

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل
Université Mohammed -Seddik Benyahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

MÉMOIRE DE MASTER

En vue de l'obtention de diplôme de Master Académique en Biologie

Filière : Sciences Biologiques

Option: Biologie Moléculaire et Cellulaire

THÈME

**Contribution à l'étude du cancer pancréatique chez
des patients de l'Est Algérien. Recherche de mutation
du gène K-Ras et analyse de survie**

Membres de Jury

Présidente : Mme BENSAM Moufida

Examinatrice: Dr ROUIBAH Hassiba

Encadreur : Mme ABBES Arbia

Présenté par :

LABIOD Meryem

BOUREZAK Imad

Année Universitaire 2018-2019

Numéro d'ordre (bibliothèque) :.....

REMERCIEMENTS



Nous remercions en premier lieu Dieu le tout Puissant de nous avoir donné du courage, de la force, des capacités nécessaires pour pouvoir réaliser ce modeste travail.

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à **M^{me} ABBES Arbia** , d'avoir accepté d'encadrer et diriger ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, et pour la confiance qu'elle nous a accordé tout en nous laissant libre dans notre choix. Nous la remercions aussi pour ses conseils pertinents, ses orientations et pour les efforts qu'elle avait fait avec beaucoup de sympathie et de patience, ce qui nous a permis de mener à terme ce projet.*

Nous profitons de l'occasion pour remercier les membres de jury d'avoir examiné et évalué notre travail.

M^{me} BENSAM Moufida & Dr ROUIBAH Hassiba

Enfin nous remercions gracieusement toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail.



MERCI

Table des matières	i
Liste des abréviations	iv
Liste des figures	v
Liste des tableaux	vii
Introduction	01
I. Revue bibliographique	
I.1.Généralités sur CP	03
I.1.1.Anatomie et physiologie du pancréas	03
I.1.1.1.Vascularisation.....	04
I.1.1.2.Anatomopathologie	04
I.1.2.Epidémiologie	05
I.1.3.Facteurs de risque	05
I.1.3.1.Tabagisme	06
I.1.3.2.Alcool.....	06
I.1.3.3.Pancréatite chronique	06
I.1.3.4.Diabète	07
I.1.3.5. café et Thé	08
I.1.3.6. Alimentation et obésité	08
I.1.4.La classification TNM.....	08
I.1.5.Symptôme	10
I.1.6.Diagnostic	10
I.1.7.Thérapie	11
I.1.7.1.Chirurgie	11
I.1.7.2.Chimio-radiothérapie	12
I.1.7.3.Radiothérapie.....	12
I.1.7.4.Chimiothérapie	12
I.1.7.5. Résistance à la chimiothérapie	13
I.1.8.Approche thérapeutique	13
I.2. Cancérogénèse pancréatique	14
I.2.1.Mécanisme de la cancérogénèse pancréatique	14
I.2.1.1.Instabilités génomiques	15
I.2.1.2.Altération des mécanismes génétique et épi- génétiques	15
I.2.1.3.Rôle de l'inflammation	17
I.2.2.Activation de l'oncogène Kras	18

I.2.2.1.Activation du gène Kras	18
I.2.2.2.La protéine Kras	19
I.2.3.Inhibiteurs de l'expression de Kras	19
I.2.3.1.Ligands de liaison à Kras	19
I.2.3.2.bêta-caténine / TCF	20
I.2.3.3.YEATS4 a favorisé la migration et l'invasion des cellules cancéreuses du pancréas en activant la signalisation de la bêta-caténine/TCF	20
I.2.3.4.miRNAs.....	20
I.2.4.Gènes suppresseur de tumeur	20
I.2.4.1. P53	20
I.2.4.2.CDK N2A ET P53 ET Smad4	21
I.2.5.Autres gènes responsables de la carcinogénèse	22
I.2.5.1.MAPK or mTOR	22
II: Matériel et Méthodes	
II.1.Type et Population d'étude	23
II.2.Recueil des données	23
II.3.Paramètres choisis pour mener l'étude	23
II.4.Saisie des données et analyse statistique	24
III : Résultats et discussion	
III.1.Répartition du CP selon les paramètres épidémiologiques	26
III.1.1.Répartition du CP selon le sexe	27
III.1.2.Répartition du CP selon l'âge	28
III.1.3.Répartition du CP selon la distribution géographique	29
III.1.4.Antécédents familiaux et personnels	30
III.2.Répartition des CP en fonction des Paramètres cliniques	31
III.2.1.Symptômes révélateurs	31
III.3.Répartition des CP en fonction des Paramètres para-cliniques.....	32
III.3.1.Examens radiologiques.....	32
III.3.2.Diagnostic	33
III.3.3.Répartition des CP en fonction des bilans biologiques	34
III.4.Répartition des CP en fonction des examens anatomopathologiques	35
III.4.1.Siège de la tumeur	35
III.4.2.Degré de différenciation d'adénocarcinome	36
III.4.3.Types histologiques de la tumeur.....	37

III.4.4.Site métastatique	38
III.5.Répartition des CP en fonction des examens thérapeutique appliqués	39
III.5.1.Type de chimiothérapie	39
III.5.2.Type de protocole de la chimiothérapie appliqué	40
III.5.3.Chirurgie	41
III.6.Répartition des Cp en fonction de l'analyse moléculaire des mutations du gène K-Ras ...	42
III.6.1.Dosage des marqueurs ACE et ou CA19-9 chez des patients avec gène K-Ras muté	42
1.Avant la chimiothérapie	42
2.Après la chimiothérapie.....	43
III.6.2. Dosage des marqueurs ACE et ou CA19-9 chez des patients avec gène K-Ras non muté	44
1.Avant la chimiothérapie	44
2.Après la chimiothérapie.....	44
III.7.Analyse de survie	45
III.7.1.Mortalité et morbidité	45
III.7.2.Analyse de survie par la méthode de Kaplan Meier	46
III.7.2.1.Survie globale	47
III.7.2.2.Survie globale en fonction du sexe.....	48
III.7.2.3.Survie globale en fonction de l'âge	49
III.7.2.4.Survie globale en fonction de site métastatique	50
III.7.2.5.Survie globale en fonction du degré de différenciation d'adénocarcinome	52
Conclusion	54

Références bibliographiques

ACE : Antigène CarcinoEmbryonnaire

CA 19-9 : Antigène Carboxylase 19-9

CDK : Cyclin-Dependent protéine Kinase

CP : Cancer du Pancreas

K-ras : Kirsten Rat Sarcoma

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

siRNA : Small ARN interférents

miARN : micro acide ribonucléique

P16 : Protéine 16 KDa

P21 : Protéine 21 KDa

P53 : Protéine 53 kDa

PanIN : Pancreatic Intraepithelial Neoplasia

PDAC : Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma

PI3K : PhosphoInositide 3-Kinase

SHH : Sonic Hedgehog Homolog

SMAD4 : Small body size, Mothers Against Decapentaplegic homolog 4

TGF- β : Transforming Growth Factor beta

TIPMP : Tumeurs IntracanalesPapillaires MucineusesPancréatiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

TDM : TomoDensitoMétrie

Figure 01 : Anatomie du pancréas	03
Figure 02 : Représentation de la proportion des différentes étiologies des pancréatites chroniques.....	07
Figure 03 : Différentes voies en aval de l'activation de Ras	15
Figure 04 : Model de progression des CP avec les principales voies altérées	17
Figure 05 : Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire	18
Figure 06 : Répartition des cancers du pancréas selon leurs sites de développement dans le service d'oncologie de Constantine	26
Figure 07 : Répartition des cancers digestifs selon leurs sites de développement	27
Figure 08 : Répartition du CP selon le sexe	28
Figure 09 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	28
Figure 10 :Répartition des patients selon la résidence	30
Figure 11 : Répartition des CP en fonction des antécédents familiaux et personnels	31
Figure 12 : Répartition des CP en fonction des symptômes révélateurs	32
Figure 13 : Répartition des CP en fonction du diagnostic	33
Figure 14 : Répartition des CP selon la localisation tumorale	36
Figure 15 : Distribution des patients selon degré de différenciation d'adénocarcinome	37
Figure 16 : Répartition des CP selon la Types histologiques de la tumeur.....	38
Figure 17 : Répartition des patients selon le nombre des sites métastatiques	38
Figure 18 : Répartition des patients selon le type de chimiothérapie	40
Figure 19 : Répartition des patients selon le type de protocole de la chimiothérapie	41
Figure 20 : Répartition des patients selon chirurgie	41
Figure 21 : Fréquence des marqueurs ACE et CA19-9 chez des patients avec le gène K-Ras muté avant la chimiothérapie	43
Figure 22 : Fréquence des marqueurs ACE et CA19-9 chez des patients avec gène K-Ras muté après la chimiothérapie	43
Figure 23 : Fréquence des marqueurs ACE et CA19-9 chez des patients avec gène K-Ras non muté avant la chimiothérapie.....	44

Figure 24 : Fréquence des marqueurs ACE et CA19-9 chez des patients avec gène K-Ras non muté après la chimiothérapie	45
Figure 25 : Répartition des patients selon la mortalité	46
Figure 26 : Courbe de survie globale	47
Figure 27 : Courbe de survie globale selon le sexe	49
Figure 28 : Courbe de survie globale en fonction de l'âge	50
Figure 29 : Courbe de survie globale en fonction du site métastatique	51
Figure 30 : Courbe de survie globale en fonction de différenciation d'adénocarcinome	52

Tableau 01: Classification TNM des CP	09
Tableau 02: Classification des stades des CP par UICC	10
Tableau 03: Répartition des CP en fonction différents examens réalisés	32
Tableau 04: Répartition des CP en fonction des bilans biologiques	35

INTRODUCTION

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases. De nombreux cancers peuvent être prévenus en évitant les principaux facteurs de risque, comme le tabagisme. Un nombre significatif de cancers peuvent être soignés par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (Hammoudi, 2014).

Le cancer montre une croissance anormale incontrôlable dans laquelle les cellules cancéreuses ne réagissent pas aux mécanismes normaux de contrôle de la croissance et sont moins spécialisées que les cellules normales. Les cellules cancéreuses produisent un nombre de protéines qui induisent l'angiogenèse médiée par des facteurs inductibles par l'hypoxie, ce qui favorise la prolifération tumorale (Arif et al., 2018). Dans de nombreux types de cancer, la survie augmente plus lentement au sein de la population jeune que dans les autres groupes d'âge, soulignant la nécessité de poursuivre les recherches sur ce groupe vulnérable (Wu et al., 2019). Le cancer est aussi une maladie complexe à plusieurs étapes dérivant d'un processus analogue à l'évolution darwinienne (Zhang et al., 2016). La surveillance de l'apparition du cancer chez les jeunes adultes, souvent chez les moins de 50 ans, est informative car elle reflète souvent des changements relativement récents de l'exposition aux substances cancérigènes. De plus, ces tendances en matière de cancer servent souvent de sentinelle pour le fardeau futur de la maladie chez les personnes âgées, parmi lesquelles la plupart de cas de cancer se produisent (Sung et al., 2019).

Le cancer du pancréas (CP) fait partie des cancers les plus agressifs (Fegrachi et al., 2019). Il est plus fréquent après 60 ans, mais peut se voir chez des sujets de plus en plus jeunes. L'âge moyen d'apparition est de 55 ans et il est de 1,5 – 2 fois plus fréquent chez l'homme (Manfredi et al., 2015).

D'après les tendances observées dans l'Union européenne, le CP pourrait remplacer le cancer du sein en tant que troisième cause de décès par cancer, étant donné que le taux de cancer du sein continuera à diminuer (Rawla et al., 2019).

Le CP est une maladie multifactorielle et de nombreux facteurs de risque ont été identifiés, les facteurs héréditaires sont responsables de moins de 10% des cas, tandis que le tabagisme et l'excès corporel, les deux plus importants facteurs de risque potentiellement modifiables, sont responsables de 10 à 30% des cas, offrant une occasion unique de prévenir l'un des cancers les plus meurtriers (Maisonneuve et al., 2019).

Le CP est le type de cancer le plus meurtrier qui tue 91% de ses victimes dans les 5 ans suivant le diagnostic. Les rôles de KRAS mutant ont entravé les efforts des chercheurs pour le

bloquer directement et les a incité à explorer de nouvelles cibles thérapeutiques essentiels pour le maintien des tumeurs avec KRAS-muté (Wang et al., 2019). Malheureusement, au cours de la prochaine décennie, cette maladie pourrait atteindre la deuxième principale cause en termes de mortalité liée au cancer dans le monde occidental (Bian et al., 2019).

Le CP reste un objet de recherche intense pendant des dizaines d'années. Dans ce sens, de nombreuses études dans le monde ont été dédiées à ce type de cancer et qui visaient l'amélioration des pratiques médicales, aussi bien sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique.

Le but de notre travail est de déterminer les profils épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques du CP dans la wilaya de Jijel. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 41 patients atteints de CP (19 femmes et 22 hommes), âgés entre 30 et 87 ans et une autre étude pour déterminer les profils épidémiologiques du CP dans le service d'oncologie de l'Hôpital Ben-Badis de Constantine. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 105 patients atteints de CP (53 hommes et 52 femmes).

REVUE

BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Généralités sur CP

I.1.1. Anatomie et physiologie du pancréas

Le pancréas est un organe impair ; dont la tête est entourée par le duodénum et dont le corps allongé est situé en arrière et au-dessous de l'estomac au-dessus et premier duodénum. Le pancréas pan = tout ; créas = chair est une glande rétro péritonéale de 12a 15cm de longueur et de 2.5cm d'épaisseur. Il est situé derrière la grande courbure de l'estomac. Il présente une tête, un corps et une queue, il est en général relié au duodénum par deux conduites, la tête et la partie large de la glande, encastrée dans le cadre duodénal le corps, central, est situé au-dessus et à gauche de la tête, et se prolonge en se rétrécissant formant ainsi la queue. Il pèse entre 60 et 80 grammes (Laurent et al.,2014). Le pancréas est une glande mixte, endocrine et exocrine. Le pancréas exocrine est constitué de cellules acineuses, formant des acini regroupés en lobules, sécrétant les enzymes pancréatiques, drainés par les canaux excréteurs (canaux intra lobulaires puis inter lobulaires et canaux collecteurs (canal de Wirsung). Le pancréas endocrine est constitué par des îlots de Langerhans, dispersés au sein du parenchyme pancréatique. Ces îlots sont constitués de différents types de cellules qui se distinguent par l'hormone qu'elles secrètent (insuline, glucagon, somatostatine, polypeptide pancréatique [PP]) (Paye et al., 2017).

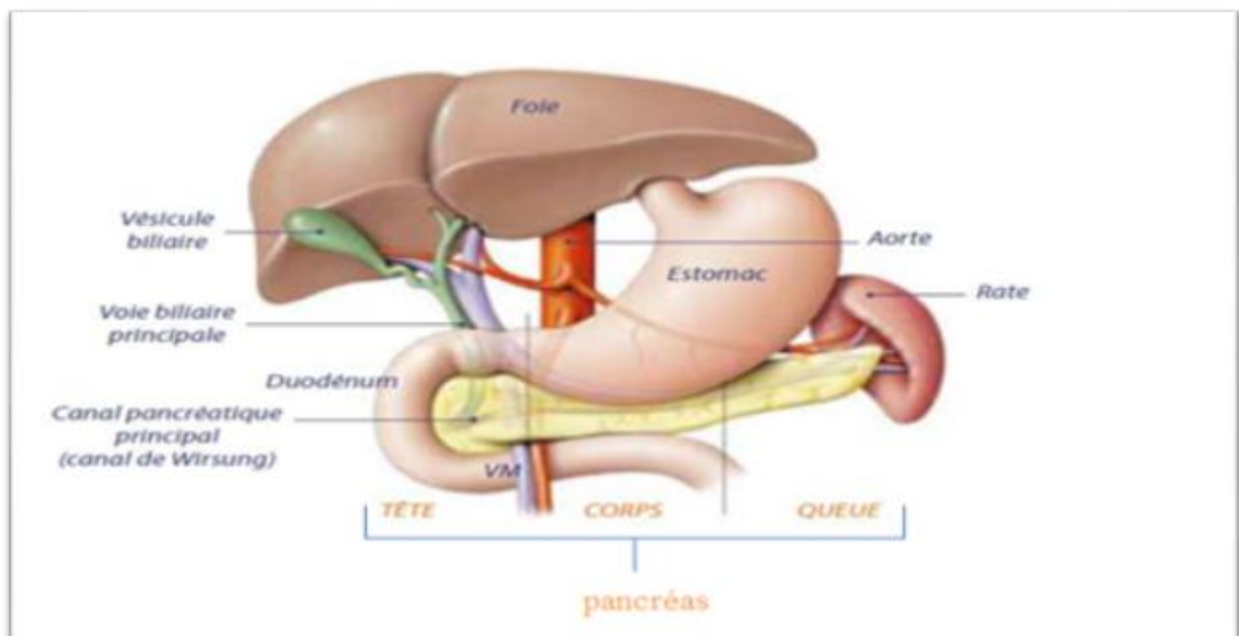


Fig. 01. Anatomie du pancréas (Andre et al., 2012)

I.1.1.1. Vascularisation

La tête du pancréas est vascularisée par deux arcades de duodéno pancréatiques artérielles antérieure et postérieure qui sont des anastomoses entre les branches du tronc cœliaque (les artères pancréaticoduodénales supérieures, branches de l'artère gastroduodénale) et mésentérique supérieur (artère pancréaticoduodénales inférieure). La vascularisation du corps et de la queue est assurée principalement par des rameaux de l'artère splénique qui s'anastomosent en une arcade au niveau du bord inférieur, et par des rameaux issus de l'artère mésentérique inférieure. Les veines, satellites des artères, sont drainées par le système porte. Les trois territoires lymphatiques, hépatique, mésentérique supérieur et splénique, aboutissent aux lymphonœuds juxta aortiques (Laurent et al., 2014).

I.1.1.2. Anatomopathologie

L'adénocarcinome pancréatique se caractérise par une masse pancréatique hypoatténuante associée à une dilatation du canal pancréatique et à une atrophie du pancréas en amont, les signes secondaires de dilatation du canal pancréatique principal, qui sont un changement soudain du calibre du canal pancréatique et d'un changement du parenchyme pancréatique sont des signes précoces de cancer du pancréas (Chuet al., 2017). Le type de cancer du pancréas le plus courant est l'adénocarcinome pancréatique du pancréas (PDAC) représentant plus de 80% des néoplasmes pancréatiques, et d'autres types sont à cellules acineuses carcinomes ou tumeurs neuroendocrines, Le cancer du pancréas se développe dans 3 contextes: une tumeur pancréatique sporadique, représentant 90% des patients; cancer pancréatique familial, soit environ 7% des cas; et syndromes de cancer héréditaire, constituant environ 3% des patients (Zhao et al., 2017). Le (PDAC) se caractérise également par un excès de la desmoplastique réponse, avec génération de tissu fibreux dense, ainsi qu'une modification matrice extracellulaire et une hypovascularité pouvant être provoquée par la signalisation HHS (Ercan et al., 2017). Les néoplasmes intra-épithéliaux du pancréas (PanIN) sont les précurseurs les plus courants de la PDAC; ils se développent dans un contexte d'inflammation pancréatique, K-RAS est muté dans environ 90% de tous les PDAC et se retrouve dans presque toutes les PanIN (Ercan et al., 2017).

La classification de l'adénocarcinome pancréatique est basée sur la taille de la tumeur, la localisation dans le pancréas, et l'implication des vaisseaux environnants et présence d'une maladie métastatique (Chu et al., 2017).

I.1.2. Épidémiologie

Selon les estimations GLOBOCAN 2018, le cancer du pancréas a été classé le 11^{ème} cancer le plus répandu dans le monde comptant 458 918 nouveaux cas et provoquant 432.242 décès (4,5% de tous les décès causée par un cancer en 2018 (Rawla et al., 2019)). Le cancer du pancréas (PanC) est l'une des tumeurs malignes solides les plus meurtrières, et la quatrième cause de décès par cancer aux États-Unis, responsable d'environ 44 330 décès en 2018 (Yang et al., 2019).

L'incidence et la mortalité mondiale du cancer du pancréas qui sont corrélées à l'âge et au vieillissement est légèrement plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (Rawla et al., 2019). En France il a été multiplié par deux chez les hommes et par trois chez les femmes entre 1982 et 2012, avec un pourcentage de variation annuelle de + 2,30% et de + 3,60%, respectivement, ce qui est le taux le plus élevé des pays occidentaux, sans explication claire. Il a été signalé que 1 157 878 décès du cancer du pancréas entre 1980 et 2014, et le taux de mortalité en 2014 (12,8 décès pour 100 000) était de 1,8% inférieur à celui de 1980 (13,0 décès sur 100 000) (Atiq et al., 2019).

Les pays de l'Union européenne (UE) ont maintenant une septième forme de cancer la plus répandue, le cancer du pancréas, avec 100 005 nouveaux cas estimés pour les deux sexes en 2018, soit 3,0% de tous les nouveaux cas de cancer. En raison de son très mauvais pronostic, à peu près le même nombre de décès (n = 95 373) est prévu pour les deux sexes en 2018, faisant du cancer du pancréas la 4^{ème} cause de mortalité par cancer dans l'UE (Maisonneuve et al., 2019).

En 2018, 458 918 nouveaux cas de CP ont été enregistrés dans le monde entier, représentant 2,5% de tous les cancers. L'incidence du taux normalisé selon l'âge (ASR) était le plus élevé en Europe (7,7 pour 100 000 habitants) et en Amérique du Nord (7,6 pour 100 000 habitants), suivi de l'Océanie (6,4 pour cent des États-Unis). 100 000 personnes). Le taux le plus bas a été observé en Afrique avec une incidence estimée à 2,2 pour 100 000 personnes (Rawla et al., 2019).

I.1.3. Facteur de risque

Les expositions aux agents cancérigènes au début de la vie peuvent affecter le risque de cancer d'un individu en agissant au cours de périodes de développement. En raison de l'épidémie d'obésité sur les 40 dernières années, les jeunes générations du monde entier sont

éprouvés à une exposition plus précoce et plus durable à un excès d'adiposité au cours de leur vie par rapports aux précédentes générations (Sung et al., 2019).

