

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



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

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

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**ÉTUDE MOLÉCULAIRE DE L'ADÉNOCARCINOME
PANCRÉATIQUE**

Présenté par : KHENGUI Ikram

Le 20/06/2023

CHOUFI Assala

MERADA Chaima

HALIMI Akram

Jury d'évaluation :

Président du jury : SEDRATI Khadidja

(MCB- Université constantine 1)

Encadrant : RIBOUH-ARRAS Asma

(MRB- Centre de Recherche de
Biotechnologie :CRBt)

Examineur : SAIFI Boubakeur

(MCB- Ecole Nationale Supérieure de
Biotechnologie ENSB)

Année universitaire 2022 - 2023

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux, qui nous a aidé et a guidé nos pas sur le chemin de la science et qui nous a donné la force, le courage et la patience d'accomplir bien ce modeste travail.

Nos premiers remerciements iront à notre encadrante Dr. **RIBOUH ASMA** d'avoir pris le temps de nous encadrer.

On a eu l'honneur et la chance de bénéficier de votre compétence et votre encadrement de qualité qui impose l'estime et le respect, nous vous remercions chaleureusement pour votre patience, encouragement, sympathie, soutien, votre disponibilité à tout moment, vos conseils et pour le partage de vos connaissances, vous nous avez été d'une aide précieuse tout au long de ce travail qui fut grandement facilité par votre présence, merci infiniment.

Avec tous nos respects, nous tenons à vous remercier Dr. **SEDRA TI** pour avoir accepté de présider notre jury de soutenance, assuré de l'intérêt que vous portez à ce travail, nous restons convaincus que votre présence nous assurera de la valorisation et de la teneur de notre travail.

Veillez croire en nos éternels respects et nos sincères gratitude.

Nous adressons nos plus sincères remerciements au Dr. **SAIFI**, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'examiner ce travail et de l'enrichir de ses éminentes compétences scientifiques.

Soyez assuré de notre respectueuse gratitude.

Nous adressons nos remerciements les plus respectueux aux nos professeurs de notre spécialité : **Génétique**, car Le professeur exerce une influence durable dans la vie de ses étudiants.

Merci pour votre engagement à nos côtés, pour votre enseignement et votre soutien, Nous vous remercions de nous avoir guidés tout au long de ces 3 ans.

Un grand merci à toute l'équipe du Centre de recherche en Biotechnologie (CRBt). Des gens formidables avec lesquelles nous avons passé des mois inoubliables, nous avons beaucoup appris avec eux sur le plan scientifique. Je remercie tout particulièrement **Hiba Bounneche** et

Ali Boumegoura.

Nous remercions chaleureusement **Pr. KHANCHOULE** pour nous avoir ouvert les portes du service de la chirurgie A du CHU de Constantine.

Enfin, à tous les patients et témoins qui ont accepté de participer à notre étude et toutes les personnes qui nous ont aidées et encouragées de près ou de loin, qu'elles trouvent ici l'expression de nos remerciements les plus chaleureux.

Dédicaces

Avec l'aide de Dieu, j'ai pu accomplir ce modeste travail

Je tiens à dédier ce mémoire à mon premier soutien, mon père **Mohamed El Cherif**, et à ma mère **Fadila**. Ce modeste travail est le résultat de tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation. Vous êtes la plus grande bénédiction de ma vie et je rends grâce à DIEU pour cela. Vous êtes un exemple de parents respectueux, honnêtes et méticuleux. Grâce à vous, j'ai appris la valeur du travail et de la responsabilité. Je vous suis profondément reconnaissante. Je tiens à vous remercier pour votre amour, votre générosité, votre compréhension et vos conseils. Votre soutien a été une lumière tout au long de mon parcours. Aucune dédicace ne suffirait à exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Je vous promets de me battre chaque jour pour vous rendre encore plus fiers de moi. Je vous aime papa, je vous aime maman, et je prie le Tout-Puissant de vous accorder une bonne santé et une longue et heureuse vie.

À mon deuxième père, **Saouchi Abd El Hamid**, et ma deuxième mère, **Saida**, peu importe à quel point j'essaie de vous remercier, je n'y arrive pas. Vous êtes le secret de mon succès et de ma supériorité dans le monde. Merci de tout mon cœur pour l'amour et le soutien que vous m'avez donnés. Merci pour votre présence constante pour moi. Vous êtes vraiment des personnes merveilleuses. Je vous aime infiniment.

Au trésor de ma famille, à mes frères **Noureddine** et **Karim**, et à mes sœurs **Rokia**, **Imene**, **Mina**, **Rayane** et **Assala**, il est difficile de trouver les mots pour vous remercier. Vous méritez bien plus que de simples mots. Pour moi, vous êtes une belle chance pour laquelle je remercie Dieu. J'espère pouvoir vous rendre ne serait-ce qu'une partie de l'amour, de la force et de la fierté que vous m'avez donnés. Tant que vous êtes à mes côtés, je peux tout faire pour réaliser mes rêves. Je suis tellement reconnaissante pour tous ces moments que nous avons partagés ensemble. Je ne saurais jamais assez vous remercier pour l'amour et le soutien que vous m'avez apporté tout au long de ma vie. Je vous aime tendrement.

À mes petits anges que j'aime tant : **Baylasene**, **Layane**, **Racim**, **Anes** et **Lilyane**, qui m'ont donné tout le courage nécessaire pour achever ce travail grâce à leur sourire angélique. Je tiens à vous dire que vous êtes les rayons de soleil qui illuminent ma vie. Que Dieu tout-puissant vous protège et vous guide sur le bon chemin.

À mon cher **Micho**, qui m'aime inconditionnellement et m'accepte tel que je suis, malgré tous mes défauts. Tu me soutiens avec ton amour sincère et tu as toujours été à mes côtés pendant mes heures d'étude. Tu as le don de me faire sourire et je t'aime énormément. Tu es pour moi bien plus qu'un simple chat, tu es mon doux petit ange.

À mon **grand-père**, mon oncle **Aissa**, **Fahim**, **Nani**, **Salim**, **Taher** et **Charif**, papa **Baghriche** et **Hmed**, ma tante **Ghania**, **Zahra**, **Assia**, **Samira**, **Noura**, **Lynda** et tata **Aldjia**, mes cousines **Aridj**, **Razan**, **Tasnim**, **Rinad**, **Yacine**, **Beyou**, **Sissa** et **Koussai**, mes plus belles proches **Amel**, **Djamila**, **Nadia**, **Sara**, **Souhaila**, **Rym**, **Malak**, **Amira**, **Aya**, **Asima**, **Chayma**, **Hasna**, **Loubna**, **Chaima Mer**, **Maya**, **Anfel**, **Cheima Kh** et **Lina**, mes frères **Rezak**, **Amir**, **Mouad**, **Nadji**, **Rami**, merci pour vos encouragements et votre amour, merci d'être toujours avec moi, je vous aime.

À **Papi**, **Mami** et **Nana**, que Dieu les accueille dans Sa miséricorde, j'aurais tellement aimé vous avoir à mes côtés.

À mon cher frère **Akram**, je te remercie du fond du cœur d'avoir toujours cru en moi et en mes capacités. Merci d'être toujours présent dans toutes les situations de ma vie. Tu es bien plus qu'un frère pour moi, tu es une personne extraordinaire. Je suis à court de mots pour te dire merci, car ta présence est véritablement précieuse.

À quelqu'un dont la présence me rend plus forte, bien que nous nous connaissions depuis un certain temps, et malgré la distance qui nous sépare, tu as toujours été là pour moi et m'as soutenue dans toutes les situations. Tu as cru en mes capacités et m'as encouragée à avancer. **Dahamane**, je te remercie sincèrement pour ton soutien, de me faire sourire même dans les moments les plus difficiles. Tu es vraiment une personne au cœur généreux, cher ami.

À mon fidèle ami et mon frère **Aymen**, Merci d'être resté à mes côtés et de m'avoir encouragé tout le temps, tu es une personne très gentille.

À mon encadrante **Asma**, pour moi, vous n'êtes pas seulement mon encadrante, vous êtes ma grande sœur. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour tout ce que vous m'avez apporté, en particulier votre gentillesse. Les mots me manquent pour vous décrire, vous êtes une femme forte et adorable. Je vous aime, ma sœur.

Enfin, merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

Ikram

A l'aide de dieu j'ai pu accomplir ce modeste travail que je dédie à :

Le plus cher homme du monde, mon père **Mohamed**, tu as toujours été à mes côtés, me prodiguant ton amour, ton encouragement et toute l'aide nécessaire tout au long de mes études. Les mots me manquent pour exprimer toute ma gratitude envers toi. Les sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon bien-être sont inestimables.

Aucune dédicace ne saurait suffire à exprimer mon respect, ma considération et mon amour pour toi. Je souhaite de tout cœur que cette thèse puisse te remplir de joie en réalisant tes espoirs. J'espère sincèrement avoir été digne de ta confiance.

Que Dieu t'accorde une longue vie, une excellente santé et un bonheur sans limites.

La plus chère femme du monde, ma mère **Ghania**, Toi qui as enduré tant de souffrances sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non et as tout fait pour me rendre heureuse. Peu importe ce que je fais ou dis, je ne saurai jamais te remercier comme il se doit. Ton amour m'enveloppe, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour surmonter les obstacles.

Aucune dédicace ne peut être assez expressive pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu as consentis depuis ma naissance, à travers mon enfance et même maintenant à l'âge adulte.

Je te demande pardon pour les soucis, les inquiétudes et la fatigue que je t'ai causés !

Aujourd'hui, j'aimerais te rendre la récompense de tous tes efforts en te faisant part de ma fierté et de mon bonheur de t'avoir comme mère adorée. Maman, ce modeste travail est le résultat de tes prières et de tes bénédictions quotidiennes.

Que Dieu te protège et t'accorde santé, bonheur, prospérité et une longue vie, afin que notre vie soit illuminée pour toujours.

A mon cher frère **Fadi**, Je tiens à te remercier pour ton soutien tout au long de mon parcours. Ta présence et tes encouragements ont été d'une valeur inestimable pour moi. Aujourd'hui, je te souhaite le meilleur dans ta vie, avec toute la réussite et le bonheur qui te combleront.

A mes très chers oncles : merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études.

A mes chères tantes : Je suis extrêmement reconnaissant(e) envers vous et je ne saurai jamais vous remercier assez pour toutes vos amabilités, votre générosité et votre précieuse aide.

Votre soutien inconditionnel a été d'une importance capitale dans mon parcours, et je vous suis profondément reconnaissante pour cela.

A mon petit bout de sucre, **Jana Eylul** qui me donne toujours le sourire. Puisse dieu la faire grandir dans la sagesse, la bonne santé et l'intelligence nécessaire.

À la personne qui m'est chère et que je connais particulièrement, Je tiens à exprimer toute mon affection et ma reconnaissance envers toi, que dieu te garde pour moi toute la vie et te procure la santé et le bonheur.

Et sans oublier mes collègues **Ikram**, **Assala** et **Akram** pour leurs accompagnements, soutiens, et compréhensions. Le chemin a été long et difficile, mais vous étiez toujours là à sourire.

Chaima

Je remercie Dieu pour son précieux aide, qui m'a permis de terminer mes études après un long cycle de formation.

A mon cher papa : "**Tahar**" mes respects les plus sincères et les plus précieux pour ton aide physique et morale à la fois. Je te suis extrêmement reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci énormément pour tout.

A ma Chère mamman "**Fadila**" ton amour, ton affection, ton sacrifice et surtout ta compréhension m'ont donné la force de réaliser mon rêve, merci beaucoup

A mes grands-parents paternels ainsi que mes grands-parents maternels qu'Allah le tout puissant vous bénit et vous rends dans le paradis.

A mes très Chers frères "**Nadji**" et "**Rami**" je vous remercie énormément pour votre encouragement ainsi que pour votre motivation, je vous adore et je remercie le bon dieu de vous avoir dans ma vie.

A ma Chère tante "**Lynda**" je te remercie pour ta présence, pour tes conseils et surtout pour ta façon de gérer les choses je te dis sincèrement j'ai tellement appris.

A mes Chers oncles "**Achraf**" et "**Riad**" je tien vraiment à vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi, vous êtes ma force et ma dignité et toute chose adorable dans ma vie.

A ma Chère "**Amel**" je remercie le seigneur tout puissant de t'avoir dans ma vie je t'aime.

A mes Chères tantes "**Zahia**" et "**Sabah**" et "**Assia**" je vous remercie toutes pour votre encouragement et votre amour.

À mes chers cousins & cousines "**Beyou**" et "**Sissa**" et "**Dadi**" et "**Chaima**" que dieu le tout puissant vous bénisse et vous protège mes bébés d'amour.

A ma Chère et adorable sœur "**Ikram**" je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi, que dieu préserve notre amitiés

A toute la famille "**Khengui**" "**Fadila**" / "**Rayane**" / "**Micho**" je vous remercie tant pour votre amour et pour votre soutiens

A Notre encadreur "**Ribouh Asma**" mes respects les plus sincères pour votre personne, je vous remercie pour votre aide, vos conseils et surtout pour votre présence vraiment merci avec un très grand M pour la seconde fois.

A mes Proches ami(e)s "**Amira**" et "**Aya**" et "**Dounia**" et "**Bouty**" et "**Amina**" et "**Lyna**" merci énormément pour votre soutiens et pour votre sincérité.

A mon Ami "**Akram**" je te souhaite tout le bonheur et la réussite du monde

"MERCI POUR TOUTES ET TOUS"

Assala

Grace à dieu le tout puissant j'ai pu atteindre mon objectif, dieu merci

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui ont contribué à sa réalisation.

A mes chers parents "**Salim**" et "**Samira**" je vous remercie pour, votre soutien, vos encouragements et surtout votre amour pour cela je vous offre ce travail en guise de remerciement.

A mes Chères frères "**Mohamed**" et "**Islem**" le bon dieu m'a offert deux trésors, ses derniers sont la raison de ma réussite que dieu les préserve

A mes Chères sœurs "**Lina**" et "**Rahma**" que dieu le tout puissant vous protège pour nous tous

*A Mon grand-père et ma grande mère "**Chaban**" et "**Bariza**" un énorme merci pour vous c'est grâce à vos prières que j'ai pu atteindre mon rêve.*

A mon Cher oncle "**Farid**" merci pour votre soutien tout au long de mon parcours

A mon Amie "**Ikram**" Je suis ravi de t'avoir connu, ton amitié c'est un honneur pour moi merci pour ton aide et surtout pour ton encouragement.

A mes Proches amis "**Assala**", "**Hadil**", "**Akram**" et "**Omar**" je vous souhaite toute la réussite et tout le bonheur du monde que notre amitié durera le plus longtemps possible.

A Madame "**Ribouh Asma**" Nous tenons à vous remercier spécialement pour votre soutien, votre présence, pour votre compréhension ainsi que pour votre aide je vous remercie énormément pour la seconde fois que dieu vous bénisse.

JE VOUS REMERCIE TOUS ET TOUTES

Akram

Liste des abréviations

A

ACE : Antigène Carcino Embryonnaire.
Acétyl-CoA : Acétylcoenzyme A.
ADN : Acide désoxyribonucléique.
AJCC: l'American Joint Committee on Cancer.
AKT: Ak transforming = PKB: Protein Kinase B.
ARN: Acide Ribonucléique.

B

BRCA1: Gène du cancer du sein 1 (*BReast CAncer 1 gene*).
BRCA2 : Gène du cancer du sein 2 (*BReast CAncer 2 gene*).

C

CBF1: C-repeat-binding factor 1.
CDK: Cyclin-dependent kinases.
CDK N2A: Cyclin-dependent kinase 2A inhibitor.
CHUC : Centre Hospitalier Universitaire Benbadis de Constantine.
C-Myc : Myelocytomatosis.
CP : Cancer du pancréas.
COX-2 : Cyclooxygenase-2.
CRBt : Centre nationale de Recherche en Biotechnologie.

D

DCC: Deleted in Colon Cancer.
ddNTP : di-désoxyribo-Nucléotide Tri-Phosphates.
Dhh: Desert Hedgehog.
DNMT: DNA methyltransferases.
dNTP : Désoxyribo-Nucléotide Tri-Phosphates.
DO : Densité Optique.
DPC 4: Deleted in Pancreatic Cancer locus 4.

E

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique.
EGF: Epidermal Growth Factor
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.
EMT: Epithelial-mesenchymal transition.

F

FGF: Fibroblast growth factor.

G

GAT: Acide Aspartique.
GDP: Guanosine Diphosphate.
GTP: Guanosine TrihPosphate.
GGT: Glycine.
GTT: Valine.

H

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.

HGF: Hepatocyte growth factor.

Hh: Hedgehog.

HIF: Hypoxia-inducible factor.

I

IGF1R: Insulin-like Growth Factor.

IGFR I: Insulin-like Growth Factor I.

Ihh: Indian hedgehog.

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique.

K

kDa: Kilodalton.

KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
TP53: Tumor protein 53.

M

MCNs: Les cystadénomes mucineux.

MMP9: Métalloprotéases de la matrice 9.

mTOR: Mammalian target of rapamycin.

miRNA: Micro acide ribonucléique.

MUC1: Mucine 1.

N

NaCl: Chlorure de Sodium.

NATs: N- Acétyltransférases.

NAT1: N-Acétyltransférase 1.

NAT2: N-Acétyltransférase 2.

NEM: Néoplasie Endocrinienne Multiple.

NF- κ B: Nuclear factor kappa B.

NICD: Domaine intracellulaire de Notch.

O

OMS: Organisation Mondiale de Santé.

OR: Odds Ratio.

P

P16: Protéine 16 KDa.

P21: Protéine 21 KDa.

P27: Protéine 21 KDa.

P53: Protéine 53 KDa

PanIN: Pancreatic Intraepithelial Neoplasia.

Pb: Paires de base.

PCR: Polymerase Chain Reaction : amplification en chaîne par polymérase.

PDAC: Pancreatic ductal adenocarcinoma.

PDGF: Platelet-derived growth factor.

P-ERK: Phosphorylated extracellular signal-related kinase.

P-gp: Permeability glycoprotein.

PI3K: Phosphoinositide tri-phosphate 3 kinase.

PTCH: Patched.

S

SDS : Sodium Dodécyl Sulfate.

SEER: États d'examen des statistiques sur le cancer.

Shh: Sonic hedgehog.

SMO: Smoothened.

Smad4: Mothers against decapentaplegic homolog 4.

Snail: Répresseur transcriptionnelle de la famille des escargots 1.

SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

T

TBE1X : Tampon Tris-Borate-EDTA.

TEM: Transition épithélio-mésenchymateuse.

TGF β : transforming growth factor β .

TGF: Transforming growth factors.

TIPMP : Tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas.

TNM: (classification) Tumor, Node, Metastasis : tumeur, ganglion, métastases.

TP53: Tumor protein 53.

U

UV: Ultra-Violet.

V

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

Z

Zeb-1: Zinc finger E-box-binding homeobox

Listes des figures

Figure 1 : Embryogenèse du pancréas	3
Figure 2 : Anatomie du pancréas	4
Figure 3 : Canaux excréteurs du pancréas	5
Figure 4 : Taux d'incidence/ mortalité estimés pour le cancer du pancréas dans le monde en 2020	8
Figure 5 : Nombre de cas incidents annuel entre 1983 et 2014.....	8
Figure 6 : Mécanismes cellulaires et moléculaires de la carcinogenèse pancréatique	17
Figure 7 : Fréquences des principales altérations géniques au sein des lésions précancéreuses pancréatiques humaines	18
Figure 8 : Voies de signalisation et mécanismes cellulaires génétiquement altérés dans la majorité des cancers du pancréas	20
Figure 9 : Implication de Notch dans l'EMT et ses principaux inducteurs	24
Figure 10 : Voie de signalisation Hedgehog	24
Figure 11 : Voie de signalisation du TGF.....	25
Figure 12 : Représentation schématique du locus <i>NAT</i> humain sur le chromosome 8	29
Figure 13 : Activation et inactivation des arylamines par N-acétylation, O-acétylation, et N-, O-acétylation catalysées par la <i>NAT2</i>	30
Figure 14 : Désignation des amorces par primer 3 plus.....	36
Figure 15 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose à 1,5% des fragments amplifiés par PCR	38
Figure 16 : Schématisation d'un résultat de séquençage après traitement informatique.....	40
Figure 17 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	45
Figure 18 : Représentant la répartition des sujets selon le sexe	46
Figure 19 : Répartition des sujets selon le statut tabagique	47
Figure 20 : Répartition des sujets selon la consommation d'alcool	48
Figure 21 : Répartition des sujets selon l'obésité.....	49
Figure 22 : répartition des sujets selon l'Anatomopathologie	50
Figure 23 : Profil d'amplification du gène présentant différent génotype du gène <i>ACE</i>	55

Liste des tableaux

Tableau 1 : Stades TNM du cancer du pancréas (American Joint Committee on Cancer).....	10
Tableau 2 : Milieu réactionnel pour l'amplification du gène <i>NAT2</i>	37
Tableau 3 : Conditions optimisées du programme PCR de la <i>NAT2</i>	37
Tableau 4 : Les compositions d'un mix réactionnel d'un volume final de 10 µl et le programme d'amplification de la PCR séquence	39
Tableau 5 : Milieu réactionnel pour l'amplification du gène <i>ACE</i>	41
Tableau 6 : Conditions optimisées du programme PCR du gène <i>ACE</i>	41
Tableau 7 : Caractéristiques générales de la population d'étude	44
Tableau 8 : Fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes du gène <i>NAT2</i> et leur association au risque de cancer du pancréas	51-52
Tableau 9 : Fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes du gène <i>ACE</i> et leur association au risque de cancer du pancréas	56

Table des matières

Remerciements et dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Listes des photographies	
Introduction.....	1-2

Partie bibliographique

Chapitre I. Rappels embryologique, anatomique et physiologique du pancréas

1. Origine embryonnaire du pancréas.....	3
2. Anatomie du pancréas.....	4-5
3. Physiologie du pancréas.....	5-6

Chapitre II. Cancer pancréatique

1. Cancer du pancréas.....	7
2. Epidémiologie.....	7
2.1. Dans le monde.....	7-8
2.2. En Afrique.....	8
2.3. En Algérie.....	8-9
3. Type des tumeurs du pancréas.....	9
3.1. Cancer pancréatique exocrine.....	9
3.2. Cancer pancréatique endocrine.....	9
4. Classification du cancer du pancréas.....	9
4.1. La classification TNM.....	10
4.2. La classification OMS.....	10-11
5. Facteurs de risque.....	12
5.1. Facteurs de risque non modifiables.....	12
5.1.1 L'âge.....	12
5.1.2 Le sexe.....	12
5.1.3 Le groupe sanguin.....	12
5.1.4 L'origine ethnique.....	12
5.1.5 Diabète.....	12-13
5.1.6 La génétique.....	13

5.2	Facteurs de risque modifiables	13
5.2.1	Tabac	13
5.2.2	L'alcool.....	13
5.2.3	L'obésité.....	13
5.2.4	L'alimentation.....	13
5.2.5	L'inactivité physique	13
6.	Symptômes, diagnostic et traitements	14
6.1	Symptômes	14-15
6.2	Diagnostic	15
6.3	Traitements	15
6.3.1	La chirurgie.....	15
6.3.2	La chimiothérapie	15-16
6.3.3	La radiothérapie	16
6.3.4	La thérapie ciblée	16

Chapitre III. Génétique du cancer pancréatique

1.	Lésions précancéreuses et carcinogénèse	17-18
2.	Prédisposition génétique	19
2.1.	Les altérations génétiques	19-20
2.1.1	L'activation des oncogènes	20-21
2.1.2	L'inactivation des gènes suppresseurs des tumeurs	22-23
2.1.3	Les voies de signalisation	23-26
2.2.	Les altérations épigénétiques.....	26
2.2.1	La méthylation de l'ADN.....	26
2.2.2	La modification des histones.....	26-27
2.2.3	Les microARN	27
2.3.	Autres altérations	27
2.3.1	Raccourcissement des télomères La méthylation de l'ADN.....	27
2.3.2	L'angiogenèse.....	27-28
3.	Gène d'intérêt	28
3.1.	Les N-acétyltransférases	28
3.1.1	Localisation et structure des <i>NAT</i>	28-29
3.1.2	Le mécanisme de détoxification de <i>NAT</i>	29-30
3.1.3	Le polymorphisme de <i>NAT</i>	30-31
3.2.	Les marqueurs tumoraux.....	31-32

Patients et méthodes

1. Etude statistique	33
2. Etude génétique.....	33-34
2.1. Extraction de l'ADN génomique	34
2.1.1. Principe	34
2.1.2. Contrôle de qualité de l'ADN et estimation de sa concentration	34-35
2.2. PCR (Polymerase Chain Reaction)-Séquençage du gène <i>NAT2</i>	35
2.2.1. Principe du séquençage	35
2.2.2. Mode opératoire	36
2.2.2.1. Amplification par PCR du fragment à séquencer	36-37
2.2.2.2. Contrôle des amplicons par électrophorèse sur gel d'agarose.....	37-38
2.2.2.3. Purification enzymatique des amplicons	38
2.2.2.4. PCR séquence ou marquage des fragments purifiés	38-39
2.2.2.5. Purification des produits de la PCR séquence	39
2.2.2.6. Séquençage sur automate et analyse des résultats	39-40
2.3. Génotypage du polymorphisme rs4646994 du gène <i>ACE</i>	40
2.3.1. Amplification du fragment d'intérêt du gène <i>ACE</i> par PCR	40-41
2.3.2. Migration par électrophorèse sur gel d'agarose.....	41-42
3. Etude statistique	42

Résultats et discussion

1. Caractéristiques générales de la population d'étude.....	43-44
1.1. Répartition des sujets selon la tranche d'âge.....	45
1.2. Répartition des sujets selon le sexe.....	46
1.3. Répartition des sujets selon le statut tabagique.....	47
1.4. Répartition des sujets selon la consommation alcoolique.....	48
1.5. Répartition des sujets selon l'obésité	49
1.6. Répartition des sujets selon l'anatomopathologie.....	50
2. Séquençage du gène <i>NAT2</i>	50-51
2.1. Fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes du gène <i>NAT2</i> et leur association au risque de cancer du pancréas.....	51-54
3. PCR de l' <i>ACE</i>	55
3.1. Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme du gène <i>ACE</i> et leur association au risque du cancer pancréatique	56-57

Conclusion et Perspectives	58
Références Bibliographiques	59-71
Annexes	
Résumés	

Introduction

Le cancer est un processus physiopathologique qui peut affecter n'importe quelle partie de l'organisme (**Hammoudi, 2014**). Au cours de ce processus, les cellules cancéreuses acquièrent ou perdent des caractéristiques spécifiques qui favorisent leur invasivité, leur prolifération et leur résistance aux traitements (**Bray et al., 2018**). Initialement, le cancer se développe à partir d'une cellule normale qui subit une transformation et une multiplication chaotique, conduisant à la formation d'une tumeur maligne. (**Siegel et al., 2016**).

C'est une maladie qui constitue un problème de santé publique majeur, avec plus de 18 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès dans le monde en 2018. (**Bray et al., 2018**).

Les cancers de l'appareil digestif représentent environ 20% de tous les cancers diagnostiqués chaque année dans le monde. Ce sont des maladies relativement fréquentes et sont associées à un mauvais pronostic en raison du diagnostic tardif.

En Algérie, les cancers du tube digestif représentent environ 30% de tous les cas de cancer. Chez les hommes, ils se classent au troisième rang, après les cancers du poumon et de la prostate, tandis que chez les femmes, ils se situent juste derrière le cancer du sein. (**Organisation mondiale de la sante,2012**).

En oncologie digestive, le cancer du pancréas est considéré comme l'un des cancers les plus agressifs et constitue la septième cause de décès dans le monde (**Ducreux et al., 2019**). Ce type de cancer se caractérise par une prolifération maligne des cellules pancréatiques et peut affecter à la fois les cellules endocrines et exocrines du pancréas, en fonction des types de cellules touchées par la maladie (**Siegel et al., 2021**).

Le carcinome pancréatique exocrine, également appelé adénocarcinome canalaire pancréatique, est la forme la plus courante de cancer du pancréas, représentant environ 90 % des tumeurs malignes de cette région (**Bray et al., 2018**). Il s'agit d'une maladie agressive caractérisée par une croissance rapide des cellules cancéreuses dans les canaux pancréatiques. Malheureusement, il présente un pronostic très défavorable avec un taux de survie global relativement faible. Les 10 % restants des tumeurs pancréatiques sont constitués de divers types histologiques moins fréquents. Parmi eux, on retrouve des tumeurs rares telles que le cystadénocarcinome, et les tumeurs neuroendocrines . (**Siegel et al.,2021**).

Effectivement, plusieurs facteurs sont associés à l'incidence et à la prévalence élevée du cancer du pancréas. Parmi ces facteurs, on retrouve l'âge, le sexe, l'obésité, le tabagisme, les antécédents familiaux, etc. (**Gheorghe et al., 2022**).

La chirurgie est considérée comme le seul traitement curatif potentiel pour le cancer du pancréas, suivie de la chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante, de la radiothérapie et de la thérapie ciblée.

Le développement de l'adénocarcinome pancréatique est influencé par des facteurs génétiques et environnementaux. Environ 90% des cas de cancer du pancréas sont sporadiques, ce qui signifie qu'ils ne sont pas directement liés à des facteurs héréditaires. Cependant, environ 10% des cas sont considérés comme héréditaires, ce qui implique des mutations génétiques héritées des parents. Ainsi, la prédisposition génétique joue un rôle important dans le risque de cancer du pancréas via des mutations génétiques connues pour provoquer des cancers héréditaires ou des pancréatites héréditaires, de plus, des variants génétiques ont été identifiés via des associations au niveau du génome (étude GWAS) (**Amundadottir et al., 2009**).

