002 ; 11 ; 991-998.
- [42] **Vesely, MD** et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011 ; 29: 235-71
- [43] **CLARK, C** et al. Dynamics of the Immune Reaction to Pancreatic Cancer from Inception to Invasion. *Cancer Research*. 2007 ; 19 ,9518-9527.
- [44] **CALMELS, B.** Immunologie et cancer: mécanismes d'échappement tumoraux. *Oncologie* .2004 ;6, 525-533.
- [45] **MOCELLIN ,S., MARINCOLA, F., YOUNG , H.** Interleukin-10 and the Immune Response Against Cancer: a Counterpoint. *Journal of Leukocyte Biology*.2005; 5, 1043-1051.

[46] **ASADULLAH K., STERRY W., VOLK H.** Interleukin-10 Therapy—Review of a New Approach. *Pharmacological Reviews*. 2003, 2, 241-269.

[47] **YANG, L., PANG, Y., MOSES, H.** TGF- β and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends in Immunology*, 2010, 6, 220-227.

[48] **Padua,D., Massagué.J.** Roles of TGFbeta in metastasis. 2009 Jan;19(1):89-102

[49] **Jakowlew, SB.** Transforming growth factor-beta in cancer and metastasis. 2006 Sep;25(3):435-57

[50] **JOHNSON B, C** al. Ascular endothelial growth factor and immunosuppression in cancer: current knowledge and potential for new therapy. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2007, 4, 449-460

[51] **SIMPSON, K ., TEMPLETON, D., CROSS ,J.** Macrophage Migration Inhibitory Factor Promotes Tumor Growth and Metastasis by Inducing Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *The Journal of Immunology*, 2012, 12, 5533-5540.

[52]**J.P. MACHIELS.,** QUAND EST-IL UTILE DE DOSER UN MARQUEUR TUMORAL ?. *Louvain Médical* 2006 ; **125**, 5 : S140-143)

[53]*Journal of Gastrointestinal Cancer. Encyclopedie canadienne de Cancer 2012.*

[54]Fournet J. **Cancer du Pancréas, 2003**

[55]*Journal of Gastrointestinal Cancer. Encyclopedie canadienne de Cancer 2012*

[56] Cancer pancréatique, 2012 MediResource

[57] Lebeau. JP, Dictionnaire médical, 2010

[58] Société canadienne du cancer 2012

[59] Registre du cancer de Setif. Algerie. **Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI, VII, IX.**

[60] Tobacco control countries profiles. Août 2000

Étude de la relation: Cancer du Pancréas, Taux plasmatique de l'Antigène Carbohydrate 19-9 (CA 19-9) dans l'Est-Algérien

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie et Oncologie.

Dans toutes les études de taille suffisante pour se prêter à ce type d'analyse, Il est, reconnu que plus le taux de CA19-9 est élevé, plus la masse tumorale et spécialement dans le cancer du pancréas, est importante, et favorable à fortiori au développement des métastases.

L'objectif de cette étude a été d'étudier, la relation entre le CA19.9, et le cancer du pancréas dans l'est Algérien. Le CA19.9 est un paramètre, selon différentes études, susceptible, d'être impliquer dans l'apparition d'un cancer du pancréas, ou, jouant le rôle d'un marqueur.

Les résultats de notre étude, montrent que le taux de CA19-9, chez nos patients demeure toujours élevé, malgré la présence de traitement, ce que confirme que, le cancer du pancréas, constitue une pathologie insidieuse, parce que dans la majorité des cas, il ne cause aucun signe ni symptôme. Les symptômes apparaissent lorsque la tumeur se développe dans les tissus et organes avoisinants, c'est-à-dire à un stade avancé de la maladie.

Les résultats de notre étude, ne, nous permis pas, de tirer des conclusions en ce qui concerne l'implication, du taux de CA19.9, dans, la survenue, d'un cancer de pancréas.

Cela ne signifie pas autant que l'implication du taux de CA19.9, ne soit pas corrélée à certains d'autres 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.

Les Travaux doivent se poursuivront ; il nous apparait intéressant d'élargir l'échantillon, en étudiant d'autres facteurs, pour qu'on puisse élucider l'étiologie de ces complexes pathologies.

Mots clés : Cancer du Pancréas- CA19.9

Laboratoire de recherche : Laboratoire Central de Biochimie-CHUC

Jury d'évaluation :

Président du jury : *Mlle ELOUAR IBTISSEM* (MCB - UFM Constantine).

Rapporteur : *M^{elle} BENLATRECHE MOUFIDA* (MAA - UFM Constantine),

Examineur : *Mme AGGOUNE CHERIFA* (MCB - UFM Constantine).

Date de soutenance : 05/06/2016