I.1.3.1. Tabagisme

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

Des études récentes ont révélé un certain nombre de facteurs génétiques, de gènes de susceptibilité ou de locus associés au risque PanC (Yang et al., 2019). Pour le cancer du pancréas, on observe une augmentation du risque de cancer pour les fumeurs de cigare qui inhalent la fumée: le risque est multiplié par 2,7 (intervalle de confiance 95 % = 1,5—4,8); et augmenté de 60 % (intervalle de confiance 95 % = 1,1—2,3) (Arvers et al., 2018).

I.1.3.2. Alcool

La consommation d'alcool est un facteur de risque prouvé de pancréatite chronique mais la relation avec le risque d'adénocarcinome pancréatique reste très débattue : malgré de nombreuses études négatives, deux récentes méta-analyses suggèrent une association entre le risque de cancer du pancréas et une consommation élevée d'alcool, indépendamment de la consommation de tabac (Drouillard et al., 2018).

I.1.3.3. Pancréatite chronique

La pancréatite chronique est non seulement le facteur de risque le plus important pour le développement du cancer du pancréas, mais également un diagnostic différentiel important. Il double encore leur risque de cancer si d'autres facteurs environnementaux tel que le tabagisme qui contribue à cette condition, la pancréatite chronique et le cancer du pancréas partagent un nombre de mécanismes sous-jacents de facteurs de risque (Lerch et al., 2016).

La pancréatite chronique, quelle qu'en soit la cause, augmente le risque d'adénocarcinome pancréatique. Dans une analyse regroupant plusieurs études cas-témoins, les patients atteints d'une pancréatite chronique ont un risque multiplié par 6 (RR = 5,57; IC 95%: 4,39–7,07). Cependant, malgré la forte association, la proportion de cancer du pancréas attribuable à la présence d'une pancréatite chronique était faible, inférieure à 2% (Drouillard et al., 2018).

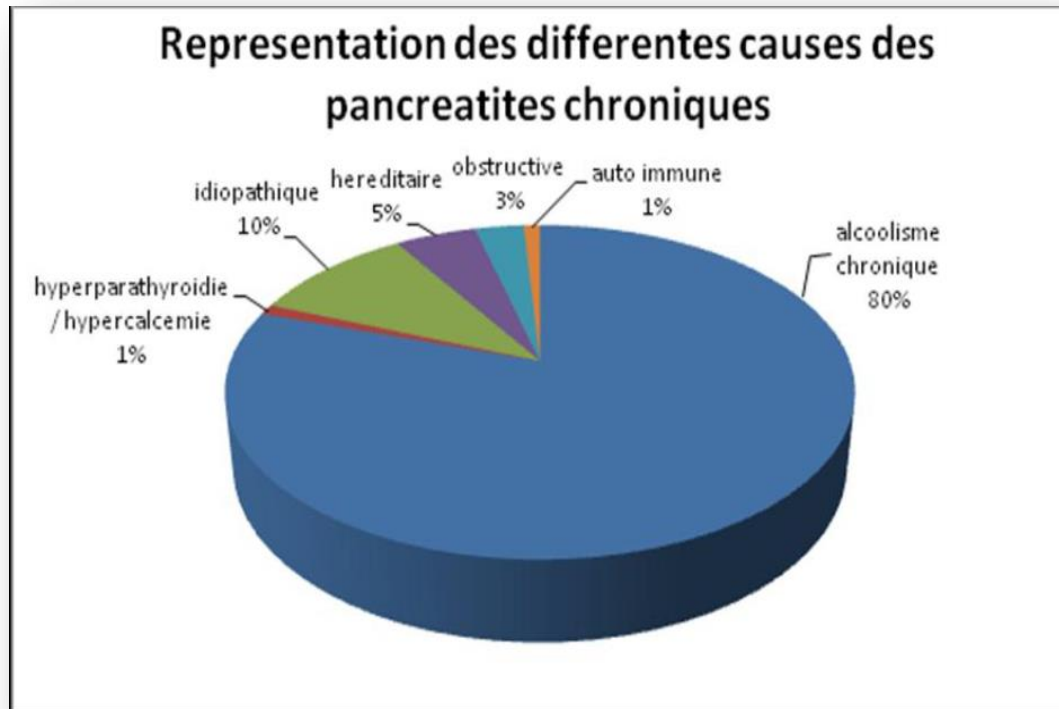


Fig. 02. Représentation de la proportion des différentes étiologies des pancréatites chroniques. (Laverdet., 2013)

I.1.3.4. Diabète

Le cancer du pancréas et le diabète sucré partagent des facteurs de risque communs tels que l'obésité, la résistance à l'insuline, l'âge et des facteurs génétiques. L'utilisation des médicaments antidiabétiques pour le diabète sucré ont une relation significative avec le risque de cancer du pancréas, Le risque de cancer du pancréas diffère chez les patients diabétiques qui prennent soit un médicament par voie orale, soit un médicament par voie veineuse et une insulinothérapie en association. Pour un patient qui a pris de l'insuline seule ou en association avec des médicaments oraux pendant moins de 5 ans (Khadka et al., 2018). Le rôle du diabète dans la carcinogenèse pancréatique est difficile à mettre en évidence, un diabète récent pouvant être une manifestation précoce du cancer du pancréas. Néanmoins, une méta-analyse récente a confirmé un risque d'adénocarcinome pancréatique augmenté de 50% chez les patients porteurs d'un diabète de type 2 depuis plus de deux ans (Drouillard et al., 2018).

Plusieurs études ont également signalé la diminution du risque de cancer du pancréas associé aux nutriments couramment présents dans les fruits et les légumes, Une récente étude réalisée par un panel international d'experts a également conclu que les preuves d'une association de la

consommation de légumes avec le risque de cancer du pancréas sont limitées et incohérent(Lu et al., 2017).

I.1.3.5. Café et thé

Dans une étude de cohorte à grande échelle menée au Japon, les résultats ont montré une diminution plus élevée du risque de cancer du pancréas lors de la comparaison des apports de café. Par ailleurs, une étude cas-témoin basée sur la population menée à Shanghai, en Chine, a montré une association inverse significative avec une consommation accrue de thé et un risque de cancer du pancréas (Luet al., 2017).

I.1.3.6. Alimentation et obésité

L'obésité et une faible activité physique sont aussi liées au cancer du pancréas (Behrense et al., 2015 ; Genkinger et al., 2015).

L'obésité et le syndrome métabolique sont également associés à un risque accru d'adénocarcinome pancréatique .Les patients en surpoids et ayant un indice de masse corporelle supérieur à 30kg/m² auraient une augmentation du risque de développer un adénocarcinome pancréatique, respectivement, de 10% et de 20% par rapport à un patient avec un indice de masse corporelle normal. Au contraire, une activité physique régulière semble avoir un effet protecteur en réduisant ce risque de 11% (drouillard et al., 2018).

La vitamine C est connue pour ses propriétés antioxydantes et stimulantes pour le système immunitaire propriétés. Étant donné que l'inflammation et le stress oxydatif peut jouer un rôle dans la carcinogénèse pancréatique, il est biologiquement plausible que la vitamine C puisse atténuer ce processus. De plus, la vitamine C peut induire l'apoptose et inhiber les lésions néoplasiques dans le pancréas (salemet al., 2018).

I.1.4. La classification TNM (AJCC 2017)

Différents systèmes de classification existent pour quantifier l'évolution de la tumeur. La plus utilisée est la classification internationale appelée TNM (voir tableau N°1). Le chiffre suivant le T désigne la taille de la tumeur, alors que les chiffres suivant le N et le M'indiquent respectivement son degré de propagation aux ganglions lymphatiques et aux autres parties de l'organisme. Une fois la classification établie, les tumeurs sont regroupées en stades (Andre et al., 2014).

Cette classification est utile en cas de dégénérescence maligne d'une tumeur kystique.

Tableau 01. Classification TNM des CP (Mahulet al., 2017).

(T)	Tumeur
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ (inclue les TIPMP avec dysplasie de haut grade et les CM avec dysplasie de haut grade).
T1	Tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre.
T1a	Tumeur inférieure ou égale à 0,5 cm dans son plus grand diamètre.
T1b	Tumeur supérieure à 0,5 cm et inférieure à 1cm dans son plus grand diamètre.
T1c	Tumeur entre 1-2 cm dans son plus grand diamètre.
T2	Tumeur supérieure à 2 cm ET inférieure ou égale à 4 cm dans son plus grand diamètre.
T3	Tumeur supérieure à 4 cm dans son plus grand diamètre.
T4	Tumeur étendue au tronc cœliaque et/ou à l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune, indépendamment de la taille.
(N)	Adénopathies :L'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies.
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale.
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux.
N2	Envahissement de 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus.
(M)	Métastases à distance
M0	pas de métastases à distance.
M1	présence de métastase(s) à distance.

Les CP sont aussi classés en quatre stades par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer)suivant l'état d'évolution du cancer.

Tableau 02. Classification des stades des CP par UICC (Andre et al., 2014).

Stade	TNM
Stade 0	Tis N0M0
Stade IA	T1, N0, M0
Stade IB	T2, N0, M0
Stade IIA	T3, N0, M0
Stade IIB	T1-3, N1, M0
Stade III	T4, tout N, M0
Stade IV	M1 quel que soit T et N

I.1.5. Symptôme

Environ 80% des patients présentant un cancer du pancréas avancé présentent souvent des douleurs abdominales ou au dos associées à une invasion maligne du mésentérique ou plexus du nerf cœliaque. La prise en charge de la douleur est un enjeu majeur objectif des soins palliatifs pour améliorer la qualité de vie du patient (Perinel et al., 2019). La jaunisse obstructive est le symptôme le plus commun chez les patients atteints de tumeurs malignes de la tête pancréatiques non résécables et a des conséquences importantes sur la qualité de vie. (Perinelet al., 2019). La jaunisse obstructive est associée avec un état pro-inflammatoire, une fonction immunitaire altérée et des troubles de la coagulation. Les Patients atteints de jaunisse sont à risque élevé de développer une dysfonction rénale, une bactériémie ou hémorragie. Cliniquement, les patients développent un prurit, diarrhée et malnutrition dues à la malabsorption des graisses (Perinel et al., 2019). Les tumeurs situées à la tête du pancréas provoquent une jaunisse obstructive et une perte de poids résultant d'une stéatorrhée et d'une diarrhée (Dragovich et al., 2017).

L'absence de symptômes spécifiques fait du cancer du pancréas une maladie silencieuse. Certains des symptômes comprennent des douleurs abdominales et au dos, qui peuvent être facilement interprétées comme des maladies digestives courantes (Huet al., 2019).

I.1.6. Diagnostic

Le diagnostic de PC non résécable a été posé sur la base de facteurs associés au patient (mauvaise condition médicale ou incapable de subir une opération majeure ou le refus du patient de résection chirurgicale) et facteurs liés à la tumeur (présence de métastases à

distance ou invasion vasculaire majeure (veine porte principale, artère hépatique, artère cœliaque ou supérieure artère mésentérique)(Ishimoto et al., 2019). Bien que la résection chirurgicale améliore considérablement le pronostic, la plupart des patients atteints d'un cancer du pancréas sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie avec un avancement local maladie ou propagation métastatique et seule une petite partie des patients sont considérés comme candidats à la chirurgie. Seulement à propos d'une maladie localisée au moment du diagnostic est présentée à 20% des patients (Rawla et al., 2019).

La biopsie du pancréas en l'absence de métastases facilement accessibles (par exemple tumeur localement avancée ou petites lésions du foie). Une biopsie tumorale est indiquée dans trois situations: (i) diagnostic douteux par rapport à une lésion bénigne ou à un autre néoplasme (par exemple une tumeur neuroendocrine); (ii) tumeur non résecable, pour vérifier la malignité avant de commencer la chimiothérapie; (iii) tumeur potentiellement résecable, lorsqu'un traitement néo adjuvant est envisagé (Neuzillet et al., 2018).

I.1.7. Thérapie

I.1.7.1.Chirurgie

La résection chirurgicale est le seul traitement curatif pour PC, Cependant, seulement environ 15 à 20% des patients sont candidats à la chirurgie, puisque 80 à 85% des patients atteints de PC ont maladie métastatique ou localement avancée au moment du diagnostic, Les traitements palliatifs, tels que la chimiothérapie et / ou la radiothérapie, sont indiqués pour ces patients , En général, une diminution des caractéristiques fonctionnelles, biologiques et physiologiques et davantage de comorbidités dues au vieillissement peut limiter la capacité des patients âgés à tolérer la chimiothérapie (Ishimoto et al., 2019). Résection chirurgicale combinée chimiothérapie (néo-) adjuvant offre les meilleures chances de survie à long terme, mais n'est réalisable que chez une minorité de patients (Fegrachiet al., 2019). Programmes de dépistage précoce la détection, et les progrès médicaux ont conduit à une diminution des taux de mortalité par cancer (Karavasiloglou et al., 2019).

L'approche périscopique n'est pas encore validée. Il peut être envisagé pour les petites tumeurs du pancréas gauche dans les centres experts à volume élevé (Neuzillet et al., 2018).

I.1.7.2. Chimio-radiothérapie

Une analyse secondaire a montré que l'application de radio-chimiothérapie était associée à un meilleur contrôle local et à une période plus longue sans traitement. Une chimio-radiothérapie pourrait être proposée après une chimiothérapie d'induction de trois à six mois (afin d'éliminer les patients présentant une progression métastatique rapide), avec administration concomitante de Capécitabine en tant que radio-sensibilisateur. la chimio-radiothérapie est une option à discuter lors de la réunion du comité, chez les patients présentant une maladie contrôlée après une chimiothérapie d'induction, en particulier ceux souhaitant une pause chimiothérapie (Neuzillet et al., 2018).

I.1.7.3. Radiothérapie

L'évaluation de la réponse tumorale au traitement d'induction à l'aide des techniques d'imagerie actuelles est difficile, L'infiltration persiste souvent après la chimiothérapie et / ou la radiothérapie et il est difficile de distinguer les modifications fibro-inflammatoires des infiltrations tumorales résiduelles, L'absence de progression métastatique est un autre critère d'efficacité important. Les préoccupations concernant l'examen radiologique et pathologique après traitement d'induction sont similaires à celles concernant les tumeurs borderline (Neuzillet et al., 2018).

I.1.7.4. Chimiothérapie

Certains progrès ont été réalisés au cours des dernières décennies dans l'identification de schémas de chimiothérapie augmentant la survie globale des patients atteints d'un cancer du pancréas. Le succès le plus notable a été d'établir que la chimiothérapie adjuvant dans les cancers du pancréas et de l'ampoule peut doubler la survie des patients après résection réussie du tumeur, Cependant, le fait que cela représente simplement une amélioration de 10% à environ 20% de la survie globale après 5 ans ne fait que mettre en évidence la résistance étendue au traitement et le potentiel de récurrence presque illimité de cette tumeur (Lerch et al., 2016).

Il a été démontré que les facteurs solubles sécrétés par les macrophages infiltrant contribuent à la progression du cancer par la médiation de la résistance aux médicaments chimiothérapeutiques, la facilitation des métastases et la soustraction des réponses immunitaires anti tumorales (Griesmann et al., 2017).

I.1.7.5.Résistance à la chimiothérapie

L'une des explications bien documentées sur la résistance du cancer du pancréas à la chimiothérapie est le fait qu'il produit une matrice extracellulaire étendue encapsulant la tumeur, phénomène qu'elle partage avec la pancréatite chronique et que toute administration systémique de médicaments ne peuvent tout simplement pas atteindre la tumeur à travers cette barrière (Lerch et al., 2016).

I.1.8. Approche thérapeutique

Une approche similaire pour améliorer la pénétrance tumorale des agents chimiothérapeutiques a été prise avec de l'irinotécan, une préparation liposomale ayant donné lieu à largement sur le concept de médecine individualisée, plus récemment appelé médecine de précision. La démarche consiste à réaliser une biopsie tumorale, à analyser le génome de la tumeur et à caractériser les voies de signalisation ayant subi des altérations pathologiques. Sur la base de ces découvertes, un cocktail d'agents antiprolifératifs ou d'inhibiteurs des voies de transduction du signal, confectionné individuellement, sera alors administré (Lerch et al.,2016).

La thérapie anticancéreuse personnalisée, qui fournit des traitements personnalisés en fonction des caractéristiques spécifiques du patient (par exemple, son statut génétique), a montré la possibilité d'améliorer les résultats pour les patients atteints de cancer. Avec l'avènement du séquençage de nouvelle génération, le séquençage de tissus tumoraux et normaux est devenu de plus en plus disponible, d'où l'intérêt croissant pour un traitement basé sur la génomique avec des agents approuvés et expérimentaux (Xu et al.,2019). Une approche prometteuse pourrait être de déterminer un nouveau traitement bio-marqueurs de réponse axée sur les voies qui sont essentielles pour la croissance et la progression tumorale(Bianet al.,2019).

I.2.Cancérogénèse pancréatique

I.2.1. Mécanisme de la cancérogénèse pancréatique

Le gène muté dans le cancer du pancréas implique des oncogènes (kras) et des gènes suppresseurs de tumeurs (p16 / CDKN2A, TP53 et SMAD4), qui sont accompagnés d'une dérégulation du cycle cellulaire, de la survie cellulaire, de l'invasion et des métastases, Les facteurs de transcription STAT (transducteur de signal et activateur de transcription) sont des molécules de signalisation importantes pour de nombreuses cytokines et récepteurs du facteur de croissance, Des études antérieures ont montré que STAT3 est activé en permanence dans le cancer du pancréas. STAT3 régule l'expression des gènes qui participent à l'oncogénèse, tels que 12 inhibiteurs de l'apoptose, régulateurs du cycle cellulaire et inducteurs de métastases (Kim et al.,2019).Le cancer du pancréas a tendance a se disséminer non seulement dans la circulation sanguine et dans le lymphatique, mais aussi le long des fibres nerveuses, entraînant un taux de récurrence inhabituellement élevé, même après un succès R0 de résection (Lerch et al., 2016).

Le cancer du pancréas est l'une des tumeurs malignes solides les plus mortelles. Le pronostic de carcinome pancréatique métastatique reste épouvantable, avec une survie médiane inférieure à 1 année, par conséquent, l'identification de bio-marqueurs permettant de déterminer et détecter le cancer du pancréas à un stade précoce et le développement pharmacologique des stratégies qui éradiquent les métastases exerceraient une influence significative sur les résultats du cancer du pancréas (Hu et al., 2019).

L'identification des mécanismes d'initiation de la tumeur est d'une grande importance pour permettre une détection précoce et fournir de nouvelles options thérapeutiques, lésions précurseurs PDAC, telles que la néoplasie intraépithéliale du pancréas (PanIN) ou des lésions plates atypiques (LFA) (Benitzet al., 2019).

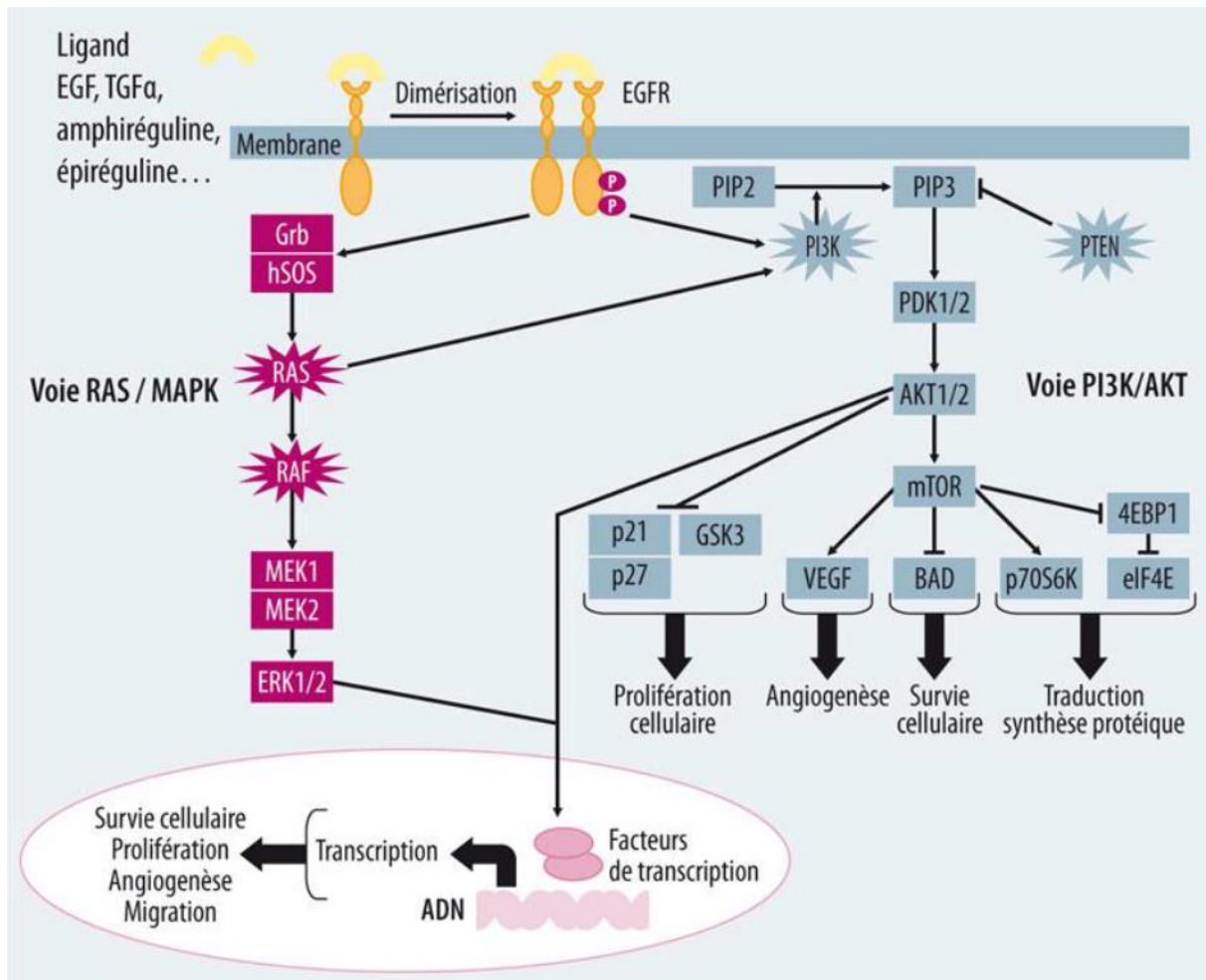


Fig. 03. Différentes voies en aval de l'activation de Ras (Lievre et al., 2010).

