

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



Université des frères Mentouri Constantine 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biologie animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

**Mémoire de master présentéen vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences biologiques**

**Spécialité : Génétique**

N° d'ordre :

N° de série :

**Thème :**

---

**Etude statistique du cancer de pancréas dans la région de Constantine**

---

Présenté et soutenu par : MEGHARBI Maroua Yousra

Le : 22/9 /2021

SAKKI Roufeida

**Jury d'évaluation :**

**Président: SATTA Dalila**

(Prof. Université des frères Mentouri Constantine 1)

**Encadrant : REZGOUN-CHELLAT Djaila**

(Prof. Université des frères Mentouri Constantine 1)

**Examineur : REZGOUNE Med Larbi**

(MCA. Université des frères Mentouri Constantine 1)

Année universitaire

2020-202

*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 nous a accordé la puissance et la volonté de terminer ce travail*

## **Remerciements**

*Toute notre gratitude va au professeur **CHELLAT Djaila** qui a accepté « in extrémis » de nous encadrer. Un grand Merci pour sa patience et ses remarques pertinentes qui nous ont permis de mener à bien ce travail*

*Nos sincères remerciements à notre professeur **SATTA Dalila** présidente de jury pour sa patience, sa confiance, ses encouragements et ses conseils.*

*A monsieur **REZGOUNE Med Larbi** nous tenions à vous écrire « Merci » sincère pour votre soutien, votre enseignement et vos conseils tout au long de cette année qui vient de s'écouler.*

*Nous voulions que vous sachiez que vos étudiantes garderons toute leur vie un très bon souvenir de ces années d'étude.*

*Nos remerciements vont à madame **SEDRATI Khadidja**, responsable du parcours master génétique pour son comportement juste et son soutien moral*

*Tout notre respect et nos remerciements vont vers tous nos enseignants qui nous ont donné les bases du savoir durant les cinq années*

*Nous adressons un grand merci à monsieur **MENOURA Raouf** médecin-chirurgien qui nous a reçu dans le service hépato biliaire du CHU de Constantine et nous a aidées pour la réalisation de ce travail*

## **Dédicaces**

**Je dédie cette thèse**

### **A ma très chère mère Mme NADJIA**

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Tu m'as donné la vie et l'envie de vivre, les plus précieux de tous les cadeaux. Sans toi, chère maman, je ne suis qu'un corps sans âme. Tu incarnes la bonté, le bonheur et la tendresse. Tu as toujours su donner et donner sans compter. Dans tes bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là sans toi ma chère maman. Merci Pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce long parcours, je ne peux qu'exprimer ma gratitude absolue. Ces quelques mots ne sauront te prouver maman combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur*

### **A mon très cher père Mr MOHAMED :**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour me servir d'exemple dans ma vie et dans l'exercice de ma profession. Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...*

### **A mon très chère frère ZAKARIA**

*A tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes, nos bêtises. Tout est gravé dans le plus profond de ma mémoire, témoin de notre amour et complicité .... Je vous dédie ce travail et Je vous remercie de m'avoir soutenu. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite aussi bien sur le plan professionnel que personnel. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserve du mal, vous comble de santé et de bonheur Je vous aime mon frère.*

### **A ma très chère sœur SOUNDOUS**

*Merci pour la joie que tu me procures ma chère sœur. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puisse nous rester unies et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserve du mal, vous comble de santé et de bonheur. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite dans vos études et j'espère te voir dans les rangs supérieurs, si Dieu le veut. Je vous aime ma petite sœur*

***A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur. A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon profond respect. Je prie dieu de vous protéger et de vous procurer santé et bonheur.***

**« Sakki Roufeida »**

## ***Dédicaces***

***Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...***

***Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,  
le respect, la reconnaissance...***

***Aussi, c'est tout simplement que***

***Je dédie ce travail à ...***

***A mes chers parents***

*A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour pouvoir m'éduquer, votre souci majeur a toujours été la réussite de vos enfants. Vous nous avez appris la patience et la tolérance. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études. Que dieu vous accorde longue vie afin que vous puissiez goûter au fruit de votre labeur.*

***A mes très chers frères et ma sœur***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que je vous porte. Je vous souhaite le bonheur et la réussite.*

***A tous ceux qui me sont chers et que je n'ai pas pu citer***

*Pour tous les moments qu'on a passés ensemble qui me seront inoubliables, je vous dédie ce travail en témoignage de mon admiration et de mon respect.*

***A tous mes enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie***

**«MEGHARBI Maroua Yousra»**

# Table des matières

	Page
<b>Remerciements et dédicaces</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	
<b>Liste des tableaux</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Partie bibliographique</b>	
<b>1. Anatomie et physiologie du pancréas.....</b>	
<b>1.1. Anatomie.....</b>	<b>3</b>
1.2 Histologie et fonctions.....	4
1.2.1 Pancréas exocrine.....	4
1.2.2 Pancréas endocrine.....	6
<b>2. Cancer du pancréas.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Symptômes cardinaux.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2. Épidémiologie.....</b>	<b>8</b>
2.2.1 Dans le monde.....	8
2.2.2 En Algérie.....	8
<b>2.3. Facteurs de risque.....</b>	<b>8</b>
2.3.1 L'âge.....	8
2.3.2 Le sexe.....	8
2.3.3 Les facteurs environnementaux.....	9
2.3.4 Facteurs professionnels.....	9
2.3.5 Facteurs pathologiques.....	9
2.3.6 Facteurs génétiques.....	9
<b>2.4. Types de cancer de pancréas.....</b>	<b>10</b>
2.4.1. Tumeurs exocrines du pancréas.....	10
2.4.2. Tumeurs endocrines du pancréas.....	11
<b>2.5. Classification TNM et stades.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Pathologies du pancréas.....</b>	
<b>3.1. Maladies du pancréas exocrine.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2. Maladies du pancréas endocrine.....</b>	<b>14</b>
<b>3.3. Etats précancéreux du pancréas.....</b>	<b>14</b>
<b>4. Génétique et cancer du pancréas.....</b>	
<b>4.1. Anomalies génétiques très fréquentes.....</b>	<b>15</b>
<b>4.2. Anomalies Génétiques peu fréquentes.....</b>	<b>16</b>
<b>4.3. Autres altérations.....</b>	<b>17</b>
4.3.1. Raccourcissement des télomères.....	17

4.3.2. Modifications épigénétiques.....	17
<b>5. Diagnostic et traitement</b> .....	<b>18</b>
5.1. Diagnostic.....	18
5.1.1. Examen clinique.....	18
5.2. Traitements.....	19
5.2.1. Intervention chirurgicale.....	19
5.2.2. Traitement adjuvant.....	20
5.2.3. Radiothérapie.....	20
5.2.4. Chimiothérapie.....	20

### **Partie pratique**

<b>Patients et méthodes</b> .....	
1. Recrutement des sujets.....	21
1.1. Critères d'inclusion.....	21
1.2. Critères d'exclusion.....	21
2. Questionnaire.....	21
3. Etude statistique.....	21
<b>Résultats et discussion</b> .....	<b>21</b>
1. Répartition de la population selon la tranche d'âge.....	22
2. Répartition de la population selon le sexe.....	23
3. Répartition des patients selon les facteurs de risque.....	23
4. Répartition des patients selon la localisation de la tumeur.....	25
5. Répartition de la population selon le type histologique de la tumeur.....	26
6. Répartition de la population selon les signes cliniques.....	27
7. Répartition de la population selon le traitement.....	27
8. Répartition de la population selon la mortalité.....	28
9. Répartition de la population selon les stades.....	29
10. Répartition de la population selon le diagnostic.....	29
<b>Conclusion et prospectives</b> .....	<b>31</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>32</b>

**Annexes**

**Résumés**

## Liste des abréviations

<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>
<b>DNase</b>	Désoxyribonucléase
<b>RNase</b>	Ribonucléase
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ACE</b>	Antigène carcino-embryonnaire
<b>BRCA2</b>	Breast Cancer 2
<b>CHUC</b>	Centre Hospitalier Universitaire de Constantine
<b>CpG</b>	Cytosine-phosphate-Guanine
<b>HNPCC</b>	Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
<b>FAMM-PC</b>	Familial atypical multiple mole mélanoma-pancréaticcarcinoma
<b>CDKN2A</b>	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
<b>p16</b>	Protéine p16
<b>p53</b>	Protéine p53
<b>INK4A</b>	INHibitors of CDK4
<b>CA19-9</b>	antigène-carbohydrate 19.9
<b>PDAC</b>	PancreaticDuctalAdenocarcinoma
<b>NEM</b>	Neuro Endocrinopathie Multiples
<b>TNM</b>	Tumornodemétastasis
<b>PanIN</b>	Néoplasie intraépithéliale pancréatique
<b>TIPMP</b>	Tumeurs intracapillaires et muqueuses du pancréas
<b>CAM</b>	Les cystadénomesmucineux
<b>Vp</b>	veine porte
<b>vspl</b>	veine splénique
<b>panc</b>	pancréas
<b>rein g</b>	rein gauche.
<b>IRM</b>	L'imagerie par résonance magnétique
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>Le K-ras</b>	Kirsten Rat Sarcoma
<b>KDa</b>	Kilodalton
<b>GTP</b>	Guanosine Triphosphate
<b>Gly12</b>	Glycine 12
<b>Gly13</b>	Glycine13
<b>G1/S</b>	Blocage de la transition
<b>DPC 4</b>	Deleted in Pancreatic Cancer locus 4
<b>SMAD4</b>	Mothers against decapentaplegic homolog 4
<b>DCC</b>	Deleted in Colon Cancer
<b>TGFβ</b>	Tumor Growth Factorbeta

<b>TGF <math>\alpha</math></b>	Tumor Growth Factor alpha
<b>AKT2</b>	RAC-beta serine/threonine-protein kinase
<b>EGF</b>	Epidermal Growth Factor
<b>PDGF</b>	Platelet-Derived Growth Factor
<b>FGF</b>	Fibroblast Growth Factor
<b>Dnmt</b>	DNA méthyltransférases
<b>HER-2/neu</b>	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
<b>Erb2</b>	Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2,
<b>IGFR I</b>	Insulin-like Growth Factor I
<b>S100-A4</b>	S100 Calcium Binding Protein A4
<b>Gy</b>	Gray
<b>5-FU</b>	le 5-fluorouracile
<b>DD</b>	la double derivation
<b>DPC</b>	Duodéno pancréatectomie
<b>TEP</b>	Tomographie par Emission de Positons
<b>SPINK1</b>	Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 1
<b>CTRC</b>	chymotrypsin C
<b>CFTR</b>	cystic fibrosis transmembrane
<b>CASR</b>	calcium sensing receptor

## Liste des figures

<b>Figure</b>		<b>Page</b>
<b>1</b>	Anatomie et situation du pancréas chez l'homme (TM20)	<b>3</b>
<b>2</b>	Composition d'un acinus	<b>5</b>
<b>3</b>	Incidence du cancer du pancréas et le taux de mortalité dans le monde	<b>22</b>
<b>4</b>	Répartition de la population selon la tranche d'âge	<b>23</b>
<b>5</b>	Répartition de la population selon le sexe	<b>23</b>
<b>6</b>	Répartition de la population selon les facteurs de risque	<b>25</b>
<b>7</b>	Répartition des patients selon la localisation de la tumeur	<b>26</b>
<b>8</b>	Répartition selon le type histologique de la tumeur	<b>27</b>
<b>9</b>	Répartition des patients selon les signes cliniques	<b>27</b>
<b>10</b>	Répartition des patients selon le traitement	<b>28</b>
<b>11</b>	Répartition des patients selon la mortalité	<b>29</b>
<b>12</b>	Répartition des patients selon les stades	
<b>13</b>	Répartition des patients selon le diagnostic	<b>29</b>

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau</b>		<b>Page</b>
<b>1</b>	Les différents types du cancer pancréatique exocrine	<b>11</b>
<b>2</b>	Les différents types du cancer pancréatique endocrine	<b>12</b>
<b>3</b>	Classification TNM	<b>13</b>



Le pancréas est une glande située derrière l'estomac, il contient deux types de cellules qui exercent deux fonctions différentes : les cellules exocrines et les cellules endocrines.

Le cancer du pancréas est une prolifération maligne au dépend des cellules du pancréas, il comprend à la fois des tumeurs endocrines et des tumeurs exocrines, en fonction du type cellulaire touché par la pathologie. Il se développe à partir d'une cellule normale dans un premier temps qui se transforme et se multiplie de manière chaotique, jusqu'à former une tumeur maligne. Le cancer du pancréas exocrine, ou adénocarcinome canalaire pancréatique, représente 90% des tumeurs malignes du pancréas. Les 10% restants sont constitués par plusieurs types histologiques plus rares, comme les cystadénocarcinomes et les tumeurs neuroendocrines (Siegel *et al.*, 2016).

