



HAL
open science

Le cancer du pancréas et l'évolution des thérapies ciblées

Théophile Goulet

► **To cite this version:**

Théophile Goulet. Le cancer du pancréas et l'évolution des thérapies ciblées. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042749

HAL Id: hal-04042749

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042749>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2022

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 08/09/2022 sur le sujet :

Le cancer du pancréas et l'évolution des thérapies ciblées

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Théophile GOULET

né le 31/03/1996

Membres du Jury

Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Juges : M. Alexandre HARLE, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

M. Loïc REPPEL, Maitre de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier

M. Jean-Baptiste FRANÇOIS, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2021-2022

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Patrcik MENU

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Dominique DECOLIN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

*Section CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>

Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>

Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémie GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU* Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD ^H	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
----------------	----	--

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

11 *Anglais*

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Je remercie les membres de mon jury, le président et les juges, pour leur lecture de ma thèse et pour leur présence à la soutenance de cette dernière.

Je remercie particulièrement mon directeur de thèse, M. Harle, pour m'avoir aidé et orienté dans la réalisation de ma thèse.

Un grand merci à toute ma famille et tous mes amis qui m'ont encouragé pendant ces années de thèse ainsi que toutes les années d'études.

Sommaire

Introduction.....	15
I. Généralités	16
I.A) Le pancréas	16
I.B) Le cancer du pancréas.....	18
I.B)1) Epidémiologie	18
I.B)2) Facteurs de risque.....	22
I.B)3) Symptômes	23
I.B)4) Diagnostic.....	24
I.B)5) Classification TNM	26
I.B)6) Classification moléculaire	27
I.B)7) Les formes de cancer du pancréas.....	28
I.B)8) Evolution de la maladie.....	29
I.C) Traitement du cancer du pancréas	29
I.C)1) La chirurgie.....	29
I.C)1)a) Les opérations classiques.....	29
I.C)1)b) La pancréatectomie totale.....	31
I.C)1)c) La pose d'endoprothèse.....	32
I.C)2) La chimiothérapie	33
I.C)2)a) Principe	33
I.C)2)b) Les traitements de première ligne.....	34
I.C)2)c) Les études sur les chimiothérapies	39
I.C)2)d) Toxicités des principales chimiothérapies	51
I.C)2)e) Les possibilités d'administration en IV	55
I.C)3) La radiothérapie.....	57
I.C)4) Le traitement de la douleur	58
I.C)5) La prise en charge psychologique	58
I.C)6) Le suivi post-opération	59
I.C)6)a) Les consultations.....	59
I.C)6)b) Les traitements éventuels	60
II. Les thérapies ciblées.....	61
II.A) Principe	61
II.B) Les études sur les ITK	63
II.B)1) L'association de l'erlotinib avec la gemcitabine	63
II.B)2) Le masitinib.....	66

II.B)3) Le défactinib.....	68
II.C) L'olaparib, inhibiteur de PARP	70
II.C)1) Mécanisme des inhibiteurs de PARP	70
II.C)2) L'étude POLO	73
II.D) Les études sur les anticorps monoclonaux.....	79
II.D)1) Le bévacizumab	79
II.D)2) Le cétuximab.....	83
III. Les perspectives	85
III.A) Les nouvelles méthodes de traitement des cancers.....	85
III.A)1) L'immunothérapie	85
III.A)2) La thérapie génique	87
III.B) Les approches moléculaires	90
III.B)1) Le séquençage à haut débit	90
III.B)2) La signature PAMG.....	91
III.C) Les nouvelles techniques pour détruire les cellules cancéreuses.....	92
III.C)1) Les ultrasons focalisés de haute intensité	92
III.C)2) L'électroporation irréversible	92
III.C)3) La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.....	94
III.D) Les nouvelles techniques de prévention, dépistage et pronostic	95
III.D)1) Détection du cancer dans les selles.....	95
III.D)2) Détection précoce en biopsie liquide.....	96
III.D)3) Le GemciTest®	97
Conclusion	99
RESUME :	111

Liste des abréviations

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

TEP : Tomographie par Emission de Positons

UICC : Union International Contre le Cancer

CA19-9 : Antigène-Carbohydrate 19-9

PDAC : Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

PS : Performance Status

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CCI : Chambre à Cathéter Implantable

PICC : Peripherally Inserted Central Catheter

NFS : Numération de la Formule Sanguine

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

HER : Human Epidermal growth factor Receptor

HR : Hazard Ratio

EVA : Echelle Visuelle Analogique

BRCA : Breast Cancer

PARP : Poly(ADP-Ribose) Polymerase

PARG : Poly(ADP-Ribose) Glycohydrolase

CAR-T : Chimeric Antigen Receptor-T

BER : Base Excision Repair

PFS : Progression Free Survival

NGS : Next-Generation Sequencing

PAMG : Pancreatic Adenocarcinoma Molecular Gradient

HIFU : High Intensity Focalised Ultrasounds

EI : Electroporation Irréversible

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

Liste des illustrations

Figure 1 : Les quatre parties du pancréas (4)	16
Figure 2 : Localisation du pancréas (6)	18
Figure 3 : Graphiques de l'incidence et la mortalité des cancers en 2020 (7)	19
Figure 4 : Incidence et mortalité du cancer du pancréas selon le sexe et les régions (7).....	21
Figure 5 : Pose d'une endoprothèse biliaire (34)	33
Figure 6 : Schéma du protocole FOLFIRINOX (36)	35
Figure 7 : Arbre décisionnel des chimiothérapies (42).....	38
Figure 8 : Kaplan-Meier du pourcentage de patients en vie dans chaque groupe en fonction du temps (44)	40
Figure 9 : Kaplan-Meier du pourcentage de patients sans progression de la maladie en fonction du temps (44)	41
Figure 10 : Courbes de la survie globale et la survie sans progression entre gemcitabine et gem-cap (39)	43
Figure 11 : Courbes de la survie globale et survie sans progression comparant la gemcitabine avec ou sans nab-paclitaxel (45).....	45
Figure 12 : Kaplan-Meier de la survie globale et la survie sans progression comparant le FOLFIRINOX à la gemcitabine (46).....	48
Figure 13 : Estimation par Kaplan-Meier de la survie globale et survie sans progression comparant mFOLFIRINOX et gemcitabine comme traitement adjuvant (47)	50
Figure 14 : La chambre à cathéter implantable (CCI) (37).....	56
Figure 15 : Le cathéter central à insertion périphérique (PICC) (54)	57
Figure 16 : Les différentes cibles des thérapies ciblées (64).....	61
Figure 17 : Récepteur à activité tyrosine kinase (66)	62
Figure 18 : Erlotinib (69).....	63
Figure 19 : Kaplan-Meier de la survie globale (A) et de la survie sans progression (B) comparant gemcitabine/erlotinib et gemcitabine/placebo (68).....	65
Figure 20 : Actions du Défactinib (78)	69
Figure 21 : La létalité synthétique (79).....	72
Figure 22 : Répartition des patients pour l'étude POLO (82)	75
Figure 23 : Kaplan-Meier de la survie globale et survie sans progression comparant l'olaparib à un placebo (82).....	77
Figure 24 : Mode d'action du bévacicumab (85).....	79
Figure 25 : Kaplan-Meier de la survie globale et survie sans progression évaluant l'ajout du bévacicumab à gemcitabine/erlotinib (86)	81
Figure 26 : Fonctionnement du cétuximab (90).....	83
Figure 27 : Mode d'action du mitazalimab (97)	86
Figure 28 : Les deux approches de la thérapie génique (99).....	88
Tableau I : Tableau de classification des stades selon la 7 ^{ème} édition de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (1)	26
Tableau II : Score PS de l'OMS (43)	37

Introduction

Le cancer est la première cause de mortalité en France. Parmi eux, le cancer du pancréas est l'un des plus redouté. Malgré une incidence relativement faible, il n'en reste pas moins l'un des cancers les plus mortels. Son incidence et sa mortalité sont d'ailleurs en augmentation chaque année. En effet, la localisation anatomique du pancréas et l'apparition tardive des symptômes en font un cancer bien souvent découvert à un stade trop avancé pour être opérable. Le seul traitement curatif est pourtant bien la chirurgie avec la résection intégrale de la tumeur. Pour les patients étant à un stade localement avancé ou métastatique, de nouveaux traitements continuent à être évalués pour permettre d'allonger l'espérance de vie avec une bonne qualité de vie.

Cette thèse portera sur le cancer du pancréas et sa prise en charge, notamment les chimiothérapies et les thérapies ciblées. Nous parlerons essentiellement de l'adénocarcinome canalaire pancréatique qui est de loin le sous-type histologique le plus fréquent.

La première partie portera tout d'abord sur le cancer du pancréas en lui-même ainsi que les traitements actuellement utilisés. La seconde partie, portera sur les thérapies ciblées utilisées ou en cours d'étude dans la prise en charge du cancer du pancréas. La troisième et dernière partie présentera les recherches en cours qui pourraient devenir de nouvelles méthodes pour le dépistage, le traitement et l'amélioration du pronostic du cancer du pancréas.

I. Généralités

I.A) Le pancréas

Le pancréas est un organe glandulaire qui se situe dans la partie supérieure de l'abdomen, devant les reins, en dessous et en arrière de l'estomac. Avec une taille d'environ 15cm de long, c'est la seconde plus grosse glande du corps humain après le foie. Il est composé de quatre parties : la tête en bas à droite sur laquelle se trouve le processus unciné (également appelé « petit pancréas »), l'isthme au centre, le corps et la queue à gauche (2). La vascularisation du pancréas est réalisée grâce à deux réseaux. On a d'une part la vascularisation céphalique qui est commune avec le duodénum et qui est effectuée sur la partie droite du pancréas presque entièrement par l'artère gastroduodénale, excepté pour le processus unciné qui est aussi alimenté par l'artère mésentérique supérieure. D'autre part on retrouve la vascularisation corporéocaudale qui est commune avec la rate et qui est effectuée sur la partie gauche du pancréas grâce à l'artère splénique essentiellement (3).

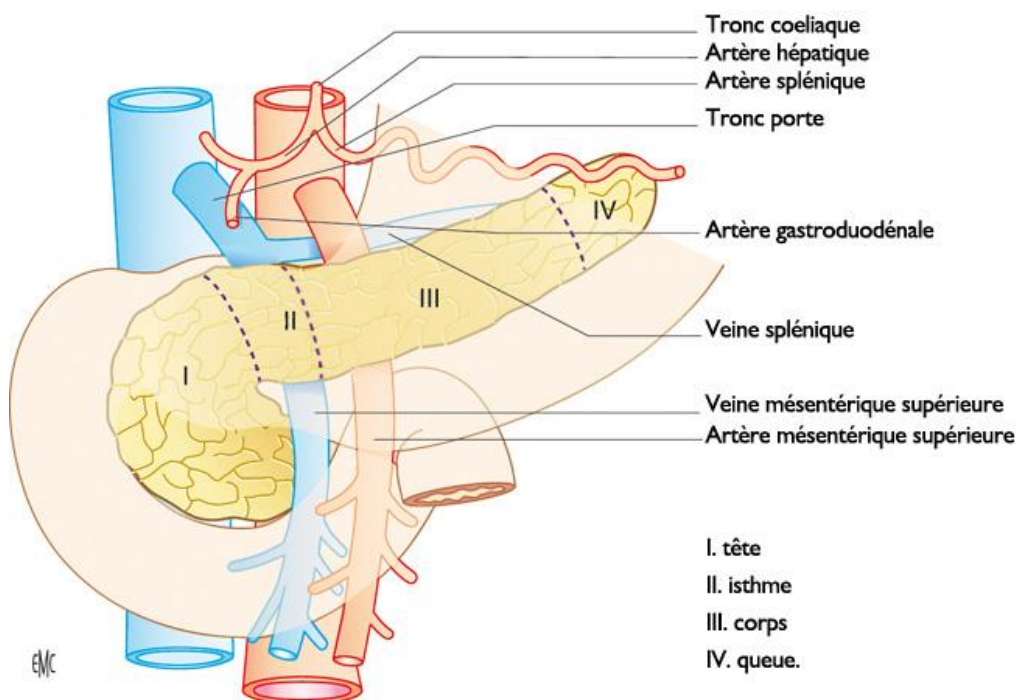


Figure 1 : Les quatre parties du pancréas (4)

La tête du pancréas est accolée au duodénum. L'isthme et le corps sont séparés par la veine mésentérique supérieure en arrière et l'artère gastroduodénale en avant. La queue est séparée du corps par les vaisseaux spléniques.

Il appartient à la fois au système digestif et endocrinien.

La sécrétion exocrine du suc pancréatique est réalisée par les cellules acineuses. Le suc pancréatique est ensuite acheminé vers l'intestin grêle grâce au canal de Wirsung. Ce suc pancréatique contient des proenzymes (protéases, ribonucléases, désoxyribonucléases, lipases, amylases) qui sont activées par l'action du suc gastrique. Une fois activées, les enzymes permettent la digestion des lipides, glucides et protéines (2). Le canal de Wirsung ainsi que le canal cholédoque (où circule la bile) se rejoignent tous les deux au niveau d'une cavité appelée ampoule de Vater dans la paroi du duodénum. Au niveau de l'ampoule de Vater, le sphincter d'Oddi est l'anneau musculaire qui contrôle le passage des sécrétions pancréatiques et biliaires (5).

La sécrétion endocrine est quant à elle assurée par les cellules des îlots de Langerhans, qui ne constituent qu'entre 1 et 2% du volume de l'organe. Il y a quatre types de cellules : les cellules alpha qui sécrètent l'hormone hyperglycémisante, le glucagon ; les cellules bêta qui sécrètent l'hormone hypoglycémisante, l'insuline ; les cellules delta qui sécrètent la somatostatine qui a notamment un rôle local en contrôlant l'activité des cellules alpha et bêta ; les cellules F (également nommées cellules PP) qui sécrètent le polypeptide pancréatique qui a un rôle dans l'inhibition de la sécrétion exocrine du pancréas (2).

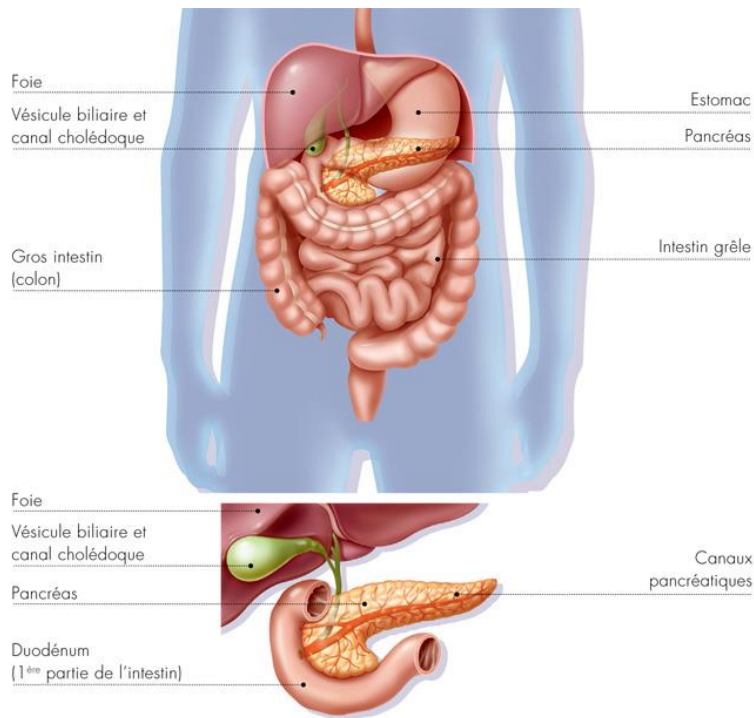


Figure 2 : Localisation du pancréas (6)

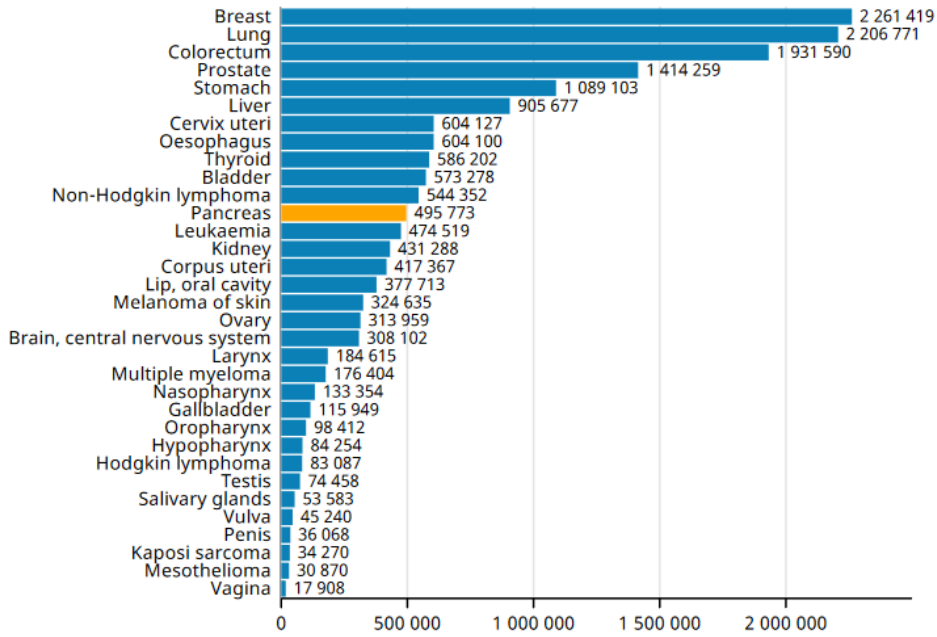
Il est situé derrière l'estomac, sous le foie. On peut observer le canal de Wirsung en rouge qui traverse le pancréas de manière longitudinale ainsi que le canal cholédoque en vert qui le rejoint au niveau de l'ampoule de Vater.

I.B) Le cancer du pancréas

I.B)1) Epidémiologie

Le Globocan, une base de données du CGO (Global Cancer Observatory), classe le cancer du pancréas comme le 12^{ème} cancer le plus fréquent avec 495 773 nouveaux cas en 2020. Il se situe à la 7^{ème} place en terme de décès avec 466 003 décès en 2020. Son incidence et sa mortalité étant très proches, cela en fait le cancer le plus mortel en terme de taux de décès avec 94% en 2020. Il est également en progression : si on regarde les statistiques du Globocan de 2018, il y avait 458 918 nouveaux cas pour 432 242 décès (7).

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



Number of deaths in 2020, both sexes, all ages

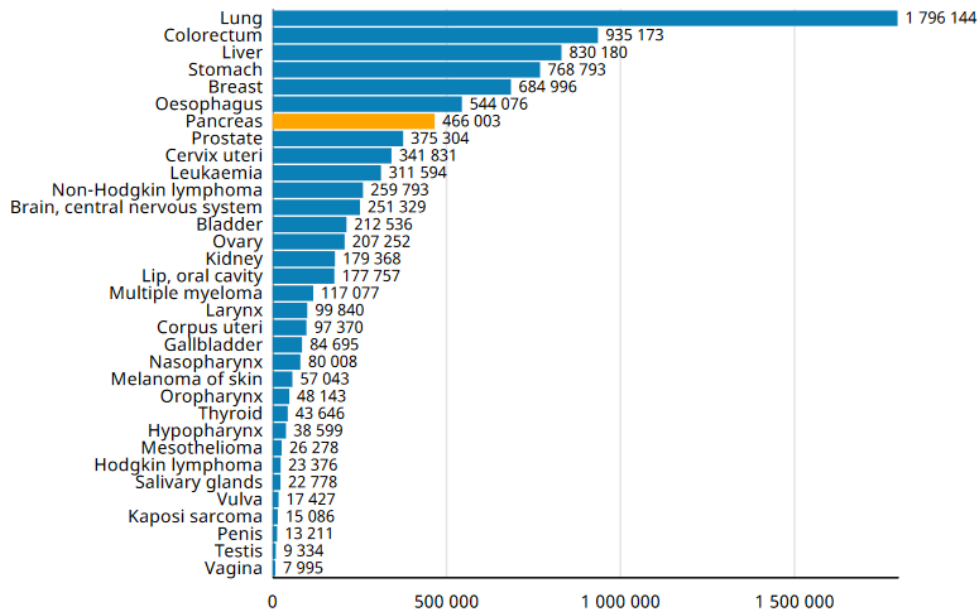
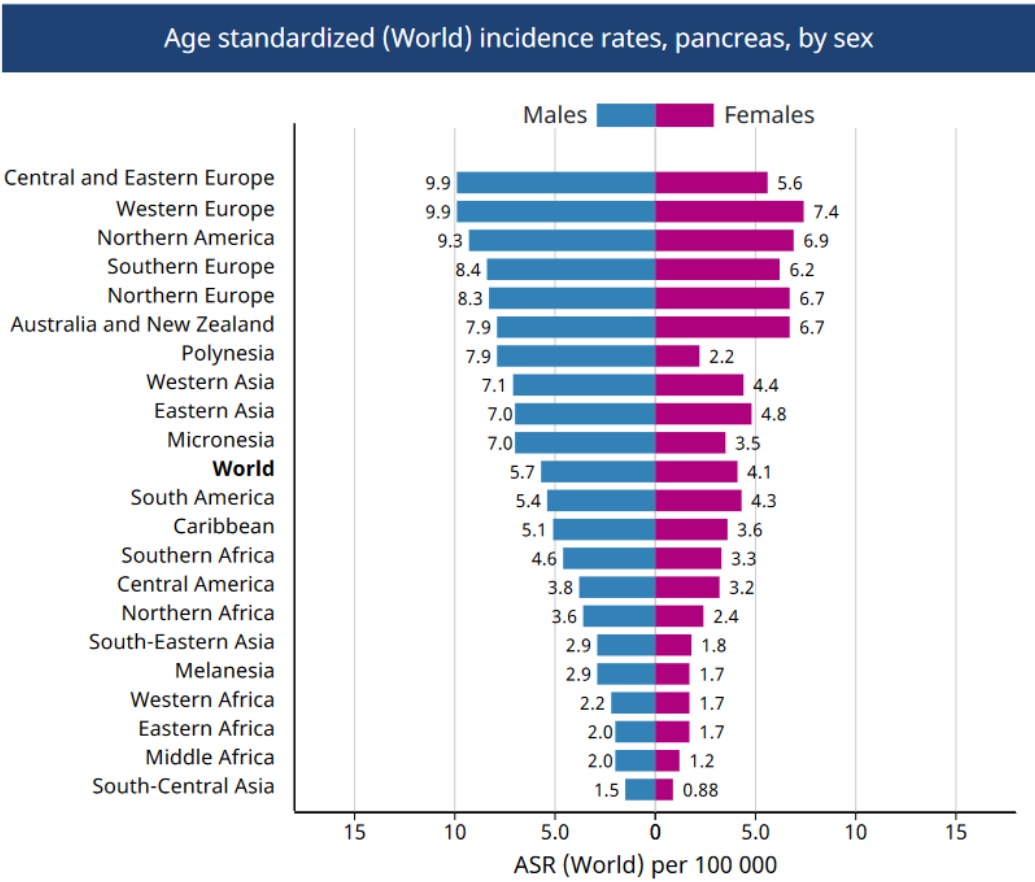


Figure 3 : Graphiques de l'incidence et la mortalité des cancers en 2020 (7)

Le cancer avec le plus de cas est le cancer du sein mais le cancer faisant le plus de morts est le cancer des poumons.
Le cancer du pancréas gagne 5 places entre son incidence et sa mortalité à cause de son taux de survie très bas.

Les hommes sont plus touchés que les femmes avec une incidence de 5,7 hommes sur 100 000 et une incidence de 4,1 femmes sur 100 000. Ainsi l'incidence moyenne sur 100 000 personnes est de 4,9 et la mortalité est de 4,5.

Il y a une grande disparité selon les régions du globe, l'Europe étant le continent le plus touché et l'Afrique le moins touché. En Europe de l'ouest, l'incidence est de 8,6 pour 100 000 individus avec 9,9 hommes/100 000 et 7,4 femmes/100 000. La mortalité est quant à elle de 7,8 pour 100 000 personnes (7).



Age standardized (World) incidence and mortality rates, pancreas

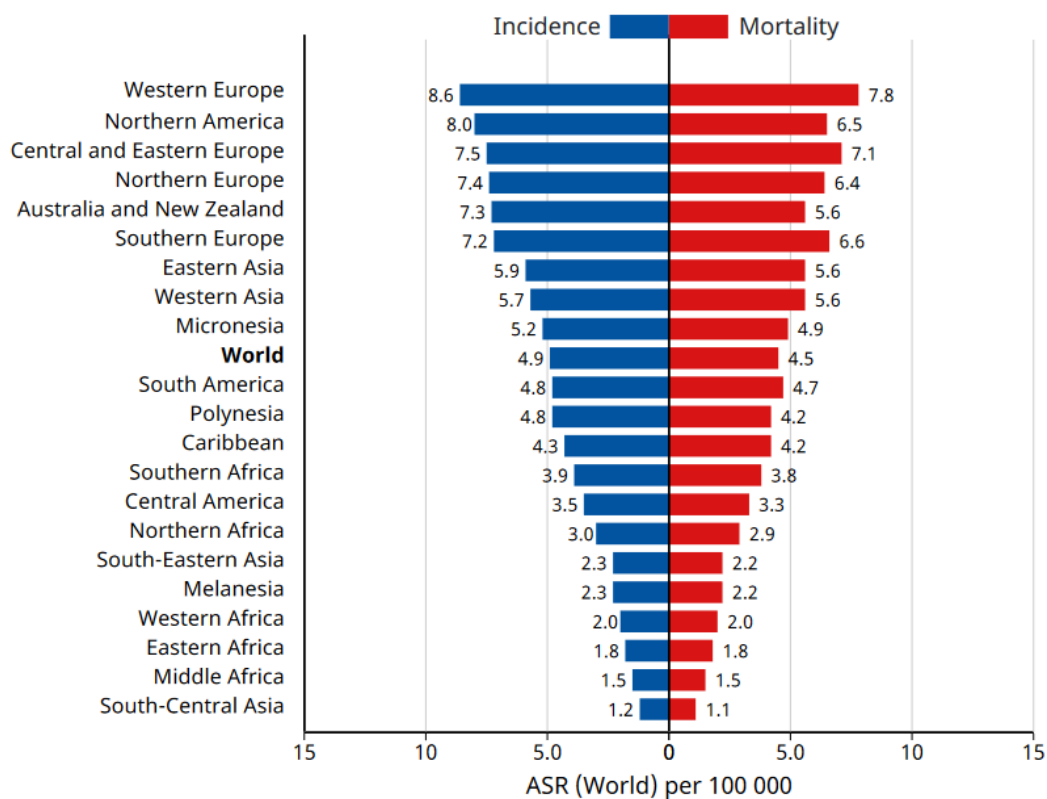


Figure 4 : Incidence et mortalité du cancer du pancréas selon le sexe et les régions (7)

Les hommes sont plus touchés que les femmes par le cancer du pancréas. Globalement les régions de l'hémisphère nord sont plus touchées que celles de l'hémisphère sud. Il y a moins de cas dans les pays moins industrialisés.

La fréquence de ce cancer augmente avec l'âge et il est donc souvent diagnostiqué chez des personnes âgées. L'âge au moment de la découverte du cancer est en moyenne entre 70 et 80 ans, il est découvert plus tôt chez les hommes que chez les femmes (8).

I.B)2) Facteurs de risque

Comme pour d'autres cancers, le tabac est un des facteurs de risque principaux qui a été mis en évidence par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer). Une méta-analyse de 82 études a permis d'estimer à 75% l'augmentation du risque de cancer du pancréas pour une personne fumeuse par rapport à une personne non fumeuse. Ce risque persiste pendant au moins 10 ans après l'arrêt du tabac. Dans une population avec une prévalence du tabagisme de 30%, le risque pour la population de développer un cancer du pancréas est augmenté de 20% (9). Plus la consommation de tabac est importante et plus le risque de cancer du pancréas augmente. La durée du tabagisme augmente également le risque de cancer du pancréas (10).

La surcharge pondérale est également liée à une augmentation du risque de cancer du pancréas. Une méta-analyse de 23 études prospectives a montré que l'augmentation du poids entraînait une augmentation du risque de cancer du pancréas et cela même pour les individus avec un IMC normal (11).

On retrouve souvent un diabète chez les patients atteints du cancer du pancréas. Cependant les chercheurs n'ont pas encore pu établir si le diabète est plutôt une cause ou une conséquence de ce cancer. Il se peut aussi que ce soit l'obésité qui entraîne le diabète. Les données sont actuellement insuffisantes pour confirmer avec certitude la place du diabète dans le cancer du pancréas mais le diabète est tout de même classé dans les facteurs de risque (12,13).

Il existe des prédispositions héréditaires au cancer du pancréas ce qui fait que les antécédents familiaux jouent un rôle. Une personne avec plusieurs parents atteints de cancer du pancréas aura plus de risque d'en développer un également.

Certains troubles génétiques sont liés à une hausse du risque de cancer du pancréas. On retrouve notamment :

- les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* qui sont plus souvent retrouvées dans les cancers du sein et de l'ovaire.

- la mutation du gène *CDKN2A* qui est une prédisposition responsable de mélanomes multiples de la peau.
- la mutation du gène *STK11/LKB1* que l'on retrouve chez les patients atteints du syndrome de Peutz-Jeghers.
- la mutation du gène *ATM* qui entraîne l'ataxie-télangiectasie (14).
- la mutation de *CTFR* qui est le gène responsable de la mucoviscidose (15).
- la mutation de *PSSR1* qui est la cause de pancréatites chroniques héréditaires (16).