I.2.1.1. Instabilités génomiques

L'instabilité génomique, l'une des caractéristiques les plus répandues de la tumorigenèse bien corrélée avec sept voies basées sur des associations fonctionnelles, La voie du métabolisme des nucléotides présentant la corrélation la plus forte avec cette caractéristique a été influencée par plusieurs événements coopératifs dans de multiples cancers. PIK3CA-EIF3H, RSRC1-CDKN2B, TP53-TM2D2 et TP53-MYC représentent les événements coopératifs les plus significatifs augmentant l'activité de cette voie en BRCA, ESCA, LUAD et UCEC, respectivement. Pour examiner si ces événements de coopération peuvent affecter l'instabilité du génome, nous avons supposé que les patients avec ces événements coopératifs pourraient avoir un taux accru d'altérations génétiques (y compris mutation)(Zhang et al., 2016).

I.2.1.2. Altération des mécanismes génétiques et épi-génétiques

On pense que la mutation du proto-oncogène KRAS est une lésion génétique initiatrice dans la progression par étapes de cancer créatif, des études antérieures ont révélé que la fréquence croissante des mutations de KRAS était en corrélation avec le stade PanIN et qu'elle est presque universelle (> 95%) dans la PDAC humaine, de plus, des modèles de souris transgéniques ont confirmé que la mutation KRASG12D pouvait reprogrammer les cellules dans un destin en forme de canal, ce qui induit à son tour une métaplasie acineuse canalaire, néoplasie intra-épithéliale pancréatique sia (PanIN) et, finalement, PDAC. Ces études suggèrent que la survenue d'un cancer du pancréas est plus susceptible d'être une combinaison d'événements génétiques et non génétiques. Etude in vitro, la micro-injection de K-RasG12V mutant dans des cellules canalaire pancréatiques primaires peut induire une conversion phénotypique et une augmentation de la prolifération, Par conséquent, la mutation KRAS est essentielle pour l'apparition de la PDAC via une architecture croissante et une atypie cytologique (Wang et al., 2019).

Plusieurs preuves confirment que les altérations génétiques sont fortement associées les unes aux autres, Alors que certains gènes ont tendance à se reproduire, en raison de la complémentarité de leurs fonctions ou de l'épistasie. De plus, la simulation des essais basés sur la théorie du compromis de vie ont démontré que la condition physique fournie par l'altération génétique dépendait de l'histoire mutationnelle antérieure (Zhang et al., 2016).

La méthylation de l'ADN est également essentielle pour maintenir la pluri-potence, l'inactivation du chromosome X et l'empreinte génomique. La méthylation aberrante de l'ADN est l'altération épi-génétique la mieux caractérisée dans le cancer. Les cellules cancéreuses ont tendance à perdre la méthylation de l'ADN global et spécifique d'un gène. De plus, on pense que la méthylation de l'ADN des promoteurs du gène suppresseur de tumeur est un mécanisme épigénétique majeur dans la tumorigenèse (Silverman et al., 2016).

Les défauts medulloblastomes ont été enrichis dans les cas de rechute et montré localement un comportement agressif, Il est donc raisonnable de supposer que des événements de coopération efficaces devraient être associés aux modèles génomiques spécifiques et ont les effets fonctionnels sur les caractéristiques du cancer (Zhang et al., 2016).

Des altérations combinatoires entre les gènes conducteurs du cancer ont déjà été confirmées dans in vitro et in vivo. Par exemple, pour les souris atteintes de mutation Kras oncogénique, une mutation ultérieure de scrib était plus susceptible de développer des lésions de grade supérieur (Zhang et al., 2016).

Les patients avec co-altérations PTEN-KRAS affichent une mutation accrue d'un motif génomique spécifique mutation accrue dans ARID1A, RPL22 et MUC5B. PTEN et KRAS, ainsi que ces gènes récurrents ayant des fréquences d'altération accrues, semblent constituer un module coopératif. En effet, PTEN et KRAS se sont avérés résulter dans la transformation de cellules épithéliales de surface ovarienne en adénocarcinomes de bas grade (Zhang et al., 2016).

Les premières tentatives de stratification des tumeurs PDAC étaient basées sur des mutations génétiques, d'autres études de séquençage de l'exome ont été effectuées qui ont confirmé des gènes mutés relativement conservés dans PDAC (KRAS, TP53, SMAD4, ARID1A et CDKN2A) (Juizet al., 2019).

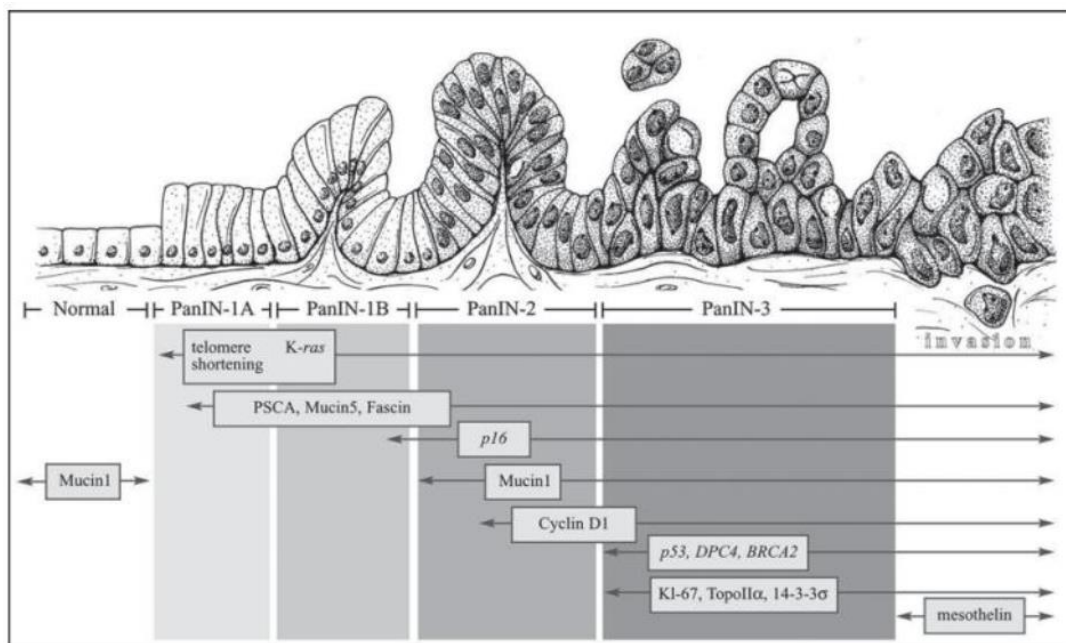


Fig. 04. Model de progression des CP avec les principales voies altérées

I.2.1.2. Rôle de l'inflammation

Dans le cas du cancer du pancréas, l'inflammation est pertinente à la fois en tant que facteur de risque et en conséquence du cancer. Les patients atteints de pancréatite auto-immune héréditaire ont un risque estimé de développement à vie de PDAC de 40%. La durée de la pancréatite semble être corrélée positivement avec la possibilité de mutations de Kras (Zambirinis et al., 2014).

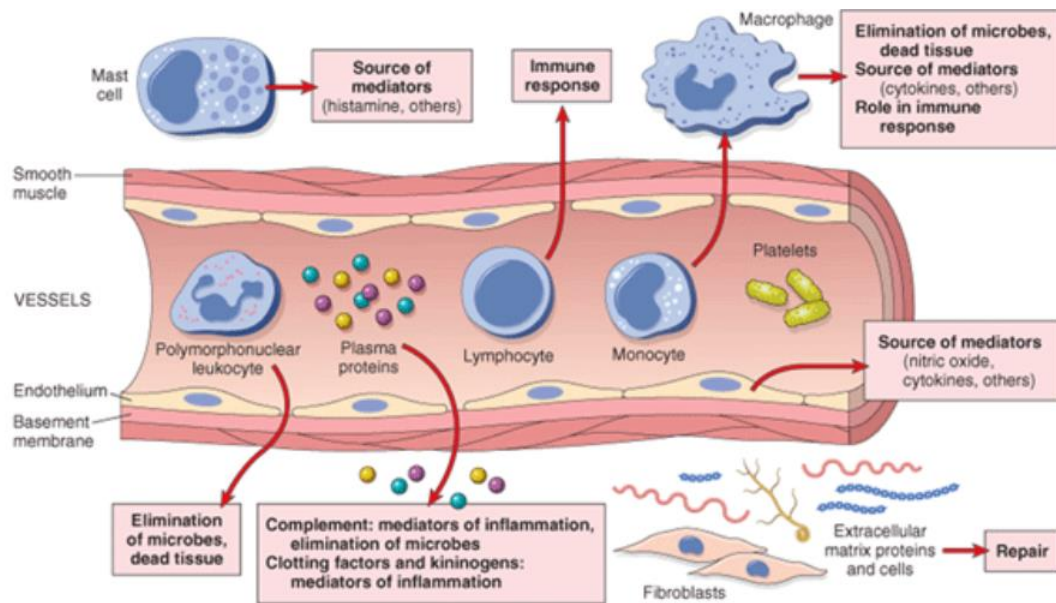


Fig. 05. Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

I.2.2. Activation de l'oncogène kras

L'activation du proto-oncogène KRAS représente un événement initiateur de la tumorigénèse pancréatique, avec 95% des cancers du pancréas chez l'homme hébergeant une mutation KRAS oncogène (Oh et al., 2019). Ainsi, parce qu'un activateur, la mutation de l'allèle KRAS est la plus fréquente altération génétique associée au cancer du pancréas, la majorité des modèles de souris génétiquement modifiées sont basés sur la mutation KRAS. (Oh et al., 2019) KRAS^{G12D} oncogène peut activer en permanence ses voies en aval, ce qui conduit à une série d'événements liés à la néoplasie, notamment le mouvement de prolifération, suppression de l'apoptose, modification des voies métaboliques, remodelage du microenvironnement, évitement de la réponse immunitaire et migration cellulaire et métastase (Wang et al., 2019).

I.2.2.1. Activation du gène Kras

L'activation mutationnelle de KRAS (mutations ponctuelles aux codons G12, G13 et Q61) survient dans plus de 90% des cancers du pancréas humain, résultant en l'accumulation de KRAS à l'état actif lié au GTP et à l'activation persistante des voies de signalisation en aval. Les données provenant de modèles murins de tumorigénèse du pancréas induite par KRAS oncogène ont révélé que le KRAS activé par mutation présidait non seulement l'initiation de la cancérogénèse du pancréas, mais était également nécessaire à la survie des cellules

tumorales. Une thérapeutique KRAS oncogène représente une cible cliniquement pertinente dans le cancer du pancréas (Chuanget al., 2017).

Les modèles de souris ont récapitulé cette observation, où l'activation de Kras associée à une mutation ponctuelle ou à la suppression d'une copie du gène Trp53, le gène est suffisant pour induire la PDAC avec des caractéristiques de la maladie humaine, y compris l'instabilité génomique et la capacité métastatique (Melloet al., 2017).

I.2.2.2. La protéine Kras

KRAS est une protéine de liaison à la guanine nucléotide qui alterne entre une protéine «off» inactive liée au GDP et un état actif "lié" au GTP, ce dernier liant et activant une variété de fonctions. Les protéines effectrices en aval qui médient les voies régissant l'oncogenèse, les métastases et la progression tumorale. L'activation mutuelle de KRAS (mutations ponctuelles aux codons G12, G13 et Q61) se produit dans plus de 90% des cancers du pancréas humain résultant en l'accumulation de KRAS à l'état actif lié au GTP et à l'activation persistante des voies de signalisation en aval (Chuanget al., 2019).

I.2.3. Inhibiteurs de l'expression de Kras

Une autre stratégie pour bloquer la signalisation KRAS oncogène consiste à supprimer l'expression de KRAS. Dans les cellules cancéreuses, dont la preuve de concept a été obtenue par l'utilisation de Les siRNA KRAS et via la surexpression de miR-143 pour empêcher la croissance des tumeurs de xéno greffes de KRAS mutant chez la souris. Cependant, comme les siRNA ou les microARN ciblés par KRAS sont liés à des problèmes intrinsèques d'accouchement et / ou d'effets non ciblés, plusieurs réactions pharmacologiques des inhibiteurs ont été développés pour inhiber un régulateur en amont de l'expression de KRAS.(Chuang et al., 2019)

I.2.3.1. Ligands de liaison à Kras

Bien que des concurrents de l'ATP aient été développés avec succès en tant qu'inhibiteurs de la kinase pour le traitement du cancer, l'affinité de liaison du RAS pour le GTP et le GDP et la forte concentration intracellulaire des concentrations de ces nucléotides guanine rendent difficile la conception de ligands à petites molécules qui sont en concurrence avec GTP et GDP pour la consolidation RAS. Néanmoins, plusieurs classes de ligands de liaison au RAS

de petite molécule qui empêchent l'activation du RAS en se liant à l'intérieur ou à l'extérieur du motif de liaison aux nucléotides ont été rapportées. (Chuang et al., 2019)

I.2.3.2. bêta-caténine / TCF

La bêta-caténine nucléaire localisée a été retrouvée dans environ 60% d'échantillons cliniques de cancer du pancréas, suggérant la suractivation de la signalisation de la bêta-caténine / TCF dans la progression du cancer du pancréas. En outre, de nombreuses études ont montré que l'activation de la signalisation de la bêta-caténine / TCF favorisait la croissance, la migration et la métastase des cellules cancéreuses du pancréas (Jixiang et al., 2017).

I.2.3.3. YEATS4 a favorisé la migration et l'invasion des cellules cancéreuses du pancréas en activant la signalisation de la bêta-caténine / TCF

La surexpression de YEATS4 n'a pas élevé le niveau de protéine bêta-caténine lors du traitement par LiCl. En résumé, ces données suggèrent que YEATS4 favorise la migration, la formation de colonies et l'invasion de cellules cancéreuses du pancréas en activant la signalisation de la bêta-caténine / TCF. YEATS4 favorisait la métastase des cellules cancéreuses du pancréas et était nécessaire pour la transformation maligne des cellules pancréatiques normales (Jixiang et al., 2017).

I.2.3.4. miRNAs

Une série de miARN (y compris miR-21, miR-34a, miR-30d, miR-155 et miR-203) a été associé à la progression tumorale et à la survie globale chez les patients atteints d'un cancer du pancréas. Nous avons découvert que miR-506 agit comme une nouvelle tumeur suppresseur dans le cancer du pancréas .inhibant ainsi la signalisation Akt / NF-KB. Nous avons constaté que miR-506 inhibait la croissance des cellules cancéreuses du pancréas in vitro et in vivo. La dysrégulation des miARN, pouvant résulter d'un ADN aberrant de méthylation, a été démontré pour contribuer à la tumorigenèse du cancer du pancréas (Li et al., 2016).

I.2.4. Gènes suppresseur de tumeur

1.2.4.1. P53

La coopération entre la mutation TP53 et l'amplification MLL a entraîné une augmentation spectaculaire des activités des voies associées à un marqueur, y compris le déroulement de l'ADN et la régulation de la progression du cycle cellulaire par la voie de la PLK3, ce qui

concorde avec un rapport récent selon lequel la mutation de la p53 se lie pour réguler à la hausse le gène de régulation de la chromatine, MLL, qui favorise la prolifération et la croissance du cancer (Zhang et al., 2016).

La progression des lésions néoplasiques intra-épithéliales pré-invasives du pancréas (PanIN) vers les PDAC invasives est associée à une perte d'hétérozygotie (LOH) de la TP53, soulignant le rôle crucial de la p53 en tant que barrière au développement du cancer pancréatique invasif, p53 est un capteur de stress cellulaire, répondant à divers stress des signaux tels que les stimuli oncogènes, les dommages à l'ADN et la privation de nutriments en limitant l'expansion cellulaire par l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose. Les fonctions les mieux caractérisées de p53 consistent à induire un arrêt prolifératif ou un apoptose en réponse à des lésions aiguës de l'ADN, bien que p53 régule également les fonctions de divers autres facteurs cellulaires, y compris le métabolisme, la motilité et la différenciation. La protéine p53 comprend des domaines distincts impliqués dans la liaison à l'ADN spécifique et à la séquence, tétramérisation et activation de la transcription. P53 héberge deux domaines d'activation de la transcription (TAD) distincts identifiés à l'aide d'essais de reporter in vitro mais dont les rôles in vivo n'ont pas été complètement étudiés (Melloet al., 2017).

I.2.5.1.CDK N2A ET P53 ET Smad4

Au cours des dernières décennies, des mutations de pilotes chez KRAS, CDKN2A (communément appelée p16), TP53 et SMAD4 ont été identifiés chez le cancer du pancréas (Benitzet al., 2019). La caractérisation génétique moléculaire des PDAC a identifié plusieurs altérations génétiques communes, notamment des mutations activantes de l'oncogène KRAS dans 95% des cas et des mutations inactivantes des gènes suppresseurs de tumeurs CDKN2A, TP53 et / ou SMAD4. Le gène suppresseur de tumeur TP53 est muté dans 75% des cas. PDAC humains, soulignant l'importance de l'inactivation de p53 pour le développement de la PDAC (Melloet al., 2017).

I.2.5. Autre gènes responsables de la carcinogénèse ip3K/mTOR

I.2.5.1.MAPK or mTOR

La voie MAPK est un module de kinase qui relie les signaux extracellulaires à la machinerie qui contrôle les processus cellulaires de base tels que la croissance, la prolifération, la différenciation, la migration et l'apoptose, les MAPK sont classées dans les trois sous-familles importantes des MAPK p44 / 42 (Erk1 / 2), MAPK p38 et des kinases terminales NH2 c-Jun

(JNK). La voie de signalisation Erk1 / 2 peut être activée par différents facteurs, notamment les mitogènes, la croissance, et les cytokines, c'est aussi une cible importante dans le diagnostic et le traitement du Cancer du pancréas AsPC-1, afin d'identifier les cibles moléculaires en apoptose et anti-prolifération, et de déterminer ses effets sur les voies de signalisation STAT3 et ERK1 / 2. Nos résultats ont des implications pour les chercheurs qui utilisent cliniquement les asphodeloïdes en tant que médicament ou dans le développement de traitements du cancer du pancréas (Kim et al., 2018).

***MATERIEL ET
METHODES***

II.1. Population et type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique des profils épidémiologique, clinique, para-clinique et anatomopathologique, portée sur 41 patients atteints de cancer pancréatique (19 femmes et 22 hommes), diagnostiqués entre janvier 2014 et avril 2019. Notre études était déroulée dans le service d'oncologie de l'Hôpital Mohammed Saddik Ben Yahia de Jijel. Une étude analytique des profils épidémiologique, portée sur 105 patients atteints de cancer pancréatique (52 femmes et 53 hommes), notre études était déroulée dans le service d'oncologie de l'Hôpital Ban-Badis de Constantine.

II.2. Recueil des données

Le matériel de travail est constitué des dossiers médicaux, des registres de consultation et des fiches de suivi des patients et qui sont conservés dans les archives du service d'Oncologie. Pour la récolte des données, les 41 dossiers ont été répertoriés et ont été étudiés de façon rétrospective. Pour cela nous avons exploité les données cliniques, les données para cliniques, les comptes rendus opératoires et les comptes rendus anatomopathologiques.

II.3. Paramètres choisis pour mener l'étude

L'étude a porté sur l'analyse de trois volets :

Le volet épidémiologique consiste à la détermination de l'incidence et mortalité des CP, soit par rapport aux différents types de cancers traités dans ce service, ou par rapport aux cancers digestifs, et les données épidémiologiques dont fait partie le sexe, la tranche d'âge la plus touchée, la distribution géographique dans les wilayas et les antécédents personne et familiaux des CP.

Le volet clinique et para-clinique a permis de préciser les circonstances de la découverte de CP, l'évolution des symptômes révélateurs, les examens para-cliniques réalisés pour le diagnostic (TDM, IRM et les scanners). Ainsi, l'examen complémentaire des bilans d'extension : bilan hépatique (bilirubine totale et transaminases (ALAT, ASAT), bilan hématologique (globules rouges et blancs), marqueurs tumoraux (ACE et CA19-9), l'examen anatomopathologique afin de déterminer le type histologique et la degré de différenciation des CP, le siège de la tumeur, le site métastatique, la topographie de la tumeur primitive, ainsi que la mutation de gène RAS.

Enfin, le volet thérapeutique a été consacré à l'analyse des données des patients qui ont bénéficié d'une chirurgie (curative ou palliative) ou d'une chimiothérapie (seul ou combinée à la thérapie ciblée), ainsi qu'au protocole de la chimiothérapie employée.

En dernière partie nous avons analysé la survie (la mortalité et la morbidité, la survie globale et la survie en fonction d'âge, sexe, métastase)

II.4.Saisie des données et analyses statistique

Ces données collectées ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Excel 2010 et logiciel IBM SPSS Statistics version 21 pour l'analyse de kaplan-Meier.