En ce qui concerne les altérations génétiques spécifiques dans les tumeurs pancréatiques, les mutations dans le gène KRAS sont extrêmement fréquentes, étant présentes dans environ 95% des cas d'adénocarcinome pancréatique. De plus, les mutations dans le gène suppresseur de tumeur TP53 sont également fréquentes, étant retrouvées dans 50% à 75% des cas. Ces altérations génétiques contribuent à la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses et à la progression de la maladie.

Dans notre étude nous avons choisi de travailler sur les gènes *NAT2* et *ACE* et leurs associations avec le cancer du pancréas.

Dans ce contexte, notre travail visait à mener une étude cas-témoin chez des patients atteints de cancer du pancréas en réalisant des analyses génétiques et statistiques de plusieurs polymorphismes impliqués dans l'apparition et le développement de la pathologie. Il est à noter que ce type de cancer est encore peu investigué au niveau moléculaire en Algérie. Après une recherche bibliographique rigoureuse, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- L'exploration moléculaire des différents SNPs du gène N-acétyltransférase de type II (*NAT2*) dans notre échantillon par séquençage ;
- Le génotypage du polymorphisme rs4646994 de l'antigène carcino embryonnaire (*ACE*) par PCR directe ;
- Étudier l'interaction éventuelle entre les différents polymorphismes génétiques et les facteurs de risque environnementaux connus pour ces cancers, tels que le tabagisme, l'obésité, l'âge, etc.

Partie

bibliographique

1. Origine embryonnaire du pancréas

Le pancréas résulte de la fusion de deux bourgeons endodermiques naissant de la future région duodénale de l'intestin primitif ; Entre le 26^{-ème} et 29^{-ème} jour, le bourgeon dorsal est le premier à se développer dans le mésogastre postérieur. Il donnera la partie supérieure de la tête, l'isthme, le corps, la queue du pancréas et le système canalaire pancréatique de ces régions. Le bourgeon ventral se développe un peu plus tard à partir de la portion distale du cholédoque. Il donnera la partie inférieure de la tête, le crochet et la partie initiale du canal de Wirsung (**Rouvière, 1970**).

Au cours de la 5^{-ème} semaine du développement embryonnaire, l'ébauche hépatique se développe et les rotations de l'intestin antérieur et moyen attirent le bourgeon pancréatique ventral qui migre sous et en arrière du bourgeon dorsal (**Parent, 2012**). Ces deux phénomènes de rotation permettent par la suite à la 6^{-ème} semaine la fusion des canaux pancréatiques, par la conduite du pancréas ventral à un abouchement commun avec le cholédoque dans l'ampoule hépatopancréatique pour constituer la portion céphalique du canal pancréatique principal (**Benabied, 2016**).

Les deux ébauches ventrale et dorsale s'accolent et fusionnent pour donner le pancréas définitif au cours de la 7^{-ème} semaine (**Parent, 2012**). (**Figure 1**).

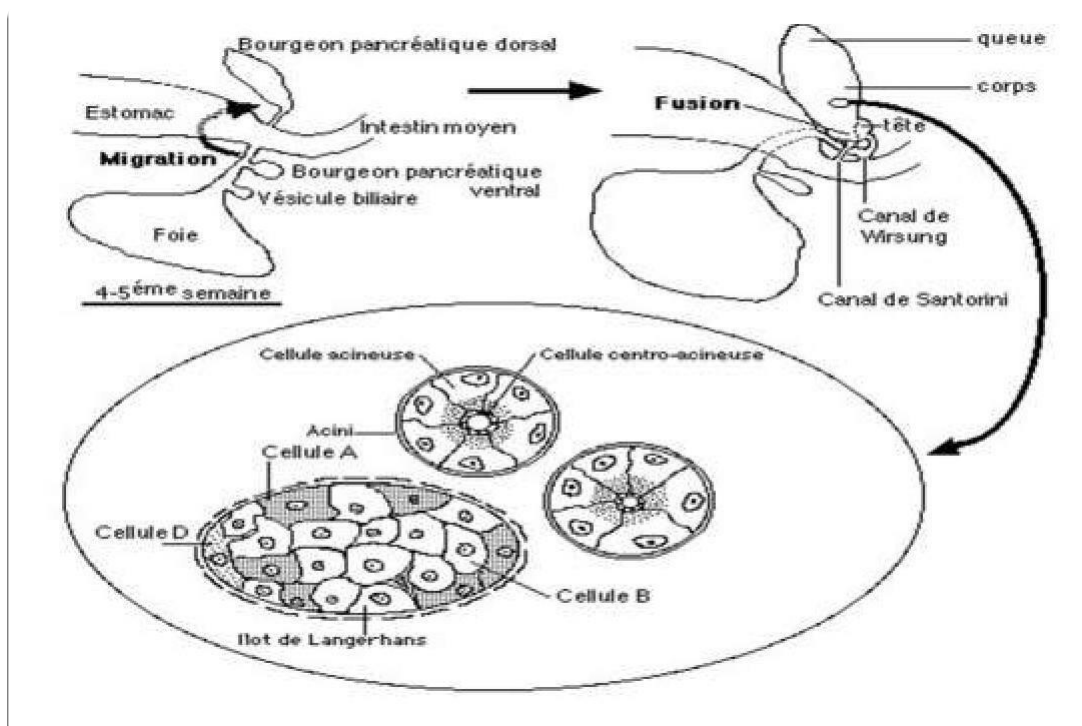


Figure 1 : Embryogenèse du pancréas (Exobiologie info).

2. Anatomie du pancréas

Le pancréas est un organe abdominal profond situé en arrière de l'estomac (**Marie Lafitte, 2012**), se trouve à la hauteur des première et deuxième vertèbres lombaires, en contact direct avec l'intestin, et s'étend transversalement, sous les côtes, entre le foie à droite et la rate à gauche (**Beaugerie & Sokol, 2014**).

C'est une glande allongée de droite à gauche et aplatie d'avant en arrière, d'environ 12 - 15 cm de long. Il atteint au niveau de la tête sa plus grande hauteur, de 6 à 7 cm, et sa plus grande épaisseur, qui varie entre 2 et 3 cm. Le pancréas pèse 60-80 g (**BOMMAS et al., 2008**), il a une forme très irrégulière qui a pu cependant être comparée à celle d'un revolver, d'un crochet ou d'un marteau. C'est un organe de couleur blanc rosé, Il est de consistance ferme, mais est particulièrement friable et fragile (**Beaugerie & Sokol, 2014**).

Cet organe est divisé en 4 parties (**Figure 2**) :

- **La tête** : la partie la plus large, autour de laquelle s'entoure la forme en C du duodénum ;
- **Isthme ou col** : la section courte et étroite visible entre deux échancrures : la tête et le corps ;
- **Corps principal** : généralement rectangulaire, situé en avant du rachis lombaire ;
- **Queue** : avec extrémité effilée en contact avec la rate, et de forme variable.

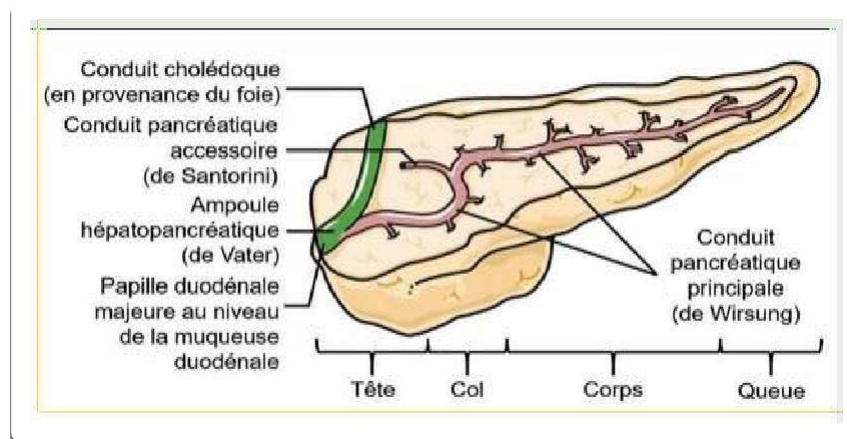


Figure 2 : Anatomie du pancréas (**BESSAGUET & DESMOULIÈRE, 2021**).

La tête et le corps du pancréas sont séparés pendant la vie fœtale et ne sont rejoints par l'isthme que peu de temps avant la naissance (**Monat, 2016**).

Le pancréas possède également deux canaux excréteurs : l'un principal est le canal de Wirsung, l'autre accessoire est le canal de Santorin (**Figure 3**).

- **Canal de Wirsung** : Ce canal perfore la glande d'une extrémité à une autre. il naît dans la queue et traverse le corps et l'isthme où il s'infléchit en bas, à droite et en arrière, traverse la tête du pancréas, ensuite la paroi duodénale où il est relié au canal cholédoque -qui est au-dessus de lui- dans l'ampoule de Vater (hépatopancréas), qui mène à travers le sphincter d'Oddi jusqu'à la paroi interne de la deuxième partie du duodénum (**Beaugerie & Sokol, 2014**).

Le canal augmente de calibre de son origine vers la tête du pancréas où il atteint 3 à 4 mm de diamètre, mais il se rétrécit fortement à son abouchement dans le duodénum (**Traoré, 2009**).

- **Canal de Santorin** : Il prend naissance au niveau du coude du canal pancréatique principal et passe horizontalement à travers la partie supérieure de la tête vers la paroi interne de la deuxième partie du duodénum suivant un trajet courbe, concave en bas. Il s'anastomose généralement avec le canal principal et draine la partie supérieure de la tête en formant des affluents (**Beaugerie & Sokol, 2014**).

Son calibre augmente progressivement de droite à gauche ; il peut encore être indépendant du canal de Wirsung, dont le territoire est alors localisé à la tête du pancréas (**Traoré, 2009**).

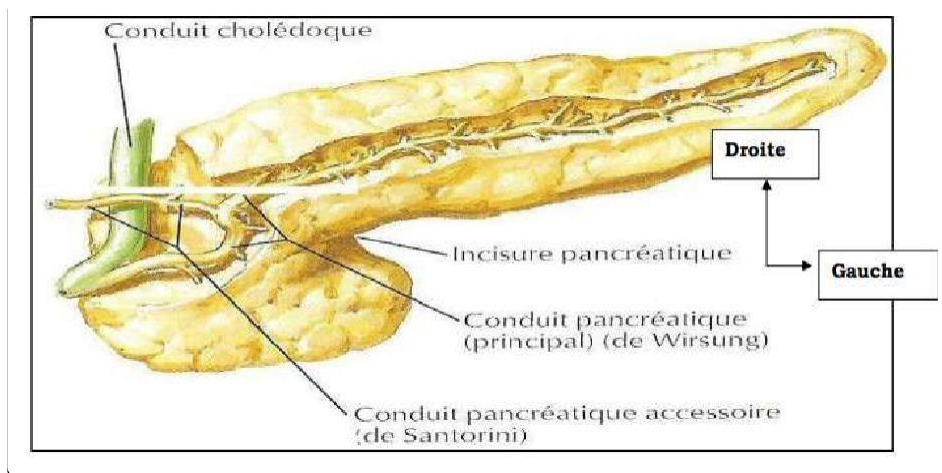


Figure 3 : Canaux excréteurs du pancréas.

3. Physiologie du pancréas

Le pancréas est une glande amphicrine hétérotypique, aux fonctions endocrine et exocrine : La fonction endocrine est assurée par les cellules endocrines qui sont groupées en îlots de Langerhans, ces derniers, dispersés au sein du parenchyme pancréatique représentent 1 à 2% de la

masse pancréatique, et ils sont distingués suite à l'hormone qu'ils secrètent ; Insuline, Glucagon, Somatostatine ou Polypeptide pancréatique (**Traoré, 2009**).

La fonction exocrine, quant à elle, est assurée par les cellules exocrines qui sont groupées en amas sous forme d'acini, et est caractérisée par la sécrétion du suc pancréatique déclenchée par l'arrivée du chyme acide gastrique dans le duodénum (**Traoré, 2009**).

Ce suc, indispensable à la digestion contient :

- **Les ions bicarbonate**, qui neutralisent l'acidité du chyme, le liquide de l'estomac qui contient notamment les aliments prédigérés ;
- **Zymogène digestif et trypsinogène**, qui peut digérer les lipides, les glucides et les protéines (**Vincelles, 2020**).

1. Cancer du pancréas

La terminologie "cancer primitif du pancréas" est utilisée pour décrire une tumeur maligne dont l'origine est une cellule pancréatique. En réalité, ce terme regroupe un grand nombre de tumeurs présentant des comportements et des pronostics variés, mais qui peuvent être séparées en deux groupes bien distincts : les rares tumeurs issues des îlots de Langerhans, c'est-à-dire du tissu pancréatique endocrine (principalement les insulinomes et les glucagonomes), et le groupe des cancers issus du pancréas non endocrine, c'est-à-dire exocrine. Au sein de ce second groupe, l'adénocarcinome canalaire est de loin le plus fréquent, représentant à lui seul plus de 80% de l'ensemble des cancers pancréatiques. Sa particularité repose sur son caractère silencieux responsable d'un diagnostic tardif. Et malgré les progrès constants des techniques d'imagerie diagnostiques et la prise en charge médico-chirurgicale qui reste le seul traitement potentiellement curatif, celui-ci ne s'adresse qu'à une faible proportion de patients ; en effet, seul 20% des patients présentant un adénocarcinome pancréatique sont effectivement résecables.

L'adénocarcinome pancréatique est principalement observé après 40 ans, surtout chez les hommes, et est considéré comme une cause majeure de décès par cancer dans le monde, notamment dans les pays industrialisés. Il est classé parmi les types de cancer les plus courants dans le monde et constitue l'une des formes les plus graves de cancers digestifs.

2. Epidémiologie

2.1. Dans le monde

Le cancer du pancréas est le 13^{ème} cancer, par ordre de fréquence dans le monde, et est la septième cause de mortalité par cancer.

En 2020, selon les statistiques mondiales du Globocan sur le cancer, l'incidence et la mortalité du cancer du pancréas étaient de 495 773 NC et 466 003 décès respectivement. Les décès représentent environ 94,2 % des nouveaux cas, et c'est le seul cancer dont le ratio incidence/mortalité est de 98% (**Bray et al, 2018**). (**Figure 4**).

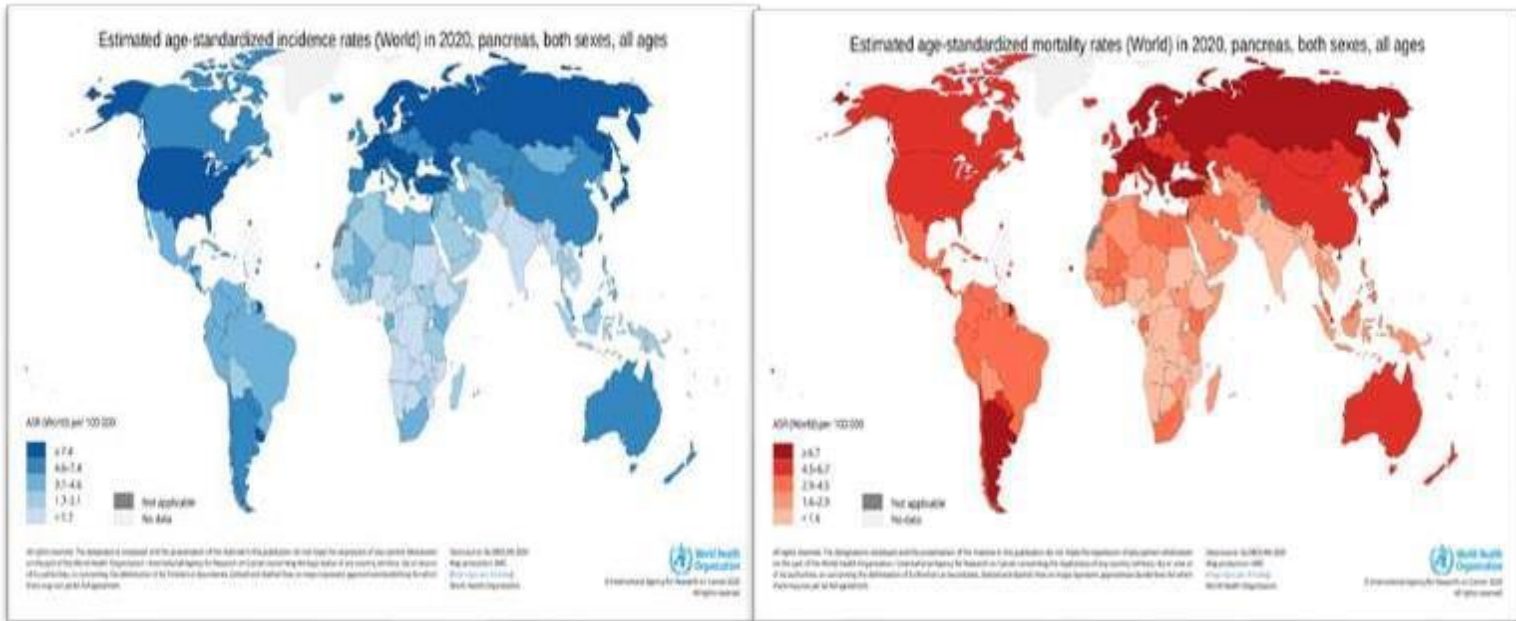


Figure 4 : Taux d'incidence/ mortalité estimés pour le cancer du pancréas dans le monde en 2020. (Globocan, 2020).

2.2. En Afrique

L'incidence et la mortalité du cancer du pancréas en Afrique en 2018 étaient respectivement de 16 059 et 15 458 cas, et ces chiffres devraient atteindre 18 327 et 17744 en 2040, avec des taux de croissance de 114,1 % et 114,8 %, qui sont les plus élevés au monde (Rawla *et al.*, 2019).

2.3. En Algérie

Selon le registre des tumeurs d'Alger, le cancer du pancréas est l'un des cancers digestifs les plus fréquents en Algérie, son incidence a augmenté de façon significative ces deux dernières décennies, Il est passé de 1,6 en 1983 à 7,4 pour 100 000 habitants en 2014 (Figure 5).

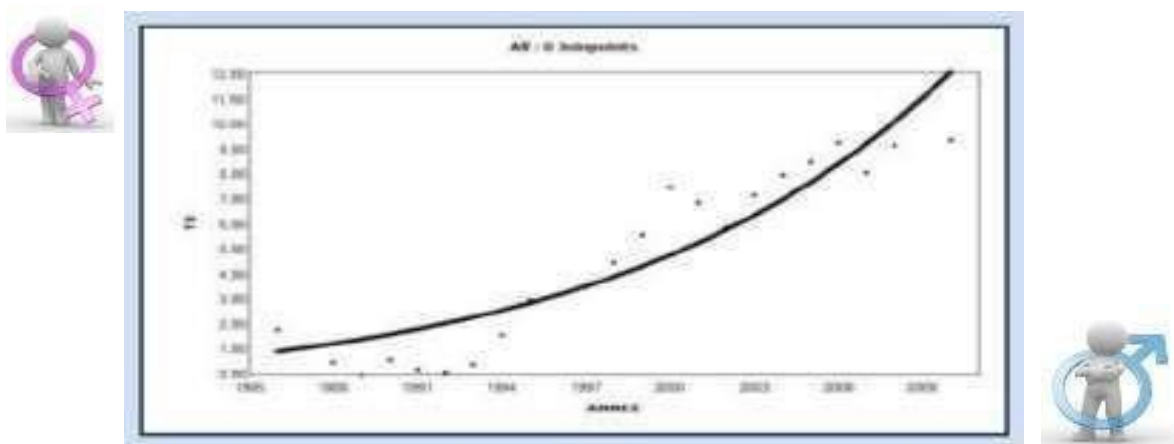


Figure 5 : Nombre de cas incidents annuel entre 1983 et 2014.

- En 2015, le taux d'incidence du cancer du pancréas chez les hommes était de 5,6 pour 100 000 habitants et de 4 pour 100 000 chez les femmes (Registre des tumeurs d'Alger, 2015).
- En 2016, le taux d'incidence du cancer du pancréas chez les hommes était de 5 pour 100 000 habitants (Registre des tumeurs d'Alger, 2016).
- En 2017, le taux d'incidence du cancer du pancréas chez les hommes était de 5,6 pour 100 000 habitants (Registre des tumeurs d'Alger, 2017).
- En 2018, le taux d'incidence du cancer du pancréas chez les hommes était de 6,7 pour 100 000 habitants (Registre des tumeurs d'Alger, 2018).
- En 2019, le taux d'incidence du cancer du pancréas chez les hommes était de 6,8 pour 100 000 habitants (Registre des tumeurs d'Alger, 2019).

Ainsi, ce cancer est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes.

3. Type des tumeurs du pancréas

Le cancer du pancréas est une pathologie plutôt rare, il se regroupe en deux grandes classes :

3.1. Cancer pancréatique exocrine

Il s'agit de la classe la plus fréquente, représentant environ 85 % de tous les cas de cancer du pancréas (**Sumbly et Landry, 2022**). Il comprend plusieurs types, parmi lesquels le plus courant, répandu et sévère est appelé "adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC)" par rapport aux autres types (**Sexton et al., 2022**). Ces types sont résumés dans l'**annexe 1**.

3.2. Cancer pancréatique endocrine

Il s'agit de la catégorie la moins fréquente, estimée à 15 % des cas (**Sumbly et Landry, 2022**). Cette classe produit et sécrète des quantités inappropriées d'hormones ou de médiateurs responsables des effets cliniques (**Billard, 2018**). Ces sécrétions proviennent des glandes endocrines (hypophyse, parathyroïde, surrénale, etc.), du tissu endocrinien inséré dans les organes glandulaires (thyroïde, pancréas, etc.) et des cellules disséminées dans le parenchyme externe (tube digestif ou respiratoire). Les tumeurs endocrines peuvent être bénignes ou malignes. À l'exception des métastases multiples, leur traitement est chirurgical (**Petrov et Basina, 2021**). Elle comprend plusieurs types (**Annexe 1**).

4. Classification du cancer du pancréas

Il existe différents systèmes de classification permettant de déterminer la progression de la tumeur, parmi eux : la classification TNM et OMS.

4.1. La classification TNM

La plus souvent utilisée est la classification internationale appelée "Tumor-Node-Metastasis" (TNM). Cette classification permet de déterminer le stade du cancer (**Annexe 2**): T : désigne la taille et le développement de la tumeur par rapport aux vaisseaux sanguins proches du pancréas.

N : indique l'atteinte ou non, par des cellules cancéreuses, des ganglions lymphatiques situés à proximité du pancréas.

M : exprime la présence ou non de métastases dans d'autres parties du corps (**André & Hamel, 2014 ; Mevel, 2022**).

Il existe quatre stades différents. Les stades I et II correspondent aux cancers limités au pancréas et/ou ayant atteint peu de ganglions lymphatiques proches. Le stade III correspond aux cancers qui peuvent avoir atteint des vaisseaux sanguins importants proches du pancréas et/ou plusieurs ganglions lymphatiques. Le stade IV correspond aux cancers qui présentent des métastases à distance (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Stades TNM du cancer du pancréas (American Joint Committee on Cancer) (**El Amrani, 2019**).

Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1-T3	N1	M0
Stade III	Tx T4	N2 Nx	M0 M0
Stade IV	Tx (Ne peut être défini)	Nx (Ne peut être défini)	M1

4.2. La classification OMS

La classification OMS 2010 des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques repose sur deux éléments : le statut de différenciation morphologique et les capacités prolifératives.

Le statut de différenciation morphologique est analysé par l'examen histologique. Il existe seulement deux statuts possibles : bien différencié ou peu différencié.

Les capacités prolifératives sont définies par deux paramètres : l'index mitotique (correspondant au nombre de mitoses comptées dans une surface de 2 mm²) et

l'index Ki-67 (exprimé comme le pourcentage de cellules positives comptées dans les zones de plus forte densité de cellules immuno-réactives).

La classification OMS 2010 comprend quatre classes principales :

- **Les tumeurs neuroendocrines G1** : ce sont des tumeurs de morphologie bien différenciée et de faibles capacités prolifératives (index mitotique < 2 et index Ki-67 ≤ 2 %).
- **Les tumeurs neuroendocrines G2** : désignent des tumeurs de morphologie bien différenciée et de capacités prolifératives intermédiaires (index mitotique compris entre 2 et 20 et/ou index Ki-67 compris entre 3 et 20 %).
- **Les carcinomes neuroendocrines** : regroupent l'ensemble des tumeurs de morphologie peu différenciée. Deux types morphologiques sont identifiés : le type à petites cellules et le type à grandes cellules. Les capacités prolifératives des carcinomes neuroendocrines sont presque toujours augmentées et correspondent à un grade G3, défini par un index mitotique > 20 et/ou un index Ki-67 > 20 %. Il est important de souligner que la morphologie peu différenciée est le seul critère nécessaire au diagnostic de carcinome neuroendocrine, et le grade G3 n'est pas clairement requis.
- **Les tumeurs mixtes** : intègrent un contingent neuroendocrine et un contingent non neuroendocrine. Dans la classification OMS 2010, cette expression utilisée pour désigner ces lésions est celle de carcinomes mixtes adéno-neuroendocrines. L'acronyme MANEC (mixed adeno-neuroendocrine carcinoma) est largement utilisé, y compris en France.

La classification OMS 2017 a introduit des modifications par rapport à celle de 2010,

- notamment l'introduction d'une autre classe de tumeurs bien différenciées, les tumeurs neuroendocrines G3, en plus des deux classes déjà existantes.
- D'autres modifications comprennent le seuil utilisé pour distinguer les tumeurs neuroendocrines G1 et G2, ainsi que la terminologie proposée pour désigner les tumeurs mixtes associant un contingent neuroendocrine et un contingent non-neuroendocrine.

Les tumeurs neuroendocrines G3 se réfèrent à des tumeurs de morphologie également bien différenciée mais dont les capacités prolifératives sont augmentées, correspondant à un grade G3 (un index mitotique > 20 et/ou un index Ki-67 > 20 %).

Les modifications introduites par la classification OMS 2017 par rapport à celle de 2010 sont résumées dans l'**annexe 2**.

5. Facteurs de risque

Les causes de l'apparition d'un cancer du pancréas ne sont pas encore claires, mais d'après l'étude de l'université Johns Hopkins à Baltimore aux États-Unis, reposant sur un modèle mathématique, 77 % des causes du cancer du pancréas proviendraient d'erreurs de copies de l'ADN lors de la division cellulaire qui sont purement aléatoires, 18 % de facteurs environnementaux et 5 % de l'hérédité (gènes à la naissance) (**Gruffat, 2022**).

Concernant les facteurs de risque, il y en a certains qui peuvent favoriser le développement du cancer du pancréas, mais il arrive que ce dernier se développe chez des personnes qui ne présentent aucun des facteurs de risque.

5.1. Facteurs de risque non modifiables

5.1.1. L'âge

Le risque augmente avec l'âge, le pic le plus élevé se situant entre 60 et 80 ans. D'après la Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), le cancer du pancréas touche majoritairement les personnes âgées de plus de 50 ans (**Yuan et al., 2022**)

5.1.2. Le sexe

À l'échelle mondiale, le cancer du pancréas est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, en raison du tabagisme, de l'alcool, etc., ainsi que de la vie professionnelle (**Bray et al., 2018**).

5.1.3. Le groupe sanguin

Certaines études ont identifié une association entre le cancer du pancréas et le groupe sanguin ABO. L'association a été évaluée dans deux grandes études prospectives qui ont montré un risque accru de cancer du pancréas chez les individus des groupes sanguins A, B et AB par rapport à ceux du groupe O.

5.1.4. L'origine ethnique

Le risque de cancer du pancréas est significativement plus élevé chez les Noirs que dans tout autre groupe ethnique (**Huang et al., 2019**)

5.1.5. Diabète

La résection de la tumeur chez certains patients atteints d'un cancer du pancréas et d'une résistance périphérique à l'insuline a amélioré le métabolisme du glucose, ce qui prouve qu'une altération du métabolisme glucidique pourrait être une conséquence de la tumeur (**Qureshi et al., 2022**). Certaines études ont également montré que les médicaments antidiabétiques oraux ou l'utilisation d'insuline sont associés à un risque réduit de cancer du pancréas (**Huang et al.,**

2020 ; Qureshi *et al.*, 2022). Ainsi, on peut constater que les personnes atteintes de diabète sont plus susceptibles de développer un cancer du pancréas que les personnes non diabétiques.

5.1.6. La génétique

C'est-à-dire les syndromes liés à ce cancer causés par la mutation de certains gènes, tels que *BRCA2*, *BRCA1*, *KRAS* et *PRSSI*.

5.2. Les facteurs modifiables

5.2.1. Tabac

Le tabagisme double le risque de développer un cancer du pancréas et peut accélérer son apparition. Il est responsable de 20 à 30 % des cas de celui-ci (Pandol *et al.*, 2012 ; Llach *et al.*, 2020).

Selon le Centre international de recherche sur le cancer, le risque de cancer du pancréas augmente avec la durée de la consommation et le nombre de cigarettes fumées par jour (Rawla *et al.*, 2019).

Les fumeurs ont évidemment un risque 70 fois plus élevé que les non-fumeurs d'encourir un cancer du pancréas, et certaines études ont prouvé que le risque de développer un cancer du pancréas par les personnes ayant arrêté de fumer depuis au moins 15 ans était similaire à celui observé chez les personnes n'ayant jamais fumé (Anttila & Boffetta, 2020).

L'âge moyen d'apparition du cancer est inférieur de 10 ans chez les fumeurs (environ 60 ans) par rapport aux non-fumeurs (environ 70 ans).

Le tabagisme passif (résultant de l'inhalation involontaire de fumée de cigarette par un non-fumeur) peut augmenter de 50 % le risque de cancer du pancréas (Rawla *et al.*, 2019).