L'inflammation du pancréas de manière chronique semble également être un facteur de risque de survenue de cancer. La consommation d'alcool favorise le développement de pancréatite, il pourrait donc également être un facteur de risque (17). Cependant les résultats sont controversés et la plupart des scientifiques ne déclarent pas de rapport évident entre la consommation d'alcool et le cancer du pancréas pour le moment (18).

Plusieurs études ont cherché à prouver un lien entre la consommation de viande rouge et le cancer du pancréas. Néanmoins les résultats sont contradictoires et donc ce facteur de risque reste incertain (19).

I.B)3) Symptômes

Le cancer du pancréas a tendance à se développer sans entraîner de symptômes au départ. C'est en partie ce qui explique sa mortalité, car les premières manifestations apparaissent alors que le cancer est déjà trop développé et difficile à prendre en charge. De plus les symptômes ne sont pas spécifiques et peuvent être causés par d'autres pathologies (20).

La première alerte est généralement une douleur persistante dans le dos, derrière l'estomac et qui n'est pas calmée en position allongée. Cette douleur peut également être ressentie au niveau de l'abdomen, en particulier la nuit en position allongée.

Avant l'apparition de la douleur, certains signes peuvent quand même aider à la suspicion d'un cancer du pancréas. Ils sont notamment dus au blocage, par la tumeur, du canal cholédoque qui sert normalement à évacuer la bile vers l'intestin.

Il y a tout d'abord des signes digestifs : perte d'appétit, perte de poids, difficultés à digérer, nausées, vomissements, ballonnements, diarrhée, constipation...

Il y a également les signes que la bile reflue dans la circulation sanguine. C'est-à-dire un jaunissement de la peau et des yeux, des urines foncées, des selles décolorées et des démangeaisons de la peau.

Ces signes varient selon la localisation de la tumeur. On observe plus fréquemment un ictère lorsque la tumeur se situe sur la tête du pancréas alors qu'il peut être absent si c'est le corps ou la queue qui sont atteints (car plus loin du canal cholédoque). En revanche, on retrouve plus souvent des douleurs abdominales lorsque la tumeur touche la queue du pancréas (21).

I.B)4) Diagnostic

La première étape est l'examen clinique. Le médecin va se renseigner sur l'état général du patient et sur les signes éventuels d'un cancer du pancréas. Il va également rechercher des antécédents personnels et familiaux pour estimer le risque. Il va ensuite procéder à une palpation abdominale.

Après un examen clinique laissant suspecter un cancer du pancréas, une échographie abdominale peut être réalisée. Le médecin va passer une sonde à ultrason sur l'abdomen du patient. Lorsque les ultrasons rencontrent un organe, ils émettent un écho qui est capté par un ordinateur et transformé en image.

L'échographie abdominale n'est pas systématique. Elle est généralement réalisée lorsqu'il n'est pas possible de faire un scanner thoraco-abdomino-pelvien (ou tomodensitométrie) qui est la méthode d'imagerie de référence pour le diagnostic du cancer du pancréas. Un produit de contraste iodé est injecté au patient puis ce dernier entre dans la machine en position allongée. Des rayons X vont alors traverser son corps et vont être plus ou moins arrêtés en

fonction de la densité des tissus. L'image obtenue permet de visualiser la tumeur, analyser sa taille ainsi que sa localisation et observer son extension (notamment les métastases ou le développement de la tumeur sur des vaisseaux sanguins). Une autre possibilité est de réaliser une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) à la place, toutefois la tomodensitométrie est beaucoup plus utilisée pour le cancer du pancréas.

Une écho-endoscopie peut être réalisée en examen complémentaire. Le patient est mis sous anesthésie générale et le médecin insère une sonde par sa bouche et la fait glisser jusqu'au duodénum. Une fois en place au niveau du pancréas, la sonde réalise une échographie. En même temps une biopsie peut être réalisée, des échantillons de la tumeur sont prélevés puis soumis à une analyse microscopique pour confirmer le diagnostic. Cette biopsie n'est généralement pas effectuée si la tumeur paraît cancéreuse et opérable, dans ce cas la tumeur est retirée et analysée d'emblée (22).

La TEP (Tomographie par émission de positons) est une technique qui est utilisée dans certains cancers pour le diagnostic ou en cas de récurrence. En ce qui concerne le cancer du pancréas, la TEP n'est pas un examen de référence mais elle peut s'avérer utile pour la recherche de métastases à distance (23). Cet examen est basé sur l'injection intraveineuse d'un traceur auquel est lié un atome radioactif. Le traceur va se fixer au niveau du tissu cancéreux et l'atome émet des positons qui vont eux même produire des photons. Ces rayonnements vont pouvoir être captés par l'appareil (le tomographe), ce qui va donner une image faisant apparaître les zones où le traceur est fortement concentré. Le traceur est choisi et adapté selon le type de pathologie. Cette technique est généralement combinée avec un scanner pour permettre une meilleure visualisation morphologique et anatomique (24).

Une IRM hépatique peut être réalisée pour détecter la présence de métastases au niveau du foie.

Pour finir, une analyse biologique est généralement effectuée pour évaluer l'état général du patient. Le taux de créatinine et la clairance de la créatinine pour vérifier la fonction rénale d'une part, le taux de certaines enzymes hépatiques pour vérifier le bon état du foie d'autre part. Le bilan sanguin peut également comprendre le dosage d'un marqueur tumoral, le CA19-

9 (antigène-carbohydate 19-9). Ce dernier est le principal marqueur tumoral du cancer du pancréas, cependant il n'est pas spécifique de cette pathologie et ne suffit donc pas à conclure le diagnostic (22).

I.B)5) Classification TNM

Tableau I : Tableau de classification des stades selon la 7^{ème} édition de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (1)

Le stade I se limite à une atteinte du pancréas. Le stade II concerne une atteinte des organes alentour ou des ganglions voisins. Le stade III correspond à l'envahissement des gros vaisseaux sanguins, dans ce cas on parle généralement de cancer localement avancé (mais on peut aussi parler de cancer localement avancé s'il s'est bien développé sur un organe alentour). Le stade IV correspond au stade métastatique.

Stade UICC	TNM	Description
Stade 0	Tis N0 M0	On observe des cellules cancéreuses uniquement dans le revêtement du pancréas (dans l'épithélium). C'est le stade carcinome <i>in situ</i>
Stade IA	T1 N0 M0	La tumeur est localisée uniquement dans le pancréas et mesure moins de 2cm
Stade IB	T2 N0 M0	La tumeur est localisée uniquement dans le pancréas et mesure plus de 2cm
Stade IIA	T3 N0 M0	La tumeur s'est propagée aux tissus voisins mais sans envahir les gros vaisseaux sanguins à proximité (ni le tronc cœliaque, ni l'artère mésentérique supérieure)
Stade IIB	T1 à T3 N1 M0	La tumeur s'est propagée aux ganglions lymphatiques régionaux
Stade III	T4 N0 ou N1 M0	La tumeur s'est propagée aux gros vaisseaux sanguins à proximité (le tronc cœliaque et/ou l'artère mésentérique supérieure)
Stade IV	T1 à T4 N0 ou N1 M1	La tumeur s'est propagée à d'autres parties du corps, c'est un cancer du pancréas métastatique

Comme pour les autres cancers, les médecins utilisent la classification de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) pour caractériser l'extension de la tumeur. C'est donc le système TNM qui est utilisé, T pour la tumeur, N pour les ganglions (nodes en anglais), M pour les métastases.

I.B)6) Classification moléculaire

Actuellement, trois principales recherches ont permis d'établir un classement moléculaire des tumeurs pancréatiques. Celle de Collison *et al.* fut la première en 2011, ensuite vint celle de Moffitt *et al.* en 2015 et pour finir la plus récente de Bailey *et al.* en 2016 (25).

Dans cette dernière les chercheurs ont réalisé l'analyse génomique de 456 cancers du pancréas, ils ont pu identifier 32 gènes qui sont mutés de manière récurrente et qui peuvent être regroupés en 10 voies : *KRAS*, *TGF- β* , *WNT*, *NOTCH*, signalisation *ROBO/SLIT*, transition *G1/S*, *SWI-SNF*, modification de la chromatine, réparation de l'ADN et traitement de l'ARN.

L'analyse d'expression a permis de déterminer 4 sous-types :

- Les tumeurs squameuses (ou épidermoïdes) dans lesquelles on retrouve surtout les mutations *TP53* et *KDM6A*, une régulation positive du réseau transcriptionnel TP63 Δ N et l'hyperméthylation des gènes agissant sur le devenir des cellules endodermiques du pancréas. Ces tumeurs ont un mauvais pronostic.
- Les tumeurs progénitrices qui vont plutôt exprimer des gènes impliqués dans le développement précoce des cellules du pancréas comme *FOXA2/3*, *PDX1* et *MNX1*.
- Les tumeurs immunogènes qui vont réguler le système immunitaire en jouant notamment sur les voies de signalisation des lymphocytes B, des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigènes. Ces tumeurs régulent positivement *CTLA-4* et *PD-1* qui servent normalement à modérer la réponse immunitaire.
- Les tumeurs ADEX (aberrantly differentiated endocrine exocrine) qui concernent les gènes impliqués dans la différenciation des cellules pancréatiques en cellules endocrines ou exocrines. On retrouve par exemple *NEUROD1* et *NKX2-2* dans la

différenciation endocrine avec d'autre part *NR5A2* et *RBPJL* dans la différenciation exocrine (26).

I.B)7) Les formes de cancer du pancréas

Dans 90% des cas environ, le cancer du pancréas touche les cellules du canal pancréatique qui sert à la sécrétion exocrine (le canal de Wirsung). On l'appelle adénocarcinome canalaire pancréatique, souvent utilisé sous l'abréviation PDAC qui correspond à son nom anglais « pancreatic ductal adenocarcinoma ». La plupart du temps, il apparaît dans la tête du pancréas (8). Nous allons ainsi nous concentrer dans ce travail de thèse essentiellement sur ce sous-type histologique.

D'autre part, il y a des tumeurs neuroendocrines du pancréas qui concernent moins de 2% des cancers du pancréas et qui représentent environ 7% des tumeurs neuroendocrines toute localisation confondue. Comme leur nom l'indique, ces tumeurs se développent à partir des cellules qui produisent des hormones. Un élément pour aider à leur diagnostic est le dosage de la chromogranine A qui est un marqueur spécifique des tumeurs neuroendocrines (mais ne permet pas de les différencier entre elles). Il arrive que la tumeur se mette à son tour à produire des hormones et entraîne alors des déséquilibres hormonaux, si c'est le cas on parle de tumeur neuroendocrine fonctionnelle. Ainsi il existe plusieurs catégories de tumeurs en fonction de l'hormone qui sera sécrétée :

- les insulinomes qui sécrètent de l'insuline et vont donc entraîner de l'hypoglycémie avec les signes associés (sueurs, pâleur, palpitations, sensation de faim, malaise...)
- les glucagonomes qui sécrètent du glucagon et vont aboutir sur une hyperglycémie et donc un diabète
- les VIPomes qui sécrètent des peptides intestinaux vasoactifs (VIP) et causent le syndrome WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria) qui se caractérise par de sévères diarrhées aqueuses avec hypokaliémie et achlorhydrie
- les somatostatines entraînant diarrhées, diabète et lithiase vésiculaire cholestérolique

Pour diminuer la quantité d'hormones, le patient peut recevoir des médicaments avec des propriétés anti-sécrétoires qui sont des analogues de la somatostatine (27).

Le reste des formes de cancer du pancréas sont diverses et rares. On peut citer notamment les cystadénocarcinomes, les carcinomes adénosquameux, les carcinomes à cellules acineuses, les pancréatoblastomes (28).

I.B)8) Evolution de la maladie

En France, le taux de survie 5 ans après le diagnostic est d'environ 5%. Pour les patients ayant pu avoir une ablation complète de la tumeur, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 20% (21). Cela en sachant que seul 10 à 20% des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est totalement résécable. Ces patients ont ensuite une chimiothérapie adjuvante pour augmenter les chances de survie et éviter une réapparition du cancer (29).

Si le cancer n'est pas pris en charge, la tumeur va rapidement se développer et se propager aux ganglions lymphatiques et aux autres organes (21). Les métastases les plus souvent retrouvées pour un cancer du pancréas sont situées au niveau du foie, du péritoine et des poumons (30).

I.C) Traitement du cancer du pancréas

I.C)1) La chirurgie

I.C)1)a) Les opérations classiques

La chirurgie est le meilleur traitement et le seul qui peut être réellement curatif. Cependant pour pouvoir être réalisée, il est nécessaire que la tumeur ne soit pas encore trop développée. Elle ne doit pas être trop évoluée mais elle ne doit également pas être située à certains endroits trop risqués, à proximité des gros vaisseaux sanguins par exemple. Si des métastases ont été détectées, la chirurgie ne sera pas envisageable non plus. Avant de voir tout cela, il faut bien sûr avoir vérifié que l'état général du patient permet une opération, notamment

concernant les fonctions cardiaques, rénales et pulmonaires. Comme ce cancer apparaît généralement chez des personnes âgées et qu'il n'est détecté que tardivement, l'opération n'est pas souvent envisageable. Si elle est réalisée, elle sera généralement suivie par une chimiothérapie adjuvante.

L'opération est réalisée sous anesthésie générale. Lorsque cela est possible le chirurgien réalise une coelioscopie, c'est-à-dire qu'il va réaliser une légère incision et utiliser du matériel chirurgical de petite taille dans le but de diminuer l'ampleur de l'intervention.

Il y a globalement deux types d'intervention : la spléno pancréatectomie et la duodéno pancréatectomie céphalique (aussi appelée opération de Whipple).

La spléno pancréatectomie est réalisée lorsque la tumeur se situe au niveau de la queue du pancréas. Le chirurgien retire alors la partie gauche où se situe la tumeur ainsi que la rate qui est à son contact.

La duodéno pancréatectomie céphalique est quant à elle réalisée du côté droit, lorsque la tumeur se situe sur la tête du pancréas. Le chirurgien doit alors réaliser l'exérèse de la partie droite du pancréas mais également du canal cholédoque, de la vésicule biliaire et d'une partie de l'estomac et de l'intestin grêle qui entourent la tumeur. Il doit donc après cela refermer le reste de l'estomac ainsi que le reste de l'intestin puis rétablir la circulation entre le foie et l'intestin pour que la bile puisse s'écouler. Il s'agit donc d'une opération plus compliquée que la spléno pancréatectomie.

Pour les deux types d'intervention, le chirurgien doit retirer les ganglions lymphatiques qui drainent la zone du pancréas concernée. Le risque post-opératoire le plus fréquent est, dans les deux cas, la fistule pancréatique suite à un défaut de cicatrisation entre le pancréas et les éléments qui l'entourent (notamment l'estomac). Le liquide pancréatique risque alors de se répandre et d'entraîner des complications.

Ces opérations sont lourdes et durent plusieurs heures (entre 5 et 6 heures généralement). Le patient reste hospitalisé pendant quelques semaines, le temps que le corps reprenne son fonctionnement et pour vérifier qu'il n'y a pas de complications. Au réveil du patient, celui-ci

est mis sous antalgique et a une sonde vésicale pour éliminer les urines, une sonde nasogastrique pour évacuer les sécrétions de l'estomac pendant les premières heures, une perfusion pour nourrir le patient jusqu'à ce que le tube digestif retrouve sa fonctionnalité. Au bout de quelques jours ce dernier redevient fonctionnel et le patient peut commencer à reprendre son alimentation. D'autre part des dosages glycémiques doivent être réalisés pour surveiller l'apparition d'un diabète induit par l'intervention.

Par la suite une chimiothérapie adjuvante est administrée dans le but de détruire les cellules cancéreuses du pancréas qui n'auraient pas été enlevées pendant l'opération ou encore les cellules cancéreuses disséminées dans l'organisme. Par ailleurs l'équipe médicale étudie les tissus de la tumeur retirée.

Si sur les bords des tissus ils ne retrouvent que des cellules saines alors il n'y a sûrement plus de cellules cancéreuses sur le pancréas du patient, cependant il se peut qu'il y ait des cellules cancéreuses disséminées dans l'organisme. La chimiothérapie est donc nécessaire dans tous les cas.

Si sur les bords des tissus ils trouvent encore des cellules cancéreuses alors il est extrêmement probable qu'il y ait encore des cellules cancéreuses sur le pancréas du patient. Une radiothérapie peut alors être envisagée après ou pendant la chimiothérapie pour augmenter les chances de réussite (31).

1.C)1)b) La pancréatectomie totale

La pancréatectomie totale est rarement pratiquée de nos jours. Elle est effectuée dans certaines formes rares de cancer du pancréas qui se sont diffusées et touchent la totalité du canal pancréatique principal (32). Elle consiste en l'exérèse du canal cholédoque, de la vésicule biliaire, d'une partie de l'estomac et de l'intestin grêle, de la rate et bien sûr de la totalité du pancréas et des ganglions lymphatiques autour (33). Il n'y a pas de risque de fistule pancréatique pour cette opération étant donné qu'il n'y a plus du tout de pancréas, en revanche il y a forcément un diabète ainsi que d'autres complications suite au manque de la sécrétion endocrine et exocrine du pancréas (32).

I.C)1)c) La pose d'endoprothèse

Si la tumeur n'est pas opérable et qu'elle exerce une pression sur les organes adjacents, l'équipe médicale peut décider d'une intervention pour poser une endoprothèse.

Pour le cancer du pancréas on retrouve souvent deux cas. Le canal biliaire peut être bouché à cause de la pression qu'exerce la tumeur, empêchant la bile de s'écouler et il faut donc poser une prothèse biliaire. D'autre part le duodénum peut également être obstrué, ce qui empêche le transit de se faire correctement et il faut alors poser une prothèse duodénale.

L'opération se déroule avec une endoscopie sous anesthésie générale. L'endoscope introduit par la bouche va traverser le tube digestif jusqu'à atteindre la zone où se situe le pancréas. A l'aide de matériel miniaturisé et d'une caméra présente sur le bout de l'endoscope, le chirurgien peut placer une endoprothèse dans le canal cholédoque ou dans le duodénum. Ces endoprothèses sont des stents comme ceux utilisés dans les angioplasties, c'est-à-dire que ce sont des prothèses métalliques ressemblant à des ressorts et qui permettent de garder une ouverture permanente (34).

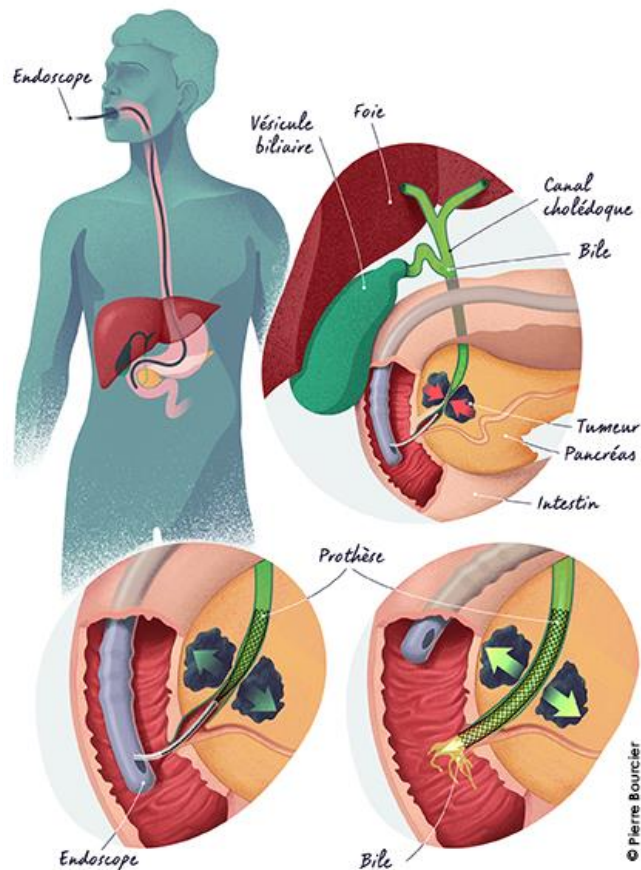


Figure 5 : Pose d'une endoprothèse biliaire (34)

L'endoscope va jusqu'au niveau de l'ampoule de Vater. Grâce au matériel miniaturisé, le stent est placé dans le canal cholédoque pour l'élargir et permettre le passage de la bile.

Après l'opération, le patient reste hospitalisé quelques jours. Les effets secondaires sont rares (douleur et fièvre), les inflammations du pancréas ou de la vésicule biliaire sont rarissimes. Au bout de quelque temps il est possible que l'endoprothèse se bouche, il faut alors réaliser une nouvelle intervention pour la remplacer (34).

I.C)2) La chimiothérapie

I.C)2)a) Principe

La chimiothérapie va permettre d'éliminer les cellules cancéreuses en les détruisant directement ou en empêchant leur multiplication par interaction avec l'ADN. Elle agit sur l'ensemble du corps donc touche même les cellules qui n'ont pas été repérées précédemment,

comme des métastases. Cependant elle agit également sur les cellules saines qui se divisent rapidement, ce qui expose le patient à des effets indésirables importants. Dans le cancer du pancréas, la chimiothérapie est systématiquement utilisée, du moment que le patient l'accepte et qu'il est en état de la supporter. Il y a trois types de situation :

- Si le cancer est trop avancé et qu'il n'a pas pu être opéré, le patient se verra administrer une chimiothérapie dans le but de ralentir la progression de la maladie et d'améliorer la qualité de vie. Dans ce cas-là on parle plutôt de chimiothérapie palliative.
- Si le cancer a été opéré, le patient se verra administrer une chimiothérapie dite adjuvante. Elle sert à éviter une récurrence en éliminant des cellules cancéreuses qui n'auraient pas été retirées lors de l'opération, que ce soit au niveau du pancréas ou que ce soit des cellules disséminées dans le corps.
- Dans certains cas il est également possible de réaliser une thérapie néoadjuvante, avant la chirurgie pour diminuer la taille de la tumeur et la rendre plus facile à opérer (35).

1.C)2)b) Les traitements de première ligne

Le FOLFIRINOX est le traitement standard à la fois en chimiothérapie adjuvante et en chimiothérapie palliative pour le cancer métastatique. Il associe un antimétabolite analogue des pyrimidines, le 5-fluoro-uracile (5-FU) ; de l'acide folinique ; un sel de platine, l'oxaliplatine ; un inhibiteur de l'ADN topoisomérase 1, l'irinotécan.

Il existe deux protocoles d'administration qui sont effectués toutes les deux semaines sur deux jours :

- Oxaliplatine 85 mg/m² + irinotécan 180 mg/m² + acide folinique 400 mg/m² + 5-FU bolus 400 mg/m² + 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue
- Oxaliplatine 85 mg/m² + irinotécan 150 mg/m² + acide folinique 400 mg/m² + 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue (36)

L'oxaliplatine, l'irinotécan, l'acide folinique et le bolus de 5-FU sont effectués à l'hôpital et la perfusion de 5-FU en continue peut se poursuivre au domicile du patient grâce à un diffuseur portable. Le 2^{ème} protocole avec une dose d'irinotécan diminuée et sans le bolus de 5-FU est appelé « FOLFIRINOX modifié », il est généralement utilisé comme traitement adjuvant après la chirurgie (37).

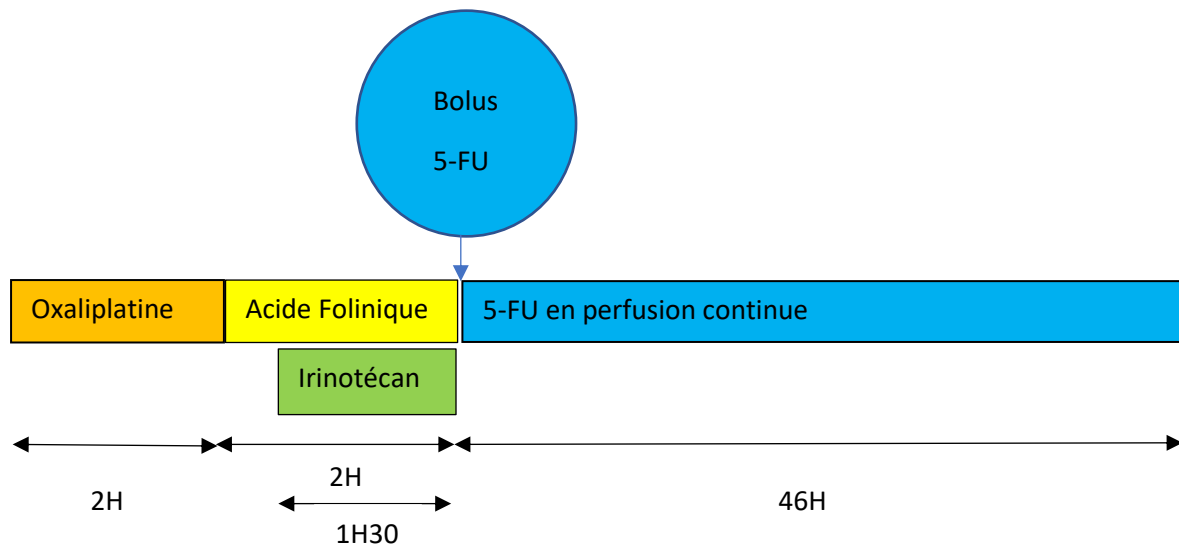


Figure 6 : Schéma du protocole FOLFIRINOX (36)

On commence par 2 heures d'oxaliplatine suivies par 2 heures d'acide folinique. 30 minutes après le début de l'acide folinique, on commence les 1h30 d'irinotécan de manière à ce que les deux finissent en même temps. Il y a ensuite un bolus de 5-FU suivi de la perfusion continue de 46 heures.

L'autre possibilité en traitement de première ligne est la gemcitabine (GEMZAR®) qui est utilisée seule ou en association. C'est un antimétabolite analogue de la pyrimidine. En monothérapie elle est administrée pendant 30 minutes par voie intraveineuse à un dosage de 1000 mg/m². Cette administration est effectuée une fois par semaine pendant 7 semaines suivies par une semaine de repos. Ensuite ce sera toujours une fois par semaine pendant 3 semaines suivies d'une semaine de repos (38).

L'association gemcitabine/capécitabine est possible. La capécitabine (XELODA®) est un analogue des pyrimidines, précurseur du 5-FU. La prise de capécitabine s'effectue par voie orale le matin et le soir à un dosage de 830 mg/m² matin et soir (soit 1660 mg/m² par jour). Elle s'effectue tous les jours pendant 21 jours suivis de 7 jours de pause. La capécitabine est

donc prise tous les jours pendant les 3 semaines où l'injection de gemcitabine a lieu puis le patient a une semaine de pause sans gemcitabine et capécitabine (39).

Il y a également l'association gemcitabine/nab-paclitaxel. Ce dernier appartient à la famille des taxanes, il perturbe l'anaphase en inhibant la dépolymérisation des dimères de tubuline. Le nab-paclitaxel (ABRAXANE®) est injecté à un dosage de 125 mg/m² pendant 30 minutes avant l'injection de gemcitabine. Il est donc également injecté une fois par semaine pendant 3 semaines suivies d'une semaine de pause. Le nab-paclitaxel est du paclitaxel lié à une nanoparticule d'albumine, nab signifiant « nanoparticle albumin-bound ». Il a été développé dans le but de diminuer la toxicité du paclitaxel et d'améliorer sa pénétration dans les tissus tumoraux (40).

La chimiothérapie dure généralement 6 mois lorsqu'elle est adjuvante, puis l'équipe médicale évalue si la chimiothérapie de première ligne a eu le résultat souhaité ou si le patient nécessite de recevoir une chimiothérapie de deuxième ligne. Cette chimiothérapie de deuxième ligne est très variable et va dépendre de la chimiothérapie de première ligne et de l'état du patient (41).