Formulaire des patients hospitaliers pour un cancer pancréatique au service d'oncologie de l'hôpital de Jijel

Identification personnelle

Nom et prénom Sexe Date d'entre

Adresse Tranches d'âge

Antécédants

Antécédants personnelle

Alcool Tabac
 Diabète Cholecystite
 Pancréatite Autre Rien a signaler

Antécédants familiales

Autre ATC
 cancer Digestif
 Rien a signaler

Examen clinique

Amaigrissement Douleurs abdominals Vomissement
 Constipation Fièvre Autre
 Diarrhée Ictère

Examen paraclinique

Scannographie

Echographie abdominale
 Scannaire abdominale pelvienne
 Scannaire thoracique
 TDM thoraco-abdominale-pelvienne
 IRM

Resultats des scannaire

Dilatation canalaire
 Dilatation des voies biliaires
 Masse tumoral de la tête du pancréas
 Masse tumoral de la queue du pancréas
 Masse tumoral du corps pancréatique
 Nodule pulmonaire
 Nodule hépatique
 Syndrome de cholestase

Aspect anatomopathologie

Biopsie

Type de biopsie

Type de différenciation

Type histologique

Extension métastatique

Métastase hépatique
 Métastase pulmonaire
 Métastase Os
 Méstase digestive
 Métastase ganglionnaire
 Aucun métastase Autre

Examen complémentaire

Biologique		Marqueurs tumoraux	
Globules rouge	<input type="text"/>	ACE	<input type="text"/>
Globules blanc	<input type="text"/>	CA 19-9	<input type="text"/>
Plaquettes	<input type="text"/>	Bilan hépatique	
PLS	<input type="text"/>	Bilirubine	<input type="text"/>
la glycémie	élevé <input type="text"/>	ASAT(TGO)	<input type="text"/>
		ALAT(TGP)	<input type="text"/>

Aspect thérapeutique

Chirurgie		Chimiothérapie	
Chirurgie	<input type="text"/>	Type de chimiothérapie	Adjuvant <input type="text"/>
Type de chirurgie	curatif <input type="text"/>	Type de protocole	Gemtabicine <input type="text"/>

*RESULTATS ET
DISCUSSION*

III.1 Répartition des CP en fonction des paramètres épidémiologiques

Dans un premier temps, nous avons analysé la fréquence de CP dans le service d'oncologie de l'Hôpital Ben-Badis de Constantine. Dans cette étude, nous avons colligé 105 cas pris en charge au niveau du service (16 cas en 2014, 21 cas en 2015, 19 cas en 2016, 24 cas en 2017, 19 cas en 2018 et 6 cas en 2019), nous avons constaté 53 de sexe masculin contre 52 de sexe féminin (fig.06).

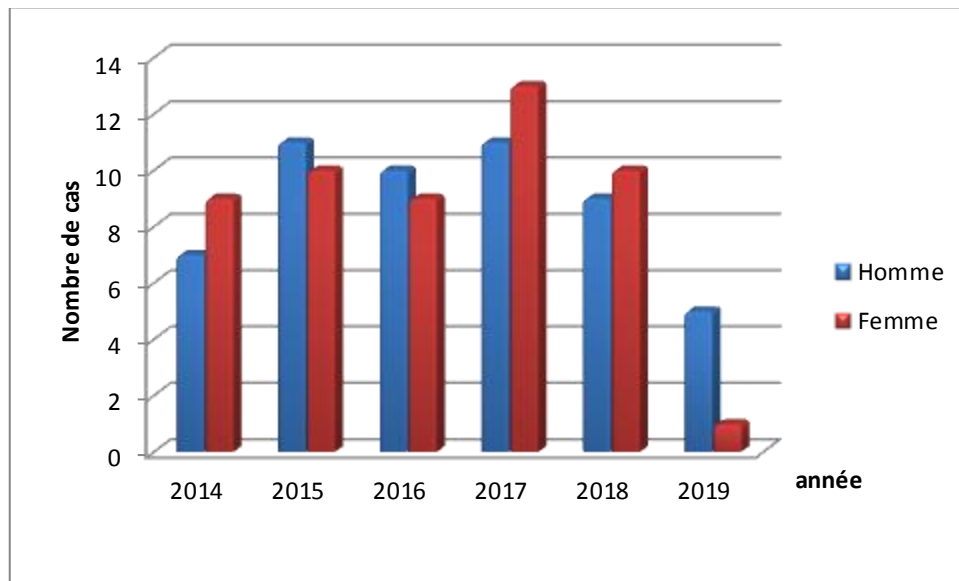


Fig. 06. Répartition des CP selon leurs sites de développement dans le service d'oncologie de Constantine

Parallèlement, nous avons analysé la fréquence des cancers digestifs dans le service d'oncologie de l'Hôpital Mohammed Sadik Ben Yahia de la wilaya de Jijel. Au cours de l'analyse des dossiers cliniques, nous n'avons retenu que 41 cas souffrant de CP. Comme le montre la (fig.07) la répartition de nos malades sur les six ans (35 cas en 2014, 61 cas en 2015 et 98 cas en 2016, 41 cas en 2017, 64 cas en 2018, 39 cas en avril 2019) a montré que le recrutement annuel des cancers digestifs dans ce service est variable d'une année à l'autre ; le cancer colorectal se place en première position avec 220 cas, suivi par le cancer de l'estomac avec 48 cas, le cancer de foie avec 29 cas. Donc le nombre totale des patient atteints de cancer digestifs dans le service d'oncologie est 338 cas. La fréquence des cancers digestifs est en augmentation depuis ces dernières années (Darré et al., 2015).

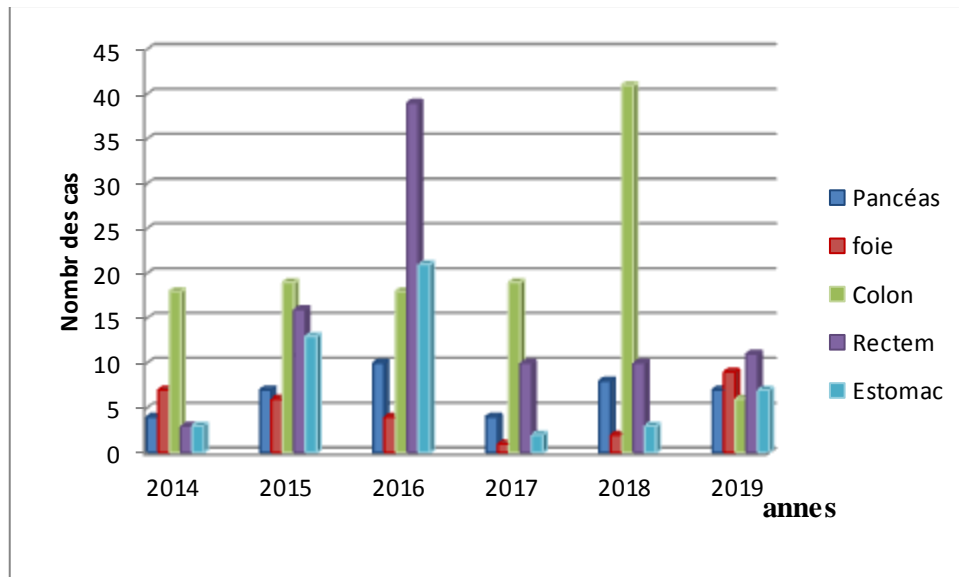


Fig.07. Répartition des cancers digestifs selon leurs sites de développement

III.1.1 Répartition du cancer du pancréas selon le sexe

Dans notre série, sur les 41 patients que nous avons colligés, 22 étaient de sexe masculin contre 19 de sexe féminin, avec des pourcentages respectifs de 53,66% et de 46,34 % (fig .08). Cela a été similaire pour les études de (Rebecca et al., 2018). La répartition du CP selon le sexe montre un sexe-ratio équilibré, légèrement en faveur des hommes.

Cette prédominance masculine pourrait s'expliquer par le lien étroit entre les tumeurs du pancréas et le tabac. Selon l'incidence les tumeurs du pancréas augmenterait chez les fumeurs avec un risque relatif égal à 3 (Chauffert et al., 2005). L'estimation de la sex-ratio donne une valeur de 1,1. Ces résultats sont similaires aux données d'une étude épidémiologique sur le CP menée dans l'Ouest Algérien où ils ont présenté une valeur de 1,2 du sexe ratio avec une prédominance masculine soit 65.6 % par rapport à 34.8% des femmes (Sellam et al., 2015) Le cancer de pancréas touche plus les hommes que les femmes.

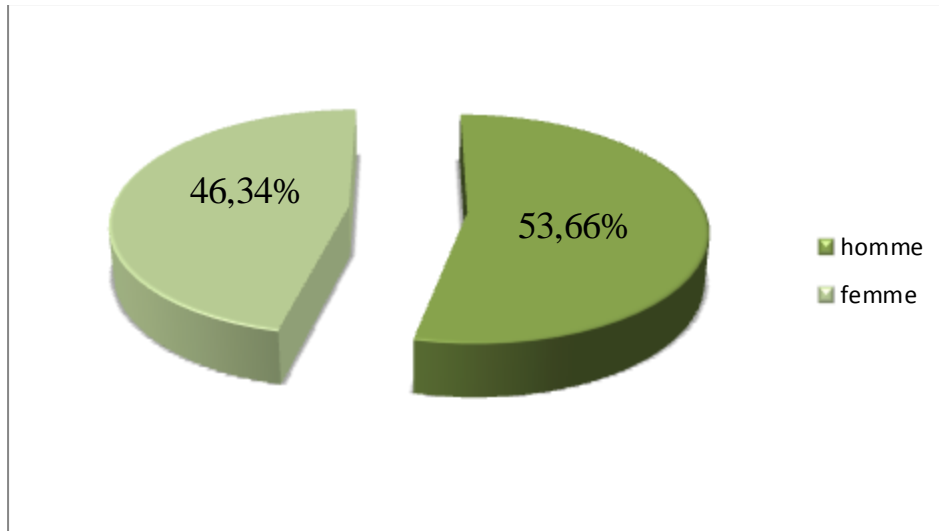


Fig. 08. Répartition du CP selon le sexe

III.1.2 Répartition du cancer du pancréas selon l'âge

L'âge de la population de notre série se situe entre 30 ans et plus ; elle est subdivisée selon les classes d'âge d'amplitude de 10 ans. Nos résultats sont représentés sur l'histogramme ci-dessous (fig .09).

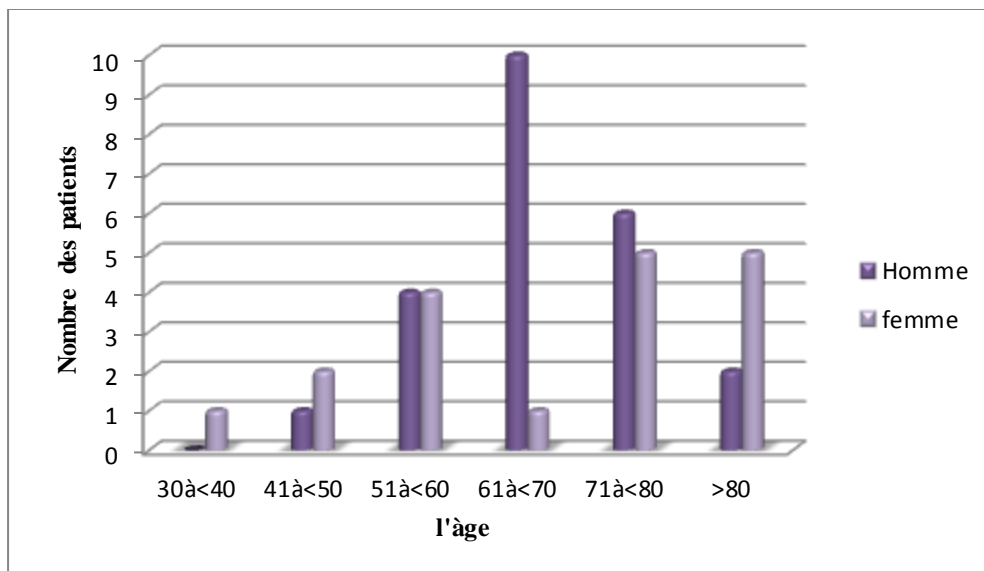


Fig. 09. Répartition des patients atteint de CP selon la tranche d'âge.

Nous avons noté que l'apparition du CP augmente avec l'âge quel que soit le sexe. Nous constatons que l'âge moyen de nos patients était de 67.6 ans tout sexe confondu, de 30 ans et plus. La plupart des études déjà faites donnant des résultats proches, ont respectivement

retrouvé 61.8 ans et 64 ans (El Guesmi et al., 2015). Donc les deux tranches d'âge les plus touchées semblent être de 61 à <70 ans et 71 à <80 ans avec 11 cas soit une moyenne de 27,5% des CP. (Les CP présentent une incidence supérieure chez l'homme par rapport à la femme, dont il augmente avec l'âge avec un pic entre 61 et 80 ans, faisant un cancer de la personne âgée. Ceci est en accord avec l'étude rétrospective des études de (Benelkhaïat et al., 2010). Dans la région de Marrakech.

Dans le même contexte, les patients âgés de moins de 30 à <40 ans représentent un seul cas, soit 2.5%, les patients âgés entre 41 à <50 ans représentent 3 cas, soit 7.31%, alors que les patients âgés entre 51 à <60 ans représentent 8 cas, Cette survenue précoce du cancer (40 à 50 ans) soit 20 %, et les patients âgés entre 61 ans et plus 80 ans représente 28 cas, soit 68.3%.

L'Âge médian à la présentation du cancer du pancréas était de 73 ans dans cette étude, ce qui est assez comparable aux estimations nationales américaines, avec un âge moyen déclaré au diagnostic de 71 ans. Les taux d'incidence pour les deux augmente avec l'âge, le plus élevé chez les plus âgés que 70 ans (Atiq et al., 2019).

III.1.3 Répartition du cancer du pancréas selon la distribution géographique

La répartition établie selon les régions de la wilaya indique que les patients les plus touchés par le cancer du pancréas résident dans la wilaya de Jijel, l'incidence des cancers du pancréas est plus forte dans le centre-ville que dans les régions voisines. Les taux du cancer sont élevés à Jijel avec 11 cas soit un pourcentage de (27%) et Tahir avec 7 cas, soit un pourcentage de (17.03%) et El-milia avec 6 cas, soit un pourcentage de (14.63%), plus faibles à El-cannar avec un seul cas, soit un pourcentage de (2.43%) et Tassoust 2 cas soit un pourcentage de (4.87%) (Fig.10). Il existe aussi des patients atteints de CP dans d'autres wilayas qui suivent leur traitement à Jijel, Skikda avec 2 cas soit un pourcentage de (4.87%) et Mila avec un cas, soit un pourcentage de (2.43%). Cette répartition retourne à un taux élevé d'assemblage démographique dans le centre-ville de Jijel par rapport aux régions voisines. Son incidence varie considérablement d'une région à l'autre, ce qui suggère que les facteurs liés au mode de vie jouent un rôle important dans son étiologie (Maisonneuve et al., 2018).

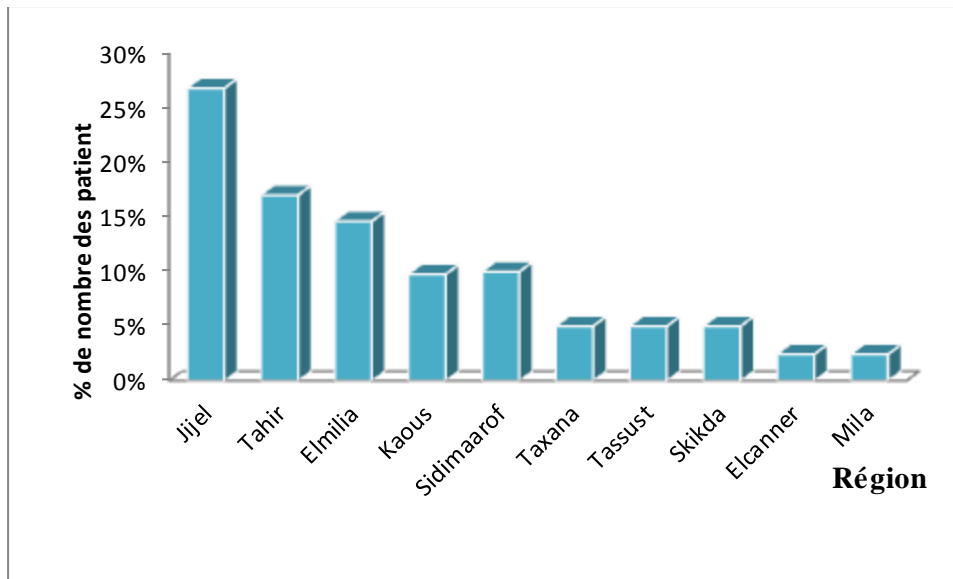


Fig. 10. Répartition des patients selon la résidence.

III.1.4 Antécédents familiaux et personnels

Pour vérifier la relation entre les facteurs de risque et le CP, nous avons étudié les antécédents familiaux et personnels de nos patients et les résultats sont représentés dans la (fig.11). Nous avons noté la présence de 7 cas d'antécédents familiaux (17.03%), et 34 cas sans aucun antécédent familial (82.92%). Concernant les antécédents personnels chez l'homme : l'alcool 1 cas soit (2.43%) et le tabac 2 cas soit (4.84%). Nous avons observé aussi, 4 patients atteints de pancréatite, 6 patients diabétiques, et 5 cholécystites, pour des pourcentages successifs (9.75% ; 14.23% ; 12.19%). On observe aussi 7 cas présentant des mutations dans le gène RAS, soit un pourcentage (17.03%) ; un pourcentage élevé de 39.02% des patients avec aucun antécédent personnel, alors que le reste 17.03% représente d'autres antécédents (Hypothyroïdien, kyste hépatique, les maladies cardiovasculaires). Nos résultats sont similaires à plusieurs études épidémiologiques qui indiquent que le tabagisme est le facteur de risque le plus important et établi lié au mode de vie d'être responsables d'environ 20% de toutes les tumeurs du pancréas. Bien qu'une cause fréquente de pancréatite, la consommation d'alcool n'est associée qu'à un risque modeste (Maisonneuve et al., 2019). Et dans une étude qui indique que le diabète sucré est à la fois un facteur de risque de maladie et une conséquence du cancer du pancréas au stade précoce à long terme, le diabète sucré double environ le risque du CP, et la forte consommation d'alcool pourrait être liée à une pancréatite chronique, ce qui augmente le risque de cancer du pancréas de plus de le décupler, avec peu de différence de risque attribuable entre les formes de pancréatite alcoolisées et non alcoolisées, ou dans certaines études on a

retrouvé que 10% des patients ont des antécédents familiaux de Cancer du pancréas. En effet, certaines conditions héréditaires ont un risque accru de cancer du pancréas (Kleeff et al., 2016).

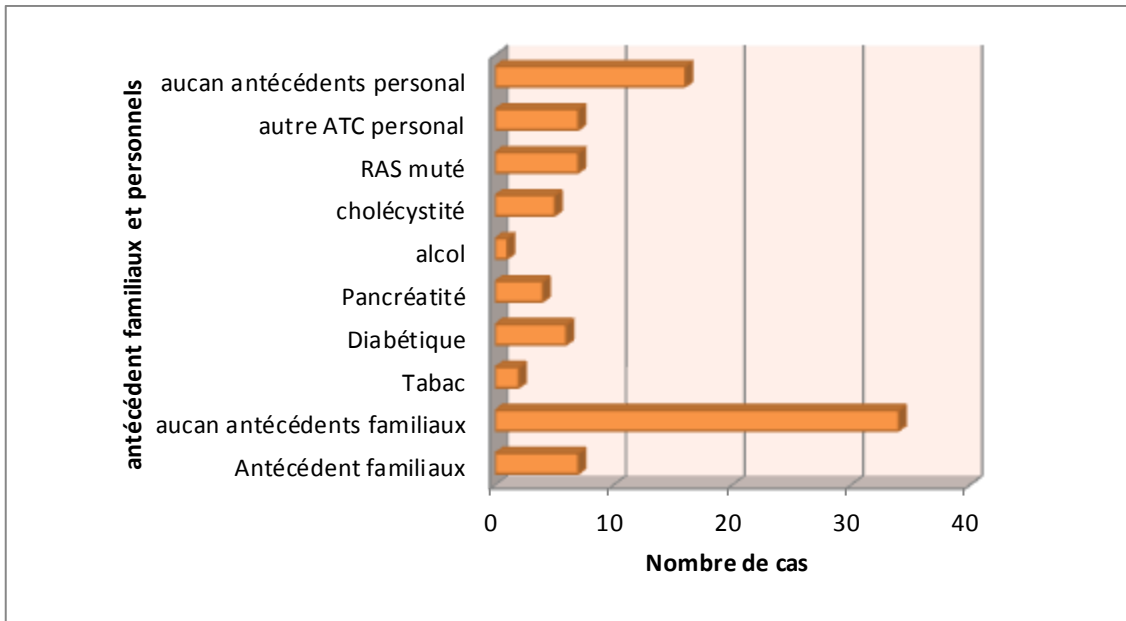


Fig. 11. Répartition des CP en fonction des antécédents familiaux et personnels

III.2 Répartition des CP en fonction des paramètres cliniques

III.2.1 Symptômes révélateurs

Les motifs qui ont conduit les patients à la consultation au niveau des structures de prise en charge étaient variés. Nous avons constaté que trois signes peuvent être révélés et plus fréquents dans le cancer du pancréas ; la douleur abdominale avec 39.02% qui est souvent intense et lancinante, une diarrhée avec 24.39%, et l'ictère avec 14.63% (est souvent rapide et important). (fig.12). Ces résultats sont similaires à celle de Dragovich, qui trouvait les tumeurs situées à la tête du pancréas provoquent une jaunisse obstructive et une perte de poids résultant d'une stéatorrhée et d'une diarrhée. Bien que les tumeurs du corps et de la queue entraînent généralement des douleurs abdominales et une perte de poids, la douleur est également fréquemment associée au cancer du pancréas. La douleur se présente généralement comme une douleur sourde et profonde, venant du haut de l'abdomen et irradiant vers le dos (Dragovich et al., 2017).

