



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Analyse statistique des facteurs de risque et étude de l'association du polymorphisme -93G>A du gène *MLH1* avec le cancer du pancréas dans l'Est algérien

Présenté par : BENDAOUD Hibat allah

Le : 28/06/2025

DIB Nour

REDJEM Maya malak

Jury d'évaluation :

Président : Pr. Chaoui N. (Prof. Université Frères Mentouri Constantine 1)

Encadrant : Dr. Ziada H. (MCA. Université Frères Mentouri Constantine 1)

Examineur : Dr Bechkri S. (MCA. Université Frères Mentouri Constantine 1)

Année universitaire
2024 - 2025

Remerciement

Louange à Dieu, source de force, de volonté et de patience, qui nous a permis de franchir avec succès cette étape cruciale de notre parcours universitaire.

Remerciements

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à **Dr. ZIADA HADIA**, encadrante de ce mémoire, pour son encadrement rigoureux, ses conseils éclairés et sa présence constante tout au long de ce travail. Sa bienveillance et son exigence scientifique ont été pour nous un appui précieux et une véritable source d'inspiration.

Nos remerciements les plus sincères vont à **Pr. CHAOUI** et **Dr. BECHKRI**, membres du jury, pour l'honneur qu'elles nous font en acceptant d'évaluer ce travail.

Nous souhaitons remercier chaleureusement **Madame IMENE HAMOIOUDA**, doctorante, pour sa disponibilité, ses conseils techniques avisés et son accompagnement généreux. Son aide a été déterminante dans l'aboutissement de ce mémoire.

Notre gratitude s'étend également à Monsieur le **Professeur BOUMENDJEL** et Monsieur le **Professeur KHENCHOUL**, exerçant au sein du CHU, pour leur accueil chaleureux et pour nous avoir ouvert les portes de leurs services. Leur collaboration bienveillante et leur encadrement ont grandement enrichi notre travail.

Nous remercions toute **l'équipe du laboratoire de recherche de Biologie et Génétique Moléculaire** au CHU de Constantine en particulier **Pr.Sifi Karima** , pour leur soutien constant, leur esprit d'équipe et leur solidarité tout au long de notre expérience pratique. Nos remerciements vont spécialement à **Madame Amel**, dont la gentillesse, la disponibilité et les encouragements ont été pour nous d'un grand réconfort.

Nous exprimons également notre gratitude à **l'ensemble des enseignants** qui nous ont accompagnés tout au long de notre formation, et plus particulièrement à **l'équipe pédagogique de génétique**, pour leur engagement, leur écoute et leur soutien indéfectible.

Enfin, nous remercions du fond du cœur toutes les personnes, proches ou lointaines, qui nous ont soutenus, encouragés et accompagnés dans la réalisation de ce mémoire. Leur présence, leur confiance et leurs paroles bienveillantes ont été une source précieuse de motivation et de force.

Dédicace

Ce sont les derniers mots que je pose sur les pages de ce mémoire, marquant la fin d'un long chemin universitaire, parsemé de défis, de leçons et d'expériences qui m'ont façonnée.

Ce travail n'est pas seulement la conclusion d'une étape académique, mais le fruit de plusieurs années d'efforts, de patience, de persévérance, et du soutien sincère de personnes chères à mon cœur.

*Je dédie ce travail tout d'abord à mon père **Lazhar**, mon pilier et mon modèle, un homme sage et patient qui ne m'a jamais refusé son aide. Il a toujours été une source inépuisable de soutien, de confiance et d'encouragement. Merci pour tous tes sacrifices, visibles et invisibles. Qu'Allah te protège et te bénisse pour moi.*

*À ma chère mère **Kerras Habiba**, source d'amour et de prières, qui a toujours été mon refuge dans les moments difficiles. Grâce à toi, ma détermination s'est renforcée et mes rêves ont grandi. Qu'Allah te récompense pour tout et te garde à mes côtés.*

*À mes sœurs **Izdihar** et **Ikram**, et à mon cher frère **Lokmane**, merci pour tout l'amour que vous me portez et pour le soutien et les encouragements que vous m'avez toujours offerts. Vous êtes les meilleurs, et je vous remercie du fond du cœur. Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie.*

*À toute **ma grande famille Dib et Kerras**, à tous ceux qui m'ont portée dans leurs prières ou offert un mot réconfortant, recevez toute ma gratitude.*

*À **mes amis**, compagnons de fatigue et de rires, merci d'avoir été là dans les moments de stress comme dans les instants de joie. Votre présence a été précieuse.*

*Une dédicace toute particulière à mes deux collègues et amies chères : **Hiba** et **Maya**, qui ont été bien plus que de simples partenaires de travail. Votre soutien sincère a rendu ce parcours plus doux et plus beau. Votre présence à mes côtés a donné à cette expérience une signification toute particulière.*

Enfin, un immense merci à toute personne qui m'a adressé une parole gentille, qui m'a encouragée ou qui a cru en moi, même par un simple geste. Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à ce que j'arrive là où je suis aujourd'hui.

« Dib Nour »

Dédicace

Ce mémoire n'est pas qu'un aboutissement académique ; il est le reflet d'un chemin parcouru avec passion, patience et courage.

Il porte en lui les traces de nuits d'incertitude, de journées intenses de travail, mais aussi d'instantanés d'espoir, de confiance retrouvée et de soutien silencieux mais puissant.

Derrière chaque ligne écrite, chaque donnée analysée, il y a des regards bienveillants, des mots rassurants, des mains tendues.

Si aujourd'hui je franchis cette étape essentielle de mon parcours, c'est grâce à toutes ces présences précieuses qui ont su m'accompagner dans le silence comme dans la clarté.

Ce travail est le fruit d'un effort personnel, certes, mais il est surtout tissé des encouragements, de l'amour et de la patience de ceux qui, de près ou de loin, ont cru en moi. À travers ces pages, je rends hommage à cette force collective qui m'a portée quand le doute s'invitait, et qui m'a rappelé que l'on avance toujours mieux ensemble.

*Je souhaite tout d'abord remercier du plus profond de mon cœur ma mère **Zeghad Farida**. Maman, tu as été mon pilier, ma lumière dans l'obscurité, ma source inépuisable de courage. Par ta tendresse, tes mots rassurants et ton amour infini, tu m'as toujours encouragée à me surpasser. Tu m'as appris la force tranquille, la patience et la foi. Ce mémoire, c'est aussi le tien, car sans toi, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui.*

*À mon père **Abdelmalek**, je veux également adresser toute ma reconnaissance. Ton sens du devoir, ta rigueur et ton soutien discret mais indéfectible m'ont inspirée tout au long de mon parcours. Tu m'as transmis des valeurs précieuses, celles du travail bien fait, de la résilience et de la dignité. Merci de toujours croire en moi, même lorsque moi-même j'en doutais.*

*Un immense merci à mes trois sœurs, **Racha**, **Ines**, **Tesnim** et ma cousine que je considère comme soeur **Lina**. Vous êtes bien plus que des sœurs : vous êtes mes amies, mes confidentes, mes repères. Chacune à votre manière, vous m'avez apporté soutien, réconfort et énergie. Merci pour vos encouragements, vos messages, vos silences complices et votre présence constante. Vos sourires et votre fierté m'ont donné l'élan nécessaire pour continuer.*

*Je tiens également à rendre un hommage particulier à **mes grands-parents**. Leur bienveillance, leur sagesse et leur amour inconditionnel ont été pour moi une source de réconfort et d'inspiration. Leurs prières, leurs conseils et leur tendresse m'accompagnent à chaque étape de ma vie. Une pensée émue va tout spécialement à **mon grand-père**, aujourd'hui disparu, dont le souvenir continue d'éclairer mon chemin et de nourrir ma détermination. À eux, je dois une grande part de ce que je suis. Merci d'avoir toujours cru en moi, avec tant de simplicité et de cœur.*

*Je tiens également à rendre hommage à toute ma famille, avec une pensée toute spéciale pour les familles **Redjem** et **Zeghad**, dont le soutien constant a été une véritable source de force tout au long de mon parcours.*

*Je tiens à adresser une pensée pleine de gratitude à mes tantes **Linda, Amel, Samira et Karima**, qui m'ont entourée d'affection, de générosité et de bienveillance. Leurs encouragements, leurs conseils précieux et leur chaleur ont su apaiser bien des moments de doute. Merci pour votre présence lumineuse et pour ces petites attentions, si discrètes et si essentielles, qui m'ont accompagnée jusqu'au bout.*

Enfin, je tiens à remercier mes amis, ces compagnons de route si précieux. Merci pour vos mots motivants, votre écoute, votre patience et votre humour qui m'ont permis de garder le cap dans les périodes les plus intenses. Votre amitié est une force sur laquelle j'ai toujours pu compter.

*Un merci tout particulier à **Hiba**, dont la présence constante, la bienveillance et le soutien infaillible ont été pour moi d'un réconfort inestimable tout au long de ce parcours.*

*Je voudrais adresser une mention toute particulière à **Hiba** et **Nour**, mes camarades devenues de véritables sœurs de cœur. Ces trois années passées à vos côtés ont été riches en partages, en rires, en entraide et en souvenirs inoubliables. Merci pour votre présence constante, votre générosité et votre soutien indéfectible. Vous avez marqué mon parcours d'une empreinte profonde.*

*À vous tous, **ma famille, mes amis**, je dédie ce mémoire avec une immense reconnaissance. Ce travail est le reflet de tout ce que vous m'avez donné : de l'amour, de la force, de la confiance et des valeurs. Vous êtes ma plus belle richesse.*

Redjem Maya Malak

Dédicace

Ce mémoire n'est pas un simple travail de fin d'études. C'est le reflet de ma fatigue, de doutes, de persévérance et de petits moments de victoire. Il est la dernière étape d'un long chemin que j'ai parcouru avec le cœur, souvent dans le silence, parfois dans l'épuisement, mais toujours avec espoir. Et s'il a une valeur à mes yeux, c'est aussi grâce à ceux qui m'ont portée, soutenue et crue en moi à chaque étape.

*. À mon père **Farid** pilier de ma vie, qui a toujours placé nos besoins avant les siens.*

Celui qui, sans jamais se plaindre, s'est privé pour que rien ne nous manque. Pour son amour discret mais profond, pour sa force tranquille et son travail acharné. Il a semé la réussite dans nos vies par son dévouement inconditionnel, et chaque ligne de ce mémoire porte en elle un peu de ses sacrifices.

*À ma douce mère **Atifa**, cœur battant de notre famille et mon modèle dans la vie. Par sa douceur, son intelligence et son engagement, ma première enseignante, bien avant l'école, celle qui m'a appris à marcher dans la vie. C'est elle qui m'a appris mes premières lettres, posé les premières bases de mon apprentissage et éveillé en moi l'amour du savoir. Elle m'a appris la force, la patience et l'endurance. Elle a porté nos rêves avant nous, veillant, priant, stressant à chaque étape comme si c'était elle qui passait les examens. Son amour inconditionnel est le souffle qui m'a portée jusqu'ici.*

*À mes sœurs, **Roukia** et **Ibtihal**, avec qui je partage bien plus qu'un simple lien de sang. Notre complices du quotidien, souvent dans l'amour, parfois dans les chamailleries. Malgré les différends fraternels qui peuvent nous opposer, elles sont les premières à croire en moi, à attendre mes succès avec impatience et à les célébrer avec une joie sincère.*

Ma petite famille, qui a supporté toute la période du mémoire, mes sautes d'humeur, mon stress, et qui a su comprendre que c'était la pression du travail.

*À mon grand-père **Omar** (رحمه الله) qui ne pourra pas voir ce travail mais qui a toujours cru en moi dès l'enfance. Je me souviens encore de ces cahiers et stylos qu'il m'achetait, convaincu que l'apprentissage commencerait tôt.*

*À ma grand-mère **Aïcha**, que Dieu lui accorde la guérison, qui m'a toujours traitée comme une petite princesse et qui n'a jamais refusé un de mes souhaits. Son amour m'a nourrie autant que ton éducation. Elle a été une seconde maman pour moi.*

À ma grand-mère **Warda**, et à mon grand-père **Tahar**, que Dieu le préserve et le guérisse.
Lui qui continue à m'appeler "الطبيبة" même si je n'ai pas choisi cette voie. Son rêve reste un
honneur à mes yeux.

Mes tantes, mes oncles, ainsi que toute ma grande famille qui a toujours partagé avec moi
chaque réussite comme une fête. Étant la première petite-fille des deux familles, la première
joie attendue par tous, je rends grâce à Dieu de pouvoir leur offrir ce bonheur.

Sans oublier leurs épouses, qui m'ont toujours entourée de leur affection, me faisant
sentir aimée comme si j'étais de leur propre sang.

À ma cousine et amie d'enfance **Malak**, avec qui j'ai grandi et partagé chaque étape de
ma vie. Elle a été témoin de toutes mes émotions, les belles comme les sombres, pleurant
avec moi comme elle riait avec moi.

Et enfin, à compagnes de route, mes chères amies et collègues **Nour** et **Maya**, pour avoir
partagé chaque moment, chaque épreuve et chaque sourire durant ce parcours. Votre
présence a rendu ce chemin plus doux.

Hiba

Table des matières

Remerciements et dédicaces	Page
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	1

Partie bibliographique

I. Pancréas

1 Anatomie du Pancréas.....	3
2 Physiologie et histologie du pancréas	4
2.1 Composante exocrine.....	5
2.2 Composante endocrine	5

II. Cancer du pancréas

1 Epidémiologie	5
1.1 Dans le monde	5
1.2 En algérie	7
2 Manifestations cliniques	7
3 Type des tumeurs du pancréas	7
3.1 Tumeurs exocrines	7
3.2 Tumeurs endocrines.....	9
4 Classifications et évolutions du cancer du pancréas.....	10
5 Facteurs de risque.....	11
5.1 Facteurs modifiables.....	11
5.2 Facteurs non modifiables	12
6 Diagnostic.....	13
6.1 Examens cliniques et d'imagerie	13
6.2 Marqueurs tumoraux sériques	14
6.3 Marqueurs inflammatoires et immunologiques.....	14
7 Prise en charge thérapeutique	14
7.1 Chirurgie.....	14

7.2 Chimiothérapie.....	15
7.3 Radiothérapie	15

III. Mécanismes moléculaires du cancer du pancréas

1 Altérations génétiques	15
1.1 Altérations associées à des formes sporadiques du cancer du pancréas.....	15
1.2 Altérations associées aux formes héréditaires du cancer du pancréas	17
2 Voies de signalisation.....	18
2.1 Voie de signalisation Notch	18
2.2 Voie de signalisation Hedgehog	19
2.3 Voie de signalisation TGF- β	20
3 Autres altérations.....	21
3.1 Altérations épigénétiques	21
3.2 Altérations structurelles du génome.....	22
3.3 Altérations dans le microenvironnement tumoral	22

IV. Le système de réparation des mésappariement de L'ADN (MMR)

1 Le système MMR : un garant de l'intégrité génomique.....	23
1.1 Principaux gènes impliqués dans le système MMR	23
1.2 MMR et stabilité génomique.....	24
2 Cancers associés au déficit du système MMR (dMMR).....	24
3 Le gène <i>MLH1</i> et le polymorphisme rs1800734	25
3.1 Structure et fonction du gène <i>MLH1</i>	25
3.2 Localisation et caractéristiques du polymorphisme rs1800734	25
3.3 Association du polymorphisme rs1800734 avec certains cancers	26
3.4 Association du polymorphisme rs1800734 et le cancer du pancréas	27

Partie pratique

V. Patients et méthodes

1 Etude rétrospective	28
2 Étude moléculaire	28
2.1 Prélèvement sanguin.....	29
2.2 Extraction de l'ADN	29
2.3 Evaluation de la pureté et quantification de la concentration d'ADN.....	30
2.4 Amplification de l'ADN par la PCR.....	30
2.5 Analyse du polymorphisme des fragments de restriction (RFLP)	32

2.5.1 Analyse électrophorétique des fragments digérés.....	33
2.5.2 Analyses statistiques utilisées.....	33

VI. Résultats et discussion

1 Données épidémiologie.....	34
1.1 Répartition des sujets selon le sexe.....	34
1.2 Répartition des sujets selon l'âge.....	35
1.3 Répartition selon le système ABO	36
1.4 Répartition selon IMC.....	37
1.5 Répartition des sujets selon le tabagisme.....	38
1.6 Répartition selon le statut diabétique	39
1.7 Répartition selon le siège de tumeur	40
1.8 Stadification TNM du cancer du pancréas.....	41
2 Caractéristiques démographiques et cliniques.....	42
2.1 Résultats de l'étude moléculaire	43

Conclusion et perspective

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
-------------	---------------

ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire (CEA en anglais)
------------	--

AJCC	American Joint Committee on Cancer
-------------	------------------------------------

APC	Adenomatous Polyposis Coli
------------	----------------------------

ARN	Acide Ribonucléique
------------	---------------------

ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
------------	-------------------------------

ATPase	Adénosine Triphosphatase
---------------	--------------------------

BET	Bromure d'éthidium
------------	--------------------

BRAF	B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase
-------------	---

BRCA1	Breast Cancer gene 1
--------------	----------------------

BRCA2	Breast Cancer gene 2
--------------	----------------------

BRD4	Bromodomain-containing protein 4
-------------	----------------------------------

CA19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
---------------	---------------------------

CAF	Cancer-Associated Fibroblast
------------	------------------------------

CDKN2A	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A
---------------	--------------------------------------

Cellules PP	Cellules polypeptidiques pancréatiques
--------------------	--

CIN	Chromosomal Instability
------------	-------------------------

c-MYC	Cellular Myelocytomatosis Oncogene
--------------	------------------------------------

CNV	Copy Number Variation
------------	-----------------------

COX-2	Cyclooxygenase-2
--------------	------------------

CP	Chronic Pancreatitis
-----------	----------------------

CRC	Colorectal Cancer
------------	-------------------

CRP	C-Reactive Protein
------------	--------------------

CSL	CBF1/Su(H)/Lag-1
------------	------------------

CTD	C-terminal Domain
------------	-------------------

dMMR	Deficient Mismatch Repair
-------------	---------------------------

DPC4	Deleted in Pancreatic Carcinoma locus 4
-------------	---

EC	Cancer de l'endomètre
-----------	-----------------------

EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
-------------	-----------------------------------

EMT : Epithelial-Mesenchymal Transition

ERK/MAPK : Extracellular signal-Regulated Kinase / Mitogen-Activated Protein Kinase

EZH2 : Enhancer of Zeste Homolog 2

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor

FOXA1 : Forkhead Box A1

FOXA2 : Forkhead Box A2

GDP : Guanosine Diphosphate

GENIE : Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange

GLI : Glioma-associated oncogene

GTP : Guanosine Triphosphate

H3K27 : Histone H3 Lysine 27

HCC : Hépatocarcinome Cellulaire

HDAC : Histone Deacetylase

Hh : Hedgehog

hMLH1 : Human MutL Homolog 1

HNPCC : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IDL : Insertion/Deletion Loops

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSP : Institut National de Santé Public

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISL2 : ISL LIM Homeobox 2

JNK : c-Jun N-terminal Kin

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene

LMR : Lymphocyte-to-Monocyte Ratio

MEK-1 : Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1

MET : Mesenchymal to Epithelial Transition

MLH1 : MutL homolog 1

MMP9 : Matrix Metalloproteinase 9

MMR : Mismatch Repair

MSH : MutS Homolog

MSI : Microsatellite Instability

MSI-H : Microsatellite Instability – High

MSK-IMPACT : Memorial Sloan Kettering – Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin

MutL : Mutator L protein

MutS : Mutator S protein

Muts/Mutl : MutS and MutL Homologs

MYC : v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog

NaCl : Chlorure de sodium

NEM : Néoplasie Endocrinienne Multiple

NICD : Notch Intracellular Domain

NLR : Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

NTD : N-terminal Domain

OR : Odds Ratio

P : Valeur de probabilité (p-value)

P13K : Phosphoinositide 3-Kinase

P38 : p38 Mitogen-Activated Protein Kinase

PAF : Platelet-Activating Factor

PALB2 : Partner and Localizer of BRCA2

PanIN(s) : Pancreatic Intraepithelial Neoplasia

PCR : Polymerase Chain Reaction (Réaction de polymérisation en chaîne)

PCR-RFLP : Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism

PD-1/PD-L1 : Programmed Death-1 / Programmed Death Ligand-1

PDAC : Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor

PLR : Platelet-to-Lymphocyte Ratio

PMS2 : Postmeiotic Segregation Increased 2

PSCS : Pancreatic Stem Cell Signature

PTCH : Patched

PvuII : Enzyme de restriction PvuII

RhoA : Ras homolog family member A

SDS : Sodium Dodecyl Sulfate

Shh : Sonic Hedgehog

SMAD : Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic

SMO : Smoothened

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

Src/FAK : Src Kinase / Focal Adhesion Kinase

STK11 : Serine/Threonine Kinase 11

TAM : Tumor-Associated Macrophage

TBE : Tris-Borate-EDTA (tampon utilisé en électrophorèse)

TCGA : The Cancer Genome Atlas

TET2 : Ten-Eleven Translocation methylcytosine dioxygenase 2

TGF : Transforming Growth Factor

TGFβ : transforming growth factor β

TIPMP : Tumeur Intracanalair Papillaire et Mucineuse du Pancréas

TNM : Tumor, Node, Metastasis

TP16 : Tumor Protein p16

TP53 : Tumor Protein 53

TβR 2 : Transforming Growth Factor-beta Receptor Type 2

TβR I : Transforming Growth Factor-beta Receptor Type I

UICC : Union for International Cancer Control

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

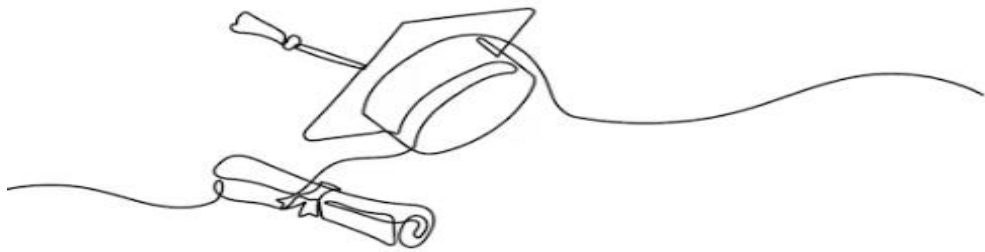
ZEB1 : Zinc Finger E-box-binding Homeobox 1

Liste des figures

Figure 1: Anatomie et situation du pancréas chez l'homme	3
Figure 2 : Anatomie du pancréas	4
Figure 3 : Taux d'incidence standardisés par âge (Monde) par sexe, par régions	6
Figure 4 : Taux d'incidence et de mortalité standardisés par âge (monde) les deux sexes confondus, par régions	6
Figure 5 : Les mécanismes moléculaires activés par la mutation de l'oncogène KRAS. L'activation aberrante de Ras (forme liée au GTP) déclenche une cascade de signalisation en aval (Raf → MEK → ERK), induisant l'expression de facteurs de transcription et la progression tumorale	16
Figure 6 : Schéma de la voie de signalisation Notch montrant les interactions entre les récepteurs Notch, les voies associées (TGF-β, FGFR, PDGFR) et les facteurs de transcription responsables de l'EMT	19
Figure 7 : Représentation schématique de la Voie de signalisation Hedgehog (Hh)	20
Figure 8 : Représentation schématique de la Voie de signalisation du TGF	21
Figure 9: Répartition des sujet selon le sexe.....	34
Figure 10: Répartition des sujets selon l'âge.....	35
Figure 11: Répartotion des sujets selon le système ABO	36
Figure 12: Répartitions des sujets selon IMC.....	37
Figure 13: Répartition des sujets selon le tabagisme	38
Figure 14: Répartitions des sujets selon le statu diabétiques	39
Figure 15: Répartitions des sujets selon le siège de la tumeur.....	40
Figure 16 : Profil d'électrophorèse de la PCR de fragment de 387 pb pour les patients.....	43
Figure 17 : profil RFLP de digestion par l'enzyme de restriction PvuII	44

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents types du cancer pancréatique exocrine	8
Tableau 2 : Les différents types de cancer pancréatique endocrine	9
Tableau 3 : Amorces utilisées pour amplification	30
Tableau 4 : La quantité de chaque constituant du milieu réactionnel de la PCR	31
Tableau 5 : conditions thermocycliques optimisées pour amplification du polymorphisme rs 1800743 du gène MLH1	31
Tableau 6 : Analyse des stades TNM du cancer du pancréas	41
Tableau 7 : Récapitulatif des Caractéristiques démographiques et cliniques des participants	42



Introduction

Introduction

Le cancer est une pathologie complexe et multifactorielle, résultant de l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques qui perturbent les mécanismes régulateurs du cycle cellulaire, de la réparation de l'ADN et de l'apoptose. Ces altérations confèrent aux cellules cancéreuses des propriétés biologiques spécifiques telles qu'une prolifération illimitée, la résistance à la mort cellulaire programmée, l'induction de l'angiogenèse, et la capacité d'envahir les tissus environnants et de former des métastases (*Hanahan, 2022*).