5.2.2. L'alcool

La consommation pourrait être responsable de 5 % des cancers pancréatiques, car elle peut accélérer la multiplication tumorale en augmentant la pancréatite chronique (Setiawan *et al.*, 2017).

5.2.3. L'obésité

L'obésité est également souvent associée à une résistance à l'insuline (Xu *et al.*, 2018), ce qui provoque l'hyperglycémie. Cela peut améliorer la disponibilité des nutriments pour les cellules cancéreuses et ainsi augmenter le risque de cancer du pancréas (Hu *et al.*, 2021).

L'obésité à un âge plus avancé (30-79 ans) est associée à un risque accru de nombreux types de cancer, y compris le cancer du pancréas (Sahlström *et al.*, 2022).

5.2.4. L'alimentation

Les régimes alimentaires riches en viande et produits d'origine animale peuvent augmenter le risque de cancer, en particulier la viande rouge. Certaines études ont montré qu'une consommation accrue de viande rouge augmente le risque de développer un cancer du pancréas d'environ 48 %. En revanche, les régimes riches en fruits, légumes et autres aliments à base de plantes peuvent réduire le risque de cancer du pancréas (**Rawla et al., 2019 ; Tsai & Chang, 2019**).

5.2.5. L'inactivité physique

Selon la société canadienne du cancer, Des études suggèrent que les personnes qui font régulièrement de l'activité physique pourraient être moins susceptibles d'être atteintes du cancer du pancréas.

6. Symptômes, diagnostic et traitements

6.1. Symptômes

Le cancer du pancréas évolue de manière insidieuse : les symptômes d'alerte sont peu spécifiques et apparaissent le plus souvent tardivement, lorsqu'il y a des métastases. Pour cette raison, seule une minorité des cas peut être exploitée (entre 10 et 20%).

Le patient présente les symptômes suivants :

- Une perte de poids ou d'appétit.
- Une fatigue inexplicée.
- Des troubles de la digestion.
- Une faiblesse générale.
- Un ictère (jaunisse) souvent accompagné d'urines foncées (en raison de l'accumulation de bilirubine).
- Des démangeaisons (prurit).
- Des diarrhées.
- Des œdèmes au niveau des membres inférieurs.
- Un changement dans les selles avec une apparence brunâtre ou grasseuse.
- Des douleurs abdominales qui se propagent le long du dos ou sous les côtes, parfois intenses, car la région pancréatique est très innervée.
- Le cancer du pancréas peut également être révélé par l'apparition ou le déséquilibre d'un diabète.

- Plus rarement, il peut être associé à une pancréatite aiguë, un syndrome d'occlusion élevée ou une hémorragie digestive élevée.

Cependant, tous ces symptômes ne sont pas nécessairement indicatifs de la présence ou du développement d'un cancer du pancréas (**Mevel, 2022**).

6.2. Diagnostic

D'après la ligue contre le cancer, la présence de symptômes pouvant indiquer la présence d'un cancer du pancréas, le gastro-entérologue demande au patient de subir des tests de diagnostic, notamment :

- Un examen physique.
- Des examens de laboratoire (sanguins, d'urine, de selles).
- Une échographie.
- Un scanner.
- Une imagerie par résonance magnétique (IRM).
- Une écho-endoscopie.
- Une tomographie par émission de positons (TEP).

6.3. Traitement

6.3.1. La chirurgie

L'intervention chirurgicale consiste à enlever la partie du pancréas où la tumeur s'est développée. Le type de chirurgie varie en fonction de la localisation de la tumeur dans le pancréas. C'est le seul traitement potentiellement curatif, mais la plupart des patients consultent à un stade avancé de la maladie et ne sont pas en mesure de bénéficier de ce traitement. La résection complète de la tumeur dépend de sa taille, de sa localisation et de la condition générale du patient (âge, présence d'autres pathologies). Il s'agit d'une opération lourde qui ne peut pas être proposée à tous les patients (**Amahroq, 2021 ; Diener et al., 2021**). Cependant, la valeur de la chirurgie de résection est toujours contestée pour les tumeurs de moins de 2 à 3 cm, car il y a souvent de petites lésions et les taux de récurrence sont élevés après la résection (**Cobianchi & Dal Mas, 2022**).

6.3.2. La chimiothérapie

Il s'agit du traitement de référence et de la méthode la plus ancienne pour traiter différents cancers du pancréas (**Liu et al., 2022**), que les patients aient été opérés ou non (**Groupe servier, 2022**). Il existe 3 types de chimiothérapie:

- **La chimiothérapie néo-adjuvante** : dans certains cas, elle peut être administrée avant la chirurgie afin de réduire la taille de la tumeur pour la rendre opérable (**Groupe servier, 2022**).
- **La chimiothérapie adjuvante** : elle peut être administrée après une intervention chirurgicale dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles et ainsi prévenir les rechutes (**Ouafaa, 2021 ; Liu et al., 2022**).
- **La chimiothérapie palliative** : elle peut être administrée lorsque le cancer est avancé et que la tumeur ne peut pas être retirée. Son objectif est de ralentir voire d'arrêter la progression de la maladie, de diminuer la douleur et d'améliorer la qualité de vie (**Ouafaa, 2021 ; Liu et al., 2022**).

6.3.3. La radiothérapie

Il s'agit d'un traitement utilisant des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses (**Zhou et al., 2022**). Elle peut être utilisée en combinaison avec la chimiothérapie lorsque la tumeur est localement avancée mais non opérable, ou pour traiter les métastases osseuses souvent douloureuses (**Groupe servier, 2022**). Le principe de ce traitement est que le rayonnement à haute énergie endommage le matériel génétique (ARN, ADN) des cellules, ce qui empêche leur capacité à se diviser et à se reproduire davantage (**Amini et al., 2022**). Environ 50 % de tous les patients atteints de cancer reçoivent une radiothérapie au cours de leur maladie. Elle contribue à 40 % du traitement curatif du cancer (**Zhou et al., 2022**).

6.3.4. La thérapie ciblée

La thérapie ciblée est un type de pharmacothérapie qui vise spécifiquement les cellules cancéreuses pour bloquer leur multiplication tumorale (**Huang, 2021**), en ciblant les anomalies moléculaires spécifiques de la tumeur qui ne sont pas présentes dans les tissus sains. Cette thérapie permet d'améliorer l'efficacité thérapeutique en entraînant moins d'effets indésirables sur les tissus sains par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. De nombreuses études ont cherché à améliorer les médicaments qui ciblent les protéines ou qui ciblent indirectement en aval des voies de signalisation de plusieurs gènes importants tels que *KRAS*, *CDKN2A*, *TP53* et *SMAD4*, qui ont été identifiés comme des gènes clés dans le cancer du pancréas (**Huang, 2021; Smith et al., 2021**). Cependant, le cancer du pancréas présente une faible immunogénicité (faible charge mutationnelle et faible taux de lymphocytes infiltrants), ce qui explique pourquoi la thérapie ciblée a peu d'efficacité sur l'adénocarcinome pancréatique. Elle peut néanmoins être utilisée en synergie avec une chimiothérapie (**Schizas et al., 2020**).

1. Lésions précancéreuses et carcinogénèse

La carcinogénèse est un ensemble de phénomènes qui transforment les cellules normales en cellules cancéreuses. La formation de tumeurs malignes est le résultat d'un processus en plusieurs étapes qui conduit à la prolifération incontrôlée de cellules tumorales à potentiel agressif. Le cancer du pancréas se développe principalement à partir des cellules excréto-canalisaires, qui présentent un phénotype glandulaire avec des structures canalisaires présentant divers degrés d'atypie et de différenciation cellulaires. Celles-ci s'infiltrent dans les tissus qui les entourent et sont associées à une réponse fibreuse et inflammatoire très intense appelée desmoplasie. Le phénotype canalaire des cellules cancéreuses du pancréas indique que la prolifération anarchique des cellules canalisaires est la cause du cancer du pancréas. Ainsi, le cancer du pancréas est souvent associé à des lésions dysplasiques du canal pancréatique. Ces lésions comprennent principalement les néoplasies pancréatiques intraépithéliales (PanIN) (pancreatic intraepithelial neoplasia), rarement les néoplasmes intracanaux papillaires et mucineux (IPMNs) et les cystadénomes mucineux (MCNs) (Hruban *et al.*, 2008) (Figure 6).

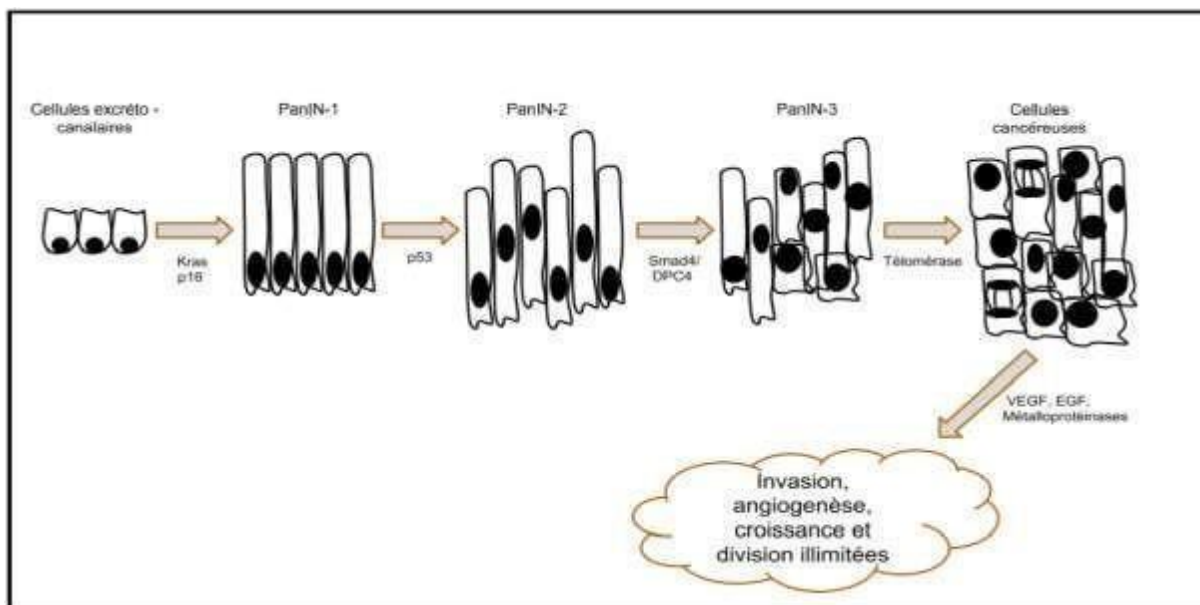


Figure 6 : Mécanismes cellulaires et moléculaires de la carcinogénèse pancréatique. (Belhabib *et al.*, 2019).

- **Les néoplasies pancréatiques intraépithéliales (PanIN)**: ce sont des lésions intraépithéliales dysplasiques des petits canaux pancréatiques, non invasives, qui ne dépassent pas la membrane basale et qui mesurent moins d'un centimètre à l'échelle microscopique. Elles se trouvent le plus souvent dans les canaux pancréatiques au

niveau de la tête du pancréas, et la fréquence d'apparition de ces lésions augmente significativement avec l'âge des individus (âge moyen 62,5 ans).

Ces lésions sont caractérisées par des anomalies cytologiques et architecturales qui permettent de les classer en :

- **Les PanINs** de bas grade, représentés par le PanIN-1 (subdivisé en type A et B) et/ou le PanIN-2 : ce sont des lésions plates ou papillaires avec des noyaux essentiellement situés au pôle basal des cellules, présentant des atypies cytologiques légères à modérées.
- **Les PanINs** de haut grade : PanIN-3 : ce sont généralement des lésions papillaires présentant une perte de polarité, une stratification irrégulière, des atypies cytologiques sévères et parfois des mitoses et de la nécrose intraluminaire. (**Hruban et al., 2004, Basturk et al., 2015**).
- Les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses pancréatiques (IPMNs) sont des tumeurs épithéliales de type papillaire sécrétant du mucus, se développant à proximité immédiate des PanINs.
- Les cystadénomes mucineux (MCNs) sont des lésions papillaires macrokystiques sécrétant des mucines (**Huguet et al., 2011**).

Plusieurs études ont montré que les PanINs, les IPMNs et les adénocarcinomes présentent des altérations génétiques communes (des mutations activatrices des oncogènes dans les stades précoces comme *K-RAS*, et des mutations inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeurs dans les stades avancés comme *SMAD4*) jusqu'au stade de carcinome in situ, qui produisent ensuite différents facteurs de croissance (VEGF, EGF, etc.) facilitant l'invasion des tissus (**Murtaugh & Leach, 2007**). (Figure 7).

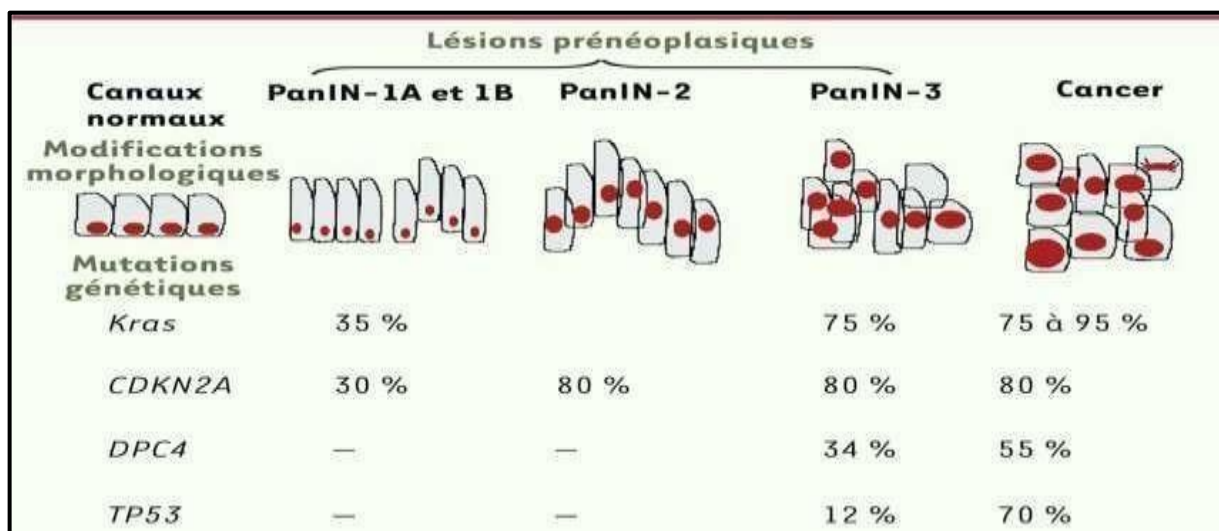


Figure 7 : Fréquences des principales altérations génétiques au sein des lésions précancéreuses pancréatiques humaines. (**Bournet et al., 2013**).

2. Prédisposition génétique

Plusieurs facteurs génétiques héréditaires ont été identifiés comme des causes possibles du cancer du pancréas. Bien que 90 % des cas de cancer du pancréas surviennent chez des personnes qui ne sont pas porteuses d'une mutation génétique à haut risque, appelée cancer du pancréas sporadique, un faible pourcentage, soit environ 10 % des cas, est associé à des syndromes héréditaires ou au cancer du pancréas familial (**Ohmoto *et al.*, 2019**). Cela inclut les regroupements familiaux et les syndromes génétiques à risque élevé, tels que la pancréatite héréditaire, les syndromes génétiques héréditaires et les antécédents familiaux de cancer du pancréas. La plupart des études ont identifié ces familles comme celles où un parent au premier degré (parent, frère, sœur ou enfant) a reçu un diagnostic de cancer du pancréas (**Huang *et al.*, 2020**).

Le cancer du pancréas est un cancer agressif qui résiste aux traitements anticancéreux. Sa résistance est principalement expliquée par l'activation constitutive de voies de signalisation (activation d'oncogènes et inactivation de gènes suppresseurs de tumeur) responsables de la survie cellulaire, ainsi que par la surexpression de mucines à la surface cellulaire et la présence de cellules souches.

Le développement, la multiplication et la capacité métastatique des cancers du pancréas sont influencés par de nombreuses altérations génétiques et épigénétiques (**Jones *et al.*, 2008**).

2.1. Les altérations génétiques

Une étude transcriptomique portant sur 24 adénocarcinomes pancréatiques a permis de mettre en évidence environ 63 altérations génétiques par tumeur, essentiellement des mutations ponctuelles (**Jones *et al.*, 2008**). Ainsi, 12 voies de signalisation ou mécanismes cellulaires sont altérés dans 67 à 100 % de ces tumeurs ; les mutations les plus répandues sont des mutations pour les gènes *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A* (*p16* ou *INK4A*) et *Smad4* (*DPC4*). (**Figure 8**).

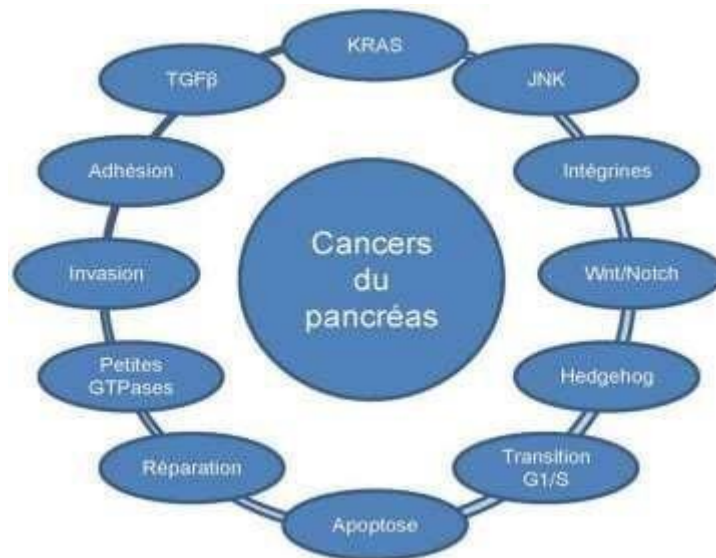


Figure 8 : Voies de signalisation et mécanismes cellulaires génétiquement altérés dans la majorité des cancers du pancréas (*Jones et al., 2008*).

2.1.1. L'activation des oncogènes

- ***K-RAS***

Les mutations des gènes de la famille *RAS* sont impliquées dans environ un tiers des tumeurs, y compris le cancer du pancréas, et le gène *K-RAS* est le plus actif de cette famille. C'est un proto-oncogène situé sur le bras court du chromosome 12 (12p12) qui code pour une petite protéine cytoplasmique de 21 kDa composée de 118 acides aminés (*Pages et al., 1998*). Il joue un rôle essentiel dans la transmission des signaux de croissance à partir de récepteurs membranaires cellulaires, ce qui influence la production et la régulation des protéines nucléaires. Il est actif lorsqu'il est lié à la guanosine triphosphate (GTP), mais inactif lorsqu'il est lié à la guanosine diphosphate (GDP) (*Escobar-Hoyos et al., 2020*). Ce proto-oncogène est converti en oncogène activé par des mutations ponctuelles qui se produisent au niveau des exons 1 et 2, principalement au niveau du codon 12 (mutation de loin la plus fréquente au niveau de la première ou deuxième base), et plus rarement au niveau des codons 13, 19, 59 et 61. Une mutation sur ce gène confère un gain de prolifération non contrôlée à la cellule cancéreuse pancréatique, qui acquiert ainsi un pouvoir oncogénique amplifié, et est également impliquée dans la survie cellulaire et l'angiogenèse (*Karmakar et al., 2019*). Les formes mutées les plus répandues du codon 12 sont GAT (acide aspartique) et GTT (valine), transformées à partir de leur forme sauvage GGT (glycine). Pour le codon 13, une glycine est transformée majoritairement en acide aspartique (GAT). Cette mutation est retrouvée dans 95 % des

adénocarcinomes pancréatiques. Elle est également présente à une fréquence moindre dans le cancer du côlon (35 à 43 % des tumeurs), puis le cancer du poumon (20 à 30 %). La mutation est beaucoup moins fréquente au cours des cancers des voies biliaires (cholangiocarcinome), de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, de l'œsophage et de la thyroïde (**Barbara Bournet *et al.*, 2013**).

- ***AKT2***

Le gène *AKT2* code pour une protéine kinase appartenant à la sous-famille *AKT* des sérine/thréonine kinases qui contiennent des domaines de type SH2 (Src homology 2-like). Cette protéine est capable de phosphoryler plusieurs autres protéines. *AKT2* est un oncogène candidat dans le cancer du pancréas humain. Ce gène est amplifié et surexprimé jusqu'à 20 % dans l'adénocarcinome pancréatique et les lignées cellulaires. *AKT2* est un effecteur en aval de la kinase PI3 et peut être activé par le facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor (EGF)), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)) et le facteur de croissance de fibroblaste de base (Fibroblast Growth Factor (FGF)). Tous ces facteurs sont surexprimés dans le carcinome pancréatique (**Lohret Friess, 1996**). Dernièrement, la signalisation *AKT* a été liée à l'expression du récepteur du facteur de croissance de l'insuline (Insulin-like Growth Factor I (IGFR I)), ce qui favorise l'invasion des cellules cancéreuses du pancréas.

- ***C-Myc***

C'est un oncogène situé sur le chromosome 8, impliqué dans plusieurs cancers comme le cancer du pancréas, le carcinome hépatocellulaire et le cancer du sein. Il se trouve en aval de *KRAS* et sa surexpression se trouve dans 43,5 % des cancers primaires du pancréas. Quand il est stabilisé, il peut reprogrammer l'expression des gènes clés impliqués dans le métabolisme, la différenciation, l'apoptose et la prolifération des cellules cancéreuses (**Moein, 2001**). Ce gène code pour un facteur de transcription qui régule 15 % de tous les gènes humains. Il régule l'expression des gènes en se liant à des séquences Enhancer Box et en recrutant des enzymes capables d'acétyler les lysines des histones, soit de limiter la transcription des gènes cibles. Ses différentes fonctions dépendent des protéines avec lesquelles il forme un complexe (**Lüscher, 2001**).

2.1.2. L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs

- **P53**

C'est un gène suppresseur de tumeur situé en position 17q13 (**Delpu et al., 2011**), il code pour une phosphoprotéine nucléaire de 53 kDa et de 393 acides aminés. Il est connu pour être le gardien du génome jouant un rôle fondamental dans la régulation du cycle cellulaire. 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 (**Dahmani et al., 2013**). Il inhibe l'initiation de la tumeur en provoquant la transcription de la kinase cycline p21, qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules anormales ou endommagées. La mutation *TP53* ou la perte *p53* peut induire le déclenchement de la tumeur et la croissance tumorale (**Ma et al., 2022**). Lorsqu'il présente des mutations, il est impliqué dans plus de 50 % des cancers, parmi eux le cancer du pancréas (**Zhang et al., 2020**). De façon plus précise, il apparaît dans les stades avancés des PanINs (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia).

- **Smad4/DPC4**

Ce gène est situé sur le chromosome 18 en position q21.1 (**McCarthy et Chetty, 2018**), non loin du gène "Deleted in Colon Cancer" ou DCC (**Moustakas et al., 2001**). Le gène *DPC4* signifie Deleted in Pancreatic Cancer locus 4, il agit comme un gène suppresseur de tumeur (**McCarthy et Chetty, 2018**) et fait partie d'une famille de protéines de transductions de signal qui sont phosphorylées et activées par les récepteurs transmembranaires sérine-thréonine kinase en réponse à la signalisation bêta transformante (TGF- β) (**Kasuga et al., 2022**), qui intervient dans plusieurs mécanismes cellulaires, notamment l'arrêt du cycle cellulaire ainsi que la mort cellulaire par apoptose. L'inactivation de ce gène est reconnue dans le cancer du pancréas (**VINCENT, D. 2012**), qui se caractérise par une délétion de ce locus dans presque 50 % des cas. Il est retrouvé inactivé dans 50 % des PDAC (**Delpu et al., 2011**) et entraîne une hyperprolifération cellulaire qui contribue à la progression tumorale. De plus, la perte de *DPC4*, comme *TP53*, survient dans les stades avancés de PanINs, suggérant son rôle dans la progression tumorale (**VINCENT, D. 2012, McCarthy et Chetty, 2018**).

- **CDKN2A/P16**

Il est connu sous le nom d'inhibiteur de la kinase cycline 2A (**Nam Q. Bui, 2019**). C'est un gène suppresseur de tumeur qui code pour *p16/MTS1*. Il est situé chez l'homme sur le chromosome 9p21.3 (**Pfeifer, H. et al., 2018 ; Shi et al., 2022**).

La protéine p16 joue un rôle fonctionnel dans le cycle cellulaire et la sénescence en régulant

les complexes cycline-dépendants kinases (*CDK*) 4/6 et cycline D. La perte de fonction de *CDKN2A* est observée dans un certain nombre de types de cancer différents, notamment dans 95% des cas de cancer du pancréas (**Shi et al., 2022**). La majorité des cas résultent d'inactivations par délétions homozygotes, suivies de mutations inactivantes moins courantes et d'une hyperméthylation du promoteur (**Nam Q. Bui, 2019**).

- ***BRCA2***

Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 13q12. Il code pour une protéine nécessaire pour assurer la maintenance de la stabilité génomique en régulant les processus de réparation de l'ADN.

La mutation héréditaire de ce gène est souvent associée au cancer familial des ovaires et du sein, mais elle augmente significativement le risque de développer un cancer pancréatique (environ 6% des cas de ce cancer sont dus à des mutations germinales des gènes *BRCA*) (**Golian et al., 2020**).

Les mutations acquises de *BRCA2* augmentent également le risque de cancer dupancréas sporadique à un âge identique. Il est inactivé dans environ 7% à 10% des cas (récemment, son inactivation a été démontrée dans une lésion canalaire). La mutation de *BRCA2* se produirait donc tardivement au cours de la progression néoplasique du pancréas (**Vincent, 2012**). De plus, elle entraîne l'accumulation d'aberrations chromosomiques qui favorisent la progression des tumeurs du pancréas (**Venkitaraman et al., 2002**).

2.1.3. Les voies de signalisation

Le processus dynamique qui associe des modifications phénotypiques et morphologiques permettant à la cellule tumorale d'acquérir des capacités de migration et d'invasion est appelé la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT). Elle joue un rôle fondamental dans l'accélération de la progression tumorale du cancer du pancréas. L'induction de facteurs de transcription, notamment Snail 1 et 2, Zeb-1 et 2, E12, E-47 et Twist, est l'événement majeur de signalisation qui induit l'EMT (**El Amrani, 2019**).

Dans la progression tumorale, la transition épithélio-mésenchymateuse est dirigée par un réseau multipartite de voies de signalisation :

- **Voie de signalisation Notch**

La signalisation par la voie Notch joue un rôle important dans la différenciation tissulaire et la mort cellulaire. Actuellement, quatre récepteurs Notch et cinq ligands Notch (Delta-like 1, 3, 4, et Jagged-1 et 2) ont été identifiés.

L'activation de la signalisation Notch se produit lorsque la protéine Notch se lie à un récepteur sur la cellule adjacente. L'enzyme Notch est clivée dans une cascade de clivages protéolytiques par les métalloprotéases, le facteur de nécrose tumorale alpha-transformant les enzymes et γ -secretase. Le complexe gamma-sécrétase libère un fragment actif du domaine intracellulaire Notch (NICD).

Ce fragment (NICD) est transmis au noyau puis se lie au facteur de transcription CSL (CBF1, Suppressor of Hairless et Lag-1). Le complexe CSL-NICD agit en tant que coactivateur qui recrute un autre complexe coactivateur comprenant p300 et d'autres coactivateurs, entraînant l'activation de gènes cibles Notch qui sont essentiels dans la régulation de la croissance cellulaire, la prolifération, l'angiogenèse et l'apoptose (par exemple, Cycline D1, COX-2, Akt, MMP9, ERK, VEGF, c-Myc, mTOR, NF-kB, p53, p27 et p21), comme dans d'autres tumeurs malignes solides et hématologiques. La voie Notch régule directement Slug et Snail, déclenchant la transition épithélium-mésenchyme. Le knockdown de Notch-2 ou de midkine (une cible en aval de Notch-2) induit une inhibition de l'EMT dans les cellules cancéreuses du pancréas (Javadrashid *et al.*, 2021) (Figure 9).

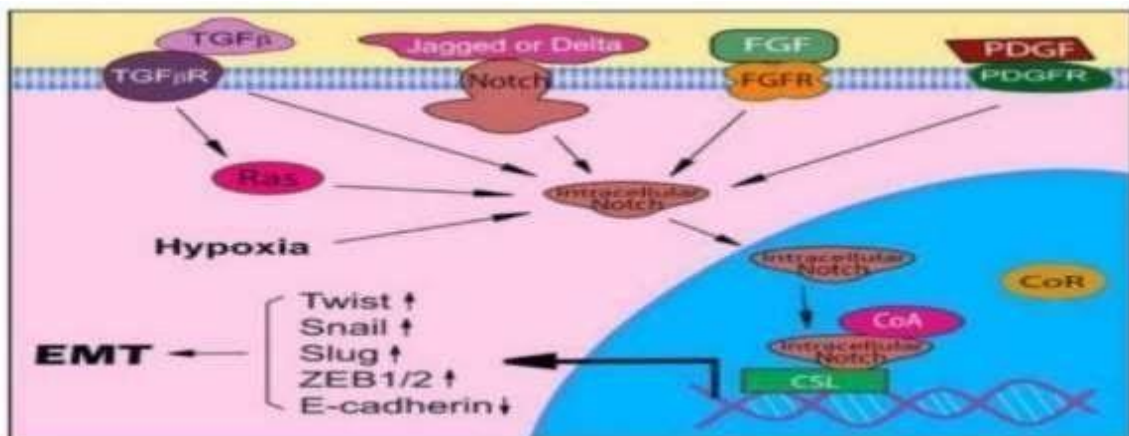


Figure 9 : Implication de Notch dans l'EMT et ses principaux inducteurs (Wang *et al.*, 2010).