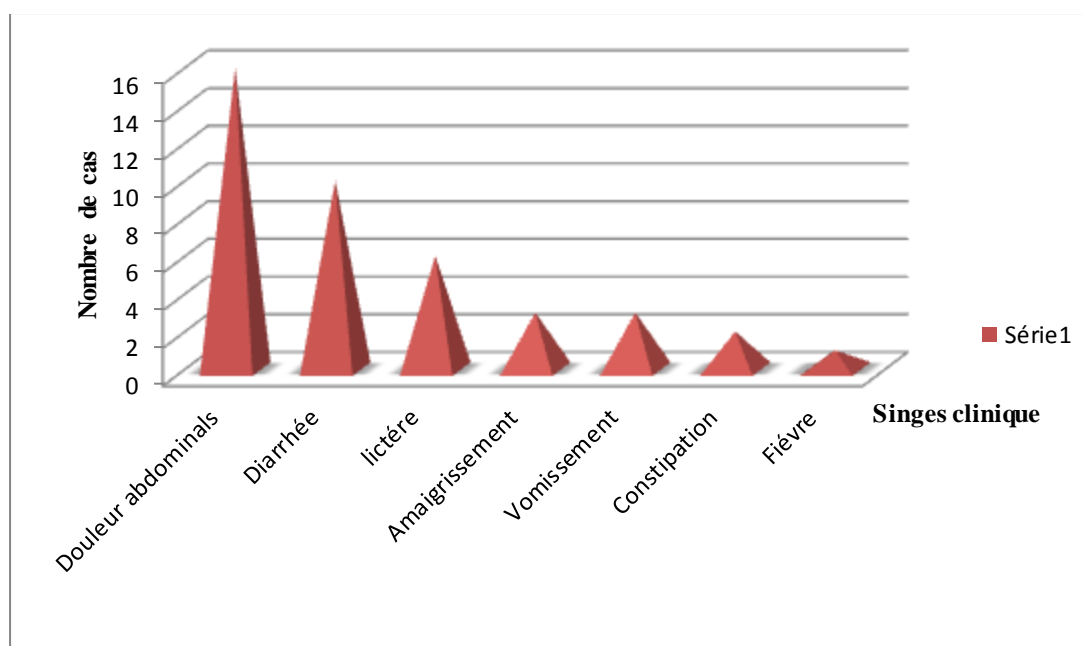


Fig. 12. Répartition des CP en fonction des symptômes révélateurs

III.3 Répartition des CP en fonction des Paramètres para-cliniques

III.3.1 Examens radiologiques

La majorité des patients dans notre série ont bénéficié d’une succession logique d’examens radiologiques commençant par TDM thoraco-abdominal-pelvienne et suivie d’une échographie abdominale. Cette succession était pour la majeure partie (32cas avec 78.04%) suffisante pour orienter le diagnostic et l’échographie abdominale était réalisée chez 17 cas soit (41.46%) ; nécessitaient un complément par un scanner abdominal 10 cas soit (24.39%) pour établir le diagnostic (tableau3). Dans 9 cas soit (21.95%), on avait recours à l’IRM abdominale afin de confirmer le diagnostic de la tumeur du pancréas. Ces résultats sont compatibles avec ceux rapportés par (Chiang et al., 2014).

Tableau3 : Répartition des CP en fonction différents examens réalisés

Scannographie	Nombre de cas	pourcentage %
TDN thoraco-abdominal-pelvienne	32	78.04%
Echographie abdominale	17	41.46%
Scanner thoracique	6	14.63%
Scanner abdominal pelvienne	10	24.39%
IRM	9	21.95%

III.3.2 Diagnostic

Les résultats des examens sont présentés dans la (fig .13), notre étude a montré une prédominance des sites secondaires des tumeurs primitives du nodule hépatique avec un nombre de 11cas et un pourcentage de 29.26%, suivie par le processus tumoral de la tête de pancréas avec 8 cas avec un pourcentage de19.51% et un taux de 14.63% au niveau du corps du pancréas (6 cas). C'était le cas dans la plupart des études, qui retrouvait une tumeur de la tête dans 90 % des cas, une tumeur du corps dans 5.63% des cas Ces résultats ont démontré que le processus tumoral était accompagné d'autres affectations (5 cas de dilatation biliaire, 5 cas de syndrome de choléstase et 3 cas de dilatation canalaire) et autre sites secondaires de tumeurs primitives de nodules pulmonaires avec 3 cas. Ce résultat est similaire à l'étude de (Sellam et al., 2015).

La maladie normalement reste silencieuse et est diagnostiquée à un stade très avancé. Malgré des avancées significatives dans le diagnostic et la prévention, le taux de survie global à 5 ans est moins de 5%. (Mishra et al., 2019), ou les douleurs abdominale dues aux obstructions canalaire et biliaires extra hépatiques définies comme l'obstruction du canal cholédoque causant l'ictère (Tol et al., 2016).

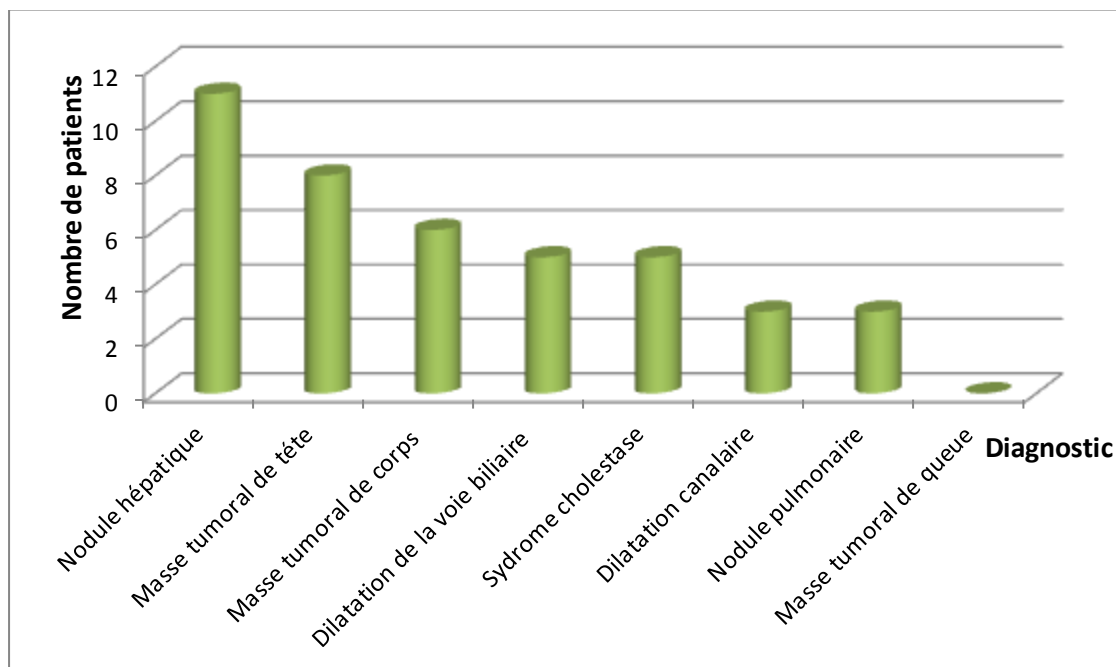


Fig. 13. Répartition des CP en fonction du diagnostic

III.3.3 Répartition des CP en fonction des bilans biologiques

Le bilan d'extension de CP est un point crucial du bilan préopératoire de ces tumeurs. Nous avons analysé les résultats des bilans biologiques, et nous nous sommes intéressés, seulement au taux élevé des marqueurs tumoraux, hépatiques, et hématologique (Tableau 4). Tous les patients de notre étude ont bénéficié d'un dosage des marqueurs tumoraux. Nous avons révélé un taux élevé d'ACE et de CA19-9 chez 34 et 36 patients respectivement à une fréquence 82,92% et 87,80%, et seulement 3 patient non diagnostiqués. Ce sont les plus utilisés comme marqueurs de pronostic pré et postopératoire d'une tumeur pancréatique (Parikh et al., 2014), ont montré que le taux de CA19-9 et ACE augmente avec le stade des tumeurs pancréatiques. Ce sont des indicateurs d'états avancés de CP.

D'après notre analyse du bilan hépatique on trouve un nombre considérable de patients qui ont des ASAT (53.65%), ALAT (43.9%), bilirubine (29.2%). Ces résultats montrent l'existence des anomalies au niveau du foie et des voies biliaires. Ces résultats sont confirmés par les TDM, IRM. Ces anomalies peuvent signaler aussi la présence d'une métastase hépatique qui est confirmée par la biopsie (métastase hépatique 29.26%). Ces résultats sont compatibles avec l'étude menée par (Saif et al., 2005), qui ont corrélé entre la métastase hépatique et les enzymes du bilan hépatique.

D'après le bilan hématologique, nous avons noté la présence d'un taux faible des globules rouge chez 6 cas soit 14.63% (qui peut être due à des hémorragies), d'un taux élevé des globules blanc et les plaquettes chez 11 et 12 patients, (26.82%, 29.26%). Ce bilan est généralement demandé pour contrôler l'état générale des patients. L'hyperglycémie évaluée chez 20 patients de notre série, on trouve par l'analyse de ces résultats que les chiffres s'élèvent à 48.78%. Les chercheurs se demandent donc s'il existe un lien entre les deux maladies ?, et si le diabète est une cause ou une conséquence de cancer du pancréas ? (Elena et al., 2013). Le taux de phosphatase alcaline est élevé chez 32 patients soit (78.04%), et la créatinine est élevée chez 24 patients soit (58.53%).

Tableau4 : Répartition des CP en fonction des bilans biologiques :

Taux des variant	Nombre des cas	Pourcentage %
Taux des marqueurs tumoraux		
ACE: élevé	34	82.92%
Ca19-9: élevé	36	87.80%
Non diagnostic	3	7.31%
Bilan hépatique		
ASAT (TGO) : élevé	22	53.65%
ALAT (TGP) : élevé	18	43.9%
BILIRUBINE: élevé	12	29.26%
Bilan hématologique		
Globules rouge: faible	6	14.63
Globules blanc: élevé	11	26.82%
plaquettes: élevé	12	29.26%
Glycémie élevé	20	48.78%
PAL : élevé	32	78.04%
Créatinine : élevé	24	58.53%

III.4 Répartition des CP en fonction des examens anatomopathologique

III.4.1 Siège de la tumeur

Sur le plan histologique, nous avons noté que le cancer du pancréas se localise beaucoup plus au niveau de la tête du pancréas avec 16 cas soit 40%, suivi par le corps 8 cas soit 20%, le corps et queue du pancréas 6 cas soit 15% ; la tumeur kystique représente 3 cas soit 8%, dans la queue 2 cas soit 5%. Et la tumeur kystique 5 cas soit 15%, et 7 cas de tumeur non précisée 12% (fig.14). Le résultat comparable dans la plupart d'autres études, qui retrouvait une tumeur de la tête dans 90 % des cas, une tumeur du corps dans 5.63% des cas (Sellam et al., 2015).

La localisation anatomique des tumeurs du pancréas a été suggérée comme un marqueur de pronostic potentiel pour la survie. Environ les deux tiers des cancers du pancréas surviennent à la tête du pancréas, 15% se produisent dans le corps et la queue, tandis que les autres impliquent la glande diffuse (Atiq et al., 2019).

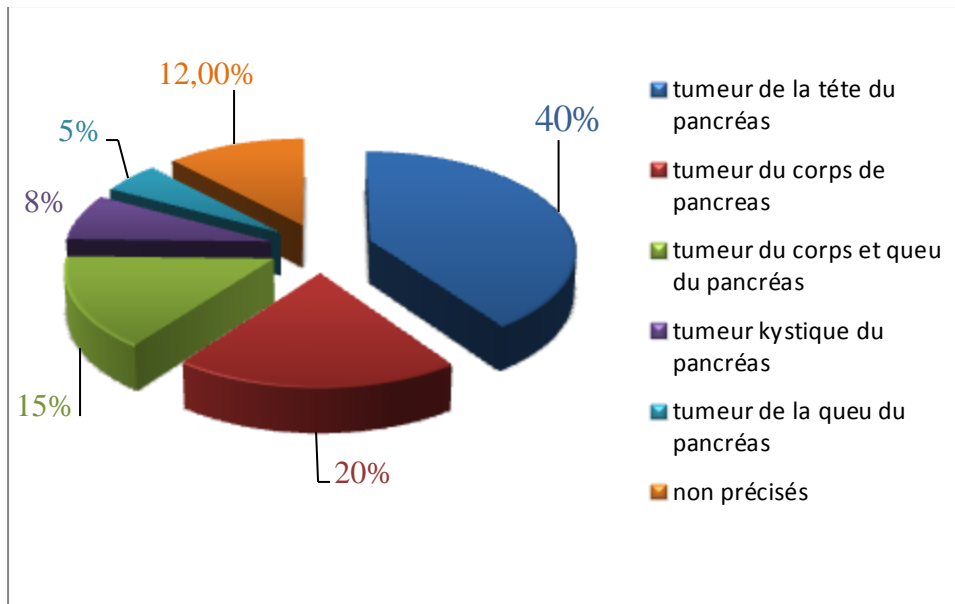


Fig.14. Répartition des CP selon le siège de la tumeur

III.4.2 Degré de différenciation d'adénocarcinome

L'étude cytopathologique a montré que l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus fréquent dans 78.04 %, suivie des formes moyennement différenciées avec des fréquences 34.14% et la différenciation non précise avec des fréquences de 12% de notre population étudiée (fig.15). La majorité des tumeurs malignes du pancréas sont des adénocarcinomes; tumeurs pancréatiques rares comprenant des tumeurs neuroendocrines (qui peuvent sécréter des hormones comme l'insuline ou le glucagon) et les carcinomes acineux (qui peut libérer des enzymes digestives dans la circulation) (Kleeff et al.,2016).

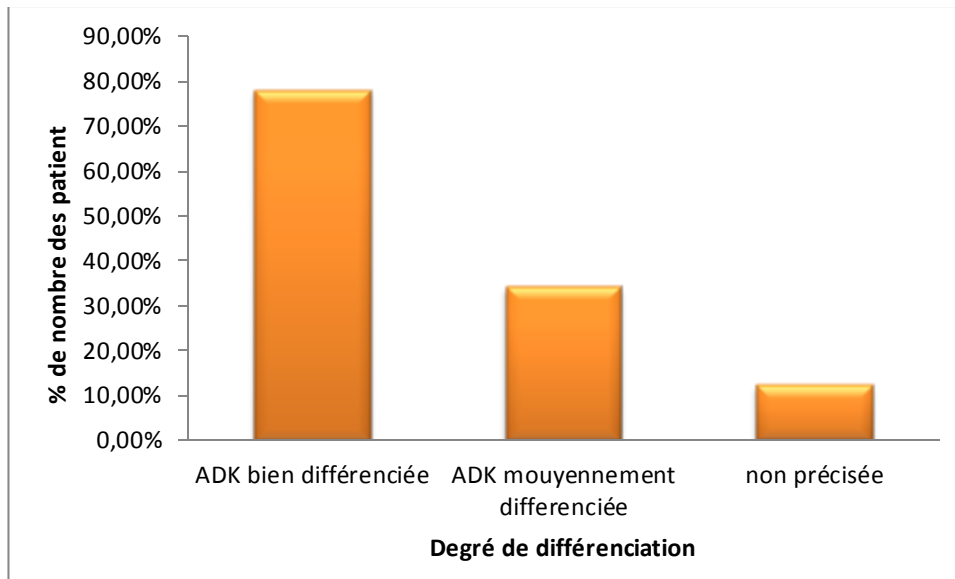


Fig. 15. Distribution des patients selon degré de différenciation d'adénocarcinome

III.4.3 Types histologiques de la tumeur

Nos résultats ont montré que différents types histologiques de la tumeur du pancréas sont présents (fig.16), la plus fréquente est l'adénocarcinome avec 19 cas, soit un pourcentage de (49%), la carcinome pancréatique avec 4 cas soit un pourcentage de (10%), la cystadénocarcinome avec 3 cas, soit (7%), la lésion de pan-IN3 a été retrouvée chez un seul cas, soit (2%), la tumeur pancréatique pseudo-papillaire et solide, la tumeur intercanalière papillaire et muineus (5%) retrouvée chez 2 cas.

La forme la plus commune du cancer du pancréas était l'adénocarcinome canalaire provenant du tissu épithélial de l'exocrine pancréas (Mishara et al., 2019). Les statistiques sur le cancer du pancréas sont toutefois largement influencées par les adénocarcinomes du pancréas exocrine, qui représentent la grande majorité des tumeurs (Maisonneuve et al., 2018).

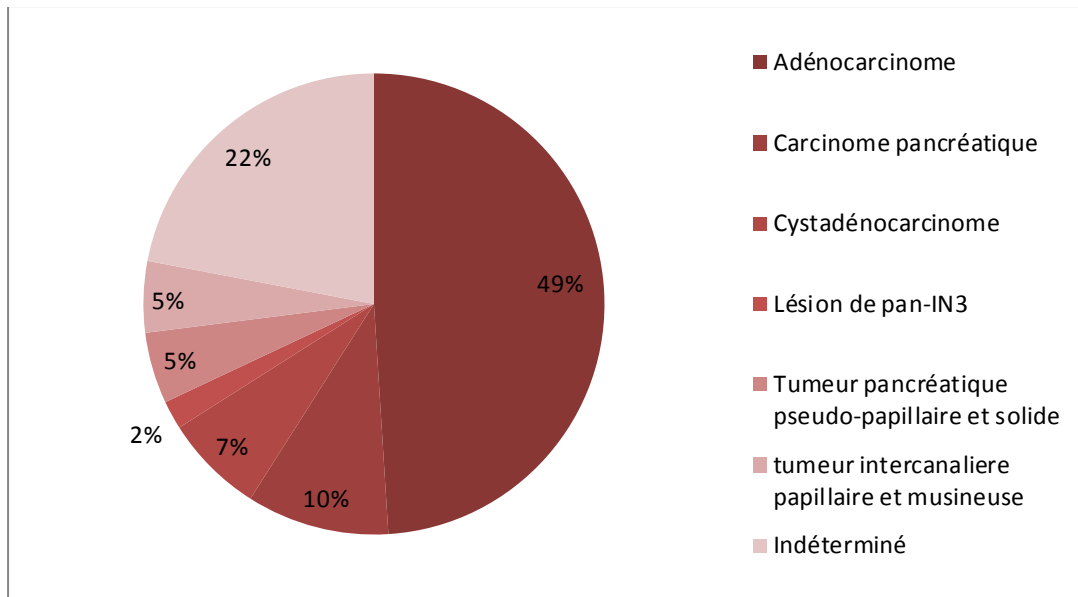


Fig. 16. Répartition des CP selon la Types histologiques de la tumeur

III.4.4 Site métastatique

Nous avons défini le nombre et la localisation des sites métastatiques que présentent nos patients et qui sont illustrés dans la (fig .17).

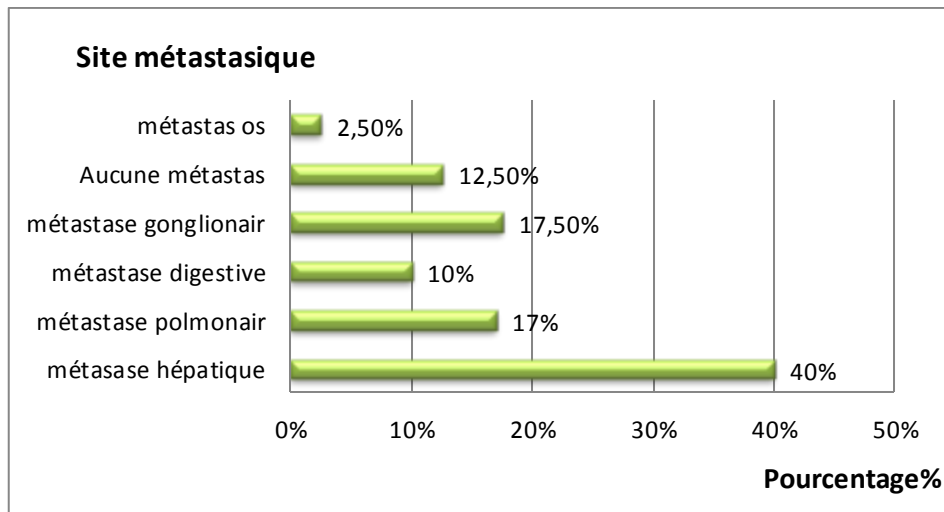


Fig. 17. Répartition des patients selon le nombre des sites métastatiques.

Au cours de l'apparition de CP jusqu'à leur progression, la tumeur primitive forme des localisations secondaires (métastases) régionale et à distance.

Suite à l'analyse des résultats de la biopsie, nous avons trouvé que la métastase hépatique est la plus fréquente à un pourcentage chez 40%des patients soit 16 cas, alors que la métastase pulmonaire présente chez 17% soit 7 cas, 17.5% ayant des métastases ganglionnaires soit 7

cas et un cas à des métastase d'os soit 2.5% (Fig .17). Dans notre série nous avons trouvé que 12.5 % sont des cas non métastatiques. Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Fischer et al., 2007), dans laquelle les métastases révélatrices du CP sont essentiellement hépatiques, et similaires à l'étude de (Atiq et al., 2019), où 58% des patients atteints de cancer du pancréas localement avancé avait une lointaine occulte métastase au moment de la mise en scène laparoscopie. Dans la tumeur du corps et de la queue du pancréas les métastases hépatiques étaient plus fréquentes.

III.5 Répartition des CP en fonction des examens thérapeutiques appliqués

III.5.1. La chimiothérapie

Étant donné que les médicaments et les schémas thérapeutiques disponibles sont limités en terme de type et d'effet, le choix d'une chimiothérapie sur la base de caractéristiques clinicopathologiques peut être une conséquence du cancer du pancréas.

Concernant le traitement chimio-thérapeutique, nous avons trouvé que 52.5% (21 cas) des patients ont subi une chimiothérapie adjuvant, 27.5% (11 cas) des cas ont suivi une chimiothérapie palliative, et que 5% (2 cas) ont suivi une chimiothérapie Néo-adjuvant. Sachant que la majorité de ces patients ont subis une chimiothérapie de type adjuvant (après la chirurgie) et chimiothérapie néo-adjuvant (avant la chirurgie) (fig .18).

Au cours des 20 dernières années, le traitement de ces patients a été amélioré, notamment de nouvelles options pour le traitement adjuvant et de nouveaux schémas thérapeutiques pour le traitement des métastases (Ducreux et al., 2019). Pour le cancer du pancréas potentiellement curable, l'importance du traitement néo adjuvant s'est progressivement réalisée (Mokdad et al., 2017; Li et al., 2016).