Le cancer du pancréas est rare avant 45 ans. Son incidence augmente avec l'âge et la fréquence maximale se situe entre 75 et 80 ans.

L'adénocarcinome du pancréas (AP ou ADKP) reste le cancer digestif dont le pronostic est le plus défavorable, avec un taux de survie globale (SG) à 5 ans, tous stades confondus, de 7% à 8% (INVS) (Cowppli-Bony *et al.*, 2016). Son incidence en France a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes entre 1982 et 2012 (Bouvier *et al.*, 2017). Il est rarement détecté avant d'atteindre le stade de métastase car elle a la particularité de provoquer peu de symptômes.

La survenue d'un adénocarcinome (ADKP) dépend de la conjonction d'un terrain génétique particulier et de facteurs environnementaux. Il est souvent sporadique, mais les analyses des cohortes familiales indiquent qu'environ 10% des cas de cancer du pancréas sont héréditaires, liés à une mutation délétère, héritée. Ainsi, la susceptibilité génétique joue un rôle important dans le risque de cancer du pancréas par des mutations dans des gènes connus pour provoquer un cancer héréditaire ou pancréatite héréditaire, par ailleurs des variantes génétiques ont été identifiées par association à l'échelle du génome (études GWAS) (Amundadottir *et al.*, 2009). La mutation de l'oncogène *KRAS* est retrouvée dans 95% des cas, et du suppresseur de tumeur *TP53* dans 50 à 75%.

Ce cancer est associé à un certain nombre de syndromes et maladies génétiques dont le syndrome de Peutz-Jeghers, le cancer du sein avec mutation du gène *BRCA2*, le mélanome familial avec mutation du gène *INK4A*.

Il a été montré que les mutations de cinq gènes peuvent interagir avec le fonctionnement des cellules acinaires ou des cellules ductulaires ce sont les gènes *PRSS1*,

---

*CFTR*<sub>sev</sub>/*CFTR*<sub>sev</sub>, *CFTR*<sub>sev</sub>/*CFTR*<sub>mod</sub>, *SPINK1*/*SPINK1*, *CFTR*<sub>x</sub>/*SPINK1*, *CTRC*/*SPINK1*, *CASR*<sup>+</sup>/*alcohol*, *CASR*<sup>-</sup>/*SPINK1*, *CASR*<sup>-</sup>/*CFTR*<sub>x</sub> (Goldstein *et al.*, Jones *et al.*, 2009)

### **Objectifs**

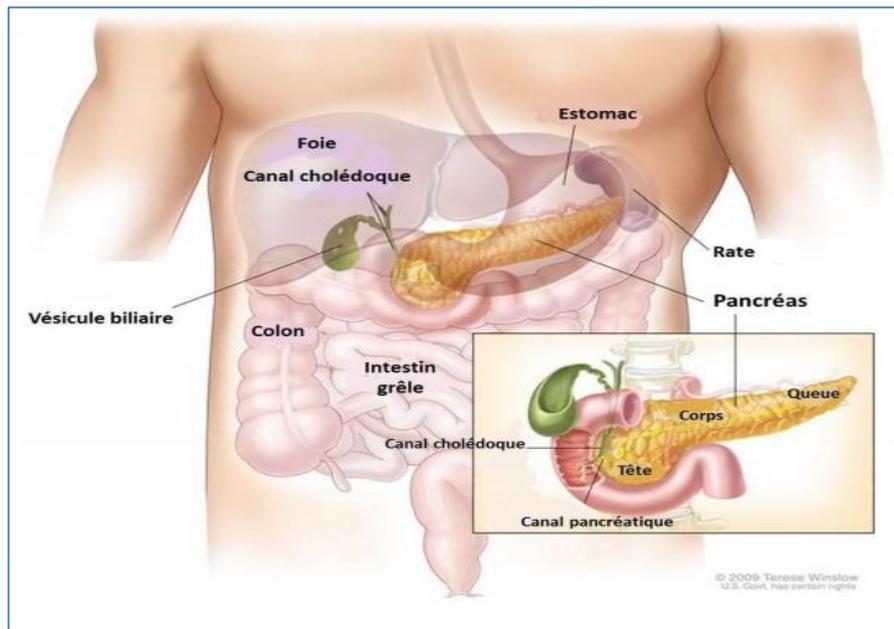
1- réaliser une étude statistique transversale rétrospective et prospective sur des patients du service de chirurgie viscérale (B) au CHU Ibn Badis de Constantine afin d'établir un profil épidémiologique de la population de l'Est Algérien.

2- sur le plan théorique, le but de notre travail est d'acquérir des connaissances et un aperçu des gènes associés au cancer du pancréas et de la relation entre ces gènes et le cancer à travers une étude bibliographique.

Le pancréas est un organe qui se forme dès la 5<sup>ème</sup> semaine d'embryogenèse (jusqu'à 8<sup>ème</sup> semaine), à partir de l'endoderme de la partie inférieure de l'intestin antérieur ; dans l'anneau hypo 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 (Sabine, 2013).

## 1. Anatomie et physiologie du pancréas

### 1.1. Anatomie



**Figure 1** : Anatomie et situation du pancréas chez l'homme (TM20) (Terese, 2009)

Le pancréas est un organe plat de l'abdomen situé derrière l'estomac (Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer, 2011). Plus précisément à l'une des extrémités, il est entouré du duodénum (partie supérieure de l'intestin grêle), à l'autre extrémité il tend vers la rate (Sabine, 2013). C'est une glande jaunâtre d'environ 15 cm de longueur, 5cm de large, 4cm de hauteur, 2cm d'épaisseur et 70 grammes de poids (Gloor, 2007). Il est composé de différentes parties (Figure 1) :

-**Tête** du pancréas située sous le foie est bordée par le duodénum (première partie de l'intestin dans laquelle débouche l'estomac) auquel elle adhère intimement. 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.

-**L'isthme** est la partie médiane de pancréas et la plus étroite située juste en avant des vaisseaux de l'intestin (artère mésentérique supérieure qui amène le sang artériel à l'intestin et veine mésentérique supérieure qui se réunit à la veine de la rate (veine splénique) pour former la veine porte qui ramène le sang veineux de l'intestin et de la rate vers le foie.

-**Le corps** du pancréas s'étend obliquement vers la gauche et le haut de l'abdomen en avant du rein gauche et de la glande surrénale.

-**La queue** du pancréas constitue l'extrémité gauche du pancréas. Elle est située à proximité immédiate de la rate et de ses vaisseaux (artère et veine splénique). Toute la longueur du pancréas est traversée par le canal pancréatique principal dit canal de Wirsung qui collecte les sucs digestifs fabriqués par le pancréas pour les déverser dans le duodénum au travers d'un orifice commun avec l'abouchement de la voie biliaire avec laquelle il se réunit au niveau de l'ampoule de Vater avant d'atteindre le duodénum par un orifice appelé papille. Dans un pancréas sain, le tissu pancréatique est fragile, mou et le canal de Wirsung a un diamètre de 1,5 à 2 mm expliquant les difficultés parfois rencontrées pour la cicatrisation des coutures chirurgicales (anastomoses ou sutures) qui y sont réalisées.

Le pancréas a deux conduits extérieurs : l'un principal, l'autre est accessoire.

-**Conduit principal (canal de Wirsung)** : ce conduit parcourt la glande d'une extrémité à l'autre, il commence à l'extrémité gauche ou queue et parcourt le corps du pancréas à peu près suivant son grand axe. Il traverse la tête du pancréas ensuite la paroi duodénale ou il est accolé au conduit cholédoque.

-**Conduit accessoire (canal de Santorini)** : ce produit traverse la partie supérieure de la tête du pancréas et s'étend du coude formé par le conduit principal dans l'incisure de la glande au sommet de la papille duodénale mineuse de la partie descendante (RouviéreetDalmás, 2002).

### 1.2 Histologie et fonctions

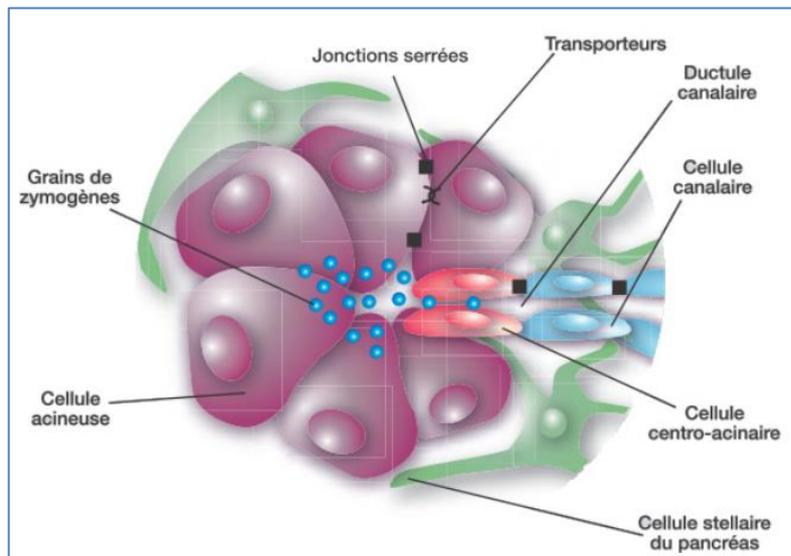
Le pancréas est une glande qui comporte deux parties distinctes tant au niveau anatomique que fonctionnel : Une partie exocrine, une partie endocrine.

#### 1.2.1 Pancréas exocrine

Représente en volume plus de 90% de l'organe, sa fonction est la sécrétion d'enzymes responsables de la dégradation des aliments en éléments simples, participant activement

au processus de digestion. Ces enzymes sont synthétisées par les cellules acinaires et sécrétées dans la lumière des acini. Elles sont ensuite déversées dans des canaux excréteurs dont le principal est le canal de Wirsung qui se jette dans le duodénum via l'ampoule de Vater et le sphincter d'Oddi.

L'**acinus**, unité fonctionnelle du pancréas exocrine, est constitué par des cellules acineuses, des cellules centro-acinaires, des cellules canalaire et des cellules stellaires. Il regroupe ces cellules en « grappe de raisin » centrée autour de son canalicule qui draine la sécrétion des hormones néo-synthétisées. Les cellules acineuses sont organisées entre elles d'une part grâce à des jonctions serrées participant à la formation des ductules pour l'écoulement des sécrétions exocrines et d'autre part grâce à des transporteurs qui permettent une communication interactive entre cellules voisines (Figure 2).



**Figure 2 :** Composition d'un acinus (Lafitte, 2012)

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

1. Les protéases (trypsine, chymotrypsine, élastase, kallicréine, carboxypeptidase).
2. Les enzymes glycolytiques (amylase, maltase).
3. Les enzymes lipolytiques (triglycérides lipase, carboxylesterhydrolase, phospholipase A2).
4. Les nucléases (DNase, RNase) (Morisset *et al.*, 2008).

### 1.2.2 Pancréas endocrine

La partie endocrine ne représente que 1% du pancréas (en nombre de cellules et en masse et constituée d'environ un million d'amas de cellule (Hellmanet *al.*,2007), appelées des ilots de Langerhans qui comporte quatre type de cellules :

- cellules alpha : sécrètent le glucagon (augmentation de glucose dans le sang).
- cellules bêta : sécrètent l'insuline (diminution du glucose dans le sang).
- cellules delta : sécrètent la somatostatine (règlement / arret des cellules alpha et bêta).
- cellules PP, ou gamma : sécrètent le polypeptide pancréatique qui appartient à la famille des peptides de régulation, il est composé de 36 acides aminés, son rôle principal semble être un mécanisme d'inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine stimulée par la trypsine et la bilirubine (Constanzo LS, 2006).

## 2. Cancer du pancréas

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée des cellules liées à un échappement aux mécanismes de régulation qui assure le développement harmonieux de l'organisme. L'apparition d'une cellule cancéreuse est liée à l'accumulation d'anomalies dans son ADN: elle subit des mutations. Son comportement anormal est dû aux dérèglements de certains de ses gènes.

Les tumeurs du pancréas peuvent être bénignes ou malignes, solides ou kystiques développées à partir du tissu exocrine ou endocrine. Ces différentes caractéristiques sont associées à un pronostic et une présentation clinique très différente. Elles font partie des tumeurs les plus difficiles à diagnostiquer en raison de la localisation profonde du pancréas dans l'abdomen, ce qui rend la tâche invasive et complexe (Zhanget *al.*,2016 ; Swierczewskaet *al.*, 2019). De plus, la plupart du temps, les symptômes liés au cancer du pancréas n'apparaissent pas dès la formation des premières tumeurs. Il y a souvent une confusion entre des symptômes gastro-intestinaux plutôt bénins, ce qui retarde le stade de diagnostic (Seufferlein et *al.*, 2012).