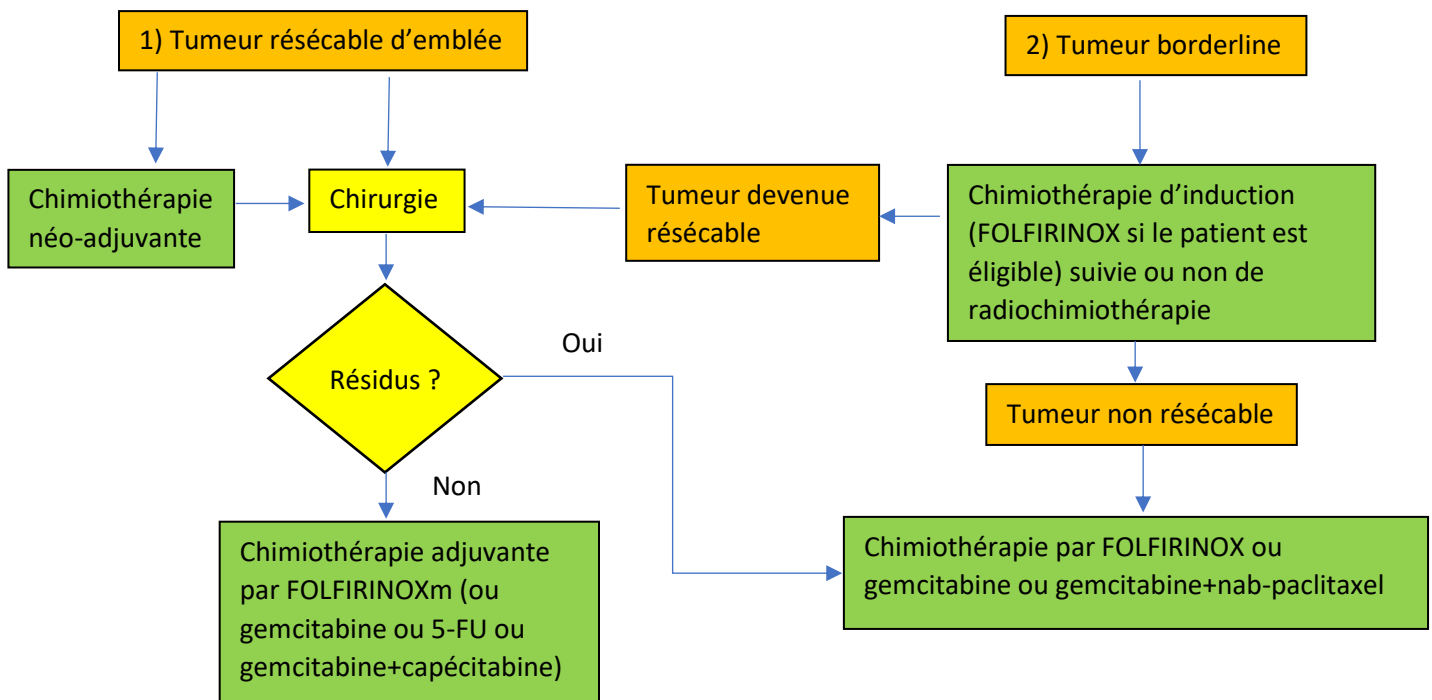
La chimiothérapie de 1^{ère} ligne est généralement décidée par rapport à la résecabilité ou non de la tumeur, sa localisation, son stade, son type histologique, au score PS (Performance Status) du patient et au taux de bilirubine dans le sang. La bilirubine reflète à quel point les voies biliaires sont perturbées à cause de la tumeur qui exerce une pression dessus. Dans le cancer du pancréas métastatique, le traitement est adapté si la bilirubine est supérieure ou non à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Le score PS, aussi appelé indice de performance, permet de définir l'état général du patient. L'échelle qu'utilise l'OMS est établie du stade 0 à 4 (le stade 5 étant la mort) (41,42).

Tableau II : Score PS de l’OMS (43)

Classé de 0 à 4, 0 étant l’état général similaire à une personne normale et 4 étant l’état d’une personne totalement dépendante.

Activité	Score
Capable d’une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Ainsi l’équipe médicale va souvent procéder de cette manière :



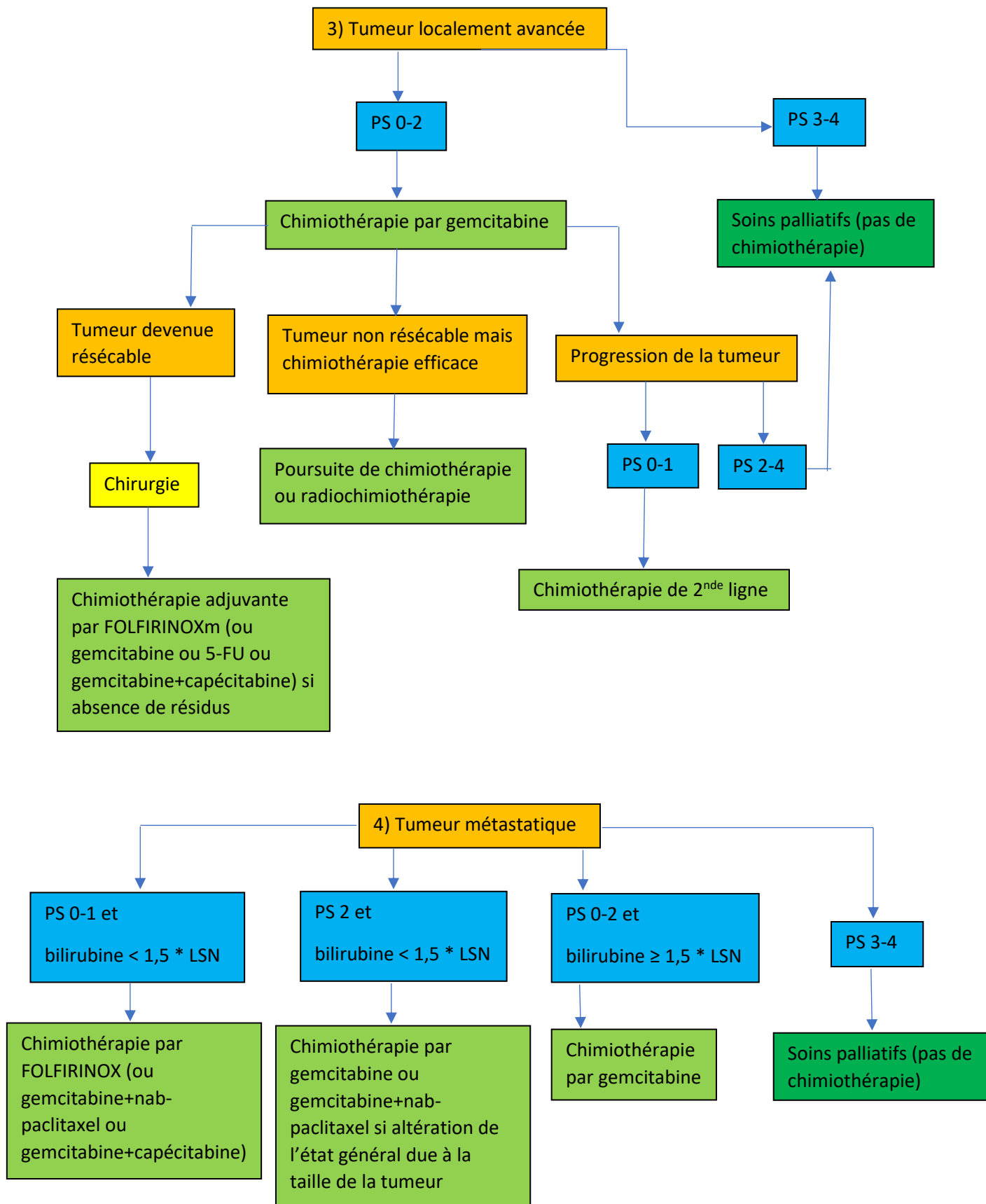


Figure 7 : Arbre décisionnel des chimiothérapies (42)

Prise de décision selon le stade de la tumeur : résecable, borderline, localement avancée ou métastatique.

La gemcitabine :

En 1997, une étude de phase II menée par Burris *et al.* vient apporter des progrès dans la prise en charge du cancer du pancréas. Jusque-là, c'était le 5-FU qui avait montré les meilleurs résultats pour le cancer du pancréas. Cette étude avait pour objectif de comparer un traitement par 5-FU à un traitement par gemcitabine chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé. Elle a été initiée car la gemcitabine, qui venait de recevoir son AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le cancer du pancréas l'année précédente, avait montré une diminution des symptômes chez les patients souffrant de la maladie.

Un total de 126 patients avec un cancer du pancréas localement avancé non opérable récemment diagnostiqué ont été retenus. Ils ont été randomisés de manière égale en deux groupes :

- Le premier groupe de 63 patients a reçu 1000 mg/m² de gemcitabine par semaine pendant 7 semaines avec une semaine de repos puis 1000 mg/m² par semaine pendant 3 semaines avec une semaine de repos pour tous les mois suivants.
- Le second groupe de 63 patients a reçu 600 mg/m² de 5-FU toutes les semaines.

L'objectif principal était d'évaluer les bénéfices de la réponse clinique en prenant en compte la mesure de la douleur, le poids et l'échelle de performance de Karnofsky qui permet d'évaluer l'état général du patient. Le bénéfice clinique devait être au moins de 4 semaines dans un de ces paramètres et sans aggraver les autres pour être pris en compte. D'autres paramètres ont été comparés, dont le taux de réponse objective, la survie sans progression et la survie globale.

A la fin de l'étude, le bénéfice clinique a été ressenti chez 23,8 % des patients sous gemcitabine et 4,8 % des patients sous 5-FU (P=0,0022). La durée de survie médiane était de 5,65 mois contre 4,41 mois en faveur de la gemcitabine (P=0,0025). Pour finir, le taux de survie à 12 mois était de 18 % avec la gemcitabine et 2 % avec le 5-FU. En ajoutant à cela que le traitement a

été bien toléré, la gemcitabine a démontré une meilleure efficacité que le 5-FU sur les différents points de l'étude. Le principal étant une atténuation des symptômes de la maladie mais la gemcitabine a également montré des résultats légèrement supérieurs sur la survie (44).

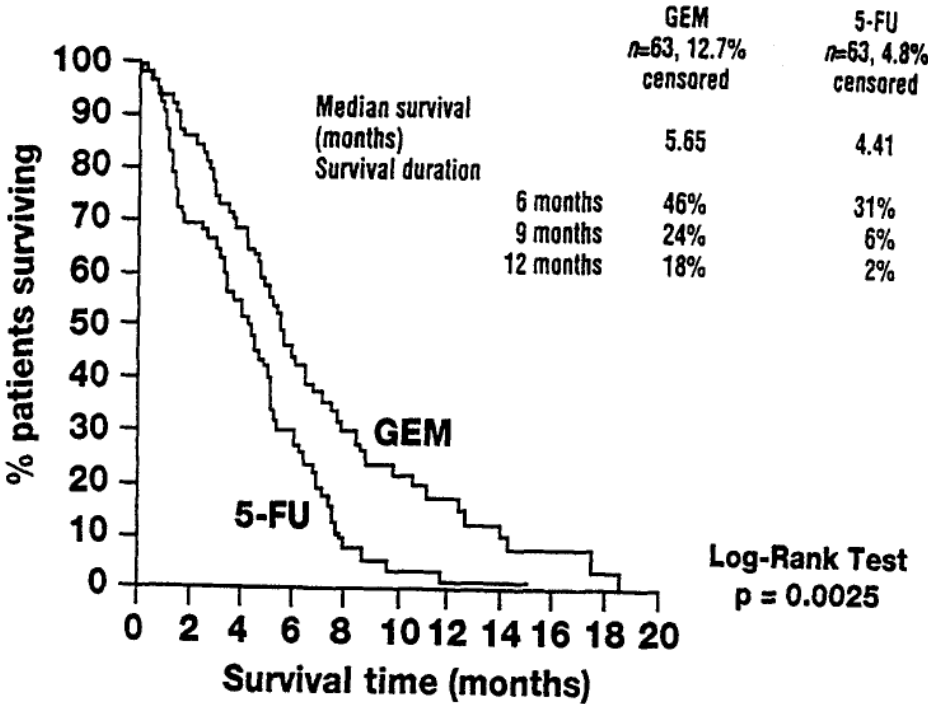


Figure 8 : Kaplan-Meier du pourcentage de patients en vie dans chaque groupe en fonction du temps (44)

Au bout d'un an, la gemcitabine est nettement plus efficace que le 5-FU avec 18% de survivants contre 2%.

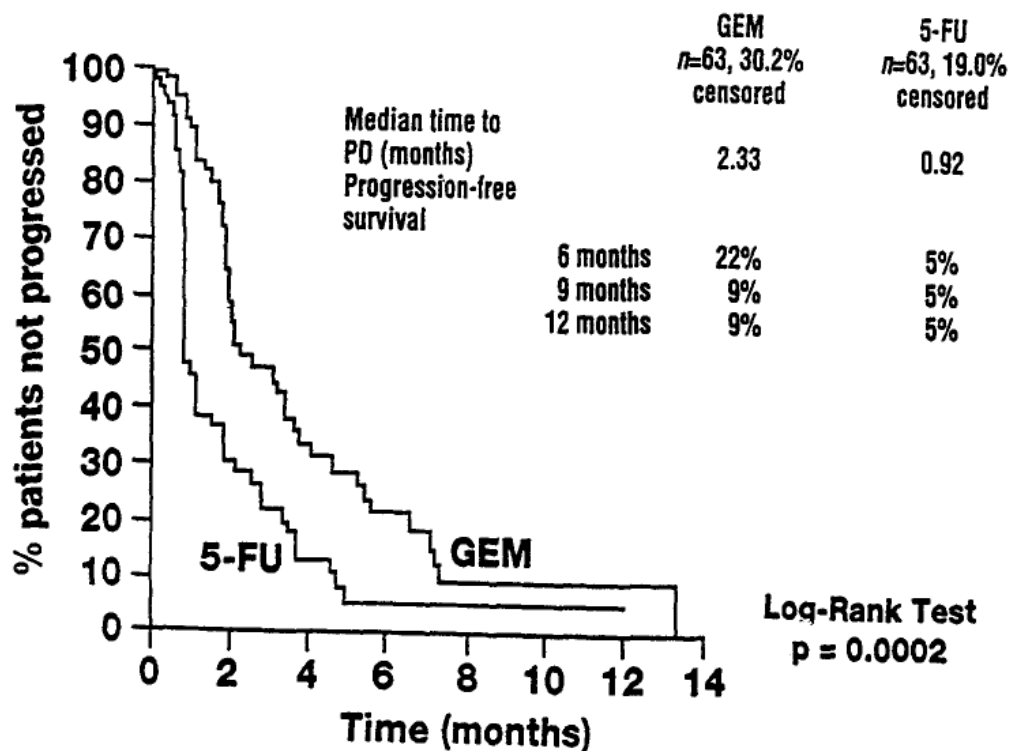


Figure 9 : Kaplan-Meier du pourcentage de patients sans progression de la maladie en fonction du temps (44)

Au bout de 6 mois, seulement 5% des patients du groupe 5-FU n'ont pas eu de progression de la maladie alors que 22% sont sans progression dans le groupe gemcitabine.

Par la suite de nombreuses associations ont été essayées avec la gemcitabine mais seules quelques-unes ont réussi à montrer de bons résultats.

La gemcitabine associée à la capécitabine :

En fin d'année 2005, le docteur Cunningham et son équipe présentent une étude randomisée de phase III comparant la gemcitabine seule et la gemcitabine en association à la capécitabine. L'étude a été menée sur des patients atteints d'un PDAC localement avancé ou métastatique. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale dans chaque bras.

Dans cette étude, 533 patients ont été randomisés en 2 groupes :

- Le premier groupe composé de 266 patients a reçu de la gemcitabine selon le protocole classique soit 1000 mg/m² de gemcitabine en IV une fois par semaine pendant 7 semaines avec une semaine de repos puis 1000 mg/m² par semaine pendant 3 semaines avec une semaine de repos pour tous les mois suivants.
- Le second groupe avec 267 patients a reçu 1000 mg/m² de gemcitabine en IV une fois par semaine, 3 semaines sur 4 pendant tous les mois. En plus, ils devaient prendre par voie orale la capécitabine à un dosage de 830 mg/m² matin et soir, tous les jours pendant 3 semaines sur 4.

Avec un HR (Hazard Ratio) de 0,86, l'association gemcitabine/capécitabine a montré un risque réduit de décès de 14% par rapport à la gemcitabine seule. La médiane de survie était de 6,2 mois pour le premier groupe contre 7,1 mois pour le second (P=0,08). De plus, la méta-analyse de deux autres études portant sur 935 patients a également montré un HR de 0,86 (P=0,02). Concernant la médiane de survie sans progression, elle était de 3,8 mois pour la gemcitabine seule face à 5,3 mois en associant la capécitabine (P=0,004). L'association a également bien augmenté le taux de réponse objective avec 19,1% contre 12,4% pour la gemcitabine seule (P=0,034). Les deux traitements ont été bien tolérés, le second bras a eu plus de cas de neutropénies mais sans pour autant entraîner plus de neutropénies fébriles. Pour finir on peut rajouter que la méta-analyse de deux autres études, incluant 935 patients, a également montré un bénéfice de la survie en faveur de l'association gemcitabine/capécitabine. Cette combinaison de chimiothérapies est donc, depuis cette étude, devenue l'une des possibilités de traitement pour le PDAC localement avancé et métastatique (39).

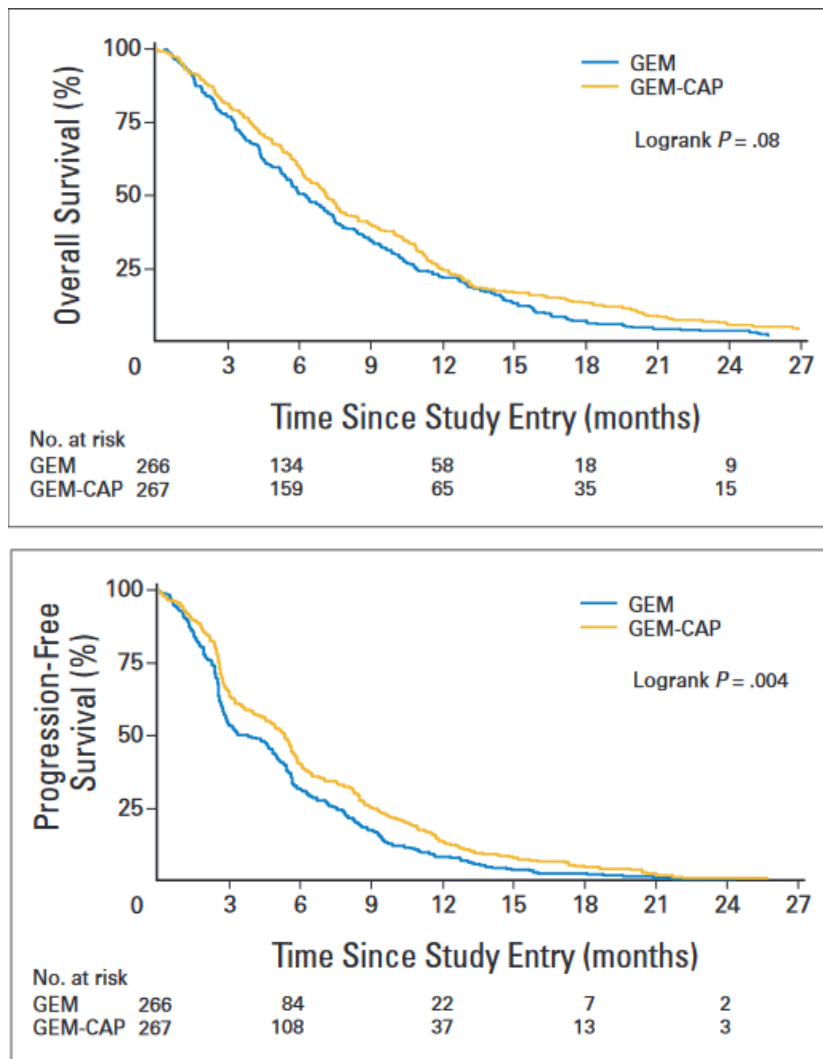


Figure 10 : Courbes de la survie globale et la survie sans progression entre gemcitabine et gem-cap (39)

Les courbes sont assez proches mais l'association gemcitabine/capécitabine est supérieure pendant toute la durée de l'étude que ce soit en terme de survie globale ou de survie sans progression.

La gemcitabine associée au nab-paclitaxel :

En 2013, l'article de Von Hoff *et al.* va montrer les résultats d'une étude comparant la gemcitabine seule à l'association de la gemcitabine avec du nab-paclitaxel chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique. Cette étude de phase III randomisée fait suite à une étude de phase I et II ayant montré une activité clinique importante de l'association gemcitabine/nab-paclitaxel dans le cancer du pancréas localement avancé. A ce moment-là le FOLFIRINOX est le traitement de référence mais l'on cherche toujours des alternatives,

notamment pour les cas avec des personnes âgées et fragiles où il ne peut pas être utilisé en raison de sa toxicité.

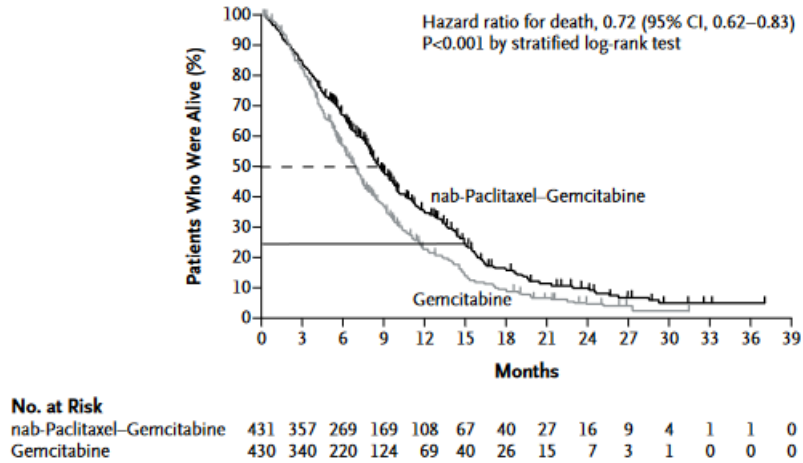
Cette étude a regroupé un grand nombre de patients puisque 861 patients ont été randomisés :

- Le groupe expérimental composé de 431 patients a reçu du nab-paclitaxel par perfusion intraveineuse à un dosage de 125 mg/m² durant 30 à 40 minutes, suivi d'une dose de 1000 mg/m² de gemcitabine. Ce schéma était répété une fois par semaine pendant 3 semaines sur 4
- Le groupe contrôle composé de 430 patients a reçu de la gemcitabine seule à un dosage de 1000 mg/m² une fois par semaine pendant 7 semaines sur 8 puis pendant 3 semaines sur 4 pour les mois suivants.

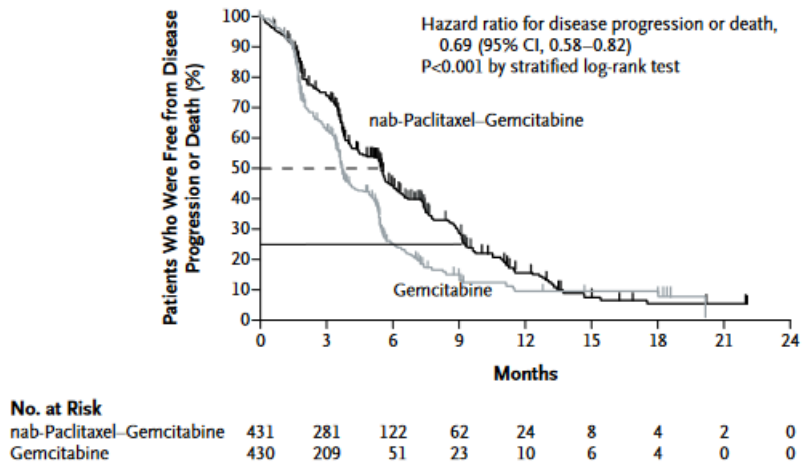
La survie globale médiane, le principal objectif, était de 8,5 mois dans le groupe expérimental comparativement à 6,7 mois dans le groupe contrôle (P<0,001). Le taux de survie à un an était de 35% contre 22% et le taux de survie à deux ans était de 9% contre 4%, toujours en faveur de l'association de chimiothérapies. Concernant la médiane de survie sans progression, elle était de 5,5 mois dans le premier groupe contre 3,7 mois pour la gemcitabine seule (P<0,001). Le taux de réponse était de 23% contre 7% (P<0,001), donc largement en faveur de l'ajout du nab-paclitaxel.

Concernant la toxicité, elle était en toute logique plus élevée avec l'association des deux traitements. Cependant les événements indésirables de grade 3 ou moins étaient généralement résolus sans avoir recours à un traitement spécifique. La différence la plus notable était la neuropathie périphérique avec 17 cas contre 1 seul avec la gemcitabine, cela était néanmoins résolu avec une diminution ou un arrêt temporaire du nab-paclitaxel. Le nab-paclitaxel n'a pas augmenté le nombre d'évènements graves mettant en péril la survie du patient puisqu'il était de 18 cas dans les deux groupes, soit 4%. En ce qui concerne les autres effets indésirables, on peut notamment comparer les neutropénies (38% vs 27%) et l'asthénie (17% vs 7%). Une des limites de l'étude est que la qualité de vie n'a pas été mesurée (45).

A Overall Survival



B Progression-free Survival, According to Independent Review



C Progression-free Survival, According to Investigator Review

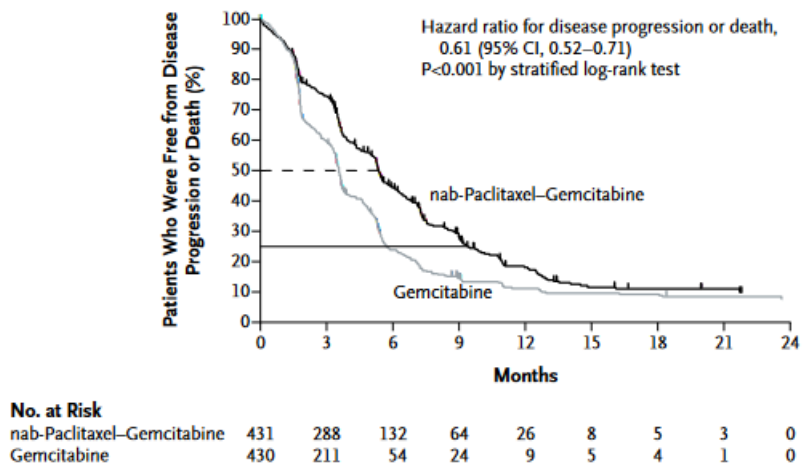


Figure 11 : Courbes de la survie globale et survie sans progression comparant la gemcitabine avec ou sans nab-paclitaxel (45)

L'ajout du nab-paclitaxel a montré une amélioration de la survie avec 13% de survie en plus à un an. La survie sans progression est aussi nettement améliorée au cours de la première année.

La conclusion de cette étude était donc une nette amélioration de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse au détriment d'une toxicité supérieure mais qui peut être contrôlée avec une diminution ou un arrêt temporaire du nab-paclitaxel. L'association gemcitabine/nab-paclitaxel est donc une bonne alternative chez les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique, notamment pour les patients ne pouvant pas recevoir le FOLFIRINOX et où l'on cherche à obtenir un meilleur résultat qu'avec la gemcitabine seule (45).

Le FOLFIRINOX :

Il aura fallu plus de 10 ans pour qu'une étude finisse par démontrer la supériorité du FOLFIRINOX sur la gemcitabine pour qu'il devienne le traitement de référence pour le cancer du pancréas métastatique malgré une toxicité supérieure.

L'étude PRODIGE 4 (ACCORD 11) est une étude randomisée de phase II/III dirigée par T. Conroy de l'ICL (Institut de Cancérologie de Lorraine). Elle avait pour but de comparer la survie globale entre un groupe de patients sous gemcitabine et un groupe de patients sous FOLFIRINOX pendant 6 mois. Tous ces patients étaient atteints d'un cancer du pancréas métastatique et avaient un état général conservé (OMS 0-1), notamment pour pouvoir supporter les traitements. Cette étude mise en place par UNICANCER a recruté 342 patients entre décembre 2005 et octobre 2009. Les analyses finales ont ensuite eu lieu en 2010.

La phase II menée sur 88 patients a permis de vérifier le taux de réponse du FOLFIRINOX ainsi que sa toxicité.

La phase III incluait les 342 patients répartis en deux groupes :

Groupe 1 : Les patients ont reçu le protocole FOLFIRINOX toutes les 2 semaines pendant 6 mois.

Groupe 2 : Les patients ont reçu de la gemcitabine 1000 mg/m² une fois par semaine pendant 7 semaines avec une semaine de repos puis 3 semaines sur 4 pour tous les mois suivants.

Les résultats ont été présentés à l'ASCO en 2010. La survie globale à 1 an était de 48,4% avec le FOLFIRINOX alors que seulement 20,6% des patients traités par gemcitabine avaient survécu. La médiane de survie était largement significative avec 11,1 mois pour le groupe 1 contre 6,8 mois pour le groupe 2 ($P < 0,001$). La médiane de la survie sans progression était aussi largement significative avec 6,4 mois contre 3,3 mois en faveur du FOLFIRINOX ($P < 0,001$), de même pour le taux de réponse objective qui était de 31,6% contre 9,4% ($P < 0,001$). Le FOLFIRINOX était donc clairement supérieur à la gemcitabine en matière d'efficacité, et ce dans tous les sous-groupes analysés. Cependant il a entraîné une plus grosse toxicité avec surtout 45,7% de neutropénies de grade 3/4 (dont 5,4% de neutropénies fébriles) contre 18,7% avec la gemcitabine. Les autres toxicités augmentées par le FOLFIRINOX étaient les nausées (12%), les diarrhées (11,4%) et les dysesthésies des extrémités (9%). Malgré ces effets secondaires, les questionnaires sur la qualité de vie (remplis par les patients toutes les deux semaines) ont montré une amélioration de cette dernière. A 6 mois, 66% des patients sous gemcitabine avaient une qualité de vie dégradée contre seulement 31% pour les patients sous FOLFIRINOX (46).