- **La voie Hedgehog**

Cette voie de signalisation fait partie de plusieurs processus physiologiques tels que la différenciation cellulaire, la régénération et la maintenance des cellules souches (Beachy, 2004). La famille Hedgehog (Hh) se compose de 3 membres (Sonic hedgehog (Shh), Indian hedgehog (Ihh) et Desert Hedgehog (Dhh)) qui se fixent sur 2 récepteurs transmembranaires: Patched (PTCH) et Smoothened (SMO) (Liu *et al.*, 2015). La fixation du Hh sur le récepteur PTCH permettra de lever l'inhibition sur SMO qui active les facteurs de transcription pour le zinc doigt GLI (Glioma-associated oncogene homolog). Ils

permettent la transcription des gènes cibles impliqués dans la TEM (El Amrani, 2019) (Figure 10).

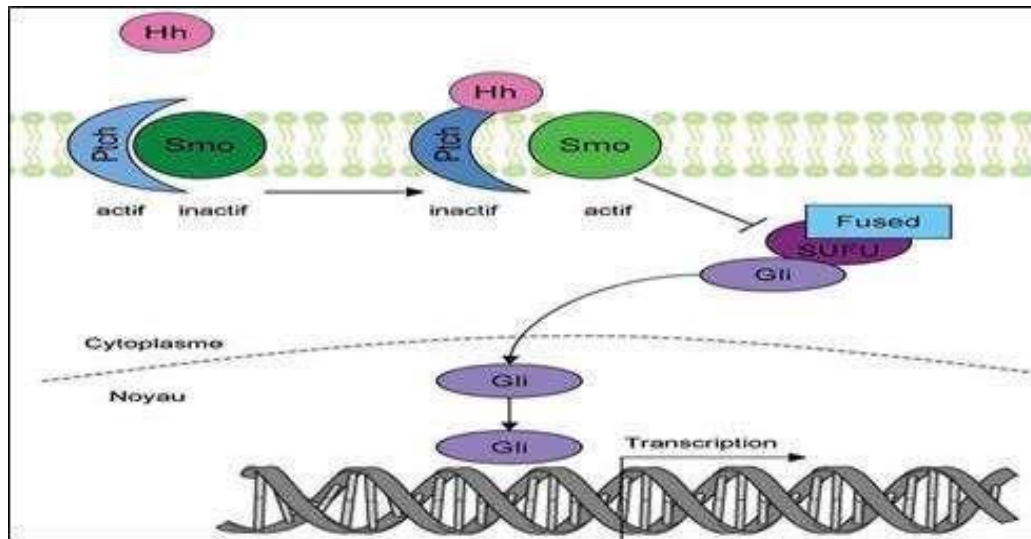


Figure 10 : Voie de signalisation Hedgehog (Hruban, 2008).

- **Voie de signalisation du TGF**

Dans plusieurs tumeurs, y compris le cancer du pancréas, le TGF- β est l'un des principaux facteurs inducteurs d'EMT. Lorsque le TGF- β se fixe sur un récepteur de type II, il assure la transactivation du TRI (récepteur de type I) dans la signalisation canonique du TGF- β . TRI (une sérine/thréonine kinase) phosphoryle *SMAD2*, et les 3 suivants forment un complexe avec *SMAD4*, avec une translocation au noyau régulant la transcription des gènes cibles. En ce qui concerne l'induction de l'EMT médiée par le TGF- β , l'activation transcriptionnelle de Snail, Zeb-1, Slug et Twist semble être importante. Le TGF- β peut également fonctionner via une voie non canonique, une voie indépendante du *SMAD*, qui nécessite PI3K, ERK/MAPK, p38, RhoA, JNK et d'autres voies de signalisation dans le PDAC (Javadrashid *et al.*, 2021) (Figure11).

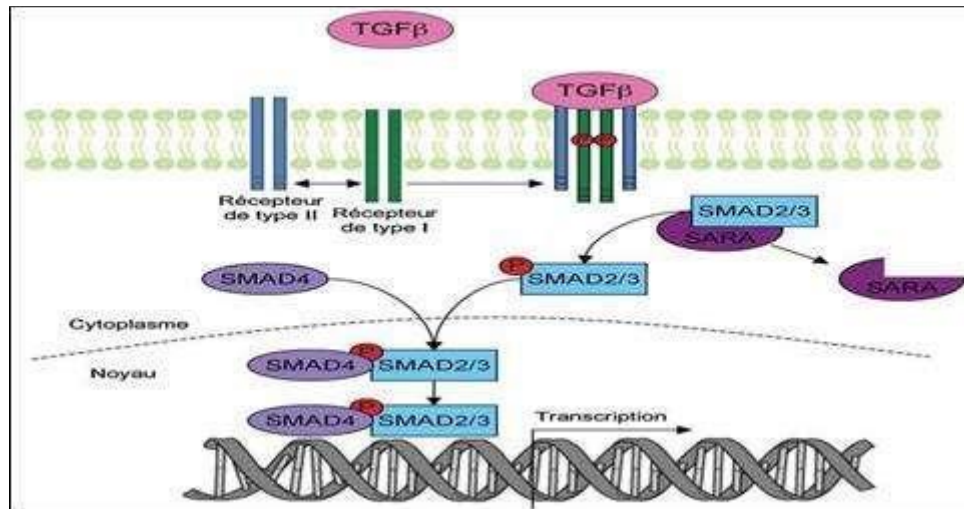


Figure 11 : Voie de signalisation du TGF (Huguet *et al.*, 2011).

2.2. Les altérations épigénétiques

En plus de l'apparition de mutations génétiques, la carcinogenèse pancréatique est le résultat de changements épigénétiques impliqués dans le développement et l'évolution de la tumeur.

2.2.1. La méthylation de l'ADN

Il s'agit de l'ajout de groupements méthyl sur des cytosines à des sites spécifiques par les ADN méthyltransférases (DNMT) qui sont fréquemment localisées près des sites de transcription des gènes (Susanto *et al.*, 2015; Missiaglia *et al.*, 2005). La carcinogenèse pancréatique implique des processus d'hypométhylation qui activent certains oncogènes et l'hyperméthylation des promoteurs de gènes suppresseurs de tumeurs conduisant à leur inactivation. Le gène le plus touché par le cancer pancréatique est le gène *INK4A*, tandis que les autres gènes généralement ne montrent pas d'extinction épigénétique (Lafitte, 2012).

2.2.2. La modification des histones

La modification des histones est l'un des mécanismes de régulation épigénétique les plus importants, complexes et cruciaux dans le cancer du pancréas. La modification des histones affecte la structure de la chromatine, la transcription et le processus de réparation de l'ADN. Elle participe à la régulation de l'architecture chromatinienne et de la régulation de loci spécifiques en recrutant des facteurs de transcription spécifiques aux cellules et en interagissant avec les facteurs d'initiation et d'allongement. Elle régule également le processus de transcription en influençant le traitement de l'ARN. En termes de régulation de la structure de la chromatine, la modification des histones affecte la structure de la chromatine d'ordre supérieur en modifiant les interactions des histones avec l'ADN et/ou en recrutant

indirectement des complexes de remodelage de la chromatine. Les modifications des histones incluent l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation et l'ubiquitination. La méthylation des histones joue un rôle essentiel dans le développement du cancer du pancréas (**Xing-Yu et al., 2021**).

2.2.3. Les microARN

Les microARNs (miRNA) sont de petits ARN non codants composés de 18 à 24 nucléotides, qui sont impliqués dans la stabilité et la régulation de la traduction des ARNm cibles. Ils jouent également un rôle important dans la différenciation cellulaire, la prolifération, l'apoptose et participent également à la tumorigenèse. La synthèse des miRNA est provoquée par la production de longs transcrits appelés pri-miRNA (miRNA primaires), qui sont clivés dans le noyau pour donner une structure en tête d'épingle plus courte appelée pré-miRNA. Ce pré-miRNA est exporté vers le cytoplasme et clivé par l'enzyme Dicer, qui hydrolyse la structure en boucle, ce qui permet la maturation du pré-miRNA en miRNA « pré-miRNA » en « miRNA mature ». Le miRNA mature est associé au complexe inhibiteur RISC et il est guidé vers une séquence sur l'ARNm lui étant partiellement complémentaire. Cette association conduit à la répression de la traduction de l'ARNm cible (**SZAFRANSKA, 2007**).

2.3. Autres altérations

2.3.1. Raccourcissement des télomères

La dynamique des télomères joue un rôle central dans l'instabilité chromosomique observée dans de nombreux cancers. Par exemple, dans le pancréas, les os, la prostate, la vessie, les poumons, les reins, la tête et le cou (**MASER & DEPINHO, 2002**). La fonction principale des télomères est de conserver les séquences terminales d'ADN des chromosomes et d'empêcher la fusion aberrante entre les chromosomes. La télomérase, qui est une ribonucléoprotéine, assure l'élongation des télomères chromosomiques en ajoutant des hexamères TTAGGG, qui sont progressivement perdus à chaque division cellulaire. Le raccourcissement des télomères est un événement précoce dans l'apparition du néoplasie pancréatique. La diminution de l'activité de la télomérase et le raccourcissement transitoire des chromosomes ont conduit à des réarrangements chromosomiques majeurs par des cycles de cassures/fusion/pont, ce qui conduit, à terme, à l'initiation du cancer pendant les néoplasies précoces (**Koorstra, 2008**).

2.3.2. L'angiogenèse

Lorsqu'une cellule normale devient cancéreuse, ses besoins en nutriments et en oxygène augmentent de manière importante, ce qui entraîne l'angiogenèse.

L'angiogenèse est la formation de nouveaux capillaires sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Elle est essentielle pour fournir les facteurs, les nutriments et l'oxygène nécessaires à la croissance d'une tumeur solide.

Le résultat de cette hypoxie est l'expression de facteurs de croissance inductibles par l'hypoxie (HIF) et la stimulation des facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), le PDGF (Platelet Derived Growth Factor), l'HGF (Hepatocyte Growth Factor), ainsi que les FGF (Fibroblast Growth Factor) et leurs récepteurs. Des études ont également mis en évidence une surexpression du VEGF et de son récepteur dans les lignées cancéreuses du pancréas humain (Davenne, 2008).

3. Gènes d'étude

3.1. Les N-acétyltransférases

Les arylamine N-acétyltransférases (*NAT*) sont une famille d'enzymes qui participent à la phase II du métabolisme xénobiotique (Mohammadi *et al.*, 2021 ; Hein *et al.*, 2022). Deux gènes *NAT* (*NAT1* et *NAT2*) ont été identifiés chez l'homme (Hickman *et al.*, 1994; Sim *et al.*, 2014). Leur activité enzymatique est responsable du métabolisme et de la détoxification des arylamines, des arylhydrazines et des arylhydroxyarylamines (Mohammadi *et al.*, 2021 ; Hein *et al.*, 2022).

Les *NAT* catalysent l'acétylation N-, O- ou N/O- des xénobiotiques en transférant un groupe acétylique de l'acétyl-coenzyme A à l'accepteur substrat (Sim *et al.*, 2008). Ils présentent différents rôles physiologiques et affinités de substrat (Sim *et al.*, 2000 ; Doll *et al.*, 2010) : *NAT1* montre une spécificité de substrat pour l'acide p-aminobenzoïque (PABA), tandis que *NAT2* montre une spécificité de substrat pour la sulfaméthazine (Badawi *et al.*, 1995 ; Doll *et al.*, 2010).

3.1.1. Localisation et structure des *NAT*

Les deux gènes sont situés sur le chromosome 8 entre 170 et 360 Kb à 8p22 (Hickman *et al.*, 1994 ; Sim *et al.*, 2014). Ils sont composés d'environ 873 pb avec une structure similaire (Sim *et al.*, 2000 ; Doll *et al.*, 2010). Le gène *NAT2* est en amont du pseudogène *NATp*, qui est précédé par le gène *NAT1*. Il y a une distance de 25 kb séparant les deux gènes *NAT1* et *NAT2* (Grant *et al.*, 1983 ; Blum *et al.*, 1990).

Le *NAT1* et le *NAT2* ont donné naissance à des protéines *NAT* fonctionnelles, selon leur activité enzymatique du *NAT* avec le substrat arylamine sulfaméthazine. Le poids moléculaire de *NAT1* et *NAT2* est respectivement de 33 kDa et 31 kDa (ils présentent 87 % d'homologie

nucléotidique dans la région codante, ce qui se traduit par 81 % d'homologie au niveau de la séquence des acides aminés) (**Grant *et al.*, 1983 ; Blum *et al.*, 1990**). Le produit de *NAT2* avait un poids moléculaire apparent identique à celui du *NAT* détecté dans le cytosol hépatique humain (il est transcrit en une protéine de 290 acides aminés). La séquence d'acides aminés déduite de *NAT2* contenait également 6 séquences de peptides qui avaient été préalablement déterminées à partir de peptides tryptiques du *NAT* polymorphe purifié du foie humain (**Blum *et al.*, 1990**) (**Figure 12**).

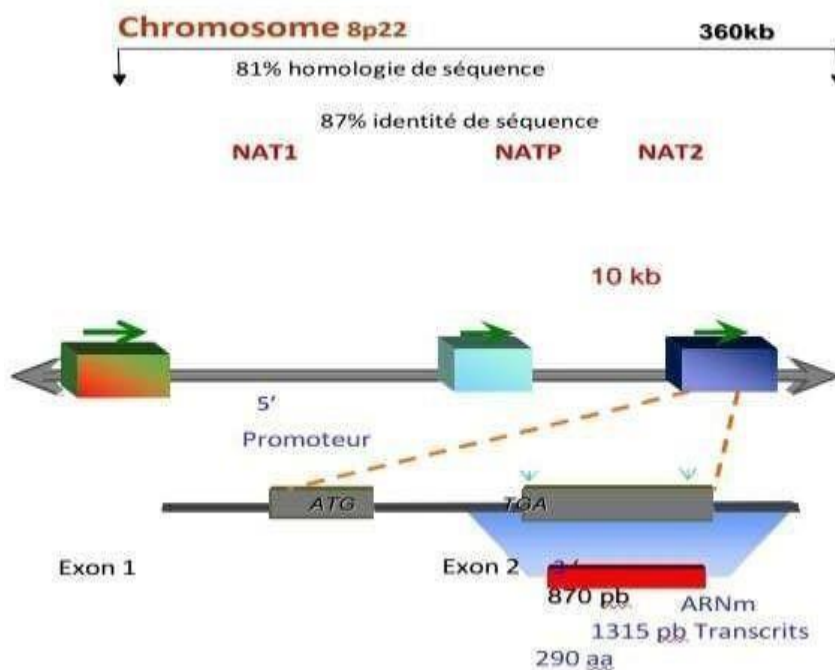


Figure 12 : Représentation schématique du locus *NAT* humain sur le chromosome 8 (**Grant *et al.*, 1983 ; Blum *et al.*, 1990**).

3.1.2. Le mécanisme de détoxification de *NAT*

Le métabolisme des amines aromatiques et des carcinogènes hétérocycliques par les *NAT* correspond à l'activation ou à la détoxification de ces xénobiotiques. La *NAT* utilise l'acétyl coenzyme A (acétylCoA) comme cofacteur pour acétyler les arylamines, les arylhydrazines et les arylhydroxylamines (**Weber & Hein, 1985**). Elle catalyse le transfert d'un groupe acétyle de l'acétyl-CoA vers l'azote de l'arylamine accepteur ou du groupe amine primaire (-NH₂) ou hydrazine (-NH-NH₂) de la molécule d'arylamine. Le produit formé est un arylamide. En plus des réactions de N-acétylation, la *NAT* peut également catalyser l'O-acétylation de substrats N-hydroxyaromatiques et la N-, O-transacétylation intramoléculaire de composés N-hydroxylés et N-acétylés. La N-acétylation est généralement considérée comme relativement détoxifiante

pour les arylamines car la réaction les rend moins réactives, alors que l'O-acétylation est plus réactive (**Hein et al., 1992**).

Ces réactions, caractérisées par le carcinogène arylamine 4-aminobiphényle (ABP), conduisent finalement à la formation d'électrophiles hautement réactifs qui se lient à l'ADN et peuvent conduire à la mutagenèse et à la carcinogénèse (**Hein et al., 1992**) (**Figure 13**).

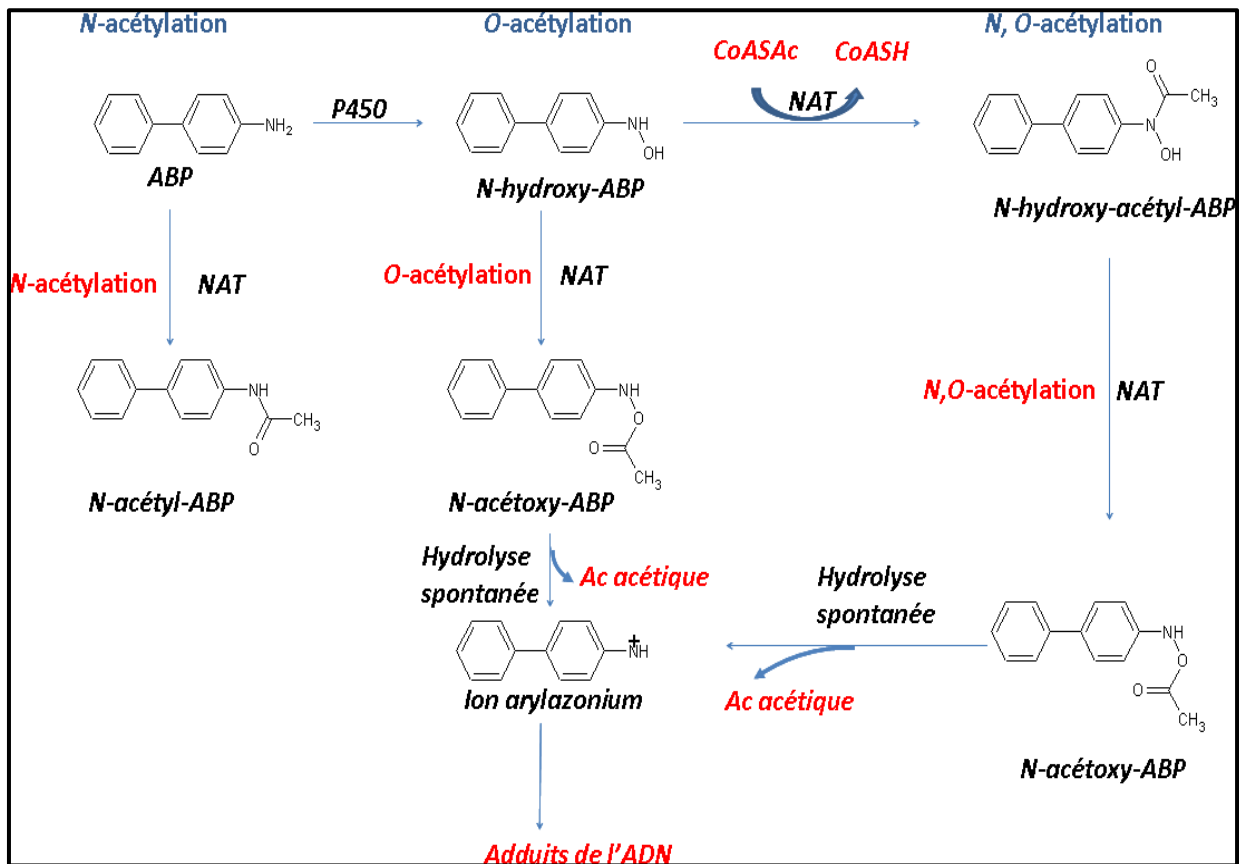


Figure 13 : Activation et inactivation des arylamines par N-acétylation, O-acétylation, et N, O-acétylation catalysées par la NAT2.

3.1.3. Le polymorphisme de NAT

Il est maintenant bien connu que les gènes codant pour les *NAT1* et *NAT2* sont polymorphes (avec 28 allèles *NAT1* et 108 allèles *NAT2*) et que ce polymorphisme génétique est bien identifié chez l'homme, le hamster, le lapin et la souris (**Hein, 1988 ; Grant et al., 1992 ; Vatsis et al., 1995, Roemer et al., 2008 ; Weistenhofer et al., 2008**).

• Polymorphisme du gène *NAT2*

Le polymorphisme génétique *NAT2* a d'abord été remarqué lorsque l'isoniazide a été utilisée comme antituberculeux. Les patients qui avaient une capacité réduite d'acétylation de l'isoniazide ou qui étaient des acétylateurs *NAT2* lents étaient les plus susceptibles de souffrir d'hépatite.

Il existe 13 substitutions nucléotidiques ou SNP ponctuelles qui sont identifiées dans la séquence codante du gène humain *NAT2* dans différentes populations (c.191G>A, c.341T>C, c.590G>A, c.857G>A, c.803A>G, c.282C>T, c.481C>T, c.345C>T, c.403C>G, c.434A>C, c.481C>T, c.638G>A, c.838G>A). Selon le consensus sur la nomenclature du gène humain *NAT2*, les variantes alléliques sont caractérisées par la combinaison d'un à quatre SNP présents dans le même allèle. D'autres SNP ont été observés, mais avec une faible fréquence selon les groupes ethniques. Ainsi, il existe 36 variants alléliques du gène *NAT2* selon la base de données sur la nomenclature des *NATs*. Parmi ceux-ci, *NAT2*4* est l'allèle sauvage qui ne présente aucune de ces substitutions et est associé au phénotype d'acétylation rapide.

Les allèles *NAT2* contenant les substitutions G191A, T341C, A434C et/ou G590A ont été associés à des phénotypes d'acétylation lente (**Hein et al., 2000a**). Il existe des allèles d'acétylation lente courants dans les populations humaines qui contiennent un ou plusieurs de ces polymorphismes, identifiés comme *NAT2*5*, *NAT2*6*, *NAT2*7* et *NAT2*14* (**Annexe 3**).

De nombreuses études ont montré l'implication du polymorphisme génétique *NAT2* dans le développement de tumeurs malignes, notamment : Cancer de la vessie (**Green et al., 2000 ; Teleka et al., 2020**), Cancer du sein (**Ambrosone et al., 1998 ; Kocabas et al., 2004**), Cancer de la prostate (**Koda et al., 2018 ; Lim et al., 2022**), Cancer du foie (**Farker et al., 2003 ; Zhang et al., 2012**) et Cancer du poumon (**Avirmed et al., 2021 ; Zhu et al., 2021**).

3.2. Les marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux sont des protéines ou des glycoprotéines sécrétées par les cellules tumorales dans le sang ou d'autres fluides corporels. Leur spécificité est généralement limitée, car les cellules normales peuvent également les libérer dans certaines conditions. Ils sont présents en faible quantité chez les individus sains et leur taux augmente en cas de cancer. Leur dosage dans les liquides biologiques permet de détecter la présence de cellules tumorales.

Les marqueurs tumoraux idéaux peuvent être utilisés pour le dépistage, le diagnostic, la stadification, le pronostic, la surveillance de l'effet du traitement, le suivi et la détection précoce de la récurrence. Cependant, les marqueurs tumoraux sont peu utiles pour le dépistage, car ils ne sont généralement détectables dans le sang qu'à des stades relativement avancés de la maladie

néoplasique.

- **Le marqueur *ACE***

Le marqueur *ACE* est une glycoprotéine ayant un poids moléculaire compris entre 180 et 200 kDa (**Meng *et al.*, 2017**). Elle est présente chez le fœtus pendant les 6 premiers mois de la grossesse, d'où son nom (**le journal des femmes, 2019**), d'après le figaro santé, elle se trouve chez l'adulte à la surface des cellules de l'intestin grêle, du côlon, du rectum, du pancréas, des poumons et des reins. Elle joue un rôle dans la mort cellulaire programmée et l'adhérence cellulaire (**Căinap *et al.*, 2015**).

Selon le figaro santé, le dosage de l'*ACE* se fait par simple prélèvement sanguin. Sa présence en petite quantité est normale, mais une augmentation de sa concentration dans le sang peut être observée dans certaines pathologies, qu'elles soient cancéreuses ou non cancéreuses.

Le dosage de l'*ACE* peut refléter la progression du cancer au cours du traitement dans certains types de cancer et chez certains patients, principalement ceux qui présentent des métastases. Schématiquement, plus le marqueur est bas, plus le traitement est susceptible d'être efficace, et inversement. Par conséquent, il s'agit d'une mesure simple qui peut fournir des informations utiles sur l'efficacité du traitement (**Le journal des femmes, 2019**).

L'*ACE* est le deuxième biomarqueur le plus couramment utilisé dans le cancer du pancréas. Les valeurs normales sont inférieures à 3 ng/mL chez les non-fumeurs et inférieures à 5 ng/mL chez les fumeurs. Sa demi-vie est en moyenne de 3 jours, ce qui permet de répéter le dosage tous les 7 jours (**Căinap *et al.*, 2015 ; Philippe & Alexandre, 1988**).

Une revue récente a montré que l'*ACE* était supérieur à 5 ng/mL dans environ 58 % des cas de cancer du pancréas, mais sa faible spécificité d'environ 65 % rendait son utilisation sans signification diagnostique. Cependant, lorsque le seuil d'*ACE* était fixé à 50 ng/mL, la spécificité était proche de 80 %, mais la sensibilité n'était que d'environ 40 %. Il est bien établi que les taux d'*ACE* sont généralement plus élevés dans les cas de tumeurs avancées et diminuent le plus souvent après une résection chirurgicale (**Herrerros-Villanueva, 2016**).

Patients & méthodes

Deux études ont été conduites dans le cadre de cette recherche. La première étude est une analyse statistique basée sur des informations détaillées recueillies auprès de patients atteints d'un cancer du pancréas. Ces patients ont été recrutés au service de la chirurgie A du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC). La seconde étude, quant à elle, est une étude génétique menée au sein du Centre National de Recherche en Biotechnologie (CRBt).

1. Etude statistique

L'étude menée était transversale et a inclus un total de 100 participants, comprenant 50 patients atteints d'un cancer du pancréas et 50 témoins. Les participants avaient un âge compris entre 25 et 88 ans et tous étaient d'origine algérienne.

Un questionnaire détaillé a été élaboré et complété pour l'ensemble des patients (**Annexe 4**). Les informations ont été obtenues à partir d'une étude exhaustive des dossiers médicaux, ainsi que directement auprès des patients. Ces derniers étaient soit hospitalisés pour une intervention chirurgicale au service de la chirurgie A du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC), soit présents pour des contrôles mensuels. Les informations ont également été obtenues directement des patients ou de leurs médecins traitants.

L'objectif de cette étude est d'analyser la répartition des patients en fonction des paramètres étudiés tels que l'âge, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'obésité et le stade tumoral, à fin de déterminer lequel de ces facteurs est impliqué dans la carcinogénèse pancréatique.

2. Etude génétique

L'étude génétique a été réalisée sur des patients atteints du cancer du pancréas de différents types et stades, recrutés au sein du service de la chirurgie A (CHUC).

Un consentement éclairé a été obtenu de tous les patients et témoins qui ont participé à cette étude. Après lecture et explication détaillée, ils ont signé le consentement, nous autorisant ainsi à utiliser leurs prélèvements biologiques à des fins de recherche (**Annexe 5**).

L'analyse moléculaire est de type cas-témoins, elle a portée sur un échantillon de 55 sujets (25 patients et 30 témoins). Des prélèvements sanguins ont été réalisés conformément aux recommandations pour l'extraction de l'ADN génomique. Ces prélèvements ont été effectués dans des conditions stériles par ponction veineuse, en utilisant des tubes vacutainer contenant de l'EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétracétique). La quantité prélevée variait entre 5 et 10ml.

- **Groupe des patients :** Ce groupe est composé de 25 individus diagnostiqués comme porteurs de différents types et stades de sévérité du cancer du pancréas. Tous les cas ont été confirmés par un compte rendu anatomopathologique précisant le diagnostic et le stade de la tumeur. Les sujets ayant récemment reçu une transfusion sanguine ou présentant une tumeur métastatique d'origine inconnue ont été exclus de l'étude.
- **Groupe des témoins :** Les 30 témoins inclus dans cette étude sont des sujets présumés sains, recrutés de façon aléatoire, avec exclusion de tout sujet présentant un antécédent familial d'un type de cancer. Ces témoins ont été appariés selon l'âge et l'origine avec les patients.

2.1 Extraction de l'ADN génomique

L'ADN génomique a été extrait du sang total frais en utilisant la méthode d'extraction au NaCl « salting out » (Miller et al., 1988).

2.1.1. Principe

Les leucocytes sont séparés du sang total en utilisant une méthode de lyse hypotonique des érythrocytes (globules rouges). Ensuite, les leucocytes sont traités avec du SDS (Sodium Dodécyl Sulfate), qui a un effet lytique sur les membranes cellulaires, dénature les protéines en perturbant leur structure tertiaire et inhibe l'activité des nucléases. L'ADN leucocytaire ainsi libéré est ensuite traité avec la protéinase K, qui élimine les protéines associées à l'ADN. Ces protéines sont digérées et éliminées par précipitation en utilisant des concentrations élevées de NaCl. Par la suite, de l'éthanol pur est ajouté, ce qui provoque la précipitation de l'ADN sous forme de filaments blancs, formant une structure en forme de boule appelée "méduse". Enfin, après séchage à température ambiante, l'ADN purifié est dissous dans une phase aqueuse composée d'eau stérile bidistillée. (Annexe 6).