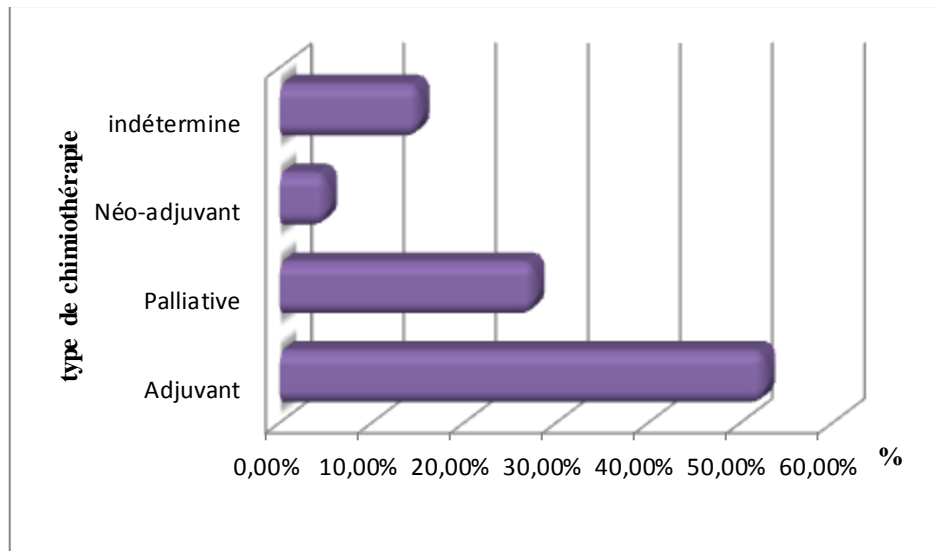


Fig. 18. Répartition des patients selon le type de chimiothérapie.

III.5.2 Type de protocole de la chimiothérapie appliqué

Comme nous avons mentionné précédemment, nos patients ont été soumis à un protocole de chimiothérapie à base de Gemcitabine (Gemox= Gemcitabine+oxaliplatine) chaque 21 jours. Comme le montre la (fig .19), le protocole qui était le plus appliqué sur nos patients est la Gemcitabine (75% / 41 cas), alors que seulement 3 patient (7.5%) ont bénéficié d'un protocole Folfirinox (5FU, Acide folinique, Oxaliplatine , irinotecan ,atropine labstix) , et celui obtenu par les autres patients (7cas) n'est pas déterminé. Ce résultat similaire à (Shi et al., 2019). La sélection d'un schéma de chimiothérapie pour le cancer avancé du pancréas Folfirinox (oxaliplatine, irinotécan, fluorouracile [FU] et leucovorine) et NG (nab-paclitaxel + gemcitabine) a un avantage en terme de survie par rapport à la gemcitabine seule pour le traitement de la MPC. La stratégie de chimiothérapie pour le cancer pancréatique localement avancé a suivi celle appliquée pour le cancer du pancréas métastatique. Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Guoqing et al., 2016).

Le protocole Folfirinox est un standard thérapeutique dans le PDAC métastatique mais il est considéré comme agressif d'où la sélection des patients en fonction d'un PS 0-1 et d'une bilirubinémie inférieure à 1,5 fois la normale (Ducieux et al., 2015).

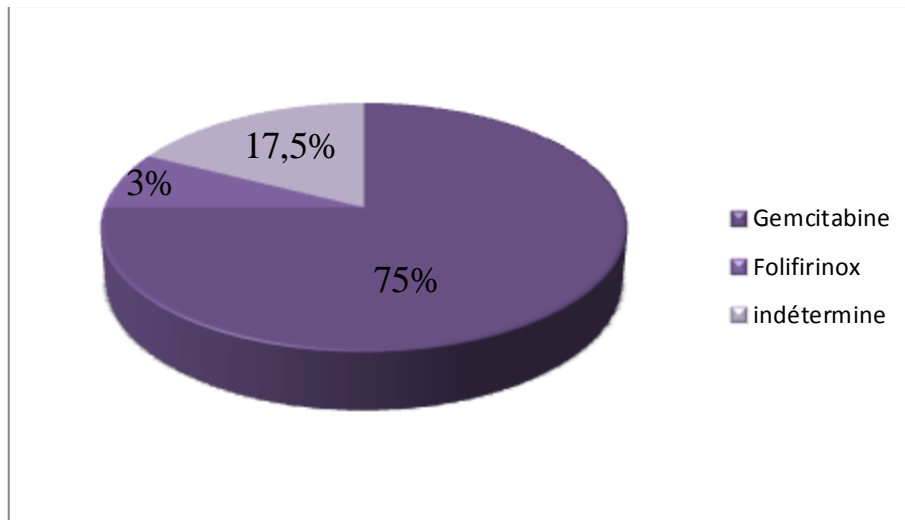


Fig. 19. Répartition des patients selon le type de protocole de la chimiothérapie.

III.5.3 Chirurgie

Dans notre étude nous avons constaté que la résection chirurgicale de la tumeur est le seul traitement curatif qui a été réalisé chez 18 patients avec un pourcentage de 45% (fig .20) et ceci est à l'état avancé de CP de la majorité des patients, la chirurgie palliative est uniquement réalisée dans le but de soulager la douleur ou de prévenir les complications liées à la compression du canal ou de l'intestin par la tumeur (Chan et al., 2017).

Seulement 15 à 20% des patients atteints d'un CP sont capable d'effectuer une intervention chirurgicale et le taux de survie à 5 ans est décevant environ 6%. Cependant, environ 20% des CP sont résecables par voie chirurgicale (Pyone et al., 2019).

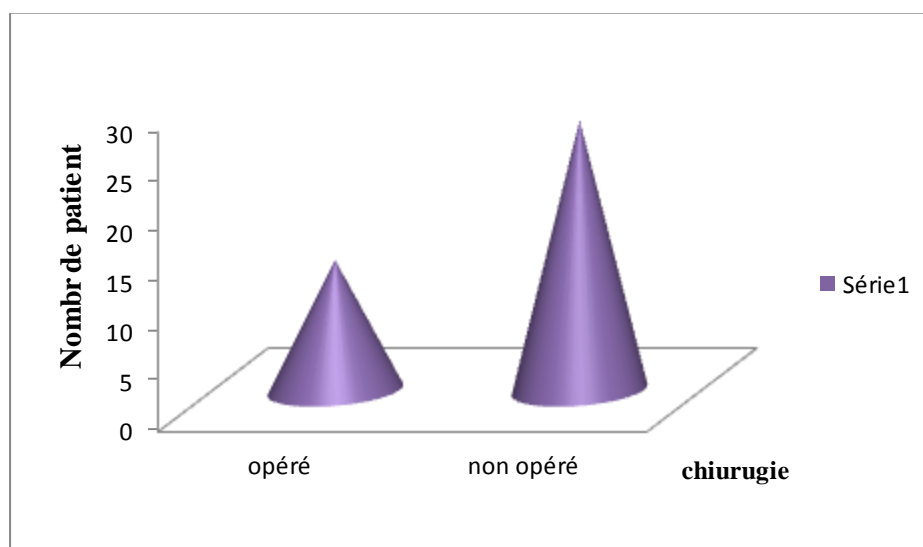


Fig. 20. Répartition des patients selon chirurgie

III.6 Répartition des CP en fonction de l'analyse moléculaire des mutations du gène K-Ras

III.6.1 Dosage des marqueurs ACE et ou CA19-9 chez des patients avec le gène K-Ras muté

Le choix d'une chimiothérapie est basé sur les caractéristiques clinico- pathologiques du cancer du pancréas. L'antigène glucidique sérique 19-9 (CA19-9) a été reconnu comme un marqueur tumoral clé et utilisé couramment en pratique clinique. Les rôles de diagnostic, de pronostic et de prédiction de CA19-9 ont été étudiés et validés de manière approfondie (Shi et al., 2018).

1. Avant la chimiothérapie :

Dans cette partie concernant les marqueurs tumoraux, comme le montre la (fig.21) ,7 patients ont présenté une mutation RAS avec des taux dits élevés d'ACE et CA19-9. Nous avons noté des valeurs très élevées d'ACE (1423.83 ng par ml) et de CA19-9 (1581ul par ml) chez un patient. Le taux de CA19-9 chez tous les patients présentant une mutation du gène RAS était toujours élevé avant les traitements par chimiothérapie. Nous avons noté une tendance à associer le taux élevé de CA 19-9 à des stades plus avancés du PC, et le dosage du CA 19-9 n'est habituellement pas élevé quand le cancer est à un stade très précoce (Shi et al., 2018).

Le CA19.9 est un marqueur qui oriente également vers des tumeurs digestives et plus spécifiquement vers une origine bilio-pancréatique. D'après (Levy et al., 2009), la sensibilité du CA19.9 pour le PC est de 81 % à un seuil de 37 UI/ml. Le CA19 .9 serait un peu plus spécifique des métastases des PC et des cancers des voies biliaires comme le cholangiocarcinome périphérique. Une élévation modérée peut être observée en cas de cholestase (Jelic et al., 2014). Les patients présentant des taux sériques élevés de CA19-9 ont tendance à présenter des proportions élevées de CA19-9 stroma dans les tissus cancéreux du pancréas (Lianget et al., 2018).

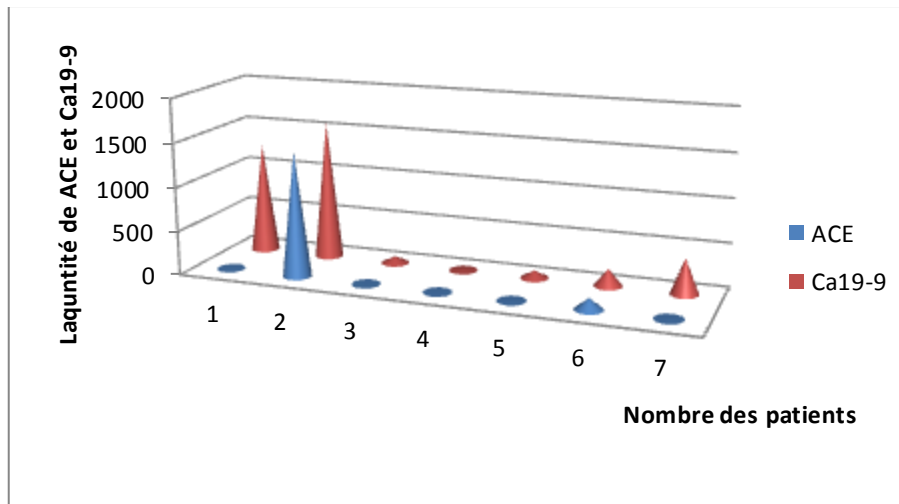


Fig. 21. Fréquence des marqueurs ACE et CA19-9 chez des patients avec le gène K-Ras muté avant la chimiothérapie

2. Après la chimiothérapie

Une combinaison de CA19-9 et d'autres marqueurs tumoraux sériques, tels que l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) pourrait encore améliorer la sensibilité et la spécificité (Chi et al., 2019). Indépendamment du stade de la tumeur et du traitement effectué, CA19-9 semble être un facteur pronostique important. La diminution ou le retour à la normale du taux de CA 19-9 pourrait signifier que le cancer a bien réagi au traitement (fig .22).

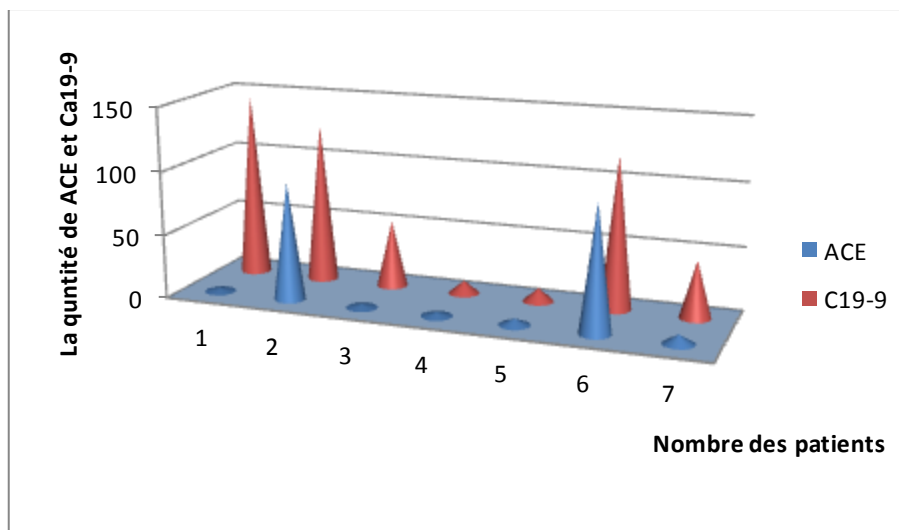


Fig. 22. Fréquence des marqueurs ACE et CA19-9 chez des patients avec gène K-Ras muté après la chimiothérapie

III.6.2 Dosage des marqueurs ACE et ou CA19-9 chez des patients avec le gène K-Ras non muté

1. Avant la chimiothérapie :

Comme le montre la (fig.23), les résultats ont montré que 2 patients ont présenté des taux élevés d'ACE (368 ng/ml et 197.41 ng/ml), alors que d'autres patients présentent le taux environ normal (<4.6 ng/ml), et 4 patients avec un taux très élevé de CA19-9 environ (127.6ul/ml jusqu'à 500 ul/ml). Il faut signaler que dans notre étude, un patient a présenté un taux élevé de CA19.9 avec un diabète, que l'on considère comme un facteur de risque, d'après l'étude de (Kim et al., 2014) qui a mentionné la responsabilité potentielle du diabète dans l'augmentation du taux sérique de l'antigène CA19-9 chez le patient diabétique. Une méta-analyse récente a confirmé un risque d'adénocarcinome pancréatique augmenté de 50% chez les patients porteurs d'un diabète de type 2 depuis plus de deux ans (Drouillard et al., 2018).

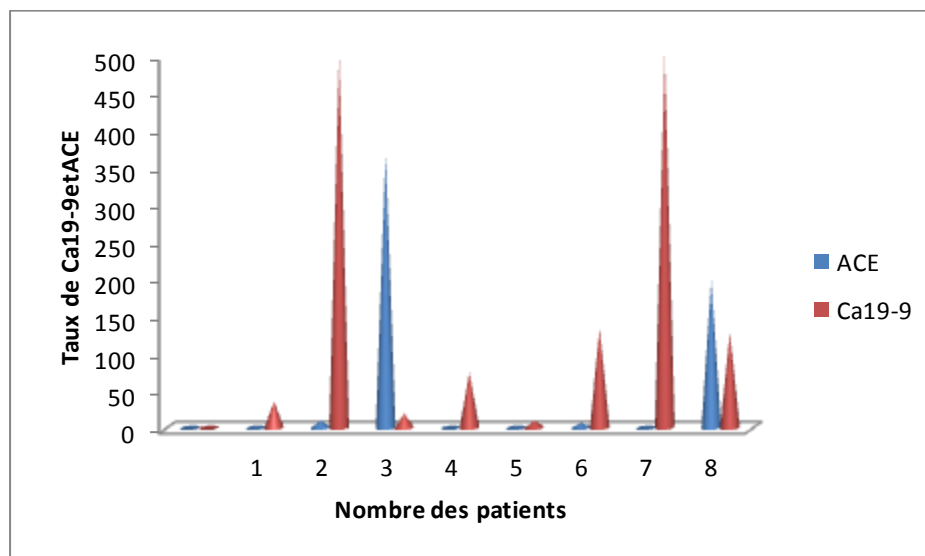


Fig. 23. Fréquence des marqueurs ACE et CA19-9 chez des patients avec gène K-Ras non muté avant la chimiothérapie

2. Après la chimiothérapie

Le dosage de CA19-9 après la chimiothérapie généralement diminue chez tous les patients, présenté environ une 7.6 ul/ml jusqu'à 78.98 ul/ml. Sauf chez le patient 7, le taux de CA19-9 reste très élevé avec 487 ul/ml, donc l'efficacité de la chimiothérapie est faible chez ce patient, (fig .24) sachant que la valeur normale de ce marqueur doit être fixée à < 35 UI/ml. Ce résultat confirme, que ce patient est à des stades plus avancés.

Le dosage de ACE après la chimiothérapie généralement diminue mais le taux reste élevée 145.9ng / ml et 16.61ng/ml chez les patient 3 et 8 respectivement. Nous avons montré aussi une augmentation dans le taux d'ACE jusque 25.75 ng/ml chez le patient 6. Sachant que la valeur normale de ce marqueur doit être fixée à < 4.6 ng/ml.

Des modifications dynamiques des taux de CA19-9 au cours du traitement pourraient jouer un rôle dans le suivi de l'efficacité thérapeutique. Les modifications des niveaux de CA19-9 étant fortement associées à la progression tumorale, les recommandations recommandent l'utilisation de CA19-9 pour la surveillance et le suivi de la maladie (Shi et al., 2019).

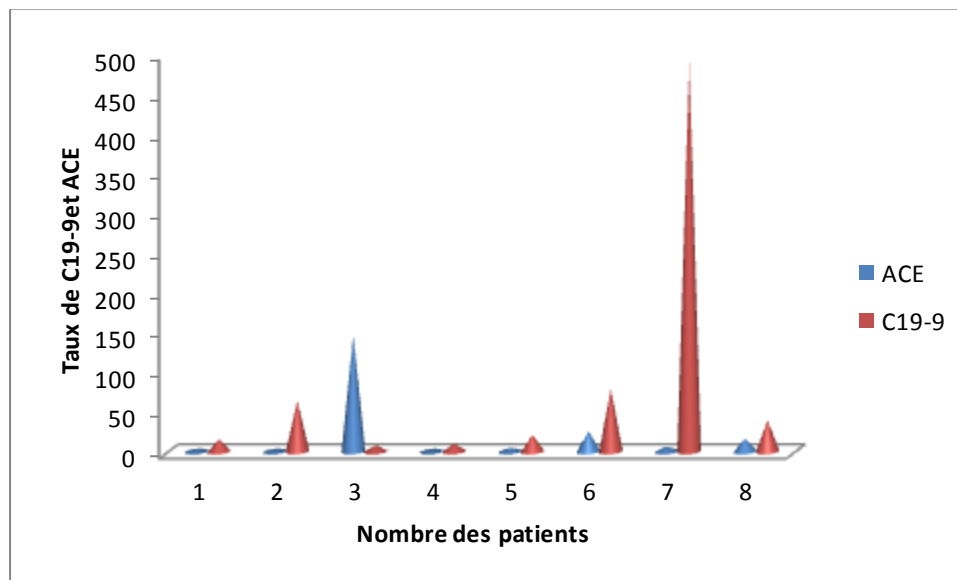


Fig. 24. Fréquence des marqueurs ACE et CA19-9 chez des patients avec gène K-Ras non muté après la chimiothérapie

III.7. Analyse de survie

III.7.1 Mortalité et morbidité

Pour ce paramètre, nous avons trié les patients selon la mortalité et la morbidité, les principaux résultats sont illustrés dans la (fig.25)

Le taux de mortalité dans le CP d'après les dernières années a été réduit grâce au diagnostic précoce et à la progression thérapeutique. Ce résultat est similaire à l'étude de (Chittiboyina et al., 2018). Le cancer du pancréas, troisième cause de décès par cancer aux États-Unis, est un facteur agressif. La détection tardive dans l'évolution de la maladie, métastases rapides et

chimiorésistance contribuent au mauvais pronostic du cancer du pancréas. (Rawla et al., 2019), les rapports indiquent un nombre similaire de cas et décès par cancer du pancréas en 2018, ce qui en fait un des tumeurs malignes les plus mortelles dans le monde.

Malgré des progrès notables dans les stratégies de traitement au cours des deux dernières décennies, le cancer du pancréas reste une maladie mortelle avec un taux de survie à 5 ans d'environ 8% (Shi et al., 2018), les rapports indiquent un nombre similaire de cas et décès par cancer du pancréas en 2018, ce qui en fait un des tumeurs malignes les plus mortelles dans le monde (yang et al., 2018).

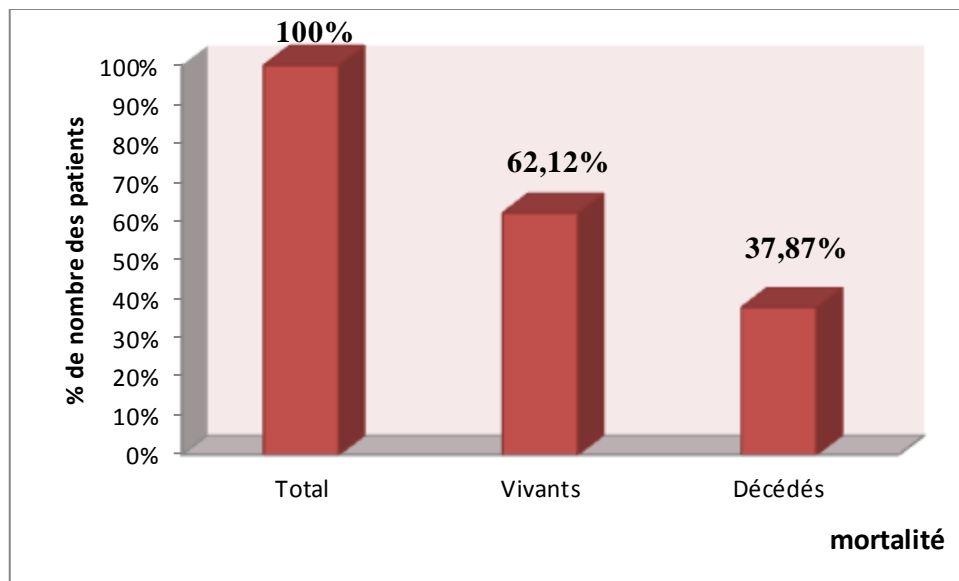


Fig. 25. Répartition des patients selon la mortalité.

III.7.2 Analyse de survie par la méthode de Kaplan Meier

L'analyse de la survie est un terme générique pour toute analyse de la survenue au cours du temps d'un événement (en tout ou rien), comme par exemple le décès, et ceci en présence de données censurées. Ce type d'analyse est largement utilisé en épidémiologie clinique. Il permet la description de la survie d'un groupe de patients mais aussi la comparaison de la survie de deux ou plusieurs groupes de patients afin d'étudier le facteur pronostiques, c'est-à-dire les facteurs susceptibles d'expliquer la survenue du décès (ou d'un autre événement) au cours du temps (prochaine note méthodologique) (Alberti et al., 2005).

III.7.2.1 Survie globale

La survie globale est calculée selon la méthode de Kaplan-meier.

À la fin du suivi en avril 2019, 41 patients (64.06%) étaient en vie et 23 patients (35.93%) ont été suivis jusqu'à la mort. La médiane de survie globale est de 14 mois, intervalle de confiance IC 95% avec des extrêmes de 10.2 et 17.8 mois (fig.26), avec un ($p= 0.43$) donc la corrélation de la survie est très significative.