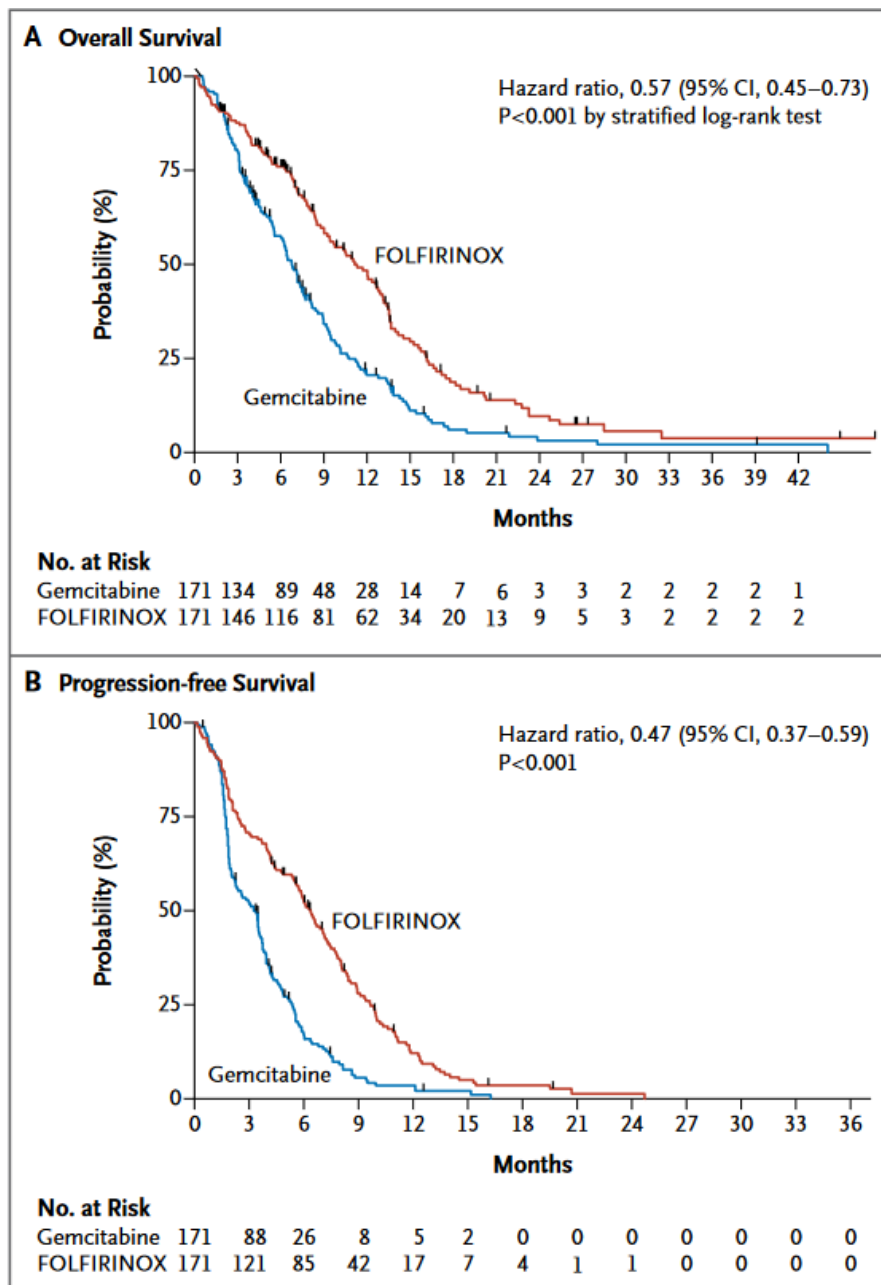


Figure 12 : Kaplan-Meier de la survie globale et la survie sans progression comparant le FOLFIRINOX à la gemcitabine (46)

Le FOLFIRINOX est largement meilleur en termes de survie globale et survie sans progression. La survie globale est grandement améliorée avec 48,4% à un an contre seulement 20,6% avec la gemcitabine.

Le protocole FOLFIRINOX est alors devenu le traitement de référence pour le cancer du pancréas métastatique chez les patients en bon état général avec bilirubinémie normale de moins de 76 ans (46).

Le mFOLFIRINOX :

En 2011, une nouvelle étude nommée PRODIGE 24 (ACCORD 24) est autorisée dans le but de d'évaluer l'utilisation du FOLFIRINOX modifié chez des patients opérés d'un PDAC. C'est une étude de phase III randomisée qui vise à comparer deux chimiothérapies adjuvantes de 6 mois, une par gemcitabine et une par mFOLFIRINOX. Dans ce dernier, la dose d'irinotécan est diminuée et il n'y a pas de bolus de 5-FU dans le but d'alléger le traitement et sa toxicité. L'objectif principal de l'étude est de comparer la survie sans maladie à 3 ans entre les deux groupes. La survie sans maladie est la durée entre la randomisation et la survenue d'un évènement lié au cancer comme une rechute locale, des métastases, un second cancer, le décès. Les objectifs secondaires étaient la survie globale (entre la randomisation et le décès), la survie spécifique (entre la randomisation et le décès lié au cancer traité ou aux traitements), la survie sans métastases et la toxicité.

Le nombre de patients enregistrés dans l'étude était de 493 répartis en deux groupes :

- Les 246 patients du groupe 1 ont reçu de la gemcitabine 1000 mg/m² en IV de 30 minutes une fois par semaine, 3 semaine sur 4 pendant 6 mois.
- Les 247 patients du groupe 2 ont reçu du mFOLFIRINOX soit oxaliplatine 85 mg/m² + irinotécan 150 mg/m² + acide folinique 400 mg/m² + 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue sur 2 jours toutes les 2 semaines pendant 6 mois.

Les résultats ont été publiés en 2018. La médiane de suivi des patients était de 33,6 mois. Le critère principal, la survie médiane sans maladie, était de 12,8 mois dans le groupe de la gemcitabine contre 21,6 mois dans le groupe du mFOLFIRINOX (P<0,001). Le taux de survie sans maladie à 3 ans était de 21,4 % pour le groupe 1 contre 39,7 % dans le groupe 2.

La survie globale médiane était de 35,0 mois dans le groupe gemcitabine et de 54,4 mois dans le groupe mFOLFIRINOX (P=0,003). Le taux de survie globale à 3 ans était quant à lui de 48,6 % dans le groupe 1 contre 63,4 % dans le groupe 2.

La survie spécifique médiane était de 36,4 mois dans le groupe gemcitabine alors qu'elle n'a pas été atteinte dans le groupe mFOLFIRINOX (P=0,003), ce qui démontre la supériorité de ce dernier. Le taux de survie spécifique à 3 ans était de 51,2 % dans le groupe 1 contre 66,2 % dans le groupe 2. La survie spécifique correspond à la survie globale à laquelle on retire les décès non liés à la maladie.

La survie médiane sans métastases était de 17,7 mois pour les patients sous gemcitabine et 30,4 mois pour les patients sous mFOLFIRINOX (P<0,001). Le taux de survie sans métastases était de 30,9% pour les patients du groupes 1 contre 48,2% pour les patients du groupe 2.

Dans le groupe avec la gemcitabine, 52,9% des patients ont eu des évènements indésirables de grade 3 ou 4. En toute logique le mFOLFIRINOX a montré une toxicité supérieure avec 75,9 % des patients ayant eu ce genre d'évènements indésirables (47).

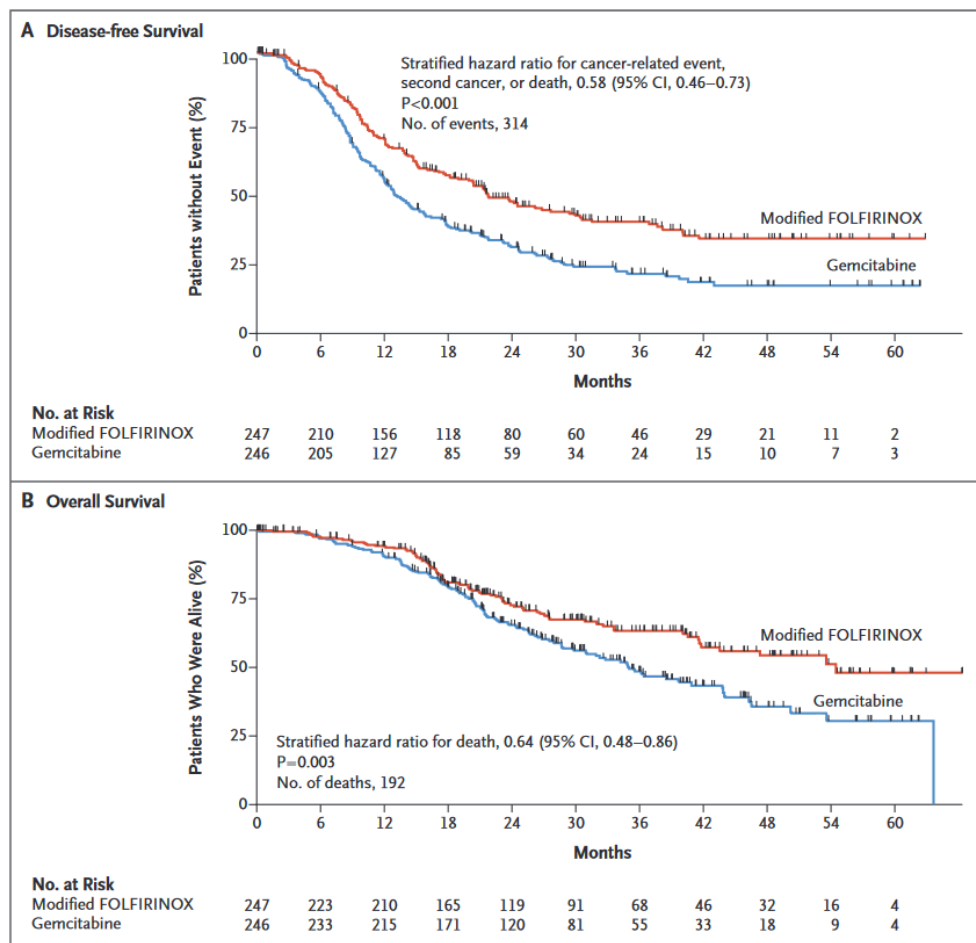


Figure 13 : Estimation par Kaplan-Meier de la survie globale et survie sans progression comparant mFOLFIRINOX et gemcitabine comme traitement adjuvant (47)

Le taux de survie sans maladie à 3 ans est presque doublé avec le mFOLFIRINOX. Le taux de survie globale est aussi nettement augmenté avec 15% de survie en plus à 3 ans.

La conclusion de cette étude était donc assez claire : le traitement adjuvant par mFOLFIRINOX entraîne une plus longue survie sur tous les points, au détriment d'une toxicité plus élevée qu'avec la gemcitabine. Pour les patients pouvant le supporter, le mFOLFIRINOX est donc la meilleure solution après la résection d'un PDAC (47).

I.C)2)d) Toxicités des principales chimiothérapies

Toxicités du FOLFIRINOX :

L'association de divers antinéoplasiques donne forcément une addition d'effets secondaires.

Toxicités digestives

Cette chimiothérapie est classée comme moyennement émétisante. Pour prendre en charge les nausées et vomissements, on peut utiliser un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ (comme l'ondansétron) avec un corticoïde (comme la méthylprednisolone). Il est aussi possible d'avoir recours à un inhibiteur du récepteur de la neurokinine 1 (l'aprépitant) ou à un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (comme le métoclopramide). Des mesures hygiéno-diététiques peuvent également être prises : fractionner les repas, préférer les aliments frais aux aliments chauds, manger lentement, répartir l'apport d'eau sur toute la journée, opter pour des aliments faciles à digérer, éviter les aliments gras, épicés et à fortes odeurs. En cas de forte déshydratation suite aux vomissements, une réhydratation par voie intra-veineuse sera nécessaire.

Des diarrhées peuvent également être causées par toutes les molécules du FOLFIRINOX, c'est essentiellement l'irinotécan qui est le plus dangereux sur ce point. Ces diarrhées pouvant être sévères et mettre en jeu la vie du patient, elles sont prises en charge précocement avec une bonne hydratation et du loperamide. Si la diarrhée persiste plus de 48 heures ou si elle est associée à une neutropénie de grade 4, un traitement antibiotique probabiliste sera administré.

Les mucites sont fréquentes, pour les éviter le patient doit tout d'abord avoir une bonne hygiène buccodentaire et peut aussi réaliser pluriquotidiennement des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium.

Toxicités hématologiques

Les toxicités hématologiques sont très fréquentes, on retrouve des anémies, thrombopénies, neutropénies, leucopénies. Une surveillance régulière par NFS (numération de la formule sanguine) est donc nécessaire. Des taux trop bas sur la NFS peuvent engendrer le repoussement de la prochaine cure de chimiothérapie. Si besoin il est possible d'administrer des facteurs de croissance hématopoïétiques comme du G-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes) ou de l'EPO (érythropoïétine, pour stimuler la formation de globules rouges). Une transfusion peut aussi être nécessaire en cas d'anémie sévère. L'apparition de fièvre doit rapidement entraîner une évaluation clinique pour évaluer le risque infectieux et le besoin de prendre un traitement antibiotique.

Toxicités neurologiques

L'oxaliplatine est responsable de neuropathies périphériques sensibles chez certains patients. Elles commencent par des dysesthésies et paresthésies de l'extrémité des mains et des pieds. Au début elles disparaissent entre chaque cure puis elles peuvent se mettre à persister et entraîner des crampes, des douleurs et une gêne fonctionnelle. La plupart du temps ces symptômes vont disparaître dans l'année suivant l'arrêt du traitement. Chez des patients ayant reçu de fortes doses cumulées, il arrive que ces symptômes ne disparaissent pas. La prescription de médicaments agissant sur les douleurs neurogènes (clonazépam, gabapentine, prégabaline...) peut permettre de réduire ces symptômes. Il est aussi recommandé aux patients d'éviter les contacts avec le froid.

Des pseudo-spasmes laryngés sont possibles mais sont très rares. Ils arrivent lors de la perfusion d'oxaliplatine et peuvent être impressionnants mais sans danger.

De très rares cas d'ataxie cérébelleuse liées au 5-FU ont été recensés.

Toxicités cutanées

Le 5-FU entraîne fréquemment une érythro-dysesthésie palmo-plantaire (aussi appelée « syndrome main-pieds »). Les formes mineures présentent un simple engourdissement et inconfort avec œdème au niveau des mains et/ou des pieds. Les formes les plus sévères en revanche vont se traduire par des érythèmes douloureux sur la paume des mains et/ou la plante des pieds avec parfois des desquamations et ulcérations. Il est donc recommandé aux patients d'être vigilant avec leurs mains et pieds : éviter le port de gants ou chaussures trop serrés, les bijoux, les activités comme bricolage et jardinage, la chaleur (exposition au soleil, douches et bains chauds). Des crèmes émollientes peuvent suffire pour la prise en charge des formes mineures.

Le 5-FU est également photosensibilisant. Ce qui rend d'autant plus nécessaire d'éviter l'exposition au soleil.

Autres toxicités

Il y a en toute logique une fatigue qui est notamment due à l'aplasie.

L'alopecie est fréquente et réversible à l'arrêt du traitement.

La perte de poids est également souvent présente à cause des vomissements et diarrhées ainsi qu'une perte d'appétit (qui est aussi liée à l'état mental du patient).

Une toxicité oculaire avec des conjonctivites et des larmoiements.

Une toxicité pulmonaire liée à l'irinotécan qui entraîne des pneumopathies interstitielles non spécifiques. Elle est rare mais doit engendrer l'arrêt immédiat de l'irinotécan.

Une toxicité cardiaque due au 5-FU et se manifestant par des douleurs angineuses et/ou des troubles du rythme cardiaque au cours de la perfusion. Cette dernière doit alors être arrêtée.

La toxicité gonadique étant mal connue, les patients en âge de procréer doivent utiliser une contraception jusque 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (48,49).

Un test d'uracilémie pour vérifier qu'il n'y a pas de déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) doit être effectué avant la mise en place du protocole. Cette enzyme est responsable du métabolisme et de la dégradation du 5-FU. Un déficit en DPD est rare mais entraîne des toxicités graves et parfois mortelles en cas de prise de 5-FU (50).

Les patients présentant une activité réduite de l'enzyme UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1), responsable de la dégradation de l'irinotécan, ont une augmentation du risque de diarrhée et neutropénie sévères. Une réduction de la dose d'irinotécan peut alors être nécessaire (51).

Toxicité de la gemcitabine :

Toxicités digestives

La gemcitabine est faiblement émétisante. La première intention est d'utiliser soit un antagoniste dopaminergique (métoclopramide), soit un corticoïde (méthylprednisolone). Si besoin, on pourra utiliser un antagoniste des récepteurs 5-HT3A (ondansétron) ou de l'aprépitant.

Les diarrhées sont rares et ne sont pas dangereuses la plupart du temps. Une bonne hydratation et du loperamide suffisent généralement pour la prise en charge de ces diarrhées.

Les mucites sont également rares. Comme pour le FOLFIRINOX, elles peuvent être prévenues avec des bains de bouches réguliers à base de bicarbonate de sodium.

Toxicités hématologiques

La gemcitabine a une toxicité hématologique modérée. Elle concerne surtout les lignées des granulocytes et des plaquettes. En cas d'anémie, il faut surveiller qu'il n'y ait pas de syndrome hémolytique et urémique (SHU), surtout en cas de thrombopénie et insuffisance rénale associées. Comme pour les autres chimiothérapies, une NFS doit être réalisée régulièrement et il faut être vigilant en cas de fièvre.

Autres toxicités

Une toxicité rénale avec de la protéinurie qui peut être accompagnée d'une hématurie. Comme dit précédemment, un syndrome hémolytique et urémique est possible. Il est rare mais dangereux pour les reins et doit engendrer un arrêt immédiat de la gemcitabine.

Une toxicité hépatique avec notamment une augmentation des transaminases. Cette toxicité est généralement modérée et réversible à l'arrêt du traitement.

Une toxicité cutanée avec plusieurs types d'éruptions qui peuvent être prurigineuses et/ou accompagnées de desquamations.

Un syndrome pseudo-grippal qui est fréquent. Il est cependant peu sévère et passager.

Des œdèmes périphériques peuvent apparaître mais vont régresser à l'arrêt de la gemcitabine.

L'alopécie est rare et modérée si elle est présente. Elle sera bien sûr réversible à l'arrêt du traitement.

Tout comme les autres chimiothérapies, une bonne contraception est recommandée chez les patients en âge de procréer en raison d'une toxicité gonadique peu connue (52,53).

1.C)2)e) Les possibilités d'administration en IV

Pour les traitements avec des perfusions courtes comme la gemcitabine, ils sont administrés à l'hôpital en ambulatoire. Pour les perfusions longues comme le FOLFIRINOX qui se déroulent sur deux jours, il existe une possibilité pour que les patients puissent également rentrer chez eux s'ils sont en bon état de santé : le diffuseur portable. C'est un dispositif de perfusion non implantable qui est mis en place à l'hôpital par une infirmière et sera retiré par une infirmière à domicile. Il se porte près du corps et diffuse en continu le traitement grâce à un régulateur de débit. Pour le cas du FOLFIRINOX, il permet donc de diffuser la longue perfusion de 5-FU pendant 46 heures.

Pour éviter d'effectuer des injections répétées de manière régulière dans les veines des bras, on a parfois recours à une chambre à cathéter implantable (CCI). Une courte intervention chirurgicale est réalisée pour placer un cathéter généralement dans la veine sus-claviculaire et le relier au boîtier. La plupart du temps, celui-ci est placé en haut à droite du thorax. Les perfusions sont alors réalisées directement dans la chambre implantable, ce qui rend le traitement plus simple à administrer mais permet également d'éviter des douleurs liées aux injections profondes répétées au niveau des veines. Environ deux semaines après la mise en place, le patient peut reprendre des activités physiques. Lorsque la chambre implantable n'est plus nécessaire, elle est retirée au cours d'une rapide intervention comme pour sa mise en place (37).

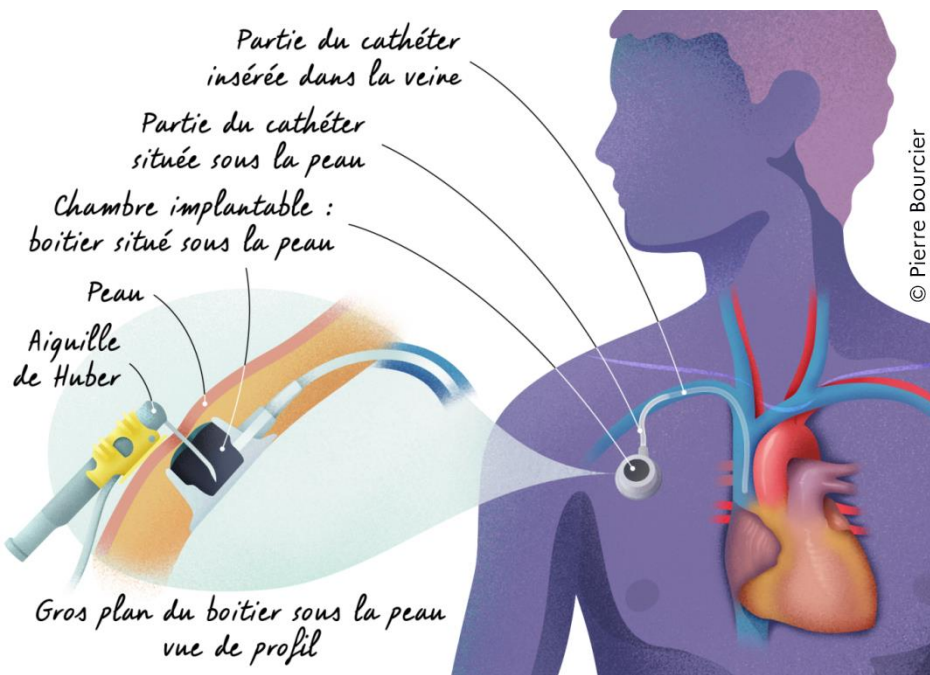


Figure 14 : La chambre à cathéter implantable (CCI) (37)

Située en haut à droite du thorax, elle est reliée au système veineux par le cathéter. Les injections se font directement dans la chambre grâce à une aiguille de Huber.

Une autre alternative est la pose d'un cathéter central à insertion périphérique (PICC). Il est notamment mis en place chez les patients où l'abord veineux rend compliqué la mise en place d'une chambre implantable. Le cathéter central est inséré dans une veine du bras et il est guidé grâce à une échographie jusqu'à la veine cave supérieure. La partie extérieure du

cathéter est recouverte d'un pansement, un embout avec une valve permet d'injecter les traitements. L'intervention pour la mise en place du cathéter central est rapide et réalisée en ambulatoire (54).

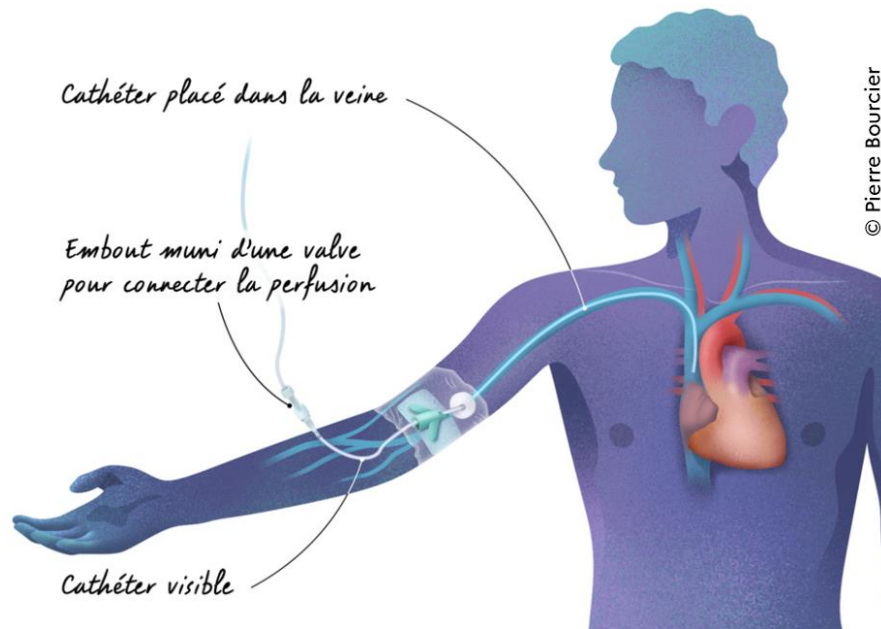


Figure 15 : Le cathéter central à insertion périphérique (PICC) (54)

Ici, contrairement à la CCI, le cathéter est directement inséré dans la veine et il a donc à la fois une partie interne et une partie externe.

I.C)3) La radiothérapie

La radiothérapie externe consiste à irradier les cellules avec des radiations ionisantes composées de rayonnements électromagnétiques de haute énergie et de particules. Les rayons traversent la peau pour atteindre les cellules et interagir avec l'ADN pour ainsi provoquer la mort des cellules. Comme cela touche toutes les cellules, il y a une étape de ciblage afin de viser la tumeur et de limiter les impacts sur les cellules saines.

Elle peut être réalisée de manière néoadjuvante, adjuvante ou palliative. En ce qui concerne le cancer du pancréas, elle est plutôt utilisée dans la forme localement avancée (31). Le radiothérapeute détermine la dose que le patient va recevoir, habituellement elle est

d'environ 50 Grays qui sont fractionnés sur 6 semaines avec 1,8 Grays par séances (42). Durant chacune de ces semaines, le patient doit avoir une séance d'irradiation d'environ 15 minutes 5 jours sur 7 soit chaque jour du lundi au vendredi généralement.

Dans le cancer du pancréas, la radiothérapie est souvent utilisée en association avec la chimiothérapie et on parle alors de radiochimiothérapie (ou chimioradiothérapie). La radiothérapie est alors utilisée de façon concomitante avec une chimiothérapie à base de capécitabine par voie orale la plupart du temps (31).

I.C)4) Le traitement de la douleur

Le pancréas est situé près du plexus cœliaque, c'est une zone réunissant plusieurs ganglions nerveux contenant des nerfs provenant du système digestif. A force de grossir, la tumeur finit par appuyer sur ce réseau nerveux et engendre ainsi d'importantes douleurs. Pour les soulager, le patient peut recevoir des médicaments antalgiques (paracétamol, anti-inflammatoires ou dérivés de la morphine si nécessaire). Si ces médicaments ne suffisent toujours pas, l'équipe médicale peut envisager une alcoolisation du plexus cœliaque. Ce traitement a pour principe d'injecter de l'alcool au niveau du réseau de nerfs pour détruire ces derniers et ainsi bloquer la transmission des signaux de douleur. L'alcool peut être injecté par écho-endoscopie par un gastroentérologue ou directement à travers la peau sous contrôle d'un scanner par un radiologue (55).

I.C)5) La prise en charge psychologique

Un syndrome anxio-dépressif est souvent associé à la découverte d'un cancer du pancréas. Ce syndrome est tout d'abord lié à l'annonce du diagnostic et au mauvais pronostic de cette pathologie. Il peut ensuite être accentué par des facteurs concernant l'état de santé du patient tels que la douleur, l'asthénie et la perte de poids (56).

Pour prendre en charge ces problèmes, il y a ce qu'on appelle des soins de supports. Ils sont réalisés grâce au département interdisciplinaire des soins de support du patient en oncologie (DISSPO) dans le but de soutenir le patient et ses proches dès l'annonce du cancer et de prendre en charge les effets secondaires dus à la maladie et aux traitements. Ce département est composé de différents professionnels comme les diététiciens pour la prise en charge nutritionnelle, les infirmières expertes en douleur ou encore les psychologues pour la prise en charge du syndrome anxio-dépressif. Il comprend également les soins palliatifs (57).

Généralement, un suivi psychologique par un psycho-oncologue est proposé à l'hôpital ou la clinique. Le suivi est alors possible dans l'établissement ou à l'extérieur avec des psychologues et psychiatres de ville. Les psychologues organisent des entretiens individuels ou en groupes, que ce soit avec des proches du patient ou même avec des inconnus étant également touchés par le cancer. Les psychiatres peuvent prescrire des anxiolytiques et des antidépresseurs si le besoin s'en fait ressentir (58). En complément de cela, il est également possible d'avoir recours à des thérapies complémentaires comme le yoga ou la méditation (59).

I.C)6) Le suivi post-opération

I.C)6)a) Les consultations

Dans les cas où le cancer peut être traité grâce à une chirurgie suivie d'une chimiothérapie, les médecins mettent en place un suivi de manière à vérifier régulièrement qu'il n'y a pas de cellules cancéreuses dans le corps pour pouvoir agir précocement en cas de récurrence.

Ce suivi se fait avec des consultations régulières pendant 5 ans puis il est adapté pour chaque patient. Pendant les 2 premières années le patient a une consultation tous les 3 mois puis pendant les 3 années suivantes la fréquence diminue à une consultation tous les 6 mois.

Pendant une consultation le médecin réalise un examen clinique et interroge le patient pour savoir les effets indésirables qu'il aurait pu développer suite à la chirurgie et la chimiothérapie notamment. Il réalise ensuite un dosage de la glycémie à jeun pour vérifier qu'il n'y a pas de diabète et un dosage du CA19-9. Si sa concentration augmente dans le sang, cela peut être le signe d'une rechute ou de l'émergence d'un autre cancer. Cependant l'interprétation doit être

laissée au médecin car un cancer n'engendre pas forcément une augmentation du taux de CA19-9 tout comme un CA19-9 élevé peut être causé par d'autres problèmes qu'un cancer. Pour finir le médecin prescrit généralement un scanner thoracique et un scanner abdominopelvien (60).

