

## Résumé

**Contexte :** De récentes études ont démontré que la cholécystectomie peut augmenter le risque de développer un cancer pancréatique ; vu que l'ablation de la vésicule biliaire pourrait dangereusement déréguler l'équilibre du cycle des deux hormones gastro-intestinales cholecystokinine et gastrine qui agissent comme un facteur de croissance sur les cellules cancéreuses pancréatiques. Nous avons démontré récemment dans une étude épidémiologique régionale que les jeunes adultes en Algérie sont de plus en plus touchés par cette pathologie et sont souvent diagnostiqués à des stades très avancés.

**Objectif :** Cette hypothèse a suscité notre curiosité ; à cet effet nous nous sommes intéressés à étudier le profil épidémiologique et histo-pronostique du cancer pancréatique dans l'ouest algérien durant une période de 8 ans. De plus nous avons jugé utile d'analyser le rôle des hormones gastro-intestinales ; cholecystokinine et gastrine ainsi que le statut de leurs récepteurs CCK2-R/gastrine-R couplé aux protéines G, dans le cancer pancréatique en association avec d'autres facteurs de risques qui peuvent contribuer au développement de ce type de cancer. Pour cela, nous avons réalisé une étude comparative dans laquelle nous avons examiné des tissus humains provenant de pancréas exocrines cancéreux et d'autres provenant de pancréas exocrines sains et nous avons analysé l'expression et l'immuno-distribution des récepteurs CCK2/gastrine dans les cellules pancréatiques normales et pathologiques.

**Résultats :** 160 cas, de cancer pancréatique, ont été enregistrés dans les trois régions étudiées de l'ouest algérien avec un âge moyen de 62,2 ans et un sex-ratio de 1,65. Notre étude a démontré encore une fois que la tranche d'âge la plus touchée par le cancer pancréatique était (61-80 ans). Le tabagisme et l'alcoolisme chronique étaient parmi les facteurs de risque principaux rapportés par nos résultats. Dans 92% des cas, la tumeur était située à la tête du pancréas avec une prédominance du type histologique adénocarcinomes bien différenciés (43.1%). 35,63% était le taux non négligeable de patients ayant subi une cholécystectomie et ont été diagnostiqués avec un cancer pancréatique après une durée moyenne de 5,23 ans. L'analyse immunohistochimique a révélé que les récepteurs CCK-2/gastrine étaient exprimés au sein des cellules pancréatiques normales et malignes sauf que les niveaux d'immunoréactivité et l'intensité de l'immunocoloration étaient différents dans les deux types de cellules. Les récepteurs CCK-2/gastrine étaient fortement exprimés dans la zone cytoplasmique et/ou membranaire des cellules cancéreuses. 40% des échantillons avaient une immunoréactivité (IR) modérée (+++) et 60% avaient une forte IR (++++). L'immunocoloration était ainsi très faible dans les cellules normales mais très intense dans les cellules cancéreuses d'une coloration marron foncé. Toutefois, dans les tissus pancréatiques sains, l'immunoréactivité avec les CCK2/gastrine-R était plutôt faible ; 80% des échantillons avaient une très faible IR (+); et 20% avaient une faible IR (++) . L'immunocoloration était moins intense que celle des tissus cancéreux, car nous avons noté une coloration brune claire de quelques cellules pancréatiques normales. Concernant l'analyse statistique, nous avons fourni un graphique à barres et un SEM (Test de normalité) pour mieux illustrer la différence entre les tissus normaux et cancéreux. L'étude comparative des deux tissus par le Test *t* de Student, a révélé que nos variables suivaient une distribution normale avec une valeur de  $p < 0,0001$  significative. Ainsi nous avons conclu que la IR était significativement plus élevée dans les tissus cancéreux par rapport aux tissus sains. Concernant la rare tumeur pancréatique solide pseudopapillaire ; notre analyse immunohistochimique a révélé que les cellules tumorales étaient positives aux récepteurs CCK-2/gastrine qui étaient fortement exprimés au sein de la région cytoplasmique des cellules, et qui

avaient une forte immunoréactivité (++++). L'immunocoloration était aussi très intense de coloration marron foncé des cellules malignes.