Le cancer constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique, avec une incidence et une mortalité en constante augmentation à l'échelle mondiale. Selon les dernières estimations publiées par le Centre international de recherche sur le cancer (*CIRC*) en 2024, basées sur les données du projet GLOBOCAN 2022, environ 20 millions de nouveaux cas de cancer et 9,7 millions de décès liés à la maladie ont été enregistrés. Le cancer demeure ainsi l'une des principales causes de mortalité dans de nombreux pays à travers le monde.

Le cancer du pancréas, bien que moins fréquent que d'autres cancers digestifs, se caractérise par son agressivité extrême, son évolution silencieuse et son mauvais pronostic. Il est responsable d'un taux de mortalité très élevé, avec une survie à 5 ans inférieure à 10%, ce qui le classe parmi les cancers les plus mortels (*Rahib et al., 2021*).

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC), représentant plus de 90 % des tumeurs pancréatiques, se développant à partir des cellules exocrines du pancréas. Cette tumeur est souvent détectée à un stade avancé, en raison de l'absence de symptômes précoces spécifiques. Elle présente une forte capacité d'invasion locale, une dissémination métastatique rapide et une résistance importante aux traitements conventionnels. En dépit des avancées en chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie, les résultats thérapeutiques restent limités, ce qui rend impératif le développement de stratégies basées sur une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents (*Tempero et al., 2021*).

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme contribuant à l'augmentation d'incidence et de la prévalence de PDAC, notamment l'âge avancé, le sexe, l'obésité, le tabagisme, ainsi que les antécédents familiaux de la maladie (*Gheorghe et al., 2022*). À ce jour, la chirurgie reste le seul traitement potentiellement curatif, souvent complétée par une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, la radiothérapie, ou encore des thérapies ciblées, selon le profil moléculaire de la tumeur.

Environ 90 % des cas de PDAC sont sporadiques, (*Amundadottir et al., 2009*). Le PDAC résulte de plusieurs altérations génétiques majeures, parmi lesquelles des mutations fréquentes dans les oncogènes *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A* et *SMAD4*, perturbant les voies de

Introduction

signalisation, la réparation de l'ADN et le cycle cellulaire (*Biankin et al., 2012 ; Waddell et al., 2015*). En particulier, les déficiences dans les mécanismes de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) peuvent conduire à une instabilité microsatellitaire et favoriser l'accumulation de mutations oncogéniques. L'un des gènes majeurs du système MMR, *MLH1*, peut être inactivé par des variations génétiques comme les polymorphismes mononucléotidiques. Le polymorphisme -93G>A situé dans la région promotrice du gène *MLH1* a été associé à une susceptibilité à plusieurs types de cancers (*Zhang et al., 2020*). Son implication dans le cancer du pancréas reste cependant moins étudiée et mérite une attention particulière.

Nous nous sommes assigné comme objectifs de :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et comportementales associées au cancer du pancréas dans la population de l'Est algérien afin d'identifier les facteurs de risque associés.
- Développer et mettre au point une technique de génotypage par PCR-RFLP adaptée au polymorphisme -93G>A
- Etudier l'association entre ce polymorphisme du gène de réparation *MLH1* et le risque d'atteinte par le cancer du pancréas.



Partie
bibliographique

Partie bibliographique

I. Pancréas

1 Anatomie du Pancréas

Le pancréas est une glande digestive de forme allongée à sécrétion mixte, regroupant une fonction exocrine, responsable de la production d'enzymes digestives, et une fonction endocrine impliquées dans la régulation de l'homéostasie glucidique. Il est situé en position rétro-péritonéale, transversalement dans la cavité abdominale, en arrière de l'estomac et en avant de la colonne vertébrale (**Figure1**). Par ses fonctions intégrées, le pancréas joue un rôle fondamental dans les processus digestifs et métaboliques (*Pandiri AR., 2014*).

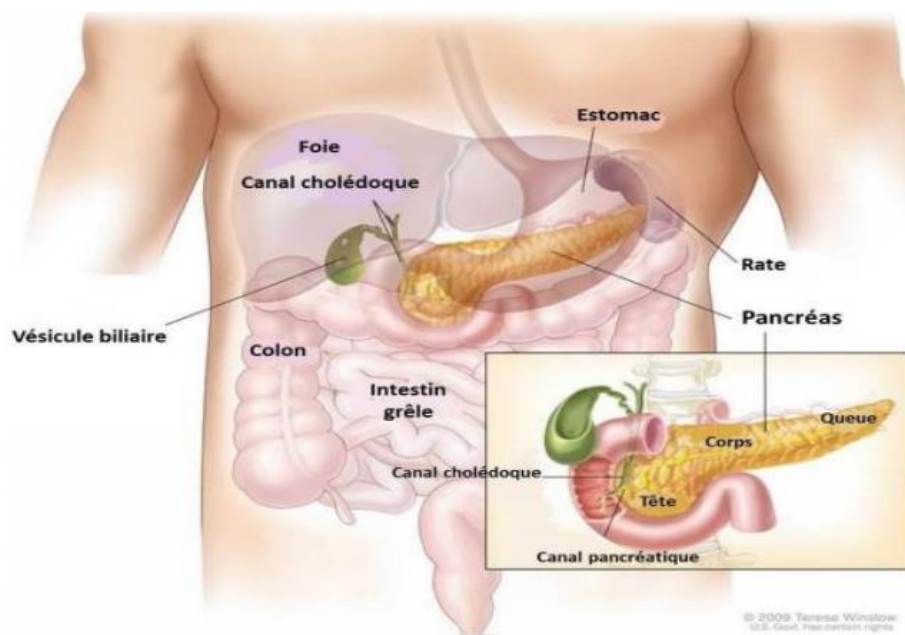


Figure 1: Anatomie et situation du pancréas chez l'homme (*European Society for Medical Oncology, 2013*)

Sur le plan morphologique, le pancréas est un organe mou, de consistance ferme, à forme grossièrement triangulaire. Il mesure en moyenne 15 cm de long, 7cm dans sa plus grande largeur, 2 cm d'épaisseur, pour un poids avoisinant les 80 g chez l'adulte. Ces dimensions peuvent légèrement varier selon les individus (*Benleghib N., 2024*).

Cet organe est classiquement divisé en quatre parties (**figure2**) :

Tête : représente sa partie la plus large. Elle est située en dedans du duodénum et délimitée par plusieurs structures anatomiques : en haut par le pédicule hépatique, à droite par le duodénum et à gauche par les vaisseaux mésentériques.

Partie bibliographique

Col (Isthme) : Située en avant de l'axe veineux mésentérico-porte, en arrière de la face antérieure du pylore, et légèrement décalée vers la droite par rapport à la ligne médiane.

Corps : suit un trajet oblique vers le haut, la gauche et l'arrière. Il épouse la concavité du rachis, se situe en avant de la veine splénique et en arrière de la face postérieure de l'estomac.

Queue : La queue du pancréas est une portion mobile, située entre les deux feuillets du ligament pancréato-splénique. Elle se positionne en arrière des vaisseaux spléniques (*Mathilde Wagner, 2017*).

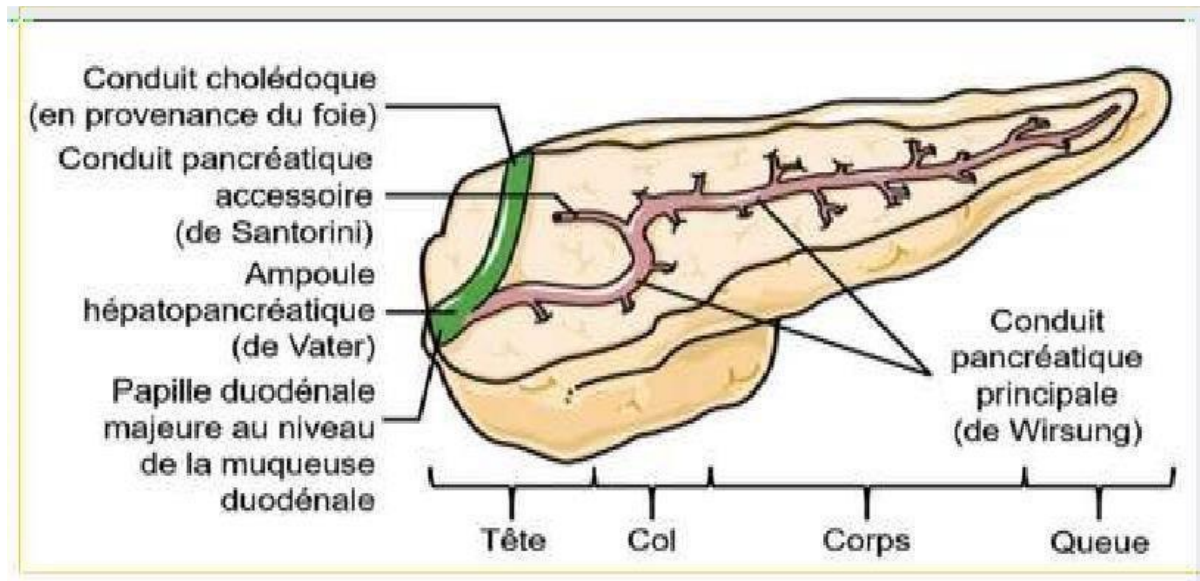


Figure 2 : Anatomie du pancréas (*Bessaguet et Desmoulière, 2021*)

Le pancréas possède deux conduits excréteurs, mesurant entre 2 et 4 millimètres de diamètre (**Figure 2**) :

- Le canal principal (canal de Wirsung) : traverse la glande de la queue à la tête, suivant approximativement son grand axe. Il débute à l'extrémité gauche, traverse la tête, puis la paroi duodénale où il se joint au conduit cholédoque (*Drews U et al., 2007*).
- Le conduit accessoire (canal de Santorini) : traverse la partie supérieure de la tête du pancréas et s'étend du coude formé par le conduit principal jusqu'à la papille du duodénale mineure de la partie descendante (*Netter FH, 2011*).

2 Physiologie et histologie du pancréas

Le pancréas assure une double fonction physiologique, grâce à son organisation histologique en deux composantes distinctes : exocrine et endocrine (*Pandiri AR., 2014*).

Partie bibliographique

2.1 Composante exocrine

La portion exocrine constitue environ 98 % de la masse pancréatique. Elle est formée par des unités fonctionnelles appelées acini pancréatiques, composées de cellules acineuses pyramidales spécialisées dans la synthèse et la sécrétion d'enzymes digestives. Ces enzymes (amylase, lipase, protéases sous forme de zymogènes) sont libérées dans les canaux intercalaires, puis drainées dans le canal pancréatique principal (canal de Wirsung) qui s'ouvre dans le duodénum.

La sécrétion exocrine est régulée principalement par des stimuli hormonaux (sécrétine, cholécystokinine) et nerveux (système parasymphatique), en réponse à la présence de chyme acide dans le duodénum (*Halban Pa. et al., 2014*).

2.2 Composante endocrine

La composante endocrine est organisée en îlots de Langerhans, qui représentent environ 1 à 2 % du tissu pancréatique. Ces îlots sont constitués de plusieurs types cellulaires :

Cellules β : sécrètent l'insuline (70 % des cellules), hormone hypoglycémiant ;

Cellules α : sécrètent le glucagon, hormone hyperglycémiant ;

Cellules δ : produisent la somatostatine, régulant les sécrétions endocrines et exocrines ;

Cellules PP : sécrètent le polypeptide pancréatique ;

Cellules ϵ : sécrètent la ghréline.

Cette composante endocrine assure l'homéostasie glucidique, notamment par l'action antagoniste de l'insuline et du glucagon sur le métabolisme du glucose (*Rorsman P et Ashcroft FM, 2018*).

II. Cancer du pancréas

1 Epidémiologie

1.1 Dans le monde

Selon les estimations de GLOBOCAN 2022, le cancer du pancréas représente un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale en oncologie. En 2022, environ 510 992 nouveaux cas ont été diagnostiqués dans le monde, faisant de cette pathologie la 12^e tumeur maligne la plus fréquemment rencontrée. La même année, on estime que 467 409 décès étaient attribuables à ce cancer, ce qui le positionne au 7^e rang des causes de mortalité par cancer dans le monde. L'incidence et la mortalité associées au cancer du pancréas présentent des variations notables selon les régions géographiques. Ainsi, 146 477 cas ont été enregistrés en Europe, 67

Partie bibliographique

089 cas en Amérique du Nord et 232 537 cas en Asie dont 118 672 cas en Chine et 47 627 cas au Japon (Figures 3 et 4).

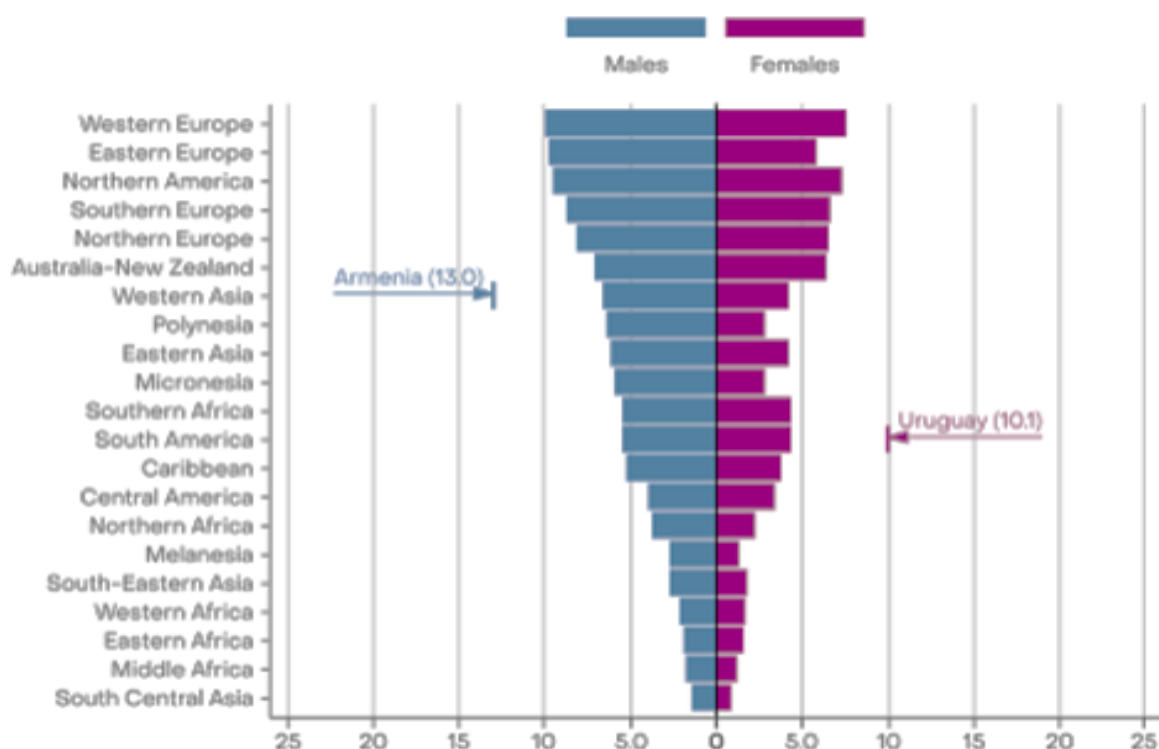


Figure 3 : Taux d'incidence standardisés par âge (Monde) par sexe, par régions(GLOBOCAN, 2022)

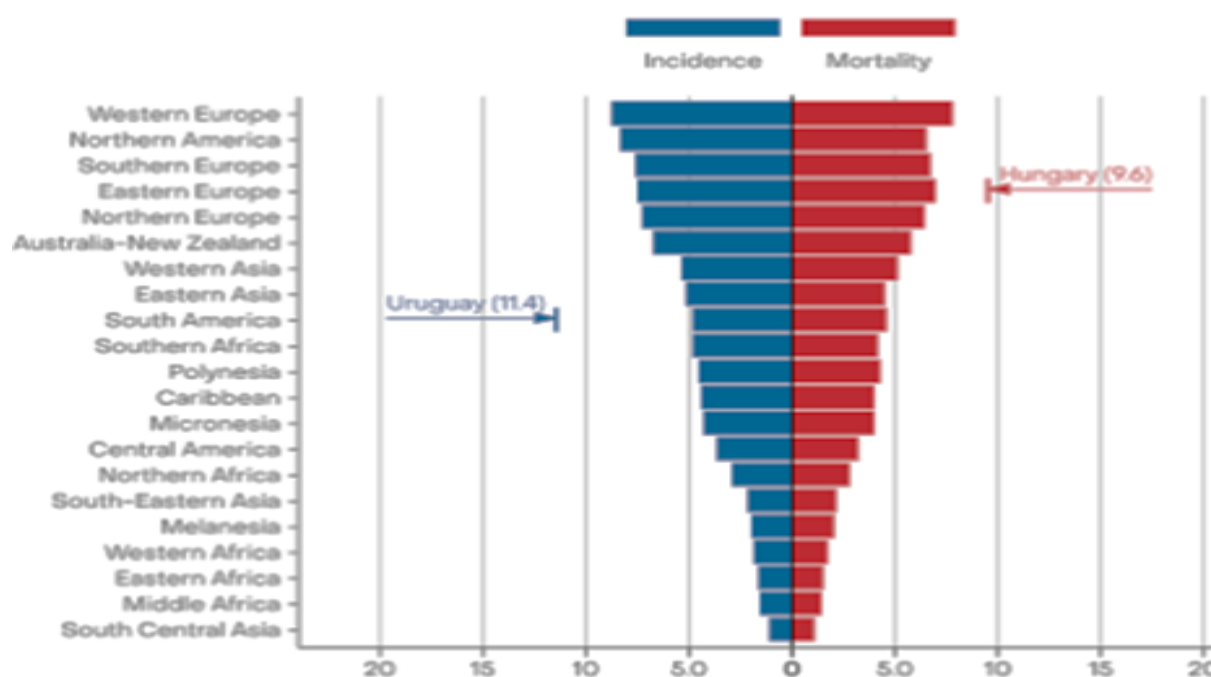


Figure 4 : Taux d'incidence et de mortalité standardisés par âge (monde) les deux sexes confondus, par régions(GLOBOCAN, 2022).

Partie bibliographique

1.2 En algérie

Selon les estimations de GLOBOCAN 2020, publiées par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), le cancer du pancréas occupe la 12^e position parmi les cancers les plus fréquents en Algérie, avec une incidence estimée à 2,5 pour 100 000 habitants dans la population générale. L'incidence est légèrement plus élevée chez les hommes (2,8 pour 1 00 000) que chez les femmes (2,2 pour 100 000), ce qui montre une prédominance masculine dans la survenue de cette pathologie.

2 Manifestations cliniques

Le cancer du pancréas est caractérisé par des symptômes initiaux souvent discrets et non spécifique. Lorsqu'ils apparaissent, ces signes cliniques peuvent être confondus avec ceux d'autres pathologies, rendant le diagnostic difficile et tardif. Un ensemble d'examens complémentaires est donc requis pour confirmer la présence d'une tumeur pancréatique (*Park et al., 2021*).

Les trois symptômes les plus fréquemment rapportés sont :

- une perte d'appétit,
- une indigestion persistante,
- des troubles du transit intestinal.

D'autres signes cliniques peuvent survenir en fonction de la localisation et de la progression de la tumeur

3 Type des tumeurs du pancréas

Les tumeurs pancréatiques sont un groupe hétérogène de lésions, classées selon leur origine cellulaire et leur potentiel malin. On distingue deux grandes catégories:

3.1 Tumeurs exocrines

- **Adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC)** : représente 90 à 95 % des tumeurs malignes pancréatiques. Il se développe à partir des cellules des canaux pancréatiques et constitue la forme la plus fréquente et la plus létale.
- **Carcinomes adénosquameux, mucineux, colloïdes, indifférenciés**, etc. : plus rares mais agressifs.

Partie bibliographique

- **Tumeurs pseudo papillaires solides** : tumeurs de faible malignité, touchant souvent les femmes jeunes.

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

Types du cancer	Symptômes	Localisation des Tumeurs	Potentiel tumorigène
Adénocarcinome Canalaire	- Douleur abdominale - Anorexie -Dépression - Altération de l'état général.	Ensemble du pancréas	Très souvent Malignes et métastatiques.
Cystadénocarcinome mucineux ou séreux	-Douleurs abdominales et dorsales -Vomissement - Diarrhée.	Ensemble du pancréas	Très Souvent maligne et métastatiques.
Tumeurs acinaires	-Douleurs abdominales -Jaunisse -Perte de poids -Anémie -Diarrhées	Ensemble du pancréas	Variable
Tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)	- Douleurs abdominales - Nausées -Vomissements - Perte de Poids -Jaunisse.	Principalement dans la tête du Pancréas	Variable
Tumeurs pseudo papillaire et kystique.	- Douleur abdominales et dorsales,	Ensemble du pancréas	Variable

Partie bibliographique

	- Perte de Poids		
--	------------------	--	--

3.2 Tumeurs endocrines

Issues des cellules des îlots de Langerhans, ces tumeurs peuvent être fonctionnelles (insulinome, gastrinome, glucagonome) ou non fonctionnelles.

Leur classification est fondée sur la différenciation histologique, l'index mitotique et le Ki-67, selon la classification OMS 2022 en grades G1 à G3 (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Les différents types de cancer pancréatique endocrine (*Laffite, 2012*)

Type du cancer	Peptide sécrété	Symptômes	Localisation de Tumeurs	Potentiel Tumorigène
Gastrinome	Hypersécrétion de Gastrine	Ulcères, douleurs abdominales, diarrhées, perte de poids, vomissements	Tête du pancréas, Duodénum	Très souvent malignes
Glucagonome	Hypersécrétion de Glucagon	Eruption cutanée, diabète, dépression, confusion	Corps, queue du Pancréas	Variable
Insulinome	Hypersécrétion de d'insuline	Hypoglycémie, confusions, tremblement, céphalées	Ensemble du Pancréas	Généralement bénignes

Partie bibliographique

Néoplasie Endocrinienne Multiple(NEM) ou syndrome de Werner	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides pancréatiques	Fatigue, faiblesse ou douleur musculaire, constipation, calculs rénaux, ostéoporose précoce	Ensemble du pancréas, Glandes parathyroïdes	Peuvent etre maligne Dans le pancréas
Somatostatine	Hypersécrétion de Somatostatine	Diabète, douleurs abdominales, diarrhées, ballonnements, perte de poids	Ensemble du pancréas, ampoule de Vater	Variable
Vipome	Hypersécrétion de VIP	Diarrhée, perte de poids, vomissements	Corps, queue du Pancréas	Généralement maligne
Tumeur endocrine non fonctionnelle	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides pancréatique	Douleurs abdominales, altération de l'état général	Ensemble du Pancréas	Très souvent maligne et métastatique

4 Classifications et évolutions du cancer du pancréas

La classification la plus couramment utilisée pour décrire l'évolution du cancer du pancréas est la classification TNM (*Tumor, Node, Metastasis*), établie par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Elle repose sur trois critères principaux : la taille et l'extension locale de la tumeur primitive (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (N), et la présence ou l'absence de métastases à distance (M) (**Annexe 1**). Cette classification permet de définir le stade clinique du cancer et d'orienter les stratégies thérapeutiques ainsi que le pronostic du patient (*Amin MB et al.,2017 ; Tempero MA et al., 2019*).

Partie bibliographique

Sur la base de cette classification, le cancer du pancréas est divisé en quatre stades cliniques:

Stade I : Tumeur localisée exclusivement au pancréas, mesurant ≤ 2 cm (stade IA) ou >2 cm (stade IB), sans atteinte ganglionnaire ni métastatique.

Stade II : La tumeur infiltre les tissus ou organes adjacents et/ou les ganglions lymphatiques régionaux (stade IIA : sans envahissement ganglionnaire ; stade IIB : avec atteinte ganglionnaire).

Stade III : La tumeur envahit des structures vasculaires majeures (comme l'artère mésentérique supérieure ou le tronc cœliaque), ce qui rend la chirurgie curative difficile, et peut être associée à une atteinte ganglionnaire régionale.

Stade IV : Présence de métastases à distance, notamment au foie, au péritoine ou aux poumons, rendant la maladie non résécable (*Amin MB et al., 2017 ; Neoptolemos et al., 2017*).

5 Facteurs de risque

Le cancer du pancréas est une pathologie complexe et multifactorielle. Sa genèse résulte d'interactions entre des facteurs environnementaux, comportementaux, métaboliques et génétiques. Identifier et comprendre ces facteurs de risque est essentiel non seulement pour la prévention, mais également pour la détection précoce et l'orientation des stratégies thérapeutiques.