1.C)6)b) Les traitements éventuels

Suite à la chirurgie et selon l'étendue de l'ablation sur le pancréas, un diabète secondaire à la pancréatectomie peut apparaître et un traitement par insuline peut alors être nécessaire.

D'autre part le patient opéré peut également faire de l'insuffisance pancréatique exocrine. Le pancréas n'étant plus entier, il ne produit plus assez d'enzymes digestives qui servent à décomposer les aliments et donc l'organisme ne peut plus absorber certains nutriments. Le patient doit alors prendre un traitement de substitution à base d'enzymes digestives (32). Ce médicament s'appelle la pancrélipase (ou la pancréatine) et existe sous différents noms commerciaux. Il contient essentiellement trois groupes d'enzymes que sont les lipases, les protéases ainsi que les amylases. Elles vont permettre de décomposer les aliments et donc de réaliser une bonne absorption et digestion. Il faut donc prendre ce médicament au cours des repas (ou immédiatement après), le dosage et la posologie sont à adapter pour chaque personne et pour chaque repas de la journée (puisque certains repas sont plus copieux que d'autres) (61).

II. Les thérapies ciblées

II.A) Principe

Les thérapies ciblées sont des médicaments qui sont conçus pour s'attaquer sélectivement aux cellules cancéreuses et ainsi épargner les cellules saines. Elles sont généralement utilisées lorsqu'une altération moléculaire précise est présente au niveau de l'ADN des cellules tumorales. Un même médicament peut donc détenir une AMM pour différents types de tumeurs, la prescription étant dépendante de la présence de l'altération moléculaire tumorale. Les thérapies ciblées sont souvent utilisées en complément des autres traitements. On retrouve deux principales familles de molécules, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et les anticorps monoclonaux (62). Il y a aussi quelques exceptions à part, comme par exemple l'olaparib qui est un inhibiteur enzymatique agissant au niveau du noyau, les inhibiteurs d'une voie de signalisation comme l'évérolimus qui cible l'enzyme mTOR ou l'aflibercept qui est une protéine de fusion recombinante se liant à des médiateurs de l'angiogenèse (63).

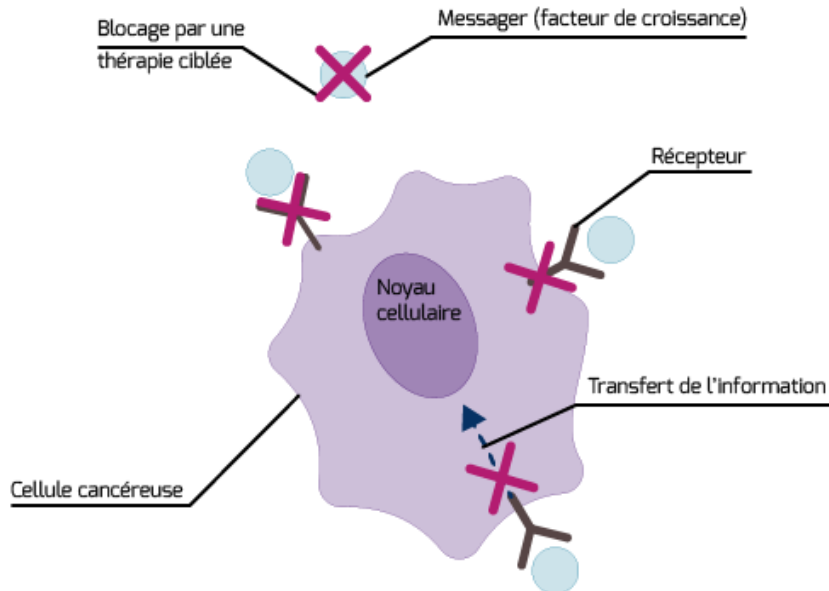


Figure 16 : Les différentes cibles des thérapies ciblées (64)

Elles peuvent agir sur la partie intracellulaire ou la partie extracellulaire d'un récepteur. Elles peuvent aussi agir directement sur un ligand ou sur une enzyme d'une voie de signalisation pour bloquer l'information. On pourrait également ajouter sur ce schéma qu'elles peuvent agir au niveau intranucléaire avec l'olaparib.

Les protéines à activité tyrosine kinase sont, pour la plupart, des récepteurs membranaires homodimères impliqués dans de nombreux processus cellulaires. Ils ont une partie extra-cellulaire pour fixer les ligands, une partie intramembranaire et une partie intra-cellulaire pour transmettre le signal. En temps normal, un ligand va se fixer sur le récepteur extra-cellulaire et la tyrosine kinase en intra-cellulaire va alors transférer un groupement phosphate d'un ATP vers une protéine effectrice intra-cellulaire, c'est la phosphorylation. Se déclenche alors une suite de réactions qui va induire une prolifération des cellules en augmentant la multiplication et la croissance cellulaire et en bloquant l'apoptose. L'ITK va se fixer de manière intracellulaire là où doit se fixer l'ATP en temps normal (par compétition) et va donc empêcher la phosphorylation, ce qui bloque toute la cascade de réactions. Les ITK sont de petites molécules avec un faible poids moléculaire, ce qui permet une prise orale quotidienne. Les effets indésirables sont très diversifiés mais on va souvent retrouver de la fatigue, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des éruptions cutanées, des crampes et des douleurs musculosquelettiques (65).

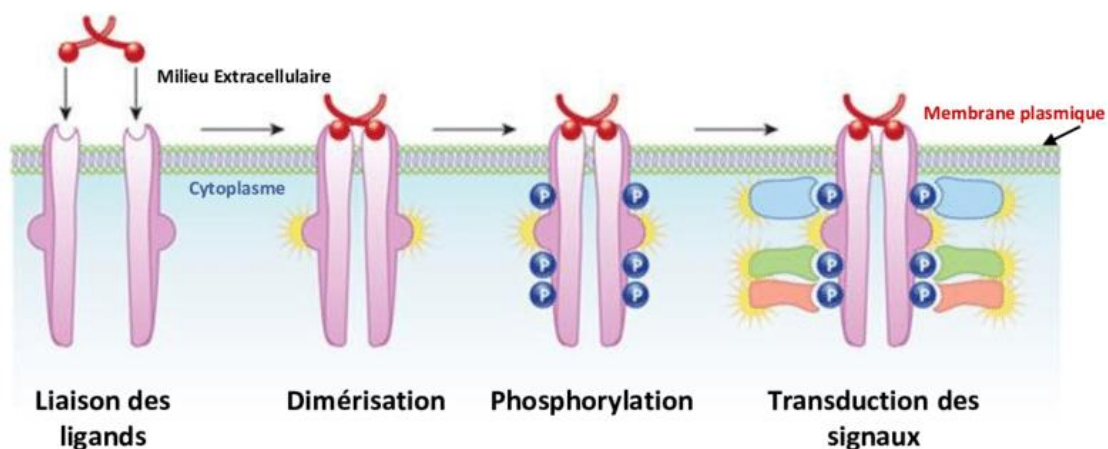


Figure 17 : Récepteur à activité tyrosine kinase (66)

Lorsque le ligand se fixe au récepteur, cela déclenche la dimérisation qui active la tyrosine kinase. Cette dernière va alors prendre un groupement phosphate à un ATP pour s'autophosphoryler et déclencher une cascade de réactions en transférant ce groupement phosphate à une protéine effectrice.

Les anticorps monoclonaux sont quant à eux de plus grosses molécules qui agissent de manière extra-cellulaire en se fixant aux récepteurs pour ainsi supprimer la signalisation ou en neutralisant directement certaines protéines. Ils sont produits par des cellules mises en

culture pour leurs propriétés de création d'anticorps. Ils peuvent supprimer la production de facteurs de croissance, empêcher la prolifération des cellules ou empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dont la tumeur se sert pour grandir. Ils sont administrés par voie IV et tout comme les ITK ils ont un coût élevé. Un autre inconvénient est qu'ils sont immunogènes, il y a donc des précautions à prendre avant la prescription de ces traitements (67).

II.B) Les études sur les ITK

II.B)1) L'association de l'erlotinib avec la gemcitabine

En 2007 une étude de phase III est publiée par l'institut national du cancer canadien. Cette étude est menée par Malcolm J Moore et a pour but d'évaluer l'efficacité de l'erlotinib associé à la gemcitabine chez les patients atteints d'un cancer du pancréas non résecable, localement avancé ou métastatique.

Elle est basée sur le fait que les tumeurs pancréatiques vont souvent surexprimer le gène codant pour l'EGFR (également appelé HER1) suite à une mutation du site catalytique de ce gène. L'erlotinib est un ITK qui agit sur l'EGFR, il se fixe au niveau du résidu tyrosine en intracellulaire et empêche la phosphorylation (68).

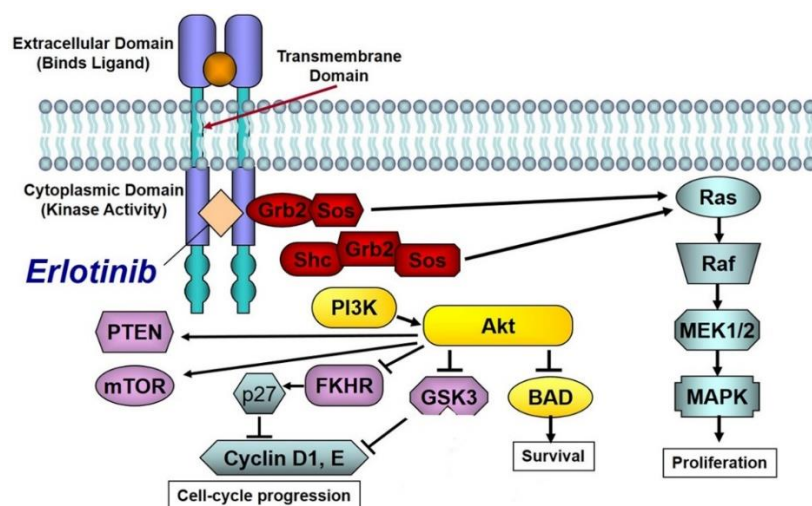


Figure 18 : Erlotinib (69)

Il se fixe sur la tyrosine kinase en intracellulaire pour l'empêcher de s'autophosphoryler après la fixation du ligand, bloquant ainsi la cascade de réactions. Cela va notamment diminuer la prolifération cellulaire et augmenter l'apoptose.

L'étude a été réalisée sur 569 patients qui ont reçu aléatoirement de la gemcitabine et de l'erlotinib 100 mg ou 150 mg par jour (285 patients) ou alors de la gemcitabine et un placebo (284 patients). Elle a été menée en double aveugle, c'est-à-dire que ni les patients ni le personnel médical ne savaient qui avait reçu le placebo et qui avait reçu l'erlotinib pour éviter tout biais causé par le facteur humain.

Le 1^{er} résultat de cette étude est tout d'abord la survie globale qui a significativement augmenté avec l'association gemcitabine/erlotinib avec un HR de 0,82 (P=0,038). Cela signifie que dans le groupe gemcitabine/erlotinib il y a 0,82 fois le nombre de décès dans le groupe gemcitabine/placebo soit une réduction de 18% du risque de décès. Cette réduction est surtout observée chez les 431 cas de cancer métastatique avec un HR de 0,79, alors que le HR est de 0,94 pour les 138 patients au stade localement avancé. La survie médiane est légèrement supérieure avec 6,24 mois pour le groupe gemcitabine/erlotinib et 5,91 mois pour le groupe gemcitabine/placebo (P=0,038). La survie à un an est également meilleure avec 23% de survivants avec l'association gemcitabine/erlotinib contre 17% avec la gemcitabine seule (P=0,023). La survie sans progression était plus longue avec un HR de 0,77 (P=0,004). Le taux de réponse objective, c'est-à-dire le taux de patients dont la tumeur régresse, n'était pas significativement différent. En revanche il a été observé une augmentation de l'incidence d'effets indésirables avec l'association gemcitabine/erlotinib, notamment concernant les éruptions cutanées, diarrhées, infections et stomatites. Cependant ils restent peu fréquents et l'association est globalement bien tolérée (68).

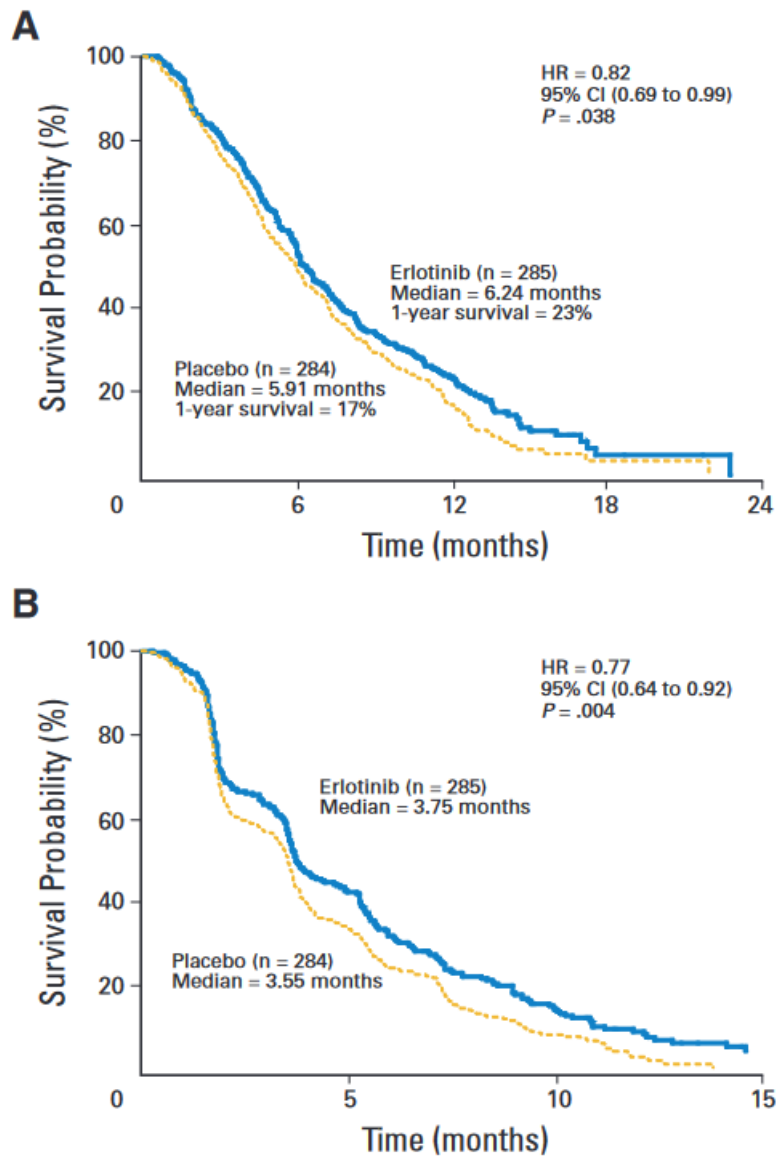


Figure 19 : Kaplan-Meier de la survie globale (A) et de la survie sans progression (B) comparant gemcitabine/erlotinib et gemcitabine/placebo (68)

L'ajout d'erlotinib à la gemcitabine a montré une amélioration avec une réduction du risque de décès de 18% et une réduction du risque de progression de la maladie de 23%.

Depuis 2007 l'erlotinib (TARCEVA®) a obtenu une AMM pour le cancer du pancréas métastatique, en association à la gemcitabine (70). La gemcitabine est prise de la même façon que lorsqu'elle est utilisée seule, c'est-à-dire une perfusion intraveineuse de 1000 mg/m² pendant 30 minutes toutes les semaines pendant 7 semaines suivies d'une pause d'une semaine puis pendant 3 semaines avec une semaine de pause pour tous les cycles suivants. L'erlotinib quant à lui est pris de manière quotidienne par voie orale à un dosage recommandé

de 100mg en une prise à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas, cette posologie est cependant individuelle et peut être adaptée pour chaque personne (71).

II.B)2) Le masitinib

Le masitinib est un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase encore en phase de test pour être utilisé comme médicament. Il cible notamment CD117, un récepteur à activité tyrosine kinase qui est situé à la surface de certaines cellules et qui est exprimé par le proto-oncogène *c-Kit*. Pour le cas du cancer du pancréas, les cellules concernées sont les mastocytes. Une mutation de *c-Kit* entraîne une forte prolifération des mastocytes. Lors de leur dégranulation, ces derniers vont libérer des médiateurs qui déclenchent des symptômes. La douleur du cancer du pancréas est donc liée à une augmentation du nombre de mastocytes dans l'environnement tumorale, ces mastocytes vont contribuer à l'évolution de la maladie (72,73).

C'est dans une étude de phase 2/3 (AB07012) que l'entreprise pharmaceutique AB Science a pu se rendre compte qu'un sous-groupe basé sur l'intensité de la douleur était très réceptif au traitement par masitinib. En effet dans ce sous-groupe la médiane de survie était augmentée de 2,6 mois avec le masitinib comparée à la médiane de survie du groupe contrôle (P=0,012). Le critère d'inclusion était une échelle visuelle analogique d'au moins 20 sur 100.

L'entreprise pharmaceutique AB Science a par la suite réalisé une étude confirmatoire de phase III dans le but de démontrer une augmentation de la survie dans le cancer du pancréas avec douleur à l'aide du masitinib. C'est en 2020 qu'ils ont annoncé les résultats de leur étude AB12005.

Dans cette étude, le masitinib a été administré à la dose de 6 mg/kg/jour par voie orale en association avec la gemcitabine (injectée de manière hebdomadaire) chez des patients atteints d'un cancer du pancréas avec douleur, non opérable, localement avancé ou métastatique. L'objectif était d'obtenir une amélioration significative de la survie en comparant à un groupe contrôle n'ayant reçu que la gemcitabine.

L'étude a recruté 383 patients avec une randomisation de 2:1 entre le masitinib et le placebo.

Ils devaient présenter ces trois conditions :

- Un PDAC de stade localement avancé ou métastatique non opérable
- Une douleur liée à la maladie (confirmée avec une EVA supérieure à 20 ou l'administration d'analgésiques opioïdes à une dose d'au moins 1 mg/kg/jour à l'inclusion)
- Ils n'avaient pas reçu de chimiothérapie

Pour la population de patients avec un cancer du pancréas localement avancé, le masitinib a montré une amélioration de la survie globale. En effet la médiane de survie était de 13 mois pour le groupe avec le masitinib et de 11,2 mois avec le groupe sans masitinib, soit une différence de 1,8 mois ($P=0,007$). Il y avait un HR de 0,46, ce qui signifie une réduction de 54% du risque de décès en comparaison au groupe contrôle. Pour la survie sans progression, le masitinib a également montré de bons résultats avec une médiane de la survie sans progression de 7,4 mois contre 5,6 mois (soit 1,8 mois de différence) et un HR de 0,47 soit une diminution de 53% du risque de progression ou de décès ($P=0,039$). En plus de cela le masitinib a montré une réduction de la douleur par rapport au groupe contrôle. La tolérance de l'association gemcitabine/masitinib est bonne puisqu'il y a eu moins d'effets indésirables recensés que dans le groupe gemcitabine/placebo.

En revanche, dans la population globale (regroupant les tumeurs du pancréas douloureuses localement avancées ou métastatiques) aucun bénéfice de survie n'a pu être mis en évidence. Cela laisse donc penser que le masitinib devrait être commencé avant le stade métastatique pour se révéler efficace (74,75).

D'après l'étude de phase III AB07012 et d'autres publications scientifiques, environ la moitié des patients avec un cancer du pancréas présentent une douleur et entre 25 et 50% des patients avec un cancer du pancréas ont une tumeur localement avancée et non opérable. Cela montre que le masitinib pourrait être utilisé chez une bonne partie des patients atteints d'un cancer du pancréas (74).

II.B)3) Le défactinib

Le défactinib est un ITK qui a pour cible la protéine FAK et le récepteur PYK2. Il est actuellement à l'étude pour pouvoir être utilisé dans différents cancers. Il peut être associé à d'autres anticancéreux et a pour cible les cellules cancéreuses qui surexpriment la protéine FAK (76). Cette dernière est une protéine cytoplasmique à activité tyrosine kinase qui contribue à la régulation cellulaire et qui se trouve dans presque tous les types cellulaires.

En 2020, le centre de recherche en cancérologie de Toulouse a découvert que le défactinib pourrait également participer d'une autre manière pour lutter contre le cancer du pancréas. En effet, grâce à des prélèvements de tumeur effectués sur des patients atteints d'un cancer du pancréas, les chercheurs ont pu observer que l'activité de la protéine FAK était bien plus forte dans les fibroblastes provenant de tissus cancéreux comparés aux fibroblastes provenant de tissus sains. Les chercheurs ont également pu voir que sur 140 patients, ceux chez lesquels FAK était plus fortement exprimée dans les fibroblastes mourraient plus tôt.

Par la suite, des essais sur des souris ont été réalisés pour pouvoir observer en quoi la suractivation de FAK entraînait la mort plus rapidement. Il a été observé que la quantité et la forme des cellules cancéreuses n'étaient pas modifiées. Cependant la matrice extracellulaire entourant les cellules était modifiée, rendant plus facile la migration des cellules et par conséquent l'apparition de métastases. En plus de cela, les macrophages M2 protumoraux étaient plus nombreux au niveau de la tumeur. Cela peut s'expliquer par le fait que les fibroblastes participent à la formation de la matrice extracellulaire (en produisant notamment le collagène et l'élastine) et qu'ils envoient des signaux moléculaires aux cellules voisines. Il semble donc qu'une suractivation de FAK donne un environnement où les macrophages M2 protumoraux sont en plus grand nombre et où les cellules cancéreuses vont pouvoir migrer plus facilement.

Pour finir, les chercheurs ont comparé deux groupes de souris pour observer la progression du cancer en fonction de l'expression de FAK. Le premier groupe a reçu des cellules cancéreuses et des fibroblastes exprimant une protéine FAK active et le second a reçu des

cellules cancéreuses et des fibroblastes exprimant une protéine FAK inactive. Le premier groupe a eu de nombreuses métastases retrouvées dans les poumons alors que le second n'en a eu que très peu.

Il a donc été conclu que la suractivation de FAK semblait associée à l'apparition de métastases ; ces dernières étant souvent responsables du décès du patient plus rapidement. Le défactinib pourrait donc avoir une double action dans le cancer du pancréas, en ciblant à la fois les cellules cancéreuses surexprimant FAK pour ralentir le développement du cancer et les fibroblastes surexprimant FAK pour diminuer le risque d'apparition de métastases. A côté de cela, l'inhibition de FAK permet également d'améliorer la réponse immunitaire en diminuant la quantité de cellules immunosuppressives et en augmentant la quantité de lymphocytes T (car la matrice extracellulaire est plus favorable pour leur passage) (77).

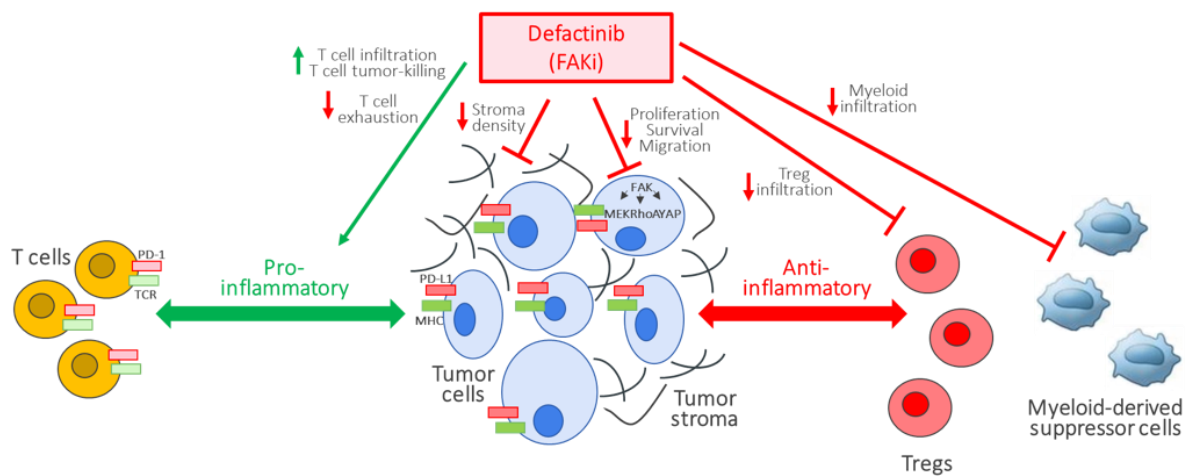


Figure 20 : Actions du Défactinib (78)

Diminution de la prolifération, la survie et la migration cellulaire. Diminution du stroma tumoral. Diminution de l'infiltration de lymphocytes Treg et des cellules myéloïdes suppressives (qui diminuent la réaction immunitaire). Augmentation de l'infiltration des lymphocytes T tout en diminuant leur épuisement.

II.C) L'olaparib, inhibiteur de PARP

II.C1) Mécanisme des inhibiteurs de PARP

Dans les systèmes de réparation de l'ADN, on retrouve la recombinaison homologue. C'est un mécanisme de réparation des cassures double-brins de l'ADN qui peuvent notamment être dues à des rayonnements entraînant du stress cellulaire. La chromatide sœur ou l'autre chromosome de la paire peuvent alors être utilisés afin de reproduire le double-brin qui a été endommagé.

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes codant pour des protéines qui agissent dans la recombinaison homologue. L'inactivation de tels gènes augmente le risque de développer certains cancers car si la recombinaison homologue n'est pas fonctionnelle, ce sont d'autres systèmes moins fiables qui vont se charger de réparer l'ADN comme la jonction d'extrémités non homologues ou l'hybridation d'ADN simple brin. Cela risque de produire davantage d'erreurs et de conduire à des mutations de gènes : on parle d'instabilité génomique. *BRCA1* et *BRCA2* sont appelés des gènes suppresseurs de tumeur (aussi dits anti-oncogènes), puisque s'ils fonctionnent correctement ils empêchent les mutations de se produire.

D'autre part, les PARP représentent un autre système de réparation de l'ADN. Ce sont des enzymes qui sont impliquées dans la réparation de cassures d'ADN simple brin. Lors d'une telle cassure, les PARP vont venir se lier à l'ADN endommagé et vont synthétiser une chaîne de poly (ADP-ribose) qui constitue un signal pour les autres enzymes chargées de réparer l'ADN. Lorsque la réparation est terminée, la chaîne de poly (ADP-ribose) est dégradée par une autre enzyme, la PARG.

Il y a alors quatre cas possibles :

- Dans une cellule normale, ces deux systèmes de réparation de l'ADN fonctionnent correctement et la cellule survit.

- Dans le cas où les PARP sont inactivées, les cassures simple brin deviennent des cassures double brin au cours de la réplication, la recombinaison homologue suffit alors pour que la cellule répare l'ADN et survive.

- Dans le cas où *BRCA1* ou *BRCA2* ont muté, la cellule doit avoir recours à d'autres mécanismes de réparation en cas de cassure double brin, elle survit donc mais s'expose à un risque de mutations oncogéniques.

- Dans le cas où *BRCA1* ou *BRCA2* ont mutés et que les PARP sont inactives, alors l'accumulation d'erreurs dans la réparation de l'ADN finira par causer la mort de la cellule.

On sait donc que si au moins un de ces deux systèmes de réparation est fonctionnel, l'ADN peut être réparé et la cellule survit. Cependant si les deux ne fonctionnent plus alors cela conduit à l'apoptose cellulaire. On appelle cela la létalité synthétique : c'est lorsque deux événements non létaux individuellement entraînent la mort cellulaire lorsqu'ils arrivent simultanément. C'est sur ce principe que repose une classe de thérapie ciblée, les inhibiteurs de PARP. En effet dans certains cancers où l'on retrouve une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*, on va chercher à inhiber les PARP pour entraîner l'apoptose des cellules cancéreuses (79).