En effet, 56,7% des cas de cancer du pancréas au sont découverts au stade le plus avancé, ce qui réduit considérablement les chances de survie de ces patients (Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, 2018).

### 2.1. Symptômes cardinaux

Le cancer du pancréas est souvent asymptomatique durant ses premiers stades de développement. Le pancréas étant logé au creux de l'abdomen et dépourvu de terminaisons nerveuses capables d'envoyer des signaux de douleur au cerveau, une tumeur peut s'y développer jusqu'à devenir relativement grosse sans causer de symptômes. En effet les symptômes apparaissent souvent une fois que la tumeur s'est développée dans les tissus et organes voisins. Trois principaux signes peuvent révéler ce cancer. S'ils sont réunis, ils doivent absolument faire évoquer le diagnostic (Andre et Hammel, 2014) :

- **La douleur** : est souvent intense et lancinante. Elle est située au niveau du creux de l'estomac (épigastre) et se projette typiquement sous les côtes et en arrière, vers le dos.
- **L'amaigrissement** : est souvent rapide et important. Il a plusieurs causes : la douleur, une perte d'appétit, l'apparition d'un diabète ou d'une moins bonne digestion des aliments par défaut de sécrétion des enzymes du pancréas.
- **Un ictère cutanéomuqueux** : elle est due à une compression du canal cholédoque par une tumeur de la tête du pancréas qui empêche la bile d'arriver dans l'intestin. Elle apparaît progressivement, d'abord au niveau des yeux puis sur la peau. Elle est souvent précédée d'une coloration brun foncé des urines et d'une couleur pâle des selles.
- **Hémorragie digestive** : plus rarement, les cancers du pancréas envahissant la muqueuse duodénale peuvent être responsables d'hémorragies (Sanogo, 2005-2006).
- **Des selles grasses** : du fait d'une mauvaise digestion des lipides due au passage d'une quantité insuffisante d'enzymes pancréatiques dans l'intestin.
- **Des vomissements** : survenant souvent après les repas, dus à une obstruction de l'intestin par la tumeur. Ils sont plus rarement révélateurs et surviennent généralement tardivement dans l'évolution de la maladie.
- **Une phlébite** : résultant de la sécrétion de certaines substances par la tumeur, rendant le sang moins fluide.
- **Une pancréatite aigüe** : elle constitue le premier symptôme dans environ 5% des cancers du pancréas.
- **Une dépression** : peut précéder la découverte de la tumeur. Elle peut être liée à la fatigue.

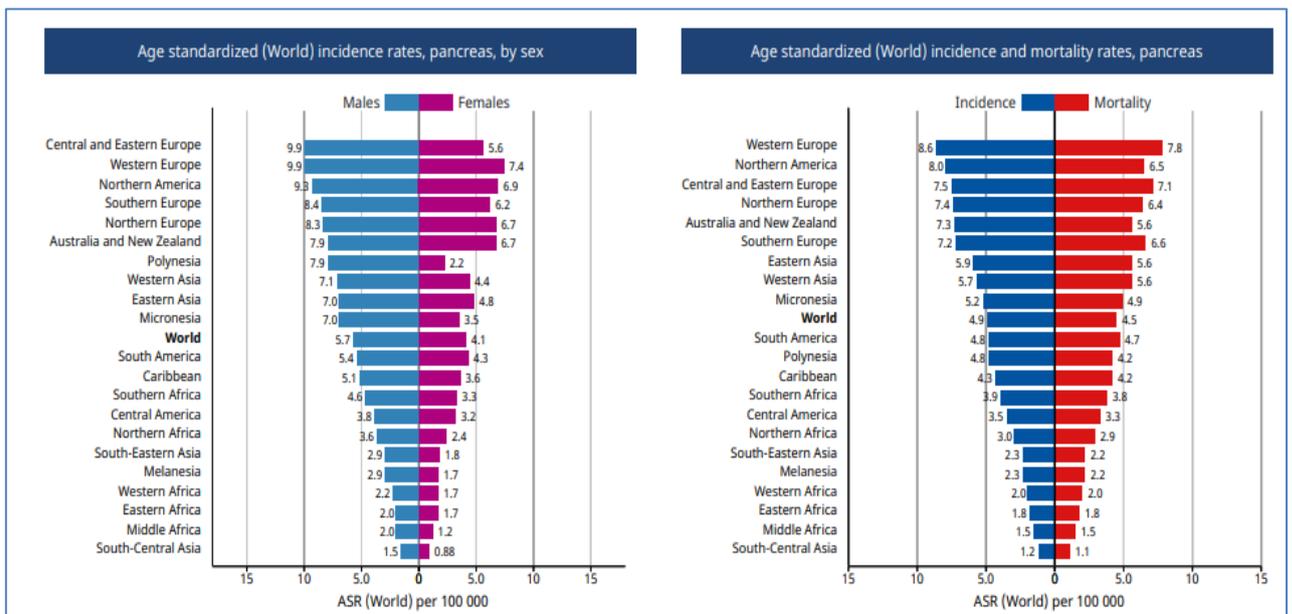
## 2.2. Épidémiologie

### 2.2.1. Dans le monde

Le cancer du pancréas est classé le 14<sup>ème</sup> cancer fréquent et la 7<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer dans le monde. Les estimations pour l'année 2018 fournies par la base de données GLOBOCAN montrent 458918 nouveaux cas diagnostiqués et 432242 décès dus au cancer du pancréas dans le monde (McGuigan *et al.*, 2018).

### 2.2.2. En Algérie

Selon le registre de tumeurs d'Alger de 2017, le cancer du pancréas vient en 10<sup>ème</sup> position chez l'homme avec une incidence de 5,6 pour 100000, et 3,8 pour 100000 chez les femmes. Ainsi, l'incidence de ce cancer est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.



**Figure 3 :** Incidence du cancer du pancréas et le taux de mortalité dans le monde (Globocan, 2020)

## 2.3. Facteurs de risque

**2.3.1. L'âge :** le risque de contracter un cancer du pancréatique augmente avec l'âge. Plus de 80 des cas font partie de la tranche d'âge de 60 à 80(Andre et Hammel, 2014).

**2.3.2. Le sexe :** ce cancer est fréquent chez les hommes plus que chez les femmes (Société canadienne du cancer, 2014).

### 2.3.3. Les facteurs environnementaux

-**Alcool** : d'après certaines études, une consommation excessive d'alcool pourrait être liée à une hausse du risque de cancer du pancréas.

-**Tabac** : 20 à 30% des cancers du pancréas sont liés au tabac à fumer. Le risque augmente en fonction du nombre de cigarettes et du nombre d'années. Le risque diminue dès l'arrêt de fumer [1].

- **Obésité** : les personnes dont l'indice de masse corporelle (IMC) est de 30 ou plus sont considérées comme obèses et ont un risque élevé d'être atteintes d'un cancer du pancréas [1].

### 2.3.4. Facteurs professionnels

-**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.

- **Pesticides** : concernant les pesticides, des résultats contradictoires ont été obtenus dans des populations agricoles.

### 2.3.5. Facteurs pathologiques

-**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).

-**Pancréatite chronique** : Le lien entre la pancréatite chronique et le cancer du pancréas semble être plus important chez les fumeurs.

### 2.3.6. Facteurs génétiques

Environ 10 à 20% des cancers du pancréas sont héréditaires ou familiaux. Une personne qui a des antécédents familiaux de cancer du pancréas risque d'avantage d'en être atteinte elle aussi. Dans certaines familles, la hausse du risque peut être attribuable à un trouble génétique, comme :

- Le syndrome de prédisposition au cancer du sein lié au gène BRCA2 avec un risque cumulé de cancer du pancréas estimé à 10%. A noter que le spectre d'expression tumorale associé à ce syndrome est large, pouvant mimer un syndrome HNPCC(Shiet *al.*, 2009).

- Le syndrome FAMM-PC (Familial atypical multiple mole mélanoma-pancréaticcarcinoma) : correspond à une forme familiale de mélanome lié à des mutations germinales du gène CDKN2A (appelé aussi p16 ou INK4A).

-Le syndrome Peutz-Jeghers est associé à un risque cumulé de 30% de cancer du pancréas (Giardiello *et al.*, 2000).

-La pancréatite chronique héréditaire, qui est une affection à transmission autosomique dominante le plus souvent liée au gène codant pour le trypsinogène cationique est associé à un risque cumulé d'environ 40% de cancer du pancréas (Lowenfels *et al.*, 1997).

-Le risque de cancer du pancréas est également augmenté au cours du syndrome HNPCC, de la maladie de Von Hippel-Lindau et du syndrome Ataxie-Télangiectasie (Hammel, 2013).

### 2.4. Types de cancer de pancréas

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

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

-à partir de **cellules glandulaires endocrines** : qui produisent les hormones. Plus de deux tiers des tumeurs apparaissent dans la tête du pancréas, les autres sont décelées dans la queue ou disséminées dans le corps, voire dans toute la glande. Les cellules tumorales peuvent atteindre d'autres organes à travers les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Elles forment alors des métastases, généralement dans le foie, le poumon et les os.

#### 2.4.1. Tumeurs exocrines du pancréas

Prendent généralement naissance dans le tissu du canal pancréatique principal et de ses canaux secondaires. Cette forme de cancer porte le nom d'adénocarcinome canalaire ou pancréatique (PDAC) (Lanz, 2013). Parmi les cancers du pancréas exocrine, la plupart ont un potentiel tumorigène variable à part les cystadénocarcinomes mucineux ou séreux et les PDACs qui sont très souvent malins et agressifs. Le PDAC est le cancer exocrine le plus fréquent (80%) (Lafitte, 2012).

C'est dans la tête du pancréas que se développe souvent la tumeur, au niveau du canal pancréatique : ce dernier se bouche et empêche les enzymes digestives de s'écouler normalement. Le cancer se propage rapidement dans les tissus et structures voisins, à savoir dans les canaux biliaires et le duodénum. La tumeur provoque alors une cholestase, sorte de bouchon dans les canaux biliaires et dans le foie qui empêche la bile de s'écouler

normalement. Les tumeurs exocrines dans le corps ou la queue du pancréas sont plus rares. Elles ne présentent d'abord aucun symptôme et se développent sans être détectées. Dès lors, au moment où on les découvre, elles ont parfois déjà atteint la rate, l'estomac, le foie, le côlon, la cavité abdominale, les ganglions lymphatiques voisins, les nerfs et les vaisseaux (Lanz, 2013).

Parmi les types de l'adénocarcinome (voir tableau N°1), on trouve, le plus souvent des tumeurs d'aspect solides qui se développent à partir des cellules recouvrant le canal de Wirsung ou ses branches. Ce sont toujours des tumeurs malignes. Le plus rarement des tumeurs kystiques, cystadénome séreux, cystadénomemucineux, tumeur intracanalairpapillaire mucineuse du pancréas (Braunwald *et al.*, 2001).

**Tableau 1** : Les différents types du cancer pancréatique exocrine (Lafitte, 2012).

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

#### 2.4.2. Tumeurs endocrines du pancréas

Se développent aux dépend du pancréas endocrine et peuvent faire partie des NEM (Neuro Endocrinopathie Multiples) (Scotte *et al.*, 2002) ils représentent environ 5% des cancers du pancréas. On distingue les tumeurs endocrines dites fonctionnelles avec des symptômes liés à la sécrétion hormonale tumorale comme les gastrinomes, les glucagonomes ou encore les insulinomes et les tumeurs non-fonctionnelles sans symptôme apparent. Ces tumeurs sont cependant sécrétantes mais sans manifestation clinique évidente et représentent environ 30% des tumeurs endocrines. Puisqu'elles sont asymptomatiques,

elles sont généralement diagnostiquées à un stade avancé, une fois que la tumeur a atteint une taille causant une compression ou une invasion des organes adjacents. Néanmoins, les tumeurs endocrines sont pour la plupart bénignes. Parmi les cancers endocrines, l'insulinome est le plus fréquent (60%) et le plus souvent bénin. La chirurgie est le plus souvent accessible aux patients, le cas échéant un traitement par voie orale est administré pour contrôler la glycémie (Lafitte, 2012).

**Tableau 2 :** Les différents types du cancer pancréatique endocrine (Lafitte, 2012).

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

### 2.5. Classification TNM et stades

Différents systèmes de classification existent pour quantifier l'évolution de la tumeur. Le plus utilisé c'est la classification internationale appelée TNM (voir tableau 3). Le chiffre suivant le T désigne la taille de la tumeur, alors que les chiffres suivant le N et le M indiquent respectivement son degré de propagation aux ganglions lymphatiques et aux autres parties de l'organisme. Une fois la classification établie, les tumeurs sont regroupées en stades (Andre et Hammel, 2014).