On distingue classiquement deux catégories de facteurs : les facteurs modifiables, sur lesquels des mesures de prévention peuvent être envisagées, et les facteurs non modifiables, principalement liés à l'hérédité ou au vieillissement.

5.1 Facteurs modifiables

- **Tabagisme**

Le tabac représente l'un des principaux facteurs de risque évitables du cancer du pancréas. Les substances cancérigènes contenues dans la fumée de cigarette, telles que les hydrocarbures aromatiques polycycliques, sont capables d'induire des mutations somatiques au sein de gènes régulant la prolifération cellulaire. Plusieurs études ont démontré que les fumeurs ont un risque accru de développer un adénocarcinome pancréatique, avec un risque relatif pouvant atteindre 2 à 3 fois celui des non-fumeurs. Ce risque persiste même plusieurs années après l'arrêt du tabac (*Iodice et al., 2008 ; Piciocchi et al., 2015*).

- **Alcool**

Partie bibliographique

La consommation excessive d'alcool est associée à un risque accru, notamment par son rôle dans la survenue de pancréatites chroniques, qui constituent un terrain propice à la transformation maligne. Toutefois, l'effet direct de l'alcool est difficile à isoler du tabac, souvent associé dans les habitudes de consommation (*Rawla et al., 2019*).

- **Obésité et sédentarité**

L'excès pondéral, en particulier l'obésité viscérale, est un facteur de risque reconnu. Il est associé à un état pro-inflammatoire chronique, une insulino-résistance et des perturbations métaboliques pouvant favoriser la tumorigenèse pancréatique. Un indice de masse corporelle (IMC) élevé, en particulier supérieur à 30 kg/m², est corrélé à une augmentation significative du risque (*Lightsey, 2012*). La sédentarité, en favorisant ces déséquilibres métaboliques, constitue également un facteur aggravant (*Sreedhar et al., 2020*).

- **Alimentation**

Un régime alimentaire déséquilibré, riche en viandes transformées, en graisses saturées et en sucres raffinés, est associé à une augmentation du risque de cancer du pancréas. À l'inverse, une alimentation riche en fibres, fruits, légumes et antioxydants pourrait avoir un effet protecteur (*Lightsey, 2012*).

- **Infections**

Certaines infections chroniques, notamment à *Helicobacter pylori* et aux virus des hépatites B et C, pourraient jouer un rôle dans le développement de lésions pancréatiques précancéreuses, bien que les données demeurent controversées (*Rawla et al., 2019*).

- **Pancréatite chronique**

L'inflammation chronique du pancréas, qu'elle soit d'origine alcoolique, héréditaire ou idiopathique, est un facteur de risque établi. Elle favorise un microenvironnement inflammatoire propice à la mutation cellulaire et à la cancérogenèse (*Ekbom et al., 1994 ; Duell et al., 2012*).

5.2 Facteurs non modifiables

- **Âge et sexe**

Le cancer du pancréas touche majoritairement les individus de plus de 60 ans, avec une incidence croissante avec l'âge. Une légère prédominance masculine est observée, possiblement liée à une exposition plus marquée aux facteurs environnementaux tels que le tabac et l'alcool (*Bosetti et al., 2011 ; Grigorescu et al., 2024*).

- **Groupe sanguin**

Partie bibliographique

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une surreprésentation des groupes sanguins A et B parmi les patients atteints, comparés au groupe O, qui semble conférer un effet protecteur relatif (*Wolpin et al., 2009*).

- **Diabète**

Le diabète de type 2 constitue un facteur de risque indépendant du cancer du pancréas. La survenue récente d'un diabète, chez un patient sans antécédents familiaux particuliers, peut parfois révéler une tumeur pancréatique infra clinique. Ce lien est à la fois causal et conséquence, traduisant une double interaction entre le métabolisme glucidique et le développement tumoral (*Pannala et al., 2008*).

- **Prédisposition génétique et histoire familiale**

Environ 5 à 10 % des cas sont d'origine familiale. Une mutation germinale dans certains gènes de susceptibilité augmente significativement le risque de cancer pancréatique. Les mutations les plus fréquemment impliquées concernent les gènes *BRCA2*, *PALB2*, *CDKN2A*, *TP53* et *STK11*, souvent retrouvés dans les syndromes suivants :

- Syndrome de Lynch (HNPCC) : mutations dans les gènes *MSH2*, *MLH1*, etc.
- Polypose adénomateuse familiale (PAF) : mutation du gène *APC*.
- Syndrome de Peutz-Jeghers : mutation du gène *STK11*.
- Syndrome de cancer du sein et de l'ovaire héréditaire : mutation des gènes *BRCA1/2*.

Ces syndromes génétiques imposent une vigilance particulière et, dans certains cas, une surveillance clinique ou radiologique spécifique chez les sujets à risque élevé (*Kastrinos et al., 2009 ; Giardiello et al., 1993 ; Korsse et al., 2013 ; Ghiorzo, 2014*).

6 Diagnostic

Le diagnostic du cancer du pancréas est fréquemment posé à un stade avancé, en raison de l'évolution silencieuse de la maladie et de l'absence de symptômes spécifiques. Une combinaison d'examens cliniques, d'imagerie et de tests biologiques est nécessaire pour identifier précocement la tumeur, évaluer son extension, et orienter le choix thérapeutique.

6.1 Examens cliniques et d'imagerie

Échographie abdominale : méthode de première intention, non invasive, permettant de détecter certaines anomalies (masse hypoéchogène, dilatation des canaux biliaires ou pancréatiques). Toutefois, sa sensibilité reste limitée (50 à 70 %), influencée par l'habitus du patient et la présence de gaz intestinaux (*Tempero MA et al., 2021*).

Tomodensitométrie (scanner abdominal) : examen de référence pour évaluer la taille tumorale, la localisation, l'envahissement ganglionnaire et la présence de métastases hépatiques ou péritonéales (*Tempero MA et al., 2021*).

Partie bibliographique

Écho-endoscopie : combinant endoscopie digestive et échographie haute résolution, elle permet une exploration fine du pancréas, ainsi que la réalisation de biopsies guidées(*De Witt et al., 2014*).

Imagerie par résonance magnétique (IRM) : utile pour détecter de petites tumeurs (< 2 cm), surtout en cas de contre-indication au contraste iodé(*Manfredi R et al., 2021*).

Biopsie pancréatique : indispensable pour confirmer la nature maligne et orienter le traitement en fonction du profil histologique et moléculaire. Elle peut être évitée si la tumeur est résécable d'emblée(*Manfredi R et al., 2021*).

6.2 Marqueurs tumoraux sériques

- CA 19-9 :

Le plus utilisé, avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 82 %. Il est augmenté dans environ 70 à 80 % des cas, mais essentiellement à un stade avancé. Son taux peut aussi être élevé dans des pathologies bénignes (pancréatite, cholangite), et il est absent chez 5 à 10 % de la population qui ne possède pas l'épitope sialyl Lewis a. Néanmoins, un taux élevé préopératoire est corrélé à un mauvais pronostic, tandis qu'une baisse post-traitement indique une meilleure survie(*Locker Gy et al., 2006 ; Ballehaninna UK et Chamberlain RS, 2011*).

- ACE :

Est un marqueur tumoral dont le taux peut être élevé dans plusieurs types de cancers, notamment le cancer du pancréas, ainsi que dans certaines pathologies bénignes (comme les maladies inflammatoires ou hépatiques), ce qui limite son utilisation diagnostique. Bien que moins spécifique, il est parfois utilisé en complément du CA 19-9(*Boulakal O, 2017*).

6.3 Marqueurs inflammatoires et immunologiques

CRP, NLR, PLR, LMR : ces ratios biologiques sont des marqueurs pronostiques indirects de l'état inflammatoire et immunitaire du patient. Un $NLR \geq 1.69$ associé à un $CA\ 19-9 \geq 107.95\ U/mL$ prédit une mortalité à deux ans. À l'inverse, un rapport $CRP/lymphocytes < 1.8$ et un $LMR > 2.8$ sont corrélés à une meilleure survie, notamment après résection(*Chen X et al., 2019*).

7 Prise en charge thérapeutique

La stratégie thérapeutique du cancer du pancréas repose sur une approche multidisciplinaire, déterminée par le stade tumoral, la résécabilité, et l'état général du patient.

7.1 Chirurgie

C'est le seul traitement potentiellement curatif pour les tumeurs localisées. Elle comprend :

- Duodéno-pancréatectomie céphalique (opération de Whipple),
- Pancréatectomie distale ou totale,

Partie bibliographique

- Avec ou sans lymphadénectomie étendue(*CHUV, 2023*).

7.2 Chimiothérapie

Utilisée en :

- Adjuvant (après chirurgie) : améliore la survie globale,
- Néoadjuvant (avant chirurgie) : pour réduire la taille tumorale,
- Palliatif (formes métastatiques).

Les protocoles incluent la gemcitabine, FOLFIRINOX ou les sels de platine selon le profil moléculaire.

7.3 Radiothérapie

Elle est utilisée en complément de la chirurgie ou comme alternative palliative pour soulager les douleurs ou prévenir les complications obstructives. Le protocole est adapté au cas par cas(*CHUV, 2023*).

III. Mécanismes moléculaires du cancer du pancréas

1 Altérations génétiques

Le PDAC présente une hétérogénéité moléculaire et génétique notable, résultant d'un enchevêtrement complexe de mutations somatiques, d'altérations épigénétiques et de perturbations des voies de signalisation cellulaires. Les progrès récents du séquençage de nouvelle génération ont permis d'identifier des mutations récurrentes affectant des gènes clés de la tumorigenèse pancréatique. Dans les formes sporadiques, ces altérations touchent fréquemment des oncogènes tels que *KRAS* (activé dans plus de 90 % des cas), ainsi que des gènes suppresseurs de tumeurs comme *TP53*, *CDKN2A* et *SMAD4*, souvent inactivés. Par ailleurs, certaines formes héréditaires du cancer du pancréas sont associées à des mutations germinales dans des gènes de prédisposition au cancer, notamment *BRCA2* et *CDKN2A*, conférant un risque accru de développement tumoral. L'ensemble de ces perturbations s'inscrit dans un réseau de voies de signalisation profondément désorganisées, dont les plus impliquées dans la progression tumorale sont les voies Notch, TGF- β et Hedgehog (*Waddell et al., 2015*).

1.1 Altérations associées à des formes sporadiques du cancer du pancréas

➤ L'activation d'oncogènes

Gène *KRAS*

Le gène *KRAS* est l'un des oncogènes les plus fréquemment altérés dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC), avec des mutations identifiées dans 75 à 95 % des cas. Ces mutations, localisées principalement aux exons 1 et 2, affectent le codon 12, où la séquence normale GGT (codant la glycine) est le plus souvent remplacée par GAT (acide aspartique,

Partie bibliographique

mutation G12D) ou GTT (valine, G12V). D'autres mutations, bien que moins fréquentes, peuvent toucher les codons 13 (G13D), 19, 59 et 61.

Ces mutations entraînent une activation constitutive de la protéine KRAS, qui demeure liée au GTP au lieu d'être régulée par l'hydrolyse en GDP. Cela active de manière permanente la cascade de signalisation Raf–MEK–ERK, favorisant la prolifération cellulaire, la migration et la survie tumorale. Ce mécanisme est illustré dans la Figure 5, qui montre la substitution d'acides aminés au codon 12 et les conséquences en aval sur les voies de signalisation et la transcription des gènes impliqués dans la carcinogenèse (*Bounet et al., 2013*).

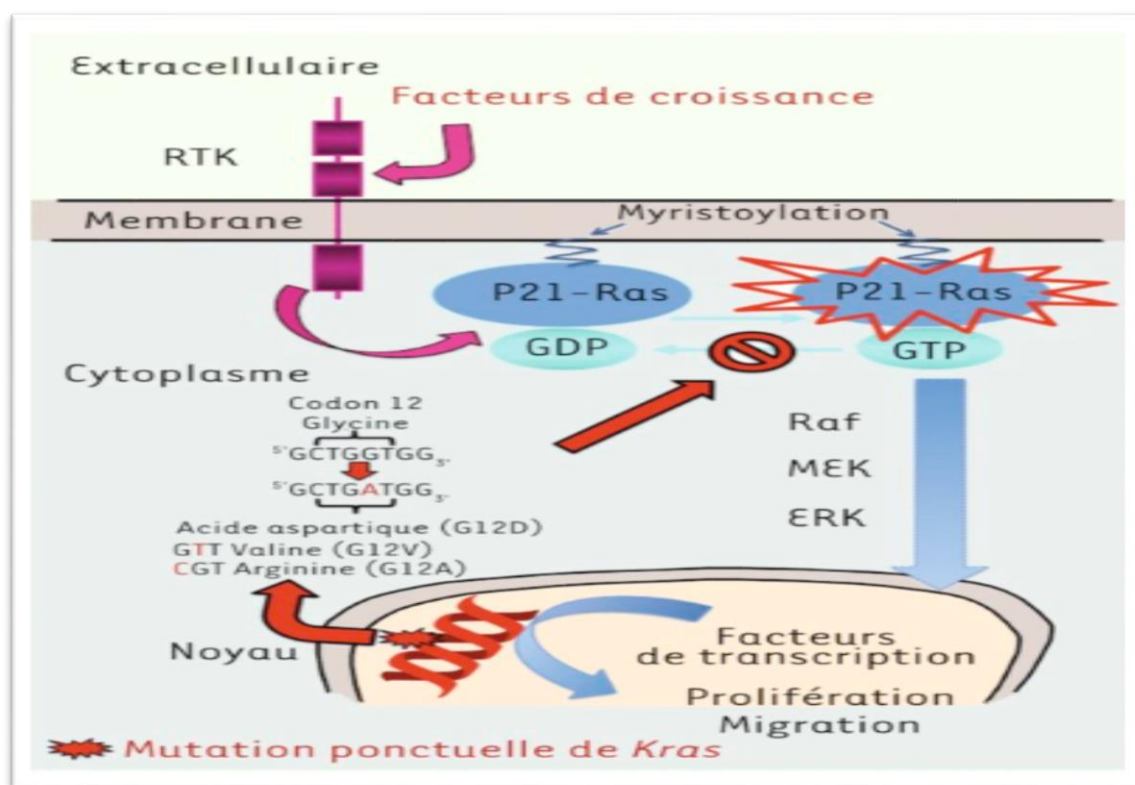


Figure 5 : Les mécanismes moléculaires activés par la mutation de l'oncogène KRAS. L'activation aberrante de Ras (forme liée au GTP) déclenche une cascade de signalisation en aval (Raf → MEK → ERK), induisant l'expression de facteurs de transcription et la progression tumorale (*Med Sci, 2013*).

➤ L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur

Gène *TP53*

Le gène *TP53* constitue l'un des gènes suppresseurs de tumeur les plus fréquemment altérés dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC). Selon les données du Cancer Genome Atlas (TCGA), les mutations de *TP53* sont présentes dans environ 60 % des cas, un chiffre qui peut atteindre jusqu'à 70 % dans certains sous-groupes, comme ceux identifiés par les

Partie bibliographique

projets MSK-IMPACT et GENIE (*Cancer Genome Atlas Research Network, 2017; Zehir et al., 2017; AACR Project GENIE Consortium, 2017*).

Le gène *TP53* code pour la protéine p53, un régulateur central de l'homéostasie cellulaire, impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire, l'induction de l'apoptose et la préservation de l'intégrité du génome. Dans le PDAC, les mutations de *TP53* sont majoritairement de type faux-sens, entraînant une altération de la conformation tridimensionnelle de la protéine, ce qui abolit sa fonction tumorosuppressive. Dans certains cas, ces mutations confèrent également un gain de fonction oncogénique, contribuant à l'augmentation de la prolifération cellulaire, à l'invasion tissulaire et à la formation de métastases (*Zhou et al., 2023*).

Gène *SMAD4*

Le gène *SMAD4*, également connu sous le nom de DPC4, est localisé sur le bras long du chromosome 18 (18q21.1). Il joue un rôle fondamental dans la voie de signalisation TGF- β , régulant des processus essentiels tels que la prolifération, la différenciation, l'apoptose et l'homéostasie tissulaire.

SMAD4 est inactivé dans environ 55 % des cas de PDAC, principalement par mutation intragénique (22 à 25 %) ou délétion homozygote (environ 30 %) (*Hahn et al., 1996*). La perte de l'expression de *SMAD4* est associée à une progression tumorale plus agressive, une résistance accrue aux traitements et un mauvais pronostic.

1.2 Altérations associées aux formes héréditaires du cancer du pancréas

Gène *CDKN2A*

Le gène *CDKN2A* est un gène suppresseur de tumeur majeur, fréquemment inactivé dans le cancer du pancréas, avec une perte de fonction observée dans environ 90 % des cas. Cette inactivation résulte de mécanismes variés : une délétion homozygote dans 40 % des cas, une mutation ponctuelle suivie d'une perte d'hétérozygotie dans 40 % des cas, et une hyperméthylation du promoteur dans 10 à 15 % des cas, conduisant à une extinction transcriptionnelle (*Iacobuzio-Donahue, 2012*).

Gène *BRCA2*

Les mutations germinales du gène *BRCA2*, bien connues pour leur rôle dans les cancers héréditaires du sein et de l'ovaire, sont également impliquées dans une proportion significative de cancers du pancréas. Une étude de 2002 a estimé qu'environ 17 % des PDAC surviennent chez des individus porteurs d'une mutation familiale de *BRCA2* (*Murphy et al., 2002*).

Partie bibliographique

Le produit de *BRCA2* participe à la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue. Sa perte de fonction entraîne une instabilité génomique accrue, favorisant la transformation maligne (*Venkitaraman, 2002*). Par ailleurs, la perte de *BRCA2* est fréquemment observée dans les lésions intraépithéliales pancréatiques (PanINs) de haut grade, au même titre que *TP53* et *SMAD4*, ce qui renforce son implication dans les stades avancés de la tumorigenèse pancréatique (*Goggins et al., 2000*).

2 Voies de signalisation

Outre les altérations génétiques somatiques et germinales, plusieurs voies de signalisation intracellulaires sont activées, contribuant à la progression tumorale, à l'échappement immunitaire et à la résistance thérapeutique. Parmi elles, les voies Notch, Hedgehog et TGF- β jouent un rôle central dans l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), processus clé dans la progression du cancer du pancréas.

2.1 Voie de signalisation Notch

La voie Notch est une cascade de signalisation cellulaire hautement conservée, essentielle à la régulation du développement, de la différenciation, de la survie et de la mort cellulaire. Elle implique quatre récepteurs (Notch1–4) et cinq ligands (Jagged1/2 et Delta-like1/3/4). L'activation de cette voie débute par l'interaction ligand–récepteur, suivie d'un double clivage protéolytique, notamment par la γ -sécrétase, libérant le domaine intracellulaire de Notch (NICD). Ce dernier migre vers le noyau, se lie au facteur CSL, et recrute des coactivateurs transcriptionnels comme p300, induisant l'expression de gènes cibles (*Cycline D1*, *COX-2*, *VEGF*, *c-Myc*, *MMP9*, *mTOR*, etc.) (*Wang et al., 2010*).

Dans le cancer du pancréas, l'activation anormale de cette voie favorise l'EMT par l'augmentation de l'expression de Slug, Snail, et d'autres répresseurs d'E-cadhérine. L'inhibition expérimentale de Notch-2 ou de sa cible midkine diminue significativement la capacité invasive des cellules tumorales pancréatiques (*Javadarashid et al., 2021*).

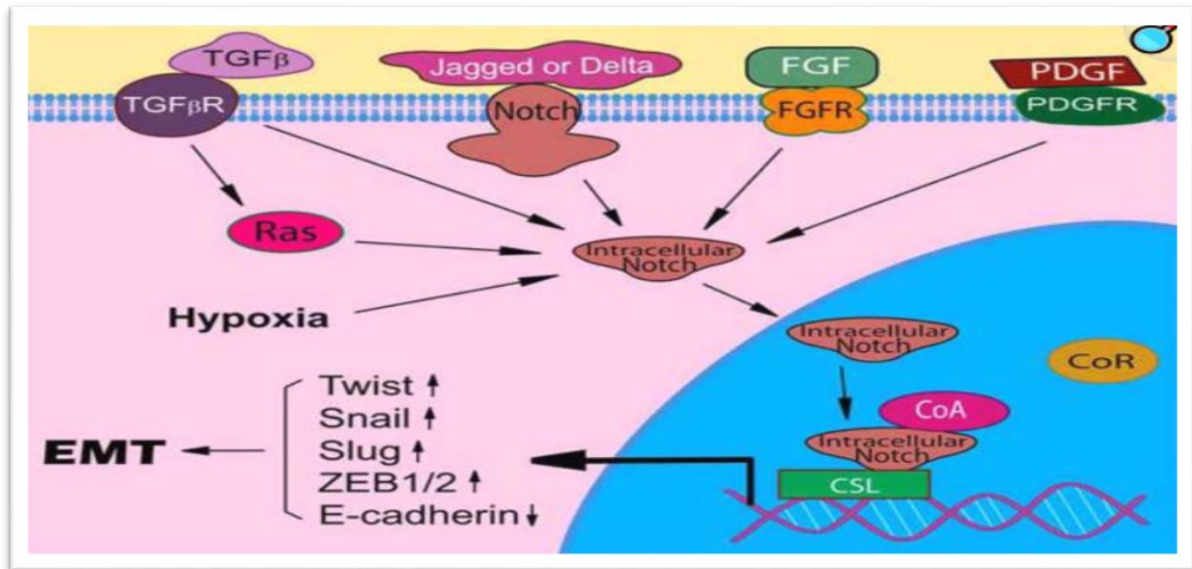


Figure 6 : Schéma de la voie de signalisation Notch montrant les interactions entre les récepteurs Notch, les voies associées (TGF-β, FGFR, PDGFR) et les facteurs de transcription responsables de l'EMT (Wang et al., 2010)

2.2 Voie de signalisation Hedgehog

La voie Hedgehog, principalement via Sonic Hedgehog (Shh), joue un rôle déterminant dans la tumorigenèse pancréatique. Dans des conditions normales, le récepteur Patched (PTCH) inhibe l'activité de Smoothened (SMO). Lorsque Shh se lie à PTCH, cette inhibition est levée, activant SMO et déclenchant une cascade de signalisation intracellulaire impliquant les facteurs de transcription GLI. Cette voie favorise la transcription de gènes contrôlant la prolifération, la formation du stroma tumoral et la progression néoplasique (El Amrani, 2019). Shh est absent dans le pancréas sain, mais fortement exprimé dans les lésions précancéreuses PanIN de haut grade et dans environ 70 % des PDAC. Sa surexpression dans des modèles murins est associée à l'apparition de lésions précancéreuses, confirmant son rôle initiateur dans la carcinogenèse.

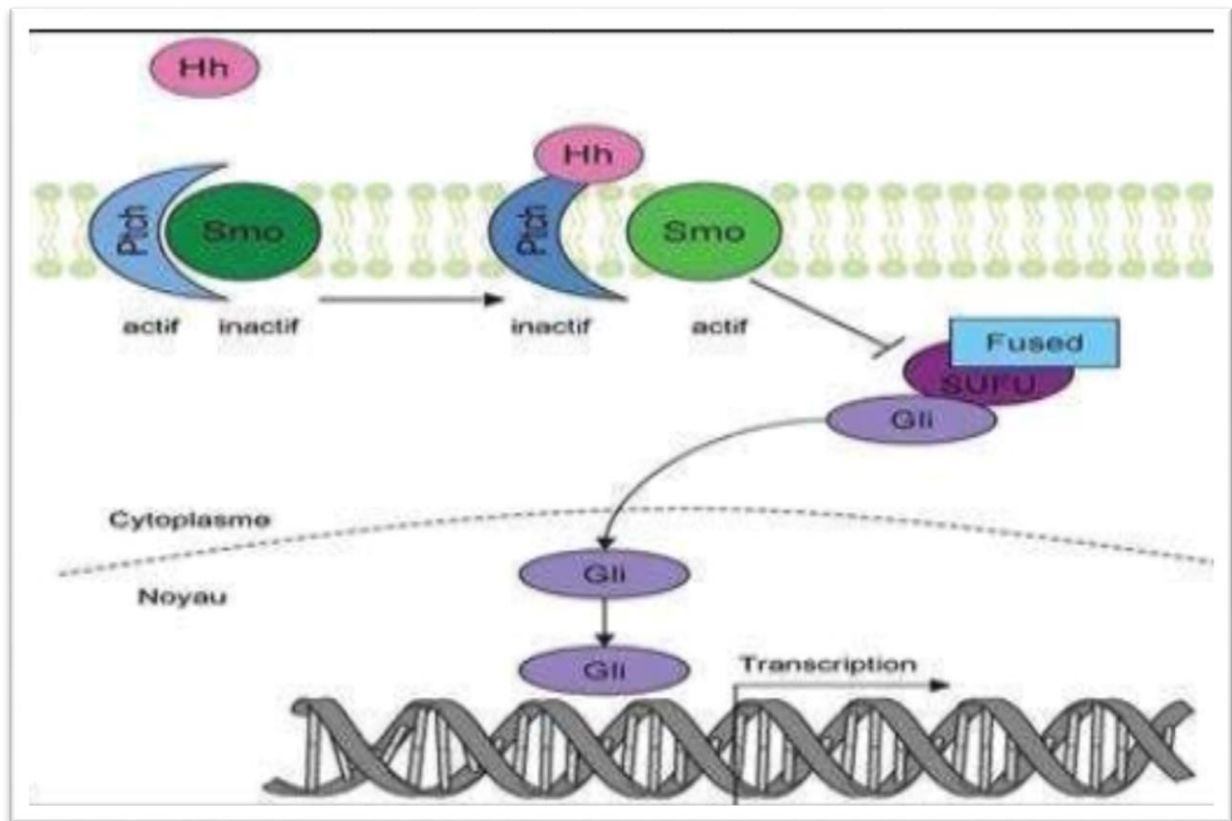


Figure 7 :Représentation schématique de la Voie de signalisation Hedgehog (Hh)(*Hruban, 2008*)

2.3 Voie de signalisation TGF- β

Le TGF- β est une cytokine multifonctionnelle jouant un rôle ambivalent dans le cancer. Dans les stades précoces, il agit comme un suppresseur tumoral, tandis que dans les stades avancés, il favorise l'EMT et la dissémination métastatique. Dans la voie canonique, TGF- β se lie au récepteur de type II (T β RII), qui phosphoryle le récepteur de type I (T β RI). Ce dernier active les protéines SMAD2/3, qui forment un complexe avec SMAD4 et migrent vers le noyau pour induire l'expression de gènes associés à l'EMT (*Snail*, *Twist*, *ZEB1*...).