2.1.2. Contrôle de qualité de l'ADN et estimation de sa concentration

Pour garantir une interprétation sans ambiguïté des résultats, il est recommandé de mesurer l'absorbance de chaque échantillon aux longueurs d'onde de 260 nm et 280 nm à l'aide d'un spectrophotomètre NanoDrop (Thermo Scientific, France). Cette mesure permet de vérifier la pureté des différents extraits d'ADN. En effet, les acides nucléiques absorbent à la fois à 260 nm et à 280 nm, mais leur pic d'absorption maximal se situe dans l'ultraviolet à 260 nm. En revanche, les protéines, qui peuvent contaminer les échantillons, absorbent à 280 nm (leur longueur d'onde d'absorption caractéristique). Ainsi, la mesure de l'absorbance à ces deux longueurs d'onde permet de s'assurer de la pureté des extraits d'ADN.

Avoir de l'ADN pur signifie que le rapport (R) de densité optique (DO) : $R = \frac{OD_{260nm}}{OD_{280nm}}$ est compris entre 1,6 et 2 ($1,6 < R \leq 2$) :

- Un rapport $< 1,6$ indique une contamination protéique.
- Un rapport > 2 indique une contamination par l'ARN.

Par ailleurs, la DO est aussi déterminée à 270 nm et le rapport $\frac{DO_{260nm}}{DO_{270nm}}$ est calculé pour s'assurer que la solution contient peu ou pas d'alcool résiduel. Pour cela, le rapport doit être inférieur à 1 ($R < 1$).

Les ADN purs sont conservés à $+4^{\circ}\text{C}$ jusqu'à utilisation (ou congelés à -20°C dans le but de les conserver pour une longue durée).

2.2. PCR (Polymerase Chain Reaction)-Séquençage du gène NAT2

Différents polymorphismes du gène NAT2 (OMIM : 612182) ont été identifiés dans les deux populations étudiées (cas et témoins) par la technique de PCR-séquençage directe.

2.2.1. Principe du séquençage

Le séquençage utilisé dans notre étude est basé sur la technique enzymatique de Sanger, développée par Sanger et al. en 1977. Cette méthode repose sur la synthèse d'un brin d'ADN à partir de la séquence que l'on souhaite étudier, en utilisant une Taq polymérase haute-fidélité.

L'ADN est polymérisé à partir de l'extrémité 3' de l'amorce, avec l'ajout de nucléotides complémentaires à mesure que le brin d'ADN se réplique. Cette réaction utilise un mélange de désoxynucléotides triphosphates normaux (dNTP) ainsi que des didésoxynucléotides (ddNTP) comme substrats. Les ddNTP diffèrent des dNTP par l'absence d'un groupe hydroxyle (OH) nécessaire pour l'extension, et ils possèdent plutôt un atome d'hydrogène (H) en position 3' du carbone, empêchant ainsi la poursuite de l'extension. Cette étape conduit à la génération de fragments d'ADN de tailles croissantes, tous se terminant par l'un des ddNTP.

Les ddNTP incorporés sont spécifiquement marqués avec des molécules fluorescentes. Les fragments synthétisés sont ensuite traités dans un séquenceur, où ils sont séparés en fonction de leur taille et identifiés par lecture laser. Cela permet d'obtenir des électrophérogrammes après l'extraction et l'analyse des données, qui sont ensuite traduits en séquences d'ADN. Cette méthode de séquençage a été décrite par Tracy et Mulcahy en 1991.

3.2.2. Mode opératoire

Le séquençage implique trois étapes : amplifier le fragment de gène d'intérêt par PCR, purifier le produit de la PCR et générer une PCR de séquençage en marquant le fragment purifié.

2.2.2.1. Amplification par PCR du fragment à séquencer

Dans une réaction de séquençage par la technique de Sanger sur le gène *NAT2*, un fragment ciblant la région codante du gène *NAT2* d'une longueur de 776 pb a été amplifié par PCR (réaction de polymérisation en chaîne). Une paire d'amorces, sens et antisens, a été conçue à l'aide du logiciel Primer3 plus afin d'effectuer cette amplification (**Figure 14**).

Left Primer 1:	Primer F
Sequence:	CATGGAGTTGGGCTTAGAGG
Start:	147
Length:	20 bp
Tm:	59.7 °C
GC:	55.0 %
ANY:	4.0
SELF:	0.0
Right Primer 1:	Primer R
Sequence:	GAGTTGGGTGATACATACACAAGG
Start:	922
Length:	24 bp
Tm:	59.7 °C
GC:	45.8 %
ANY:	6.0
SELF:	2.0
Product Size:	776 bp
Pair Any:	3.0
Pair End:	0.0

1	GGATCATGG	ACATTGAAGC	ATATTTGAA	AGAATTGGCT	ATAGAACTC
51	TAGGACAAA	TTGGACTGG	AAACATTAAC	TGACATTCCT	GAGCACCGA
101	TCCGGCTGT	TCCTTTGAG	AACTTAACA	TGCATTTGG	GCAAGCCAG
151	GAGTTGGGCT	TAGAGCTAT	TTTGATCAC	ATTGTAGAA	GAAACCGGG
201	TGGTGGTGT	CTCCAGTCA	ATCACTTCT	GTACTGGGCT	CTGACCACA
251	TCGGTTTCA	GAOCACAATG	TTAGGAGGGT	ATTTTACAT	CCCTCCAGT
301	AACAAATAC	GCCTGGCAT	GGTTCACCT	CTCTCCAGG	TGACCATTA
351	CGCCAGGAT	TACATTCGG	ATGCTGGGT	TGGAGCTCC	TCCAGATGT
401	GGCAGCTCT	AGAATTAAIT	TCGGGAAAG	ATCAGCTCA	GGTCCCTTG
451	ATTTCTGCT	TGACAGAGA	GAGAGAAATC	TGGTACCTGG	ACCNAATCA
501	GAGAGAGCA	TATATTACAA	ACAAAGAAIT	TOTTANTCT	CATCTCTGC
551	CAGAGAGAA	ACACCAAAK	ATATACTTAT	TTACGCTTA	ACCTCGAACA
601	ATTGAAGAT	TTGAGTCTAT	GAATACATAC	CTGCAGACT	CTCCACATC
651	TTCAATATA	ACCACATCAT	TTTGTTCCT	GCAGACCCA	GAGGGGTTT
701	ACTGTTGGT	GGCTTCATC	CTCACCTATA	GAAATTCAA	TTATAGAGAC
751	ATACAGATC	TGGTGGATT	TAAACTCTC	ACTGAGGAA	AGGTTGAAAG
801	AGTCTGAGA	AAATATATTA	AGATTTCCIT	GGGAGAAAT	CTGTGCCCA
851	ACCTGGTGA	TGGATCCCT	ACTATTAGA	ATAAGGAA	AAATAAACCC
901	TTGTGTATGT	ATCAOCCAC	TCACTAATTA	TCAAATTA	TGCTATCAGA

Figure 14 : Désignation des amorces par primer 3 plus.

Les amorces utilisées ont été comme suit :

- L'Oligo F (Forward primer) : 5'- CATGGAGTTGGGCTTAGAGG-3'
- L'Oligo R (Reverse primer) : 5'- GAGTTGGGTGATACATACACAAGG -3'

Un total de 55 échantillons d'ADN a été amplifié. Pour chaque échantillon, la PCR a été effectuée dans un mélange réactionnel d'un volume final de 20 µl (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Milieu réactionnel pour l'amplification du gène *NAT2*.

Réactifs	[C] initiale	[C] finale	Volume initial (µl)
Tampon	10X	1X	2
dNTP	1mM	0,2mM	4
Oligos F	5 µM	0,3 µM	1,2
Oligos R	5 µM	0,3 µM	1,2
Taq Hotstar	5 U/µl	0,05 U/µl	0,2
ADN ng	10 ng/µl	20 ng	2
H₂O		qsp 20µl	10,6

35 cycles ont été effectués (S1000 Thermal cycler, Bio-Rad, USA). Chaque cycle repose sur trois phases essentielles la dénaturation, l'hybridation et l'élongation avec les conditions définies sur le **Tableau 3**. Des témoins négatifs ont permis de contrôler l'absence de contamination pendant la manipulation.

Tableau 3 : Conditions optimisées du programme PCR de la *NAT2*.

Etape de la PCR	Température	Durée
Dénaturation initiale	94 °C	10 min
Dénaturation	94 °C	1 min
Hybridation	56 °C	30 sec
Extension	72 °C	1 min
Elongation finale	72 °C	10 min

35 cycles

2.2.2.2. Contrôle des amplicons par électrophorèse sur gel d'agarose

Pour vérifier la taille des fragments amplifiés, une électrophorèse sur gel d'agarose à 1,5% est réalisée. Le gel d'agarose est préparé en mélangeant 1,5 g d'agarose avec 100 ml de TBE 1X (tampon Tris-Borate-EDTA) et 4 µl de SybrSafe, un colorant fluorescent. Dans chaque puits du gel, 5 µl du produit d'amplification sont déposés, ainsi que 1 µl de Blue/Orange 6x loading Dye de Promega, qui permet de suivre le front de migration. Un marqueur de taille de 5 µl (ADN leader 100-1500 pb de Promega) est également ajouté. Ensuite, la cuve d'électrophorèse est placée dans un champ électrique de 100V/mA pendant 10 minutes. Après

la migration électrophorétique, le gel est exposé à la lumière UV pour visualiser les fragments amplifiés (**Figure 15**).

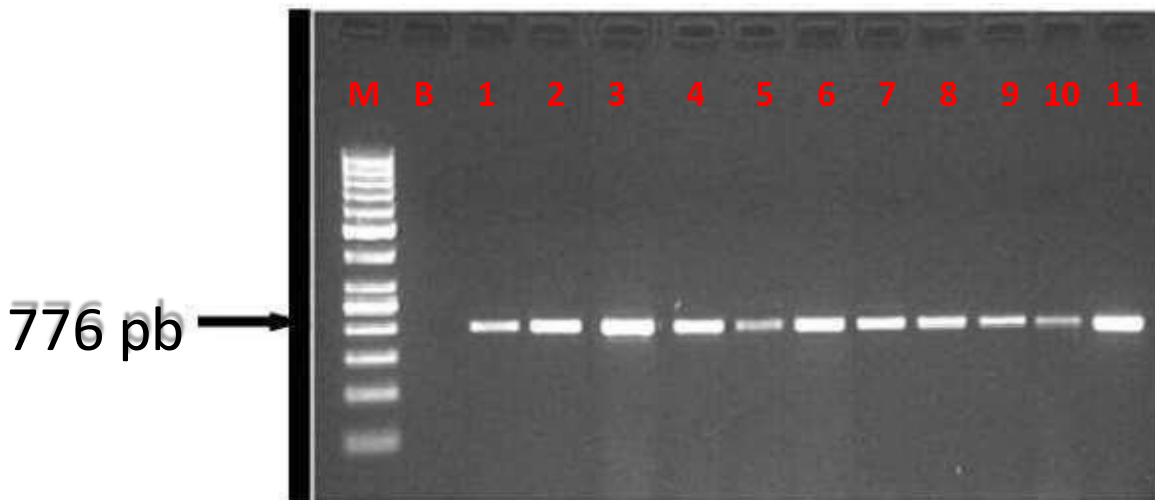


Figure 15 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose à 1,5% des fragments amplifiés par PCR (M : marqueur de taille/ B : Témoin négatif).

2.2.2.3. Purification enzymatique des amplicons

Cette étape est réalisée à l'aide d'ExoSAP-IT (GE HEALTHCARE) composé de deux enzymes hydrolytiques : l'exonucléase I et la SAP (shrimp alcalin phosphatase). Ce mélange enzymatique élimine les dNTP et les amorces indésirables des produits PCR. Mélanger 5 μ l de produit PCR avec 2 μ l d'ExoSAP et 6 μ l de H₂O et placer le tout dans un thermocycleur (S1000 Thermal cycler, Bio-Rad, USA). Ce dernier a été programmé en deux phases : une phase d'activation enzymatique de 15 min à 37°C, suivie d'une phase d'inactivation enzymatique de 15 min à 80°C.

2.2.2.4. PCR séquence ou marquage des fragments purifiés

La réaction de séquençage implique l'utilisation d'une PCR classique pour amplifier les produits ciblés et purifiés. Cette étape est effectuée dans un thermocycleur (S1000 Thermal cycler, Bio-Rad, USA) en suivant un protocole spécifique et des conditions d'amplification décrites dans le Tableau 4 deux plaques de séquençage sont préparées en utilisant soit l'amorce NAT2F, soit l'amorce NAT2R, ainsi que les composants du Kit de séquençage BigDye® Terminator V3.1 (Applied Biosystems, France). Ce kit contient le BigDye Terminator, qui comprend l'ADN polymérase, les dNTP, les ddNTP marqués, ainsi que le tampon de séquençage nécessaire à la polymérisation optimale des fragments d'ADN.

Tableau 4 : Les compositions d'un mix réactionnel d'un volume final de 10 μ l et le programme d'amplification de la PCR séquence.

Réactifs	Volume (μ l)	Conditions d'amplification	Cycles
Produit PCR	2 μ l	96°C, 1min	1
BigDye V1.3	1 μ l		
Tampon 5X	1,5 μ l	96 °C, 20s	
Amorce F ou R (5 μ M)	1 μ l	50 °C, 15s	25
H ₂ O	4,5 μ l	60 °C, 4min	

2.2.2.5. Purification des produits de séquençage

Après la réaction de séquençage, une étape de purification est effectuée pour éliminer les réactifs excédentaires tels que les amorces libres, les dNTP non incorporés, les ddNTP non incorporés et toutes les impuretés qui pourraient perturber la lecture de la séquence. Pour ce faire, 10 μ l du produit de PCR séquençé (par puits) sont mélangés avec 80 μ l d'éthanol à 76 %, puis les plaques sont laissées sur le plan de travail ou sur de la glace pendant 15 à 30 minutes. Les plaques de séquençage sont ensuite centrifugées à température ambiante pendant 15 minutes à 4000 tours par minute, puis rapidement renversées pour éliminer le liquide excédentaire. Les plaques sont centrifugées à nouveau à l'envers sur du papier absorbant (Wathman) pendant 1 minute à 1000 tours par minute. Enfin, pour éviter l'évaporation des échantillons une fois placés dans le séquenceur, 10 μ l d'eau (par puits) sont ajoutés.

2.2.2.6. Séquençage sur automate et analyse des résultats

Les échantillons ont été chargés dans le séquenceur automatisé 3500/3500xL DNA Analyzer (Applied Biosystems®, France), où les fragments amplifiés ont été soumis à une électrophorèse capillaire. Les bandes obtenues à partir de gel d'électrophorèse sur polyacrylamide (PAGE) ont été détectées par un dispositif de fluorescence qui est capable de reconnaître chaque marqueur ddNTP distinct. Ces signaux de fluorescence ont ensuite été convertis en une carte de fluorescence couleur à l'aide d'un algorithme. En fin de compte, ces cartes fluorescentes ont été assemblées pour obtenir les séquences des fragments étudiés.

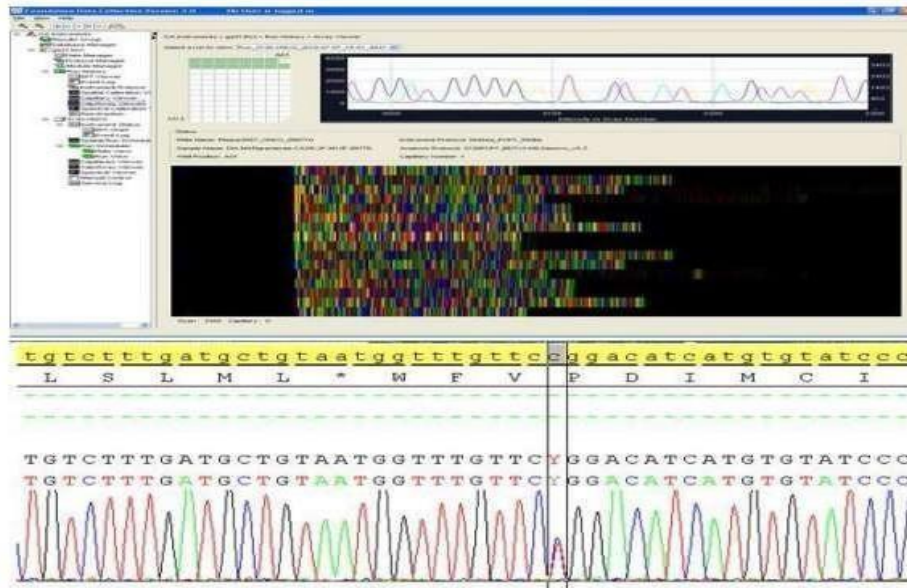


Figure 15 : Schématisation d'un résultat de séquençage après traitement informatique.

La courbe obtenue par séquençage est analysée par le logiciel Sequencher V 5.0, qui permet de détecter les différences entre la séquence de recherche et la séquence de référence.

La séquence de référence utilisée provenait de la base de données Ensembl Genom Browser (<http://ww.ensembl.org/index.html>) et la séquence de type sauvage utilisée était ENST00000286479. (**Annexe 7**). Sequencher V5.0 nous permet de détecter toutes les mutations présentes sur les séquences étudiées, quel que soit le statut homozygote ou hétérozygote.

2.3. Génotypage du polymorphisme rs4646994 du gène *ACE*

L'identification du polymorphisme rs4646994 du gène *ACE* dans les deux groupes d'étude (groupe cas et groupe témoin) a été réalisée en deux étapes successives. Tout d'abord, un fragment cible du gène *ACE* a été amplifié par PCR (réaction de polymérisation en chaîne) et ensuite, une migration électrophorétique sur gel d'agarose a été effectuée.

2.3.1 Amplification du fragment d'intérêt du gène *ACE* par PCR

Un fragment de 490 pb couvrant la région d'intérêt dans l'intron 16 du gène *ACE* a été amplifié par PCR (réaction en chaîne par polymérase). Une paire d'amorces sens et antisens a été conçue à l'aide du logiciel Primer3 plus pour cette amplification :

Les amorces utilisées étaient les suivants :

- L'Oligo F (Forward primer) : 5' -CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'
- L'Oligo R (Reverse primer) : 5' -GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'

Au total, 55 échantillons d'ADN ont été amplifiés. Pour chaque échantillon, la PCR a été réalisée dans un mélange réactionnel avec un volume final de 20 µl. (**Tableau 5**).

Tableau 5: Milieu réactionnel pour l'amplification du gène *ACE*.

Réactifs	[C] initiale	[C] finale	Volume initial (µl)
Tampon	10X	1X	2
dNTP	1mM	0,2mM	4
Oligos F	5 µM	0,3 µM	1,2
Oligos R	5 µM	0,3 µM	1,2
Taq Hotstar	5 U/µl	0,05 U/µl	0,2
ADN ng	10 ng/µl	20 ng	2
H ₂ O	qsp 20µl		10,6

35 cycles ont été réalisés dans un thermocycleur (S1000 Thermal cycler, Bio-Rad, USA). Chaque cycle repose sur trois étapes fondamentales : dénaturation, hybridation et l'élongation avec les conditions décrites dans le tableau.

Tableau 6 : Conditions optimisées du programme PCR du gène *ACE*.

Etape de la PCR	Température	Durée
Dénaturation initiale	94 °C	10 min
Dénaturation	94 °C	1 min
Hybridation	56 °C	30 sec
Extension	72 °C	1 min
Elongation finale	72 °C	10 min

2.3.2 Migration par électrophorèse sur gel d'agarose

La migration des produits PCR est réalisée sur gel d'agarose à 3% dont sa préparation est réalisée par mélange de 3 g d'agarose avec 100 ml de TBE1X (*Tampon Tris-Borate-EDTA*) et 4 µl de GelStain. On dépose dans chaque puits du gel 5µl du produit PCR et 1 µl de

Bleu/Orange *6x loading Dye* de promega à fin de suivre le profil de migration. 5 ul (ADN leader 100-1500 bp de promega) du marqueur de taille est également ajouté. Puis la cuve d'électrophorèse a été placée dans un champ électrique de 100V/mA pendant 40 minutes. Après migration électrophorétique, le gel est exposé à la lumière UV pour visualiser les fragments amplifiés.

3. Analyse statistique

Les résultats statistiques concernant la distribution des mutations dans les populations, ainsi que tous les paramètres pris en compte, ont été analysés à l'aide du logiciel R version 3.3.3. La comparaison des différents paramètres a été effectuée en utilisant le test du chi-deux (χ^2) ou le test de Fisher, en calculant les rapports de cotes (OR) avec un niveau de signification maximum de 5 % et un intervalle de confiance de 95 %. Le choix du test a été déterminé en fonction du nombre d'échantillons : si le nombre d'échantillons était égal ou supérieur à 30, les calculs ont été réalisés à l'aide du test du chi-deux, tandis que si le nombre d'échantillons était inférieur à 30, les calculs ont été réalisés avec le test de Fisher.

Résultats & Discussion

Afin d'identifier les facteurs de risque du cancer du pancréas dans la population algérienne, nous avons réalisé deux études : une étude statistique visant à analyser les différentes caractéristiques générales des deux populations étudiées (cas et témoins) et à identifier les facteurs pouvant influencer le cancer du pancréas, ainsi qu'une étude moléculaire portant sur l'analyse de deux gènes (*NAT2* et *ACE*). L'objectif de cette étude était d'étudier les différentes mutations présentes dans la population algérienne et de rechercher une éventuelle association entre ces gènes et l'adénocarcinome pancréatique

1. Caractéristiques générales de la population d'étude

L'étude a porté sur un groupe de 100 participants, comprenant 50 témoins considérés comme étant en bonne santé et 50 patients atteints de tumeurs pancréatiques à différents stades. Parmi les témoins, 7 (14 %) étaient des femmes et 43 (86 %) étaient des hommes, ce qui représente un ratio de six hommes pour une femme. L'âge moyen des témoins était de $60,6 \pm 11,87$ ans. Parmi les 50 témoins, 20 (40 %) étaient des fumeurs, 30 (60 %) étaient des non-fumeurs, 18 (36 %) étaient des consommateurs d'alcool, 32 (64 %) étaient des non-consommateurs, 22 (44 %) étaient obèses et 28 (56 %) n'étaient pas obèses.

En ce qui concerne les patients, leur âge moyen était de $52,7 \pm 13,87$ ans, avec 40 (80 %) hommes et 10 (20 %) femmes, soit un ratio de 4 hommes pour une femme. Parmi les 50 patients étudiés, 34 (68 %) étaient des fumeurs et 16 (32 %) étaient des non-fumeurs. En ce qui concerne la consommation d'alcool, 29 (58 %) étaient des consommateurs et 21 (42 %) étaient des non-consommateurs. Concernant l'obésité, 34 (68 %) étaient obèses et 16 (32 %) n'étaient pas obèses. La présence de tumeurs pancréatiques chez ces patients a été confirmée par des examens histologiques (anatomopathologie) et des examens cliniques tels que des scanners, des échographies et des IRM, permettant de classifier les tumeurs en différents stades et grades. En effet, les patients étaient répartis en 15 patients de stade IA, 7 patients de stade IIA et 8 patients de stade IIB (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Caractéristiques générales de la population d'étude.

<i>Caractéristiques</i>	<i>Cas (%) (n=50)</i>	<i>Témoins (n= 50)</i>	<i>OR (CI 95%)</i>	<i>p-valeur</i>
Age				
[25-35[3 (6%)	2 (4%)		
[36-45[5 (10%)	2 (4%)		
[46-55[12 (24%)	14 (28%)		
[56-65[12 (24%)	13 (26%)		
[66-75[14 (28%)	14 (28%)		
[76-85[3 (6%)	5 (10%)		
>85	1 (2%)			
Sexe				
Hommes	40 (80%)	43 (86%)		
Femmes	10 (20%)	7 (14%)		
Statue tabagique				
Oui	34 (68%)	20 (40%)	3.18 (1.40-7.24)	0.005
Non	16 (32%)	30 (60%)		
Alcool				
Oui	29 (58%)	18 (36%)	2.45 (1.09-5.49)	0.02
Non	21 (42%)	32 (64%)		
Obésité				
Oui	34 (68%)	22 (44%)	2.70 (1.19-6.11)	0.01
Non	16 (32%)	28 (56%)		
Anatomopathologie				
IA	15 (30%)			
IIA	7 (14%)			
IIB	28 (56%)			

1.1 Répartitions des sujets selon la tranche d'âge

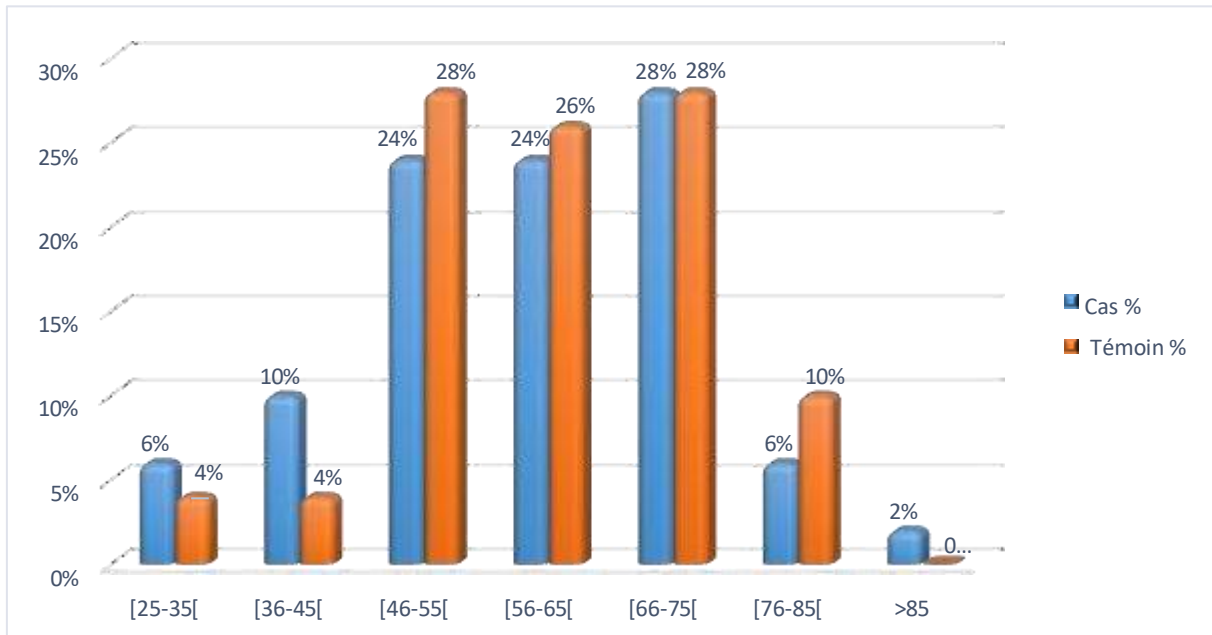


Figure 17 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

L'histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge confirme clairement que l'incidence du cancer du pancréas augmente de manière proportionnelle avec l'âge, couvrant une plage allant de 25 à 90 ans. Nous pouvons observer que la fréquence maximale des diagnostics d'adénocarcinomes pancréatiques, tous types confondus, se situe entre 66 et 75 ans, représentant 28 % des cas. Ces résultats sont en accord avec l'étude menée par **LACHEBI *et al.* (2021)** en Algérie, ainsi qu'avec les résultats de l'étude de **Maire *et al.* (2017)** réalisée en France, qui ont rapporté une moyenne d'âge de 71 ans. Cependant, il convient de noter que nos résultats diffèrent de ceux de l'étude de **Kpoussou *et al.* (2021)** qui ont rapporté un âge moyen de 59 ans.

1.2. Répartitions des sujets selon le sexe



Figure 18 : Représentant la répartition des sujets selon le sexe.

L'analyse de nos résultats montre une prédominance masculine avec un taux de 80% soit une sex-ratio de 4:1 pour les patients. Ces mêmes constatations ont été signalées en 2020 par les statistiques mondiales dans Globocan, qui ont montré que le cancer du pancréas est prédominant chez les hommes que chez les femmes à travers les différents continents du monde.

Plusieurs études ont rapporté, dans des proportions variables, cette prédominance masculine (Sellam *et al.*, 2015, Koura *et al.*, 2020, Kpossou *et al.*, 2021), cela pourrait s'expliquer par le fait que le tabagisme, principal facteur de risque du cancer du pancréas, ainsi que la consommation d'alcool sont plus répandus chez les hommes que chez les femmes. De plus, le mode de vie, vu que dans les pays en voie de développement, et notamment en Algérie ; c'est le sexe masculin qui prédomine le monde de travail ; chose qui les oblige à prendre des repas rapides le plus souvent riches en graisse, et pauvres en fibres ; 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.

En outre, les différences hormonales entre les deux sexes semblent également être un facteur favorisant la prédominance masculine du cancer du pancréas. Une étude suggère que les hormones sexuelles féminines pourraient avoir un rôle protecteur en ralentissant la dissémination métastatique de la maladie (Afraoui *et al.*, 2014).

1.3. Répartitions des sujets selon le Statut tabagique

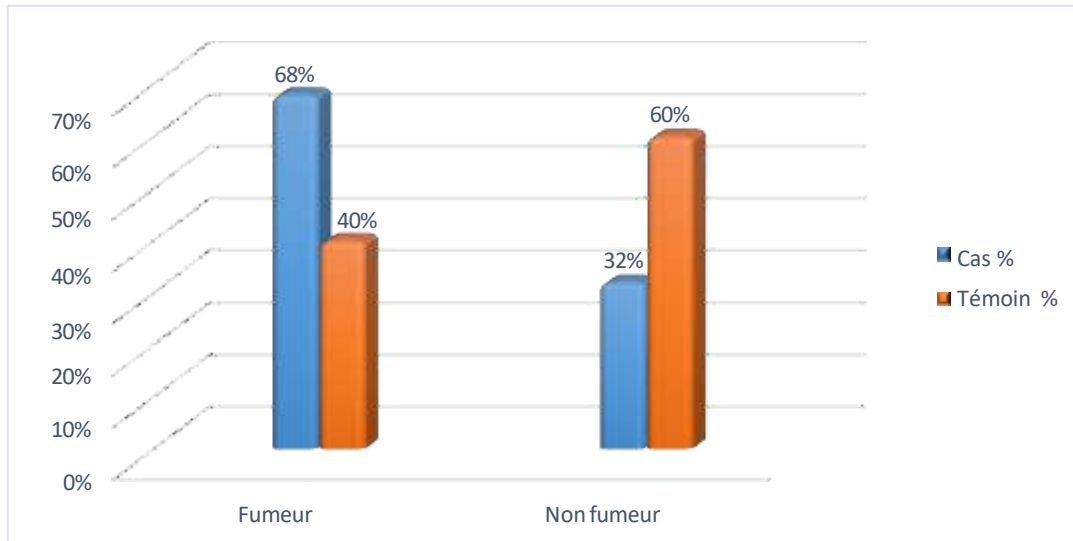


Figure 19 : Répartition des sujets selon le statut tabagique.