**Tableau 3 : Classification TNM** (Scotteet *al.*, 2002 ; Andre et Hammel, 2014).

<b>Tumeur (t)</b>		<b>Ganglions (N)</b>		<b>Métastases viscérales (M)</b>	
<b>TX</b>	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive	<b>NX</b>	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales	<b>M0</b>	
<b>TIS</b>	Carcinome in situ	<b>N0</b>	Pas de ganglion	<b>M1</b>	
<b>T1</b>	Tumeur limitée au pancréas < 2cm dans son plus grand diamètre	<b>N1</b>	Adénopathie régional		
<b>T2</b>	Tumeur limitée au pancréas > 2cm dans son plus grand diamètre				
<b>T3</b>	Tumeur étendue au duodénum ; aux canaux biliaires et aux tissus péri pancréatiques				
<b>T4</b>	Tumeur étendue à l'estomac ; à la rate ; au colon ; aux vaisseaux				

**Les stades**

<b>Stade0</b>	Tis N0M0
<b>Stade IA</b>	T1, N0, M0
<b>Stade IB</b>	T2, N0, M0
<b>Stade IIA</b>	T3, N0, M0
<b>Stade IIB</b>	T1-3, N1, M0
<b>Stade III</b>	T4, tout N, M0
<b>Stade IV</b>	M1 quel que soit T et N

### 3. Pathologies du pancréas

#### 3.1. Maladies du pancréas exocrine

Pathologie inflammatoire : tel que les pancréatites et les tumeurs (Josselin,2011 pages).

#### 3.2. Maladies du pancréas endocrine

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

-**Excès** : sont liés le plus souvent à l'insulinome, donnant naissance à l'hypoglycémie.

-**Déficits** : provoquent les diabètes (tout type confondu), aux complications extrêmement nombreuses si mal traitées.

#### 3.3. Etats précancéreux du pancréas

On parle d'états précancéreux du pancréas lorsque les cellules du pancréas subissent des changements anormaux. Ces cellules modifiées ne sont pas encore cancéreuses, mais elles sont plus susceptibles que d'autres de devenir cancéreuses. Il existe trois principales conditions précancéreuses possibles du pancréas :

##### - **Néoplasie intraépithéliale pancréatique (PanIN)**

Sont des lésions non invasives des petits canaux pancréatiques(Solcia *et al.*,2000.).Elles sont caractérisées par des anomalies cellulaires et architecturales (Fernandez-delet *al.*, 2003) et a qui permettent de les classer en dysplasie de bas grade out lésions 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(Bedossa,2002).

##### - **Tumeurs intracapillaires et muqueuses 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 10mm sont responsables de dilatations canalaires. Elle peuvent apparaître n'importe où dans le pancréas, mais on les retrouve principalement au niveau de la tête (Thompson *et al.*,1999). Les TIPMP sont un peu plus fréquentes chez les hommes dont l'âge moyen au diagnostic c'est de 65ans (Fukushima etMukai, 1999). Elles sont souvent découvertes de façon fortuite à l' occasion d'examens gastro-intestinaux.

- **Les cystadénomes mucineux (CAM)**

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 (Solcia *et al.*, 2000.), ils sont exclusivement féminins. L'âge moyen au diagnostic est de 45 ans. Leur découverte est le plus souvent fortuite (Fernandez-delet *et al.*, 2003).

#### 4. Génétique et cancer du pancréas

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

##### 4.1. Anomalies génétiques très fréquentes

**K-ras** : c'est l'oncogène le plus connu et le mieux étudié, situé en 12p12 et code pour une petite protéine cytoplasmique de 21 kDa composée de 18 acides aminés (Pages *et al.*, 1998) qui joue un rôle important dans la transmission des signaux de croissance à partir de récepteurs membranaires cellulaires. Dans les adénocarcinomes pancréatiques ce proto-oncogène est converti en oncogène activé par des mutations ponctuelles dans sa séquence génomique. Les mutations de *K-ras* ont été retrouvées dans 80 à 95% des cancers pancréatiques (Lafitte, 2012). Les mutations somatiques qui affectent la liaison au GTP peuvent perturber la capacité de *K-ras* pour hydrolyser le GTP, ce qui rend la protéine constitutivement active (Bamford *et al.*, 2004).

**P53** : le gène *p53* localisé en 17p13, code pour une phosphoprotéine nucléaire de 53 kDa et de 393 acides aminés, qui est connu pour être le gardien du génome mais il est retrouvé muté dans 50% du cancer du pancréas (Delpuet *et al.*, 2011). 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 via p21 et permet ainsi de laisser le temps de réparer le dommage à l'ADN (Dahmani *et al.*, 2013). Si ce dommage est trop important, *p53* permet d'orienter la cellule vers l'apoptose (Cordonnier, 2013). 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.

**DPC 4** : le gène DPC 4 pour Deleted in Pancreatic Cancer locus 4, nommé aussi SMAD4 est localisé sur le bras long du chromosome 18 non loin du gène « Deleted in Colon Cancer » ou DCC, il est identifié comme un gène candidat suppresseur de tumeur. Il code pour un

facteur de transcription essentiel dans la voie du TGF $\beta$  (Moustakaset *al.*, 2001); il est retrouvé inactivé dans 50% des PDAC (Delpuet *al.*, 2011). Cette perte de fonction est retrouvée dans les stades PanINs avancés ce qui induit une levée de l'effet inhibiteur du TGF $\beta$  sur la prolifération de cellules cancéreuses du PDAC.

***INK4A*** :le gène suppresseur de tumeurs *INK4A* est un des gènes les plus fréquemment inactivés dans les cancers pancréatiques. La perte de fonction du gène est retrouvée dans approximativement 90% des cas de cancer avec 40% par délétion homozygote, 40% par mutation d'un allèle et perte du second et enfin 10 à 15% par extinction de l'expression du gène par hyperméthylation du promoteur (Lacobuzio-Donahue, 2012).

#### 4.2. Anomalies Génétiques peu fréquentes

***BRCA2*** : 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 cellules normales déficientes de ce gène, accumulent des aberrations chromosomiques létales. Les mutations *BRCA2* non héritées augmentent le risque du cancer du pancréas à un âge identique. Dans les cancers pancréatiques sporadiques, *BRCA2* est inactivé dans environ 7% à 10% des cas. Son inactivation a été démontrée récemment dans une lésion canalaire. La mutation de *BRCA2* se produirait donc tardivement au cours de la progression néoplasique du pancréas (Vincent, 2012).

***AKT2*** :la sérine-thréonine kinase *AKT2* est un oncogène candidat pour le cancer pancréatique humain et il a été trouvé amplifié et surexprimé dans plus de 20% des adénocarcinomes pancréatiques et des lignées cellulaires (Chenget *al.*, 1996). *AKT2* est un effecteur en aval des Phosphatidylinositol 3-kinase et peut-être activé par l'EpidermalGrowth Factor (EGF), le Platelet-DerivedGrowth Factor (PDGF), et le FibroblastGrowth Factor (FGF) ; tous ces facteurs sont connus pour être surexprimés dans le carcinome pancréatique (Lohret Friess, 1996). Récemment, cette voie de signalisation a été mise en relation avec l'expression du récepteur Insulin-likeGrowth Factor I (IGFR I), donnant lieu au phénomène d'invasion des cellules cancéreuses.

***HER-2/neu*** : les cancers du pancréas présentent fréquemment une augmentation de l'expression *HER2/neu* ou *Erb2* qui est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase (Day *et al.*, 1996).Aussi bien que ses ligands de la famille de l'EGF incluant le TumorGrowth Factor alpha ou TGF  $\alpha$ . 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 *et al.*, 2000). De plus, l'implication d'autres facteurs de croissance mettant en jeu le FGF, l'insuline et le TGF- $\beta$  a été décrite dans le cancer du pancréas (Korc, 1998). L'effet combiné de ces molécules contribuerait à l'agressivité de ce cancer.

### 4.3. 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.

#### 4.3.1. 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. Les télomères sont constitués de quelques centaines de séquences répétées (TTAGGG) $_n$  qui sont progressivement perdues à chaque division cellulaire. Le raccourcissement des télomères est un évènement précoce dans le développement de néoplasies pancréatiques. Il a été montré chez la souris, comme chez l'homme, que la baisse d'activité de la télomérase et le raccourcissement transitoire des chromosomes conduisaient à des réarrangements chromosomiques majeurs par des cycles de cassures/fusion/pont menant, à terme, à l'initiation du cancer durant les néoplasies précoces. Des cellules manifestant un tel degré d'instabilité sont rapidement éliminées via l'activation de p53. Cependant, ces réarrangements chromosomiques persistent dans les cellules avec mutation du gène *TP53* qui vont accumuler de plus en plus d'aberrations génétiques. Le dysfonctionnement des télomères et la perte de p53 s'associent pour promouvoir le développement de carcinomes dans de nombreux tissus (Koorstra *et al.*, 2008).

#### 4.3.2. Modifications épigénétiques

**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 DNA

méthyltransférases (Dnmt) dont la Dnmt1 qui est surexprimée dans approximativement 80% des cancers pancréatiques. Plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs présentent une hyperméthylation de leur promoteur entraînant une perte de fonction. Le gène le plus touché dans le cancer du pancréas est le gène *INK4A*. Les autres gènes généralement mutés dans les PDACs, *TP53* et *SMAD4*, n'ont pas montré d'extinction épigénétique. Un phénomène de perte de méthylation, ou hypométhylation est également commun dans les PDACs. L'hypométhylation survient dans la région 5' d'un gène et est associée à la surexpression de la protéine codée par ce gène. Une des protéines 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,2012).

## 5. Diagnostic et traitement

### 5.1. Diagnostic

Le diagnostic est le plus souvent réalisé à un stade avancé, du fait d'une expression clinique tardive de la maladie.

#### 5.1.1. Examen clinique

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

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

**-Le scanner abdominale :** permet également le bilan d'extension et apporte des informations sur la résecabilité de la tumeur en cherchant des signes d'envahissement vasculaire en particulier artériel (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure, hépatique), veineux(veine porte, mésentérique supérieure), rétropéritonéal ou des métastases hépatiques ou ganglionnaires.

**-L'écho-endoscopie abdominale :**est utile en cas de doute du scanner sur une image focale ou de petite tumeur pancréatique < 2 cm. Elle permet d'obtenir un prélèvement histologique en guidant une aiguille à ponction dans la masse tumorale.

**-L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :** l'imagerie par résonance magnétique n'a pas fait la preuve d'un intérêt supplémentaire par rapport à l'échographie et le scanner en particulier pour les tumeurs de petite taille.

**-La biopsie écho-ou scanno-guidée :** est un prélèvement d'un petit fragment de la tumeur pour affirmer par examen au microscope le diagnostic de cancer du pancréas, elle est indispensable pour être sûr du diagnostic et de choisir le traitement le plus adapté. Si la tumeur est opérable, un échantillon de tumeur est prélevé et analysé à l'occasion du retrait de la tumeur lors de l'opération chirurgicale. Si la tumeur n'est pas opérable du fait de sa taille ou de sa localisation, une biopsie peut être réalisée lors de l'écho-endoscopie.

**-Les marqueurs tumoraux :** le CA 19-9 n'est pas un marqueur permettant le diagnostic. En revanche, c'est un marqueur donnant des indications sur le pronostic, au moment du diagnostic et lors du suivi thérapeutique du patient. Au diagnostic, si le CA19-9 est :

**-faible :** c'est un argument en faveur de la chirurgie.

**-élevé :** cela suggère un cancer métastasé

Lors du suivi thérapeutique, le dosage du CA 19-9 permet d'évaluer l'efficacité du traitement (chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie). Néanmoins, le dosage du CA 19-9 doit être interprété avec précautions : il existe de nombreuses raisons d'avoir des faux négatifs ou des faux positifs.

**-Autres :** Les autres examens seront décidés par l'équipe spécialisée selon la présence de points d'appel cliniques particuliers (TDM cérébrale, scintigraphie osseuse, TEP/TDM...).

## 5.2. Traitements

### 5.2.1. Intervention chirurgicale

La chirurgie est un procédé lourd et a des complications potentiellement sérieuses, et l'extension de la chirurgie dépend de la localisation et de la taille de la tumeur, du stade de la maladie et surtout de l'état général du patient.

L'intervention consiste à enlever plusieurs segments à savoir : la voie biliaire principale, la vésicule biliaire, le duodénum (première partie de l'intestin grêle) et une partie de l'estomac et la tête du pancréas et les premières centimètres des anses jéjunales, cette intervention est appelée DPC (dudeno-pancréatectomie céphalique) ces résections étendues sont obligatoires pour être carcinologique. Si le pancréas est le seul réséqué, cela expose aux récurrences locales et à distance et la flambée de la tumeur envahissant tous les organes de voisinage.