En parallèle, une voie non canonique indépendante de SMAD peut être activée, impliquant PI3K, ERK/MAPK, RhoA, p38 ou JNK. Cette redondance de signalisation explique pourquoi l'inactivation expérimentale de SMAD4 (via ARN interférent) n'inhibe pas toujours l'EMT. Toutefois, cette dernière peut être contrecarrée par des inhibiteurs pharmacologiques de MEK-1, comme le PD98059 (*Javadarashid et al., 2021 ; Massagué, 2012*).

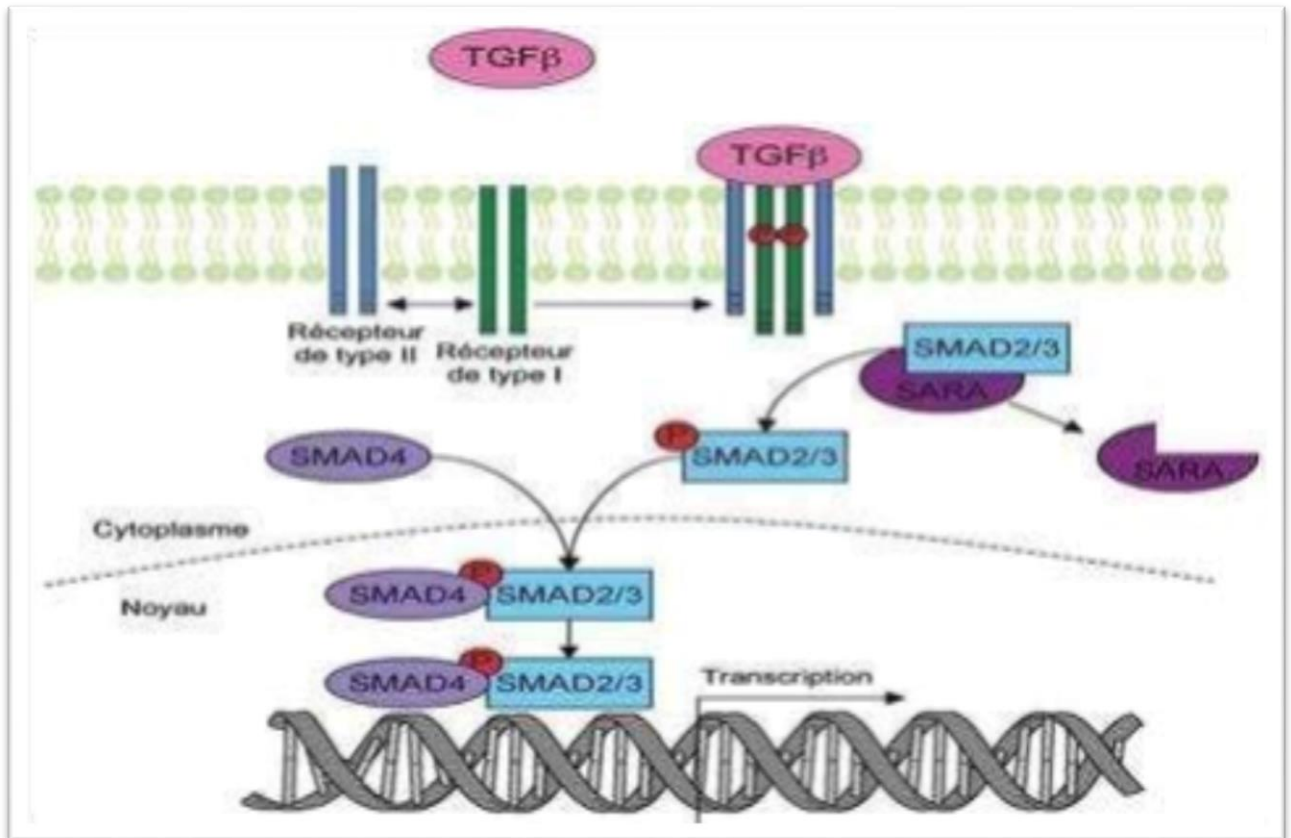


Figure 8 : Représentation schématique de la Voie de signalisation du TGF(Huguet *et al.*, 2011)

3 Autres altérations

Le développement de l'adénocarcinome pancréatique (PDAC) ne peut être attribué uniquement aux mutations ponctuelles. Des altérations non ponctuelles jouent un rôle essentiel dans la dynamique évolutive de la tumeur, la reprogrammation cellulaire, la résistance thérapeutique et l'agressivité du microenvironnement tumoral.

3.1 Altérations épigénétiques

• Méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est un mécanisme central dans la régulation de l'expression génique dans le PDAC. L'hyperméthylation de certains gènes suppresseurs de tumeurs, comme *ISL2*, conduit à leur inactivation, tandis que l'hypométhylation de promoteurs de gènes oncogéniques, tels que *PSCA*, favorise leur expression. Ces profils de méthylation permettent de distinguer des sous-types moléculaires du PDAC. Les formes les plus agressives se caractérisent par une hypométhylation globale, souvent liée à une faible expression de l'enzyme TET2 (Lu Y *et al.*, 2017). La méthylation joue également un rôle dans la modulation des cellules immunitaires (macrophages associés aux tumeurs, TAM) et des fibroblastes

Partie bibliographique

(CAF), contribuant à un environnement tumoral immunosuppresseur favorable à la progression métastatique (*Biffi G et al., 2019*).

• Modifications des histones

Les modifications post-traductionnelles des histones influencent la structure de la chromatine et l'expression génique. Dans le PDAC, la surexpression des histone désacétylases (HDAC) conduit à la répression de gènes suppresseurs de tumeurs (*Inoue T et al., 2000*). D'autres protéines comme BRD4 favorisent l'activation d'oncogènes majeurs, notamment MYC (*Zhang Q et al., 2018*). L'enzyme EZH2 participe à la méthylation de H3K27, favorisant une reprogrammation cellulaire vers des phénotypes plus invasifs (*Tanaa S et al., 2012*).

• Caractéristiques épigénétiques du PDAC métastatique

L'expression élevée d'EZH2 est associée à une réduction de l'expression d'E-cadhérine, facilitant la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) et la dissémination métastatique. Cette régulation est renforcée par des complexes répresseurs impliquant HDAC et des facteurs comme ZEB1 (*Shi Y et al., 2004*). Par ailleurs, la sous-expression de FOXA1 et FOXA2 a été corrélée à une perte d'E-cadhérine et à l'activation de voies liées à la croissance tumorale (*Wang G et al., 2013*). FOXA1 joue également un rôle dans l'activation transcriptionnelle de gènes favorisant la prolifération et les métastases, en modulant l'acétylation de H3K27 (*Song Y et al., 2010*).

3.2 Altérations structurelles du génome

• Anomalies chromosomiques

Le PDAC est marqué par une instabilité chromosomique importante. Des pertes fréquentes sont observées sur les chromosomes 18, 17 et 6, tandis que le gain du chromosome 20 est également courant. Les réarrangements structuraux (translocations, inversions, fusions géniques), bien que plus rares, participent à l'hétérogénéité génétique de la tumeur (*Iacobuzio-Donahue CA et al., 2009*).

• Variations du nombre de copies

Les variations du nombre de copies (CNV) incluent des amplifications, des délétions et des pertes d'hétérozygotie. Des études ont identifié des amplifications sur les régions 7q21.3–q22.1 et 19q13.2, et des délétions homozygotes sur 1p33–p32.3 et 17p13.2. Ces altérations concernent des gènes clés comme *KRAS*, *MET*, *CDKN2A* et *TP53*, affectant à la fois des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs (*Waddell N et al., 2015*).

3.3 Altérations dans le microenvironnement tumoral

• Stroma acellulaire

Partie bibliographique

Le stroma tumoral représente une composante majeure du microenvironnement du PDAC. Riche en fibroblastes activés (PSCs) et en matrice extracellulaire dense (collagène, hyaluronane), il favorise la croissance tumorale, les métastases et l'hypoxie. Des voies de signalisation telles que Hedgehog et Src/FAK sont activées, contribuant à l'agressivité de la tumeur (*Olive KP et al., 2009*). Des approches thérapeutiques ciblant ce stroma montrent des résultats prometteurs, notamment en combinaison avec la chimiothérapie (*Sherman MH et al., 2017*).

- **Composants cellulaires**

Les CAF jouent un rôle structurant dans la progression tumorale en produisant des composants de la matrice et en modulant la réponse immunitaire. En parallèle, les cellules tumorales exploitent les mécanismes d'échappement immunitaire, comme l'axe PD-1/PD-L1, pour éviter l'élimination par les cellules T. Si les immunothérapies seules ont montré des résultats limités dans le PDAC, des stratégies combinées avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ouvrent des perspectives encourageantes (*Balachandran VP et al., 2019*).

- **Signalisation induite par le stress**

L'environnement tumoral du PDAC est soumis à de nombreux stress : hypoxie, modifications métaboliques et altérations du microbiome. Ces conditions activent des mécanismes de survie cellulaire et de résistance thérapeutique. Par exemple, l'hypoxie induit l'activation de voies métaboliques alternatives comme la glycolyse anaérobie. Le microbiome peut également influencer la réponse aux traitements, notamment en métabolisant les agents chimiothérapeutiques (*Pushalkar et al., 2018*).

IV. Le système de réparation des mésappariement de L'ADN (MMR)

1 Le système MMR : un garant de l'intégrité génomique

Le système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) est un mécanisme clé dans le maintien de la stabilité génomique. Il intervient principalement après la réplication de l'ADN, pour corriger les erreurs telles que les substitutions de bases et les insertions/délétions (IDL) qui échappent à la relecture des ADN polymérases. En corrigeant ces erreurs, le système MMR augmente la fidélité de la réplication de l'ADN d'un facteur de 50 à 1000, contribuant ainsi à la prévention des mutations spontanées (*Hsieh et Yamane, 2008*).

1.1 Principaux gènes impliqués dans le système MMR

Le système MMR repose sur l'action coordonnée de plusieurs gènes homologues aux gènes bactériens *MutS* et *MutL*. Les hétérodimères formés par les protéines MSH (*MutS* Homologue) – notamment MSH2-MSH6 (*MutS α*) et MSH2-MSH3 (*MutS β*) – détectent

Partie bibliographique

respectivement les mésappariements simples et les boucles d'insertions ou de délétions plus longues. Une fois l'anomalie détectée, les complexes MutL, principalement MLH1-PMS2 (MutL α), interviennent pour initier l'excision du brin erroné et orchestrer la réparation. Des mutations dans ces gènes, notamment *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*, sont impliquées dans divers cancers liés à une instabilité des microsatellites (*Pećina-Šlaus et al., 2020*).

1.2 MMR et stabilité génomique

L'intégrité du génome repose en grande partie sur le bon fonctionnement du système MMR. En cas de déficience (dMMR), les erreurs de réplication s'accumulent, provoquant une instabilité des microsatellites (MSI), un phénomène caractéristique de nombreuses tumeurs. Cette instabilité, souvent associée à une instabilité chromosomique (CIN), génère des anomalies génétiques propices à la tumorigenèse. Ainsi, le système MMR joue un rôle clé dans la prévention de la transformation maligne des cellules (*Pećina-Šlaus et al., 2020*).

2 Cancers associés au déficit du système MMR (dMMR)

➤ Le cancer du pancréas : un rôle émergent du dMMR

Bien que rare, le déficit du système MMR (dMMR) commence à être reconnu dans le cancer du pancréas (CP). Des altérations des gènes *MLH1*, *MSH2* et *MSH6* sont observées dans environ 1 à 2 % des cas (*Hu ZI et al., 2018 ; Luchini C et al., 2021*). Contrairement à d'autres tumeurs comme le cancer colorectal, les tumeurs MSI-H sont très rares dans le CP (*Hu ZI et al., 2018*). Toutefois, leur identification pourrait avoir des implications thérapeutiques majeures, notamment pour l'indication d'une immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (*Le DT et al., 2017*).

Des cas de réponses spectaculaires aux inhibiteurs de PD-1, comme le pembrolizumab, ont été rapportés chez des patients atteints de CP dMMR (*Luchini C et al., 2021 ; Le DT et al., 2017*). Le rôle du dMMR dans la tumorigenèse pancréatique demeure sous-exploré, mais sa prise en compte dans les panels de dépistage moléculaire pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans la prise en charge personnalisée.

Outre le CP, d'autres cancers associés au dMMR incluent les tumeurs gastriques, des voies urinaires, cérébrales (glioblastomes) et certains cancers cutanés comme les carcinomes sébacés (*Bonneville R et al., 2017*).

➤ Cancer colorectal et syndrome de Lynch

Le dMMR est bien documenté dans le cancer colorectal (CRC), où il est à l'origine de formes sporadiques (10 à 15 % des cas), ainsi que du syndrome de Lynch, une prédisposition héréditaire au cancer (*Boland CR et al., 2010*). Le CRC lié au dMMR est souvent de type

Partie bibliographique

mucineux, de haut grade, et localisé dans le côlon proximal. Il est fréquemment associé à la mutation BRAF V600E et à une hyperméthylation du promoteur de *MLH1*. Le syndrome de Lynch découle de mutations germinales des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*, et confère un risque élevé de cancers colorectaux, endométriaux et d'autres localisations (*Boland CR et al., 2010*).

3 Le gène *MLH1* et le polymorphisme rs1800734

3.1 Structure et fonction du gène *MLH1*

Le gène *MLH1*, localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p22.2), code une protéine clé du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) appelée hMLH1 (*Li, 2008 ; Modrich, 2006*). Cette protéine, composée de 756 acides aminés pour un poids moléculaire d'environ 84 kDa, peut être divisée en deux grandes régions :

- Un domaine N-terminal (NTD), qui possède une activité ATPase essentielle à la fonction de réparation (*Modrich, 2006*).
- Un domaine C-terminal (CTD), impliqué dans la dimérisation avec les paralogues de *MLH1*, notamment *PMS2*, pour former le complexe MutLα (*Modrich, 2006 ; Edelmann W et al., 1997*).

Ce complexe intervient après la détection des erreurs d'appariement par le complexe MutS, et est mobilisé pour introduire des coupures de part et d'autre de la lésion, facilitant ainsi l'excision et la réparation de l'ADN (*Edelmann W et al., 1997 ; Hsieh P et al., 2008*). L'activité de *MLH1* dépend de sa capacité à lier et hydrolyser l'ATP, ce qui est crucial pour ses interactions fonctionnelles au sein du système MMR (*Modrich, 2006 ; Hsieh P et al., 2008*).

3.2 Localisation et caractéristiques du polymorphisme rs1800734

Le polymorphisme rs1800734 correspond à une variation mononucléotidique (SNP) localisée dans le promoteur du gène *MLH1*, exactement à 93 paires de bases en amont du site de démarrage de la transcription (mutation -93G>A), sur le chromosome 3p22.2, dans une région essentielle à l'activité transcriptionnelle optimale du gène (*Zhang Y et al., 2014 ; Kane MF et al., 1997*). Le remplacement de la guanine (G) par l'adénine (A) à cette position est susceptible de perturber la liaison des facteurs de transcription, ce qui diminue l'expression du gène *MLH1* (*Kane MF et al., 1997*).

Cette modification favorise l'hyperméthylation de l'île CpG située dans le promoteur, un mécanisme épigénétique conduisant au(silencaging)de l'expression de *MLH1*, à l'absence de production de la protéine correspondante et à une altération du système de réparation des

Partie bibliographique

mésappariements de l'ADN (MMR) (*Kane MF et al., 1997 ; Deng G et al., 1999*). Ainsi, la variante rs1800734 est considérée comme un SNP fonctionnel pouvant contribuer à la carcinogenèse via un mécanisme d'inactivation transcriptionnelle (*Kane MF et al., 1997 ; Deng G et al., 1999 ; Winen J et al., 1999*).

3.3 Association du polymorphisme rs1800734 avec certains cancers

Le polymorphisme rs1800734 du gène *MLH1* est associé à un risque accru de plusieurs types de cancers :

- **Cancer colorectal (CRC)**

Le polymorphisme rs1800734 contribue à l'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1*, entraînant une diminution de son expression et favorisant l'instabilité des microsatellites (MSI). Une méta-analyse portant sur 17 791 patients atteints de CRC et 13 782 témoins a montré que les porteurs des génotypes AG ou AA présentaient un risque légèrement accru de développer un CRC (OR = 1,06 ; IC 95 % : 1,01–1,11). Ce risque est encore plus prononcé dans les cas de cancers associés à une instabilité des microsatellites, où le génotype AA est associé à un risque significativement plus élevé comparé au génotype GG (OR = 2,52 ; IC 95 % : 1,94–3,28) (*Zhang Y et al., 2013*).

- **Cancer de l'endomètre (EC)**

Certaines études suggèrent une implication du polymorphisme rs1800734. L'une d'elles a mis en évidence une association significative entre le génotype GA et un risque accru de développer un EC (OR = 1,45 ; IC 95 % : 1,19–1,81 ; p = 0,001132) (*Yang H et al., 2014*). Toutefois, d'autres recherches n'ont pas confirmé cette corrélation, ne rapportant ni lien significatif entre rs1800734 et le risque d'EC, ni impact de ce polymorphisme sur la méthylation du promoteur de *MLH1* ou sur son expression dans les tissus endométriaux (*Levine DA et al., 2013*).

- **Carcinome hépatocellulaire (HCC)**

Une étude menée en Chine a montré une association entre le polymorphisme rs1800734 et une augmentation du risque de développer la maladie. Les individus porteurs des génotypes AG et GG présentaient un risque significativement plus élevé de HCC (AG : OR = 1,217 ; IC 95 % : 1,074–1,536 ; GG : OR = 1,745 ; IC 95 % : 1,301–2,591). De plus, ces patients avaient une survie globale plus courte, comme le montre le modèle co-dominant (HR = 1,553 ; IC 95 % : 1,257–1,920) (*Sun Y et al., 2017*).

- **Cancer de l'ovaire invasif**

Une étude a évalué l'impact du polymorphisme rs1800734 sur la survie globale des patientes. Les analyses statistiques n'ont pas mis en évidence d'association significative entre la

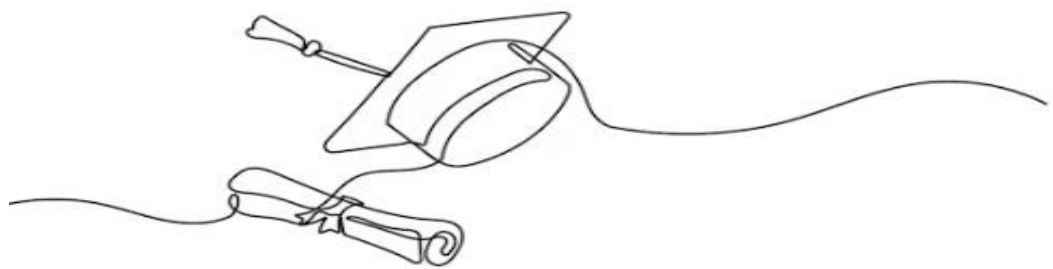
Partie bibliographique

présence de l'allèle rare et la survie, avec un hazard ratio par allèle estimé à 0,87 (IC 95 % : 0,75–1,02 ; $p = 0,07$). Ces données suggèrent une tendance non significative vers un effet protecteur, nécessitant des investigations supplémentaires pour être confirmée (*Ramus SJ et al., 2011*).

Les données actuelles indiquent que le polymorphisme rs1800734 du gène *MLH1* présente une influence variable selon les types de cancers, tant en termes de susceptibilité que de pronostic. Des associations statistiquement significatives ont été rapportées dans le cancer colorectal (CRC), le cancer de l'endomètre (EC) et le carcinome hépatocellulaire (HCC). En revanche, son impact sur le cancer de l'ovaire reste à clarifier.

3.4 Association du polymorphisme rs1800734 et le cancer du pancréas

À ce jour, les données disponibles sur l'association entre le polymorphisme rs1800734 du gène *MLH1* et le cancer du pancréas sont limitées. Bien que des mutations germinales de *MLH1* soient reconnues pour augmenter le risque de cancer pancréatique chez les patients atteints du syndrome de Lynch, aucune étude n'a spécifiquement évalué l'impact du polymorphisme rs1800734 sur le risque ou le pronostic du cancer pancréatique.



Patients et méthodes

Patients et méthodes

V. Patients et méthodes

Cette étude comporte deux volets complémentaires: une étude statistique rétrospective descriptive et une étude moléculaire prospective.

L'objectif principal de cette étude est d'analyser la répartition des cas de cancer du pancréas selon plusieurs paramètres épidémiologiques et cliniques, dans le but d'identifier les facteurs associés au développement de cette pathologie et d'explorer une piste génétique à travers le polymorphisme -93G>A du gène *MLH1*.

1 Étude rétrospective

Nous avons inclus dans l'étude rétrospective descriptive un total de 360 participants, répartis en deux groupes :

- un groupe de 132 patients ayant reçu un diagnostic confirmé de cancer du pancréas,
- un groupe témoin constitué de 226 individus ne présentant aucune pathologie cancéreuse connue.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons colligé les dossiers de tous les patients atteints de cancer du pancréas, admis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Constantine entre 2019 et 2025. Le recensement des cas a été effectué au sein du service de la chirurgie A, afin de dénombrer les patients concernés et d'estimer l'incidence de ce type de cancer dans la région de l'Est algérien.

Tous les participants (patients et témoins) étaient originaires de l'Est algérienne et âgés entre 23 et 96 ans.

Par ailleurs, les patients présentant un cancer du pancréas d'un autre type histologique, tel que l'ampullome Vaterien, n'ont pas été retenus.

Les données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire détaillé (**Annexe 3**). Ce dernier a été rempli à partir des dossiers médicaux des patients et discussions directes avec les patients ou avec leurs médecins traitants. Les sujets inclus étaient soit hospitalisés, soit suivis en consultation au service de chirurgie A, dans le cadre d'une prise en charge chirurgicale ou pour un suivi régulier.

Étude moléculaire

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons mené une étude prospective visant à explorer une éventuelle association entre le polymorphisme -93G>A du gène *MLH1* et le risque d'atteinte par le cancer du pancréas.

Patients et méthodes

Cette étude s'est déroulée sur une période de quatre mois, au sein des services de chirurgie A et de gastroentérologie du CHU de Constantine. Elle a concerné un groupe de sept patients atteints de différents types et stades du cancer pancréatiques, avec un diagnostic confirmé par analyse anatomo-pathologique.

Un consentement éclairé a été obtenu auprès de chaque participant, après explication détaillée des objectifs de l'étude, conformément aux normes éthiques en vigueur (**Annexe4**).

Sont exclus de cette étude tous les sujets ayant refusé de participer à la recherche ou de fournir un prélèvement sanguin..