Les fréquences obtenues révèlent que le tabagisme actif est plus répandu dans le groupe des patients atteints du cancer du pancréas (68 %) que dans le groupe des témoins (32 %) (**OR = 3,18 ; CI 95% = 1.40-7.25 ; p = 0,005**), confirmant ainsi l'implication de ce facteur dans la carcinogénèse pancréatique. Ce résultat est en accord avec ceux de **Bosetti *et al* (2012)**, qui ont montrés que la fumée du tabac est le facteur de risque le plus incriminé dans la survenue de ce type de cancer. Ces mêmes conclusions ont été tirés des données publiées par le Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PCCC) provenant de huit larges cohortes internationales ayant décrit un risque similaire chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

D'autre part, les informations recueillies lors du questionnaire indiquent que la durée du tabagisme est longue pour la majorité des patients fumeurs actifs, ayant fumé pendant plus de 10 ans. De plus, la moitié d'entre eux sont considérés comme de gros fumeurs, avec une consommation quotidienne de 20 à 40 cigarettes, voire davantage. Effectivement, de nombreuses études ont mis en évidence une relation dose-effet selon laquelle le risque du cancer pancréatique augmente avec le nombre de cigarettes fumées chaque jour, le nombre d'années de tabagisme et la dose cumulée de tabac (**Hassan *et al.*, 2007, Lynch *et al.*, 2009, Ntagirabiri *et al.*, 2012, essofi, 2019**).

1.4. Répartitions des sujets selon la consommation d'alcool

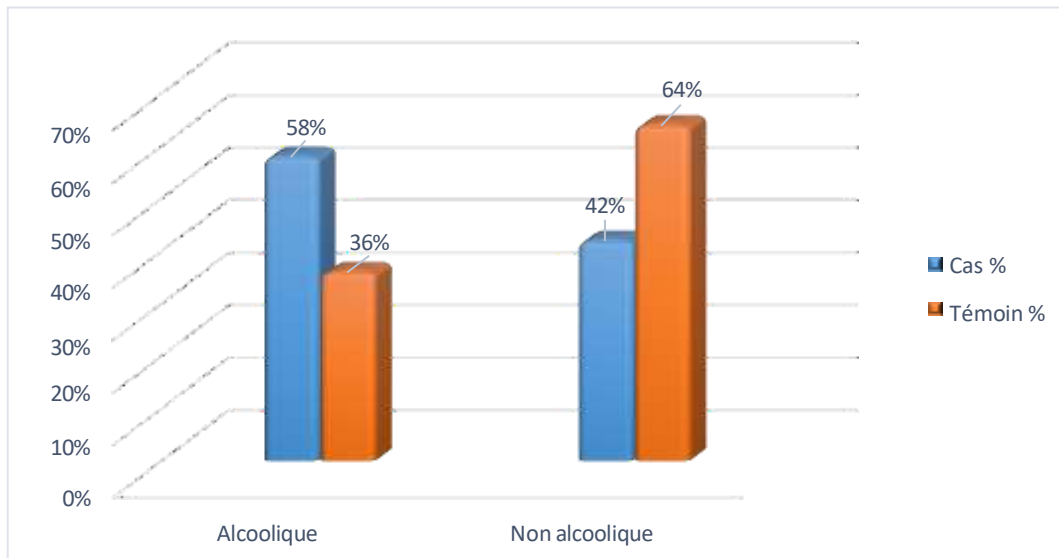


Figure 20 : Répartition des sujets selon la consommation d'alcool.

L'histogramme représentant l'association entre le risque de développer un cancer du pancréas et la consommation d'alcool confirme que l'apparition du cancer du pancréas est liée à ce facteur de risque. Les fréquences obtenues montrent que la consommation d'alcool est plus élevée dans le groupe des patients atteints de cancer du pancréas (58 %) que dans le groupe des témoins (42 %) (**OR = 2,45 ; IC à 95 % : 1,09-5,49 ; p = 0,02**), ce qui confirme l'implication de ce facteur dans la carcinogénèse du pancréas. A ce sujet, les résultats de la littérature sur l'association entre l'alcoolisme et le cancer du pancréas sont controversés ; diverses études ont confirmé une corrélation positive indiquant que l'alcoolisme est reconnu comme le deuxième facteur de risque de la carcinogénèse pancréatique, après le tabagisme. Une consommation excessive d'alcool est étroitement liée à un risque accru de développer un cancer du pancréas. Cependant, il est important de noter que la relation exacte entre l'alcool et le cancer du pancréas peut varier en fonction de la quantité et de la durée de la consommation, ainsi que d'autres facteurs individuels (**Ntagirabiri et al.,2012, essofi,2019**).

Par ailleurs, les données présentées ne sont pas comparables à celles de l'étude de **Tramacere et al. (2010)**, où il a été suggéré que l'alcool ne serait responsable que d'une petite fraction de tous les cancers du pancréas, car la relation entre la consommation d'alcool et le cancer du pancréas est un sujet de débat (**EL FATIHI ; 2019**).

1.5. Répartitions des sujets selon l'obésité

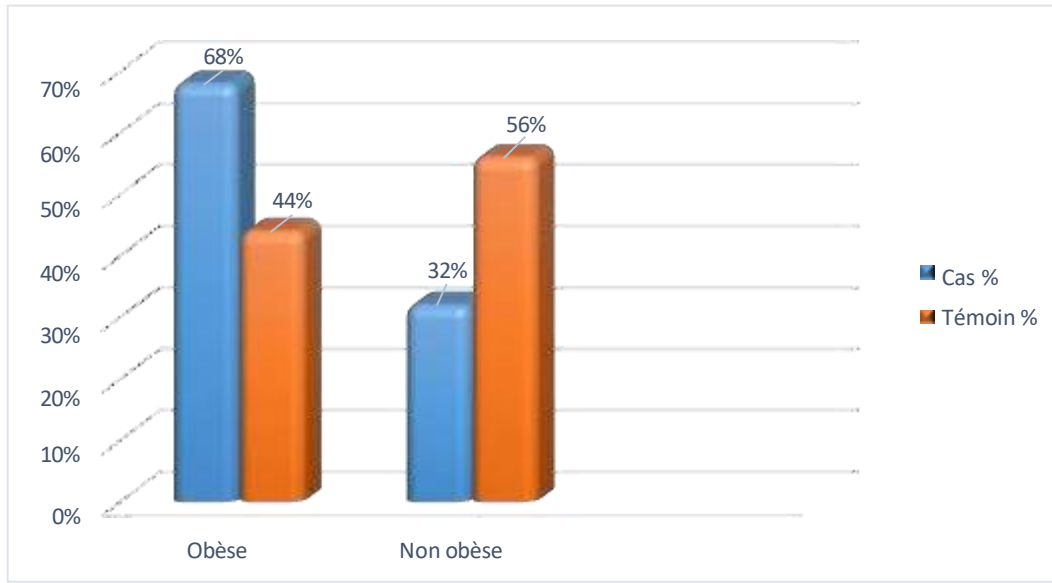


Figure 21 : Répartition des sujets selon l'obésité.

Les résultats de notre analyse mettent en évidence une association entre la surcharge pondérale (mesurée par l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque de développer un cancer du pancréas. Dans le groupe des patients atteints de cancer pancréatique, nous avons observé une proportion plus élevée de personnes obèses (68%) par rapport au groupe des témoins (32%). L'analyse des données a révélé un odds ratio (OR) de 2.70, avec un intervalle de confiance à 95% (CI) de 1.19 à 6.11, et une valeur de p de 0,01. Ces résultats sont cohérents avec l'étude de **Calle EE et al (2003)**, qui a également constaté un risque accru de cancer du pancréas chez les personnes obèses, avec un OR de 2.08, indépendamment du sexe.

De même, témoignent les résultats d'une méta-analyse portant sur 21 études de cohortes qui montrent un risque augmenté de 1,12 (95% IC : 1,06-1,17) pour 5 points d'IMC additionnels (**Larsson et al., 2007**).

En effet, l'un des mécanismes physiopathologiques qui explique cette association pourrait être une résistance à l'insuline chez les personnes obèses qui se caractérise biologiquement par une hyperactivité du pancréas, avec une hyperglycémie et une hyperinsulinémie (**Stalzenberg – Solomon et al., 2009**).

1.6. Répartitions des sujets selon le statut anatomopathologique

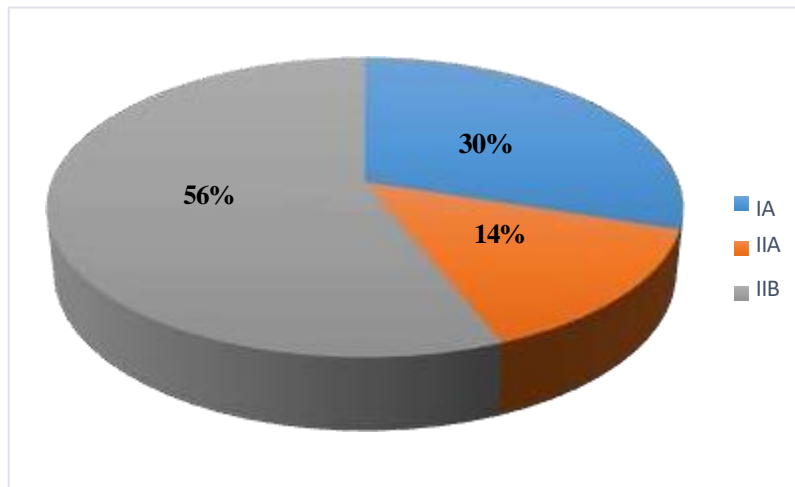


Figure 22 : répartition des sujets selon l'Anatomopathologie.

Nos résultats révèlent qu'une proportion élevée de nos patients (56%) ont été diagnostiqués au stade IIB du cancer du pancréas, tandis que 30% ont été diagnostiqués au stade IA et 14% au stade IIA. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études, comme celle menée par **Bendekkoum et Derrouiche (2016)**, qui ont également constaté que la plupart des cas de cancer du pancréas sont diagnostiqués à un stade avancé.

Le diagnostic tardif du cancer du pancréas est fréquent en raison du fait que cette maladie présente initialement peu de symptômes spécifiques et que l'accès clinique pour le dépistage est difficile. Par conséquent, de nombreux cas ne sont détectés qu'au stade IV de la maladie. Cette situation met en évidence la nécessité d'améliorer les méthodes de dépistage précoce et la sensibilisation aux premiers signes du cancer du pancréas afin de permettre un diagnostic et un traitement plus précoces.

2. Séquençage de *NAT2*

Dans cette étude, nous avons mené une enquête afin d'étudier le rôle de différents polymorphismes du gène *NAT2* dans le développement de l'adénocarcinome pancréatique dans la région de l'Est de l'Algérie.

Le génotypage a été effectué en utilisant le séquençage de l'ADN des échantillons des cas et des témoins, afin de détecter les mutations et/ou les SNP (polymorphismes d'un seul nucléotide) présents sur l'ensemble de l'exon 2 du gène étudié.

Les résultats de séquençage obtenus à partir du fichier (Abi) ont été traités et analysés à l'aide du logiciel Sequencher V5.0. Cette analyse a permis d'identifier les différentes positions

de mutations et/ou de polymorphismes présents sur le gène *NAT2*. Les échantillons ont été distingués en fonction de leur génotype, qu'il s'agisse d'échantillons homozygotes pour la séquence sauvage, homozygotes pour la séquence mutée, ou hétérozygotes présentant les deux séquences simultanément.

Une fois les données obtenues, une analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R version 3.2.1 afin d'étudier la relation entre les différents SNP du gène *NAT2* et le cancer du pancréas. Au total, treize polymorphismes ont été caractérisés sur l'ensemble de la région d'intérêt du gène *NAT2*. Il est important de souligner que tous ces SNP ont été décrits précédemment dans la littérature scientifique, et aucune nouvelle mutation n'a été identifiée au sein de notre population d'étude.

2.1. Fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes du gène *NAT2* et leur association au risque de cancer du pancréas

Les fréquences alléliques et génotypiques des différents polymorphismes détectés dans notre population d'étude, ainsi que leurs OR correspondants, sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes du gène *NAT2* et leur association au risque de cancer du pancréas.

Identifiants	SNP	Génotypes & allèles	N(%)		OR (CI 95%)	p- valeur
			Cas	Témoins		
rs 1801279	G191A	GG	20 (80%)	25 (13%)	1,00 (ref) 2.5 (0,21 - 29,59)	0.46 0.93
		GA	2 (8%)	1 (3.33%)		
		AA	3 (20%)	4 (83.33%)	0.93 (0,18 - 4,68) 1.11 (0,36 - 3,40)	0.85
		A	8 (16%)	9 (15%)		
		G	42 (84%)	51 (85%)		
rs 1041983	C282T	CC	18 (72%)	19(63.33%)	1,00 (ref) 1.26 (0,32 - 4,88)	0.73 0.123
		CT	6 (24%)	5 (16.66%)		
		TT	1 (4%)	6 (20%)	0.175 (0,01 - 1,60) 0.43 (0,01 - 1,43)	0.13
		C	42 (84%)	43 (71.66%)		
		T	8 (16%)	17 (28.33%)		
rs 1801280	T341C	TT	6 (24%)	13 (43.33%)	1,00 (ref) 2.36 (0,66 - 8,39)	0.18 0.21
		TC	12 (48%)	11 (36.66%)		
		CC	7 (28%)	6 (20%)	2.52 (0,58 - 10,82) 1,41 (0,44 - 4,53)	0.56
		T	35 (48%)	37 (61.66%)		
		C	15 (52%)	23 (38.33%)		
rs 45532639	C345T	CC	15 (60%)	19 (63.33%)	1,00 (ref)	0.74
		CT	5 (20%)	5 (16.6%)	1.26 (0,30 - 5,20)	

		TT	5 (20%)	6 (20%)	1.05 (0,26 - 4,13)	0.93
		C	35 (70%)	43 (71.66%)		
		T	15 (30%)	17 (28.33)	1.11 (0,42 - 2,94)	0.82
rs 12720065	C403G	CC	21 (84%)	24 (80%)	1,00 (ref)	
		CG	4 (16%)	6 (20%)	0.76 (0,18 - 3,07)	0.70
		GG	0 (0%)	0 (0%)		
		C	46 (92%)	54 (90%)		
		G	4 (08%)	6 (10%)	0.76 (0,18 - 3,07)	0.70
rs 72554616	A434C	AA	25 (100%)	30 (100%)	1,00 (ref)	
		AC	0 (0%)	0 (0%)		
		CC	0 (0%)	0 (0%)		
		A	50 (100%)	60 (100%)		
		C	0 (0%)	0 (0%)		
rs 1799929	C481T	CC	10 (40%)	14 (46.6%)	1,00 (ref)	
		CT	7 (28%)	9 (30%)	1.08 (0,30 - 3,90)	0.89
		TT	8 (32%)	7 (23.3%)	1.6 (0,43 - 5,86)	0.47
		C	27 (54%)	37 (61.66%)		
		T	24 (46%)	23 (38.33%)	1.46 (0,54 - 3,94)	0.45
rs 1208	G590A	GG	17 (68%)	18 (60%)	1,00 (ref)	
		GA	3 (12%)	7 (23.3%)	0.45 (0,10 - 2,04)	0.30
		AA	5 (20%)	5 (16.6%)	1.05 (0,25 - 4,31)	0.93
		G	37 (74%)	43 (71.66%)		
		A	13 (26%)	17 (28.33%)	0.80 (0,30 - 2,15)	0.67
rs 563935	C638T	CC	25 (100%)	30 (100%)	1,00 (ref)	
		CT	0 (0%)	0 (0%)		
		TT	0 (0%)	0 (0%)		
		C	50 (100%)	60 (100%)		
		T	0 (0%)	0 (0%)		
rs 56054745	A803G	AA	11 (44%)	15 (50%)	1,00 (ref)	
		AG	5 (20%)	9 (30%)	0.75 (0,19 - 2,89)	0.68
		GG	9 (36%)	6 (20%)	2.04 (0,56 - 7,45)	0.27
		A	27 (54%)	39 (65%)		
		G	23 (46%)	21 (35%)	1.49 (0,56 - 3,96)	0.42
rs 563935	G338A	GG	25 (100%)	30 (100%)	1,00 (ref)	
		AG	0 (0%)	0 (0%)		
		AA	0 (0%)	0 (0%)		
		G	50 (100%)	60 (100%)		
		A	0 (0%)	0 (0%)		
rs 56054745	A845C	AA	25 (100%)	30 (100%)	1,00 (ref)	
		AC	0 (0%)	0 (0%)		
		CC	0 (0%)	0 (0%)		
		A	50 (100%)	60 (100%)		
		C	0 (0%)	0 (0%)		
rs 179931	G857A	GG	19 (76%)	25 (83%)	1,00 (ref)	
		GA	2 (8%)	3 (10%)	0.87 (0,13 - 5,78)	0.891
		AA	4 (16%)	2 (6.66%)	2.63 (0,43 - 15,90)	0.29
		G	40 (80%)	53 (88.33%)		
		A	10 (20%)	7 (11.66%)	1.87 (0,60 - 5,84)	0.27

Parmi les treize polymorphismes étudiés, aucune des associations observées n'était statistiquement significative en termes de risque de développer un cancer du pancréas :

En effet, les polymorphismes en position T341C, C345T et C481T ont montrés une association non significative que ce soit chez les patients hétérozygotes (OR= 2.36, 95% CI= **0,66 - 8,39**, OR= 1.26, 95% CI= **0,30 - 5,20** et OR= 1.08, 95% CI= **0,30 - 3,90**) ou chez les patients mutants homozygotes (OR= 2.52, 95% CI= **0,58 - 10,82**, OR= 1.05, 95% CI= **0,26 - 4,13** et OR= 1.6, 95% CI= **0,43 - 5,86**).

Ceux qui sont en position G191A et C282T n'étaient associés au cancer du pancréas que chez les patients hétérozygotes (OR= 2.5, 95% CI= **0,21- 29,59**, OR= 1.26, 95% CI= **0,32 - 4,88**)

Alors que ceux qui sont en position G590A, A803G et G857A n'étaient associés au cancer du pancréas que chez les patients mutants homozygotes (OR= 1.05, 95% CI= **0,25 - 4,31**, OR= 2.04, 95% CI= **0,56 - 7,45** et OR= 2.63, 95% CI= **0,43 - 15,90**)

Ces résultats sont en partie en accord avec ceux de l'étude menée par **Li Jiao *et al* (2007)**, qui a porté sur un plus grand nombre de participants (532 cas et 581 témoins). Leur étude a montré une association entre le génotype lent NAT2 et un risque accru de cancer du pancréas chez les gros fumeurs et les personnes ayant des antécédents de diabète.

Selon la littérature, les mutations T341C et G590A ont été identifiées comme des mutations faux-sens, pouvant conduire à la dégradation de la protéine NAT2 tout en réduisant son activité (**Hein, 2006 ; Zang *et al.*, 2007 ; Selinski *et al.*, 2013 ; Boukouvala, 2016**)

De même, pour les polymorphismes C345T et A803G qui eux aussi sont des mutations faux-sens, ces dernières entraînent des changements dans la chaîne d'acides aminés de la protéine mature et n'ont aucun effet sur la fonction enzymatique (**Walraven *et al.*, 2008 ; Toure *et al.*, 2012; Boukouvala, 2016**).

En effet, plusieurs études ont montré que les polymorphismes C282T et C481T sont des mutations silencieuses sans effet sur la capacité enzymatique ni sur la stabilité de la protéine (**Zang *et al.*, 2007; Selinski *et al.*, 2013; Boukouvala, 2016**).

IL a été démontré également que le variant G191A réduit nettement le taux et l'activité de la protéine NAT2 par perte des interactions hydrogènes et électrostatiques et réduction de ce fait de la thermostabilité de l'enzyme (**Toure *et al.*, 2012 ; Boukouvala, 2016**).

D'autre part, le polymorphisme G857A a été identifié dans la littérature comme une mutation inactivatrice dépendante du substrat conduisant à une activité enzymatique réduite (**Toure et al., 2012 ; Boukouvala, 2016**), et s'est avéré plus efficace dans certaines population que dans d'autres (**Hein, 2006**).

Nos résultats ont également montré que les polymorphismes *NAT2* C403G possède un effet protecteur vis-à-vis la carcinogénèse pancréatique (OR= 0,76, 95% CI= **0,18 - 3,07**).ce résultat est statistiquement non significatif puisque P-valeur= 0.7, Ce qui peut être expliqué par le nombre restreint d'individus portant ce variant (4 cas et 6 témoins pour le génotype hétérozygote et 0 cas et témoins pour le génotype homozygote muté).

Patin et al (2006) et **Teixeira et al.** (2007) ont montré que la substitution en position C403G peut ou non altérer l'activité enzymatique de la protéine, selon la population dans laquelle elle est exprimée.

Les substitutions *NAT2* A434C, C638T, G838A et A845C étaient absentes chez les patients et les témoins dans notre population d'étude. Cela confirme que la nature et la fréquence des polymorphismes *NAT2* varient selon la race. Dans ce cas, **Patin et al. (2006)** et **Teixeira et al. (2007)** ont démontré que ces quatre SNP pouvaient altérer ou non l'activité d'acétylation de l'enzyme *NAT2* et ont trouvé des substitutions correspondantes à basse fréquence dans certaines régions comme le Brésil et l'Afrique sub-saharienne.

Il est important de noter que ces résultats, peuvent être attribués à plusieurs facteurs. Tout d'abord, la structure génétique spécifique de la population algérienne peut jouer un rôle. Il est possible que les fréquences alléliques et génotypiques diffèrent dans cette population par rapport à d'autres populations étudiées, ce qui peut influencer les associations observées. En effet, selon **Gross et al (1999)** Le statut polymorphique de *NAT2* varie grandement entre les individus et les groupes ethniques et a été associé à la sensibilité à plusieurs cancers.

De plus, il est important de noter que le nombre de participants inclus dans cette étude était limité, avec seulement 25 patients atteints de cancer du pancréas et 30 témoins. Un échantillon de petite taille peut avoir un impact sur la puissance statistique de l'étude, ce qui peut rendre difficile la détection de relations significatives. Des études futures avec un plus grand nombre de participants pourraient être nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats préliminaires.

3. PCR de l'ACE

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés sur gel d'agarose de 3% a permis la distinction de trois génotypes du gène *ACE* (**Figure 23**): l'insertion II, la délétion DD et l'hétérozygote ID représentés comme suit :

- Insertion II : Obtention d'une seule bande de 490 pb
- Deletion DD : Obtention d'une seule bande de 190 pb
- Hétérozygotie ID : obtention de deux bandes : une bande de 190 pb et une bande de 490 pb.

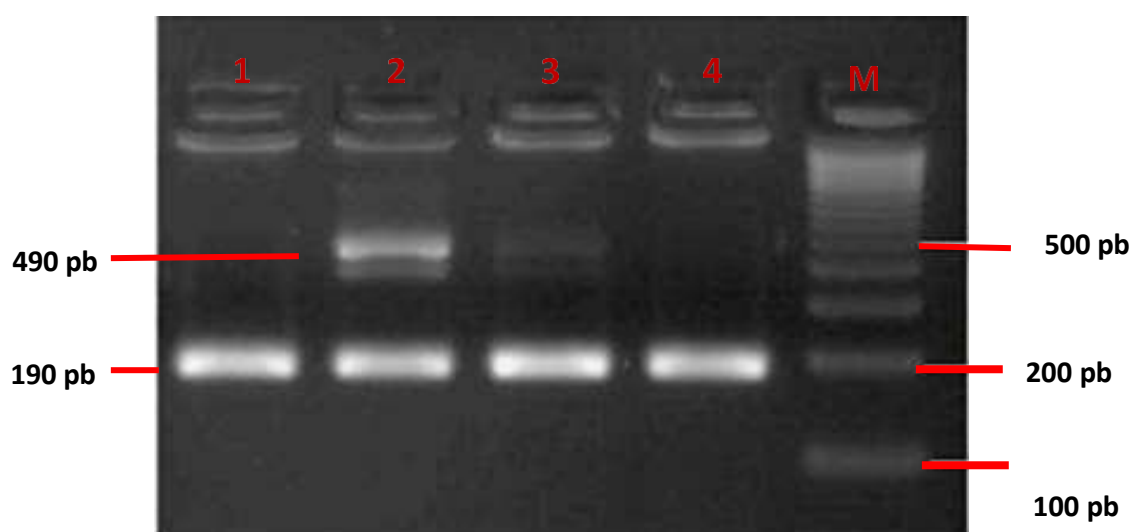


Figure 23 : Profil d'amplification du gène présentant différents génotypes du gène *ACE* (M : marqueur de taille).

3.1. Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme du gène *ACE* et leur association au risque du cancer pancréatique

Les fréquences alléliques et génotypiques des différents polymorphismes détectés dans notre échantillon et leurs OR correspondants sont présentés dans le **Tableau 9**

Tableau 9 : Fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes du gène *ACE* et leur association au risque de cancer du pancréas.

Génotypes & allèles	Cas N(%)	Témoins N(%)	OR (CI 95%)	p-valeur
II	7 (28%)	4 (13.33%)	1,00 (réf)	
ID	5 (20%)	3 (10%)	0.95 (0.14– 6.28)	0.95
DD	13 (52%)	23 (76.66%)	0.32 (0.07– 1.31)	0,11
I	19 (52%)	11 (81.66%)		
D	31 (38%)	49 (81.66%)	0.36 (0.09– 1.33)	0.12

Dans notre échantillon la distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme rs4646994 du gène *ACE* montre que le génotype homozygote II se trouve prédominant chez les patients (28 % vs 13,33 % chez les témoins), contrairement au génotype homozygote DD qui est majoritairement présent chez les témoins comparés aux cas (76,66 %, 52 % respectivement). Nous constatons que le génotype hétérozygote ID est légèrement plus élevé chez les patients comparés aux témoins (20,00 % et 10,00 % respectivement).

Pour la répartition des fréquences alléliques entre les cas et les témoins, nos résultat montre bien que les allèles I et D prédominent chez les témoins (I : 81,86% vs 52% chez les cancéreux/ D : 81,66% vs 38% chez les patients).

Comme mentionné dans le **Tableau 9**, le test statistique montre que le polymorphisme rs4646994 du gène *ACE* possède un effet protecteur pour le développement du cancer pancréatique, et ce pour les hétérozygotes ID (OR=0.95, IC 95% 0.14– 6.28, P = 0.95), et les homozygotes DD (OR=0.32, IC 95% 0.07– 1.31, P= 0,11). Cela peut être expliqué par la structure génétique particulière de la population pour laquelle nous avons observé un nombre restreint d'individus portant les mutations ID et DD (5 cas et 3 témoins pour le génotype hétérozygote ID et 13 cas et 23 témoins pour le génotype homozygote DD).

De même, il est à noter que la taille réduite de notre échantillon ne nous permet pas de confirmer ou d'affirmer la relation entre le polymorphisme rs4646994 du gène *ACE* et le cancer du pancréas.

Dans ce cadre, les résultats d'études cherchant l'implication du polymorphisme rs4646994 du gène *ACE* et la carcinogénèse pancréatique sont très rares. En effet, certains auteurs ont rapporté que les profils homozygote DD et hétérozygote ID du gène *ACE* représente un facteur pronostic et est associé au cancer du pancréas (**snezana lukic *et al.*, 2011, Fang *et al.*, 2014**). Par ailleurs l'étude de Oruc *et al* (2004) réalisée aux USA sur 51 sujets atteints de pancréatite familiale et 104 sujets atteints de pancréatite chronique sporadique et 163 des témoins sains et l'étude de Hucl *et al* (2009) réalisée en Berlin sur 887 patients (346 alcooliques, 443 non alcooliques et 98 avec pancréatite aiguë), ont montré qu'ils n'y a pas d'association entre le polymorphisme I/D de l'*ACE* et la pathogénèse et l'évolution de la pancréatite chronique.

Conclusion & perspectives

Dans le cadre de cette étude, nous cherchons à détecter certains facteurs de risque moléculaires ou environnementaux liés à l'adénocarcinome du pancréas.

Notre étude a d'abord révélé que ce type de cancer touche de préférence les hommes (sex-ratio 4:1) et qu'il est typique des hommes plus âgés, car l'incidence maximale de tous les types de cancer du pancréas au moment du diagnostic se situe entre 66 et 75 ans. Nos résultats ont montré également que nos patients sont 68 % des fumeurs et 58% sont alcooliques, 68% qui sont obèses, par ailleurs, les données clinico-pathologiques ont rapporté que la majorité des cas présentent des tumeurs IIB (56%).

Notre travail de recherche a démontré que tous les 13 polymorphismes *NAT2* identifiés dans notre population n'ont pas été associés statistiquement avec le risque de développer un cancer du pancréas.

Ces mutations faux-sens conduisent à une forte diminution de l'activité de la protéine *NAT2*, entraînant un manque de détoxification des cancérigènes : une accumulation de cancérigènes entraînant des effets génotoxiques et une promotion de la tumorigenèse.