Lorsque le cancer touche le corps et la queue du pancréas, on effectue une spléno-pancréatectomie caudale, cette intervention consiste à réséquer le pancréas distal avec la rate. Cette dernière est emportée pour des raisons anatomiques ainsi que la rate et le corps et la queue du pancréas sont vascularisés par la même artère (artère splénique)[2].

### **5.2.2. Traitement adjuvant**

C'est un traitement prescrit en complément de la chirurgie, les essais cliniques montrent clairement que le meilleur traitement adjuvant actuel est la chimiothérapie.

### **5.2.3. Radiothérapie**

La radiothérapie est souvent associée à la chirurgie de façon pré-, post- ou per-opératoire. Cette thérapie utilise soit des rayons à haute énergie (rayons X ou électrons émis par des accélérateurs linéaires à particules), soit des rayonnements gamma délivrés par des sources radioactives. L'action de ces rayons s'exerce à la fois sur les cellules tumorales et sur les cellules saines voisines, en altérant l'ADN et l'ARN. Les doses utilisées, exprimées en gray (Gy), doivent être suffisantes pour détruire la tumeur sans altérer les tissus sains environnants. Pour chaque type de tumeur, il a été identifié une dose tumoricide et tolérable car la sensibilité aux radiations varie selon les tissus et les différents types cellulaires (Whittington *et al.*, 1991).

### **5.2.4. Chimiothérapie**

Après l'intervention chirurgicale, une chimiothérapie avec de la gemcitabine ou du 5-fluorouracile peut être recommandée. Cette approche augmente l'espérance de vie de certains patients dont la tumeur a été entièrement réséquée et de ceux dont la tumeur a envahi les tissus environnants après examen au microscope (mais non visible à l'œil nu). La gemcitabine et le 5-fluorouracile (5-FU) sont aussi efficaces l'un que l'autre, bien que le traitement par gemcitabine ait moins d'effets secondaires toxiques que celui par 5-fluorouracile. Leurs risques et bénéfices respectifs doivent être discutés avec les médecins [2].

Notre étude est une étude descriptive rétrospective allant de juillet 2021 jusqu'au juillet 2019 ; elle a duré un mois, et porte sur une population de 30 patients présentant un cancer du pancréas.

## **1. Recrutement des sujets**

Il s'agit de sujets de deux sexes atteints d'un cancer du pancréas âgés entre 20 et 80 ans admis au niveau du centre hospitalier universitaire de Constantine (CHUC) essentiellement au niveau du service de la chirurgie hépatobiliaire.

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

### **1.1. Critères d'inclusion**

Patients présentant un cancer du pancréas.

### **1.2. Critères d'exclusion**

Patients présentant un autre type de cancer

Patients présentant des pathologies bénignes du pancréas

## **2. Questionnaire**

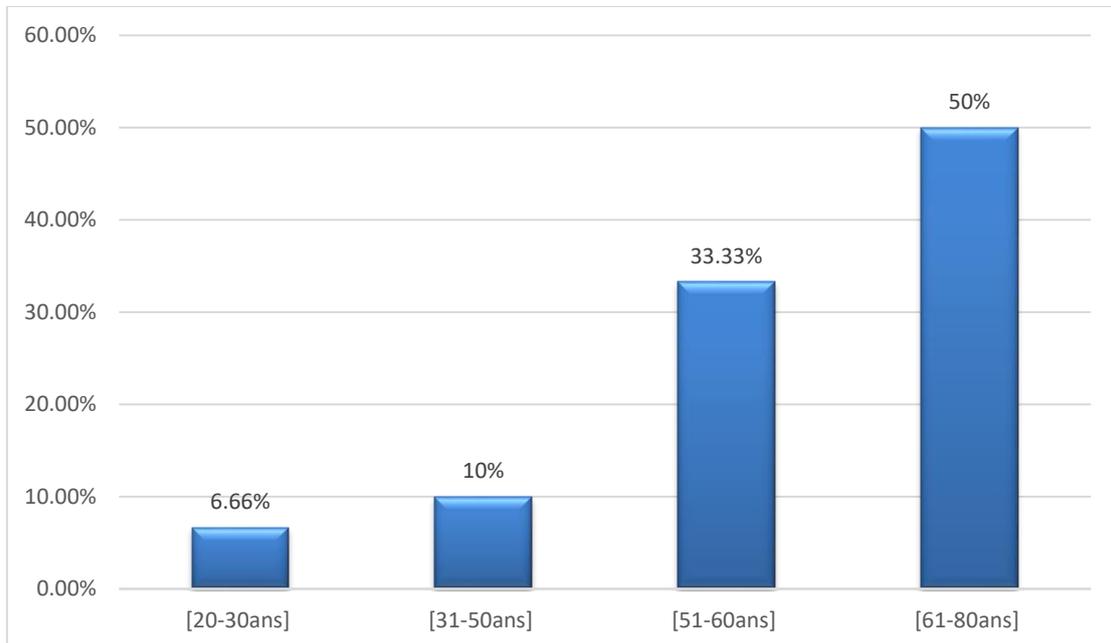
Un recueil de données a été effectué au niveau du service d'hospitalisation concerné ; en plus du dossier médical du patient un interrogatoire du patient est mené par nous-même. Toutes les informations recueillies sont enregistrées soigneusement.

## **3. Etude statistique**

Les résultats de l'analyse statistique ont été obtenus par Excel.

## 1. Répartition de la population selon la tranche d'âge

L'ensemble de la population étudiée a été répartie en tranche d'âge



**Figure 4 :** Répartition de la population selon la tranche d'âge

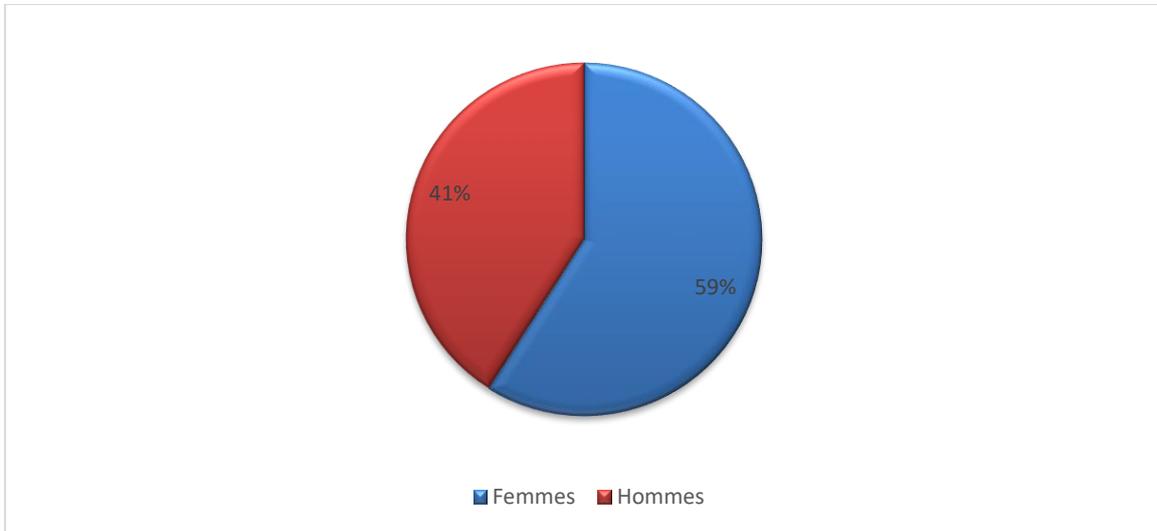
Nos résultats montrent que la tranche d'âge la plus touchée par le cancer du pancréas est celle de [61-80] ans avec un pourcentage de 50% tout sexe confondu, suivie par les tranches [51-60] ans avec une fréquence de 33,33% (2 patients) et en dernière position la tranche d'âge [31-50] ans avec un pourcentage 10% (3 patients).

Ces résultats sont proches de ceux publiés par Capasso et al. (2018) qui ont déclaré que la tranche d'âge touchée était celle de [61-80] ans. Nos résultats sont aussi cohérents avec ceux de Sun-Whe et Hiroki, 2017 où la plupart des patients atteints du cancer du pancréas avaient un âge entre 60 et 80 ans. De même, Timothy et al., 2019 ont déclaré que le cancer du pancréas se produit moins souvent avant 45 ans.

Plusieurs études ont montré que le risque de développer un cancer du pancréas augmente avec l'âge (Hiroki, 2017 ; McGuigan *et al.*, 2018 ; Zhang *et al.*, 2019).

## 2. Répartition de la population selon le sexe

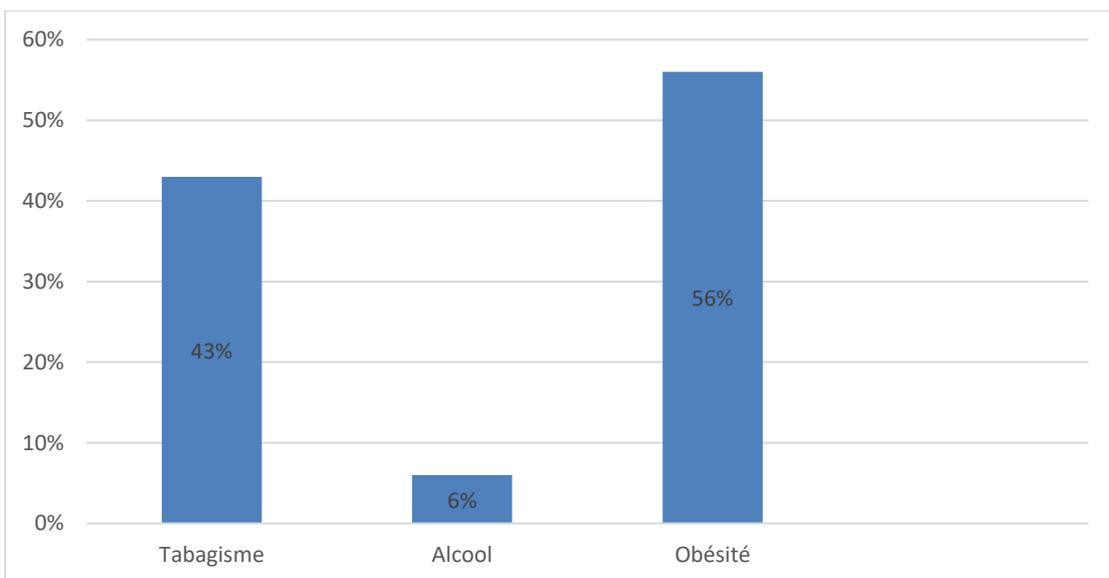
Nous avons fait la répartition des patients inclus selon le sexe



**Figure 5:**Répartition de la population selon le sexe

Nos résultats montrent une prédominance féminine, ce qui représente 59% (17 femmes) alors que les hommes représentent 41% (13 hommes) avec unsex-ratio de 1,43. Ces résultats sont compatibles avec l'étude de Benomar (2020). Par contre, ils sont en désaccord avec l'étude de Koura et al. (2020) qui ont signalé une prédominance masculine.

## 3. Répartition des patients selon les facteurs de risque



**Figure 6:**Répartition de la population selon les facteurs de risque.

Nous constatons que le tabagisme est le principal facteur de risque du cancer du pancréas chez les hommes avec un pourcentage de 43%, suivie par l'alcool 6%, alors que chez les femmes l'obésité occupe la première position des facteurs de risque avec 56%.