1.1 Prélèvement sanguin

Dans le cadre de l'étude génétique, les échantillons sanguins destinés à l'extraction de l'ADN sont recueillis de manière stérile dans des tubes de type vacutainer contenant de l'EDTA, un anticoagulant qui agit également comme inhibiteur des nucléases. Un volume de 8 à 10 ml de sang est prélevé par ponction veineuse au niveau du pli du coude, après la mise en place d'un garrot. Les échantillons sont ensuite conservés à une température de +4 °C jusqu'à leur traitement, pour une durée maximale d'une semaine. Chaque tube est étiqueté et numéroté afin d'assurer la traçabilité des échantillons.

1.2 Extraction de l'ADN

- Principe de l'extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN a été réalisée à l'aide d'une méthode fondée sur la précipitation au chlorure de sodium (NaCl), permettant une purification efficace du matériel génétique.

L'extraction de l'ADN consiste en :

- L'isolement des leucocytes à partir du sang total, réalisé par lyse hypotonique des globules rouges afin d'éliminer ces derniers tout en conservant les cellules nucléées.
- La lyse des leucocytes à l'aide d'un détergent (SDS) et d'une protéinase K, permettant de désagréger les membranes cellulaires et de dégrader les protéines.
- La précipitation des protéines liées à l'ADN à l'aide de chlorure de sodium (NaCl), facilitant leur élimination.
- Le traitement du surnageant obtenu avec de l'éthanol pur, entraînant la précipitation de l'ADN sous forme d'un filament visible.

La solubilisation finale de l'ADN dans une solution aqueuse tamponnée Tris-EDTA (rapport 10:1) en vue de sa conservation et de son utilisation ultérieure (**Annexe 5**).

- Conservation de l'ADN

Les tubes contenant les échantillons d'ADN sont soigneusement organisés dans une boîte identifiée « ADN PDAC ». Ils sont rangés et classés chronologiquement, selon leur numéro

Patients et méthodes

d'identification et la date de prélèvement, du plus ancien au plus récent. Ils sont conservés à une température de +4 °C jusqu'à leur utilisation, pour une durée n'excédant pas six mois. Une fois les analyses achevées, les ADN purifiés sont stockés à -20 °C afin de garantir leur stabilité sur le long terme. Par ailleurs, les dilutions de travail (100 µg/ml), préparées à partir de ces ADN purifiés, sont conservées à +4 °C dans une boîte distincte, étiquetée « ADN dilués ».

1.3 Evaluation de la pureté et quantification de la concentration d'ADN

La détermination de la pureté et de la concentration de l'ADN a été réalisée par spectrophotométrie UV. La pureté de l'ADN est évaluée à partir du rapport des densités optiques mesurées à 260 nm et à 280 nm (DO260/DO280). Par ailleurs, la densité optique à 260 nm des solutions d'ADN diluées au 1/100 a été utilisée pour estimer sa concentration, en se basant sur le fait qu'une unité de densité optique à 260 nm correspond à une concentration de 50 µg/mL d'ADN.

La pureté de l'ADN constitue un critère fondamental, notamment dans le cadre d'analyses moléculaires ultérieures telles que la PCR. En effet, la présence de contaminants, notamment des protéines ou de l'ARN, peut compromettre la fiabilité des résultats obtenus. Dans de tels cas, une nouvelle extraction de l'ADN est nécessaire afin d'atteindre une qualité optimale.

1.4 Amplification de l'ADN par la PCR

- Préparation de milieu réactionnel (mix) :

Nous avons procédé à l'amplification d'un fragment de 387 pb localisé au niveau du promoteur du gène *MLH1*, et encadrant le polymorphisme mononucléotidique (SNP) -93 G>A.

La préparation du mélange réactionnel de la PCR (ou « mix PCR ») a été réalisée. Chaque réaction a été préparée dans un volume final de 20 µl. Le mélange réactionnel contenait l'ensemble des éléments nécessaires à l'amplification.

Tableau 3 : Amorces utilisées pour amplification

Sens des amorces	Séquence nucléotidique
<i>MLH1</i> -93 A>G	Sens : 5'-CCGAGCTCCTAAAAACGAAC-3
	Antisens : 5'-CTGGCCGCTGGATAACTTC-3

Patients et méthodes

Tableau 4: La quantité de chaque constituant du milieu réactionnel de la PCR

Mix de PCR	Concentration finale	Quantité en µl
dNTP (20mM)	0.375 mM	0.75
Eau distillé ultrapure	-	14.12
Tampon 10X	1x	2
Taq polymérase	0.05 unité	0.2
MgCl ₂	1.87 Mm	1.5
Amorce. R	0.4	0.4
Amorce. F	0.4	0.4
ADN	100ng/ µl	1

Après préparation du mélange réactionnel de PCR (**Tableau 4**) en fonction du nombre d'échantillons, un volume de 19 µl de ce mix a été distribué dans chaque tube de PCR, auquel a été ajouté 1 µl d'ADN extrait pour chaque sujet.

- Déroulement des cycles

Le protocole de PCR a été réalisé à l'aide d'un thermocycleur(*GeneAmp 9700*),selon un programme optimisé compatible avec une amplification efficace et spécifique (**Tableau 5**).

Tableau 5: conditions thermocycliques optimisées pour amplification du polymorphisme rs 1800743 du gène MLH1

Etapes de la PCR		Température / Temps
La dénaturation initiale		95°C pendant 10 minutes
40 fois.	La dénaturation	95°C pendant 30 secondes
	L'hybridation	56°C pendant 45 secondes
	L'élongation	72°C pendant 45 secondes
L'élongation finale		72°C pendant 10 minutes

Patients et méthodes

- Contrôle des produits de la PCR

Préparation et migration du gel d'agarose à 2 %

Le gel d'agarose à 2 % est préparé en dissolvant 2 g d'agarose dans 100 mL de tampon TBE, puis en y ajoutant 2 à 3 µL de bromure d'éthidium (BET), un agent intercalant permettant de visualiser l'ADN par fluorescence sous rayons UV.

Le mélange est ensuite coulé dans une cuve horizontale munie d'un peigne afin de former les puits. Le gel est laissé à température ambiante jusqu'à polymérisation complète.

Une fois le gel solidifié, 10 µL de produit PCR mélangé à 2 µL de tampon de charge sont déposés dans chaque puits. Un témoin négatif, constitué d'un échantillon ne contenant pas d'ADN (témoin blanc), est inclus dans la série afin de vérifier l'absence de contamination. En parallèle, un marqueur de taille (100 pb Ladder) est également chargé pour estimer la taille des fragments amplifiés.

La migration électrophorétique est réalisée en appliquant un courant de 100 volts pendant 15 à 20 minutes, les échantillons étant orientés vers l'anode (+) depuis la cathode (-). Après la migration, le gel est placé sur un transilluminateur UV. L'ADN, marqué par le bromure d'éthidium, émet une fluorescence qui permet la visualisation des fragments sous forme de bandes lumineuses. Ce procédé permet de vérifier la réussite de l'amplification ainsi que l'absence de toute contamination grâce au contrôle négatif.

1.5 Analyse du polymorphisme des fragments de restriction (RFLP)

- Principe de la digestion par l'enzyme de restriction PvuII

L'enzyme de restriction PvuII est une endonucléase de type II qui reconnaît une séquence palindromique spécifique de six paires de bases, 5'-CAGCTG-3', et clive l'ADN de manière franche entre les nucléotides G et C (CAG↓CTG). Cette coupure génère des extrémités franches, contrairement aux extrémités cohésives produites par d'autres enzymes. En présence d'un polymorphisme mononucléotidique (SNP) au sein de cette séquence, notamment une substitution de la cytosine en position centrale par une thymine, le site de reconnaissance peut être altéré et ne peut plus être reconnu par l'enzyme. Ainsi, l'absence de digestion par PvuII constitue un marqueur indirect de la présence de ce polymorphisme, permettant son identification par analyse de restriction (RFLP) (*Athanasiadis et al., 1990*). Préparation du mélange de digestion enzymatique par PvuII et analyse des profils de génotypage

Pour chaque échantillon de produit de PCR, le mélange de digestion enzymatique est préparé selon les proportions suivantes : 3 µL de produit de PCR,

Patients et méthodes

1µL de l'enzyme de restriction PvuII,
5µL de tampon de digestion approprié (Buffer).

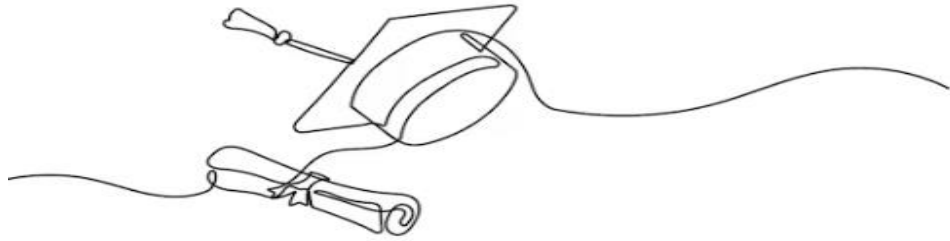
1.5.1 Analyse électrophorétique des fragments digérés

L'analyse des génotypes GG, AA et GA du gène *MLH1* a été réalisée par électrophorèse des produits d'amplification par PCR sur gel d'agarose à 3 %. La migration a été effectuée pendant 45 minutes à 100 volts, permettant ainsi la séparation des fragments d'ADN en fonction de leur taille, en vue de l'identification des différents profils génotypiques.

1.5.2 Analyses statistiques utilisées

Les données ont été saisies et organisées dans Microsoft Excel 2007, puis analysées à l'aide du logiciel SPSS version 25. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et comparées entre les groupes à l'aide du test du chi carré. Les moyennes d'âge ont été comparées par test t de Student.

Afin d'évaluer les associations potentielles entre certains facteurs (tabagisme, diabète, groupe sanguin, IMC...) et la survenue du cancer du pancréas, une régression logistique binaire a été appliquée. Les odds ratios (OR) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % ont été calculés, avec un ajustement sur l'âge. Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.



Résultats & discussion

Résultats et discussion

VI. Résultats et discussion

1 Données épidémiologie

Notre étude rétrospective comprend 132 patients et 226 témoins repartis comme suit :

1.1 Répartition des sujets selon le sexe

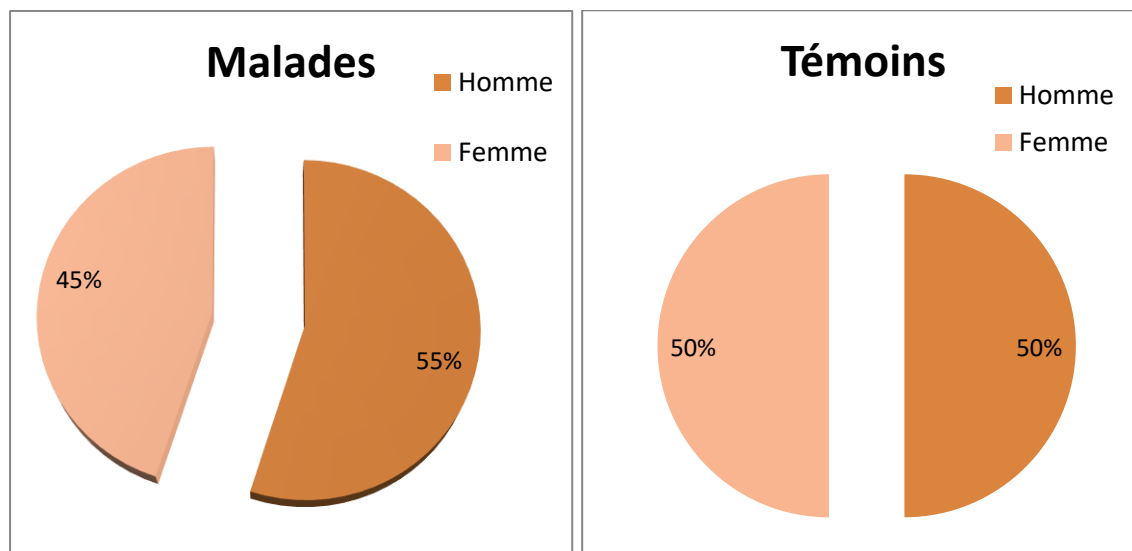


Figure 9: Répartition des sujet selon le sexe

La **figure 9** illustre la répartition des patients selon le sexe dans notre étude portant sur 132 cas de cancer pancréatique, montrant une légère prédominance masculine avec 72 hommes (55%) contre 60 femmes (45%). Cette observation rejoint les données épidémiologiques mondiales qui indiquent une incidence plus élevée chez les hommes (*Globocan, 2020; Sung et al., 2021*). Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette disparité : les comportements à risque plus fréquents chez les hommes (tabagisme, alcool, déséquilibres alimentaires), particulièrement dans les pays en développement comme l'Algérie (*Koura et al., 2020; Kpossou et al., 2021*), ainsi qu'un éventuel effet protecteur des œstrogènes chez les femmes (*Afraoui et al., 2014*).

Notre analyse comparative (**tableau7**), révèle cependant une répartition similaire entre patients (54,1% d'hommes) et témoins (54,0%), avec un odds ratio non significatif (IC 95%: 0,6-1,56; $p=0,97$), ce qui suggère l'absence de lien direct entre sexe et risque de cancer pancréatique dans notre population, conformément à d'autres travaux (*Bosetti et al., 2012*). Ces résultats soulignent la complexité des interactions entre facteurs comportementaux, biologiques et environnementaux (*Maisonneuve et Lowenfels, 2002*), mettant en évidence la nécessité d'une approche multifactorielle pour comprendre les déterminants de cette pathologie.

Résultats et discussion

1.2 Répartition des sujets selon l'âge

L'analyse de la répartition par tranches d'âge révèle une concentration notable des cas de cancer du pancréas chez les personnes âgées. En effet, les malades sont principalement regroupés dans les tranches [65–75 ans] (52%) et [55–65 ans] (32%), ce qui suggère une corrélation directe entre l'âge avancé et la survenue de la maladie. À l'opposé, les tranches jeunes (≤ 35 et] 35-45[) sont très peu représentées, ne dépassant pas 5,5 % au total chez les malades.

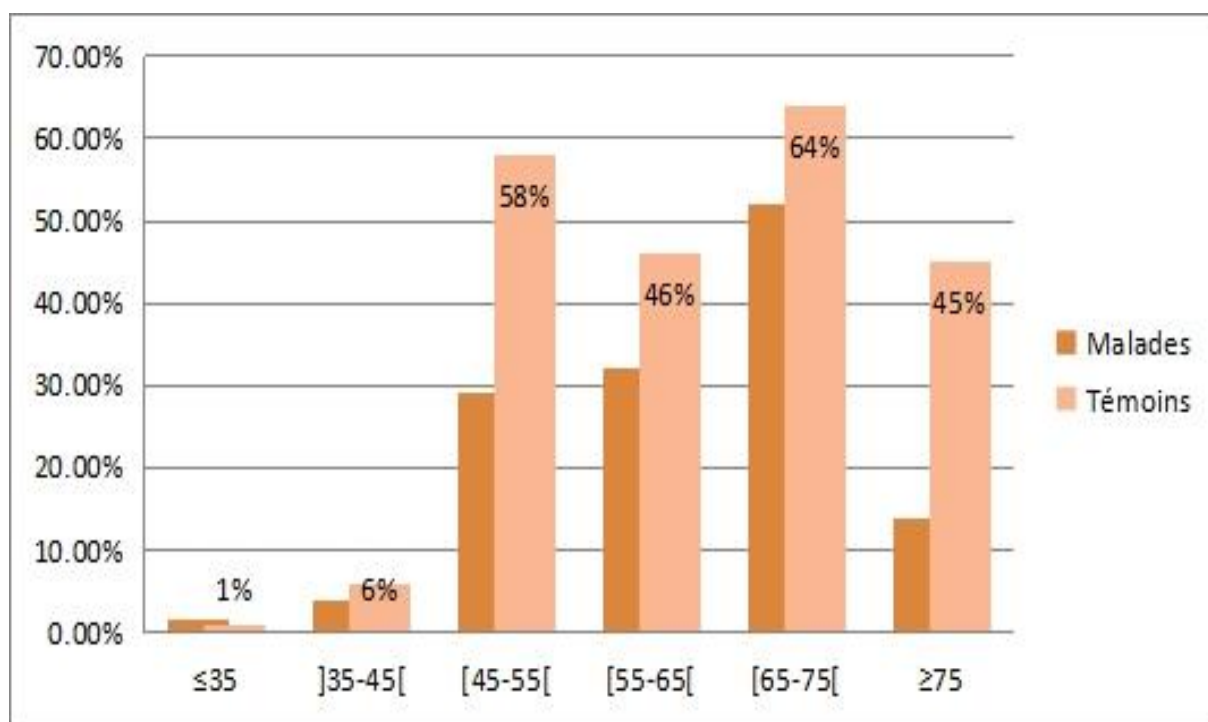


Figure 10: Répartition des sujets selon l'âge

Ces données soutiennent l'idée que le risque de développer un cancer du pancréas augmente avec l'âge, notamment après 55 ans. Ce type de cancer est rarement diagnostiqué chez les individus jeunes (*Rahib et al., 2014*). Cela pourrait s'expliquer par l'accumulation de mutations génétiques au fil du temps, l'exposition prolongée à des facteurs de risque environnementaux (tabac, alimentation, alcool), ainsi qu'un affaiblissement du système immunitaire avec l'âge, qui rend l'organisme moins capable de prévenir la formation et la propagation des cellules tumorales (*Ilic et Ilic, 2016*).

Résultats et discussion

1.3 Répartition selon le système ABO

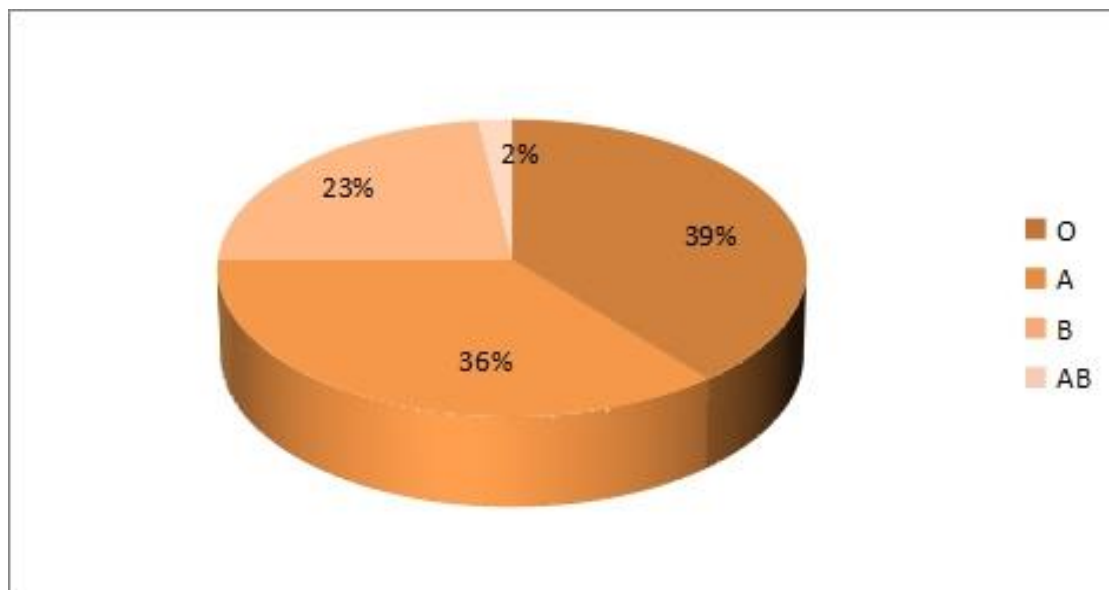


Figure 11:Répartotio des sujets selon le système ABO

Le diagramme de la **figure 11** illustre la répartition des groupes sanguins selon le système ABO dans l'échantillon étudié. Le groupe O est le plus représenté avec une fréquence de 39 %, suivi des groupes A (36 %), B (23 %) et AB (2 %). Plusieurs travaux, notamment ceux de *Wolpin et al. (2009)*, ont mis en évidence une association entre les groupes sanguins non-O (A, B, AB) et un risque accru de développer un cancer du pancréas. Les résultats de notre étude semblent aller dans le même sens, puisque 61 % des patients atteints de cancer du pancréas appartiennent à des groupes non-O.

Cette proportion est significativement plus élevée que celle observée chez les témoins. L'analyse statistique révèle un odds ratio ajusté (OR) de 1,84 (IC à 95 % : 1,10–3,08 ; $p = 0,02$) (**tableau7**), indiquant une association significative entre les groupes sanguins non-O et le risque de cancer pancréatique. Ces observations renforcent l'hypothèse selon laquelle le système ABO pourrait être impliqué dans la susceptibilité génétique au cancer du pancréas. Bien que les mécanismes biologiques sous-jacents restent encore partiellement compris, plusieurs pistes ont été avancées, notamment une implication dans la modulation de l'inflammation chronique et des altérations des processus de glycosylation des cellules tumorales, qui pourraient favoriser la carcinogenèse pancréatique(Wolpin et al., 2010).

Résultats et discussion

1.4 Répartition selon IMC

La **figure 12** montre la répartition de l'indice de masse corporelle (IMC) chez les participants à notre étude, composée de 71 patients atteints de cancer du pancréas (cas) et de 227 témoins sains appariés. Les données ont été classées selon les catégories standards : maigre ($IMC < 18,5$), corpulence normale ($18,5 \leq IMC < 25$) et surpoids/obésité ($IMC \geq 25$).

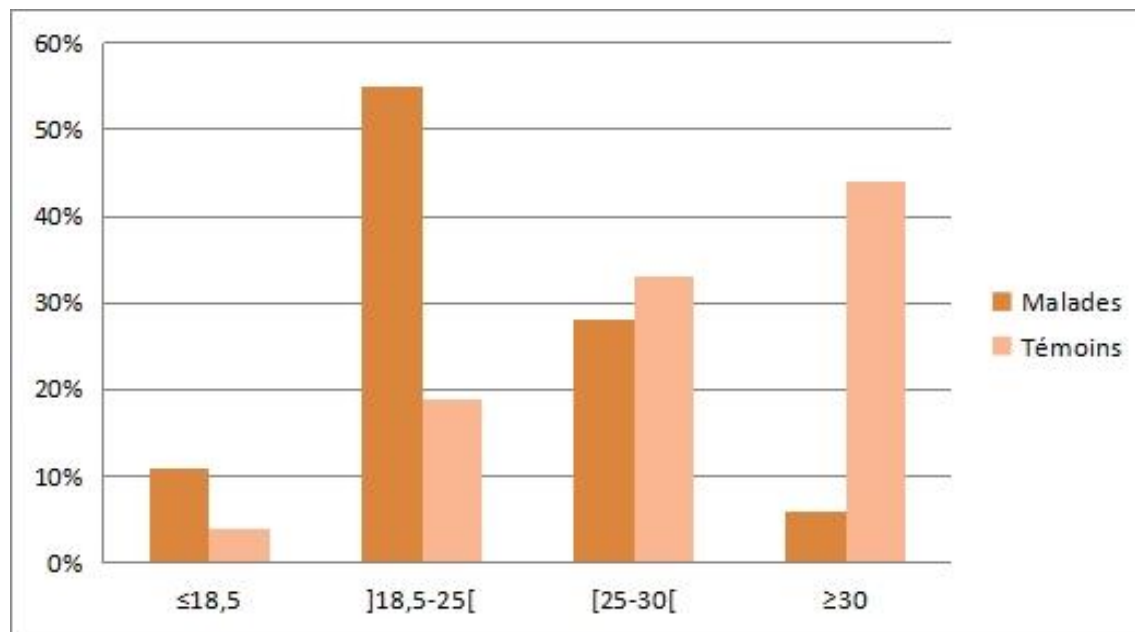


Figure 12: Répartitions des sujets selon IMC

L'analyse descriptive montre que 82,9 % des sujets présentent un IMC normal, 18,5 % une maigreur et 15,7 % un surpoids ou une obésité. Cette dernière catégorie, bien qu'identifiée comme facteur de risque du cancer pancréatique via l'insulino-résistance et l'inflammation chronique (*Genkinger et al., 2011*), reste minoritaire chez les patients. Notre analyse comparative indique en effet que seulement 15,7 % des patients avaient un $IMC \geq 25$, contre 29,2 % des témoins. L'odds ratio est de 0,58 (IC à 95 % : 0,32–1,04 ; $p = 0,07$), suggérant une association inverse mais non significative. Ce constat pourrait s'expliquer par une perte de poids secondaire à la progression de la maladie, fréquente dans les cancers pancréatiques avancés, et susceptible de masquer un éventuel surpoids antérieur. Toutefois, plusieurs études (*Calle et al., 2003 ; Larsson et al., 2007*) ont confirmé le rôle du surpoids et de l'obésité dans la carcinogenèse pancréatique, via des mécanismes métaboliques et inflammatoires. Ces éléments soulignent la complexité des interactions entre l'IMC et le risque de cancer, appelant à une interprétation prudente des données observées dans notre population.