La méthode de Kaplan – Meier est utilisée pour effectuer des calculs de survie, le pourcentage de survie à 5 ans augmente quand un nombre croissant de patients sont censurés ou perdu au suivi. Ce phénomène se produit fréquemment dans la série de patients atteints de cancer du pancréas et était décrit par Gudjonsson, qui a déclaré que la survie s'améliorait lorsque le nombre de données censurées augmentait (Kuhlmann et al., 2004).

Dans les courbes de Kaplan – Meier on perd la précision avant une période de 2 ans en raison d'une courte période de suivi, par contre après 2 ans, en raison de longue période de survie.

Le pronostic de PC est encore très médiocre, bien que les taux de survie aient été progressivement améliorés avec le temps (Sun et al., 2014).

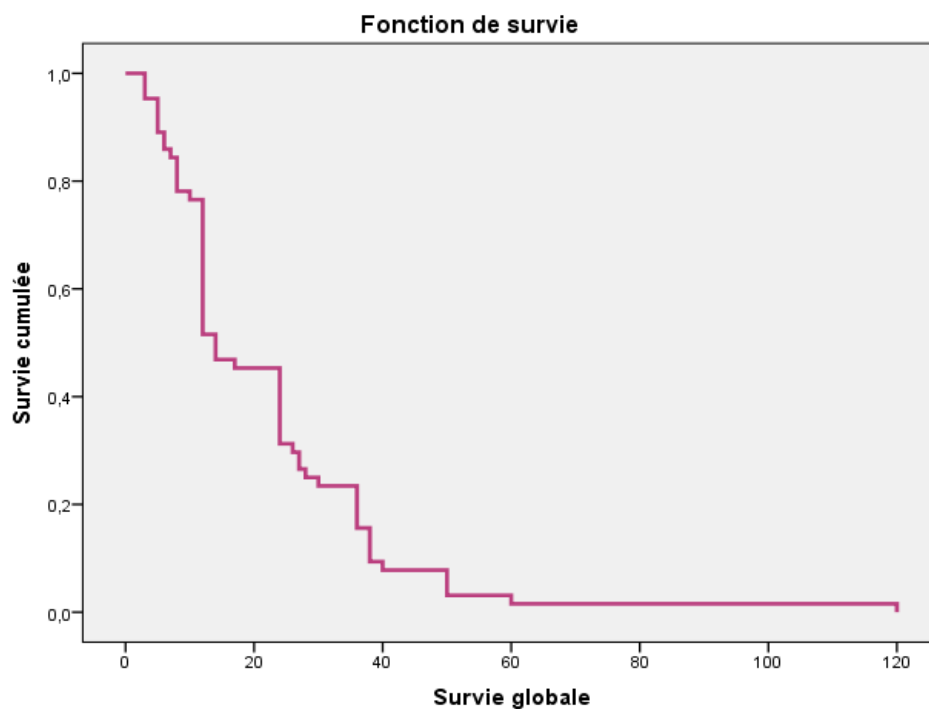


Fig. 26. Courbe de la survie globale

III.7.2.2 Survie globale en fonction du sexe

Pour analyser la survie globale selon le sexe présent 24 patients soit (37.5%) de sexe féminin soit 19 patients (29.68%) étaient en vie et 5 patients (7.81%) ont été suivis jusqu'à la mort. Dans le sexe masculin présent 40 patient soit 22 patients (34.37%) étaient en vie et 18 patients (28.12%) ont été suivis jusqu'à la mort.

La médiane de survie globale est de 12 mois chez l'homme l'intervalle de confiance IC est de 95% avec des extrêmes de 9.3 mois et 14.7 mois. Avec un $p= 0.18$. Donc la corrélation de la survie est très significative et la médiane de survie globale est de 24 mois chez la femme avec un intervalle de confiance IC de 95% avec des extrêmes de 14.4 mois et 33.6 mois. Avec un $p= 0.75$ donc la corrélation de la survie est hautement significative ($p=0,45$).

La comparaison des deux courbes de survie globale ne montre pas de différence significative selon le sexe. Donc le taux de survie est significativement plus élevés chez le sexe féminin que chez le sexe masculine.

Ce résultat est similaire à plusieurs études pour collègue, Les femelles semblaient avoir une survie légèrement supérieure à 6 mois, Cependant il est intéressant de noter que lorsque les patients ont été classés par âge, les femmes avaient des taux de survie significativement plus élevés que les hommes dans chaque décennie dans les groupes d'âge plus jeunes (Sun et al., 2014).

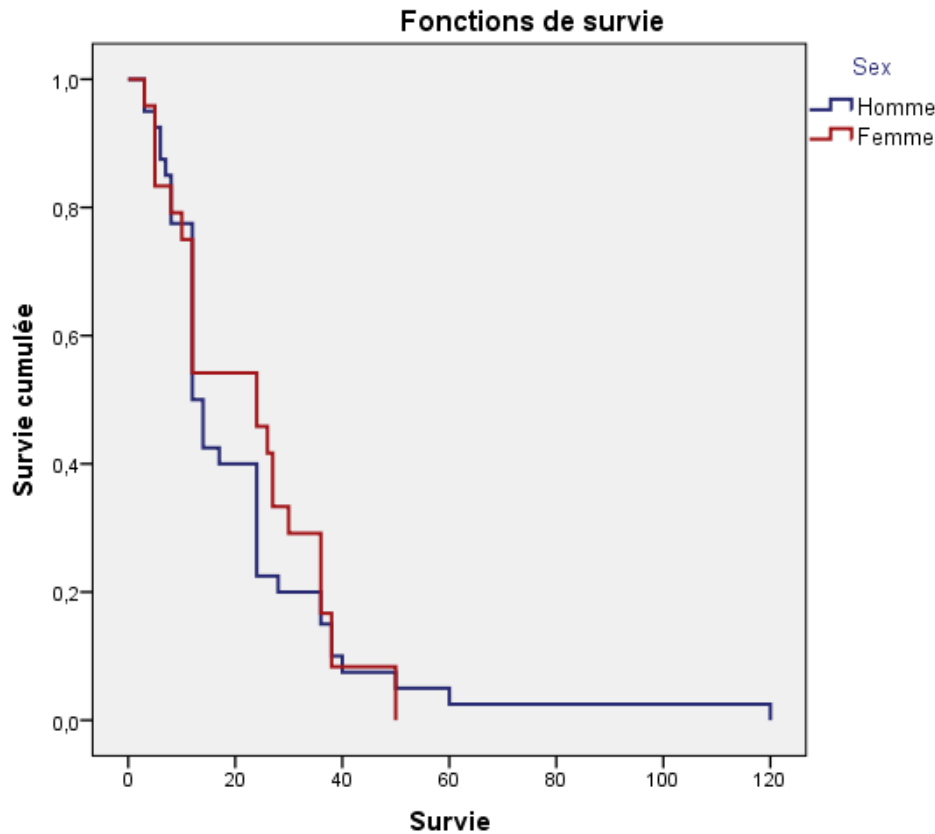


Fig. 27. Courbe de la survie globale selon le sexe

III.7.2.3 Survie globale en fonction de l'âge

Pour analyser la survie globale selon la tranche d'âge, pour les 30 à <50 ans présent 5 patient (7.81%) de soit (6.25%) étaient en vie et (1.56%) ont été suivis jusqu'à la mort. La médiane de survie globale est de 12 mois ; avec un $p=0.7$, donc la corrélation de la survie est non significative. Pour 51 à <70 ans présent 35 patient (54.68%) soit (32.81%) étaient en vie et (21.88%) ont été suivis jusqu'à la mort. La médiane de survie globale est de 14 mois ; dans un IC de 95% avec un extrême de 9.7 et 18.2 mois ; avec un $p=0.33$, donc la corrélation de la survie est très significative. Et pour 71 à >80 ans présent 25 patient (39.06%) soit (26.56%) étaient en vie et (12.5%) ont été suivis jusqu'à la mort. La médiane de survie globale est de 14 mois. dans IC 95% avec un extrême de 4.2 et 23.8 mois. avec un $p=0.52$, donc la corrélation de la survie est significative. (Fig.29). La comparaison des courbes de survie globale ne montre pas de différence significative selon l'âge . donc La durée de survie est élevée chez les patient qui appartiennent à la tranche d'âge de 51 à <70 ans . et courte chez les patient appartenant à la tranche d'âge de 71 à >80 ans

la présentation des patients était similaire aux études précédentes. L'âge médiane était plus élevé que la plupart des autres études des 70 ans , bien que de nombreuses études aient suggéré une prépondérance masculine. (D'Angelica et al.,2004).

Le bénéfice de survie absolue est atténué à mesure que la cohorte vieillissait. Pour les patients âgés de 80 ans, le bénéfice absolu en termes de survie était seulement 3 mois (13 mois vs 10 mois) (Marmor et al., 2016).

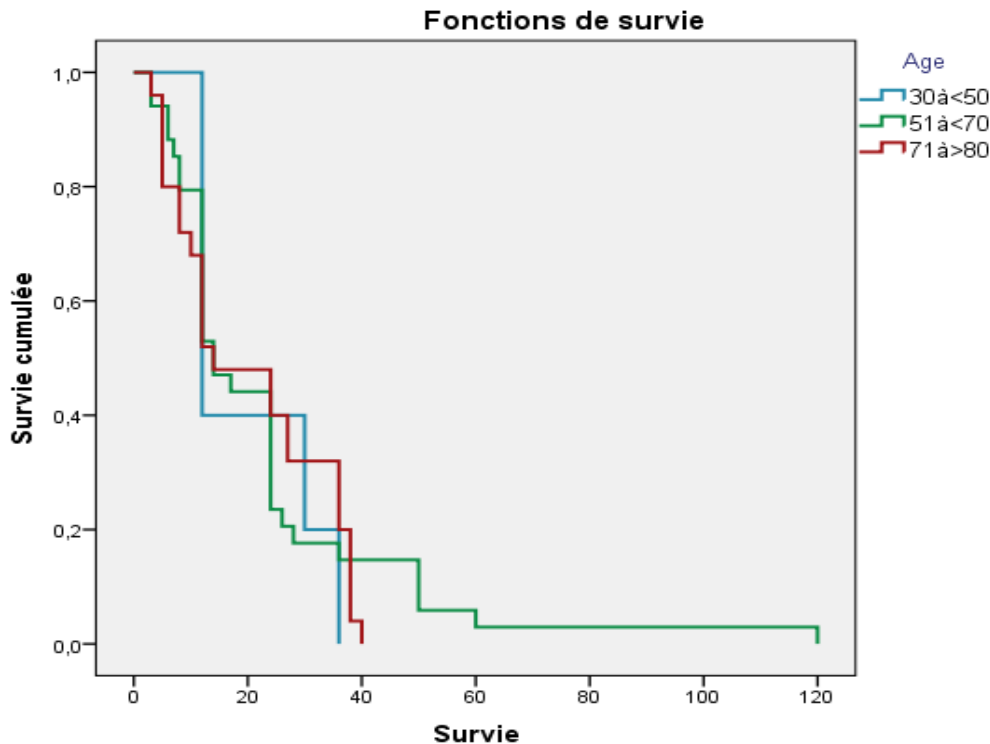


Fig. 28. Courbe Survie globale en fonction de l'âge

III.7.2.4 Survie globale en fonction de site métastatique

Pour analyser la survie globale selon le site métastatique, pour la métastase hépatique présente 23 patient (35.9%) soit (26.56%) étaient en vie et (9.37%) ont été suivis jusqu'à la mort. La médiane de survie globale est de 12 mois quand l'IC est de 95% avec un extrême de 10.9 et 13.1 mois ; avec un $p=0.64$, donc la corrélation de la survie est hautement significative.

Pour la métastase ganglionnaire on présente 9 patient (14.06%) soit (12.5%) étaient en vie et (1.56%) ont été suivis jusqu'à la mort. La médiane de survie globale est de 17 mois quand l'IC

est de 95% avec extrême de 1.5 et 32.5 mois, avec un $p=0.25$, donc la corrélation de la survie est très significative.

La médiane de survie globale est de 12 mois quand la métastase est hépatique+ pulmonaire ; métastase d'os et métastase digestive ; avec un $p=0.33$, donc la corrélation de la survie est très significative.

La comparaison des courbes de survie globale ne montre pas de différence significative selon le site métastatique. (fig. 30)

En ce qui concerne l'influence de l'envahissement ganglionnaire du CP sur la survie, des études ont confirmés cette influence sur la survie (Riediger et al., 2009). L'implication des ganglions lymphatiques dans le cancer du pancréas a été décrite comme étant un facteur de mauvais pronostic. Cependant, l'état de présence ou d'absence de maladie ganglionnaire n'a pas toujours été un facteur pronostique indépendant. La médiane de la survie a diminué dans une relation linéaire à l'absolu, selon le nombre de ganglions lymphatiques métastatiques compris entre un et huit nœuds (Riediger, H et al., 2009).

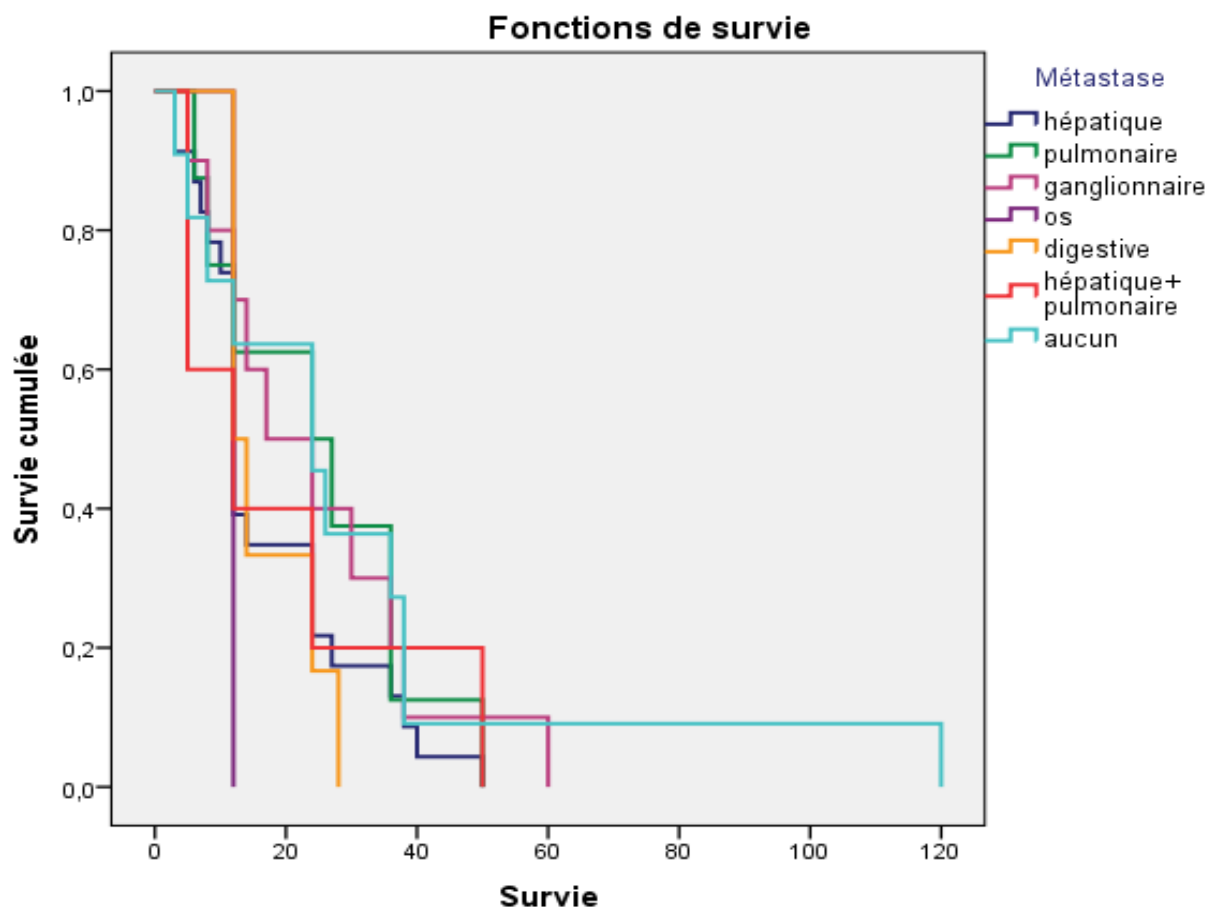


Fig. 29. Courbe survie globale en fonction de site métastatique.

III.7.2.5 Survie globale en fonction du degré de différenciation d'adénocarcinome

Pour analyser la survie globale selon le degré de différenciation d'adénocarcinome, pour l'adénocarcinome bien différencié présente 19 patient (29.68%) soit (10.93%) étaient en vie et (18.75%) ont été suivis jusqu'à la mort. La médiane de survie globale est de 10 mois dans l'IC 95% avec un extrême de 7.9 et 12.1 mois.

Pour l'adénocarcinome moyenne différenciée on présente 13 patient (20.31%) soit (15.62%) étaient en vie et (4.68%) ont été suivis jusqu'à la mort. La médiane de survie globale est de 26 mois dans l'IC à 95% avec un extrême de 9.6 et 42.4 mois. avec un $p=0.7$, donc la corrélation de la survie est non significative.

Pour l'adénocarcinome peu différencié, il présente 8 patient (12.5%) soit (9.37%) étaient en vie et (3.12%) ont été suivis jusqu'à la mort. La médiane de survie globale est de 36 mois dans l'IC à 95% avec un extrême de 6.89 et 65.1 mois. avec un $p= 0.66$, donc la corrélation de la survie est non significative.

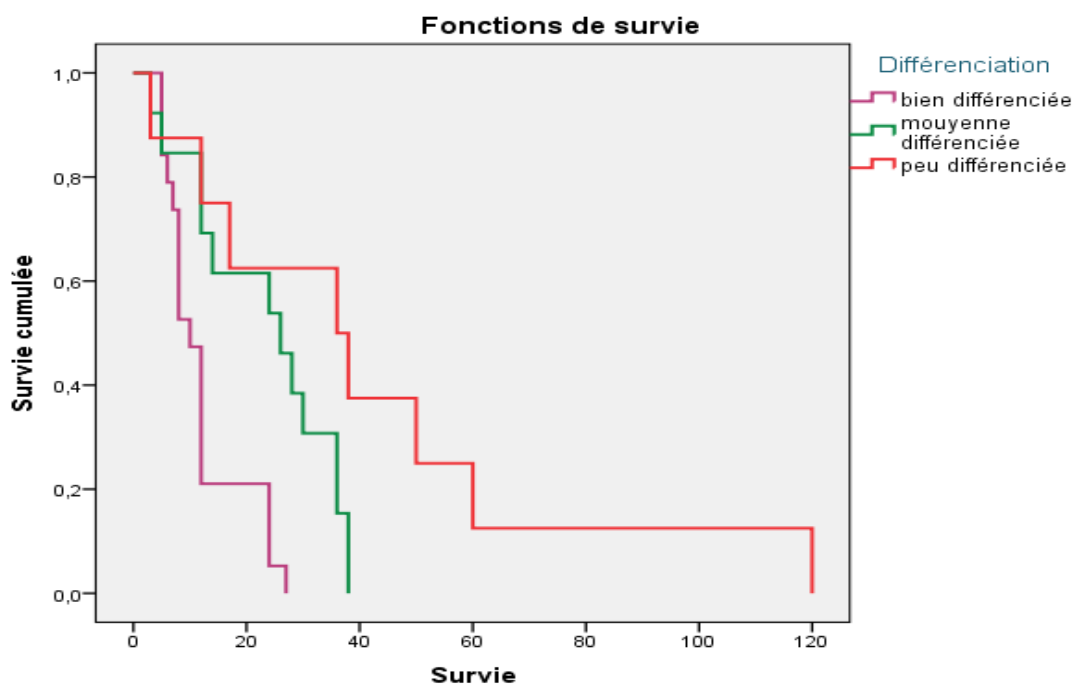


Fig. 30. Courbe survie globale en fonction de différenciation d'adénocarcinome.

La comparaison des courbes de survie globale montre la différence significative selon le degré de différenciation d'adénocarcinome (fig.31). La durée de survie de l'adénocarcinome bien différencié est très courte par contre la durée de survie de l'adénocarcinome moyenne est peu différente.

Nos résultats sont compatibles à plusieurs études (Lim et al.,2003). Le grade histologique de la tumeur était également un facteur significatif et prédictif de résultat par la méthode de Kaplan-Meier . Les patients avec des tumeurs bien différenciées avaient significativement un taux de survie plus élevé que ceux atteints modérément (P .004) ou atteints de tumeurs mal différenciées (p. 002).

CONCLUSION

Conclusion

Notre étude rétrospective et descriptive a reposé sur une analyse des aspects épidémiologique, cliniques et anatomopathologique de 41 patients atteints d'un CP, pris en charge au niveau du service d'oncologie à l'hôpital Mohammed SeddikBenyahia de Jijel. Cet outil nous a permis désormais de fournir une estimation précise et régulière sur l'incidence du CP ainsi qu'une analyse de leur survie.

L'analyse des documents (registre et dossiers des malades) disponibles au niveau des archives de l'hôpital nous a permis de constater que le CP occupe la 3^{ème} place par rapport à l'ensemble des cancers. La tranche d'âges la plus touchée était de 61 à 70 ans pour les hommes et de 71 à 80 pour les femmes, avec une prédominance masculine, nous avons également constaté que le plus grand nombre des patients résident au centre de la wilaya de Jijel.

Sur le plan anatomopathologique, les grandes majorités du CP sont diagnostiqués à des stades avancés métastatiques. D'autre part, nous avons observé que la forme histologique majeure était l'adénocarcinome bien différencié et carcinome pancréatique. Sur le plan clinique, les motifs de consultation les plus fréquemment rencontrés étaient les douleurs abdominales, diarrhée, l'amaigrissement et l'ictère, les marqueurs tumoraux (ACE, CAL19-9) de leur part révèlent des métastases hépatiques (et hématologique).