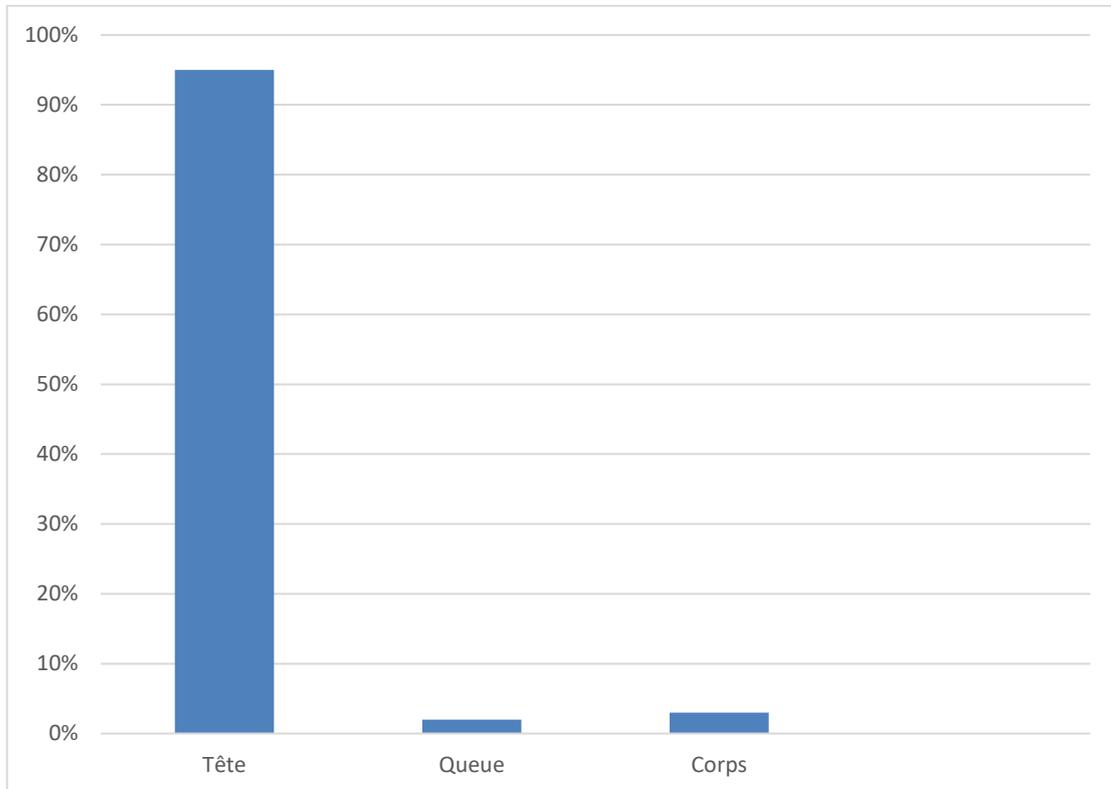
Plus d'un milliard de personnes fument du **tabac** dans le monde, ce qui représente le facteur environnemental le plus important pour le cancer du pancréas dans le monde. Le Centre international de recherche sur le cancer a confirmé que le tabagisme est associé de manière causale au cancer du pancréas (Kuzmickieneet *al.*, 2013). Le risque de cancer du pancréas augmente avec la durée du tabagisme et le nombre de cigarettes fumées quotidiennement. Le risque est presque deux fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (Kuzmickieneet *al.*, 2013 ; Pelucchiet *al.*, 2014). de plus, une méta-analyse de 82 études a montré que le risque relatif (RR) de cancer du pancréas était de 1,74 pour les fumeurs actuels et de 1,2 pour les anciens fumeurs et que le risque persistait pendant au moins 10 ans après l'arrêt du tabac (Iodiceet *al.*, 2008).

**L'obésité** est associée à un risque accru de plusieurs types de cancer, dont le cancer du pancréas. Certaines études ont montré que l'obésité augmente l'incidence et la mortalité du cancer du pancréas (Berringtonet *al.*, 2003;Calleet *al.*, 2003). Une étude de Li et al.(2009) a montré que le surpoids (indice de masse corporelle (IMC) : 25,0 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>) ou l'obésité (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) au début de l'âge adulte est associé à un risque plus élevé de cancer du pancréas. En outre, l'obésité à un âge plus avancé (30-79 ans) était associée à une survie globale plus faible.Selon une étude de l'American Cancer Society (ACR), dans les deux sexes, le risque de cancer du pancréas chez les obèses était plus élevé par rapport aux personnes ayant un IMC normal (18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>) (Calle *et al.*, 2003). Une méta-analyse entreprise en 2012 a confirmé l'hypothèse selon laquelle l'adiposité générale et abdominale est associée à un risque accru de cancerpancréatique (Auneet *al.*, 2012).

D'après de nombreuses études, le risque de cancer du pancréas est indubitablement accru par une consommation élevée d'**alcool** (plus de trois verres par jour), alors qu'aucune association n'a été trouvée avec une consommation faible à modérée d'alcool (Rawlaet *al.*, 2019). Une vaste étude cas-témoins réalisée en 2010 a montré un risque accru même en cas de consommation de 60 g/jour ou plus d'alcool (spiritueux), mais n'a trouvé aucune association avec la bière ou le vin (Michaudet *al.*, 2010).

#### 4. Répartition des patients selon la localisation de la tumeur

L'ensemble des patients recrutés ont été classés selon la localisation de la tumeur

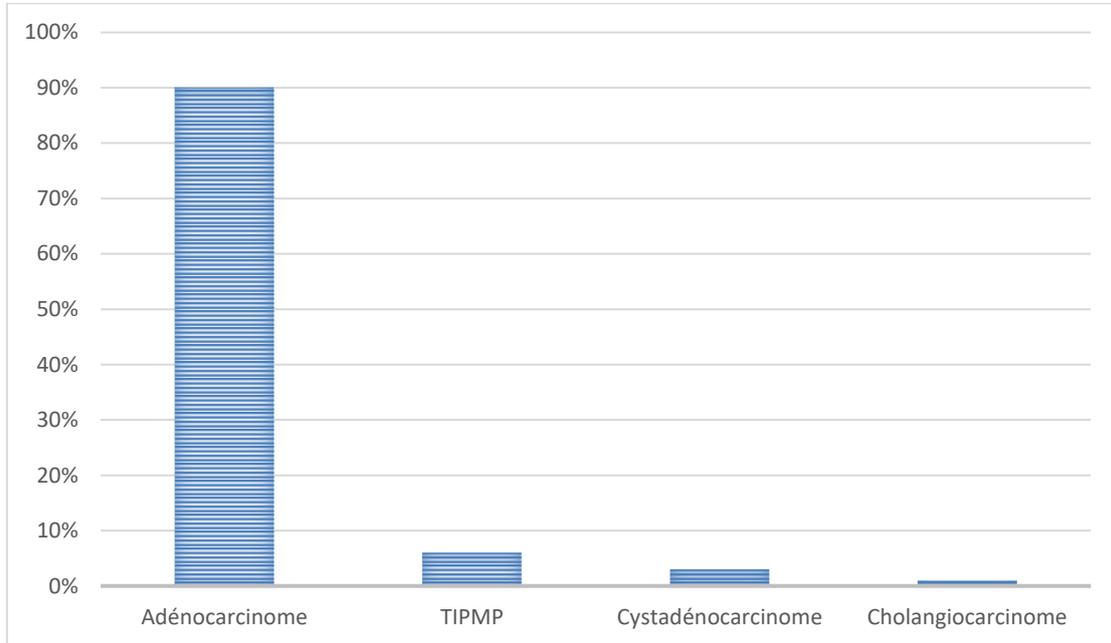


**Figure 7 :** Répartition des patients selon la localisation de la tumeur

Dans notre série, nous avons remarqué que le cancer du pancréas se localise beaucoup plus au niveau de la tête du pancréas avec 95% des cas ; suivi par le corps et la queue avec 3% et 2% des cas, respectivement.

## 5. Répartition de la population selon le type histologique de la tumeur

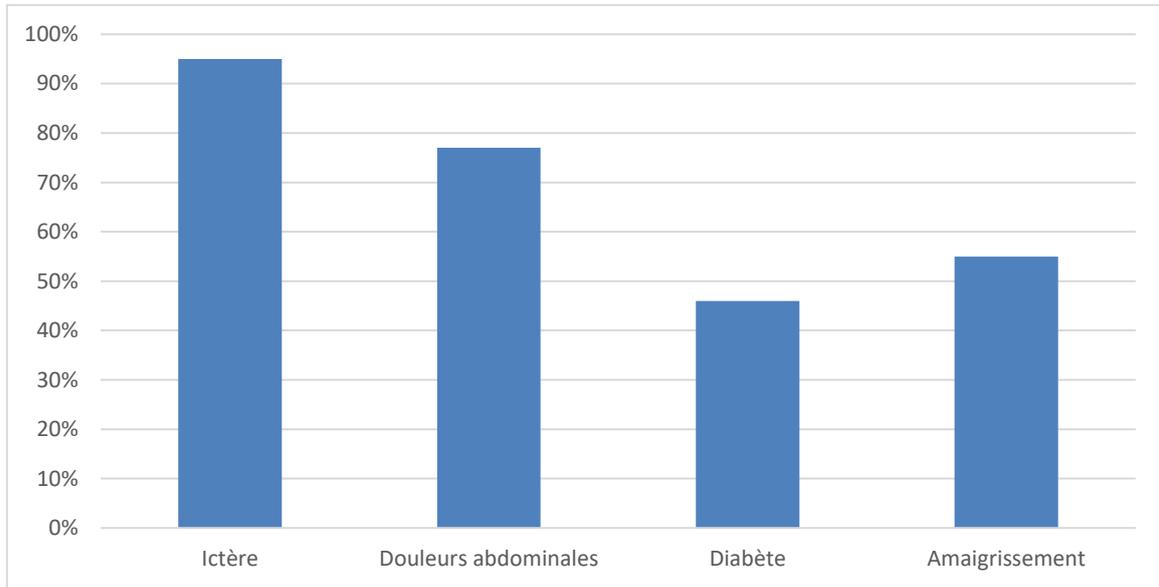
Une répartition des patients a été réalisée selon le type histologique pour la population étudiée.



**Figure 8 :** Répartition selon le type histologique de la tumeur.

L'étude anatomopathologique montre que l'aspect histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome avec une fréquence de 90% suivi par les autres types histologiques avec des fréquences très faibles : le type intra-calaire papillaire et mucineux du pancréas (TIPMP), le cyst-adenocarcinome et le cholangiocarcinome avec 6%, 3% et 1%, respectivement. Ces résultats sont analogues à ceux publiés par Zhanget al.(2019) et Fesinmeyer et al.(2019) qui ont annoncé que le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome. De même, Luo et al. (2019) a démontré que l'adénocarcinome représentait 85,8% des cas alors que les autres types ne constituent que 14,2%.

## 6. Répartition de la population selon les signes cliniques

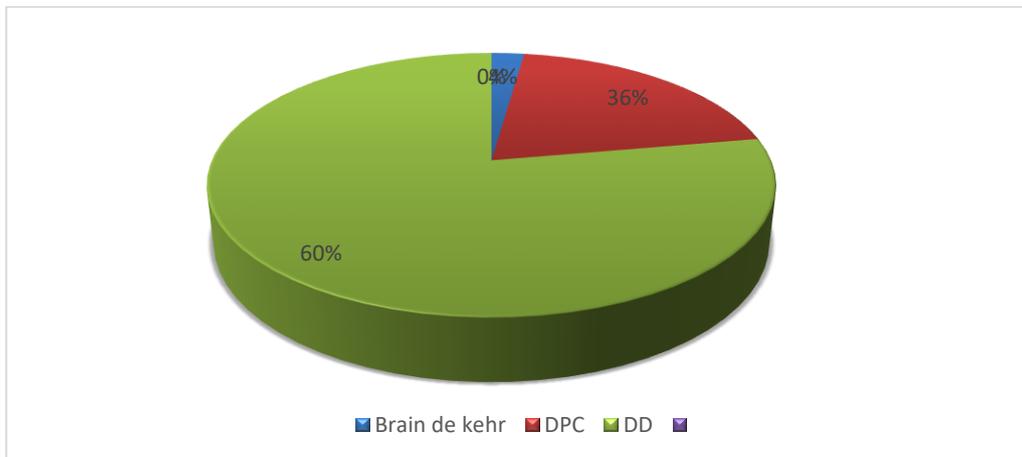


**Figure 9 :** Répartition des patients selon les signes cliniques

Nous avons constaté que quatre signes cliniques peuvent être à l'origine du cancer du pancréas ; l'ictère représente 95%, les douleurs abdominales intenses avec 77%, l'amaigrissement a été constaté dans 55% et le diabète dans 46%.

Par contre, l'étude entreprise par Sanogo (2006) sur la population malienne a déclaré que la douleur était le signe clinique le plus fréquent (28,57%) suivi de l'ictère (21,42%).