Résultats et discussion

1.5 Répartition des sujets selon le tabagisme

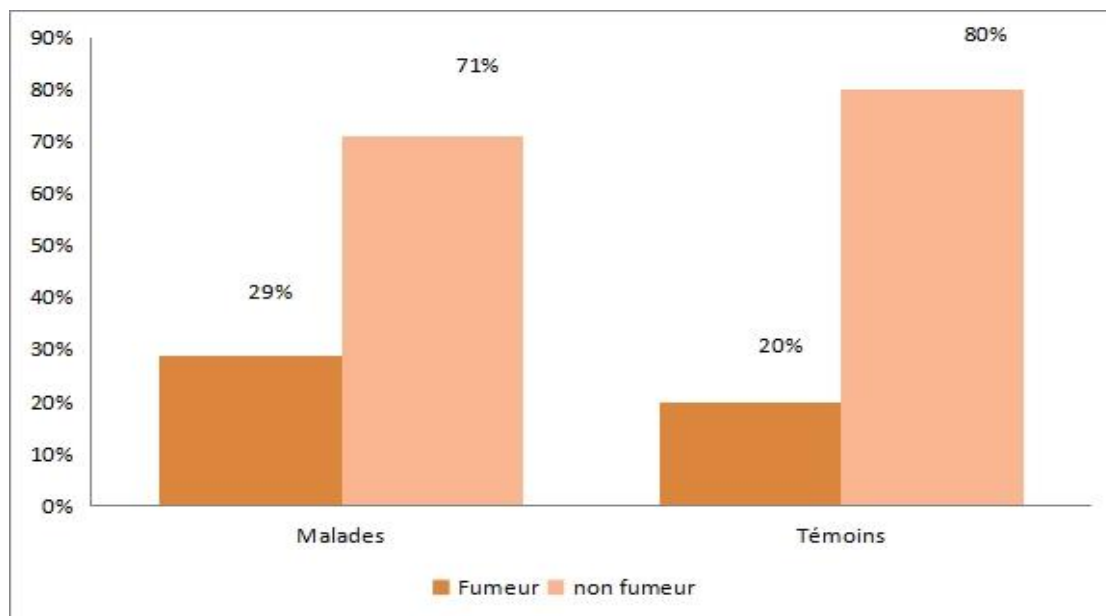


Figure 13:Répartition des sujets selon le tabagisme

L'analyse des résultats met en évidence une proportion plus élevée de fumeurs parmi les patients atteints de cancer du pancréas (29,3 %) comparativement aux témoins (19,9 %), suggérant une association entre le tabagisme et le développement de cette pathologie. Cette observation est appuyée par les données statistiques, avec un odds ratio ajusté (OR) de 1,68 (IC à 95 % : 1,02–2,77 ; $p = 0,04$) (**tableau7**), indiquant une association significative entre le statut tabagique et le risque de cancer pancréatique. Ces résultats sont en accord avec la littérature, notamment les travaux de *Iodice et al. (2008)*, qui ont montré que le tabac multiplie quasiment par deux le risque de développer un cancer du pancréas, en raison de la présence de nombreuses substances cancérigènes dans la fumée. Par ailleurs, plusieurs études, telles que celle de *Vrieling et al. (2004)*, ont mis en évidence un effet dose-dépendant, où l'intensité et la durée du tabagisme augmentent significativement ce risque.

Les mécanismes biologiques impliqués incluent la génération d'un stress oxydatif, l'induction d'une inflammation chronique et l'apparition de mutations génétiques au sein du tissu pancréatique. En tant que facteur de risque modifiable, le tabagisme constitue donc une cible prioritaire des stratégies de prévention du cancer du pancréas.

Résultats et discussion

1.6 Répartition selon le statut diabétique

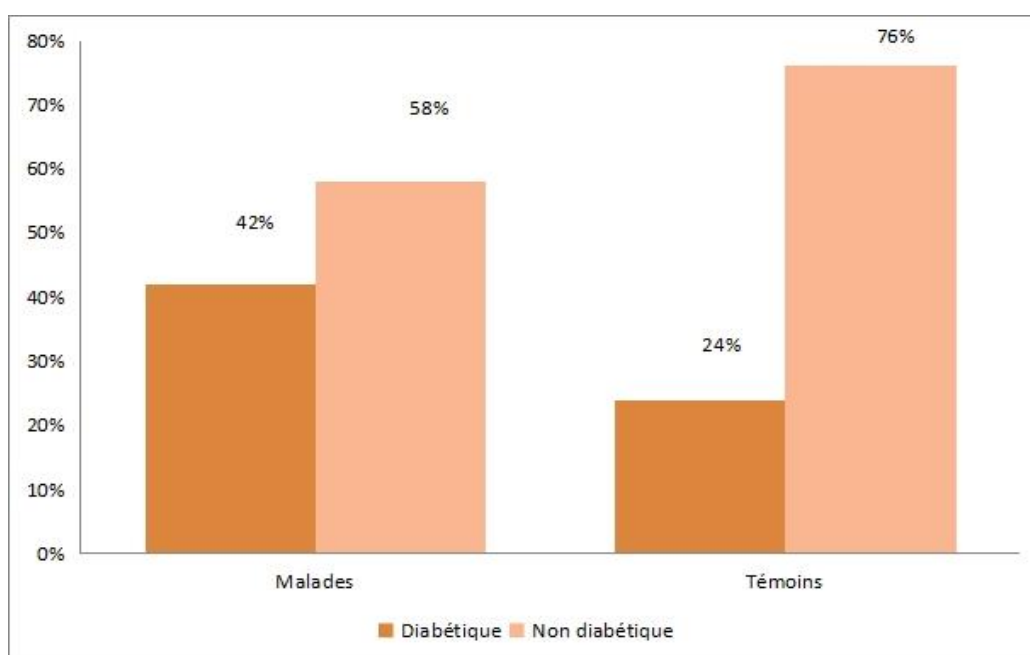


Figure 14: Répartitions des sujets selon le statu diabétiques

Dans la **figure 14** nous observons la répartition du statut diabétique chez les participants dans notre étude. Parmi les 132 cas de cancer du pancréas, 42,9 % des patients étaient diabétiques, contre 23,9 % des individus dans le groupe témoin. Inversement, 57,1 % des patients atteints de cancer ne présentaient pas de diabète, contre 76,1 % chez les témoins. Ces données révèlent une prévalence nettement plus élevée du diabète parmi les sujets atteints de cancer pancréatique.

L'analyse statistique confirme cette tendance avec un odds ratio ajusté de 2,36 (IC à 95 % : 1,44–3,86 ; $p = 0,001$) (**tableau 7**), suggérant une association hautement significative entre le diabète et le risque de développer un cancer du pancréas. Ce résultat soutient fortement l'hypothèse selon laquelle le diabète, en particulier de type 2, constitue un facteur de risque important de cette pathologie.

Ces observations sont en accord avec les données de la littérature, notamment celles de *Chari et al. (2008)* et *Hart et al. (2010)*, qui estiment que 25 à 30 % des patients atteints de cancer pancréatique présentent également un diabète. D'autres études, telles que celles de *Ben et al. (2011)* et *Huxley et al. (2005)*, ont confirmé ce lien, en particulier dans le cas du diabète de type 2.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour expliquer cette association, incluant l'hyperinsulinémie, l'insulinorésistance et un état inflammatoire chronique (*Huxley et al., 2005*), pouvant tous favoriser la carcinogenèse pancréatique. Toutefois, il est également

Résultats et discussion

possible que le diabète constitue, dans certains cas, une manifestation précoce de la tumeur (*Chari et al., 2008*), rendant ainsi l'interprétation du lien causal plus complexe.

Nos résultats soulignent l'importance de considérer le diabète comme un indicateur clinique pertinent, à la fois comme facteur de risque et comme signe potentiel de cancer du pancréas, ce qui justifie un suivi attentif chez les patients diabétiques.

1.7 Répartition selon le siège de tumeur

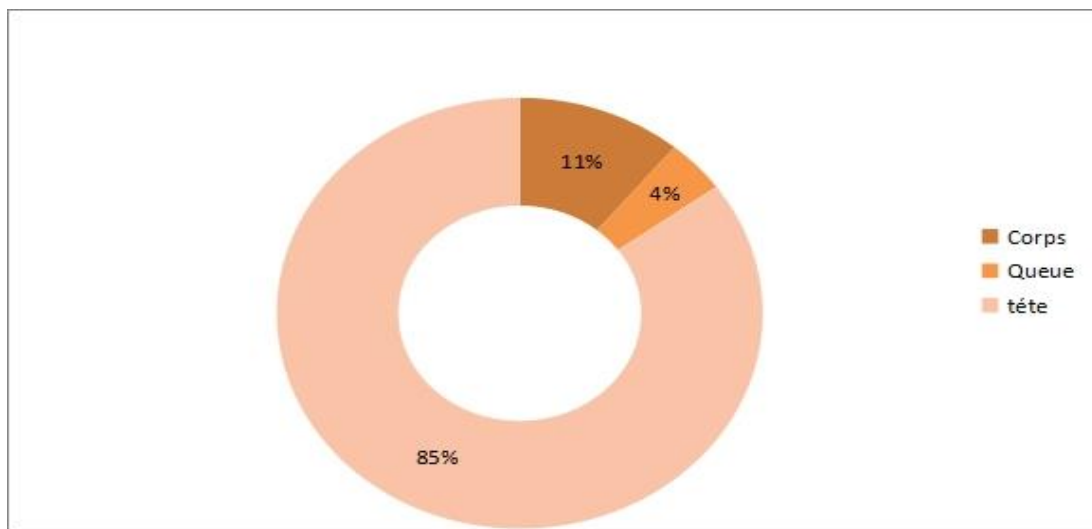


Figure 15: Répartitions des sujets selon le siège de la tumeur

La localisation anatomique des tumeurs pancréatiques a été étudiée chez 133 patients de notre série. L'analyse des résultats a permis de distinguer trois localisations principales des tumeurs, représentées de manière synthétique dans le graphique de la **figure 15**.

Nos résultats montrent ainsi des tumeurs pancréatiques sont localisées majoritairement dans la tête avec 85% des cas. En effet, Weniger et al. (*2019*), dans une méta-analyse de 93 études, ont trouvé que la tête était atteinte dans environ 70 à 80% des cas.

En ce qui concerne les tumeurs du corps (11%) et de la queue (4%), nos résultats sont également comparables à ceux retrouvés par Hsu et al. (*2022*), qui ont rapporté des fréquences respectives de 10% et 6%.

Résultats et discussion

1.8 Stadification TNM du cancer du pancréas

Tableau 6: Aalyse des stades TNM du cancer du pancréas

Stades	TNM	Patients (n=52)
Stade IA	T1 N0 M0	1 (2%)
Stade IB-IIA	T2-3 N0 M0	25 (48%)
IIB	T1-3 N1 M0	12 (23%)
III	T4 ou N2 M0	5 (10%)
IV	M1	9 (17%)

Le tableau présente l'analyse des stades TNM du cancer du pancréas chez les 52 patients inclus dans notre étude. Les résultats mettent en évidence une prédominance des stades localement avancés au moment du diagnostic, ce qui reflète la nature insidieuse et agressive de cette pathologie.

Seulement 2% des patients ont été diagnostiqués au stade IA (T1 N0 M0), correspondant à une tumeur de petite taille, sans atteinte ganglionnaire ni métastase. Ce faible pourcentage souligne les difficultés diagnostiques à un stade précoce, en raison de l'absence de symptômes spécifiques (*Kamisawa et al., 2016*).

Le stade IB-IIA (T2-3 N0 M0) représente la proportion la plus élevée avec 48 % des cas. Cela suggère que la majorité des tumeurs sont détectées lorsque leur taille est significative, bien qu'elles soient encore localisées, sans dissémination ganglionnaire. Ce constat est en accord avec les données de la littérature, selon lesquelles environ un tiers des cas sont diagnostiqués à un stade potentiellement résécable (*Tempero et al., 2021*).

Le stade IIB (T1-3 N1 M0), qui inclut une atteinte ganglionnaire régionale sans métastase à distance, concerne 23 % des patients. Cette étape marque le début de la dissémination locale de la maladie et représente une transition vers les formes localement avancées, dont le pronostic est déjà compromis (*Suker et al., 2016*).

Le stade III (T4 ou N2 M0), observé chez 10 % des cas, est défini par l'envahissement des structures vasculaires majeures ou une atteinte ganglionnaire plus étendue. Ce stade est

Résultats et discussion

souvent considéré comme localement avancé non résécable, avec une survie globale médiocre malgré les traitements (*Hidalgo et al., 2015*).

Enfin, 17 % des patients présentent des métastases à distance (stade IV, M1), ce qui reflète le diagnostic tardif fréquent dans le cancer du pancréas. Ce stade est associé à un pronostic extrêmement sombre, avec une médiane de survie souvent inférieure à un an même sous chimiothérapie (*Rahib et al., 2014*).

Ces résultats illustrent la nécessité cruciale d'améliorer les stratégies de dépistage et de diagnostic précoce du cancer du pancréas, ainsi que d'optimiser la prise en charge multidisciplinaire des patients.

2 Caractéristiques démographiques et cliniques

En effet le **tableau 7** présente une synthèse des caractéristiques démographiques et cliniques des participants, ainsi que les principaux facteurs associés au risque de cancer du pancréas. Cette analyse a été réalisée en comparant les patients atteints de cancer à un groupe témoin, avec ajustement sur l'âge.

Tableau 7: Récapulatif desCaractéristiques démohraphiques et cliniques des participants

Variable	Patients atteints de CP (n = 133)	Témoins (n = 226)	OR ajusté sur l'âge (IC à 95%)	p-value
Sexe masculin	72 (54.1%)	122 (54.0%)	1,01 (0,66–1,56)	0,97
Sexe féminin	61(45.9%)	104(46.0%)		
Âge moyen (\pm écart-type)	65,4 \pm 8,2	58,6 \pm 9,7	–	–
Tabagisme	39 (29.3%)	45 (19.9%)	1,68 (1,02–2,77)	0,04*
Diabète	57 (42.9%)	54 (23.9%)	2,36 (1,44–3,86)	0,001**
Groupe sanguin non-O	81 (60.9%)	108 (47.8%)	1,84 (1,10–3,08)	0,02*
IMC \geq 25	11 (15.7%)	66 (29.2%)	0,58 (0,32–1,04)	0,07

Résultats et discussion

2.1 Résultats de l'étude moléculaire

Pour le volet moléculaire de notre étude, nous avons réussi à mise au point une réaction de PCR ciblant le polymorphisme -93G>A situé au niveau du promoteur du gène *MLH1* sur des échantillons d'ADN des patients atteints de cancer du pancréas.

Les résultats des contrôles de PCR, présentés dans la **figure 16**, montrent une amplification satisfaisante des bandes mesurent 387pb de taille correspondant à l'ADN des patients .

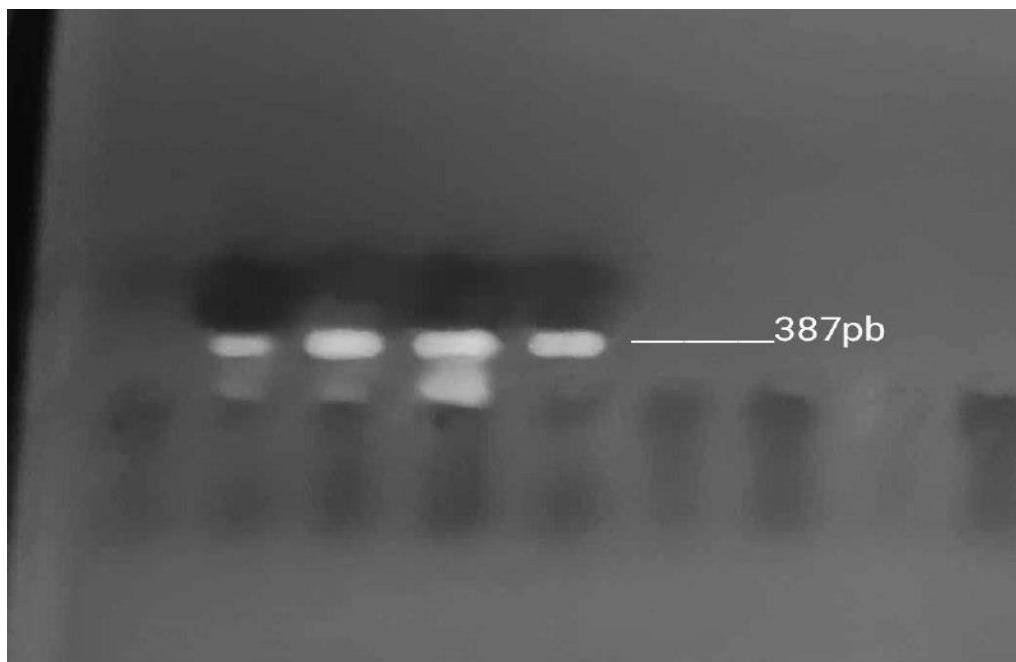


Figure 16 : Profil d'électrophorèse de la PCR de fragment de 387 pb pour les patients

Dans un second temps, les produits de PCR ont été soumis à une digestion enzymatique à l'aide de l'enzyme de restriction *PvuII*.

La digestion enzymatique du fragment amplifié permet de discriminer les allèles en fonction de la présence ou de l'absence du site de restriction : Le site de coupure est présent uniquement sur l'allèle de type sauvage G, ce qui conduit à la formation de deux fragments de 180 pb et 207 pb. En revanche, l'allèle muté A ne possède pas ce site, et le fragment reste intact à 387 pb.

Ce protocole de digestion permet donc une distinction claire des génotypes AA, AG, et GG sur la base des profils de bandes obtenus après électrophorèse.

La **figure 17** présente un modèle de séparation des fragments RFLP sur un gel d'agarose à 3%, observé sur le profil électrophorétique.

Résultats et discussion

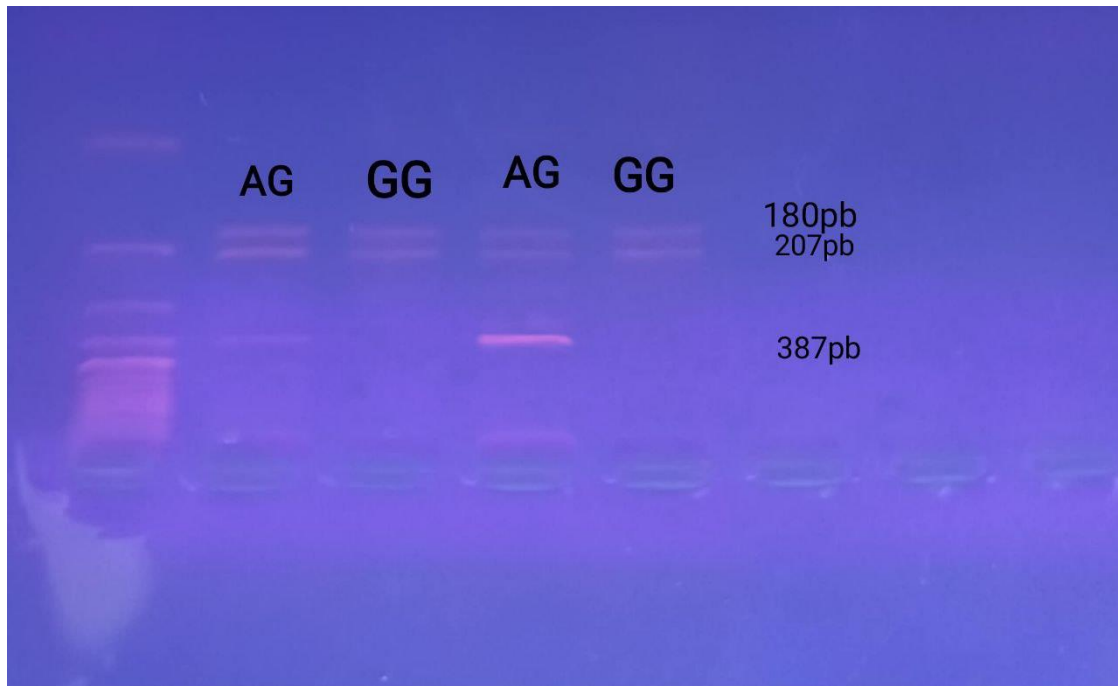


Figure 17 : exemple de profil RFLP de digestion par l'enzyme de restriction PvuII

Ainsi, les profils de migration électrophorétique obtenus permettent de déterminer le génotype de chaque échantillon :

Les hétérozygotes AG (Patients 1,3) montrent trois bandes correspondant aux fragments de 387 pb, 207 pb et 180 pb, témoignant de la présence des deux allèles.

Les homozygotes GG (patients 2 et 4) ne présentent que les deux bandes digérées de 207 pb et 180 pb, confirmant l'absence de l'allèle A.

Les individus homozygotes AA présentent une seule bande correspondant au fragment non digéré de 387 pb.

➤ Fréquence génotypique

$f(AA) = \frac{\text{nombre de AA}}{\text{nombre total}}$

$f(AA) = \frac{1}{7} = 0.14$

$f(AG) = \frac{\text{nombre de Aa}}{\text{nombre total}}$

$f(AG) = \frac{4}{7} = 0.57$

$f(GG) = \frac{\text{nombre de GG}}{\text{nombre total}}$

$f(GG) = \frac{2}{7} = 0.29$

➤ Fréquence allélique

$P = \frac{2 \times (\text{nombre de AA}) + (\text{nombre de AG})}{2 \times (\text{nombre total})}$

$P = \frac{2 \times 1 + 4}{2 \times 7}$

Résultats et discussion

$$P = 0.43$$

$$q = \frac{2 \times (\text{nombre de GG}) + (\text{nombre de AG})}{2 \times \text{nombre total}}$$

$$q = \frac{2 \times 2 + 4}{2 \times 7}$$

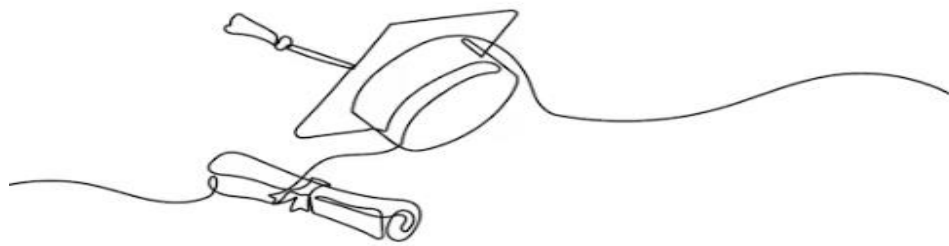
$$q = 0.57$$

Dans ce travail, nous avons étudié la répartition des génotypes du polymorphisme rs1800734 situé dans le gène *MLH1* chez des patients atteints de cancer du pancréas. Les fréquences observées étaient de 0,14 pour le génotype AA, 0,57 pour AG et 0,29 pour GG. Les fréquences alléliques calculées étaient de 0,43 pour l'allèle A et 0,57 pour l'allèle G.

Cependant, le nombre très réduit de patients (7 cas) ne permet pas de faire une comparaison fiable avec d'autres études ni de calculer un odds ratio pour évaluer le lien entre ce polymorphisme et le risque de cancer du pancréas. Cette limite est principalement due à la rareté des cas diagnostiqués pendant la période de notre étude.

Selon certaines publications, comme celles de *Friso et al. (2002)* et *Hitchins et al. (2011)*, l'allèle A du polymorphisme rs1800734 pourrait influencer l'expression du gène *MLH1*, en lien avec une augmentation de la méthylation. Ce mécanisme peut jouer un rôle dans le développement de certains cancers digestifs. Par contre, d'autres travaux comme celui de *Kambara et al. (2004)* n'ont pas trouvé d'association significative.

Dans notre échantillon, le génotype AG est le plus fréquent, mais cette observation ne peut pas être interprétée de manière concluante à cause du faible effectif. Il serait donc nécessaire de réaliser des études sur un plus grand nombre de patients pour mieux comprendre l'impact possible de ce polymorphisme dans le cancer du pancréas.



Conclusion & Perspectives

Conclusion et perspectives

Le cancer du pancréas figure parmi les cancers les plus redoutables en raison de sa gravité, de son pronostic sombre et de l'augmentation progressive de son incidence à l'échelle mondiale. En dépit des avancées thérapeutiques notables de ces dernières années et les efforts de recherche visant à élucider les mécanismes moléculaires impliqués dans sa carcinogenèse, ce cancer demeure associé à une mortalité élevée.

Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'association potentielle entre le polymorphisme rs1800734 du gène de réparation *MLH1* et le cancer du pancréas. Pour ce faire, une étude a été menée sur des cas de cancer pancréatique.