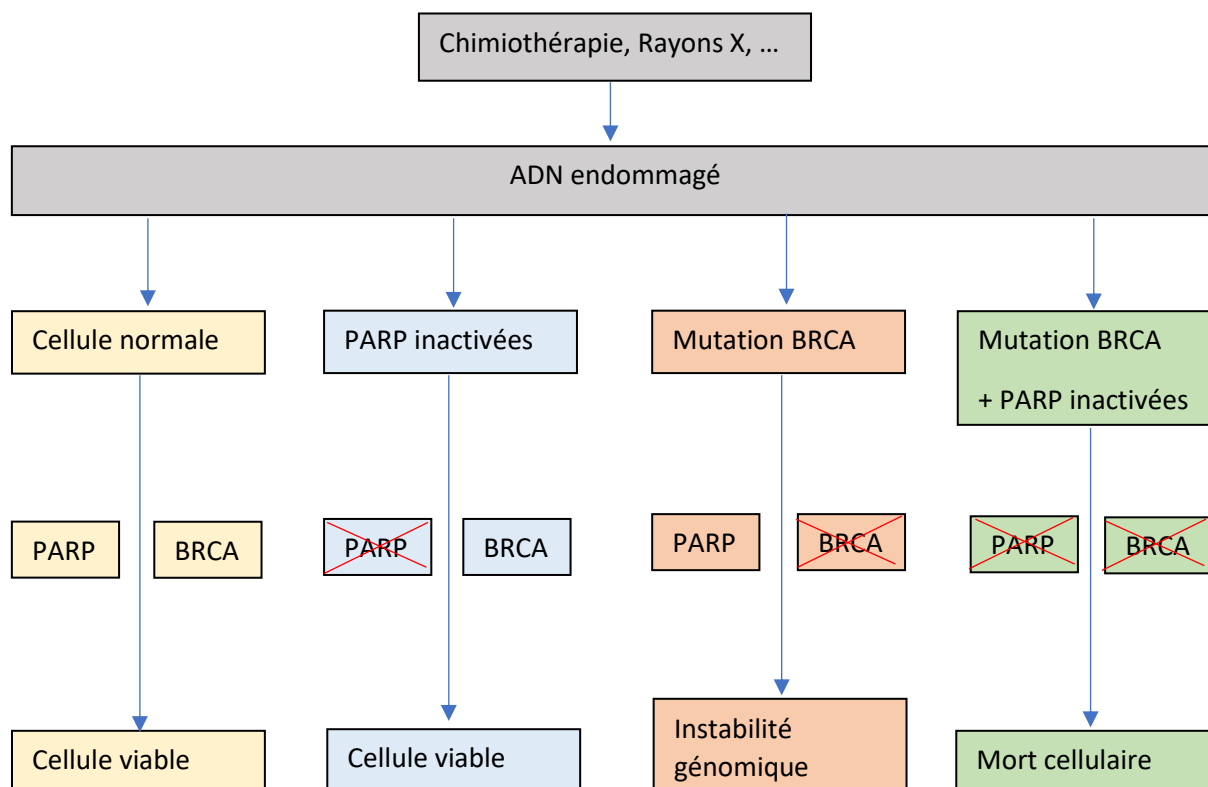


Figure 21 : La létalité synthétique (79)

Etat des cellules selon le fonctionnement ou non des systèmes PARP et BRCA.

C'est en août 2014 que le premier inhibiteur de PARP reçoit son autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) puis il reçoit l'AMM en décembre de la même année. Il est commercialisé par le laboratoire AstraZeneca et il est disponible en France à partir de 2015. Le LYNPARZA® qui contient 50 mg d'olaparib sous forme de gélule. En temps normal, les PARP détectent une erreur dans un ADN simple brin, se lient à ce brin d'ADN pour lancer des signaux puis modifient leur structure pour se séparer de l'ADN et laisser d'autres enzymes effectuer la réparation par excision de base (BER). L'olaparib se fixe au site actif des PARP et empêche ainsi l'étape de détachement de la PARP qui reste donc attachée sur l'ADN. Les enzymes ne peuvent plus agir et la réparation de l'ADN est ainsi bloquée.

Le LYNPARZA® est alors indiqué dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope et du péritoine chez les femmes présentant une mutation BRCA et qui ont des résultats avec une chimiothérapie à base de platine.

La dose recommandée est de 800 mg par jour répartie en deux prises de 400 mg à distance des repas (deux heures avant ou une heure après un repas). En cas d'effets indésirables cette dose peut être divisée par deux, voire par quatre si cela est nécessaire. L'olaparib est à commencer au plus tard 8 semaines après le traitement par sels de platine (80).

Cependant il y a eu des changements au cours des dernières années. En 2019, le LYNPARZA® 100 mg et 150 mg sous forme de comprimé est rendu disponible. En revanche il n'est pas substituable au LYNPARZA® 50 mg sous forme de gélule en raison notamment d'une biodisponibilité différente. La posologie n'est pas la même puisque les recommandations sont de deux comprimés de 150 mg deux fois par jour donc 600 mg par jour (au cours des repas ou non). Les comprimés de 100 mg ne servent qu'en cas de diminution de dose si cela est nécessaire.

De plus, de nouvelles indications ont vu le jour avec son utilisation dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique avec HER2 négatif et dans l'adénocarcinome du pancréas métastatique. Il faut bien sûr qu'il y ait aussi une mutation BRCA dans ces cancers pour que l'olaparib soit efficace.

Pour éviter des erreurs importantes, les prescripteurs devaient préciser la forme d'olaparib désirée et les pharmaciens devaient en plus remettre un document informatif pour les patients. Cependant depuis le 31 mars 2021, la forme gélule de 50 mg n'est plus commercialisée en France (81).

II.C)2) L'étude POLO

L'étude POLO est une étude randomisée de phase III en double aveugle avec olaparib versus placebo. L'objectif était de prouver l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien dans les adénocarcinomes du pancréas métastatiques présentant une mutation germinale de BRCA 1 ou 2. Les patients sélectionnés devaient présenter une maladie sans progression après au moins 16 semaines de chimiothérapie à base de sels de platine.

En résumé, pour qu'un patient soit inclus dans l'étude il devait :

- Donner un consentement éclairé
- Être majeur
- Être atteint d'un adénocarcinome du pancréas au stade métastatique
- Présenter une mutation des gènes *BRCA 1* ou *2* délétère ou susceptible de l'être
- Avoir reçu pendant un minimum de 16 semaines une chimiothérapie à base de cisplatine, carboplatine ou oxaliplatine sans signe de progression de la maladie. Les patients ayant arrêté la chimiothérapie à base de sels de platine après 16 semaines pour cause de toxicité étaient également éligibles s'il n'y avait pas de signe de progression de la maladie dans les 4 semaines suivant la dernière dose de sels de platine. Si un patient avait déjà reçu ce type de chimiothérapie, il fallait au moins un an d'écart entre la fin de cette chimiothérapie et le début du nouveau traitement de 16 semaines au moins pour un adénocarcinome du pancréas métastatique.
- Faire évaluer la maladie par tomodensitométrie ou IRM (avec le critères RECIST 1.1)
- Avoir des mesures hématologiques et organiques conformes dans les 4 semaines précédant la première dose de traitement
- Avoir un bon état de santé général, entre 0 et 1 sur le score de performance ECOG
- Prouver l'absence de grossesse ou être ménopausée pour les femmes
- Ne pas avoir déjà été traité par un inhibiteur de PARP
- Ne pas avoir un autre cancer (mis à part quelques exceptions) et certaines pathologies (comme les patient VIH positif)
- Ne pas avoir de traitement avec des inhibiteurs puissants du CYP450 3A4/5

Pour les patients sélectionnés, une randomisation en double aveugle 3:2 a été effectuée avec 3 patients sous olaparib pour 2 patients sous placebo. Ils étaient randomisés dans les 6 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie et devaient ensuite débiter le nouveau traitement le plus tôt possible dans la fourchette de 4 à 8 semaines après la dernière dose de

chimiothérapie. L'absence de progression de la maladie était vérifiée par imagerie 4 semaines avant la randomisation.

Au final 154 patients ont été retenus pour l'étude avec 92 patients pour le bras olaparib et 62 patients pour le bras placebo. Cependant, après la randomisation il y a deux patients du groupe olaparib et un patient du groupe placebo qui n'ont finalement pas reçu de traitement. La posologie était de deux comprimés deux fois par jour, soit 600 mg d'olaparib par jour pour les patients du bras olaparib. Le bras placebo recevait bien sûr deux comprimés de placebo deux fois par jour.

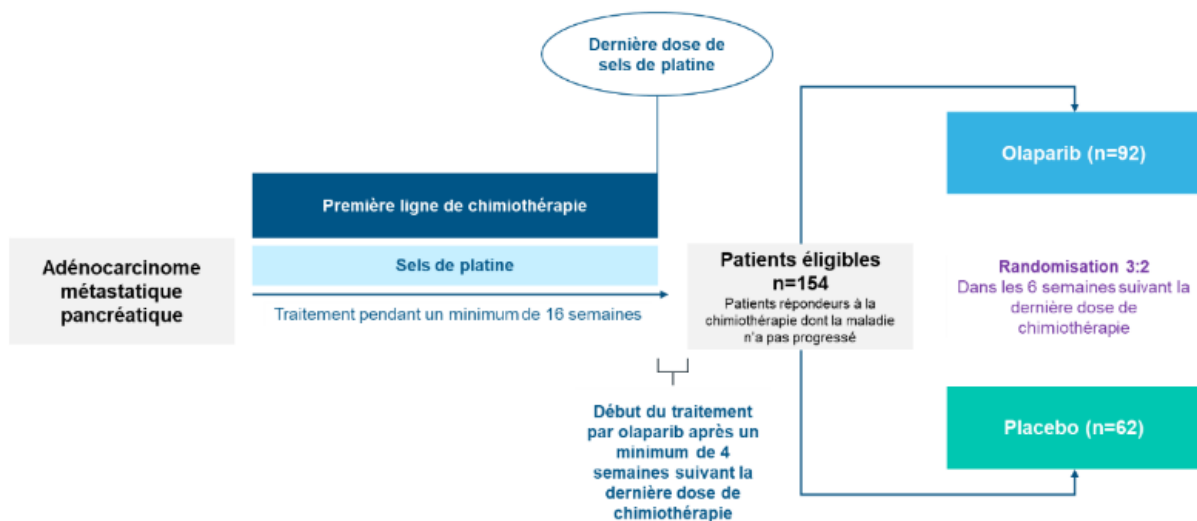


Figure 22 : Répartition des patients pour l'étude POLO (82)

Après 16 semaines de chimiothérapie à base de sels de platine, les 154 patients ont commencé le traitement au moins un mois après la dernière dose de chimiothérapie.

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la survie sans progression (PFS) selon les critères RECIST 1.1. Pour cela on a retenu le temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès du patient (et cela même dans le cas où le patient avait dû interrompre le traitement ou prendre un autre traitement anticancéreux). L'évaluation de la tumeur se faisait lors de la randomisation, ensuite la surveillance radiologique était effectuée toutes les 8 semaines pendant les 40 premières semaines puis toutes les 12 semaines par la suite.

Les objectifs secondaires étaient la survie globale, le temps jusqu'à la deuxième progression, la qualité de vie, la tolérance, le délai jusqu'au premier traitement ultérieur et jusqu'au deuxième traitement ultérieur, le délai jusqu'à l'arrêt du traitement. Il y avait aussi des statistiques plus techniques où l'on retrouve la meilleure réponse objective, le taux de réponse objective, la durée de réponse et le taux de contrôle de la maladie.

Les résultats ont été obtenus en 2019. L'objectif primaire a été atteint puisque la médiane de survie sans progression était de 7,4 mois dans le bras olaparib contre 3,8 mois dans le bras placebo. Le traitement sous olaparib a donc globalement montré une meilleure survie sans progression avec 3,6 mois de plus ($P=0,0038$). Le seul sous-groupe où l'olaparib n'a pas montré de meilleurs résultats que le placebo était celui des patients de plus de 65 ans. A deux ans, seulement 9,6 % du bras placebo avait survécu sans progression de la maladie contre 22,1 % pour le bras olaparib.

Cependant il n'a pas pu être démontré une amélioration de la survie globale. Le groupe olaparib a obtenu une moyenne de 18,9 mois et le groupe placebo a obtenu une moyenne de 18,1 mois, ce qui ne donne pas un écart assez significatif pour pouvoir conclure à une différence (82).

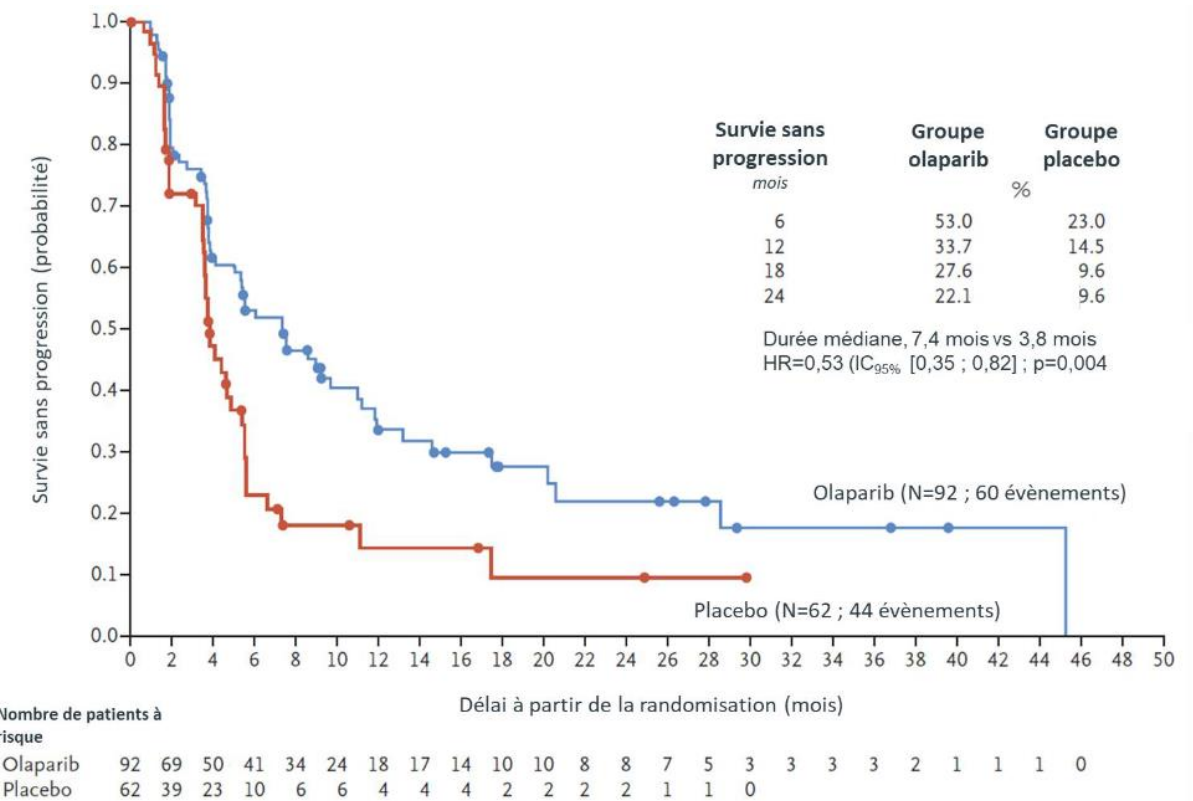
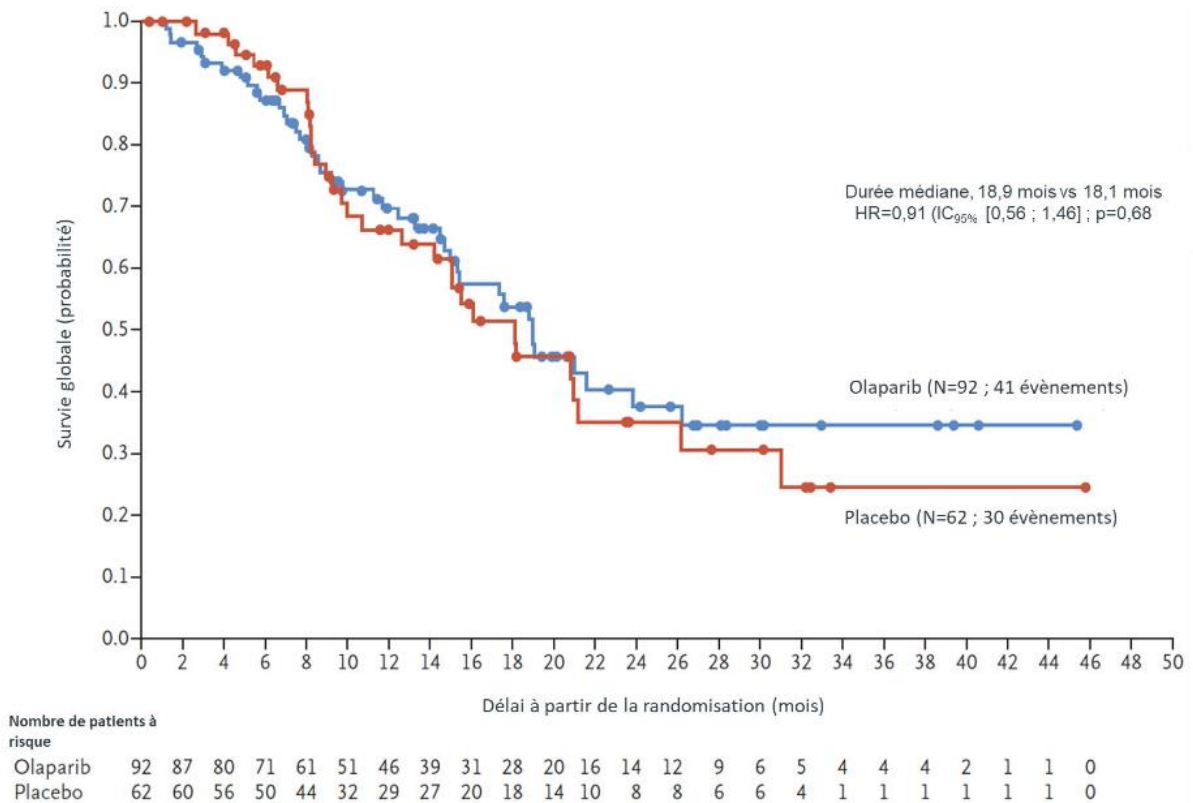


Figure 23 : Kaplan-Meier de la survie globale et survie sans progression comparant l'olaparib à un placebo (82)

L'olaparib montre une très nette amélioration de la survie sans progression avec 33,7% à un an contre 14,5% dans le groupe placebo. La différence de survie globale n'est pas assez grande pour être significative.

Concernant la tolérance, il y a eu 5,5% d'arrêt de traitement dans le groupe olaparib pour causes d'événements indésirables alors qu'il n'y en a eu que 1,7% dans le groupe placebo. On peut surtout remarquer un nombre plus important d'événements indésirables de grade III chez les patients sous olaparib puisque 39,6% des patients ont été concernés contre 23,3% avec le placebo. Le principal événement indésirable étant l'anémie qui a été bien plus retrouvée avec le traitement par olaparib (11% des patients contre 3,3% des patients sous placebo). Il a été enregistré des événements indésirables graves chez 24,2% des patients sous olaparib et chez 15% des patients sous placebo. Par définition, les conséquences de tels événements sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital ou la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent. Malgré ça, la qualité de vie a été jugée comme conservée, elle a été évaluée grâce au questionnaire EORTC QLQ-C30 qui était posé toutes les 4 semaines.

D'autre part, les autres objectifs secondaires ont montré de bons résultats. Il est à noter que les résultats qui suivent sont juste exploratoires puisque le risque alpha n'a pas pu être évalué à cause de la multiplicité des tests. Pour le temps jusqu'à seconde progression, il est en toute logique, meilleur pour l'olaparib également avec 13,2 mois contre 9,2 mois pour le placebo. La durée médiane jusqu'à l'arrêt du traitement (y compris pour cause de décès) était de 7,2 mois pour l'olaparib et 3,8 mois pour le placebo. Il y a également la durée médiane jusqu'au premier traitement ultérieur qui a été de 8,6 mois pour le bras olaparib et 5,7 mois pour le bras placebo, ce qui suggère un meilleur contrôle de la maladie avec l'olaparib. Ensuite on a un taux de réponse objective de 23,1% avec une durée de réponse médiane de 24,9 mois pour l'olaparib contre un taux de réponse objective de 11,5% et une durée médiane de réponse de 3,7 mois pour le placebo. Le taux de réponse objective correspond aux patients ayant eu une réponse (donc une régression visible de la tumeur) divisé par le nombre de patients ayant une tumeur mesurable à l'inclusion. La durée de réponse, quant à elle, correspond à la durée entre une première réponse et une nouvelle progression de la maladie (ou le décès) ; elle ne concerne donc que les patients ayant obtenu une réponse. Cela permet non seulement de démontrer une supériorité d'efficacité de l'olaparib sur le placebo mais également de voir que ce résultat perdure sur une bien meilleure durée (82).

C'est suite à cette étude que l'olaparib a obtenu une AMM par l'agence Européenne du médicament (EMA) dans le cancer du pancréas métastatique avec mutation des gènes *BRCA*

1 ou 2 lorsque la maladie n'a pas montré de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine (83).

II.D) Les études sur les anticorps monoclonaux

II.D)1) Le bévaccizumab

Le bévaccizumab est un anticorps anti-angiogénique. Il se fixe directement sur le facteur VEGF et empêche ainsi sa liaison avec son récepteur VEGFR situé à la surface des cellules endothéliales. Le système VEGF étant censé réguler la vascularisation et l'angiogenèse, son inhibition empêche la prolifération de vaisseaux tumoraux et donc entraîne un ralentissement de la croissance tumorale.

Il a tout d'abord été utilisé en 2004 pour le cancer colorectal métastatique puis au fur et à mesure des années il a vu ses indications être élargies dans l'ordre au cancer du poumon non à petites cellules, au cancer du sein métastatique, au cancer du rein, au cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope, du péritoine et du col de l'utérus (84).

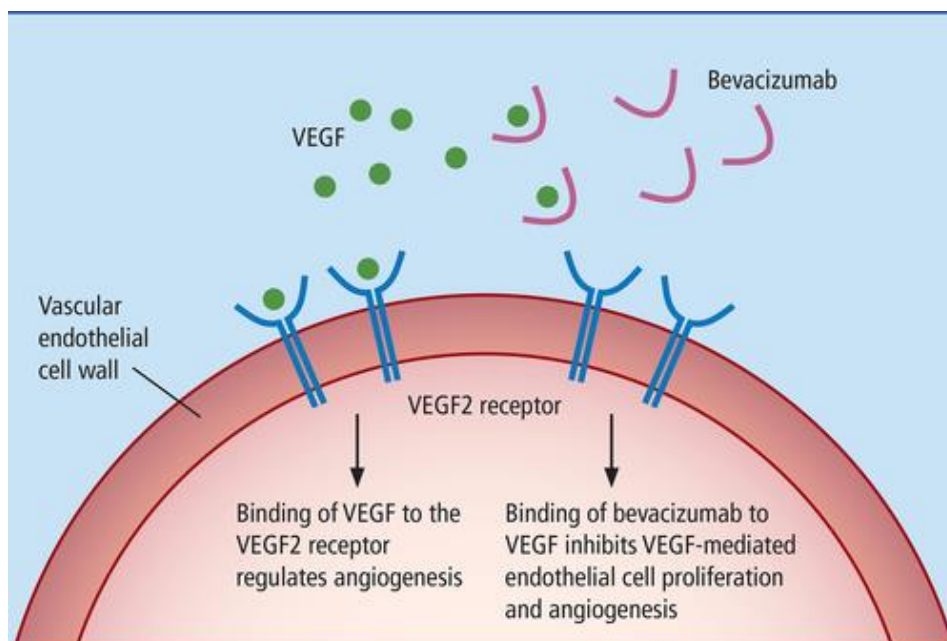


Figure 24 : Mode d'action du bévaccizumab (85)

Il se fixe au VEGF, l'empêchant de se lier à son récepteur et donc diminuant l'angiogenèse tumorale.

Le bécacizumab a fait l'objet de plusieurs études dans le cancer du pancréas, avec une efficacité plus ou moins démontrée selon les études.

Une étude de phase III de 2009 menée par Eric Van Cutsem *et al.* a notamment testé le bénéfice de l'ajout de bécacizumab à un traitement par gemcitabine-erlotinib chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique. Après randomisation en double aveugle, 306 patients se sont vus assigner un traitement de gemcitabine (1000 mg/m² par semaine), erlotinib (100 mg par jour) et bécacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines) et 301 patients ont reçu le même traitement avec un placebo à la place du bécacizumab. Avec une amélioration de la survie globale non significative (7,1 mois pour le bécacizumab contre 6 mois pour le placebo), cette étude n'a pas rempli son objectif primaire. Cependant elle a pu démontrer une amélioration de la survie sans progression avec un HR de 0,73 (P=0,0002) ainsi qu'une bonne tolérance du bécacizumab ajouté au traitement gemcitabine-erlotinib (86).

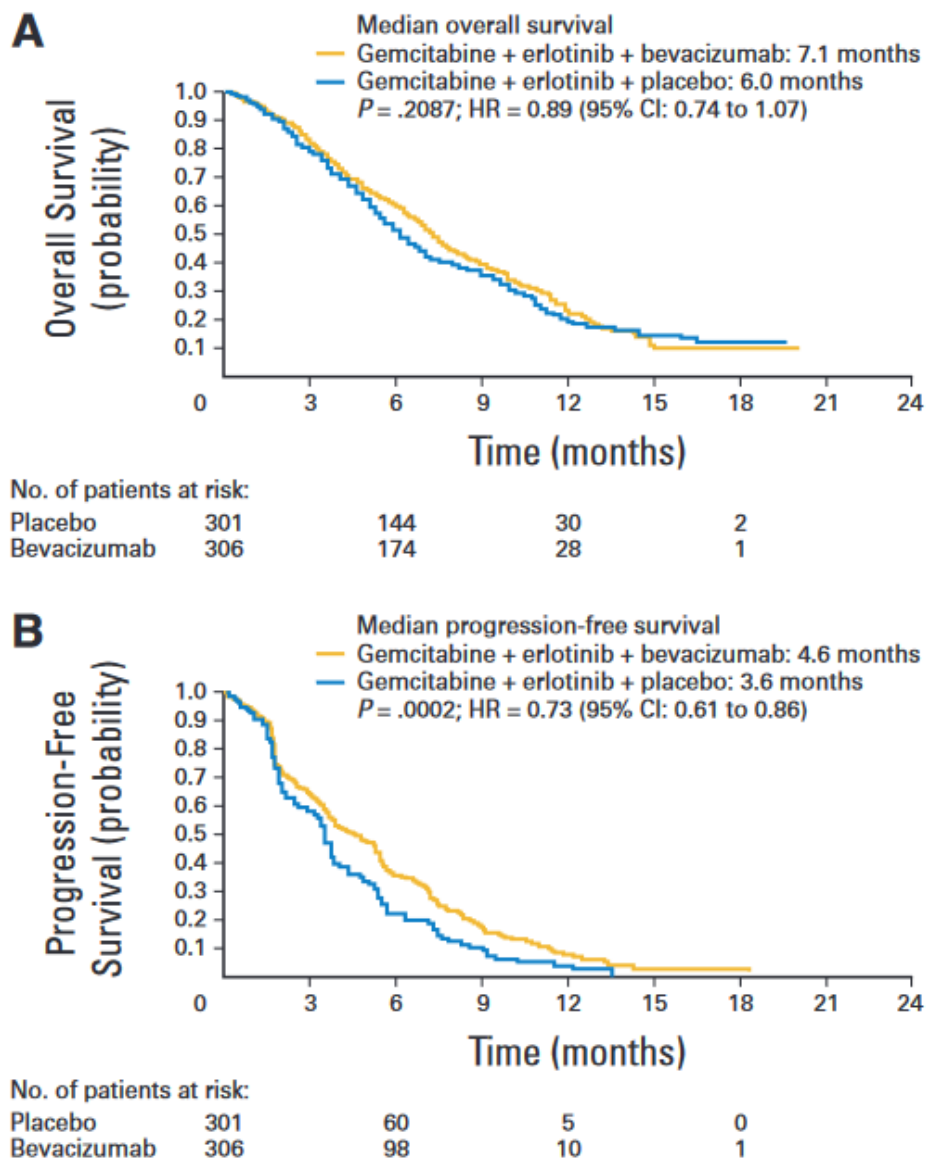


Figure 25 : Kaplan-Meier de la survie globale et survie sans progression évaluant l'ajout du bévacicumab à gemcitabine/erlotinib (86)

L'amélioration de la survie globale n'est pas assez grande pour être significative. En revanche, la survie sans progression est améliorée avec une médiane de 4,6 mois avec l'ajout du bévacicumab contre 3,6 mois pour le groupe placebo.

Actuellement l'étude BETTER II vise à rechercher si le bévacicumab peut avoir un bénéfice dans les rares tumeurs neuroendocrines du pancréas. Cette étude fait suite à l'étude BETTER.

BETTER est une étude de phase II non randomisée où 34 patients atteints de tumeur neuroendocrine du pancréas métastatique se sont vus administrer pendant au moins 6 mois un traitement en intraveineux à base de bévacizumab (7,5 mg/kg/jour pendant 3 semaines), 5-FU (400 mg/m²/jour pendant 5 jours) et streptozotocine (500 mg/m²/jour pendant 5 jours) tous les 42 jours. Sur les 34 patients, 19 ont eu une réponse partielle du traitement et 15 ont eu leur maladie stabilisée. Les résultats ont été recueillis après 2 ans au maximum et la médiane de survie sans progression était de 23,7 mois (P non atteint), de plus il n'y a pas eu de toxicité imprévue. La survie globale à 2 ans était de 88%. Ces résultats ont montré que l'association du bévacizumab avec des traitements comme le 5-FU/Streptozotocine pourrait être intéressante dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas (87).

BETTER II est une étude de phase II randomisée qui fait suite à BETTER et qui a 2 objectifs :

- déterminer une chimiothérapie de référence dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas entre un protocole intraveineux (LV5FU2 + streptozotocine) et un protocole par voie orale (capécitabine + témozolomide).
- évaluer le bénéfice sur la survie sans progression que pourrait apporter le bévacizumab ajouté à ces deux chimiothérapies.