## 7. Répartition de la population selon le traitement

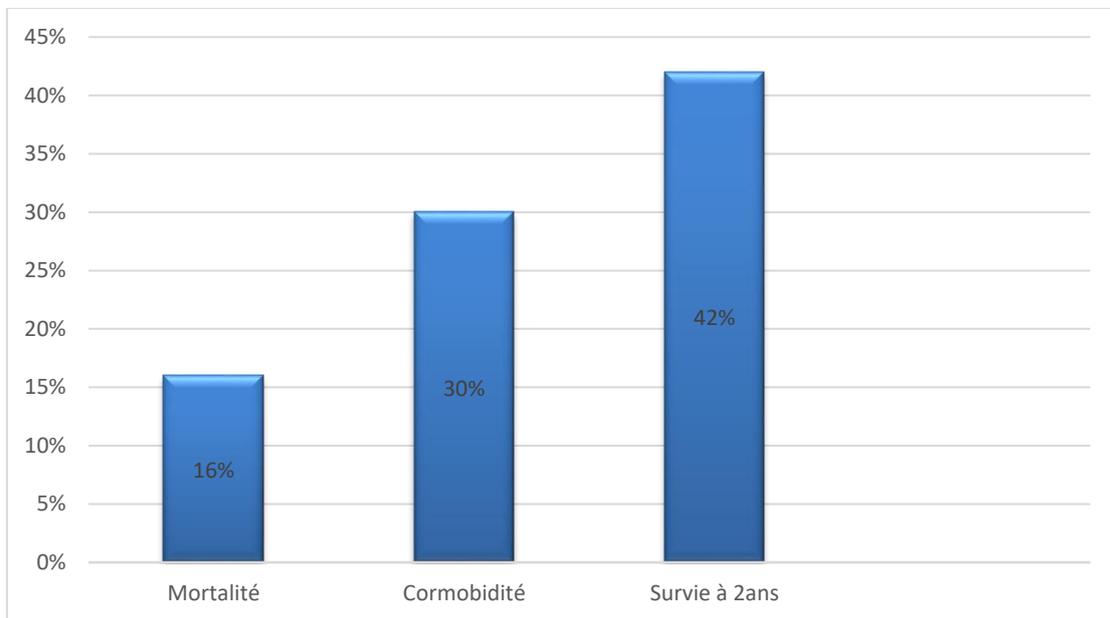


**Figure 10:** Répartition des patients selon le traitement

Nos résultats montrent que les traitements les plus adaptés au cancer du pancréas sont : la double dérivation (DD) avec 60% (18 patients) suivi par la duodéno pancréatectomie (DPC) avec 36% (11 patients) et le drain de Kehr avec 4% (un seul patient).

En revanche, selon McGuigan et al. (2018), la résection chirurgicale est le seul traitement qui offre une guérison potentielle du cancer du pancréas et il a été démontré que l'ajout d'une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant améliore les taux de survie. Des résultats optimistes ont montré une amélioration supplémentaire de la survie avec l'administration d'une chimio-radiothérapie dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant.

## 8. Répartition de la population selon la mortalité



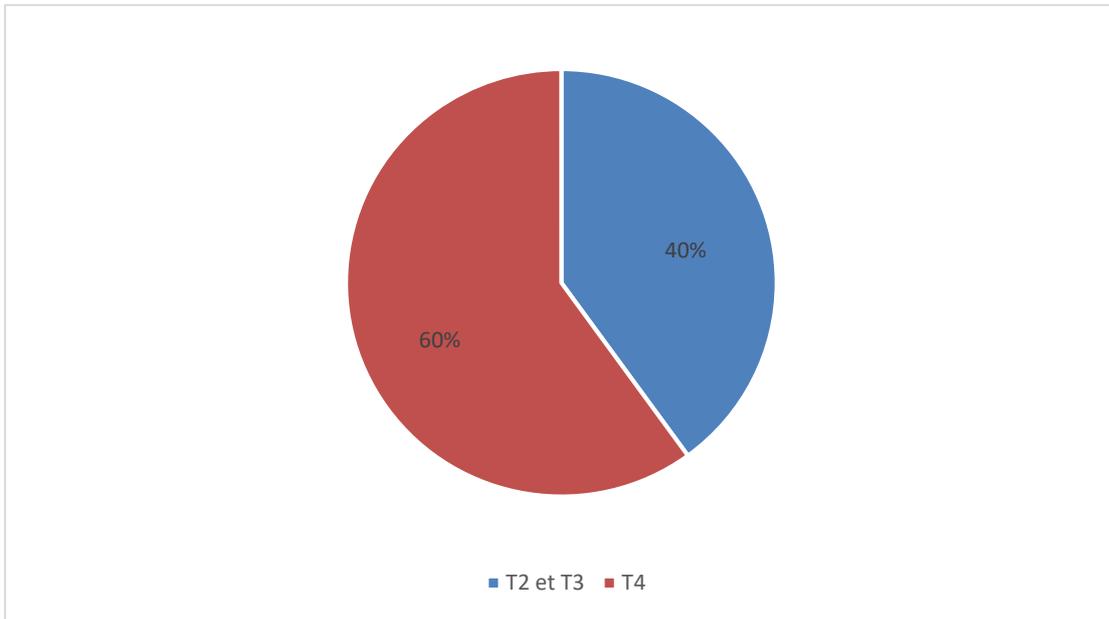
**Figure 11** : Répartition des patients selon la mortalité

Nous avons noté que dans notre étude la mortalité est estimée à 16%, la comorbidité à 30% et la survie à 2 ans est estimée à 42%.

Au cours des dernières décennies, la mortalité par cancer du pancréas a augmenté tant chez les hommes que chez les femmes. En Chine, l'incidence du CP est environ 48% plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (Lu *et al.*, 2006).

Certaines études suggèrent qu'un régime alimentaire riche en calories et en cholestérol et le manque d'exercice peuvent augmenter le risque de cancer du pancréas (Lin *et al.*, 2005).

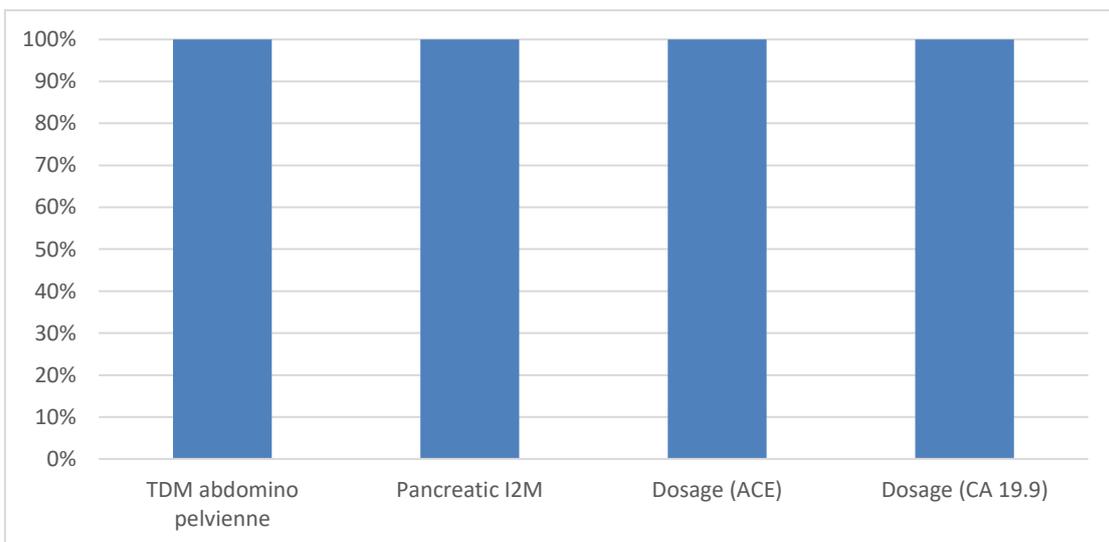
## 9. Répartition de la population selon les stades



**Figure 12:** Répartition des patients selon les stades

Dans notre série 40% des cas (12 patients) ont subi un traitement radical (DPC) entre les stades T2 et T3 c'est-à-dire ils sont opérables et 60% des cas (18 patients) ont subi principalement un envahissement vasculaire au stade T4 (ex : tronc cœliaque), le traitement le plus adapté dans ce cas-là est la double dérivation (DD).

## 10. Répartition de la population selon le diagnostic



**Figure 13 :** Répartition des patients selon le diagnostic

Dans notre série, tous les patients atteints du cancer du pancréas sont passés par différents diagnostics: TDM abdomino-pelvienne, pancréatic I2M et dosage de : l'antigène-carbohydrate 19.9 (CA 19.9) et de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).

La détection du cancer du pancréas à un stade précoce reste un grand défi en raison du manque de tests de détection précis. Les recommandations des guides de pratique clinique existants sur le diagnostic précoce du cancer du pancréas sont incohérentes et fondées sur des preuves limitées. La plupart d'entre elles approuvent la mesure du CA19-9 sérique en tant que test complémentaire, mais indiquent également qu'elle n'est pas recommandée pour le diagnostic précoce du cancer du pancréas. Il n'y a actuellement aucun autre marqueur spécifique de la tumeur recommandé pour le diagnostic du cancer du pancréas précoce (Ge *et al.*, 2017).

Pour la CA 19.9, la littérature rapporte une sensibilité de 80%. Il semblerait que sa valeur sérique serait proportionnelle à la masse tumorale (Lesuret *al.*, 1990). Sanogo (2006) a évoqué que la CA19.9 a été dosé chez 14,28% des patients avec une élévation dans tous les cas.

L'ECA est un marqueur peu spécifique ; son élévation s'observe dans certaines affections maligne et bénigne. Il est utilisé dans la surveillance et le suivi thérapeutique.

Le cancer du pancréas (cancer silencieux) prend de l'ampleur dans le monde et dans notre pays, probablement c'est le 2<sup>ème</sup> cancer aux Etats Unis d'ici 2030 selon l'institut fédéral américain de recherche contre le cancer (NCI) et touche des tranches d'âge de plus en plus jeunes nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

Selon nos résultats, il touche beaucoup plus les femmes que les hommes et plusieurs facteurs de risque peuvent être à l'origine de sa survenue. Ainsi, l'obésité et le tabagisme représentent les facteurs de risque les plus présents. La tumeur se localise dans la très grande majorité des cas dans la tête du pancréas. Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome. Nous avons noté que la mortalité est estimée à 16%, la comorbidité à 30% et la survie à 2 ans est estimée à 42%. Des résultats récents ont suggéré que l'obésité, en particulier l'obésité centrale, pourrait être associée à une incidence plus élevée de CP.

Il est difficile de faire un diagnostic précoce à l'heure actuelle en l'absence de marqueurs sériques du cancer pancréatique et de situations cliniques spécifiques en début d'évolution. Plusieurs études ont approuvé la mesure du CA19-9 sérique en tant que test complémentaire. Dans notre pays le diagnostic est le plus souvent tardif et le traitement radical n'est possible que pour un faible pourcentage rendant le pronostic plus sombre.

Le cancer du pancréas reste l'une des maladies les plus récalcitrantes et les plus sombres, avec très peu d'améliorations des résultats au cours des dernières décennies. Malgré les progrès de la chirurgie et du traitement oncologique du cancer du pancréas, très peu de patients sont guéris. La dégradation des tendances cliniques pour cette maladie est probablement due au fait que le cancer du pancréas est une maladie systémique déjà au moment de la détection clinique.

### **Perspectives d'avenir :**

- élargir la taille de l'échantillon en prenant en compte d'autres paramètres cliniques et para cliniques.
- réaliser une étude génétique sur des gènes les plus impliqués dans la survenue de ce type des tumeurs
- étudier la relation gène-gène et gène-environnement vu que ce type de tumeur est multigénique ou plutôt multifactoriel.

- Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al.** Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet.* 2009; 41(9):986-90.
- Andre T, Hammel P.** Le cancer du pancréas en questions. Fondation A.R.C.A.D. 2014, p 19-21.
- Aune D, Greenwood DC, Chan D, et al.** Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012;23(4):843-852.
- Bamford S, Dawson E, Forbes S et al.** The COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) database and website. *Br J Cancer.* 2004 ; 19;91(2):355-8.
- Bedossa P.** Lésions néoplasiques intra-épithéliales des canaux pancréatiques: nouvelles entités [Neoplastic intraepithelial lesions of pancreatic ducts: new entities]. *Ann Pathol.* 2002; 22(5):357-66. French.
- Berne.** Ligue suisse contre le cancer, Le cancer du pancréas. 2013.
- Berrington de Gonzalez A, Sweetland S et Spencer E.** A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(3):519-523.
- Braunwald E, Fauci AS et Kasper DL.** Harrison's principles of internele medicine. 15th ed, Me Graw-hill Professional publishing. 2001.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al.** Overweight, obesity, and mortality from cancer in a pro-spectively studied cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2003; 348(17):1625-1638.
- Cheng JQ, Ruggeri B, Klein WM et al.** Amplification of AKT2 in human pancreatic cells and inhibition of AKT2 expression and tumorigenicity by antisense RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Apr 16;93(8):3636-41.
- Constanzo LS.** BRS physiologie ,4<sup>ème</sup> édition Lippincott. 2006, 255-256.
- Cordonnier A.** Réponse cellulaire aux lésions de l'ADN et aux défauts de la réplication. 2013.
- Dahmani O, Belcaid A, El azzouzi O.** Régulation de la prolifération cellulaire. 2013.
- Day JD, Diguseppe JA, Yeo C, et al.** Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. *Hum Pathol.* 1996 Feb;27(2):119-24.