L'analyse des caractéristiques cliniques et épidémiologiques des patients atteints de cancer du pancreas a montré l'implication de plusieurs facteurs de risque potentiels. La distribution des sexes entre les patients et les témoins est demeurée globalement équilibrée, sans différence statistiquement significative, en accord avec les résultats rapportés dans plusieurs études antérieures. En revanche, le tabagisme s'est révélé significativement associé au risque de cancer pancréatique, suggérant un rôle important de l'exposition au tabac dans la carcinogenèse. De même, le diabète a montré une forte association avec le cancer du pancréas, soutenant l'hypothèse selon laquelle il constitue un facteur de risque indépendant. Enfin, une association significative a été observée entre les groupes sanguins et le risque de développer un cancer pancréatique, les groupes non-O semblant davantage concernés.

Concernant les données cliniques, l'analyse du siège de la tumeur a révélé une prédominance de localisation au niveau de la tête du pancréas, ce qui concorde avec les tendances généralement rapportées dans la littérature. Quant au stade tumoral, la majorité des patients ont été diagnostiqués à un stade avancé (stades 2 et 3), ce qui reflète la nature insidieuse de cette pathologie, souvent découverte tardivement en raison de l'absence de symptômes spécifiques au début de l'atteinte. Ces résultats soulignent l'importance de certains facteurs biologiques et comportementaux dans le développement de cette pathologie.

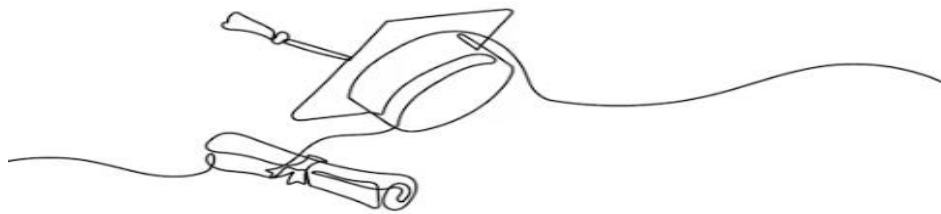
Notre étude a rencontré plusieurs limitations et contraintes techniques, notamment la rareté de cas du cancer du pancréas, ce qui explique la taille restreinte de l'échantillon (7 patients), ainsi que le manque de données épidémiologiques pour un certain nombre de sujets dans les dossiers médicaux.

Néanmoins, en dépit des difficultés techniques rencontrées lors de la mise en œuvre de la PCR, nous sommes parvenus à optimiser la technique de génotypage (PCR-RFLP) de ce polymorphisme au sein du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire. Toutefois, le

Conclusion et perspectives

temps restreint alloué à la réalisation de ce travail a constitué un obstacle supplémentaire, ne permettant pas de mener l'étude à son terme tel que prévu initialement. Ces contraintes ont ainsi limité l'atteinte de l'objectif principal, à savoir l'évaluation de l'éventuelle association entre le polymorphisme rs1800734 du gène *MLH1* et le cancer pancréatique.

Dans une perspective de poursuite de ce travail dans l'avenir, il serait souhaitable de reconduire l'étude avec un échantillon plus représentatif, dans des conditions techniques améliorées et avec un cadre temporel plus adapté. Une telle approche favoriserait l'obtention de résultats plus fiables et exploitables, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la tumorigenèse pancréatique. Elle ouvrirait également la voie à l'identification de nouveaux marqueurs génétiques, en vue de développer des stratégies de dépistage et de prévention adaptées à ce cancer particulièrement agressif.



Références bibliographiques

-A-

- AACR Project GENIE Consortium. (2017). AACR Project GENIE: Powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discovery*, 7(8), 818–831. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0151>
- Afraoui, L., et al. (2014). Effet des hormones sexuelles sur la dissémination métastatique du cancer. *Bulletin du Cancer*, 101(3), 240–245. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2013.10.003>
- Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., ... & Compton, C. C. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual* (8^e éd.). Springer.
- Amundadottir, L., Kraft, P., Stolzenberg-Solomon, R. Z., Fuchs, C. S., Petersen, G. M., Arslan, A. A., ... & Hunter, D. J. (2009). Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nature Genetics*, 41(9), 986–990. <https://doi.org/10.1038/ng.429>
- Athanasiadis, A., Gregoriou, M., Thanos, D., Kokkinidis, M., & Papamatheakis, J. (1990, November 11). Complete nucleotide sequence of the PvuII restriction enzyme gene from *Proteus vulgaris*. *Nucleic Acids Research*, 18(21), 6434. <https://doi.org/10.1093/nar/18.21.6434>

-B-

- Balachandran, V. P., Beatty, G. L., & Dougan, S. K. (2019). Broadening the impact of immunotherapy to pancreatic cancer: challenges and opportunities. *Gastroenterology*, 156(7), 2056–2072. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.030>
- Ballehaninna, U. K., & Chamberlain, R. S. (2011). Serum CA 19-9 as a biomarker for pancreatic cancer—a comprehensive review. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 2(2), 88–100. <https://doi.org/10.1007/s13193-011-0042-1>
- Ben, Q., Xu, M., Ning, X., ... & Yuan, Y. (2011). Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer*, 47(13), 1928–1937. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.003>
- Benleghib, N. (2024). Anatomie descriptive du pancréas humain. Université d'Alger, Faculté de Médecine.
- Bessaguet, C., & Desmoulière, A. (2021). *Le pancréas : anatomie, physiologie et pathologies associées*. Paris : Elsevier Masson.
- Biankin, A. V., Waddell, N., Kassahn, K. S., Gingras, M.-C., Muthuswamy, L., Johns, A. L., ... Grimmond, S. M. (2012). Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature*, 491(7424), 399–405. <https://doi.org/10.1038/nature11547>

- Biffi, G., Oni, T. E., Spielman, B., Hao, Y., Elyada, E., Park, Y., ... & Tuveson, D. A. (2019). IL1-Induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGF β to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Discovery*, 9(2), 282–301. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0710>
- Bosetti, C., Bertuccio, P., Negri, E., La Vecchia, C., Zeegers, M. P., & Boffetta, P. (2012). Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. *Molecular Carcinogenesis*, 51(1), 3–13. <https://doi.org/10.1002/mc.20785>
- Bosetti, C., Lucenteforte, E., Silverman, D. T., Petersen, G. M., Bracci, P. M., Ji, B. T., ... & La Vecchia, C. (2012). Cigarette smoking and pancreatic cancer: An analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PANC4). *Annals of Oncology*, 23(7), 1880–1888. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr541>
- Bouguenouch, L., Samir, I., Belhassan, K., Sayié, H., Abbassi, M., Bennis, S., Bouajaj, D. A., Ibrahim, A., Amarti, A., & Ouldim, K. (2016). Syndrome de Lynch: à propos d'un cas et revue de la littérature. *The Pan African Medical Journal*, 24, 140. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.140.6597>
- Boulakal, O. (2017). Les marqueurs tumoraux du cancer pancréatique. Laboratoire de Biologie Médicale – CHU de Constantine.
- Bounet, L., Dupont, C., & Martin, A. (2013). Les mécanismes moléculaires activés par la mutation de l'oncogène KRAS. *Médecine/Sciences*, 29(4), 393–398.
- Bujanda, L ; Herreros-Villanueva, M . (2017). Pancreatic Cancer in Lynch Syndrome Patients. *Journal of Cancer*, 8(18), pp3667-3674. DOI:10.7150/jca.20750

-C-

- Cancer Genome Atlas Research Network. (2017). Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*, 32(2), 185–203.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.007>
- Chari, S. T., Leibson, C. L., Rabe, K. G., Ransom, J., de Andrade, M., & Petersen, G. M. (2008). Pancreatic cancer–associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*, 134(1), 95–101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.10.040>
- Chen, X., Zhang, Y., & Wang, Z. (2019). Prognostic value of inflammation-based indexes for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Cancer Management and Research*, 11, 9103–9114. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S214897>
- CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois). (2023). Cancer du pancréas Fiche patient et recommandations cliniques. Lausanne : Département d'oncologie.

-D-

- Das,A ; Chaudhary,N ; Tyagi,Sh ; Agarwal,S.M. (2023). Meta-Analysis of 49 SNPs Covering 25,446 Cases and 41,106 Controls Identifies Polymorphisms in Hormone Regulation and DNA Repair Genes Associated with Increased Endometrial Cancer Risk. *Genes*, 14(3), pp741. DOI:10.3390/genes14030741
- DeWitt, J., LeBlanc, J., Gress, F. G., McHenry, L., Sherman, S., & McGreevy, K. (2003). Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of liver lesions. *American Journal of Gastroenterology*, 98(9), 1976–1981. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07638.x>
- Drews, U., Helbing, C., & Spiegler, J. (2007). *Color Atlas of Embryology* (6^e éd.). Stuttgart : Thieme Medical Publishers.
- Duell, E. J., Lucenteforte, E., Olson, S. H., Bracci, P. M., Li, D., Risch, H. A., ... & Silverman, D. T. (2012). Pancreatitis and pancreatic cancer risk: A pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case–Control Consortium (PanC4). *Annals of Oncology*, 23(11), 2964–2970. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds176>

-E-

- Ekblom, A., Helmick, C., Zack, M., & Adami, H. O. (1994). Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Gastroenterology*, 103(3), 676–681. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90307-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90307-1)
- El Amrani, M. (2019). La voie de signalisation Hedgehog dans l'adénocarcinome canalaire du pancréas. *Revue Française de Pathologie Digestive*, 38, 57–62.
- Emelyanova, M., Ikonnikova, A., Pushkov, A., Pudova, E., Krasnov, G., Popova, A., Zhanin, I., Khomich, D., Abramov, I., Tjulandin, S., Gryadunov, D., & Pokataev, I. (2024). Mutations in mismatch repair genes and microsatellite instability status in pancreatic cancer. *Cancers*, 16(11), 2111. <https://doi.org/10.3390/cancers16112111>
- European Society for Medical Oncology. (2013). *Pancreatic Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Retrieved from www.esmo.org

-F-

- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>
- Friso, S., et al. (2002). Friso et al. indeed studied the link between rs1800734 (also called –93G>A in the MLH1 promoter)

-G-

- Genkinger, J.M., Wang, M., Li, R., Albanes, D., Anderson, K.E., Bergkvist, L., ... & Smith-Warner, S.A. (2011). Central adiposity, obesity during early adulthood, and

pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. *Annals of Oncology*, 22(9), 2072–2081. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq731>

- Gheorghe, A., Bungau, S., Tit, D. M., Behl, T., Ilie, M., Bumbu, A. G., & Rus, M. (2022). The link between obesity and cancer: A systematic review of current literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4), 2145. <https://doi.org/10.3390/ijms23042145>
- Ghiorzo, P. (2014). Genetic predisposition to pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 20(33), 10778–10789. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.10778>
- Giardiello, F. M., Brensinger, J. D., Tersmette, A. C., Goodman, S. N., Petersen, G. M., Gittelsohn, A. M., ... & Hamilton, S. R. (1993). Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology*, 105(6), 1641–1644. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)91029-Y](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)91029-Y)
- Globocan 2020. Cancer Today: Pancreas. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>
- GLOBOCAN. (2022). Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today>
- Goggins, M., Schutte, M., Lu, J., Moskaluk, C. A., Weinstein, C. L., Petersen, G. M., ... & Hruban, R. H. (2000). Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Research*, 60(2), 344–347. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/60/2/344>
- Golan, T., Hammel, P., Reni, M., Van Cutsem, E., Macarulla, T., Hall, M. J., ... & Kindler, H. L. (2019). Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(4), 317–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
- Grigorescu, A. C., Iancu, M., & Rusu, L. (2024). Gender differences in pancreatic cancer risk: A focus on environmental exposures. *Journal of Clinical Medicine Research*, 16(1), 78–85. <https://doi.org/10.14740/jocmr5631>

-H-

- Hahn, S. A., Schutte, M., Shamsul Hoque, A. T. M., Moskaluk, C. A., da Costa, L. T., Rozenblum, E., ... & Kern, S. E. (1996). DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science*, 271(5247), 350–353. <https://doi.org/10.1126/science.271.5247.350>
- Halban, P. A., Renström, E., Meda, P., Spinas, G. A., & Ashcroft, F. M. (2014). Regulation of pancreatic functions: Interplay of hormones and innervation. *Journal of Physiology*, 592(20), 4527–4535. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.274472>

- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hart, P. A., Bellin, M. D., Andersen, D. K., Bradley, D., Cruz-Monserrate, Z., Forsmark, C. E., ... & Chari, S. T. (2010). Diabetes and pancreatic cancer: a unique relationship. *Pancreas*, 39(3), 311–316. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181c4e6e5>
- Hidalgo, M., Cascinu, S., Kleeff, J., et al. (2015). Addressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes. *Pancreatology*, 15(1), 8–18.
- Hitchins, M. P., Rapkins, R. W., Kwok, C.-T., Srivastava, S., Wong, J. J. L., Khachigian, L. M., Polly, P., Goldblatt, J., & Ward, R. L. (2011). Dominantly inherited constitutional epigenetic silencing of MLH1 in a cancer-affected family is linked to a single nucleotide variant within the 5' UTR. *Cancer Cell*, 20(2), 200–213. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.07.003>
- Hitchins, M. P., Wong, J. J. L., Suthers, G., et al. (2007). Inheritance of a cancer-associated MLH1 germ-line epimutation. *New England Journal of Medicine*, 356(7), 697–705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064522>
- Hruban, R. H. (2008). Pathology of pancreatic cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 17(2), 277–294. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2007.12.002>
- Hsieh, P., & Yamane, K. (2008). DNA mismatch repair: Molecular mechanism, cancer, and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129(7–8), 391–407. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.02.012>
- Hsu, C. C., Hsu, C. H., Lin, C. C., & Cheng, C. T. (2022). Pancreatic head vs pancreatic body/tail cancer: Are they different? *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 14(3), 545–556. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i3.545>
- Larsson, S. C., Orsini, N., & Wolk, A. (2007). Body mass index and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cancer*, 120(9), 1993–1998. <https://doi.org/10.1002/ijc.22556>
- Huguet, F., Turrini, O., & Oziel-Taieb, S. (2011). Le TGF- β dans le cancer du pancréas : rôle et implications thérapeutiques. *Bulletin du Cancer*, 98(10), 1205–1212. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1406>
- Huxley, R., Ansary-Moghaddam, A., Berrington de Gonzalez, A., Barzi, F., & Woodward, M. (2005). Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British Journal of Cancer*, 92(11), 2076–2083. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602619>

-I-

- Iacobuzio-Donahue, C. A. (2012). Genetic evolution of pancreatic cancer: Lessons learnt from the pancreatic cancer genome sequencing project. *Gut*, 61(7), 1085–1094. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301220>
- Iacobuzio-Donahue, C. A., Fu, B., Yachida, S., Luo, M., Abe, H., Henderson, C. M., ... & Hruban, R. H. (2009). DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(11), 1806–1813. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7188>
- Ilic M., & Ilic I. (2016). Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 22(44), 9694–9705. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9694>
- Inoue, T., Hiratsuka, M., Osaki, M., Yamada, H., & Oshimura, M. (2000). The molecular biology of human pancreatic cancer. *Pathology International*, 50(8), 549–556. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1827.2000.01176.x>
- Iodice, S., Gandini, S., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2008). Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 393(4), 535–545.

-J-

- Javadarashid, S., Moghaddam, M. M., & Rahmani, F. (2021). Targeting Notch and TGF- β signaling pathways to overcome epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Molecular Biology Reports*, 48, 3313–3325. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06372-0>

-K-

- Kamisawa, T., Wood, L. D., Itoi, T., & Takaori, K. (2016). Pancreatic cancer. *The Lancet*, 388(10039), 73–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00141-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00141-0)
- Kastrinos, F., Mukherjee, B., Tayob, N., Wang, F., Sparr, J., Raymond, V. M., ... & Syngal, S. (2009). The risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*, 302(16), 1790–1795. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1529>
- Korsse, S. E., Harinck, F., van Lier, M. G. F., Wasser, M., van Eeden, S., Kuipers, E. J., ... & Wagner, A. (2013). Pancreatic cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome patients: A large cohort study and implications for surveillance. *Journal of Medical Genetics*, 50(1), 59–64. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101251>
- Koura, B., et al. (2020). Facteurs de risque du cancer du pancréas en Afrique de l'Ouest. *Global Oncology Journal*. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00365>
- Kpossou, A. R., et al. (2021). Cancer du pancréas et profil des patients dans un centre de référence au Bénin. *Pan African Medical Journal*, 38:99. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.99.27048>

-L-

- Lafitte, J. J. (2012). Les cancers rares du pancréas : aspects cliniques et histopathologiques. Faculté de Médecine de Toulouse.
- Lightsey, A. (2012). Obesity and pancreatic cancer: A growing concern. *Journal of Obesity & Weight Loss Therapy*, 2(1), 1000104. <https://doi.org/10.4172/2165-7904.1000104>
- Lipkin, S., Rozek, L., Rennert, G., et al. (2004). The MLH1 D132H variant is associated with susceptibility to sporadic colorectal cancer. *Nature Genetics*, 36(7), 694–699. <https://doi.org/10.1038/ng1374>
- Locker, G. Y., Hamilton, S., Harris, J., Jessup, J. M., Kemeny, N., Macdonald, J. S., ... & Schilsky, R. L. (2006). ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(33), 5313–5327. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2644>
- Iodice, S., Gandini, S., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2008). Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 393(4), 535–545. <https://doi.org/10.1007/s00423-008-0363-7>
- Lu, Y., Li, C., & Wang, H. (2017). TET2 promotes DNA demethylation and inhibits tumorigenesis in pancreatic cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 36, Article 161. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0640-8>

-M-

- Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2002). Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *International Journal of Epidemiology*, 31(1), 186–186. <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.186>
- Manfredi, R., Maresca, G., Masselli, G., Vecchioli, A., & Marano, P. (2021). Magnetic resonance imaging of pancreatic cancer: Current status and future perspectives. *World Journal of Radiology*, 13(2), 25–42. <https://doi.org/10.4329/wjr.v13.i2.25>
- Mann, A ; Hogdall, E ; Ramus, S. J ; DiCioccio, R. A ; Hogdall, C ; Quaye, L ; McGuire, V ; Whittemore, A. S ; Shah, M ; Greenberg, D ; Easton, D. F ; Ponder, B. A. J ; Kjaer, S. K ; Gayther, S. A ; Thompson, D. J ; Pharoah, P. D. P ; Song, H. (2008). Mismatch repair gene polymorphisms and survival in invasive ovarian cancer patients. *European Journal of Cancer*, 44(15), pp2259-2265. DOI:10.1016/j.ejca.2008.07.010
- Massagué, J. (2012). TGFβ signalling in context. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(10), 616–630. <https://doi.org/10.1038/nrm3434>
- Mathilde, W. (2017). Anatomie clinique du pancréas : revue descriptive. Université de Strasbourg, Faculté de Médecine.
- Ministère de la Santé. (2021). Rapport annuel sur le cancer en Algérie. Alger : Direction générale de la prévention et de la promotion de la santé.

- Murphy, K. M., Brune, K. A., Griffin, C., Sollenberger, J. E., Petersen, G. M., Bansal, R., ... & Hruban, R. H. (2002). Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population of pancreatic cancer patients. *Cancer Research*, 62(13), 3789–3793

-N-

- Neoptolemos, J. P., Palmer, D. H., Ghaneh, P., Psarelli, E. E., Valle, J. W., Halloran, C. M., ... & Cunningham, D. (2017). Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 389(10073), 1011–1024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6)
- Netter, F. H. (2011). *Atlas d'anatomie humaine* (5^e éd.). Paris : Elsevier Masson.

-O-

- Olive, K. P., Jacobetz, M. A., Davidson, C. J., Gopinathan, A., McIntyre, D., Honess, D., ... & Tuveson, D. A. (2009). Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science*, 324(5933), 1457–1461. <https://doi.org/10.1126/science.1171362>

-P-

- Pandiri, A. R. (2014). Overview of exocrine pancreatic pathobiology. *Toxicologic Pathology*, 42(1), 207–216. <https://doi.org/10.1177/0192623313512844>
- Pannala, R., Leirness, J. B., Bamlet, W. R., Basu, A., Petersen, G. M., & Chari, S. T. (2008). Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer–associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 134(4), 981–987. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.021>
- Park, W., Chawla, A., & O'Reilly, E. M. (2021). Pancreatic cancer: A review. *JAMA*, 326(9), 851–862. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13027>
- Pećina-Šlaus, N., Kafka, A., Salamon, I., & Bukovac, A. (2020). Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7, 122. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00122>
- Piciocchi, M., Capurso, G., Archibugi, L., Stigliano, S., & Delle Fave, G. (2015). Risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(28), 9353–9360. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9353>
- Pongsavee, M ; Wisuwan, K ; Pongsavee, K. (2023). MLH1 rs1800734 Pathogenic Variant among Patients with Colorectal Cancer in the Lower Northeastern Region of Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 24(8), pp2911-2916. DOI:10.31557/APJCP.2023.24.8.2911
- Pushalkar, S., Hundeyin, M., Daley, D., Zambirinis, C. P., Kurz, E., Mishra, A., ... & Miller, G. (2018). The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by

induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discovery*, 8(4), 403–416. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1134>

-R-

- Rahib L., et al. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers. *Cancer Research*, 74(11), 2913–2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- Rahib, L., Wehner, M. R., Matrisian, L. M., & Nead, K. T. (2021). Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Network Open*, 4(4), e214708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4708>
- Rawla, P., Sunkara, T., & Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of pancreatic cancer: Global trends, etiology and risk factors. *World Journal of Oncology*, 10(1), 10–27. <https://doi.org/10.14740/wjon1166>
- Richman, S. (2015). Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *International Journal of Oncology*, 47(4), 1189–1202. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3119>
- Rorsman, P., & Ashcroft, F. M. (2018). Pancreatic β -cell electrical activity and insulin secretion: Of mice and men. *Physiological Reviews*, 98(1), 117–214. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2017>
- Russell,H ; Kedzierska,K ; Buchan,D.D ; Thomas,R ; Tham,E ; Mints,M ; Keränen,A ; Giles,G ; Southey,M.C ; Milne,R ; Tomlinson,I ; Church,D ; Spurdle,D.B ; O’Mara,T.A ; Lewis,A. (2020). The MLH1 polymorphism rs1800734 and risk of endometrial cancer with microsatellite instability. *Clinical Epigenetics*, 12(1), pp102. DOI: 10.1186/s13148-020-00889-3

-S-

- Sherman, M. H., Yu, R. T., Engle, D. D., Ding, N., Atkins, A. R., Tiriach, H., ... & Downes, M. (2017). Vitamin D receptor–mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell*, 159(1), 80–93. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.007>
- Shi, Y., Lan, F., Matson, C., Mulligan, P., Whetstone, J. R., Cole, P. A., & Casero, R. A. (2004). Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 119(7), 941–953. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.012>
- Song, Y., Washington, M. K., & Crawford, H. C. (2010). Loss of FOXA1/2 is essential for the epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Cancer Research*, 70(5), 2115–2125. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2979>

- Sreedhar, R., Suresh, A., & Kumar, R. (2020). Impact of sedentary lifestyle on pancreatic diseases. *Pancreas*, 49(3), e15–e20. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001536>
- Sung, H., et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sung H, Ferlay J, Laversanne M, et al. *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):207–239.
DOI : 10.3322/caac.21820

-T-

- Tanaa, S., Thibault, B., & Delord, J. P. (2012). EZH2 : une cible thérapeutique émergente dans les cancers solides. *Bulletin du Cancer*, 99(10), 947–957. <https://doi.org/10.1684/bdc.2012.1627>
- Tempero, M. A., Malafa, M. P., Chiorean, E. G., et al. (2019). Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(3), 202–210. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0011>
- Tempero, M. A., Malafa, M. P., Al-Hawary, M., et al. (2021). NCCN Guidelines Insights: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(4), 439–447. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>

-V-

- Venkitaraman, A. R. (2002). Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*, 108(2), 171–182. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00615-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00615-3)
- Vrieling, A., Bueno-de-Mesquita, H. B., Boshuizen, H. C., et al. (2004). Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 109(4), 792–800. <https://doi.org/10.1002/ijc.20044>
- Vrieling, A., Lambert, R., Vermeulen, R., ... & Everhart, J. (2004). Tobacco smoking and the risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the PanC4 consortium. *British Journal of Cancer*, 91(9), 1787–1792. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602221>

-W-

- Waddell, N., Pajic, M., Patch, A.-M., Chang, D. K., Kassahn, K. S., Bailey, P., ... & Grimmond, S. M. (2015). Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*, 518(7540), 495–501. <https://doi.org/10.1038/nature14169>