Le traitement du CP et la chirurgie, permettent d'éliminer la tumeur seulement si cette pathologie est diagnostiquée à des stades précoces ou la tumeur est accessible à l'exérèse. Si la tumeur est non opérable, en cas des métastases, la chimiothérapie peut prendre place pour améliorer le traitement. Ainsi nous avons constaté que la Gemcitabine était le médicament dominant dans la chimiothérapie de nos patients, il est employé seul ou combiné à d'autres drogues. Il sera donc impératif de détecter le plus tôt possible les récurrences à un stade asymptotique, pour permette un nouveau traitement curatif. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour élaborer la meilleure thérapie à suivre.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUE

- Alberti C, Timsit JF, et Chevret, S. (2005). Analyse de survie: comment gérer les données censurées? Méthode de Kaplan-Meier. *Revue des maladies respiratoires*. 22; 333-337.
- Andre T, Hammel P. (2014). Le cancer du pancréas en questions. *Fondation A.C.A.D.* 57.
- Arversa A, Matherna G, et Dautzenberg B. (2018). Les anciens et nouveaux produits du tabac. *Revue de Pneumologie clinique*. 74; 145-153
- Atiq M, Dosch K, Miller A, et Sudhagoni R G. (2019). Spatial Epidemiology of Pancreatic Cancer in South Dakota. *Journal of gastrointestinal cancer*. 1-8.
- Behrens G, Jochem C, Schmid D, Keimling M, Ricci C, Leitzmann MF. (2015). Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 30; 279-98.
- Benelkhaiat R, Rabbani K, Nasrollah N, Finech B, Louzi, A, et Dafali A E I. (2010). Les cancers digestifs dans la région de Marrakech. *African Journal of Cancer*. 2; 160-165.
- Benitz S, Straub T, Mahajan UM, Mutter J, Czerniak S, Unruh T, Wingerath B, Deubler S, Fahr L, Cheng T, Nahnsen S, Bruns P, Kong B, Raulefs S, Ceyhan GO, Mayerle J, Steiger K, Esposito I, Kleeff J, Michalski CW, Regl I. 2019 Ring1b dependent epigenetic remodeling is an essential prerequisite for pancreatic carcinogenesis. *Gut*. gntjnl-2018.
- Bian B, Juiz NA, Gayet O, Bigonnet M., Brandone N, Roques J, Cros J, Wang N, Dusetti N et Iovanna, J. (2019). Organoïdes du cancer du pancréas pour la détermination de la sensibilité aux inhibiteurs de bromodomaine et d'extra-terminaux (BETi). *Frontières en oncologie*, 9.
- Chang M G, Wong J M, et Chang Y T. (2014). Screening and early detection of pancreatic cancer in high risk population. *World journal of gastroenterology*, 20; 2358-2364.
- Chauffert B, Mornex F and Bedenne L. (2005). Tumeurs du pancréas. Dijon in *Polycopié national de cancérologie*. 155
- Chittiboyina S, Chen Z, Chiorean E G, Kamendulis L M, et Hocevar B A. (2018). The role of the folate pathway in pancreatic cancer risk. *Public Library of Science*. 13; e0193298.
- Chu LC, Goggins MG et Fishman EK. (2017) Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer J*. 23; 333-342
- Chuang HC, Huang PH, Kulp SK, et Chen CS. (2017). Pharmacological strategies to target oncogenic KRAS signaling in pancreatic cancer. *Pharmacological research*, 117; 370-376.
- D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D., et Conlon KC. (2004). Tumeurs mucineuses papillaires intra-canalaies du pancréas: analyse des caractéristiques clinicopathologiques et de leur évolution. *Ann Surg*. 23; 400-408.

Darré T, Sonhaye L, Tchaou M, Kanassoua K, Amadou A, Bagny A, N'Guissan AA, Amegbor K et Napo-Koura, G. (2015). Histo-epidemiological profile of digestive cancers in Togo. *Journal of Cancer Research*. 4; 108-118.

Dragovich T, Epat J et Erickson R. (2017). *Pancreatic Cancer Clinical Presentation: History, Physical Examination*.

Drouillard A, Manfredi S, Lepage C, et Bouvier A M. (2018). Épidémiologie du cancer du pancréas. *Bulletin du Cancer*. 105; 63-69.

Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein, T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy Tet Arnold, D. (2015). Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 26; 56-68.

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

El Guesmi S, Ben Nasr S, Afrit M, Labidi S ,et Boussen H. (2015) . Exocrine Pancreatic carcinoma in Tunisia: A rétrospective study about 158 cases. *La tunisieMedicale* . 93; 73-75.

Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P , Tobias G S, Brotzman M J, , Chanock SJ, Stolzenberg- Solomon RZ, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, Helzlsouer K, Jacobs EJ, LaCroix A, Petersen G, Zheng W, Albanes D, Allen NE, Amundadottir L, Bao Y, Boeing H, Boutron-Ruault MC, Buring JE, Gaziano JM, Giovannucci EL, Duell EJ, Hallmans G, Howard BV, Hunter DJ, Hutchinson A, Jacobs KB, Kooperberg C, Kraft P, Mendelsohn JB, Michaud DS, Palli D, Phillips LS, Overvad K, Patel AV, Sansbury L, Shu XO, Simon MS, Slimani N, Trichopoulos D, Visvanathan K, Virtamo J, Wolpin BM, Zeleniuch-Jacquotte A, Fuchs CS, Hoover RN and Gross M... Helzlsouer, K. (2013). Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes & Control*. 24; 13-25.

Ercan G, Karlitepe A, Ozpolat B. (2017). Pancreatic Cancer Stem Cells and Therapeutic Approaches. *Anticancer Res*. 37; 2761-2775.

Fegrachi S, Walma, MS, de Vries J, van Santvoort HC, Besselink MG, von Asmuth, EG, Rinkes BH, Bruijnen RC, Hingh HI, Klasse JM, Molenaar QI, Hillegersberg R, et Klaase JM. (2019). Safety of radiofrequency ablation in patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer: A phase II study. *European Journal of Surgical Oncology*.

Fischer A, Astier A, Louvet P, Joly AC, et Prugneau JL. (2007). Prise en charge actuelle des cancers du pancréas. *Journal de Pharmacie Clinique*. 26 ; 25-32.

Genkinger JM, Kitahara CM, Bernstein L, Berrington de Gonzalez A , Brotzman M , Elena JW , Giles GG , Hartge P , Singh PN , Stolzenberg-Solomon RZ , Weiderpass

E , Adami HO , Anderson KE , Beane-Freeman LE , Buring JE , Fraser GE , Fuchs CS , Gapstur SM , Gaziano JM , Helzlsouer KJ , Lacey JV Jr , Linet MS , Liu JJ , Park Y , Peters U , Purdue MP , Robien K , Schairer C , Sesso HD , Visvanathan K , Blanc E , Wolk A , Wolpin BM , Zeleniuch-Jacquotte A et Jacobs EJ . (2015). Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. *Annals of Oncology*.26; 66-2257.

Griesmann H, Drexel C, Milosevic N, Sipos, B , Rosendahl J, Gress TM., et Michl, P. (2017). Pharmacological macrophage inhibition decreases metastasis formation in a genetic model of pancreatic cancer. *Gut*. 66; 1278-1285.

Guoqing O, Zhipeng L, Shengfu H, Qianglong L, Xiong L, Xiongying M ,Yu W . (2016) Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine alone in the treatment of pancreatic cancer: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*.

Hammoudi S, (2014). *anatomie-appareil digestif*. 2 émé edition.188.

Hu H, Zhang Q, Chen W, Wu T, Liu S, Li X, Luo B, Zhang T, Yan G, Lu H et Lu, Z. (2019). MicoRNA-301a Promotes Pancreatic cancer Invasion and Metastasis through the JAK/STAT3 Signaling Pathway by Targeting SOCS5. *Carcinogenesis*.

Ishimoto U, Kinoshita A. (2019).The efficacy and safety of nab paclitaxel plus gemcitabine in elderly patients over 75 years with unresectable pancreatic cancer compared with younger patients.

Jellic S,Eckel FetBrunner T. (2014). ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.22; 40-4.

Jixiang C, Shengchun D,Jianguo Q, Zhengfa M, Xin F, Xuqing W, Jianxin Z et Lei C.(2017). YEATS4 promotes the tumorigenesis of pancreatic cancer by activating beta-catenin/TCF signaling. *Oncotarget*, 8; 25200.

Juiz NA ,Iovanna J, &DusetiN. (2019). Pancreatic Cancer Heterogeneity Can Be Explained Beyond the Genome. *Frontiers in oncology*, 9.

Jan-Bart MK, steven R, Johan A, et Anirban M. (2008). *pancretic carcinogenesis*.

Karavasiloglou N, Pestoni G, Wanner M, Faeh D, et Rohrmann S. (2019). Healthy lifestyle is inversely associated with mortality in cancer survivors: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *PloS one*, 14; e0218048.

Khadka R, Tian W, Hao X, &Koirala R. (2018). Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Changes and advances, a review. *International Journal of Surgery*. 52; 342-346.

- Kim S H, Baek C O, Lee K A, Park T S, Baek H S, et Jin H Y. (2014).** Clinical implication of elevated CA 19-9 level and the relationship with glucose control state in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. 46; 249-255.
- Kim Y, Kim KH, Lee IS, Park JY, Na YC, Chung WS et Jang HJ.(2019).** Apoptose et arrêt du cycle cellulaire G2 / M induits par une timosaponine A3 d'*Anemarrhenaasphodeloides*Bunge sur des cellules cancéreuses du pancréas AsPC-1. *Phytomedicine* . 56 ; 48-56.
- Kshattray S , Saha A, Gries P, Tiziani S, Stone E, Georgiou G et DiGiovanni J. (2019).** La déplétion induite par les enzymes de l-kyste (e) ine en synergie avec l'inhibition de la thiorédoxine réductase pour supprimer la croissance de la tumeur pancréatique. *Oncologie de précision NPJ*. 3; 16.
- Koorstra JBM, Hustinx SR, Offerhaus GJA, et Maitra, A. (2008).** Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatology*, 8; 110-125.
- Kuhlmann KFD, De Castro S M M, Wesseling J G, Ten Kate F J W, Offerhaus G J A., Busch ORC, Obertop H et Gouma DJ. (2004).** Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: actual survival and prognostic factors in 343 patients. *European journal of cancer*, 40; 549-558.
- Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, Neale RE, Tempero M, Tuveson DA, Hruban RH et Neoptolemos JP. (2016).** Pancreatic cancer. *Nature ReviewsDiseasePrimers*. 21; 16022
- Laurent B, Harry S. (2014).** Fondamenteaux de la pathologie digestive . Elsevier masson.07; 129-141.
- Lerch MM, Mayerle J, Mahajan U, Sendler M, Weiss FU, Aghdassi A, Moskwa P, et Simon P. (2016).** Développement du cancer du pancréas: Cibles pour la détection et le traitement précoces. *Digestive Diseases* , 34;525-531.
- Li D, et O'Reilly EM (2016).** Adjuvant and neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Surgical Oncology Clinics*.25; 311-326
- Li J, Wu H, Li W, Yin L, Guo S, Xu X, Ouyang Y, Zhao Z, Liu S, Tian Y, Tian Z, Ju J, Ni B, Wang H. (2016).** L'expression dérivée de miR-506 facilite la progression du cancer du pancréas et la chimiorésistance via la signalisation SPHK1 / Akt / NF-κB. *Oncogene*. 35; 5501.
- Lim JE, ChienM Wet Earle CC. (2003).** Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Annals of surgery*. 237; 74.
- LaverdetB. (2013).** Physiopathologie du pancréas: rôle de l'inflammation dans la cancérogénèse du pancréas exocrine(Doctoral dissertation). 9-77.

Lu PY, Shu L, Shen SS, Chen XJ et Zhang XY. (2017). Dietary patterns and pancreatic cancer risk: A meta-analysis. *Nutrients*. 9; 38.

Mahul AB. (2017). American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 337-47 .

Marmor S, Burke EE, Virnig BA, Jensen EH , et Tuttle TM. (2016). A comparative analysis of survival outcomes between pancreatectomy and chemotherapy for elderly patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer*, 122; 3378-3385

Maisonneuve P, et Lowenfels A. (2018). Epidemiology and prospects for prevention of pancreatic cancer. *Pancreatic Cancer*. 3-18.

Maisonneuve p. (2019). Epidemiology and burden of pancreatic cancer. *Pancreatic Cancer*. 3

Manfredi AM, Bouvier. (2015) Epidemiology of Pancreatic Cancer. *Oncology*

Mello SS, Valente LJ, Raj N, Seoane JA, Flowers BM, McClendon J, Bieging-Rolett KT, Lee J, Ivanochko D, Kozak MM, Chang DT, Longacre TA, Koong AC, Arrowsmith CH, Kim SK, Vogel H, Wood LD, Hruban RH, Curtis C, Attardi LD. (2017). A p53 super-tumor suppressor reveals a tumor suppressive p53-Ptpn14-Yap axis in pancreatic cancer. *Cancer cell*. 32; 460-473.

Mishra S, Rai V, Kumar A , Aggarwal SK, et Gupta SC. (2019). Molecular Diagnostics in Pancreatic Cancer. In *Molecular Diagnostics in Cancer Patients* .12; 157-163.

Mokdad AA, Minter RM , Zhu H, Augustine MM, Porembka MR, Wang SC, Mansour J M, Choti MA, and Polanco PM. (2017). Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 35; 515-522.

Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, Baugeon L, Durand LC, et Marthey L. (2018). Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, A

Oh S, et Park JT. (2019). Zebrafish model of KRAS-initiated pancreatic endocrine tumor. *Animal cells and systems*, 23; 209-218.

Parikh DA, Durbin-Johnson B, et Urayama, S. (2014). Utility of serum CA19-9 levels in the diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma in an endoscopic ultrasound referral population. *Journal of gastrointestinal cancer*. 45; 74-79.

Paye F, Fontugne J et Wendum D. (2017). Anatomie pathologique. Epreuves classantes nationales. chap. 5; 92-100.

Perinel J, et Adham M. (2019). Palliative therapy in pancreatic cancer—palliative surgery. *Translational gastroenterology and hepatology*, 4.

- Rawla P, Thandra, K C, et Sunkara, T. (2019).** Pancreatic cancer and obesity: epidemiology, mechanism, and preventive strategies. *Clinical journal of gastroenterology*.5; 1-7.
- Rebecca L, Siegel M, Kimberly D, Miller Met Ahmedin J. (2018).** Cancer Statistics,2018. *A Cancer journal for clinicians*.68; 7-30.
- Riediger H, Keck T, Wellner, U, ZurHausen A, Adam U, Hopt UT, et Makowiec, F. (2009).** The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery*, 13; 1337.
- Saif MW, Alexander D et Wicox CM. (2005).** Serum alkaline phosphatase level as a prognostic tool in colorectal cancer: a study of 105 patients. *The journal of applied research*. 5; 88.
- Sellam F, Mrabent MM, Harir N, Khaled MB, Salah R, Diaf M, et Tou A. (2015).** Pancreatic Cancer in a Northern African Population: A Retrospective Analysis Spanning Two Decades. *Journal of the Pancreas*.16; 444-448.
- Shi S, et Yu X. (2019).** Selecting chemotherapy for pancreatic cancer: Far away or so close?.In *Seminars in oncology*. 46; 39-47.
- Silverman B, et Shi J. (2016).** Alterations of epigenetic regulators in pancreatic cancer and their clinical implications. *International journal of molecular sciences*. 17; 2138.
- Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS et Jemal A. (2019).** Tendances émergentes du cancer chez les jeunes adultes aux États-Unis: analyse d'un registre de cancer basé sur la population. *The Lancet Public Health* . 4; 137-147.
- Sun H, Ma H, Hong G, Sun H et Wang, J. (2014).** Survival improvement in patients with pancreatic cancer by decade: a period analysis of the SEER database, 1981–2010. *Scientific reports*. 4; 6747.
- Tol JA, Van Hooft JE, Timmer R, Kubben FJ, Van Der Harst E, De Hingh IH, Vleggaar FP, Molenaar IQ, Keulemans YC, Boerma D, Bruno MJ, Schoon EJ, van der Gaag NA, Besselink MGH, FockensP, van Gulik TM, Rauws EAJ, Busch ORC, Gouma DJ et Bruno MJ. (2016).** Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer.*Gut*.65; 1981-1987.
- WangG, Yin L, Peng Y, Gao Y, Gao H, Zhang J, Lv N, Miao Y et Lu, Z. (2019).** L'insuline favorise l'invasion et la migration des cellules HPNE mutantes KRASG12D en régulant positivement l'activité gélatinolytique de la MMP-2 via une signalisation dépendante de ERK- et de PI3K. *Prolifération cellulaire* . 52; 12575.
- Wang P, Zhang H, Yang J, Li Z, Wang Y, Leng, X, Ganpathy S, Isakson P, Chen C, et Zhu, T. (2019).** Mu - KRAS atténue la voie de signalisation Hippo via PKC α pour soutenir la croissance du cancer du pancréas. *Journal de physiologie cellulaire* .

Wu C, Wang N, Zhou H, Wang T, et Zhao, D. (2019). Development and validation of a nomogram to individually predict survival of young patients with nonmetastatic gastric cancer: A retrospective cohort study. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*.

Xu J, Lee HJ, Zeng J, Wu Y, Zhang Y, Huang LC, Johnson A, Holla V, Bailey AM, Cohen T, Meric-Bernstam F, Bernstam EV, Xu H et Meric-Bernstam, F. (2016). Extracting genetic alteration information for personalized cancer therapy from ClinicalTrials. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 23; 750-757.

Yang W, Liu H, Duan B, Xu X, Carmody D, Luo S, Walsh KM, Abbruzzese JL, Zhang X, Chen X et Wei Q. (2019). Three novel genetic variants in NRF2 signaling pathway genes are associated with pancreatic cancer risk. *Cancer science*, 110 ; 2022.

Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, et Miller G. (2014). Pancreatic cancer inflammation and microbiome. *Cancer journal Sudbury Mass*. 20; 195.

Zhang H, Deng Y, Zhang Y, Ping Y, Zhao H , Pang L, Zhang X, Wang L, Xu C, Xiao Y et Li X. (2016). Cooperative genomic alteration network reveals molecular classification across 12 major cancer types. *Nucleic acids research*. 45; 567-582.

Zhao C, Gao F, Weng S, Liu Q (2017) Pancreatic cancer and associated exosomes. *Cancer Biomark*. 20; 357-367.

Présentés par : **LABIOD Meryem** Encadreur : **Mme ABBES Arbia**
BOUREZAK Imad

Thème

Contribution à l'étude du cancer pancréatique chez des patients de l'Est Algérien. Recherche de mutation du gène K-Ras et analyse de survie

Résumé

Le cancer pancréatique (CP) constitue, par sa fréquence et par sa gravité, un problème de santé publique majeur. Ainsi, nous avons établi les profils épidémiologiques et cliniques des CP chez une population de l'Est Algérien. Dans notre étude, une analyse rétrospective et prospective a été réalisée sur 41 patients (21 hommes et 19 femmes) atteints de CP pris en charge au niveau de l'hôpital Mohammed Seddik Benyahya dans la wilaya de Jijel pendant une période de 6 ans (2014 -2019).

Nous avons constaté que le CP était diagnostiqué majoritairement à un stade tardif. Deux tranches d'âge ont été plus touchées 61 à <70 ans et de 71 à < 80 ans avec une prédominance masculine. La chimiothérapie à base de gemcitabine était le traitement le plus appliqué afin d'améliorer l'état général des patients et réduire le taux de mortalité. Nos résultats ont confirmé la différence d'efficacité de la chimiothérapie chez les patients présentant ou non le gène K-Ras muté, le dosage des marqueurs tumoraux a révélé des valeurs élevées d'ACE et de CA19-9.

La médiane de survie globale de nos patients était de 14 mois. Ceci confirme que le taux de survie était très court pour la plus part des patients présentant ce type de cancer.

Mots clés : cancer pancréatique, chimiothérapie, épidémiologie, gène K-Ras, survie.

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is, by its frequency and severity, a major public health problem. Thus, we have established epidemiological and clinical profiles of CP in a population of eastern Algeria. In our study, a retrospective and prospective analysis was performed on 41 patients (21 men and 19 women) with PC managed at the Mohammed Seddik Benyahya hospital in the wilaya of Jijel for a period of 6 years (2014). -2019).

We found that CP was diagnosed mostly at a late stage. Two age groups were most affected 61 to <70 and 71 to <80 years with a male predominance. Gemcitabine based chemotherapy was the most applied treatment to improve the general condition of patients and reduce the mortality rate. Our results confirmed the difference in the efficacy of chemotherapy in patients with and without the mutated K-Ras gene, the tumor marker assay revealed high values of ACE and CA19-9.

The median overall survival of our patients was 14 months. This confirms that the survival rate was very short for most patients with this type of cancer.

Key words: pancreatic cancer, chemotherapy, epidemiology, K-Ras gene, survival.

الملخص

يعد سرطان البنكرياس من حيث تكراره وشدته، مشكلة صحية عامة كبرى. وهكذا أنشأنا ملامح وبائية وسرييرية لمرض سرطان البنكرياس لدى سكان شرق الجزائر. في دراستنا، تم إجراء تحليل بأثر رجعي ومحمتمل على 41 مريضا (21 رجلا و 19 امرأة) فيمستشفى محمد الصديق بن يحيى بولاية جيجل لمدة 6 سنوات (2014-2019).

وجدنا ان تشخيص سرطان البنكرياس غالبا في مرحلة متأخرة. الفنتان العمرين الأكثر تضررا من 61 الى 70 سنة و 71 الى الأكثر من 80 سنة مع اقلية لذكور. كان Gemcitabine العلاج الأكثر تطبيقا لتحسين الحالة العامة للمرضى وخفض معدل الوفيات. اكدت نتائجنا الفرق في فعالية العلاج الكيميائي في المرضى الذين يعانون طفرة في الجين K-Ras وبدونه وكشف فحص علامات الورم عن قيمة عالية من ACE و CA19-9.

وكان متوسط البقاء على قيد الحياة الشامل لمرضانا 14 شهرا وهذا يؤكد ان معدل البقاء على قيد الحياة كان قصيرا للغاية بالنسبة لمعظم المرضى المصابين بهذا النوع من السرطان.

الكلمات المفتاحية: سرطان البنكرياس، العلاج الكيميائي، علم الأوبئة، جين K-Ras، البقاء على قيد الحياة