**Delpu Y, Hanoun N, Lulka H et al.** Genetic and epigenetic alterations in pancreatic carcinogenesis. *Curr Genomics*. 2011 Mar;12(1):15-24.

**Fernández-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP et al.** Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg*. 2003 Apr;138(4):427-3; discussion 433-4.

**Fesinmeyer MD, Austin MA, Li CI, De Roos AJ, Bowen DJ.** Differences in survival by histologic type of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(7):1766-73.

**Fukushima N, Mukai K.** Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. *Adv Anat Pathol*. 1999 Mar;6(2):65-77.

**Ge L, Pan B, Song F, et al.** Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open*. 2017;7(12):e018175.

**Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al.** Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1447-53.

**Gloor B.** Les maladies du pancréas, Groupe suisse d'entraide pour les maladies du pancréas GSP, Berne .2007, 3-14.

**Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al.** High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res*. 2006 ; 15;66(20):9818-28.

**Hammel P.** Cancer du pancréas. PMAD, Paris. 2013, 94.

**Hellman B, Gylfe E, Grapengiesser E et al.** Insulinoskiftningar--en kliniskt betydelsefull rytmik. Diabetesläkemedel bör öka den pulsatile komponenten av insulinfrisättningen [Insulin oscillations--clinically important rhythm. Antidiabetics should increase the pulsative component of the insulin release]. *Lakartidningen*. 2007; 8-21;104(32-33):2236-9. Swedish.

**Iacobuzio-Donahue CA.** Genetic evolution of pancreatic cancer: lessons learnt from the pancreatic cancer genome sequencing project. *Gut*. 2012 Jul;61(7):1085-94.

**Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al.** Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393(4):535-545

**Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al.** Exonic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science*. 2009; 10;324(5924):217.

**Josselin S.** Identification des gènes ciblés du facteur de transcription Neurogenin 3 et étude de leur fonction au cours du développement pancréatique. Université de Strasbourg. Strasbourg, 2011.

**Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al.** Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*. 2009 ; 28;302(16):1790-5.

**Koorstra JB, Hustinx SR, Offerhaus GJ et al.** Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatology*. 2008;8(2):110-25.

**Korc M.** Role of growth factors in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998; 7(1):25-41.

**Kuzmickiene I, Everatt R, Virviciute D, et al.** Smoking and other risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in men in Lithuania. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(2):133-139.

**Lafitte M.** Adénocarcinome canalaire pancréatique. Thèse de doctorat en Génétique, l'université bordeaux 2. 2012,178.

**Lanz S.** Le cancer du pancréas, Ligue suisse contre le cancer, Berne .2013, 51.

**Lesur G, Sauvanet A, Le Vyp Bel Ghitti et Bernades P.** Cancer du pancréas exocrine. *Encyclopédie Méd. Chirurgie (Paris France), hépatologie*, 7-106-A-1990, 10p.

**Li D, Morris JS, Liu J, et al.** Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*. 2009;301(24):2553-2562.

**Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, et al.** Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan. *J Gastroenterol*. 2005;40:297–301.

**Löhr M, Friess H.** Pancreatic cancer: molecular and clinical science. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 8(1):89-91.

**Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagna EP et al.** Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 19;89(6):442-6.

**Lu XH, Wang L, Li H, et al.** Establishment of risk model for pancreatic cancer in Chinese Han population. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 2229–2234. 17.

**Luo G, Fan Z, Gong Y, et al.** Characteristics and Outcomes of Pancreatic Cancer by Histological Subtypes. *Pancreas.* 2019 ;48(6):817-822.

**Maser RS, DePinho RA.** Keeping telomerase in its place. *Nat Med.* 2002 Sep;8(9):934-6.

**McGuigan A, Kelly P, Turkington RC et al.** Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018 Nov 21;24(43):4846-4861.

**McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al.** Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018;24(43):4846-4861.

**Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, et al.** Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control.* 2010; 21(8):1213-1225.

**Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH.** Smad regulation in TGF-beta signal transduction. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt 24):4359-69.

**Olayioye MA, Neve RM, Lane HA et al.** The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J.* 2000 ; 3;19(13):3159-67.

**Pelucchi C, Galeone C, Polesel J, et al.** Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas.* 2014; 43(1):47-52.

**Rawla P, Sunkara T et Gaduputi V.** Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019;10(1):10-27.

**Rouvière H , Dalmas A.** Anatomie humaine ,15<sup>ème</sup> édition Masson, Paris ,2002 ,448.

**Sanogo A.** cancer du pancréas : étude clinique, épidémiologique et prise en charge dans le service de médecine interne de l'hôpital de point G. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie. 2005-2006. 91p

**Scotte F, Colonna P et Andrieu J M.** Cancérologie, Ellipses, paris. 2002, 335.

**Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E et al.** ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii33-40.

**Shi C, Hruban RH, Klein AP.** Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Mar; 133(3):365-74.

**Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al.** Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.

**Société canadienne du cancer.** Facteur de risque du cancer du pancréas. 2014.

**Société canadienne du cancer.** Unité cancer et environnement, cancer du pancréas.2014, 4.

**Solcia E et Kleppel G.** Histological typing of tumors. World Health organization classification of tumors second Edition.2000.

**Swierczewska M , Kozlov S , Adiseshaiah P.** *Oncogenom.* 2019, 313-327.

**Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM *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):1-16.

**Vincent D.** Rôle du transforming growth factor  $\beta$  à la cour de la tumorigénèse pancréatique. Lyon.2012.

**Whittington R, Bryer MP, Haller DG *et al.*** Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Oct;21(5):1137-43.

**Zhang Q, Zeng L, Chen Y et al.** Pancreatic Cancer Epidemiology, Detection, and Management. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016:8962321.

### Webographie

1. [cancer.ca/canadian-cancer-statistics-2018-fr](http://cancer.ca/canadian-cancer-statistics-2018-fr).
2. [Fondation-arc.org/cancer/cancer-pancreas](http://Fondation-arc.org/cancer/cancer-pancreas)

## Résumé

Le cancer du pancréas est une pathologie tumorale rare et à la fois silencieuse, il demeure grave en raison de sa mortalité élevée et de son diagnostic sombre. Bien que l'on sache peu de choses sur l'étiologie du CP et les mesures de prévention de cette maladie, un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés jusqu'à présent. Des facteurs génétiques, des lésions pré-malignes, des maladies prédisposantes et des facteurs exogènes se sont avérés être liés au PC.

**Objectif :** Notre travail repose sur une étude descriptive rétrospective afin d'étudier les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques du cancer du pancréas dans l'est de l'Algérie.

**Patients et méthodes :** Notre étude a été réalisée sur 30 patients qui ont été diagnostiqués entre 2019-2021 au niveau du service de la chirurgie hépatobiliaire au centre hospitalier universitaire de Constantine (CHUC).

**Résultats :** Les résultats montrent que ce cancer touche les personnes âgées (qui ont plus de 55 ans), son diagnostic est dans la majorité des cas tardif. L'étude indique une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,43. Les symptômes les plus fréquents sont : les douleurs abdominales et l'ictère. Le type histologique prédominant est l'adénocarcinome (ADK) avec 90% et la partie la plus souvent touchée est la tête du pancréas avec 95%.

**Conclusion :** La majorité de nos résultats sont analogues à la littérature. Le PC est souvent diagnostiqué à un stade avancé et incurable. La connaissance des facteurs de risque est importante pour la détection précoce de la tumeur maligne. Identifier les patients à haut risque pour un suivi étroit du CP peut aider à améliorer le pronostic. Une étude plus large reste à réaliser.

**Mots clés:** cancer du pancréas, facteur de risque, étude statistique, type histologique

## **Abstract**

Pancreatic cancer is rare and silent tumor pathology and remains serious because of its high mortality and poor diagnosis. Although little is known about the etiology of prostate cancer and measures to prevent it, a number of risk factors have been identified to date. Genetic factors, pre-malignant lesions, predisposing diseases and exogenous factors have been found to be related to PC.

**Objective:** Our work is based on a retrospective descriptive study to investigate the demographic, clinical and biological characteristics of pancreatic cancer in eastern Algeria.

**Patients and methods:** Our study was carried out on 30 patients who were diagnosed between 2019-2021 at the hepatobiliary surgery department of the university hospital of Constantine (CHUC).

**Results:** The results show that this cancer affects elderly people (over 55 years), its diagnosis is in the majority of cases late. The study indicates a female predominance with a sex ratio of 1.43. The most frequent symptoms are: abdominal pain and jaundice. The predominant histological type is adenocarcinoma (ADK) with 90% and the most frequently affected part is the head of the pancreas with 95%.

**Conclusion:** The majority of our results are similar to the literature. PC is often diagnosed at an advanced and incurable stage. Knowledge of risk factors is important for early detection of the malignancy. Identifying high-risk patients for close follow-up of PC may help improve prognosis. A larger study remains to be done.

**Key words:** pancreatic cancer, risk factor, statistical study, histological type

## الملخص

يعد سرطان البنكرياس من الأمراض السرطانية النادرة ، وفي نفس الوقت يظل صامتاً خطيراً بسبب ارتفاع معدل الوفيات وتشخيصه القاتم. على الرغم من أنه لا يُعرف سوى القليل عن مسببات الإصابة بالشلل الدماغي وإجراءات الوقاية منه ، فقد تم تحديد عدد من عوامل الخطر حتى الآن. وقد ثبت أن العوامل الوراثية وآفات ما قبل الخبيثة والأمراض المؤهبة والعوامل الخارجية مرتبطة بالشلل الدماغي.

**الهدف:** يعتمد عملنا على دراسة وصفية بأثر رجعي لدراسة الخصائص الديموغرافية والسريرية والبيولوجية لسرطان البنكرياس في شرق الجزائر.

**المرضى والطرق:** أجريت دراستنا على 30 مريضاً تم تشخيصهم بين 2019-2021 على مستوى قسم جراحة الكبد والقناة الصفراوية في مستشفى جامعة قسنطينة.(CHUC)

**النتائج:** أظهرت النتائج أن هذا السرطان يصيب كبار السن (الذين تزيد أعمارهم عن 55 سنة) ، وتشخيصه متأخر في أغلب الحالات. تشير الدراسة إلى غلبة النساء بنسبة جنس 1.43. الأعراض الأكثر شيوعاً هي: آلام في البطن ویرقان. النوع النسيجي السائد هو سرطان الغدة (ADK) بنسبة 90٪ والجزء الأكثر إصابة هو رأس البنكرياس بنسبة 95٪.

**الخلاصة:** غالبية نتائجننا مشابهة للأدبيات. غالباً ما يتم تشخيص جهاز الكمبيوتر في مرحلة متقدمة وغير قابل للشفاء. معرفة عوامل الخطر مهمة للكشف المبكر عن الورم الخبيث. يمكن أن يساعد تحديد المرضى المعرضين لمخاطر عالية للمراقبة الدقيقة لأجهزة الكمبيوتر في تحسين التشخيص. لا يزال يتعين إجراء دراسة أكبر.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان البنكرياس ، عامل الخطورة ، الدراسة الإحصائية ، النوع النسيجي

**Année universitaire :** 2020-2021

**Présenté par :** MEGHERBI Meroua et SAKKI Roufeida

## **Etude statistique du cancer de pancréas dans la région de Constantine**

### **Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique**

**L'objectif :** Notre travail repose sur une étude descriptive rétrospective afin d'étudier les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques du cancer du pancréas dans l'est de l'Algérie.

**Patientes et méthodes :** notre étude a été réalisée sur 30 patients qui ont été diagnostiqués entre 2019-2021 au niveau du service de la chirurgie hépatobiliaire au centre hospitalier universitaire de Constantine (CHUC).

**Résultats :** les résultats montrent que ce cancer touche les personnes âgées (qui ont plus de 55 ans), son diagnostic est dans la majorité des cas tardif. L'étude indique une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,43. Les symptômes les plus fréquents sont : les douleurs abdominales et l'ictère. Le type histologique prédominant est l'adénocarcinome (ADK) avec 90% et la partie la plus souvent touchée est la tête du pancréas avec 95%.

**Conclusion :** la majorité de nos résultats sont analogues à la littérature. Le PC est souvent diagnostiqué à un stade avancé et incurable. La connaissance des facteurs de risque est importante pour la détection précoce de la tumeur maligne. Identifier les patients à haut risque pour un suivi étroit du CP peut aider à améliorer le pronostic. Une étude plus large reste à réaliser.

**Mots clés :** cancer du pancréas, facteur de risque, étude statistique, type histologique

#### **Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Président du jury :** SATTI Dalila (Prof – UPMC1).

**Encadrant :** REZGOUN-CHELLAT Djalila (Prof - UPMC1).

**Examineur :** REZGOUN Med Larbi (Maître de conférences A - UPMC1).