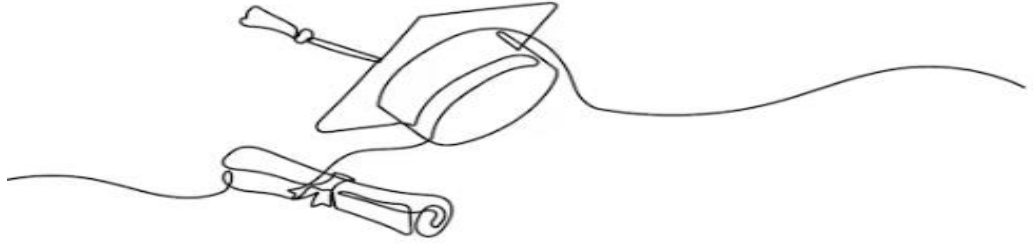
- Waddell, N., Pajic, M., Patch, A.-M., Chang, D. K., Kassahn, K. S., Bailey, P., ... & Grimmond, S. M. (2015). Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*, 518(7540), 495–501. <https://doi.org/10.1038/nature14169>
- Wang, G., Yang, X., Sun, Y., Wang, Y., Tang, J., & Zhang, Y. (2013). Loss of FOXA1/2 is associated with epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *International Journal of Oncology*, 42(6), 1881–1888. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.1893>
- Wang, Z., Li, Y., Banerjee, S., & Sarkar, F. H. (2010). Emerging role of Notch in stem cells and cancer. *Cancer Letters*, 279(1), 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.03.018>
- Wang,T ; Liu,Y ; Sima,L ; Shi,L ; Wang,Z ; Ni,Ch ; Zhang,Z ; Wang,L. (2012). Association between MLH1 -93G>A Polymorphism and Risk of Colorectal Cancer. *PLoS ONE*, 7(11), e50449. DOI:10.1371/journal.pone.0050449
- Weniger, M., Kuenkler, T., Haber, P., & Schneider, L. (2019). Outcome of head compared to body and tail pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of 93 studies. *Annals of Surgery Open*, 3(1), e006. <https://doi.org/10.1097/SLA.000000000000006>
- Wolpin, B. M., Chan, A. T., Hartge, P., ... & Chanock, S. J. (2009). ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*, 302(20), 2193–2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1838>
- Wolpin, B. M., Chan, A. T., Hartge, P., Chanock, S. J., Kraft, P., Hunter, D. J., & Giovannucci, E. L. (2009). ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(6), 424–431. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp020>
- Wolpin, B. M., Chan, A. T., Hartge, P., Chanock, S. J., Kraft, P., Hunter, D. J., & Giovannucci, E. L. (2009). ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(6), 424–431. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp020>
- Wolpin, B. M., Kraft, P., Gross, M., Helzlsouer, K., Bueno-de-Mesquita, H. B., Steplowski, E., ... & Chanock, S. J. (2010). Variant ABO blood group alleles, secretor status, and risk of pancreatic cancer: Results from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 19(12), 3140–3149. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0698>
- Wu,H ; Zeng,H ; Lam,R ; Tempel,W ; Kerr,L.D ; Min, J. (2015). Structure of the human MLH1 N-terminus: implications for predisposition to Lynch syndrome. *Acta Crystallographica Section F Structural Biology Communications*, 71(8), pp981-985. DOI:10.1107/S2053230X15010183

-X-

- Xiao, X., Melton, D. W., & Gourley, C. (2014). Mismatch repair deficiency in ovarian cancer – molecular characteristics and clinical implications. *Gynecologic Oncology*, 132(2), 506–512. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.003>

-Z-

- Zehir, A., Benayed, R., Shah, R. H., Syed, A., Middha, S., Kim, H. R., ... & Berger, M. F. (2017). Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nature Medicine*, 23(6), 703–713. <https://doi.org/10.1038/nm.4333>
- Zhang, J., Liang, Y., Wang, Q., Ma, Y., & Shen, Q. (2020). MLH1 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146(2), 471–485. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03099-w>
- Zhang, Q., Zeng, L., Chen, Y., Lian, G., Qian, C., Chen, S., ...& Huang, K. (2018). Targeting BRD4 suppresses tumor progression by downregulating MYC and enhancing antitumor immune response in pancreatic cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 17(8), 1504–1514. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-1305>
- Zhou, Y., Wang, X., Liu, X., Zhang, H., & Liu, H. (2023). TP53 mutations in pancreatic cancer: Biological function and therapeutic implications. *Frontiers in Oncology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1133451>
- Zhu, X ; Liu, W ; Qiu, X ; Wang, Z ; Tan, Ch ; Bei, CH ; Qin, L ; Ren, Y ; Tan, Sh. (2017). Single nucleotide polymorphisms in *MLH1* predict poor prognosis of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Oncotarget*, 8(45), pp80039-80049. DOI:10.18632/oncotarget.16899



Annexes

Annexe 1

Classification TNM selon la 8ème édition de l'AJCC (El Amrani, 2019)

Tumeur (t)		Ganglions (N)		Métastases viscérales (M)	
Tx	Tumeur primitive ne peut pas être établie	Nx	La présence de ganglions ne peut être évaluée	M0	Pas de métastases à distance
TIS	Carcinome in situ	N0	pas de métastases Ganglionnaires	M1	Métastases à distance présentes
T1	Tumeur ≤ 2 cm	N1	1 à 3 ganglions régionaux Métastatiques		
T1a	tumeur <0,5 cm	N2	≥ 4 ganglions régionaux Métastatiques		
T1b	tumeur entre 0,5 et 1 cm				
T1c	tumeur entre 1 et 2 cm				
T2	tumeur entre 2 et 4 cm				
T3	tumeur > 4 cm				
T4	Tumeur envahissant l'axe coélique l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune				

Annexe 2

Fiche d'enquête

Nom : Prénom :

Age : Sexe:

Poids : Taille : IMC :

Willaya :

Profession :

Situation familiale :

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

Provenance

Urbain ☐ Rural ☐

Habitude alimentaire :

Thé ☐ Café ☐ Tabac ☐ Alcool ☐ Alimentation riche en graisse
☐

Données cliniques

Motif d'hospitalisation :

.....

...

Antécédents médicaux :

Sans particularité ☐ Diabète ☐ HTA ☐

Drépanocytose ☐ Asthme ☐

Tuberculose ☐ Autres

Antécédents Chirurgicaux :

Oui ☐ Non ☐

Antécédents familiaux :

.....

Signes cliniques :

.....

Arbre généalogique (le dessiner a la fin) néoplasique

Examens complementaires

Biologie

- Groupe sanguin.....
- Glycemie :
- Créatinine :
- Hémoglobine (g/dl) :
- Globules blancs :
- VS :
- TCK, TS, TC :
- Taux de prothrombine :
- Bilirubine conjuguée :
- Bilirubine Totale :
- Phosphatases alcalines :
- SGPT :
- SGOT :
- Lipasemie :

- Amylasémie :
- Marqueurs tumoraux : ACE : CA19-9 :

Imagerie

- **Echographie abdominale**

1-Résultat

.....

.....

2-Non effectuée ☐

- **Scanner abdominal ou IRM :**

1-Résultat.....

.....

.....

2-Non effectuée ☐

- **Siège de la tumeur :**
- **Taille de la tumeur :**
- **Métastase :** Oui ☐ Non ☐
- **Siège de métastase :**
- **Envahissement vasculaire :**

Staging TNM :

.....

.....

.....

Traitement :

➤ **Chirurgie :** Oui ☐ Non ☐

Type :

➤ **TRT systémique :**

Chimiothérapie : Oui ☐ Non ☐

Thérapie ciblée : Oui ☐ Non ☐

Taux de survie (mois) :

Annexe 3

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE ECRIT DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE GÉNÉTIQUE DU CANCER DU PANCREAS

Centre hospitalier Universitaire de Constantine

Gastroentérologie /Centre Anti cancéreux/Chirurgie médicale

Laboratoire de Biologie et génétique moléculaire

Etude génétique du Cancer du pancreas

Nom et Prénom du patient(e) :

Date de naissance :

Origine géographique :

Sexe :

Je certifie avoir lu et compris l'information orale et écrite qui m'a été remise sur cette étude.

J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées sur ma participation à cette étude.

J'ai été informé de la possibilité de poursuivre tous mes traitements antérieurs.

J'ai été informé(e) du caractère facultatif des analyses médicales prévues dans l'étude, que je peux accepter ou refuser sans aucune conséquence sur mon traitement et mon suivi.

Bienfaits : j'ai compris que ma participation à cette recherche permettra l'avancement de la recherche et du savoir.

Confidentialité et anonymat : Je sais que mes données personnelles ne pourront être communiquées que sous une forme anonyme.

Conservation des données : j'ai reçu les garanties que les échantillons biologiques recueillis ainsi que les résultats des analyses biologiques seront conservés de façon sécurisée.

Participation volontaire : Je prends part de façon volontaire à cette étude clinique. Je peux, à tout moment et sans avoir à fournir de justification, révoquer mon consentement à participer à cette étude, sans pour cela en subir quelque inconvénient que ce soit dans mon suivi médical ultérieur.

Acceptation : je déclare, accepter de mon plein gré de participer à cette recherche et je n'ai subi aucune contrainte pour donner mon consentement. Cependant toute utilisation nouvelle des prélèvements effectués à des fins de recherche, nécessitera un nouveau consentement de ma part.

En lieu et date :

Signature du patient/de la patiente

Signature de l'étudiant investigateur

(Doctorant, master) :

Signature de médecin traitant

ATTESTATION DU MEDECIN ET /OU LINVESTIGATEUR

En tant qu'investigateur principal je m'engage à mener cette recherche selon les dispositions éthiques et déontologiques, à protéger l'intégrité physique, psychologique et sociale des personnes tout au long de la recherche.

J'atteste par ma signature avoir expliqué à ce/cette patient/e la nature, l'importance et la portée de cette étude.

Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec cette étude clinique.

Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation de l'étude, d'informations susceptibles d'influer sur le consentement du/de la patient/e à participer à l'étude, je m'engage à l'en informer immédiatement

En lieu et date :

Signature de l' investigateur

Annexe 4

Le protocole de l'extraction de l'ADN

1- Préparation des leucocytes

- Un volume de 7 à 10 mL de sang total est introduit dans un tube Falcon de 50 mL et complété le volume jusqu'à 45 mL avec une solution tampon TE 20:5 (Tris-EDTA).
- Le mélange est placé sur glace pendant 10 minutes pour faciliter la lyse des globules rouges.
- La suspension est ensuite centrifugée à 3900 g pendant 15 minutes.
- Le surnageant est éliminé avec précaution, en veillant à ne pas perturber le culot leucocytaire formé au fond du tube.
- Le culot est remis en suspension dans 25 à 30 mL de TE 20:5, puis incubé à nouveau sur glace pendant 10 minutes.
- Une deuxième centrifugation est effectuée dans les mêmes conditions que précédemment.
- Le surnageant est une nouvelle fois éliminé, laissant un culot riche en leucocytes.
- Si l'extraction d'ADN n'est pas réalisée immédiatement :

Le culot est transféré dans un microtube de type Nunc (1,5 mL).

Il est conservé dans du tampon TE 10:1 à une température de -20°C.

2- Extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN génomique a été réalisée à partir des leucocytes congelés, selon les étapes suivantes :

- Décongélation des leucocytes à température ambiante.
- Centrifugation des échantillons pendant 15 minutes à 3900 rpm.
- Le culot leucocytaire est ensuite dissocié soigneusement (dilacéré) afin de récupérer l'ensemble du matériel cellulaire, qui est transféré dans un tube Falcon conique de 15 mL.

- Ajout de 3 mL de tampon de lyse, composé de NaCl 400 mM, EDTA 2 mM, Tris 10 mM (pH 8,2).
- Ajout de 200 μ L de SDS à 10 % (préparé en dissolvant 100 g de SDS dans 1 L d'eau distillée).
- Ajout de 100 μ L de protéinase K (10 mg/mL) pour la digestion des protéines.
- Incubation des tubes à 37 °C pendant toute une nuit sur une roue rotative afin d'assurer une lyse complète des cellules.
- Le lendemain, les tubes sont placés sur glace pendant quelques minutes.
- Ajout de 1 mL de NaCl 4 M, suivi d'une agitation vigoureuse manuelle pour favoriser la précipitation des protéines.
- Nouvelle incubation sur glace pendant 5 minutes.
- Centrifugation à 2500 rpm pendant 15 minutes afin de séparer les protéines précipitées.
- Le surnageant contenant l'ADN est délicatement transféré dans un tube Falcon de 50 mL.
- Ajout d'éthanol absolu (100 %) préalablement refroidi, à raison de deux fois le volume du surnageant, suivi d'un mélange doux par rotation du tube.

À ce stade, la pelote d'ADN (forme de méduse) devient visible à l'œil nu.

Si la pelote ne se forme pas immédiatement, les tubes sont placés à -20 °C pendant 30 minutes.

- La pelote d'ADN est ensuite récupérée à l'aide d'une pipette Pasteur.
- Enfin, l'ADN est rincé deux fois dans de l'éthanol à 70 %, puis transféré dans un tube Eppendorf (Nunc) stérile en vue de son stockage ou d'analyses ultérieures.

3- Solubilisation de l'ADN

Après extraction et rinçage, la pelote d'ADN a été soumise aux étapes suivantes de solubilisation :

- La réhydratation de l'ADN a été réalisée par l'ajout d'un volume de 300 à 1000 μL de tampon TE 10:1, en fonction de la taille de la pelote obtenue et de la concentration finale souhaitée.
- Les tubes contenant l'ADN ont été placés sur un agitateur rotatif à 37 °C pendant une nuit, afin de favoriser la mise en solution progressive du matériel génétique.
- La solubilisation a été poursuivie à température ambiante, si nécessaire, jusqu'à dissolution complète, ce qui peut nécessiter entre 1 et 3 jours, selon la densité et la compacité de la pelote d'ADN.

Annexe 5

Détermination de la pureté et de la concentration de l'ADN

Détermination de la pureté :

➤ Principe :

- L'ADN absorbe à 260 nm, tandis que les protéines (qui sont des témoins de contamination) absorbent à 280 nm.
- L'échantillon d'ADN est dilué au 1/100 dans de l'eau distillée (soit 10 µL d'ADN solubilisée ajoutée à 990 µL d'eau stérile).
- Les densités optiques (DO) sont mesurées à 260 nm et 280 nm (longueurs d'onde d'absorption des acides nucléiques et des protéines), en utilisant la même cuve ayant servi à faire le zéro (eau stérile).
- La pureté de l'ADN est déterminée à partir du rapport DO_{260} / DO_{280} , ce qui permet d'évaluer la contamination par des protéines ou de l'ARN.

➤ Interprétation des résultats :

- L'ADN est considéré comme suffisamment pur lorsque le rapport $R = DO_{260} / DO_{280}$ se situe entre 1.6 et 2 ($1.6 < R \leq 2$).
- L'ADN est contaminé par des protéines si DO_{260} / DO_{280} est inférieur à 1.6.
- L'ADN est contaminé par de l'ARN si DO_{260} / DO_{280} est supérieur à 2.

Détermination de la concentration de l'ADN

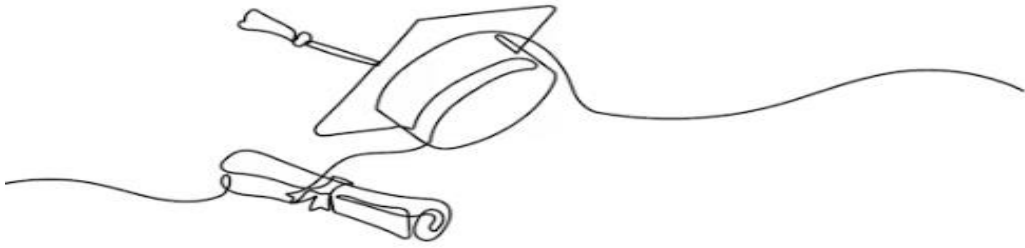
➤ Principe :

La concentration de l'ADN est déterminée par mesure de la densité optique (DO) à 260 nm. En effet, la densité optique à cette longueur d'onde est directement proportionnelle à la concentration d'ADN dans l'échantillon.

La relation utilisée est la suivante :

1 unité de DO_{260} nm = 50 µg/mL d'ADN double brin.

Cela permet de calculer la concentration exacte de l'ADN dans l'échantillon à partir de la valeur de la densité optique mesurée.



Résumé

Résumé

Le cancer du pancréas, en particulier l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC), représente un enjeu majeur de santé publique en raison de son caractère silencieux, de son faible taux de survie et de son diagnostic souvent tardif, limitant ainsi les possibilités thérapeutiques. Ce type de cancer résulte d'une interaction complexe entre des facteurs environnementaux et des prédispositions génétiques. Parmi les gènes impliqués figure *MLH1*, appartenant au système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR). Toutefois, son rôle direct dans la carcinogenèse pancréatique demeure encore mal élucidé.

L'objectif de cette étude est de caractériser les aspects épidémiologiques, cliniques et comportementaux liés au cancer du pancréas dans l'Est algérien, en vue d'identifier les facteurs de risque associés, et d'évaluer parallèlement le lien entre le polymorphisme -93G>A (rs1800734) du gène *MLH1* et le risque de survenue de ce cancer.

Méthodologie : L'étude statistique a inclus 134 patients atteints de cancer du pancréas et 226 témoins sains . L'analyse moléculaire a concerné un génotypage PCR-RFLP qui a été réalisé pour 7 patients ayant un PDAC .

Résultats : Une association significative a été observée entre le cancer du pancréas et le tabagisme, le diabète, ainsi que le groupe sanguin non-O. La majorité des cas ont été diagnostiqués à un stade avancé, dont la tête du pancréas est la plus touchée.

Conclusion : Notre étude met en évidence l'implication de certains facteurs de risque dans le développement du cancer de pancréas. La technique de génotypage (PCR-RFLP) du polymorphisme rs1800734 a été mise en place au sein du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire. Toutefois, la taille de l'échantillon réduite a constitué une contrainte majeure ayant entravé l'atteinte de l'objectif principal, à savoir l'évaluation de l'association potentielle entre ce polymorphisme du gène *MLH1* et le cancer pancréatique. Il serait ainsi souhaitable de poursuivre ce travail ultérieurement, dans le but de valider ces résultats.

Mots clés : cancer de pancréas, gène *MLH1*, système MMR, polymorphisme rs1800734

ملخص

يُعد سرطان البنكرياس، لا سيما الأدينوكارسينوم القنوي البنكرياسي (PDAC)، مشكلة صحية عامة كبرى بسبب طبيعته الصامتة، وانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة، وتشخيصه المتأخر غالبًا، مما يحد من الخيارات العلاجية. ينجم هذا النوع من السرطان عن تفاعل معقد بين عوامل بيئية واستعدادات وراثية. ومن بين الجينات المعنية *MLH1*، الذي ينتمي إلى نظام إصلاح اختلال تطابق الحمض النووي (MMR). ومع ذلك، لا يزال دوره المباشر في التسرطن البنكرياسي غير مفهوم جيدًا.

الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى توصيف الجوانب الوبائية والسريرية والسلوكية المرتبطة بسرطان البنكرياس في شرق الجزائر، بهدف تحديد عوامل الخطر المرتبطة به، وتقييم العلاقة المحتملة بين تعدد الأشكال (rs1800734) *93G>A* لجين *MLH1* وخطر الإصابة بهذا السرطان.

المنهجية: شملت الدراسة الإحصائية 134 مريضًا مصابًا بسرطان البنكرياس و226 شاهدًا سليمًا. وقد شملت الدراسة الجزيئية اختبار النمط الجيني بتقنية PCR-RFLP على 7 مرضى مصابين بـ PDAC

النتائج: لوحظت علاقة ذات دلالة إحصائية بين سرطان البنكرياس والتدخين والسكري، وكذلك فصيلة الدم غير O. تم تشخيص غالبية الحالات في مراحل متقدمة، وكانت رأس البنكرياس هي الأكثر تضررًا. الاستنتاج: تُبرز دراستنا تورط بعض عوامل الخطر في تطور سرطان البنكرياس. تم اعتماد تقنية التنميط الجيني (PCR-RFLP) لتعدد الأشكال rs1800734 داخل مخبر البيولوجيا والوراثة الجزيئية. غير أن حجم العينة المحدود شكّل عائقًا رئيسيًا حال دون تحقيق الهدف الرئيسي، والمتمثل في تقييم العلاقة المحتملة بين هذا التعدد الشكلي لجين *MLH1* و سرطان البنكرياس. وعليه، سيكون من المرغوب فيه مواصلة هذا العمل مستقبلاً من أجل تأكيد هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية: سرطان البنكرياس، الجين *MLH1*، نظام إصلاح عدم تطابق الحمض النووي MMR، تعدد الأشكال الجيني rs 1800743.

Abstract

Pancreatic cancer, particularly pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), represents a major public health issue due to its silent nature, low survival rate, and often late diagnosis, which limits therapeutic options. This type of cancer results from a complex interaction between environmental factors and genetic predispositions. Among the involved genes is *MLH1*, which belongs to the DNA mismatch repair (MMR) system. However, its direct role in pancreatic carcinogenesis remains poorly understood.

The objective of this study is to characterize the epidemiological, clinical, and behavioral aspects related to pancreatic cancer in Eastern Algeria, in order to identify associated risk factors and simultaneously assess the link between the -93G>A (rs1800734) polymorphism of the *MLH1* gene and the risk of developing this cancer.

Methodology: The statistical study included 134 patients with pancreatic cancer and 226 healthy controls. The molecular analysis involved PCR-RFLP genotyping performed on 7 patients with PDAC.

Results: A significant association was observed between pancreatic cancer and smoking, diabetes, as well as non-O blood group. The majority of cases were diagnosed at an advanced stage, with the head of the pancreas being the most affected site.

Conclusion: Our study highlights the involvement of certain risk factors in the development of pancreatic cancer. The genotyping technique (PCR-RFLP) for the rs1800734 polymorphism was implemented in the Laboratory of Biology and Molecular Genetics. However, the small sample size constituted a major limitation that hindered the achievement of the main objective, which was to assess the potential association between this *MLH1* gene polymorphism and pancreatic cancer. It would therefore be advisable to pursue this work in the future to validate these findings.

Keywords : pancreatic cancer, MLH 1 gene, MMR system, rs1800734 polymorphism.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : BENDAOUH Hibat allah DIB Nour REDJEM Maya malak
---------------------------------	--

Analyse statistique des facteurs de risque et étude de l'association du polymorphisme -93A>G du gène *MLH1* avec le cancer du pancréas dans l'Est algérien

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

RÉSUMÉ

Le cancer du pancréas, en particulier l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC), représente un enjeu majeur de santé publique en raison de son caractère silencieux, de son faible taux de survie et de son diagnostic souvent tardif, limitant ainsi les possibilités thérapeutiques. Ce type de cancer résulte d'une interaction complexe entre des facteurs environnementaux et des prédispositions génétiques. Parmi les gènes impliqués figure *MLH1*, appartenant au système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR). Toutefois, son rôle direct dans la carcinogenèse pancréatique demeure encore mal élucidé.

L'objectif de cette étude est de caractériser les aspects épidémiologiques, cliniques et comportementaux liés au cancer du pancréas dans l'Est algérien, en vue d'identifier les facteurs de risque associés, et d'évaluer parallèlement le lien entre le polymorphisme -93G>A (rs1800734) du gène *MLH1* et le risque de survenue de ce cancer.

Méthodologie : L'étude statistique a inclus 134 patients atteints de cancer du pancréas et 226 témoins sains . L'analyse moléculaire a concerné un génotypage PCR-RFLP qui a été réalisé pour 7 patients ayant un PDAC .

Résultats : Une association significative a été observée entre le cancer du pancréas et le tabagisme, le diabète, ainsi que le groupe sanguin non-O. La majorité des cas ont été diagnostiqués à un stade avancé, dont la tête du pancréas est la plus touchée.

Conclusion : Notre étude met en évidence l'implication de certains facteurs de risque dans le développement du cancer de pancréas. La technique de génotypage (PCR-RFLP) du polymorphisme rs1800734 a été mise en place au sein du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire. Toutefois, la taille de l'échantillon réduite a constitué une contrainte majeure ayant entravé l'atteinte de l'objectif principal, à savoir l'évaluation de l'association potentielle entre ce polymorphisme du gène *MLH1* et le cancer pancréatique. Il serait ainsi souhaitable de poursuivre ce travail ultérieurement, dans le but de valider ces résultats.

Mots-clefs :cancer de pancréas,gène MLH1,système MMR,polymorphisme rs1800743

Laboratoires de recherche : Biologie et génétique moléculaire (Université Salah Boubnider Constantine 3)
Biologie cellulaire et moléculaire (Université Frères Mentouri Constantine 1)

Président du jury : Pr. Chaoui N. (Prof. Université Frères Mentouri Constantine 1)
Encadrant : Dr. Ziada H. (MCA. Université Frères Mentouri Constantine 1)
Examineur(s) : Dr Bechkri S. (MCA. Université Frères Mentouri Constantine 1)