**Conclusion :** Ces résultats nous ont mené à conclure que dans le cancer pancréatique, la production endogène accrue et non contrôlée de la CCK et la gastrine, suite à une cholécystectomie, et les actions de ces hormones gastro-intestinales qui stimulent la synthèse de leurs récepteurs couplés aux protéines G tel que les CCK2-R/gastrine-R, peuvent probablement contribuer à une croissance des cellules pancréatiques malignes par un mécanisme autocrine. Concernant les tumeurs pancréatiques solides pseudo-papillaires chez les jeunes femmes, la synthèse de nos résultats avec ceux d'autres auteurs nous ont aidé à conclure que l'œstrogène représente un bon régulateur de l'expression de la CCK, car il diminue la liaison de la CCK avec ses récepteurs couplés à la protéine G. En d'autres termes, si l'œstrogène est faiblement régulé, la liaison de la CCK augmente, et les récepteurs CCK2/gastrine seront surexprimés. Cela permettra à la cholécystokinine de jouer le rôle d'un facteur de croissance pour les cellules tumorales pancréatiques solides pseudo-papillaires.

**Mots clés :** Cancer du pancréas ; cholécystokinine ; gastrine ; CCK2-R/gastrine-R ; RCPG

## Abstract

**Background:** Recent studies have shown that cholecystectomy may increase the risk of developing pancreatic cancer because gallbladder removal may misregulate the balance of the two gastrointestinal hormones gastrin and cholecystokinin which may act as growth factors for pancreatic cancer cells. We have recently reported in a regional epidemiological study that pancreatic cancer became more common in Algerian young adults and is diagnosed at advanced stages.

**Objective:** The above hypothesis has sparked our curiosity; therefore we aimed to study the epidemiological and histo-prognostical profile of pancreatic cancer in Western Algerian along a period of 8 years, and to analyze the role of specific gastrointestinal hormones which are: cholecystokinin and gastrin as well as the status of their receptors CCK2-R / gastrin-R coupled to the G protein in pancreatic cancer in combination with other risk factors that may contribute to the development of this kind of cancer. To that end; we conducted an experimental comparative study in which we assessed human exocrine pancreatic cancerous tissues and other normal exocrine pancreatic samples. The expression and immune-distribution of CCK2/gastrin receptors in pancreatic cancer cells and normal cells was evaluated via an immunohistochemical protocol in order to assess the level of immunoreactivity and immuno-intensity of the preselected tissues.

**Results:** During our studied period (8 years), a total of 160 cases of pancreatic cancer were recorded in three regions of Western Algeria with an average age of 62.2 years and a sex ratio of 1.65. Our study demonstrated that the most affected age group was (61-80 years). Smoking and chronic alcoholism were found as major risk factors. In 92% of cases the tumor was located in the head of the pancreas with a predominance of well-differentiated adenocarcinoma as histological type (43.1%). 35.63% was the significant rate of patients who underwent a cholecystectomy and were diagnosed with pancreatic cancer after an average period of 5.23 years. Our immunohistochemical analysis revealed that CCK-2/gastrin receptors were expressed in both normal and malignant pancreatic cells but with different immunoreactivity levels and different immunostaining intensity i.e. CCK-2/gastrin receptors were highly expressed within the cytoplasmic or/and the membrane area of cancerous cells and in islets as well; 40% of the samples had an IR of (+++) and 60% (++++); the immunostaining was as well very intense since we reported a dark brown staining of the malignant cells. However; in normal pancreatic tissues; CCK-2/gastrin receptors immunoreactivity levels were very low; 80% of the samples had an IR of (+); and 20% had (++) and the immunostaining was less intense; we noted a light brown staining of some normal pancreatic cells. Concerning the statistical analysis; we provided a bar graph and SEM to better illustrate the difference between normal and cancer. In the comparison chart between normal and cancerous tissues by Student's t-test, our variables follow a normal distribution (proven by the bell-shaped histogram); and p was <0.0001 which is a significant value; thus we concluded that IR is significantly higher in cancer tissues compared to normal.

**Conclusion:** According to our results we concluded that uncontrolled endogenous production of CCK and gastrin in pancreatic cancer could be due to cholecystectomy. The actions of these gastrointestinal hormones might stimulate the synthesis of their receptors coupled to the G protein such as CCK2-R / gastrin-R; which may probably contribute to the growth of malignant pancreatic cells by an autocrine mechanism. Concerning pseudo-papillary solid pancreatic tumors in young women ; the synthesis of our results with those of other authors helped us to conclude that estrogen could be a good regulator of the expression of CCK, since it decreases CCK binding with its receptors coupled to the G protein; in other words; if estrogen is weakly regulated; the binding of CCK is increases; and CCK2/gastrin receptors are overexpressed; which leads cholecystokinin to act as a growth factor for solid pancreatic tumor cells pseudo-papillary.

**Keywords:** Pancreatic cancer; cholecystokinin; gastrin; CCK2-R/gastrin-R; RCPG