Les résultats que nous avons obtenus lors de la prospection du polymorphisme rs4646994 porté par le gène *ACE* a montré que ce dernier possède un effet protecteur pour le développement du cancer pancréatique, et ce pour les hétérozygotes ID et les homozygotes DD.

Il est important de souligner que le développement du cancer du pancréas est multifactoriel, et il existe de nombreux autres facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent également jouer un rôle dans la survenue de la maladie. La recherche continue dans ce domaine est essentielle pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et pour identifier des stratégies de prévention et de traitement plus efficaces. Il serait donc sage de :

- ✓ Élargir la taille de notre échantillon en menant des enquêtes épidémiologiques à très grande échelle pour vraiment comprendre les facteurs de risque associés au cancer du pancréas et mieux évaluer l'association des polymorphismes étudiés avec le cancer du pancréas.
- ✓ D'avoir une idée sur les facteurs d'exposition les plus impliqués dans l'étiologie du cancer pancréatique.
- ✓ Analyser d'autres polymorphismes génétiques dans le but de mieux tracer la voie de carcinogénèse pancréatique.

Références bibliographiques

A

Ahmed, K. B. Jardak, I. Hamza, F. Maaloul, M. Amouri, W. Charfeddine, S. Guerhazi, F. (2022). Un adénocarcinome mucineux non kystique (carcinome colloïde) du pancréas de découverte fortuite à la TEP-TDM au 18F-FDG: à propos d'un cas. *Médecine Nucléaire*, 46(1), 39-41.

Amahroq, R. (2021). TUMEURS INTRA-PAPILLAIRES MUCINEUSES DU PANCREAS A PROPOS DE 04 CAS.

Ambrosone, C.B. (1998). Breast cancer risk, meat consumption and Nacetyltransferase (NAT2) genetic polymorphisms. *International Journal of Cancer*, 75(6), 825-830.

Amini, A. Verma, V. Simone II, C. B. Chetty, I. J. Chun, S. G. Donington, J. Chang, J. Y. (2022). American Radium Society Appropriate Use Criteria for Radiation Therapy in Oligometastatic or Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 112(2): 361-375.

Amundadottir, L. Kraft, P. Stolzenberg-Solomon, RZ. (2009). Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet*, 41(9), 986-90.

Andre, T, Hammel, P.(2014). Le cancer du pancréas en questions. Fondation A.R.C.A.D, 57 pages.

Anttila, S. Boffetta, P. (2020). Occupational Cancers. Doi: 10.1007/978-3-030-30766-0

Arfaoui, A. Sbayi, A. ait ouaaziz, N. EL Bakkali, M. Habib, F. Soulaymani, A. Quyou, A. (2014). Cancer and gender difference: retrospective study in Morocco, 7 (4), 1659-1664.

Artandi, SE. Chang, S. Lee, SL. Alson, S. Gottlieb, GJ. Chin, L. DePinho, RA. (2000). Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice. *Nature*, 406, 641-645.

Avirmed, S. (2021). Modifying effect of smoking on GSTM1 and NAT2 in relation to the risk of bladder cancer in mongolian population: a case-control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 22(8), 2479.

B

Badawi, A.F. (1995). Role of Aromatic Amine Acetyltransferases, NAT1 and NAT2, in Carcinogen-DNA Adduct Formation in the Human Urinary Bladder. *Cancer Research*, 55(22):230-5237.

Basturk, O. Hong, S.-M. Wood, L.D. Adsay, N.V. Albores Saavedra, J. Biankin, A.V. Brosens, L.A.A. Fukushima, N. Goggins, M. Hruban, R.H. Kato, Y. Klimstra, D.S. Klöppel, G. Krasinskas, A. Longnecker, D.S. Matthaei, H. Offerhaus, G.J.A. Shimizu, M. Takaori, K. Terris, B. Yachida, S. Esposito, I. Furukawa, T. (2015). Baltimore Consensus Meeting. A Revised Classification System and Recommendations from the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol* 39, 1730–1741. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000533>

Beachy, PA. Karhadkar, SS. Berman, DM. (2004). 'Tissue Repair and Stem Cell Renewal

in Carcinogenesis'. Nature. <https://doi.org/10.1038/nature03100>

Beaugerie, L. Sokol, H. (2014). Les fondamentaux de la pathologie digestive. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 1, 262

Belhabib, M. Catenacci, E. Pichery, C. Tropis. (2019). Les avancées thérapeutiques dans le cancer du pancréas : de l'innovation à la réalité. Masterbiosante. <https://www.masterbiosante.ups-tlse.fr/les-avancees-therapeutiques-dans-le-cancer-du-pancreas-de-l-innovation-a-la-realite-791445.kjsp?RH=1579862335105>

Benabied, R. (2016). Étude de la relation: Cancer du Pancréas, Taux plasmatique de l'Antigène Carbohydre 19-9 (CA 19-9) dans l'Est-Algérien. [Mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine]. <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/biblio/mm/2016/9.pdf>

Bendekkoum, S, Derrouiche M. (2016). Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer du pancréas. [Mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine].

BERNARD, A. (2004). Techno-Science.net. <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Pancreas-page-2.html>

BESSAGUET, F. DESMOULIÈRE, A. (2021). Le pancréas. Actualités Pharmaceutiques, 60(607), 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.03.037>

Billard, V. (2018). Prise en charge péri opératoire d'une tumeur endocrine abdominale. 15.

Blum, M. Grant, DM. McBride, W. Heim, M. Meyer, UA. (1990). Human arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization, and functional expression. DNA Cell Biol, 9, 93-203.

BOMMAS., TEUBNER., VOSS. (2008). Cours d'Anatomie.2ème Edition par Boeck, 279-281.

Bosetti, Lucenteforte, Silverman, Petersen, Bracci, Ji. (2012). Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case Control Consortium (Panc4). Ann Oncol, 23(7), 1880–8.

Boukouvala, S. (18 avril 2016). Human NAT2 Alleles (haplotypes). http://nat.mbg.duth.gr/Human%20NAT2%20alleles_2013.htm. Accessed: 09/10/2019.

Bournet, B. Dufresne, M. Selves, J. Torrisani, J. Cordelier, P. Buscail, L. (2013). Oncogène Kras et cancer du pancréas Trente ans plus tard. Med sci, 29(11), 991-997.

Bray, F. Ferlay, J. Soerjomataram, I. Siegel, RL. Torre, LA. Jemal, A. (2018). Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 68:394–424.

Brunner, M. Wu, Z. Krautz, C. Pilarsky, C. Grützmann, R. Weber, G. F. (2019). Current clinical strategies of pancreatic cancer treatment and open molecular questions. International journal of molecular sciences, 20(18), 4543.

C

Căinap, C. Nagy, V. Gherman, A. Cetean, S. Laszlo, I. (2015). Constantin AMand Căinap

S. Classic tumor markers in gastric cancer. Current standards and limitations. Clujul Med, 88(2), 111–115.

Calle, R. Walker-Thurmond, T. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med, 348(17), 1625-1638.

Chu, L. C. Park, S. Kawamoto, S. Yuille, A. L. Hruban, R. H. Fishman, E. K. (2021). Pancreatic cancer imaging: a new look at an old problem. Current Problems in Diagnostic Radiology, 50(4), 540-550.

Cobianchi, L. Dal Mas, F. (2022). New Perspectives for Pancreatic Cancer Treatment. Will We Be Able to Ensure Equity to Care? Surgical Innovation, 29(3), 313-314.

D

Dahmani O, Belcaid A, El azzouzi O. (2013). Régulation de la prolifération cellulaire.

DAVENNE, L. (2008). Implication des métabolites sphingolipidiques dans la prolifération, la survie et la réponse des cellules cancéreuses pancréatiques aux molécules chimio thérapeutiques. Université Toulouse III - Paul Sabatier, TOULOUSE, 236 pages.

David, J. Wooten, Sinha, I. Sinha, R. (2022). Selenium Induces Pancreatic Cancer Cell Death Alone and in Combination with Gemcitabine. Biomedicines, 10(1), 149.

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

Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard. (2022). Cancer du pancréas. <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-pancreas/#:~:text=Le%20nombre%20de%20nouveaux%20cas%20de%20cancer%20du%20pancr%C3%A9as%20en,11%20500%20tous%20sexes%20confondus>

Didier, M. (29 mars 2022). MonHepatoGastro.net. https://monhepatogastro.net/anatomie-du-pancreas/?fbclid=IwAR20LgB6TA1vusTmVuChTWWd4wf3Pw1i-k_9iIG9uglrp3FhOUdKN0AAQzU

Diener, M. K. Mihaljevic, A. L. Strobel, O. Loos, M. Schmidt, T. Schneider, M. Büchler, M. W. (2021). Periarterial divestment in pancreatic cancer surgery. Surgery, 169(5), 1019-1025.

Doll, M.A. (2010). Codominant expression of N-acetylation and O-acetylation activities catalyzed by N-acetyltransferase 2 in human hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther, 334(2), 540-4. 164.

Ducreux, M. Seufferlein, T. Van Laethem, J. L. Laurent-Puig, P. Smolenschi, C. Malka, D. Conroy, T. (2019). Systemic treatment of pancreatic cancer revisited. In Seminars in oncology, 46(1), 28-38.

E

El Amrani, M. (2019). Chimiorésistance du cancer du pancréas: rôle de la transition épithéliomésenchymateuse et les voies de signalisation impliquées [thèse de doctorat, Université de Lille].

El fatihi, M. (2019). Le cancer du pancréas : Prise en charge thérapeutique expérience du centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech. [Thèse du doctorat, université Cadi Ayyad].

Escobar-Hoyos, L. F. Penson, A. Kannan, R. Cho, H. Pan, C. H. Singh, R. K. Leach, S. D. (2020). Altered RNA splicing by mutant p53 activates oncogenic RAS signaling in pancreatic cancer. *Cancer Cell*, 38(2), 198-211.

Essoufi, N. (2019). Epidémiologie des tumeurs du pancréas a propos de 62 cas. Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine. Université Mohamed V Rabat, 11-14.

Exobiologie info. (s.d). Embryogenèse du pancréas. <http://www.exobiologie.info/diabete/3-embryo.pdf>

F

Fang, F. Jian, P. Lixiao, X. Guanghao, S. Gang, L. Jian, W. (2014). Association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and pancreatitis risk: A meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16(4) 820–826.

Farker, K. (2003). Impact of N-acetyltransferase polymorphism (NAT2) in hepatocellular carcinoma (HCC)--an investigation in a department of surgical medicine. *Exp Toxicol Pathol*, 54(5-6), 387-91.

G

Gheorghe, G. Diaconu, C. C. Ionescu, V. Constantinescu, G. Bacalbasa, N. Bungau, S. Stan-Ilie, M. (2022). Risk Factors for Pancreatic Cancer: Emerging Role of Viral Hepatitis. *Journal of Personalized Medicine*, 12(1), 83.

Golian. (2020). Geographic and Ethnic Heterogeneity of Germline BRCA1 or BRCA2 Mutation Prevalence among Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Screened for Entry into the POLO Trial, *JCO* 2020. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01890>

Grant, DM. Tang, BK. Kalow, W. (1983). Variability in caffeine metabolite. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33, 591-601.

Grant, DM. Blum, M. Meyers, UA. (1992). Polymorphisms of N-acetyltransferase genes. *Xenobiotica*, 22, 1073-1081.

Green, J. (2000). N-acetyltransferase 2 and bladder cancer: an overview and consideration of the evidence for gene-environment interaction. *Br J Cancer*, 83(3), 412-7.

Groupe servier. (2022). Cancer du pancréas : un diagnostic trop tardif. <https://servier.com/newsroom/dossiers/cancer-du-pancreas-un-diagnostic-trop-tardif/#:~:text=Le%20cancer%20du%20pancr%C3%A9as%20fait,clinique%20tardive%20de%20la%20maladie>

Gruffat, X. (2022). Cancer du pancréas : causes, symptômes & traitements. |Creapharma. <https://www.creapharma.ch/cancer-du-pancreas.htm> [consulté le 18/03/2023].

H

Hassan, MM. Bondy, ML. Wolff, RA. (2007). Risk factors for pancreatic cancer : casecontrol study. *Am J Gastroenterol*, 102, 2696-2707.

Hammoudi, S. (2014). Anatomie-appareil digestif. 2-ème edition.188.

Hein, D. W. (1988). Acetylator genotype and arylamine-induced carcinogenesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 948(1), 37-66

Hein, DW. Rustan, TD. Doll, MA. Bucher, KD. Ferguson, RJ. Feng, Y. Furman, EJ. Gray K. (1992). Acetyltransferases and susceptibility to chemicals. *Toxicol Lett*, 64-65, 123–130

Hein, DW. Grant, DM. Sim, E. (2000). Update on consensus arylamine N-acetyltransferase gene nomenclature. *Pharmacogenetics*, 10(4), 291-2.

Hein, DW. (2006). N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism: effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk. *Oncogene*, 25(11), 1649-58.

Hein, D.W. M.A. Doll. M.R. Habil. (2022). Human N-Acetyltransferase 1 and 2 Differ in Affinity towards Acetyl-Coenzyme A Cofactor and N-HydroxyArylamine Carcinogens. *Front Pharmacol*, 13, 821133.

Herrerros-Villanueva Mand Bujanda, L. (2016). Non-invasive biomarkers in pancreatic cancer diagnosis: what we need versus what we have. *Ann Transl Med*, 4(7), 134.

Hickman, D. (1994). Chromosomal localization of human genes for arylamine N-acetyltransferase. *Biochem J*, 297(3), 441-5.

Hruban, R.H. Takaori, K. Klimstra, D.S. Adsay, N.V. Albores Saavedra, J. Biankin, A.V. Biankin, S.A. Compton, C. Fukushima, N. Furukawa, T. Goggins, M. Kato, Y. Klöppel, G. Longnecker, D.S. Lüttges, J. Maitra, A. Offerhaus, G.J.A. Shimizu, M. Yonezawa, S. (2004). An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 28, 977–987. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000126675.59108.80>

Hruban, RH. Maitra, A. Schulick, R. Laheru, D. Herman, J. Kern, SE. (2008). Emerging molecular biology of pancreatic cancer. *Gastrointest Cancer Res* .2(4), 10–5.

Hu, J. X. Zhao, C. F. Chen, W. B. Liu, Q. C. Li, Q. W. Lin, Y. Y. Gao, F. (2021). Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World journal of gastroenterology*, 27(27), 4298–4321.

Huang, BZ. Stram, DO. Le Marchand, L. Haiman, CA. Wilkens, LR. Pandol, SJ. Zhang, ZF. Monroe, KR. Setiawan, VW. (2019). Interethnic differences in pancreatic cancer incidence and risk factors: The Multiethnic Cohort. *Cancer medicine*, 8(7), 3592-3603.

Huang, BZ. Pandol, SJ. Jeon, CY. Chari, ST. Sugar, CA. Chao, CR. Zhang, ZF. Wu, BU. Setiawan, VW. (2020). New-Onset Diabetes, Longitudinal Trends in Metabolic Markers, and Risk of Pancreatic Cancer in a Heterogeneous Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 18(8), 1812- 1821.

Huang, C. (2021). Éluclider le mécanisme des inhibiteurs de NUPR1 dans le traitement du cancer du pancréas (Doctoral dissertation, Aix-Marseille).

Hucl, T. Kylanpa, M-L. Kunzli, B. Witt, H. Lempinen, M. Schneider, A. Kempainen, E. Lohr, M. Haasa, SL. Friessb, H. Ockenga, J. Rosendahl, J. Hans-Ulrich Schulz, Gress, T. Singer, MV. Pfu tzer, R F. (2009). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism in patients with acute and chronic pancreatitis. *European Journal of*

Gastroenterology & Hepatology, 21(9).

Huguet, F. Fernet, M. Monnier, L. Touboul, E. Favaudon, V. (2011). Mécanismes de carcinogénèse des cancers du pancréas : quelles pistes pour la radio sensibilisation ?. Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). 15, 365–375. Doi: 10.1016/j.canrad.2011.04.001

J

Javadrashid, D. Baghbanzadeh, A. Derakhshani, A. Leone, P. Silvestris, N. Racanelli, V. Baradaran, B. (2021). Pancreatic cancer signaling pathways, genetic alterations, and tumor microenvironment: The barriers affecting the method of treatment. *Biomedicines*, 9(4), 373.

Jean-Yves, S. Couvelard, A. (2017). Classification des tumeurs neuroendocrines pancréatiques : nouveautés introduites par la classification OMS 2017 des tumeurs des organes endocrines et perspectives. *ANNALES DE PATHOLOGIE*, 37(6), 444-456. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2017.10.003>

Jones, S. Zhang, X. Parsons, DW. Lin, JC. Leary, RJ. Angenendt, P. (2008). Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*, 321, 1801– 6.

K

Karmakar, S. Kaushik, G. Nimmakayala, R. Rachagani, S. Ponnusamy, P. Surinder, K. Batra. (2019). MicroRNA regulation of K-Ras in pancreatic cancer and opportunities for therapeutic intervention. *Seminars in Cancer Biology*, 54, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.020>

Kasuga, A. Okamoto, T. Udagawa, S. Mori, C. Mie, T. Furukawa, T. Sasahira, N. (2022). Molecular Features and Clinical Management of Hereditary Pancreatic Cancer Syndromes and Familial Pancreatic Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1205.

Kocabas, N.A. (2004). N-acetyltransferase (NAT2) polymorphism and breast cancer susceptibility: a lack of association in a case-control study of Turkish population. *Int J Toxicol*, 23(1), 25-31.

Koda, M. (2018). Correction to: Association between NAT2, CYP1A1, and CYP1A2 genotypes, heterocyclic aromatic amines, and prostate cancer risk: a case control study in Japan. *Environ Health Prev Med*, 23(1), 30.

KOORSTRA, JB. (2008). pancreatic carcinogenesis. *Pancreatology*, 8,110-125.

Kpossou, AR. Gbessi, DG. Houéhanou Rodrigue Gnanon, F. Boukari, MM. Koffi Vignon, R. déhoughbéa Martin Sokpon, CN. Sehonou, J. (2021). Aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques. *Cancers du pancréas au Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou*, 39(18).

<https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/39/18/full>

Kumarasamy, S. Kumar, M. Sakaray, Y. Savlania, A. Tandup, C. Kaman, L. (2022). Serous cystadenoma of head pancreas masquerading as pancreatic neuroendocrine tumor: Treated by Whipple's pancreaticoduodenectomy.

Kuznetsov, IB. McDuffie, M. Moslehi, R. (2009). A web-server for inferring the human

Nacetyltransferase-2 (NAT2) enzymatic phenotype from NAT2 genotype. *Bioinformatics*, 25(9), 1185-6.

L

LACHEBI, F. FACI, N. RAFA, I. (2021). Enquête épidémiologique sur le cancer du pancréas dans la Wilaya de Médéa. [Mémoire de master, Université Yahia Farés –Médéa].

Laffite, M. (2012). Adénocarcinome canalaire pancréatique Mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. [Thèse de doctorat, université de bordeaux 2]. <https://www.theses.fr/2012BOR21941>

Larsson, SC. Orsini, N. Wolk, A. (2007). Body mass index and pancreatic cancer risk : A meta analysis of prospective studies. *Int J Cancer*, 120, 1993-1998
Le figaro santé. (s.d). Antigène carcino-embryonnaire (ACE). <https://sante.lefigaro.fr/sante/analyse/antigene-carcino-embryonnaire-ace/quest-ce-que-cest>

Le journal des femmes. (2019). Dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) : les valeurs normales. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2539564-dosage-ace-normes-indication-resultat-augmentation/>

Li Jiao, I. Mark, A. Doll, D W. Hein, ML. Bondy, MM. Hassan, James, E. Hixson, JL. Abbruzzese. Donghui, L. (2007). Haplotype of N-Acetyltransferase 1 and 2 and Risk of Pancreatic Cancer. *American association for cancer research*, 16, 2379-2386. doi:[10.1158/1055-9965.EPI-06-0992](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0992)

Ligue contre le cancer. (s.d). Le cancer du pancréas. <https://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-differents-types-de-cancer/le-cancer-du-pancreas>

Lim, J.E. (2022). Hair dye use and prostate cancer risk: A prospective analysis in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study cohort. *Cancer*, 128(6), 1260-1266.

Liu, X. Yun, F. Shi, L. Li, ZH. Luo, NR. Jia, YF. (2015). ‘Roles of Signaling Pathways in the Epithelial Mesenchymal Transition in Cancer’. *Asian Pac J Cancer Prev*. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.15.6201>.

Liu, L. Kshirsagar, P. G. Gautam, S. K. Gulati, M. Wafa, E. I. Christiansen, J. C. White, B. M. Mallapragada, S. K. Wannemuehler, M. J. Kumar, S. Solheim, J. C. Batra, S. K. Salem, A. K. Narasimhan, B. Jain, M. (2022). Nanocarriers for pancreatic cancer imaging, treatments, and immunotherapies. *Theranostics*, 12(3), 1030–1060.

Llach, J. Carballal, S. Moreira, L. (2020). Familial Pancreatic Cancer: Current Perspectives. *Cancer Manag Res*, 12, 743–758. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S172421>

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

Lüscher, B. (2001). Function and regulation of the transcription factors of the Myc/Max/Mad network. *Gene*, 277, 1–14.

Lynch, SM. Vrieling, A. Lubin, JH. (2009). Cigarette smoking and pancreatic cancer : a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*, 170, 403-413

M

Ma, Z. Li, Z. Wang, S. Zhou, Z. Liu, C. Zhuang, H. Hou, B. (2022). ZMAT1 acts as a tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma by inducing SIRT3/p53 signaling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 41(1), 1-17.

Maire, F. Cibot, J. Compagne, C. Hentic, O. Hammel, P. Muller, N. (Aug 2017). Epidemiology of pancreatic cancer in France: descriptive study from the French national hospital database. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 29(8), 904-908.

MASER, RS. DEPINHO, RA. (2002). Keeping telomerase in its place. *Nat Med*, 8,934-936.

McCarthy, A. J. Chetty, R. (2018). Smad4/DPC4. *Journal of clinical pathology*, 71(8), 661–664.

Meng, Q. Shi, S. Liang, C. Liang, D. Xu, W. Ji, S. (2017). ‘Diagnostic and Prognostic Value of Carcinoembryonic Antigen in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and MetaAnalysis’. *Onco Targets Ther.* <https://doi.org/10.2147/OTT.S145708>

Mevel, P. (2022). Physiopathologie et traitements du cancer du pancréas. *L'Aide-Soignante*. 36, 10-12. <https://doi.org/10.1016/j.aidsoi.2021.12.016>

Miller, SA. Dykes, DD. Polesky, HF. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 16(3), 1215.

Missiaglia, E. Donadelli, M. Palmieri, M. Crnogorac-Jurcevic, T. Scarpa, A. Lemoine, NR. (2005). ‘Growth Delay of Human Pancreatic Cancer Cells by Methylase Inhibitor 5 -Aza-2'-Deoxycytidine Treatment Is Associated with Activation of the Interferon Signalling Pathway’. *Oncogene.* <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208018>.

Moein, A. (2022). Target c-Myc to treat pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther*, 23(1), 34–50. [10.1080/15384047.2021.2017223](https://doi.org/10.1080/15384047.2021.2017223)

Mohammadi, H. (2021). Association of N-acetyltransferases 1 and 2 Polymorphisms with Susceptibility to Head and Neck Cancers-A MetaAnalysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis. *Medicina (Kaunas)*, 57(10).

Monat, S. (2016). Anatomie du pancréas. *Ooreka.fr.* <https://digestion.ooreka.fr/comprendre/pancreas>

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

Murtaugh, LC. Leach, SD. (2007). A case of mistaken identity? Non-ductal origins of pancreatic “ductal” cancers. *Cancer Cell*, 11(3), 291-302. [10.1016/j.ccr.2007.02.020](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.020)

Myron, G. Kruisselbrink, T. Anderson, K. Lang, N. McGovern, P. Delongchamp, R. Kadlubar, F. (1999). Distribution and Concordance of N-Acetyltransferase Genotype and

Phenotype in an American Population. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 8, 683–692.

N

Nam, Q. Bui, Joanna Przybyl. Sally, E. Trabucco. Garrett, F. Trevor, H. Matt, H. Kristen, R. Ganjoo, N. (2019). A clinico-genomic analysis of soft tissue sarcoma patients reveals CDKN2A deletion as a biomarker for poor prognosis. *Clinical Sarcoma Research*, 9, 12. <https://doi.org/10.1186/s13569-019-0122-5>.

Ntagirabiri, R. Niyonkuru, S. Karayuba, R. Ndayisaba, G. Marerwa, G. (2012). Cancer du pancreas au Burundi, experience du CHU de Kamenge. *J AfrHépatolGastroentérol*, 6, 312-314.

O

Ohmoto, A. Yachida, S. Morizane, C. (2019). Genomic features and clinical management of patients with hereditary pancreatic cancer syndromes and familial pancreatic cancer. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 561.

Organisation mondiale de la sante. (2012). *Statistique sanitaires mondiales*.

Oruc, N. Lamb, J. Cagri Kutlu, O, Barmada, MM. Money, M E. Slivka, A. Whitcomb, DC. (2004). The Functional Angiotensin Converting Enzyme Gene I/D Polymorphism Does not Alter Susceptibility to Chronic Pancreatitis. *Journal of the Pancreas*, 5(6):457-463.

Ouafaa, M. B. (2021). LE CANCER DU PANCREAS, TRAITEMENTS ACTUELS ET PERSPECTIVES.

P

Pagès, P. (1998). Marqueur tumoraux du cancer du pancréas. EMC (El Sevier, Paris). *Hématologie*, 7-106-A-15, p6.

Panchal, K. Sahoo, R. K. Gupta, U. Chaurasiya, A. (2021). Role of targeted immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) treatment: An overview. *International Immunopharmacology*, (95), 107508.

Pandol, S.J. Apte, M.V. Wilson, J.S. Gukovskaya, A.S. Edderkaoui, M. (2012). The Burning Question: Why is Smoking a Risk Factor for Pancreatic Cancer? *Pancreatology*, 12, 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.06.002>

Parent, N. (Octobre 2012). Imagerie du pancréas. http://memoires.scd.univ-tours.fr/Medecine/Theses/2012_Medecine_ParentNicolas/web/html/index6df4.html?option=com_content&view=article&id=4&Itemid=9

Partenski, C. Saurin, JC. Gincul, R. (2015). Epidémiologie, bases génétiques et épigénétiques de la carcinogenèse. In Adham M, Turrini O. Tumeurs Intracanalaires Papillaires et Mucineuses du Pancréas . Monographies de l'AFC. (Ed. Arnette).1-12.

Patin, E. Harmant, C. Kidd, K. Kidd, J. Kidd, J. Froment, A. (2006). Sub-Saharan African coding sequence variation and haplotype diversity at the NAT2 gene. *Hum. Mutat*, 27(7), 720.

Petrov, M. S. Basina, M. (2021). DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosing nd-classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas. *European journal of endocrinology*, 184(4), 151-163

Pfeifer, H. Raum, K. Markovic, S. Nowak, V. Fey, S. Obländer, J. Pressler, J. Böhm, V. Brüggemann, M. Wunderle, L. Hüttmann, A. Wäsch, R Beck, J. Stelljes, M. Viardot, A. Lang, F. Hoelzer, D. Hofmann, W. Serve, H. Weiss, CH. Goekbuget, N. Ottmann, O. Nowak, D. (2018). Genomic CDKN2A/2B deletions in adult Ph+ ALL are adverse despite allogeneic stem cell transplantation. American Society of Hematology.

Philippe, B. Alexandre, P. (1988). Cancer du pancréas ou pancréatite chronique ?. *Gastroenterol clin biol*, 22, 149-151.

Q

Qureshi, T. A. Javed, S. Sarmadi, T. Pandol, S. J. Li, D. (2022). Artificial intelligence and imaging for risk prediction of pancreatic cancer. *Chinese clinical oncology*, 11(1), 1.

R

Rawla, P. Sunkara, T. Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World journal of oncology*, 10(1), 10.

Registre des tumeurs d'Alger, 2015

Registre des tumeurs d'Alger, 2016

Registre des tumeurs d'Alger, 2017

Registre des tumeurs d'Alger, 2018

Registre des tumeurs d'Alger, 2019

Roemer, HC. Weistenhofer, W. Lohlein, D. Geller, F. Blomeke, B. Golka. K. (2008). N-Acetyltransferase 1 in colon and rectal cancer cases from an industrialized area. *J Toxicol Environ Health A*, 71, 902-905.

Rossant-Lumbroso, J. Rossant, L. (01/06/2022). Cancer du pancréas. Doctissimo. https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_794_cancer_pancreas.htm

Rouviere, H. (1970). Anatomie Humaine (Descriptive et Topographique) Tronc, Tome II (10ème édition); Edition MASSON, 339-408.

S

Sahlström, E. Bereza-Carlson, P. Nilsson, J. Tingstedt, B. Andersson, B. (2022). Risk factors and outcomes for patients with pancreatic cancer undergoing surgical exploration without resection due to metastatic disease: A national cohort study. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 21(3), 279-284.

Sanger, F. Nicklen, S. Coulson, AR. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74(12), 5463-7.