Pour cela les patients sont répartis en quatre groupes :

Groupe 1) LV5FU2 (5-FU + acide folinique) pendant 48h et streptozotocine à J1, renouvelé tous les 14 jours

Groupe 2) LV5FU2 (5-FU + acide folinique) pendant 48h et streptozotocine associé au bévacizumab à J1, renouvelé tous les 14 jours

Groupe 3) capécitabine 2 fois par jour de J1 à J14 et témozolomide une fois par jour de J10 à J14, renouvelé tous les 28 jours

Groupe 4) capécitabine 2 fois par jour de J1 à J14 et témozolomide une fois par jour de J10 à J14 associé au bévacizumab tous les 14 jours, renouvelé tous les 28 jours

Lorsque l'étude prendra fin, le groupe 1 sera comparé au groupe 3 pour évaluer la meilleure chimiothérapie. D'autre part, le groupe 1 sera comparé au groupe 2 et le groupe 3 sera

comparé au groupe 4 pour voir si le bévécizumab a eu un effet bénéfique sur ces deux chimiothérapies (88).

II.D)2) Le cétuximab

Le cétuximab est un anticorps monoclonal qui se lie au récepteur du facteur de croissance épidermique, l'EGFR. Comme vu avec l'erlotinib, cette voie de signalisation sert normalement pour la survie cellulaire, la prolifération cellulaire, la migration cellulaire et l'angiogénèse. La très bonne affinité du cétuximab pour l'EGFR lui permet de se lier au récepteur plus facilement que ses ligands naturels et ainsi inhiber la cascade de réactions. Il est utilisé dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou mais est surtout connu pour son utilisation dans les cancers colorectaux métastatiques. Cependant il n'est utilisé que dans les cas où le gène *RAS* est non muté car ce gène produit une protéine qui sert dans la voie de signalisation enclenchée par l'EGFR. En cas de mutation au niveau des exons 2, 3 et 4, la protéine RAS est capable de s'auto-activer sans avoir besoin de l'activation de l'EGFR. Cela rend donc les anti-EGFR beaucoup moins efficaces (89).

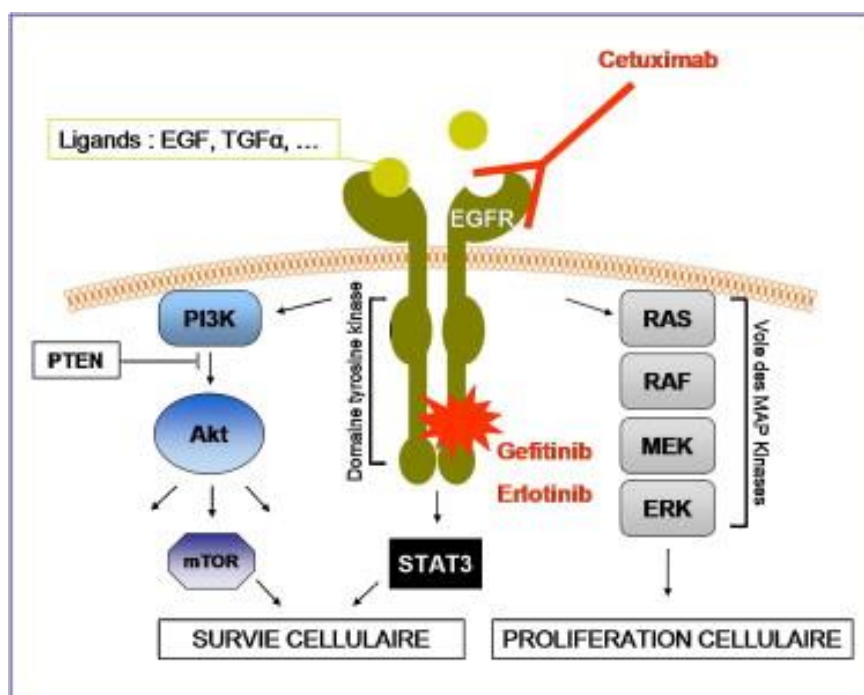


Figure 26 : Fonctionnement du cétuximab (90)

Contrairement à l'erlotinib, il se fixe sur la partie extracellulaire de l'EGFR et empêche ainsi la fixation de ses ligands naturels.

Quelques études ont été menées sur le cancer du pancréas, notamment pour comparer un traitement à base de gemcitabine seule avec un traitement associant le cétuximab à la gemcitabine dans des cancers du pancréas localement avancés ou métastatiques. Pour le moment ces études n'ont pas montré de bénéfice du cétuximab sur tous les plans : que ce soit la survie globale, la survie sans progression, la toxicité ou la réponse objective. Aucun résultat significatif n'as pu montrer une supériorité du cétuximab par rapport à une chimiothérapie classique (91,92). Cela peut s'expliquer par le fait qu'une grosse majorité des tumeurs du pancréas ont une mutation de l'oncogène *K-RAS*. Cela rend les anti-EGFR extracellulaires beaucoup moins intéressants comme piste de traitement pour ce cancer (93).

III. Les perspectives

III.A) Les nouvelles méthodes de traitement des cancers

III.A)1) L'immunothérapie

L'immunothérapie est une nouvelle approche qui ne s'attaque pas directement à la tumeur mais qui consiste à stimuler le système immunitaire pour l'aider à lutter contre la tumeur.

Les cellules cancéreuses expriment à leur surface des antigènes tumoraux, ce qui les différencie des cellules saines. C'est pourquoi elles peuvent être reconnues par le système immunitaire qui peut déclencher une réaction immunitaire. Cependant, au fur et à mesure que le cancer progresse, la tumeur va s'adapter et va cesser d'exprimer certains antigènes tumoraux. Elle va également produire d'autres protéines qui inactivent le système immunitaire. L'immunothérapie va alors permettre d'éduquer le système immunitaire pour qu'il reconnaisse et détruise plus facilement les cellules cancéreuses. Pour cela il existe différentes techniques comme l'injection de cytokines, l'injection d'immunomodulateurs, la modification génétique des lymphocytes ou encore la création de vaccins anticancéreux. Ces techniques d'immunothérapie sont actuellement indiquées dans différents cancers (poumon, rein, sein, prostate, mélanome, leucémie, lymphome...) (94).

Concernant le cancer du pancréas, les essais sont peu concluants.

Les immunomodulateurs anti-CTLA4 et anti-PD1/PDL1, servant à augmenter l'activation des lymphocytes T, n'ont pas montré d'efficacité dans les essais de phase I et II menés dans le PDAC. Cependant ils ont montré quelques progrès en combinaison avec d'autres traitements. Par exemple, l'ipilimumab n'a montré aucune efficacité seul mais a montré des résultats encourageants en association avec la gemcitabine chez 11 patients atteints de PDAC localement avancé ou métastatique dans une étude de phase IB (NCT01473940). La médiane de survie globale était de 8,5 mois.

Actuellement il n'y a pas de vaccin anticancéreux ayant d'AMM dans le PDAC mais plusieurs sont à l'étude. On peut évoquer GVAX qui est un vaccin composé de cellules cancéreuses irradiées et génétiquement modifiées pour exprimer le facteur de stimulation des colonies de

granulocytes et macrophages (GM-CSF). Il a été utilisé dans une étude de phase II chez 60 patients opérés et traités par 5-FU comme traitement adjuvant. La médiane de survie sans progression était de 17,3 mois et la médiane de survie globale de 24,8 mois. Ces résultats sont favorablement comparables aux résultats obtenus dans les PDAC opérés. Cependant il n'y a pas d'essais de phase III ayant montré une supériorité des vaccins anticancéreux dans le PDAC comparé aux autres traitements.

Les cellules CAR-T (chimeric antigen receptor-T) sont produites en modifiant génétiquement les lymphocytes T pour les aider à détecter les antigènes à la surface des cellules tumorales et sont actuellement utilisées dans certains lymphomes et certaines leucémies. Quelques recherches ont été effectuées dans le PDAC mais les résultats ne sont pas concluants (95). L'une des raisons est que dans les tumeurs solides, les antigènes ne sont pas uniformément exprimés par toutes les cellules tumorales (96).

Le mitazalimab est un nouvel anticorps monoclonal qui agit comme agoniste sur les récepteurs CD40 des cellules dendritiques. Il permet ainsi de stimuler le système immunitaire adaptatif. Les cellules dendritiques reconnaissent les antigènes tumoraux et vont les présenter aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Les lymphocytes T alors activés se déplacent vers la tumeur pour détruire spécifiquement les cellules cancéreuses.

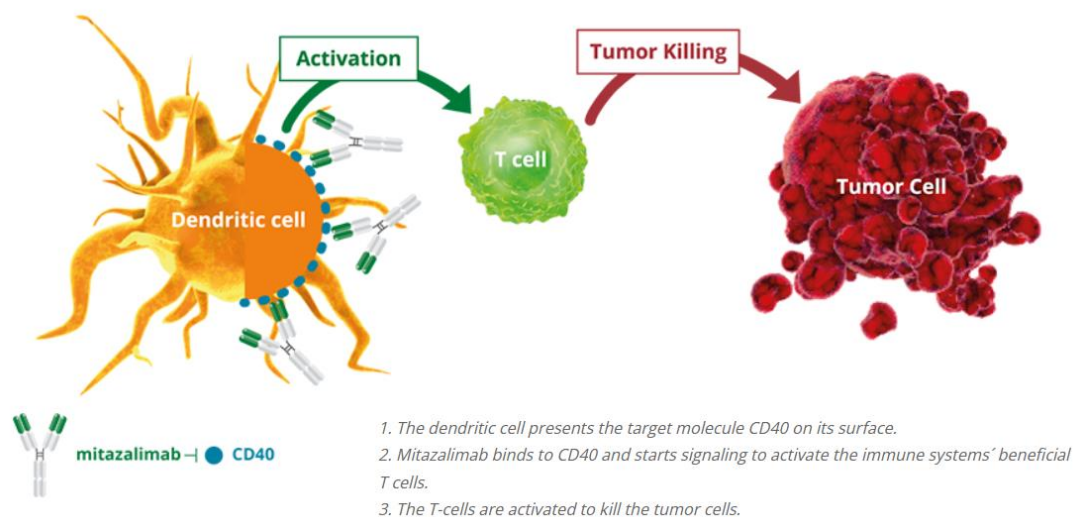


Figure 27 : Mode d'action du mitazalimab (97)

Il se fixe sur le récepteur CD40 de la cellule dendritique pour la stimuler et qu'elle aille activer les lymphocytes T qui vont détruire les cellules cancéreuses.

Actuellement il y a eu des études de phase I qui ont permis d'évaluer la dose à administrer au niveau intratumoral et de vérifier la tolérance et la sécurité pour les patients. Les résultats de la 2^{ème} étude sur 95 patients ont également permis d'observer une activité clinique avec une réponse partielle chez un patient atteint d'un cancer rénal et une survie sans progression d'au moins 6 mois chez 10 patients (97).

En mars 2021, OPTIMIZE-1 une étude de phase II a été approuvée pour évaluer l'efficacité du mitazalimab associé à la chimiothérapie mFOLFIRINOX dans le PDAC métastatique. Cette étude se déroule sur différents sites de Belgique et de France. Le mitazalimab est injecté par voie intraveineuse toutes les 2 semaines. Pour déterminer la dose injectée aux patients, la phase 1B de l'étude teste tout d'abord deux dosages : un de 450 µg/kg et un de 900 µg/kg. Il faudra encore quelques années pour obtenir les résultats de cette étude et voir si le mitazalimab associé au mFOLFIRINOX peut devenir un nouveau traitement dans le PDAC métastatique (98).

Pour l'instant il n'y a aucun traitement d'immunothérapie recommandé dans le cancer du pancréas, aucune de ces méthodes n'ayant fait preuve d'amélioration significative. Il y a des raisons qui rendent l'immunothérapie moins efficace dans le PDAC. Le cancer du pancréas étant peu immunogène, il y a peu de lymphocytes T infiltrants. De plus, le micro-environnement tumoral est particulièrement immunosuppresseur dans le PDAC. Il empêche l'infiltration des lymphocytes T jusqu'à la tumeur. Ce stroma pourrait être une cible thérapeutique potentielle pour de nouveaux traitements (95).

III.A)2) La thérapie génique

La thérapie génique est une technique qui consiste, de base, à faire pénétrer des gènes fonctionnels dans le génome des cellules d'une personne dans le but de soigner une pathologie. Il y a deux approches possibles :

- *In vivo*, le gène fonctionnel est alors directement injecté à la personne grâce à un vecteur qui le transporte. La plupart du temps c'est un vecteur viral qui est utilisé et qui va aller intégrer

son ADN dans les cellules du patient. Le vecteur viral peut être intégratif, c'est-à-dire qu'il insère directement son ADN dans le génome des cellules hôtes. Sinon le vecteur peut être non intégratif, ce qui signifie qu'il amène bien le gène dans la cellule hôte mais que ce gène n'est pas inséré dans le génome (ce type de vecteur est donc destiné aux cellules qui ne sont plus censées se diviser). Il y a également d'autres types de vecteurs comme les liposomes, la condensation du gène sur des lipides cationiques ou l'injection directe d'ADN nu.

- *Ex vivo*, des cellules souches du patient sont prélevées pour être mises en culture. On y ajoute le vecteur transportant le gène fonctionnel pour qu'il rentre dans les cellules. Les cellules se multiplient et expriment le nouveau gène, on peut alors les réintroduire dans le corps du patient. Cette méthode permet d'avoir un meilleur contrôle des étapes en utilisant moins de vecteurs et en évitant de les disperser dans tout l'organisme (99).

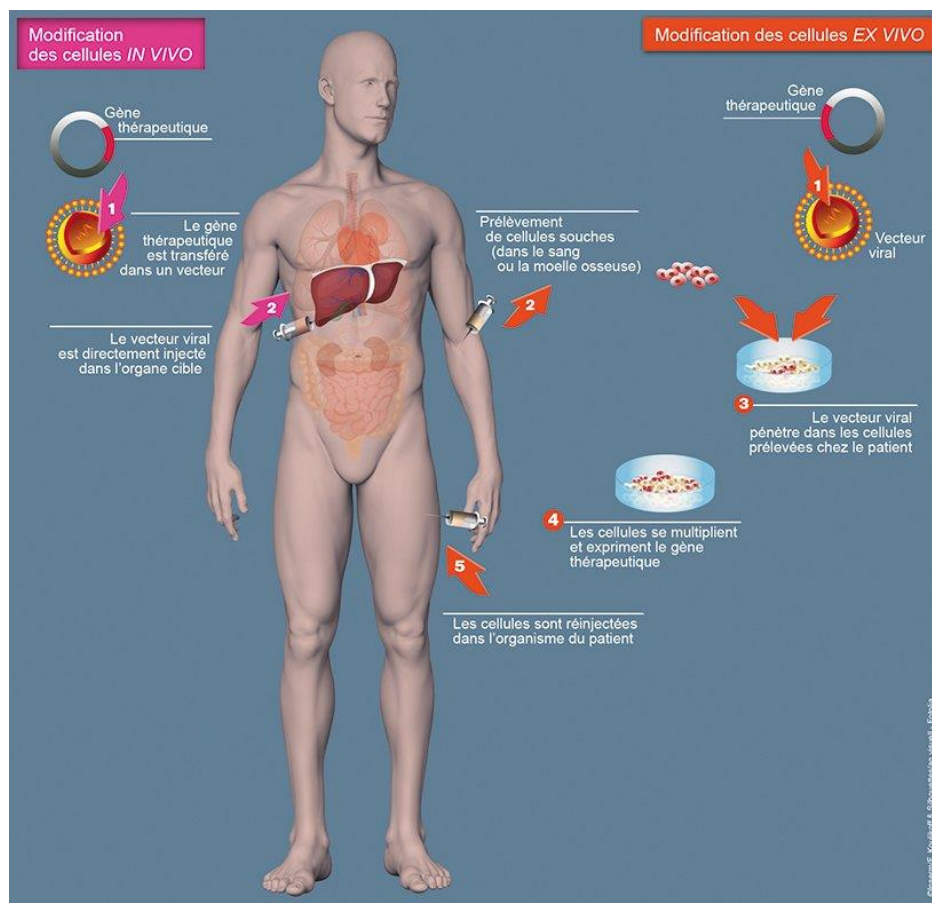


Figure 28 : Les deux approches de la thérapie génique (99)

Ex vivo, les cellules sont prélevées au patient puis mises en culture. Les vecteurs contenant le gène sont transférés dans les cellules, ces dernières se multiplient et sont réinjectées chez le patient. *In vivo*, les vecteurs contenant le gène sont directement injectés au patient et vont devoir atteindre les cellules.

Au départ, la thérapie génique a été utilisée dans les maladies monogéniques pour suppléer un gène défectueux grâce à la méthode ci-dessus. Désormais il existe plus de stratégies (toujours basées sur la modification du génome des cellules) et qui peuvent servir dans diverses pathologies. Il est possible d'éliminer ou réparer un gène altéré, de modifier l'ARNm pour obtenir une protéine fonctionnelle, de produire des cellules thérapeutiques (comme les cellules CAR-T), d'utiliser des virus génétiquement modifiés pour détruire des cellules tumorales.

Concernant les médicaments de thérapie génique, il en existe deux types. Il y a les plus anciens qui contiennent tout simplement des oligonucléotides sans vecteur. Il y a les plus récents qui sont plus complexes et contiennent des produits biologiques innovants (virus, cellules souches hématopoïétiques, lymphocytes) (99).

Pour le cancer du pancréas, il y a notamment l'étude THERGAP qui est menée en France depuis quelques années. Elle a pour but d'évaluer un nouveau médicament expérimental appelé Cyl-02, c'est un ADN complexé avec un vecteur (le polyéthylèneimine) qui est composé d'un gène à activité anti-oncogénique et d'un gène de sensibilisation à la gemcitabine.

La phase 1 a été réalisée sur 22 patients atteints d'un PDAC non résécable, 12 avec un cancer localement avancé et 10 avec un cancer métastatique. Ils ont été séparés en quatre groupes de 4 à 6 patients pour recevoir des doses de 125, 250, 500 ou 1000 µg d'ADN selon le groupe. Deux injections intratumorales de Cyl-02 ont été réalisées par écho-endoscopie à un mois d'intervalle et les perfusions de gemcitabine (1000mg/m²) étaient réalisées 48h après ainsi que toutes les semaines (3 semaines sur 4) pendant les deux mois du protocole. Les résultats ont montré une faisabilité et une tolérance très bonne. Les résultats de survie sans progression et survie globale étaient très variables selon chaque patient, respectivement de 1,8 à 11,5 mois et de 1,8 à 27,8 mois. Certains patients ont donc eu de bien meilleurs résultats que d'autres. Chez la majorité des patients la maladie était non progressive après les 2 mois de traitements (100). Ces résultats étant encourageants, une seconde phase a été lancée depuis quelques années sur des patients au stade localement avancé dans le but de comparer un groupe traité par la gemcitabine seule et un groupe traité par cette association de gemcitabine et Cyl-02. Un premier groupe va donc recevoir le Cyl-02 et la gemcitabine

exactement de la même façon que dans la première phase puis après 2 mois il continuera la gemcitabine seule ou en association. Le second groupe va être uniquement traité par gemcitabine seule. Cette seconde phase a débuté en 2017 et les résultats n'ont pas encore été annoncés (101).

III.B) Les approches moléculaires

III.B)1) Le séquençage à haut débit

Le séquençage à haut débit, également appelé séquençage de nouvelle génération (NGS), est une méthode d'analyse moléculaire apparue en 2005 qui permet de déterminer l'enchaînement de nucléotides composant l'ADN à une vitesse de plusieurs millions par heure (102). Aujourd'hui plusieurs technologies existent pour arriver à ce résultat et elles sont de plus en plus performantes à des prix de plus en plus abordables, qui se comptent en centaines d'euros (103).

Actuellement le NGS a permis d'identifier de nouveaux biomarqueurs dans diverses maladies et des travaux ont commencé dans le PDAC. L'analyse du génome avec le NGS pourrait permettre de trouver de nouveaux gènes de prédisposition au cancer et de dépister et diagnostiquer plus précocement un cancer du pancréas en trouvant des similitudes moléculaires au niveau des enchaînements de nucléotides. Cela pourrait aussi permettre d'élaborer des programmes de traitements personnalisés pour chaque patient, notamment selon les mutations trouvées pour pouvoir choisir les bonnes thérapies ciblées (104).

En France, le plan France Médecine Génomique 2025 a pour but d'évaluer sur 10 ans l'accès au diagnostic génétique. Lancé en 2016, ce plan a 4 enjeux majeurs :

- Un enjeu de santé publique
- Un enjeu scientifique et clinique
- Un enjeu technologique
- Un enjeu économique

Les objectifs sont :

- de faire de la France l'un des grands pays disposant d'une médecine personnalisée précise
- d'intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins et la prise en charge des cancers, pathologies rares ou communes
- de mettre en place une filière nationale de médecine génomique au service des patients (105)

III.B)2) La signature PAMG

Une étude de 2020 propose une nouvelle stratégie pour prédire l'évolution du cancer du pancréas. Cette stratégie est l'identification d'une signature moléculaire basée sur les ARN produits dans les cellules tumorales. Cette signature nommée PAMG (Pancreatic Adenocarcinoma Molecular Gradient) permettrait de déterminer les meilleurs traitements pour chaque patient, que ce soit l'intérêt de la chirurgie ou le choix des autres traitements comme les chimiothérapies.

Au cours de cette étude, les chercheurs ont utilisé le séquençage à haut débit pour analyser des biopsies de patients atteints de cancer du pancréas. Une signature moléculaire vérifiée sur 686 cancers du pancréas en est ressortie (598 tumeurs réséquées, 60 biopsies de tumeurs localement avancées, 28 biopsies de tumeurs métastatiques), permettant d'évaluer la survie globale de chaque patient. La signature se présente sous la forme d'un gradient qui permet pour chaque patient d'estimer le degré d'agressivité de sa tumeur. Elle est également prédictive de la réponse aux chimiothérapies, surtout pour la plus utilisée en adjuvante (mFOLFIRINOX). De plus une très faible quantité d'échantillon tumoral suffit pour faire ces recherches, tous les patients atteints pourraient donc être évalués.

Pour résumer, cette avancée permet de faire les meilleurs choix de traitement et ainsi d'éviter le coût et les effets indésirables liés à un traitement inutile (106).

III.C) Les nouvelles techniques pour détruire les cellules cancéreuses

III.C)1) Les ultrasons focalisés de haute intensité

Le traitement aux ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) est une technique non invasive qui consiste à détruire les cellules cancéreuses grâce à l'émission d'ultrasons concentrés en un même point pour entraîner une élévation de la chaleur et ainsi une destruction par effet thermique. Les HIFU ont également une action mécanique en faisant de la cavitation, c'est-à-dire la formation et l'éclatement de bulles de gaz au niveau intracellulaire (107).

Il est notamment connu pour être utilisé dans le cancer de la prostate mais des chercheurs essaient de voir s'il serait possible de l'utiliser dans la prise en charge des cancers localement avancés du pancréas. Une étude préclinique a été réalisée pour démontrer sa faisabilité et sa tolérance sur le pancréas chez des porcs sains. La 1^{ère} phase sur 12 porcs consistait à réaliser le traitement aux HIFU soit sur la queue soit sur l'isthme du pancréas en cherchant à réaliser une destruction homogène des cellules pancréatiques de 1cm de diamètre. Tous les animaux ont survécu et 10 d'entre eux ont atteint l'objectif de destruction pancréatique. La 2^{ème} phase sur 8 porcs visait à détruire le tissu pancréatique au niveau des vaisseaux mésentériques supérieurs de la région isthmique. Pour 7 porcs, l'intervention s'est bien déroulée sans infarctus mésentérique. Un porc est décédé suite à une perforation digestive.

Cette étude a montré que les HIFU sont efficaces dans la destruction des cellules pancréatiques. Ce traitement pourrait devenir une solution pour les cancers du pancréas localement avancés si des études cliniques venaient à démontrer son efficacité et sa tolérance chez l'Homme (108).

III.C)2) L'électroporation irréversible

L'électroporation irréversible (EI) est une technique qui utilise des impulsions électriques très rapides et de haut voltage pour créer des pores dans la membrane cellulaire, entraînant ainsi des dommages qui conduiront à la mort cellulaire en quelques jours. L'intervention se fait sous anesthésie générale. Entre 2 et 6 aiguilles (électrodes) sont placées autour de la tumeur à

l'aide d'un scanner. La difficulté de l'opération réside dans le placement de ces aiguilles : elles doivent être parallèles entre elles, avoir la même profondeur, être à une distance de 1 cm à 2,5 cm chacune, ne pas être à moins de 2 mm des vaisseaux et il faut éviter les organes à risque proches (foie et estomac pour le cancer du pancréas).

L'électroporation irréversible existe depuis des dizaines d'années mais était de base utilisée pour la destruction de micro-organismes ou l'introduction de drogues en intracellulaire. Depuis quelques années, les chercheurs ont commencé à s'intéresser à son utilité pour le traitement de cancers (109).

C'est en 2009 que cette méthode a été analysée pour la première fois chez des patients atteints de cancer localement avancé du pancréas. Une étude prospective multicentrique a été entreprise sur 54 patients traités par EI en comparaison à 85 patients ayant reçu les traitements standards de chimiothérapie et radiothérapie. Sur ces 54 patients, 49 ont reçu une chimiothérapie ou radiochimiothérapie avant l'EI et 40 patients en ont reçue après l'EI.

Les résultats des patients traités par EI comparés aux résultats des patients ayant reçu uniquement les traitements standards étaient les suivants : La survie sans progression locale était de 14 mois contre 6 mois ($P=0,01$), la survie sans progression à distance était de 15 mois contre 9 mois ($P=0,02$) et la survie globale était de 20 mois contre 13 mois ($P=0,03$). Ces résultats ont donc montré une supériorité de l'EI après un traitement d'induction par chimiothérapie ou radiochimiothérapie (110).

Après cela, plusieurs études ont cherché à montrer la pertinence d'associer des chimiothérapies à l'EI. En effet l'EI endommage les membranes cellulaires et permet donc aux médicaments d'entrer dans les cellules tumorales plus facilement et améliore ainsi leur cytotoxicité. On peut notamment citer l'étude de Yang-Yang Ma *et al.* en Chine dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la gemcitabine seule et de la gemcitabine associée à l'EI chez des patients atteints de cancer du pancréas localement avancé. Entre février 2016 et septembre 2017, 68 patients ont été traités soit par gemcitabine seule (35 patients) soit par gemcitabine et EI (33 patients).

Le groupe avec la gemcitabine seule a reçu le protocole habituel de 1000 mg/m² par semaine pendant 3 semaines sur 4 pendant 6 mois.

Le second groupe a d'abord effectué l'EI précédée d'une injection de 30 minutes de gemcitabine 1000 mg/m². Après 2 à 4 semaines, les patients ont pu recevoir la gemcitabine 3 semaines sur 4 comme le premier groupe.

Il n'y a eu aucune mort causée par le traitement, le taux de réussite de l'EI était de 100%. La toxicité était globalement similaire mais difficilement comparable dans un petit échantillon comme cette étude, cependant il y a eu quelques cas avec des complications plus importantes dans le groupe avec l'EI : deux pancréatites et une hémorragie causée par des ulcères duodénaux. Néanmoins, l'EI avec la gemcitabine a montré des résultats concluant avec une survie globale médiane nettement améliorée, de 19,8 mois contre 9,3 mois pour la gemcitabine seule (P<0,0001). La survie sans progression est également supérieure avec 8,3 mois contre 4,7 mois sans l'EI (P<0,0001). Il faudra encore d'autres études sur de plus gros échantillons pour confirmer la sécurité et l'efficacité de l'EI mais pour le moment ce traitement semble être une perspective possible pour la prise en charge du cancer du pancréas localement avancé (111).

III.C)3) La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une technique de radiothérapie qui a pour principe de bien délimiter les limites de la tumeur pour pouvoir administrer de fortes doses de radiation sans endommager les tissus adjacents. Pour cela, la région tumorale est d'abord scannée pour voir la forme de la tumeur. Ensuite, un collimateur multilame permet d'organiser de manière précise le faisceau de radiation pour cibler la tumeur. On peut ainsi exposer la tumeur à de fortes doses de radiation alors que les tissus autour ne recevront que des doses minimales (112).

Différentes recherches ont commencé à montrer l'efficacité de cette technologie dans le cancer du pancréas. On peut notamment citer l'étude de Eun Sang Oh *et al.* qui a évalué l'efficacité et la faisabilité de la RCMI associée à la chimiothérapie chez des patients atteints

de cancer localement avancé du pancréas. Entre janvier 2011 et mai 2015, 47 patients ont reçu une chimioradiothérapie avec de la RCMI dont 37 ayant reçu une chimiothérapie d'induction et 10 ayant juste reçu la chimioradiothérapie. La chimiothérapie d'induction était à base de gemcitabine (n=37) et la chimioradiothérapie était avec de la capécitabine.

Le suivi médian a été de 14,2 mois. Le groupe ayant reçu la chimiothérapie d'induction a montré de meilleurs résultats avec une survie sans progression de 10,9 mois contre 4,1 mois (P=0,054). La survie globale était également améliorée avec 15,4 mois contre 9,5 mois (P=0,007). Au cours de la RCMI, des toxicités de grade supérieur ou égal à 3 ont été observées chez 7 patients. La RCMI associée à une chimiothérapie semble donc être faisable et efficace dans le cancer localement avancé du pancréas, avec une meilleure survie en ayant administré une chimiothérapie d'induction au préalable (113).

III.D) Les nouvelles techniques de prévention, dépistage et pronostic

III.D)1) Détection du cancer dans les selles

Début 2022, le CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas) de Madrid ainsi que le Laboratoire européen de biologie moléculaire (LEBM) ont publié les résultats d'une étude qu'ils ont menée sur une nouvelle détection précoce du cancer du pancréas. Cette étude a été réalisée sur la base d'autres recherches qui ont récemment montré que des altérations de la composition du microbiome oral, fécal et pancréatique pourraient jouer un rôle dans le développement du PDAC.