Schizas, D. Charalampakis, N. Kole, C. Economopoulou, P. Koustas, E. Gkotsis, E. Ziogas, D. Psyri, A. Karamouzis, M.V. (2020). Immunotherapy for Pancreatic Cancer: A 2020 Update. *Cancer Treatment Reviews*, 86, 102016, doi:10.1016/j.ctrv.2020.102016

- Sellam, F. Hrir, N. Khaled, M.B. Mrabent, M.N. Salah, R. Daif, M. Moulessoul, S.** (2015). Aspect épidémiologique et histopronostiques du cancer pancréatique au niveau de l'Ouest Algérie à propos de 160 cas. *J.Afr.Hépatol.Gastroentérol*, 1-10.
- Setiawan, VW. Stram, DO. Porcel, J. Chari, ST. Maskarinec, G. Le Marchand, L. Wilkens, LR. Haiman, CA. Pandol, SJ. Monroe, KR.** (2017). Pancreatic Cancer Following Incident Diabetes in African Americans and Latinos: The Multiethnic Cohort. *J Natl Cancer Inst*, 111(1), 27-33.
- Sexton, R. E. Uddin, M. H. Bannoura, S. Khan, H. Y. Mzannar, Y. Li, Y. Aboukameel, A. Al-Hallak, M. N. Al-Share, B. Mohamed, A. Nagasaka, M. El-Rayes, B. Azmi, A. S.** (2022). Connecting the Human Microbiome and Pancreatic Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 41(2), 317-331.
- Shi, W.-K. Li, Y.-H. Bai, X.-S. Lin, G.-L.** (2022). The Cell Cycle-Associated Protein CDKN2A May Promotes Colorectal Cancer Cell Metastasis by Inducing EpithelialMesenchymal Transition. *Frontiers in Oncology*, 12, 834235.
- Siegel, RL. Miller, KD. Fuchs, HE.** (2021). Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 71(1), 7-33.
- Sim, E.** (2000). An update on genetic, structural and functional studies of arylamine N-acetyltransferases in eucaryotes and procaryotes. *Hum Mol Genet*, 9(16), 2435-41.
- Sim, E. Walters, K. Boukouvala, S.** (2008).Arylamine N-acetyltransferases: from structure to function. *Drug Metab Rev*, 40(3), 479-510.
- Sim, E. Abuhammad, A. Ryan, A.** (2014). Arylamine N acetyltransferases: from drug metabolism and pharmacogenetics to drug discovery. *Br J Pharmacol*, 171(11), 2705-25.
- Smith, C.E.P.** (2021). Prasad, V. Targeted Cancer Therapies. *Am. Fam. Physician*, 103,155-163.
- Société canadienne du cancer.** (s.d). Risques de cancer du pancréas. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/pancreatic/risks>
- Stolzenberg-Solomon, R. Z. Hayes, R. B. Horst, R. L. Anderson, K. E. Hollis, B. W. Silverman, D. T.** (2009). Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian screening trial. *Cancer research*, 69(4), 1439-1447.
- Sumbly, V. Landry, I.** (2022). Understanding pancreatic cancer stem cells and their role in carcinogenesis: a narrative review. *Stem Cell Investigation*, 9.
- Susanto, JM. Colvin, EK. Pinese, M. Chang, DK. Pajic, M. Mawson, A.** (2015). ‘The Epigenetic Agents Suberoylanilide Hydroxamic Acid and 5 -AZA-2’ Deoxycytidine Decrease Cell Proliferation, Induce Cell Death and Delay the Growth of MiaPaCa2 Pancreatic Cancer Cells in Vivo’. *Int J Oncol*. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2894>.
- SZAFRANSKA. A.** (2007). MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene*, 26 (30), 4442-4452

Teixeira, RLF. Miranda, AB. Pacheco, AG. Lopes, MQP. FonsecaCosta, J. Rabahi, MF. (2007). Genetic profile of the arylamine N-acetyltransferase 2 coding gene among individuals from two different regions of Brazil. *Mutat. Res*, 624, 31-40.

Teleka, S. (2020). Blood pressure and bladder cancer risk in men by use of survival analysis and in interaction with NAT2 genotype, and by Mendelian randomization analysis. *PLoS One*, 15(11), e0241711.

Toure, A. Diop, C. Cabral, M. Fall, M. Lhermitte, M. Diouf, A. (2012). Study of NAT2 genetic polymorphism in West African subjects: example of a healthy non-smoker Senegalese population. *Mol. Biol. Rep*, 39, 10489-96

Tracy, TE. Mulcahy, LS. (1991). A simple method for direct automated sequencing of PCR fragments. *BioTechniques*, 11(1), 68-75

Tramacere, I. Scotti, L. Jenab, M. Bagnardi, V. Bellocco, R. Rota, M. (2010). Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*, 126 (6), 1474–86

Traoré J.Y. (2009). Cancer de la tête du pancréas : Aspects épidémio-cliniques et prise en charge dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré Bamako(Mali). Thèse de méd. Bamako, 09-M-312.

Tsai, HJ. Chang, JS. (2019). Environmental Risk Factors of Pancreatic Cancer. *J Clin Med*.8.

V

Vatsis, KP. Weber, WW. Bell, DA. Dupret, JM. Evans, DAP. Grant, DM. Hein, DW. Lin, HJ. Meyer, UA. Relling, MV. Sim, E. Suzuki, T. Yamazoe, Y. (1995). Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics*, 5, 1-17.

Venkitaraman, A.R. (2002) Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*, 108, 171-182.

Vincent, D. (2012). Rôle du transforming growth factor β à la cour de la tumorigénèse pancréatique. Lyon.

W

Walraven, JM. Zang, Y. Trent, JO. Hein, DW. (2008). Structure/function evaluations of single nucleotide polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Curr. Drug Metab*, 9, 471-86.

Wang, Z. Li, Y. Kong, D. Sarkar, F H. (2010). The role of Notch signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition (EMT) during development and tumor aggressiveness. *Curr Drug Targets*, 11(6):745-51. doi: 10.2174/138945010791170860

Weber, WW. Hein, DW. (1985). N-acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol Rev*, 37, 25–79.

Weistenhofer, W. Blaszkewicz, M. Bolt, HM. Golka, K. (2008). N-Acetyltransferase 2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A*, 71, 906-910.

X

Xing-Yu, L. Chuan-Hao, G. Zhi-Yuan, X. Xin-Qi, X. Qing-Yang, Z. Li-Sha, L. Ying, W. (2021). Histone methylation in pancreatic cancer and its clinical implications. *World J Gastroenterol*, 27(36), 6004–6024. [10.3748/wjg.v27.i36.6004](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i36.6004)

Xu, M. Jung, X. Hines, O. J. Eibl, G. Chen, Y. (2018). Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiology and potential prevention by weight loss. *Pancreas*, 47(2), 158.

Y

Yuan, C. Kim, J. Wang, Q. L. Lee, A. A. Babic, A. Amundadottir, L. T. Stampfer, M. J. (2022). The age-dependent association of risk factors with pancreatic cancer. *Annals of Oncology*.

Z

Zang, Y. Doll, MA. Zhao, S. States, JC. Hein, DW. (2007). Functional characterization of singlenucleotide polymorphisms and haplotypes of human N-acetyltransferase 2. *Carcinogenesis*, 28(8), 1665-71.

Zhang, J., F. Xu, Ouyang, C. (2012). Joint effect of polymorphism in the Nacetyltransferase 2 gene and smoking on hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*, 33(4), 1059-63.

Zhang, C. Liu, J. Zhang, T. Hu, W. Feng, Z. (2020). Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy. *Journal of Molecular Cell Biology*, 12(9), 674–687.

Zhao, B. Zhao, B. Chen, F. (2022). Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19 -9 in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 34(9), 891-904.

Zhou, C. Li, S. Bin, K. Qin, G. Pan, P. Ren, D. Zhou, Y. (2022). ITGA2 overexpression inhibits DNA repair and confers sensitivity to radiotherapies in pancreatic cancer. *Cancer Letters*, 215855.

Zhu, K. (2021). Association between NAT2 Polymorphism and Lung Cancer Risk: A systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*, 11, 567762.

Annexes

Annexe 1 : Les différents types de cancer pancréatique

- Différents types de cancer pancréatique exocrine (Lafitte marie,2012., Partenski *et al.*, 2015., Chu *et al.*, 2021., Panchal *et al.*, 2021., Ahmed *et al.*, 2022., David *et al.*, 2022., Kumarasamy *et al.*, 2022., Zhao *et al.*, 2022)

Type de cancer	Caractéristiques	Symptômes	Localisation des tumeurs	Potentiel tumorigène	Traitements
Adénocarcinome canalaire	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur solide. - Plus meurtrière. - Diagnostic précoce difficile. - Provient des conduits du pancréas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur abdominale, - Anorexie, - Dépression, - - Altération de l'état général. 	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et métastatiques.	Selon le stade de la tumeur : <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie de résection - Chimiothérapie - Radiothérapie
Cystadénomes mucineux ou carcinome muqueux kystique	<ul style="list-style-type: none"> - Un type histologique rare - C'est 'une lésion kystique - Touche la plupart des femmes avec un âge de 40 à 50 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs abdominales et dorsales, - Vomissement - Diarrhée. 	Ensemble du pancréas	Très souvent maligne et métastatiques.	La chirurgie en raison du risque de dégénérescence
Cystadénomes séreux	<ul style="list-style-type: none"> - Sont les lésions kystiques les plus fréquentes - Une tumeur de petite taille (< à 40 mm) - Surviennent à un âge médian de 50-70 ans, avec une prédominance 	<ul style="list-style-type: none"> - C'est une tumeur asymptomatique ou des signes fonctionnels apparaissent dans un tiers des cas, comme : 	Ensemble du pancréas	Très souvent maligne et métastatiques	La chirurgie

	féminine (sex ratio 2:1)	Des douleurs abdominales ou une dyspepsie, et survient principalement chez les femmes de plus de 60 ans et ne présente aucun risque de dégénérescence			
Tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs kystiques - Ont des effets différents - Leur principal défaut est de pouvoir évoluer en cancer du pancréas - Diagnostic à 68 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs abdominales, - Nausées, - Vomissements, - Perte de poids, Jaunisse. 	Principalement dans la tête du pancréas.	Variable	La chirurgie : résection complète permet une survie quasi complète à 5 ans (environ 95 %)
Tumeurs pseudo papillaire et kystique.	<ul style="list-style-type: none"> - Rare (moins de 2% des cas) - Touche essentiellement les femmes jeunes - Leur étiopathogénie reste incertaine - Caractérisées par un polymorphisme clinique et radiologique ce qui rend leur diagnostic difficile 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur abdominales et dorsales, - Perte de poids 	Ensemble du pancréas	Variable	La résection chirurgicale

- Les différents types de cancer pancréatique endocrine (Lafitte marie, 2012)

Type de cancer	Peptide sécrété	Symptômes	Localisation de tumeurs	Potentiel tumorigène
Glucagonome	Hypersécrétion de glucagon	Eruption cutanée, diabète, dépression, confusion	Corps, queue de pancréas	Variable
Gastrinome	Hypersécrétion de gastrine	Ulcères, douleurs abdominales, diarrhées, Perte de poids, Vomissements.	Tête du pancréas, duodénum	Très souvent malignes
Insulinome	Hypersécrétion d'insuline	Hypoglycémie, confusion, Tremblements, céphalées	Ensemble de pancréas	Généralement bénignes
Néoplasie endocrinienne multiple (NEM) ou syndrome de	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides	Fatigue, faiblesse ou douleur musculaire, Constipation,	Ensemble du pancréas, glandes parathyroïdes	Peuvent être Malignes dans Le pancréas

Annexe 2 : Classification des cancers pancréatiques

- Classification TNM selon la 8ème édition de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (El Amrani, 2019).

T	N	M
T1 : tumeur < 2 cm	N0 : pas de métastases Ganglionnaires	M0 : pas de métastase (s) à distance
T1a : tumeur <0,5 cm	N1 : 1 à 3 ganglions régionaux Métastatiques	M1 : présence de métastase (s) à distances
T1b : tumeur entre 0,5 et 1 cm	N2 : ≥ 4 ganglions régionaux Métastatiques	
T1c : tumeur entre 1 et 2 cm		
T2 : tumeur entre 2 et 4 cm		
T3 : tumeur > 4 cm		
T4 : Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune		

- Classification OMS 2017 des tumeurs neuroendocrines pancréatiques.

Classification OMS 2017	Commentaires
<i>Tumeur neuroendocrine G1</i>	Les critères de diagnostic ont été légèrement modifiés par
Morphologie bien différenciée	rapport à la classification OMS 2010 ; le grade G1 est défini
Index mitotique < 2 et index Ki-67 < 3 %	par un index Ki-67 strictement inférieur à 3 % et non
	plus ≤ 2 %
<i>Tumeur neuroendocrine G2</i>	Les critères de diagnostic n'ont pas été modifiés par
Morphologie bien différenciée	rapport à la classification OMS 2010
Index mitotique 2—20 et/ou index Ki-67 3—20 %	

<i>Tumeur neuroendocrine G3</i>	Cette catégorie n'existait pas dans la classification OMS
Morphologie bien différenciée	2010
Index mitotique > 20 et/ou index Ki-67 > 20 %	
<i>Carcinome neuroendocrine</i>	Les critères de diagnostic n'ont pas été modifiés par
Morphologie peu différenciée	rapport à la classification OMS 2010
Type à grandes cellules	
Type à petites cellules	
Index mitotique > 20 et/ou index Ki-67 > 20 %	
<i>Tumeur mixte neuroendocrine — non neuroendocrine</i>	La terminologie a été modifiée par rapport à la
<i>(Mixed Neuroendocrine non neuroendocrine Neoplasm,</i>	classification OMS 2010, où le terme utilisé était celui de
<i>MiNEN)</i>	tumeur mixte adéno-neuroendocrine (MANEC)

***Les modifications par rapport à la classification OMS 2010 sont indiquées en gras.**

Annexe 3 : Différentes formes alléliques du gène NAT2 humain.

Polymorphisme	Positions nucléotidiques polymorphes	Acides aminés changés	Activité enzymatique
	191 282 341 434 481 590 803 845 857		
NAT2 *4	G C T A C G A A G		Rapide
NAT2 *5A		Ile114 Thr	Diminuée
NAT2 *5B		Lys268Arg	Diminuée
NAT2 *5C			Diminuée
NAT2 *6A		Arg197 Gln	Diminuée
NAT2 *6B			Diminuée
NAT2 *6C			Diminuée
NAT2 *7A		Gly283Glu	Diminuée
NAT2 *7B			Diminuée
NAT2*12 A		Lys268 Arg	Rapide
NAT2 *12 B			Rapide
NAT2 *13			Rapide
NAT2*14 A	A	Arg84Gln	Diminuée
NAT2 *14 B	A T		Diminuée
NAT2 *17		Gln145Pro	Inconnue
NAT2 *18		Lys 282Thr	Inconnue

Annexe 4 : Questionnaire

Date du prélèvement: / / N° de patient:
Nom: Prénom: Adresse:

Profil épidémiologique:

Age: Profession: Age de diagnostic:
Taille: Poids: IMC:

Fumeur : Oui Non ancien fumeur Tabac passif Nb de
cigarette/jour:

Consommation d'alcool: Oui Non

Parité : Non Oui Nb d'enfants:

Antécédents médicaux: Diabète HTA Cardiopathie Autre:
.....

Antécédents familiaux: C. du pancréas Autre cancer: Lien familial:
.....

Schéma thérapeutique :

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

Etude anatomo-pathologique:

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

Durée de traitement (Survie):

Annexe 5 : Consentement pour la participation à une étude scientifique Intitulé de l'étude : Étude génétique du cancer du pancréas

Je, soussigné(e), (Nom et prénom) :.....né(e)le.....
demeurant à.....déclare
avoir été informé(e), de la nature, des objectifs et du déroulement de l'étude scientifique concernant le cancer du pancréas. A cet effet, je donne mon accord pour la participation à cette étude et je permets, l'utilisation de mon ADN extrait à partir du sang prélevé.

J'ai compris que ma participation est totalement volontaire. Je peux refuser de participer ou me retirer de l'étude à tout moment.

J'accepte que mes échantillons biologiques soient conservés et utilisés à des fins de recherche médicale et /ou biologique, seulement dans le cadre de la maladie désignée ci-dessus. J'ai compris que les résultats de l'analyse génétique me seront transmis si je désire et resteront confidentiels. Je peux à tout moment demander la destruction de mon ADN.

Lieu, Date	Signature du patient (e)
Signature du médecin traitant	Signature du chercheur

Annexe 6 : Protocole d'extraction de l'ADN **(méthode au NaCl) (Miller *et al.*, 1988)**

1. Dans un tube de 50 ml, ajouter 40 ml de solution SLR (Solution de Lyse des globules Rouges, 10 mM Tris, pH 7,6, 5 mM MgCl₂, 10 mM NaCl) pour 10 ml de sang total (recueilli dans un tube avec anticoagulant) et le mettre dans de la glace pendant 20 min.
2. Centrifuger à 2500 tpm à 4°C, puis éliminer le surnageant.
3. Répéter les étapes de lyse des globules rouges (rajout de 40 ml de SLR, centrifugation et élimination du surnageant) jusqu'à éclaircissement du culot de globules blancs.
4. Resuspendre le culot de globules blancs dans 2 ml de solution SLB (Solution de Lyse des globules Blancs, 10 mM Tris, pH 7,6, 10 mM EDTA, pH 8,0, 10 mM NaCl).
5. Rajouter 200 µl de l'SDS 10% et 10 µl de Protéinase K (20 mg/ml) (Sigma®).
6. Incuber sous agitation à 37°C pendant toute une nuit.
7. Ajouter 600 µl de NaCl 6M et agiter vigoureusement.
8. Centrifuger à 5000 tpm pendant 15 min à 4°C.
9. Transférer le surnageant dans un tube de 50 ml.
10. Ajouter 2,5 volumes d'Ethanol absolu glacial.
11. Mélanger doucement par retournement jusqu'à formation d'une méduse d'ADN.
12. Transférer la méduse d'ADN à l'aide d'une pipette Pasteur dans un microtube de 1,5 ml.
13. Rincer la méduse dans 1 ml d'Ethanol à 70%, puis éliminer ce liquide.
14. Sécher l'ADN à 37°C pendant 30 min ou à température ambiante.
15. Resuspendre l'ADN dans de l'eau ultra-pure.

Annexe 7 : Séquence codante du gène NAT2 :
ENST00000286479
(<http://www.ensembl.org/index.html>)

```
CATGGAGTTGGGCTTAGAGGCTATTTTTGATCACATTGTAAGAAGAAACCGGGTG
GGTGGTGTCTCCAGGTCAATCAACTTCTGTA CTGACTGGGCTCTGACCACAATCGGTTTTCA
GACCACAATGTTAGGAGGGTATTTTTACATCCCTCCAGTTAACAAATACAGCACTGG
CATGGTTCACCTTCTCCTGCAGGTGACCATTGACGGCAGGAATTACATTGTCGATGCT
GGGTCTGGAAGCTCCTCCAGATGTGGCAGCCTCTAGAATTAATTTCTGGGAAGGAT
CAGCCTCAGGTGCCTTGCA TTTTCTGCTTGACAGAAGAGAGAGGAATCTGGTACCTG
GACCAAATCAGGAGAGAGCAGTATATTACAAACAAAGAATTTCTTAATTCTCATCTC
CTGCCAAAGAAGAAACACCAAAAAATATACTTATTTACGCTTGAACCTCGAACAATT
GAAGATTTTGAGTCTATGAATACATACCTGCAGACGTCTCCAACATCTTCATTTATAA
CCACATCATTTTGTTCTTGCAGACCCAGAAAGGGGTTTACTGTTTGGTGGGCTTCAT
CCTCACCTATAGAAAATTCAATTATAAAGACAATACAGATCTGGTCGAGTTTAAAC
TCTACTGAGGAAGAGGTTGAAGAAGTGCTGAGAAATATATTTAAGATTTCTTGG
GGAGAAATCTCGTGCCCAACCTGGTGATGGATCCCTTACTATTTAGAATAAGGAAC
AAAATAAACCTTGTGTATGTATCACCC
```


RÉSUMÉ

Le cancer du pancréas est une maladie multifactorielle due à l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. La susceptibilité individuelle par rapport au risque du cancer du pancréas est modulée par les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont les gènes codant pour les enzymes de détoxification. Parmi ces gènes les N - Acétyltransférases (NAT) impliqués dans la phase II de détoxification de plusieurs xénobiotiques et dont les variations représentent des facteurs de risque incriminés dans plusieurs cancers. Un autre polymorphisme rs4646994 a été récemment impliqué dans l'étiologie du cancer pancréatique. Il joue un rôle dans la mort cellulaire programmée et l'adhérence cellulaire : Notre travail vise à analyser premièrement l'impact de la consommation du tabac, de l'alcool et de l'obésité sur la survenue du cancer pancréatique. De chercher, dans un deuxième temps, une éventuelle association entre le risque de ce type de cancer et les différents SNPs du gène de détoxification NAT2. Nous avons exploré aussi l'implication de l'allèle à risque du polymorphisme rs4646994 dans la carcinogénèse pancréatique

Méthodes : Cette étude cas-témoins inclus 25 malades atteints d'un cancer du pancréas et 30 témoins appariés avec les malades selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Les génotypes des différents SNPs du gène NAT2 sont déterminés par séquençage en utilisant l'ADN extrait de sang périphérique. Les génotypes du polymorphisme rs4646994 sont déterminés par la technique de PCR direct. La comparaison des fréquences alléliques et génotypiques entre les deux groupes a été établie par le calcul de l'odds ratio avec un intervalle de confiance à 95%.

Résultats : 13 SNPs du gène NAT2 préalablement décrits ont été identifiés dans cette étude, aucune association statistiquement significative n'a été établie entre ces SNPs et la carcinogénèse pancréatique. Par ailleurs, le polymorphisme rs4646994 du gène ACE a montré un effet protecteur pour le développement du cancer pancréatique, et ce pour les hétérozygotes ID (OR=0.95, IC 95% 0.14-6.28, P = 0.95), et les homozygotes DD (OR=0.32, IC 95% 0.07-1.31, P= 0.11)

Conclusion : Cette étude montre que le tabagisme, l'alcool, et l'obésité représentent individuellement un facteur de risque du cancer pancréatique dans la population étudiée. Aucune interaction n'a été trouvée entre les polymorphismes étudiés et la carcinogénèse pancréatique.

Abstract

Pancreatic cancer is a multifactorial disease resulting from the interaction between genetic and environmental factors. Individual susceptibility to pancreatic cancer risk is modulated by genetic polymorphisms carried by certain genes, including genes encoding detoxification enzymes. Among these genes, N-Acetyltransferases (NAT) are involved in the phase II detoxification of various xenobiotics, and their variations represent risk factors implicated in several cancers. Another polymorphism, rs4646994, has recently been implicated in the etiology of pancreatic cancer. It plays a role in programmed cell death and cell adhesion. Our study aims to firstly analyze the impact of tobacco smoking, alcohol consumption, and obesity on the occurrence of pancreatic cancer. Secondly, we seek to explore any possible association between the risk of this type of cancer and different SNPs of the NAT2 detoxification gene. We have also investigated the involvement of the risk allele of the rs4646994 polymorphism in pancreatic carcinogenesis.

Methods: This case-control study included 25 patients diagnosed with pancreatic cancer and 30 matched controls based on age, sex, and ethnic origin. Genotypes of different SNPs of the NAT2 gene were determined by sequencing using DNA extracted from peripheral blood. Genotypes of the rs4646994 polymorphism were determined using the direct PCR technique. A comparison of allelic and genotypic frequencies between the two groups was conducted by calculating the odds ratio with a 95% confidence interval.

Results: In this study, 13 previously described SNPs of the NAT2 gene were identified, and no statistically significant association was established between these SNPs and pancreatic carcinogenesis. Additionally, the rs4646994 polymorphism of the ACE gene showed a protective effect against the development of pancreatic cancer for heterozygotes ID (OR=0.95, IC 95% 0.14-6.28, P = 0.95) and homozygotes DD (OR=0.32, IC 95% 0.07-1.31, P= 0.11)

Conclusion: This study demonstrates that tobacco smoking, alcohol consumption, and obesity individually represent risk factors for pancreatic cancer in the studied population. No interaction was found between the studied polymorphisms and pancreatic carcinogenesis.

ملخص

سرطان البنكرياس هو مرض متعدد العوامل ينجم عن تفاعل بين العوامل الوراثية والبيئية. يتم تعديل التوافق الفردي فيما يتعلق بمخاطر سرطان البنكرياس بواسطة التنوع الجيني الموجود في بعض الجينات التي ترمز لإنزيمات التطهير. ومن بين هذه الجينات المشاركة في المرحلة الثانية من التطهير للعديد من المركبات (NAT)، فإن أن - أسيتيل ترانسفيراز الكيمائية الغربية، وتبايناتها تمثل عوامل خطر تعتبر مشتبه بها في العديد من أنواع السرطانات. وتم مؤخرا ارتباط تنوع بعوامل إصابة سرطان البنكرياس. يلعب هذا التنوع دورا في الوفاة البرمجية للخلايا والالتصاق rs4646994 آخر وهو الخلوي. يهدف عملنا في المقام الأول إلى تحليل تأثير تعاطي التبغ واستهلاك الكحول والسمنة على حدوث سرطان البنكرياس. الخطوة الثانية من الدراسة تهدف إلى البحث عن أي ارتباط محتمل بين خطر هذا النوع من السرطان والتنوع الجيني في NAT2 وتحليل العالقة بينهما. لقد اكتشفنا أيضا تأثير النسخة الوراثية rs4646994 ذات الخطر في التنوع الجيني ودرسنا تأثيرها على سرطان البنكرياس.

الطرق : هذه الدراسة حالة-شاهد تشمل 25 مريضا مصابا بسرطان البنكرياس و 30 شاهدا تم اختيارهم بناء على المطابقة في العمر والجنس والأصل العرقي مع المرضى. تم تحديد الأنماط الجينية لمختلف SNPs في جين NAT2 من خلال التسلسل باستخدام الحمض النووي المستخرج من الدم الطرفي. تم تحديد أنماط الجينوتايب لتغير rs4646994 باستخدام تقنية PCR المباشرة. تم تحديد مقارنة ترددات الليل الجينوتايب بين المجموعتين بواسطة حساب النسبة الفرضية مع فاصل ثقة 95%. **النتائج:** 13 SNPs من جين NAT2 الموصوفة سابقا في هذه الدراسة، ولم يتم تأكيد أي ارتباط ذو دلالة إحصائية بين هذه الـ SNPs وسرطان البنكرياس. علاوة على ذلك، أظهر تغير rs4646994 في جين ACE تأثيرا واقيا ضد تطور سرطان البنكرياس، وذلك في حالة الأشخاص ذوي النمط الهجين

ID (OR=0.95, IC 95% 0.14-6.28, P = 0.95) والأشخاص ذوي النمط الهزمي

DD (OR=0.32, IC 95% 0.07-1.31, P= 0.11)

الاستنتاج : توضح هذه الدراسة أن التدخين واستهلاك الكحول والسمنة يشكلون عوامل خطر فردية لسرطان البنكرياس في السكان المدروسين. لم يتم العثور على أي تفاعل بين التغيرات الوراثية المدروسة وتطور سرطان البنكرياس.

Année universitaire : 2022-2023

Présentée par : KHENGUI IKRAM
MERADA CHAIMA
CHOUFI ASSALA
HALIMI AKRAM

ÉTUDE MOLÉCULAIRE DE L'ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE

RÉSUMÉ

Le cancer du pancréas est une maladie multifactorielle due à l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. La susceptibilité individuelle par rapport au risque du cancer du pancréas est modulée par les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont les gènes codant pour les enzymes de détoxification. Parmi ces gènes les N -Acétyltransférases (*NAT*) impliqués dans la phase II de détoxification de plusieurs xénobiotiques et dont les variations représentent des facteurs de risque incriminés dans plusieurs cancers. Un autre polymorphisme rs4646994 a été récemment impliqué dans l'étiologie du cancer pancréatique. Il joue un rôle dans la mort cellulaire programmée et l'adhérence cellulaire : Notre travail vise à analyser premièrement l'impact de la consommation du tabac, de l'alcool et de l'obésité sur la survenue du cancer pancréatique. De chercher, dans un deuxième temps, une éventuelle association entre le risque de ce type de cancer et les différents SNPs du gène de détoxification *NAT2*. Nous avons exploré aussi l'implication de l'allèle à risque du polymorphisme rs4646994 dans la carcinogénèse pancréatique

Méthodes : Cette étude cas-témoins inclus 25 malades atteints d'un cancer du pancréas et 30 témoins appariés avec les malades selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Les génotypes des différents SNPs du gène *NAT2* sont déterminés par séquençage en utilisant l'ADN extrait de sang périphérique. Les génotypes du polymorphisme rs4646994 sont déterminés par la technique de PCR direct. La comparaison des fréquences alléliques et génotypiques entre les deux groupes a été établie par le calcul de l'odds ratio avec un intervalle de confiance à 95%.

Résultats : 13 SNPs du gène *NAT2* préalablement décrits ont été identifiés dans cette étude, aucune association statistiquement significative n'a été établie entre ces SNPs et la carcinogénèse pancréatique. Par ailleurs, le polymorphisme rs4646994 du gène *ACE* a montré un effet protecteur pour le développement du cancer pancréatique, et ce pour les hétérozygotes ID (OR=0.95, IC 95% 0.14-6.28, P = 0.95), et les homozygotes DD (OR=0.32, IC 95% 0.07-1.31, P= 0.11).

Conclusion : Cette étude montre que le tabagisme, l'alcool, et l'obésité représentent individuellement un facteur de risque du cancer pancréatique dans la population étudiée. Aucune interaction n'a été trouvée entre les polymorphismes étudiés et la carcinogénèse pancréatique.

Mots clés : *NAT2*, SNP, *ACE*, Tabac, alcool, Cancer du pancréas

Laboratoire de recherche : Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire

Encadrant : Ribouh-Arras A. (MRB- Centre de Recherche de Biotechnologie :CRBt)

Président : Sedrati Khadidja (MCB- Université constantine 1)

Examineur : Saifi Boubakeur (MCB- Ecole Nationale Supérieure de Biotechnologie ENSB)