Au total, 136 personnes ont été sélectionnées pour cette étude cas-témoins. Il y avait 3 groupes :

- 1) 57 patients atteints d'un PDAC récemment diagnostiqué
- 2) 27 patients atteints de pancréatite chronique
- 3) 50 patients témoins, en bon état général

Les chercheurs ont prélevé des échantillons de selles, de salive et de tissu pancréatique pour analyser leur microbiome. Au final, l'exploration du microbiote salivaire n'a pas montré de résultats mais l'exploration du microbiote fécal a quant à elle permis d'identifier 27 micro-organismes (essentiellement des bactéries) pouvant représenter une signature moléculaire

spécifique du cancer du pancréas. Après avoir réalisé des analyses biostatistiques et bio-informatiques approfondies, les chercheurs ont déclaré avoir mis au point une signature génétique de ces 27 micro-organismes qui distingue très bien les cas de PDAC et les témoins, à la fois pour les stades avancés et précoces du cancer.

Par la suite, cette signature a été validée dans une autre étude réalisée dans deux centres allemands (Goethe University Hospital et University Clinic Erlangen) et sur 5792 métagénomomes fécaux de 25 études menées dans 18 pays. Actuellement la signature est également en train d'être vérifiée sur la population japonaise. Le fait de vérifier cette signature dans différentes populations permet d'assurer qu'il n'y a pas de biais génétique. Ensuite, il y a aussi la possibilité d'avoir un biais lié aux facteurs de risque de cancer du pancréas. En effet il a fallu s'assurer que les micro-organismes retrouvés étaient bien liés au cancer et non à un des facteurs de risque qui sont retrouvés chez un certain nombre des patients ayant un PDAC comme l'âge, l'obésité, le diabète, la pancréatite chronique, le tabagisme, la consommation élevée d'alcool et les antécédents familiaux de cancer. Les chercheurs ont donc contrôlé ces variables pour s'assurer qu'il n'y ait pas de biais. Si cette étude est validée par des essais cliniques, la signature génétique pourrait servir de biomarqueur pour déterminer les populations à risque et détecter précocement le PDAC (114).

III.D)2) Détection précoce en biopsie liquide

La biopsie liquide est une intervention non invasive qui consiste à prélever un liquide biologique, notamment le sang, pour en analyser le contenu. Dans le cas des cancers, cette technique a pour but de rechercher du matériel génétique provenant de la tumeur à savoir l'ADN tumoral circulant, l'ARN tumoral circulant ou même des cellules tumorales circulantes. Ces éléments étant présents en faible quantité dans le sang, il est nécessaire de disposer de technologies avec une forte sensibilité et spécificité pour déterminer s'il y a présence d'ADN tumoral ou non et pouvoir les différencier des ADN circulants des cellules saines (115).

Dans le cancer du pancréas, une des difficultés est que les mutations sont étendues et hétérogènes. Cependant les mutations KRAS sont les plus fréquentes et une forte expression

de *KRAS* est associée à un mauvais pronostic. Il semblerait que rechercher une combinaison de biomarqueurs soit plus efficace que de les rechercher individuellement. On peut citer l'étude de Cohen *et al.* qui a trouvé qu'une combinaison de *CA19-9*, *CEA*, *HGF*, *OPN* et *KRAS* mutés dans l'ADN tumoral circulant était plus intéressante pour la détection précoce du PDAC que de rechercher chacun de ces biomarqueurs individuellement.

En plus d'être non invasive, les avantages de la biopsie liquide sont sa reproductibilité et son faible coût. Bien que certaines études aient démontré la sensibilité et la spécificité de certains biomarqueurs, les échantillons de patients étaient assez faibles. Il faudra encore un peu de temps pour identifier les meilleures combinaisons de biomarqueurs sur de grands échantillons pour dépister le cancer du pancréas de façon optimale grâce à la biopsie liquide (116).

III.D)3) Le GemciTest®

En 2019, la société de biotechnologie Acobiom a reçu le « Seal of Excellence » de la commission Européenne pour encourager le financement du projet GemciTest®. Ce dernier est un test de pronostic in-vitro pour pouvoir prédire la réponse à la chimiothérapie par gemcitabine chez les patients avec un PDAC non opérable, localement avancé ou métastatique.

Pour élaborer ce test, les chercheurs ont commencé par collecter des échantillons de sang dans une étude incluant des patients avec un PDAC de grade III ou IV non opérable et ayant reçu de la gemcitabine. Chez 60 patients, ils ont pu identifier deux signatures ARN qui montrent une association avec la survie globale et la survie sans progression. C'est à partir de ces deux signatures qu'a été conçu le GemciTest®.

La validation du test a été effectuée sur 214 patients provenant de 3 cohortes différentes. Presque un tiers des patients ont été identifiés comme éligibles pour recevoir la gemcitabine à l'aide du GemciTest®. Les résultats ont montré chez ces patients une meilleure survie sans progression avec 5,4 mois contre 3,1 mois pour les autres patients ($P=0,0032$) et une survie

globale bien plus longue avec 13,1 mois contre 5,4 mois ($P=0,0003$). Ces résultats encourageants ont été présentés à l'ASCO en 2021. Actuellement en France, plusieurs hôpitaux participent à l'évaluation du GemciTest® dans leurs pratiques cliniques. On peut citer l'hôpital de Toulouse, le centre du cancer de Dijon et l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Le test étant destiné aux patients avec un PDAC localement avancé ou métastatique non opérable, il concerne la majorité des patients. Les résultats sont obtenus en 2 à 3 jours.

Le GemciTest® offre plusieurs avantages. Tout d'abord il permet d'éviter l'administration de traitements moins adaptés et donc potentiellement inefficaces, plus toxiques et plus coûteux. Il facilite la prise de décision des cliniciens en orientant vers le traitement optimal. Enfin, il permet d'améliorer la qualité de vie du patient en évitant une surcharge de traitements (117).

Conclusion

Le cancer du pancréas est donc un cancer très dangereux de par sa difficulté à le diagnostiquer précocement. Malgré une incidence faible comparée aux autres cancers, il y a de plus en plus de cas chaque année. Avec un taux de survie plus bas que tous les autres cancers à 5 ans, il est nécessaire de continuer à trouver de nouveaux traitements. Il faut également continuer la prévention en rappelant que le premier facteur de risque évitable est bien sûr le tabac. Il faut aussi que les gens puissent rapidement être alertés par les premiers symptômes, c'est-à-dire en cas d'ictère accompagné de douleurs dans le dos ou l'abdomen. La technique d'imagerie de référence pour le diagnostic est la tomodensitométrie et d'autres techniques d'imagerie peuvent servir à la compléter. Si la tumeur est jugée opérable, une spléno pancréatectomie ou une duodéno pancréatectomie céphalique sera effectuée selon l'endroit où se situe la tumeur. Dans le cas contraire, la pose d'une endoprothèse peut permettre de soulager la pression exercée par la tumeur sur les organes. En cas d'opération, la chirurgie adjuvante sera le FOLFIRINOX modifié la plupart du temps. Si la tumeur n'est pas opérable, selon le stade de la maladie et l'état du patient, l'équipe médicale va souvent opter pour du FOLFIRINOX ou de la gemcitabine seule ou en association.

Les thérapies ciblées sont une bonne option dans certains cas pour rallonger la durée de vie ou améliorer la qualité de vie tout en évitant les effets indésirables de thérapies lourdes comme le FOLFIRINOX. Actuellement seulement deux thérapies ciblées ont une AMM pour le cancer du pancréas. Il s'agit tout d'abord de l'erlotinib (TARCEVA®) utilisé en association avec la gemcitabine dans le cancer du pancréas métastatique en cas de mutation du gène de l'EGFR. Plus récemment, la découverte de l'efficacité de l'olaparib (LYNPARZA®) dans le cancer du pancréas a constitué une avancée majeure. Il est désormais indiqué dans le cancer du pancréas métastatique avec mutation *BRCA 1* ou *2* quand la maladie n'a pas progressé après au moins 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine. D'autres thérapies ciblées sont toujours en cours d'évaluation, il faudra encore quelques années pour voir si de nouvelles molécules pourront être employées dans le cancer du pancréas.

Des analyses moléculaires de plus en plus développées pourraient permettre de détecter plus précocement le cancer du pancréas et également de pouvoir estimer les meilleurs traitements possibles pour chaque patient. De nouvelles techniques opératoires pour détruire les cellules cancéreuses continuent d'être évaluées tout comme de nouvelles méthodes de dépistage, diagnostic et pronostic.

Différentes associations se mobilisent pour récolter des fonds dans le but de financer la lutte contre le cancer du pancréas. La fondation ARC qui soutient la recherche pour tous les cancer et qui en 2020 a lancé le fonds Bertrand-Kamal spécialement dédié à la recherche dans le cancer du pancréas (118). On peut également évoquer « Espoir Pancréas » qui est une association créée à Nancy et qui est soutenue par la fondation ARCAD (qui lutte contre les cancers digestifs). Le but est d'informer la population sur le cancer du pancréas et ses traitements, d'améliorer sa prise en charge, de sensibiliser la population mais également de permettre à ceux touchés par ce cancer et à leurs proches de partager leur témoignage (119).

Bibliographie

1. Larousse Médical. Larousse É. pancréas. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/pancreas/15109>
2. Donatini B. A systematic study of the vascularisation of the pancreas. *Surg Radiol Anat.* 1990;12(3):173-80.
3. Agostini S. Radioanatomie du pancréas. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive, 2010, 33-650-A-10.
4. Larousse Médical. Larousse É. ampoule de Vater. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/ampoule_de_vater/16877
5. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Qu'est-ce qu'un cancer du pancréas ? Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-pancreas/quest-ce-que-un-cancer-pancreas>
6. Global Cancer Observatory. Cancer (IARC) TIA for R on. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
7. VIDAL. Cancer du pancréas - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-pancreas.html>
8. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* juill 2008;393(4):535-45.
9. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Michaud DS, Severinsen MT, Overvad K, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 15 mai 2010;126(10):2394-403.
10. Aune D, Greenwood DC, Chan DSM, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* avr 2012;23(4):843-52.
11. Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Takahara N, Miyabayashi K, Yamamoto K, et al. Diabetes is a useful diagnostic clue to improve the prognosis of pancreatic cancer. *Pancreatology.* juin 2013;13(3):285-9.
12. Pothuraju R, Rachagani S, Junker WM, Chaudhary S, Saraswathi V, Kaur S, et al. Pancreatic cancer associated with obesity and diabetes: an alternative approach for its targeting. *J Exp Clin Cancer Res.* 19 déc 2018;37(1):319.
13. Stoppa-Lyonnet D, Stern MH, Soufir N, Lenoir G. [Cancer genetic predisposition: current events and perspectives in 2010]. *Pathol Biol (Paris).* oct 2010;58(5):324-30.
14. McWilliams RR, Petersen GM, Rabe KG, Holtegaard LM, Lynch PJ, Bishop MD, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gene Mutations and Risk for Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer.* 1 janv 2010;116(1):203-9.
15. Liu Q, Guo L, Zhang S, Wang J, Lin X, Gao F. PRSS1 mutation: a possible pathomechanism of pancreatic carcinogenesis and pancreatic cancer. *Mol Med.* 14 sept 2019;25:44.

16. VIDAL. Les facteurs de risque du cancer du pancréas. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-pancreas/facteurs-risque.html>
17. Go VLW, Gukovskaya A, Pandol SJ. Alcohol and pancreatic cancer. *Alcohol. avr* 2005;35(3):205-11.
18. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*. 31 janv 2012;106(3):603-7.
19. Institut National du Cancer. Cancers du pancréas : les points clés. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Les-points-cles>
20. VIDAL. Les symptômes et l'évolution du cancer du pancréas. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-pancreas/symptomes-evolution.html>
21. Institut National du Cancer. Cancers du pancréas : comment est établi le diagnostic ? Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Le-diagnostic>
22. Serrano OK, Chaudhry MA, Leach SD. The role of PET scanning in pancreatic cancer. *Adv Surg*. 2010;44:313-25.
23. Kapoor M, Kasi A. PET Scanning. 2021 Oct 9. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644515.
24. Shin DW, Kim J. The American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system for the pancreatic ductal adenocarcinoma: is it better than the 7th edition? *Hepatobiliary Surg Nutr*. févr 2020;9(1):98-100.
25. Levine EA. Treatment of Peritoneal Metastasis, An Issue of Surgical Oncology Clinics of North America. Elsevier Health Sciences; 2018. 209 p.
26. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch AM, Gingras MC, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 3 mars 2016;531(7592):47-52.
27. Perri G, Prakash LR, Katz MHG. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. sept 2019;35(5):468-77.
28. Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 27 juin 2019;4:50.
29. HAS. Guide patient : La prise en charge du cancer du pancréas. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/gp_cancer_pancreas.pdf
30. Deeb A, Haque SU, Olowokure O. Pulmonary metastases in pancreatic cancer, is there a survival influence? *Journal of Gastrointestinal Oncology*. juin 2015;6(3):E48.
31. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, Pr Pascal Hammel. Cancers du pancréas : les traitements. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-pancreas/traitement-cancer>
32. Heidt DG, Burant C, Simeone DM. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae. *J Gastrointest Surg*. févr 2007;11(2):209-16.

33. VIDAL. La chirurgie dans le traitement du cancer du pancréas. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-pancreas/chirurgie.html>
34. Institut National du Cancer. Cancers du pancréas : Les prothèses biliaires ou duodénales. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Les-protheses-biliaires-ou-duodenales>
35. Institut National du Cancer. Chimiothérapie - Cancer du pancréas. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Chimiotherapie>
36. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Appareil digestif - Cancer du pancréas - Traitements - La chimiothérapie. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-pancreas/traitements/la-chimiotherapie.html/>
37. Institut National du Cancer. Cancers du pancréas : les traitements anticancéreux (chimiothérapie). Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/La-chimiotherapie>
38. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - GEMCITABINE HOSPIRA 38 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62454764&typedoc=R>
39. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 20 nov 2009;27(33):5513-8.
40. VIDAL. ABRAXANE (paclitaxel albumine) : extension de l'agrément aux collectivités dans le cancer du pancréas métastatique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/16373-abraxane-paclitaxel-albumine-extension-de-l-agrement-aux-collectivites-dans-le-cancer-du-pancreas-metastatique.html>
41. Institut National du Cancer. Cancers du pancréas : quels traitements ? Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Les-traitements>
42. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCO, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, Baugeon L, Colson Durand L, Conroy T, Dahan L, Gilibert M, Huguet F, Marthey L, Meilleroux J, de Mestier L, Napoléon B, Portales F, Sa Cunha A, Schwarz L, Taïeb J, Chibaudel B, Bouché O, Hammel P; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD); Dig Liver Dis. 2018 Dec; 50(12):1257-1271. doi: 10.1016/j.dld.2018.08.008. In.
43. OMS. Performance Status de l'OMS. Disponible sur: <http://aspm-reseauwospel.fr/docprof/Score-OMS.pdf>
44. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. juin 1997;15(6):2403-13.
45. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.

46. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 12 mai 2011;364(19):1817-25.
47. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 20 déc 2018;379(25):2395-406.
48. Fédération Francophone de Cancérologie digestive (FFCD). Fiche de Toxicité - Protocole FOLFIRINOX. Disponible sur: <http://212.129.25.246/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/FOLFIRINOX.pdf>
49. Service d'oncologie de l'hôpital Saint-Antoine. FOLFIRINOX : Conseils généraux - Principaux effets secondaires. Disponible sur: http://www.oncosat.com/fiches-pratiques/fiches/FicheOncosat_Folfirinox_2018.pdf
50. ANSM. Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-dpd-avant-tout-traitement>
51. ANSM. Médicaments à base d'irinotécan : réduire la dose initiale chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 qui doivent recevoir une dose d'irinotécan > 180 mg/m² ou qui ont une santé fragile, quelle que soit la dose. Mars 2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/22/20220422-dhpc-irinotecan-30-03-2022.pdf>
52. Fédération Francophone de Cancérologie digestive (FFCD). Fiche de toxicité - Gemcitabine GEMZAR. Disponible sur: http://212.129.25.246/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/Gemcitabine_GEMZAR.pdf
53. Tonato M, Mosconi AM, Martin C. Safety profile of gemcitabine. *Anticancer Drugs*. déc 1995;6 Suppl 6:27-32.
54. Institut National du Cancer. Pourquoi utiliser un cathéter central ou une chambre à cathéter implantable ? - Chimiothérapie. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Catheter-central-et-chambre-a-catheter-implantable>
55. Institut National du Cancer. Cancers du pancréas : le traitement de la douleur. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Le-traitement-de-la-douleur>
56. Barnes AF, Yeo TP, Leiby B, Kay A, Winter JM. Pancreatic Cancer-Associated Depression: A Case Report and Review of the Literature. *Pancreas*. oct 2018;47(9):1065-77.
57. HAS. Mise au point sur la démarche palliative. 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/mc_247_note_methodo_demarche_palliative_web.pdf
58. Institut National du Cancer. Aide psychologique - Prendre en charge. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Fatigue/Prendre-en-charge/Aide-psychologique>
59. Gonzalez M, Pascoe MC, Yang G, de Manincor M, Grant S, Lacey J, et al. Yoga for depression and anxiety symptoms in people with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Psychooncology*. août 2021;30(8):1196-208.

60. Institut National du Cancer. Cancers du pancréas : quel suivi après traitement ? Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Le-suivi-apres-traitement>
61. Karnik NP, Jan A. Pancrelipase. 2022 Apr 1. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30521268.
62. VIDAL. Les thérapies ciblées pour s'attaquer aux mécanismes de l'oncogenèse. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28548-les-therapies-ciblees-pour-s-attaquer-aux-mecanismes-de-l-oncogenese.html>
63. T. Walter, J. Forestier. La Lettre de L'hépto-gastroentérologue. Volume XIX n°2 mars-avril 2016 P.74-79. In.
64. Institut National du Cancer. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
65. Thomson RJ, Moshirfar M, Ronquillo Y. Tyrosine Kinase Inhibitors. 2021 Dec 28. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 33090752.
66. Poupard N. Thèse : Conception de polysaccharides sulfatés inhibiteurs de l'héparanase pour le traitement de l'angiogénèse tumorale. Thèse de doctorat d'université. Université La Rochelle. 2018, 203 p. Extrait de : Nature Education, 2010..
67. VIDAL. Les anticorps monoclonaux. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>
68. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1960-6.
69. Steen NVD, Potze L, Giovannetti E, Cavazzoni A, Ruijtenbeek R, Rolfo C, et al. Molecular mechanism underlying the pharmacological interactions of the protein kinase C-β inhibitor enzastaurin and erlotinib in non-small cell lung cancer cells. *Am J Cancer Res*. 2017;7(4):816-30.
70. HAS. Commission de la transparence : TARCEVA - Erlotinib. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/tarceva_-_ct-10255.pdf
71. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - ERLOTINIB ZENTIVA 100 mg, comprimé pelliculé sécable. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66900121&typedoc=R>
72. Waheed A, Purvey S, Saif MW. Masitinib in treatment of pancreatic cancer. *Expert Opin Pharmacother*. mai 2018;19(7):759-64.
73. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. sept 2005;13(3):205-20.

74. AB Science. Sélection pour présentation à la réunion annuelle de l'ASCO des résultats de l'étude AB12005 du masitinib dans le cancer du pancréas. 20 mai 2021. Disponible sur: <https://www.ab-science.com/fr/selection-pour-presentation-a-la-reunion-annuelle-de-lasco-des-resultats-de-letude-ab12005-du-masitinib-dans-le-cancer-du-pancreas/>
75. AB Science. Résultats de la phase 2/3 du masitinib dans le Cancer du Pancréas. Disponible sur: <https://www.ab-science.com/fr/pipeline/masitinib-apercu/cancer-du-pancreas/>
76. Ring J, Li Y, Shapiro I, Wang Y, Weaver D, Pachter J. FAK/PYK2 inhibitors defactinib and VS-4718 enhance immune checkpoint inhibitor efficacy. *J Immunother Cancer*. 4 nov 2015;3(Suppl 2):P354.
77. Zaghdoudi S, Decaup E, Belhabib I, Samain R, Cassant-Sourdy S, Rochotte J, et al. FAK activity in cancer-associated fibroblasts is a prognostic marker and a druggable key metastatic player in pancreatic cancer. *EMBO Mol Med*. 6 nov 2020;12(11):e12010.
78. Verastem Oncology. Defactinib - FAK Inhibitor. Disponible sur: <https://www.verastem.com/pipeline/defactinib-fak-inhibitor/>
79. Alexandre Bodmer, Monica Castiglione, Ludivine Mercier-Vogel. Inhibiteurs de la PARP : nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l'ovaire. 25 mai 2011. *Revue Medicale Suisse*. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-296/inhibiteurs-de-la-parp-nouvelle-arme-therapeutique-pour-les-cancers-du-sein-et-de-l-ovaire>
80. VIDAL. LYNPARZA 50 mg gélule (olaparib) : nouveau principe actif dans la prise en charge du cancer de l'ovaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/15201-lynparza-50-mg-gelule-olaparib-nouveau-principe-actif-dans-la-prise-en-charge-du-cancer-de-l-ovaire.html>
81. VIDAL. LYNPARZA : arrêt de commercialisation de la forme en gélule programmé pour mars 2021 (EDIT du 22 décembre 2020). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25969-lynparza-arret-de-commercialisation-de-la-forme-en-gelule-programme-pour-mars-2021-edit-du-22-decembre-2020.html>
82. HAS. Commission de la transparence : LYNPARZA - Olaparib. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18846_LYNPARZA_pancreas_PIC_EI_AvisDef_CT18846.pdf
83. VIDAL. LYNPARZA 100 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/lynparza-100-mg-cp-pellic-191830.html>
84. VIDAL. Bévacicumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bevacizumab-22676.html>
85. Dorrans B. *Practical Diabetes* Volume 37 Issue 2 - 2020. In p. 70-1.
86. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 1 mai 2009;27(13):2231-7.
87. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. déc 2014;50(18):3098-106.





88. Gustave Roussy. BETTER2 Etude de phase 2 randomisée de deux traitements par chimiothérapie avec ou sans Bevacizumab pour tumeur neuroendocrine bien différenciée du pancréas. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/igr-2523>
89. VIDAL. Cétuximab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cetuximab-22623.html>
90. Cortot AB. Revue de Pneumologie Clinique Volume 66 Issue 6. In 2010. p. 367-74.
91. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol.* 1 août 2010;28(22):3605-10.
92. Forster T, Huettner FJ, Springfield C, Loehr M, Kalkum E, Hackbusch M, et al. Cetuximab in Pancreatic Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology.* 2020;98(1):53-60.
93. Luo J. KRAS mutation in pancreatic cancer. *Semin Oncol.* févr 2021;48(1):10-8.
94. Inserm. Immunothérapie des cancers - Agir sur le système immunitaire pour lutter contre la maladie. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers>
95. Schizas D, Charalampakis N, Kole C, Economopoulou P, Koustas E, Gkotsis E, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: A 2020 update. *Cancer Treat Rev.* juin 2020;86:102016.
96. Watanabe K, Luo Y, Da T, Guedan S, Ruella M, Scholler J, et al. Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redirected chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses. *JCI Insight.* 5 avr 2018;3(7):99573.
97. Alligator Bioscience. Mitazalimab : Clinical Drug Candidate. Disponible sur: <https://alligatorbioscience.se/en/research-and-development/pipeline/adc-1013/>
98. Alligator Bioscience. An Open-label Phase 1b/2 Study Assessing the Safety and Efficacy of Mitazalimab in Combination With Chemotherapy in Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *clinicaltrials.gov*; 2022 janv. Report No.: NCT04888312. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04888312>
99. Inserm. Thérapie génique. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>
100. Buscail L, Bournet B, Vernejoul F, Cambois G, Lulka H, Hanoun N, et al. First-in-man phase 1 clinical trial of gene therapy for advanced pancreatic cancer: safety, biodistribution, and preliminary clinical findings. *Mol Ther.* avr 2015;23(4):779-89.
101. University Hospital, Toulouse. Phase 2 Gene Therapy Trial of Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma Using Intratumoral Injection of CYL-02 in Combination With Gemcitabine. *clinicaltrials.gov*; 2021 oct. Report No.: NCT02806687. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02806687>

102. Besser J, Carleton HA, Gerner-Smidt P, Lindsey RL, Trees E. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. *Clin Microbiol Infect.* avr 2018;24(4):335-41.
103. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* déc 2013;98(6):236-8.
104. Shen GQ, Aleassa EM, Walsh RM, Morris-Stiff G. Next-Generation Sequencing in Pancreatic Cancer. *Pancreas.* juill 2019;48(6):739-48.
105. Aviesan. Plan France Médecine Génomique 2025. PFMG 2025. Disponible sur: <https://pfm2025.aviesan.fr/>
106. Nicolle R, Blum Y, Duconseil P, Vanbrugghe C, Brandone N, Poizat F, et al. Establishment of a pancreatic adenocarcinoma molecular gradient (PAMG) that predicts the clinical outcome of pancreatic cancer. *EBioMedicine.* juill 2020;57:102858.
107. Maloney E, Hwang JH. Emerging HIFU applications in cancer therapy. *Int J Hyperthermia.* mai 2015;31(3):302-9.
108. Dupré A, Melodelima D, Pflieger H, Chen Y, Vincenot J, Kocot A, et al. Thermal Ablation of the Pancreas With Intraoperative High-Intensity Focused Ultrasound: Safety and Efficacy in a Porcine Model. *Pancreas.* févr 2017;46(2):219-24.
109. Tasu JP, Vesselle G, Herpe G, Richer JP, Boucecbi S, Vélasco S, et al. Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer. In: *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* Volume 97 Issue 5. 2016. p. 574-81.
110. Martin RCG, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: potential improved overall survival. *Ann Surg Oncol.* déc 2013;20 Suppl 3:S443-449.
111. Ma YY, Leng Y, Xing YL, Li HM, Chen JB, Niu LZ. Gemcitabine plus concurrent irreversible electroporation vs gemcitabine alone for locally advanced pancreatic cancer. *World J Clin Cases.* 26 nov 2020;8(22):5564-75.
112. Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *Br J Radiol.* mai 2000;73(869):459-69.
113. Oh ES, Kim TH, Woo SM, Lee WJ, Lee JH, Youn SH, et al. Effectiveness and feasibility of concurrent chemoradiotherapy using simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy with and without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol J.* sept 2018;36(3):200-9.
114. Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, Rodríguez-Perales S, Wirbel J, Maistrenko OM, et al. A faecal microbiota signature with high specificity for pancreatic cancer. *Gut.* juill 2022;71(7):1359-72.
115. Lone SN, Nisar S, Masoodi T, Singh M, Rizwan A, Hashem S, et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. *Mol Cancer.* 18 mars 2022;21(1):79.

116. Yan TB, Huang JQ, Huang SY, Ahir BK, Li LM, Mo ZN, et al. Advances in the Detection of Pancreatic Cancer Through Liquid Biopsy. *Front Oncol.* 21 déc 2021;11:801173.
117. Acobiom. GemciTest: premier diagnostic prédictif dans le cancer du pancréas. Disponible sur: <https://www.acobiom.com/fr/gemcitest-premier-test-diagnostic-predictif-cancer-pancreas/>
118. Fondation ARC. Fonds Pour Bertrand-Kamal. Disponible sur: <https://pourbertrandkamal.fondation-arc.org/>
119. Espoir Pancréas. L'association - Espoir Pancréas - Association de patients et de leurs proches. Disponible sur: <https://www.espoir-pancreas.fr/association-familles-entraide/>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Jeudi 08/09/2022

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : M. GOULET Théophile</p> <p><u>Sujet</u> : Le cancer du pancréas et l'évolution des thérapies ciblées</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Directeur : M. Alexandre HARLE, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier Juges : M. Loïc REPPPEL, Maître de Conférences Universitaire – Praticien Hospitalier M. Jean-Baptiste FRANÇOIS, Pharmacien d'officine</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 18/07/2022</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. Merlin M. Harlé</p> <p align="center">   </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 21.07.2022</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 19 AOUT 2022</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 12562 C</p>

N° d'identification :

TITRE

Le cancer du pancréas et l'évolution des thérapies ciblées

Thèse soutenue le 08/09/2022

Par GOULET Théophile

RESUME :

Cette thèse porte sur le cancer du pancréas et sa prise en charge, notamment les chimiothérapies et les thérapies ciblées. Malgré une incidence relativement faible, il n'en reste pas moins l'un des cancers les plus mortels. En effet, la position du pancréas et l'apparition tardive des symptômes en font un cancer bien souvent découvert à un stade trop avancé pour être opérable. Le seul traitement curatif est pourtant bien l'opération avec le retrait intégral de la tumeur. Pour les patients étant à un stade localement avancé ou métastatique, de nouveaux traitements continuent d'être étudiés pour permettre d'allonger l'espérance de vie avec une bonne qualité de vie.

MOTS CLES : cancer, pancréas, thérapies ciblées

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>HARLE Alexandre</u>	<u>CNRS UMR 7039 CRAN,</u> <u>Université de Lorraine, Faculté</u> <u>de Pharmacie, Institut de</u> <u>Cancérologie de Lorraine</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle