

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenu publiquement le 08 Février 2017

Par Mlle BOULAKAL Ouafaa

**LE CANCER DU PANCREAS, TRAITEMENTS
ACTUELS ET PERSPECTIVES.**

Membres du jury :

Président : Monsieur CAZIN Jean-Louis, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille), Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer en Hauts de France), Conseiller Ordinal élu à l'Ordre national des pharmaciens (section H).

Assesseur : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie à l'Université du Droit et de la Santé de Lille, Praticien hospitalier au CH d'Armentières.

Membre extérieur : Monsieur DELPLACE Cédric, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Coulon-Delplace à Saint-Saulve.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon directeur et président de thèse,

Monsieur Jean-Louis Cazin,

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille), Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer en Hauts de France), Conseiller Ordinal élu à l'Ordre national des pharmaciens (section H),

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour votre implication sans faille, vos conseils et votre soutien dans l'élaboration de ce travail.

A mes juges,

Monsieur Bernard Gressier,

Professeur de Pharmacologie à l'Université du Droit et de la Santé de Lille, Praticien hospitalier au CH d'Armentières,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ma thèse. Merci pour vos enseignements de grande qualité durant ces 6 années d'études.

Et

Monsieur DELPLACE Cédric

Docteur en Pharmacie,

Je vous remercie d'accepter de faire partie de mon jury. Merci pour vos remarques et vos conseils précieux.

A ma famille et mes amis,

Merci à tous les membres de ma famille de m'avoir soutenue et d'avoir répondu présent dans les moments les plus difficiles.

Je remercie mes parents pour leurs encouragements indéfectibles, je leur dois tout. A ma chère mère, merci pour ton amour inconditionnel. A mon cher père, ta bienveillance me manque, je ne t'oublierai jamais.

Je remercie tous mes amis avec qui j'ai partagé de beaux moments et plus particulièrement Lucie Huynh pour son aide inestimable dans la réalisation de ce travail. Un grand merci à toi.

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Anatomie du pancréas

Figure 2 : Aspects histologiques du pancréas

Figure 3 : Evolutions histologiques et génétiques du PDAC

Figure 4 : Evolution naturelle vers un PDAC

Figure 5 : Cancers dans le monde, âge et sexe confondus

Figure 6 : Cancers dans les pays les plus développés, âge et sexe confondus

Figure 7 : Europe, âge et sexe confondus

Figure 8 : Méthode de diagnostic permettent une prise en charge adaptée

Figure 9 : Critères de résécabilité

Figure 10 : Pourcentage de survie à 5 ans selon le stade dans le cas des cancers exocrines du pancréas

Figure 11 : Indice de Karnofsky

Figure 12 : Mécanismes d'action et effets indésirables principaux des différents traitements de chimiothérapie classique utilisée dans le PDAC

Figure 13 : Opération de Whipple

Figure 14 : Opération de Whipple modifiée

Figure 15 : Pancréatectomie distale

Figure 16 : Pancréatectomie totale

Figure 17 : Arbre décisionnel dans le traitement du PDAC

Figure 18 : Stratégie de traitement du PDAC résécable

Figure 19 : Stratégie de traitement du PDAC à la limite de la résécabilité

Figure 20 : Stratégie de traitement du PDAC non résécable de type localement avancé

Figure 21 : Recommandations de la NCCN 2015 pour la prise en charge du PDAC localement avancé

Figure 22 : Stratégie de traitement du PDAC non résécable de type métastatique

Figure 23: Famille des récepteurs à l'EGF ou HER

Figure 24 : Schéma simplifié de la voie des MAP kinases

Figure 25 : Voie des PI3K liée à la voie des MAP kinases

Figure 26 : Résumé des différents sites moléculaires inhibés parmi les principales voies impliquées dans le PDAC

Figure 27 : Molécules de co-stimulation activatrices et inhibitrices au cours de l'activation des lymphocytes T

Figure 28 : EILI observés sous inhibiteurs de checkpoints

Figure 29 : Représentation de la thérapie génique in vivo et ex vivo

Figure 30 : concept de dégradation de l'ARNm cible par un siARN

Figure 31 : Endocytose et trafic intracellulaire des complexes lipoplexe/acide nucléique

Figure 32 : Interaction de polyplexes avec une molécule d'ADN

Figure 33 : Principales caractéristiques des vecteurs viraux utilisés dans les protocoles pré-cliniques et/ou cliniques de thérapie génique

Figure 34 : Polyéthylèneimine

Sommaire

Introduction.....	14
I. Le cancer du pancréas	15
I.1. Généralités.....	15
I.1.1. Anatomie et rôle physiologique du pancréas sain	15
I.1.2. Physiopathologie	17
I.2. Aspects épidémiologiques : Incidence et mortalité.....	18
I.2.1. Dans le monde.....	19
I.2.2. En Europe.....	20
I.2.3. En France	21
I.3. Facteurs de risque	22
I.4. Diagnostic	22
I.4.1. Signes cliniques.....	22
I.4.2. Biologie.....	23
I.4.3. Imagerie.....	24
I.4.4. Classifications.....	26
I.4.4.1. Classification TNM et stadification.....	26
I.4.4.2. Autres classifications	27
I.5. Pronostic	29
II. Traitement actuel.....	30
II.1. Généralités.....	30
II.2. Les Traitements actuels	32
II.2.1. Chimiothérapie.....	32
II.2.1.1. Chronologie historique des différentes molécules utilisées	32
II.2.1.2. Mécanismes d'action et effets indésirables principaux	34
II.2.2. Chirurgie	35
II.2.2.1. Les différentes techniques de résection, leurs principes et leurs limites	35
II.2.2.2. Chirurgie palliative	38
II.2.3. Radiothérapie	39
II.3. Stratégie thérapeutique.....	39
II.3.1. Arbre décisionnel	39
II.3.2. Cancer résécable.....	40

II.3.3. Cancer à la limite de la résecabilité	42
II.3.4. Cancer non résecable.....	44
II.3.4.1. Localement avancé	44
II.3.4.2. Métastatique	45
III. Stratégies thérapeutiques d'avenir	47
III.1. Thérapie ciblée (Biothérapies)	47
III.1.1. Principe.....	47
III.1.2. Etat actuel de la thérapie ciblée dans le PDAC	51
III.1.3. Limites	54
III.2. Immunothérapie	55
III.2.1. Action sur les Checkpoints immunologiques.....	55
III.2.1.1. Principe.....	55
III.2.1.2. Anti-PD-L1, anti-PD-1	57
III.2.1.3. Anti-CTLA4.....	57
III.2.2. Lymphocytes T	58
III.2.3. Vaccins thérapeutiques.....	58
III.2.4. Cytokines	60
III.2.5. Effets indésirables.....	60
III.3. Thérapie génique	62
III.3.1. Principe.....	62
III.3.2. Vecteurs de transfert.....	65
III.3.2.1. Vecteurs non viraux.....	65
III.3.2.2. Vecteurs viraux.....	66
III.3.3. Exemple d'essai de thérapie génique pour le PDAC : Essai THERGAP1	68
III.3.3.1. Essais pré-cliniques.....	68
III.3.3.2. Phase I	70
Conclusion.....	72
Bibliographie.....	73

Liste des abréviations

PDAC : Adénocarcinome pancréatique canalaire

PanINs : Pancreatic intraepithelial Neoplasias

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer

InVS : Institut de Veille Sanitaire

CA19-9 : Antigène Carbohydrate 19-9

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

TDM : Tomodensitométrie

IRM : Imagerie de Résonance Magnétique

TNM : Tumor Node Metastasis

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

PPS : plan personnalisé de soins

PS : Performance Status

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

5FU : 5-Fluorouracile

LV : Leucovorine

ESMO : European Society for Medical oncology

IV : Intraveineux

NCCN : National Comprehensive Cancer Network®

RTK : Récepteur Thyrosine Kinase

MAP Kinases: Mitogen Activated Protein Kinases

PI3K : Phosphatidyl Inositol 3 Kinase

ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

SI : Système Immunitaire

NK : Natural Killer

NKT : Natural Killer T

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène

CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

l'ADCC : Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity

CARs : Chimeric antigen Receptors

EILI : Effets Indésirables Liés à l'Immunité

PEI : Polyéthylèneimine

CSM : Cellules souches mésenchymateuses

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

HSV-1 : Herpes Virus Simplex 1

RR : Ribonucléotide Réductase

PKR : IFN-related protein

SSTR2 : Somatostatin Receptor 2

DCK : DeoxyCytidine Kinase

UMK : Uridylate Monophosphate Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Introduction

La cellule est l'unité de base du monde vivant, elle est composée de diverses structures moléculaires complexes se combinant entre elles. Au sein d'un organisme eucaryote, les cellules sont hiérarchisées et doivent constamment être renouvelées. Parfois, une défaillance de la division cellulaire peut se produire conduisant à une prolifération incontrôlée au-delà des contraintes normales du tissu d'origine et ce, au détriment des tissus environnants.

L'objet de ce travail portera sur le cancer du pancréas et plus précisément sur l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) qui représente environ 90% de ces cancers. Les 10% restants se déclinent en de nombreuses formes rares (tumeurs neuroendocrines et cytodénocarcinome par exemple).

Le pronostic du cancer du pancréas est redoutable puisque la survie à 5 ans est inférieure à 5% et le taux de mortalité est très proche du taux d'incidence. Ceci s'explique par la découverte de la pathologie à un stade d'envahissement loco-régional voire métastatique lié à des symptômes peu révélateurs. Le seul traitement curatif existant à ce jour est la chirurgie, malheureusement, seuls moins de 20% des malades peuvent y prétendre en raison du diagnostic tardif. La chimiothérapie est envisagée pour consolider une intervention chirurgicale ou d'emblée quand la chirurgie est impossible. C'est le traitement de référence qui est plus ou moins accompagné de séances de radiothérapie. Malgré tout, au vu des statistiques, l'arsenal thérapeutique actuel n'est pas suffisant d'où l'importance d'explorer d'autres pistes.

Ainsi, tout au long de cette thèse, nous commencerons par décrire la pathologie en elle-même, puis nous détaillerons les traitements thérapeutiques conventionnels mis en place et enfin, nous aborderons les différentes stratégies envisagées pour lutter contre ce fléau.

I. Le cancer du pancréas

I.1. Généralités

I.1.1. Anatomie et rôle physiologique du pancréas sain

Le pancréas est un organe de forme allongée appartenant au système digestif. C'est une glande de 60 à 80 g pour 12 à 15 cm de long, 2 à 4 cm de large et environ 1 cm d'épaisseur. Elle est enfouie dans l'abdomen juste derrière l'estomac, la tête est nichée dans la première boucle duodénale et la queue se prolonge vers la rate.

Le pancréas est traversé par le canal pancréatique principal (ou canal de Wirsung) qui fusionne avec le canal cholédoque pour former l'ampoule de Vater ou ampoule hépatopancréatique. Cette ampoule est fermée par le sphincter d'Oddi qui débouche sur le duodénum.

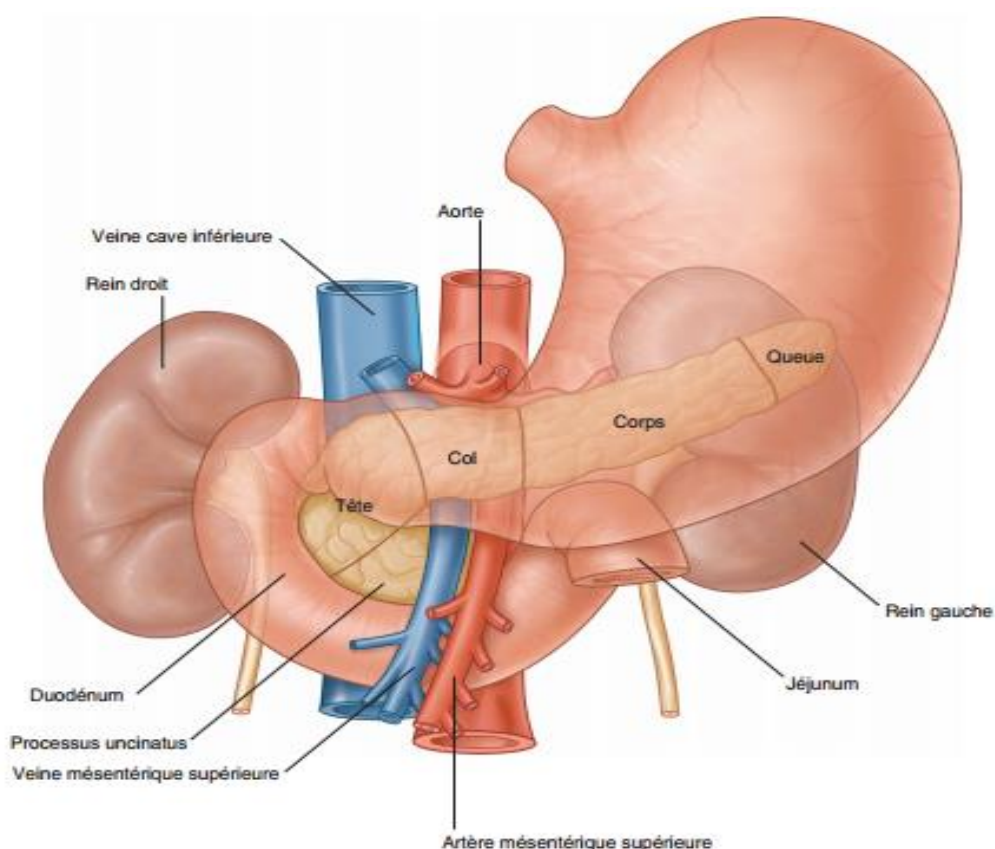


Figure 1 : Anatomie du pancréas (1).

D'un point de vue vasculaire, le sang afflue d'une branche de l'artère hépatique et de l'artère splénique pour irriguer la glande. Ensuite, le sang s'écoule par les veines pancréatiques et la veine porte avant de rejoindre le foie.

Nous pouvons distinguer deux parties :

- Le tissu endocrine (1%) : il présente des îlots de Langerhans regroupés en amas dispersés dans le parenchyme. En fonction du type cellulaire, des hormones différentes telles que l'insuline ou le glucagon par exemple, qui auront des effets métaboliques spécifiques, sont synthétisées.
- Le tissu exocrine (95%) : il est composé de lobules contenant des acini drainés par des canaux excréto-sécréteurs. Dans ces acini se trouvent des cellules zymogènes où de nombreuses pro-enzymes sont stockées. Ce tissu est responsable de la synthèse du suc pancréatique qui joue un rôle essentiel dans la digestion puisqu'il est riche en ions bicarbonates et en enzymes activées dans le duodénum. En effet, on y retrouve des enzymes glycolytiques (amylase, maltase), des protéases (trypsine, chymotrypsine, élastase et carbopeptidases A et B), des lipases (triglycéride lipase, cholestérol hydrolase et phospholipase A2) et des nucléases (DNases et RNases). C'est la partie qui est touchée dans le cas du PDAC, le plus souvent au niveau de la tête du pancréas.

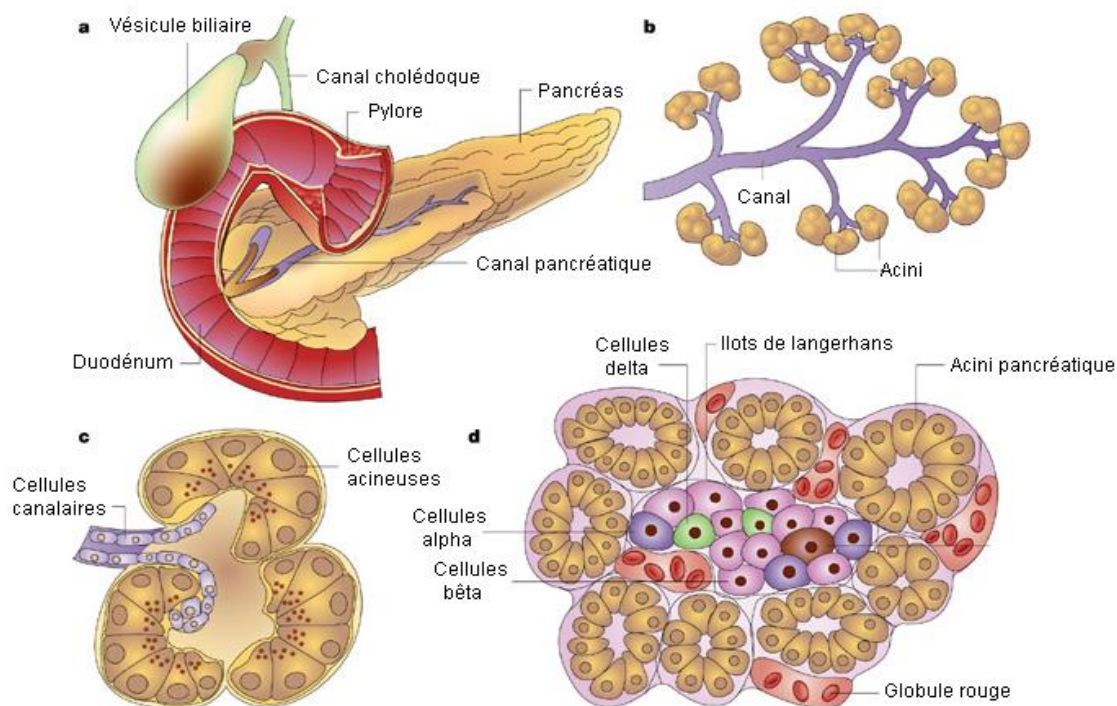


Figure 2 : Aspects histologiques du pancréas (2).

La sécrétion pancréatique exocrine est régulée par des hormones : la sécrétine va stimuler la synthèse d'ions bicarbonates et la cholecystokinine permet la libération des enzymes pancréatiques ; ces deux hormones agissent en synergie. Et dans une moindre mesure, la régulation se fait également à travers le nerf vague en stimulant de façon très modeste la sécrétion enzymatique (3).

1.1.2. Physiopathologie

La situation actuelle du PDAC est préoccupante du fait de son agressivité. Malgré de nombreuses études, la genèse de ce cancer n'est pas encore totalement élucidée. Par conséquent, la mise en évidence des différents mécanismes pré-néoplasiques qui initient la formation de ce cancer est essentielle dans la prise en charge précoce du patient.

Actuellement, plusieurs lésions précancéreuses sont reconnues parmi lesquelles la voie des PanINs (pancreatic intraepithelial Neoplasias) qui sont des lésions microscopiques et dont la fréquence augmente avec l'âge. Chez la souris, l'activation du gène muté Kras ($Kras^{G12D}$) permet de reproduire l'évolution de ces lésions en PDAC. Il existe aux stades précoces de la maladie une version mutée de l'oncogène Kras alors qu'à des stades plus avancés, des suppresseurs de tumeurs comme INK4 (ou CDKN2A ou p16 ou ARF), TP53, SMAD4 et BRCA2 sont inactivés (4).

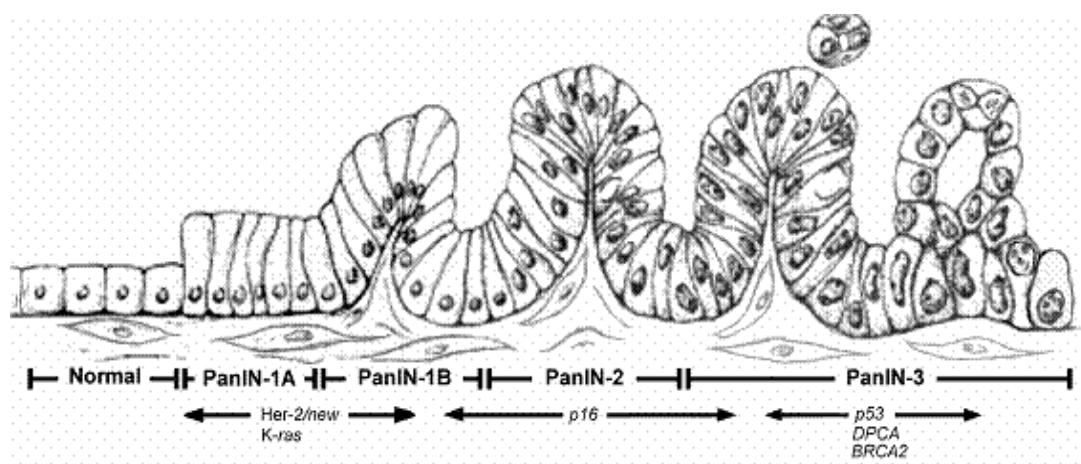


Figure 3 : Evolutions histologiques et génétiques du PDAC (5).

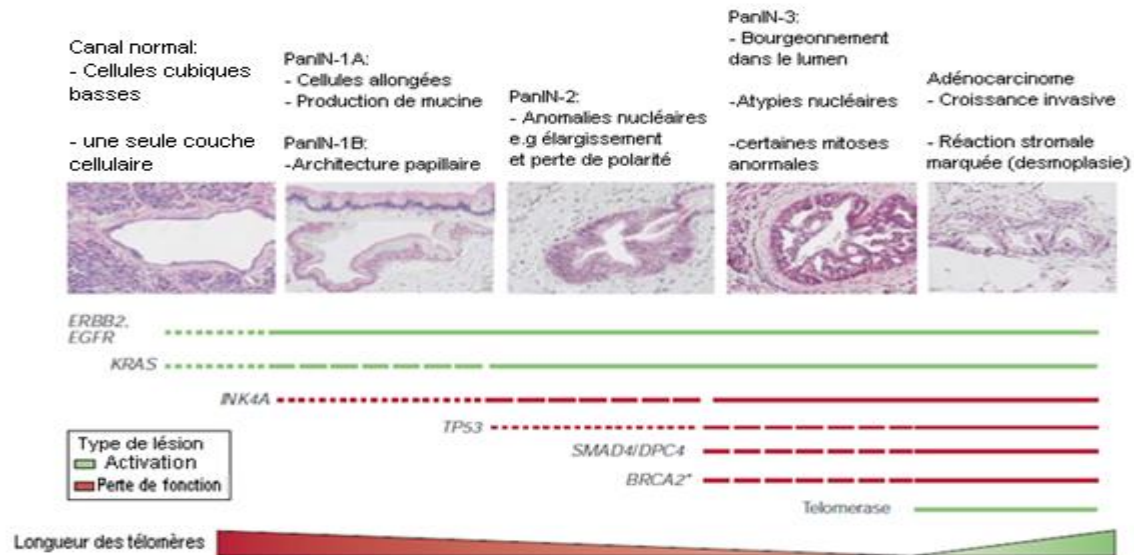


Figure 4 : Evolution naturelle vers un PDAC (2).

Une étude publiée en 2012 (6) a montré que la voie Nupr1/ RelB / IER3 est nécessaire à la transformation de Kras. Les cellules cancéreuses pancréatiques ont une résistance remarquable face au stress cellulaire qui explique toute la difficulté d'action thérapeutique. C'est dû à la présence d'un stroma fibreux qui favorise la progression de la tumeur en limitant l'accès des traitements et des cellules immunitaires et une mauvaise vascularisation. Ces conditions favorisent alors une sélection de clones les plus agressifs. Cette capacité de résistance exceptionnelle est liée notamment à la protéine Nupr 1 qui est activée en situation de stress permettant la survie des cellules en inhibant l'apoptose grâce à une voie impliquant RelB (facteur de transcription) et IER3. Nupr 1 est retrouvée en grande quantité dans le cancer du pancréas.

1.2. Aspects épidémiologiques : Incidence et mortalité

Les chiffres évoqués ici datent de 2012 et impliquent toutes les catégories de cancers du pancréas.

1.2.1. Dans le monde

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) est une organisation créée en 1948 selon la volonté de l'ONU (Organisation des Nations Unies) d'amener les peuples à travers le monde à maintenir le meilleur état de santé possible. Dans cette optique, une base de données Globocan a été publiée par le CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) lui-même institué par l'OMS (7).

L'incidence et la mortalité sont respectivement définies par le nombre de nouveaux cas et le nombre de décès sur une période donnée. Au niveau mondial, le cancer du pancréas se place au 12^{ème} rang des cancers avec 337 872 cas incidents et au 7^{ème} rang avec 330 391 décès tandis qu'avec 174 344 cas incidents et 170 497 décès, il représente le 10^{ème} rang des cancers pour les pays les plus développés et le 3^{ème} rang des décès ! (8)

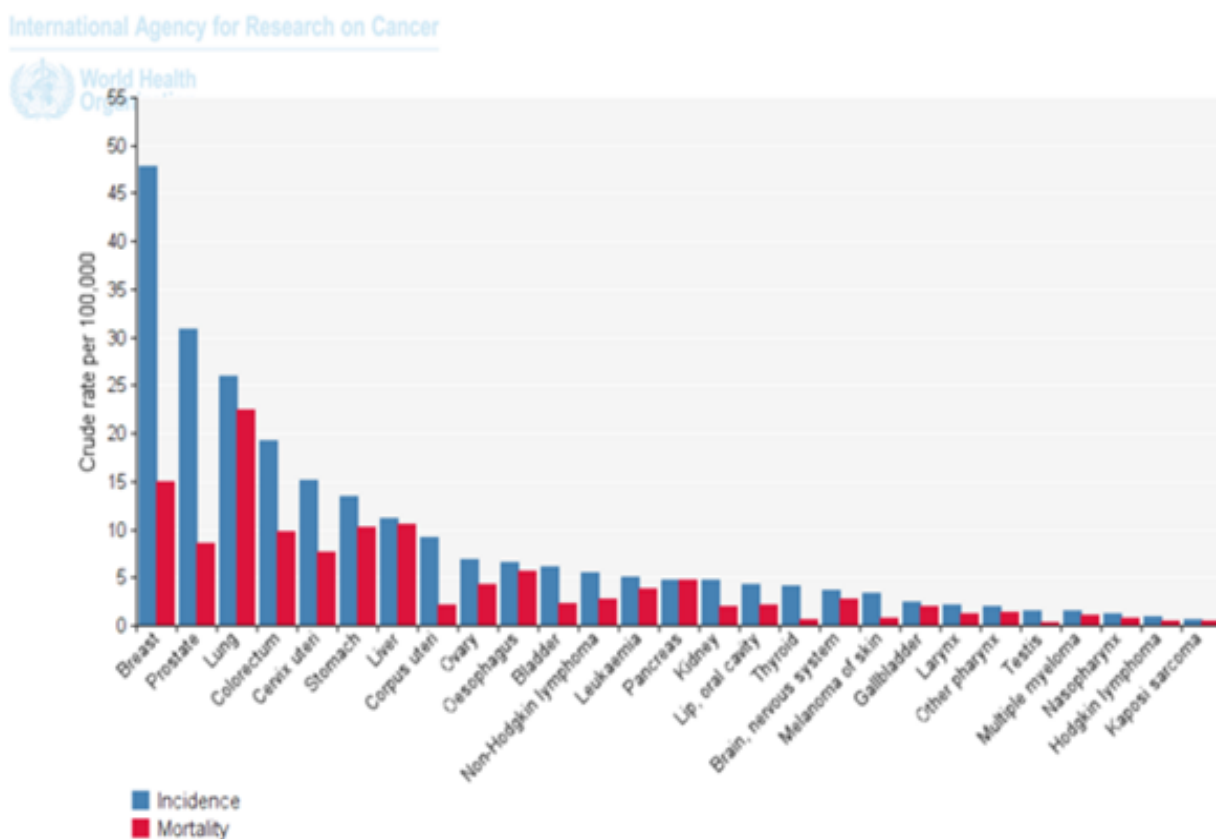


Figure 5 : Cancers dans le monde, âge et sexe confondus (8).

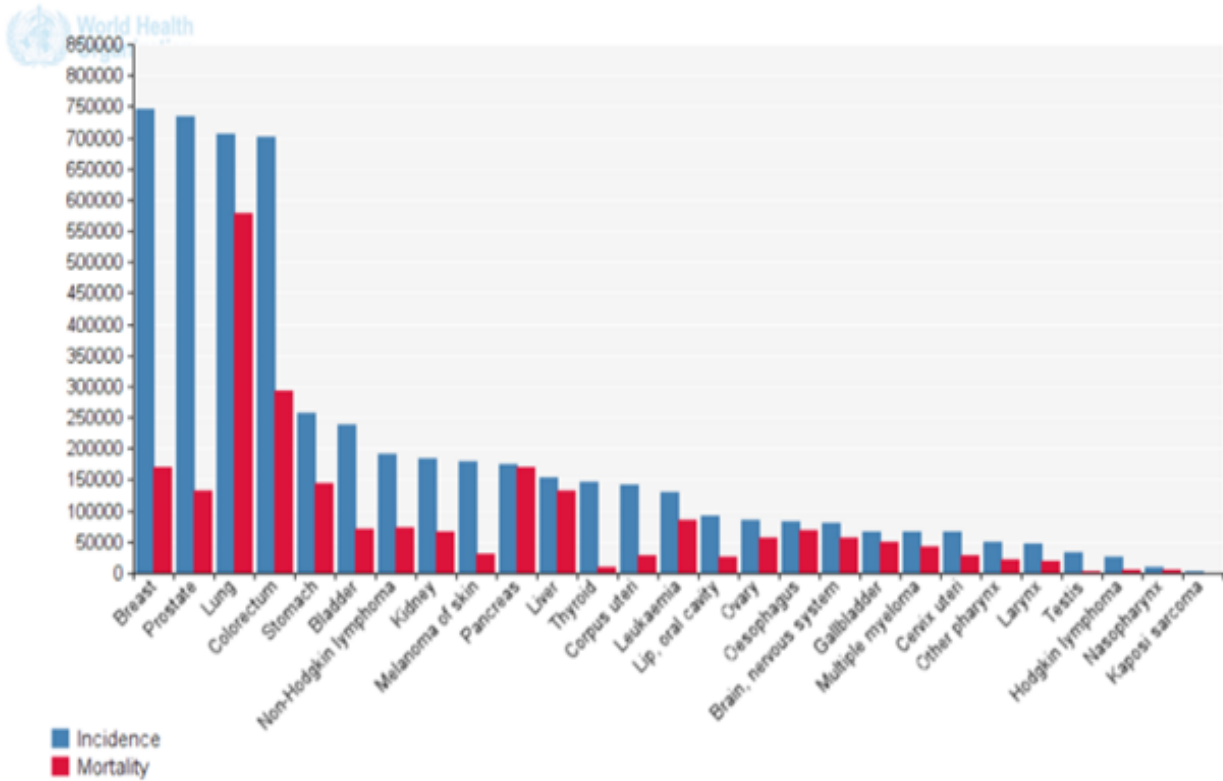


Figure 6 : Cancers dans les pays les plus développés, âge et sexe confondus (8).

1.2.2. En Europe

En Europe, l'OEC (Observatoire Européen du cancer) créé par le CIRC permet d'accéder aux données épidémiologiques relatives aux cancers. Aussi, en 2012, l'incidence estimée du cancer du pancréas est de 103 773 nouveaux cas tandis que la mortalité s'élève à 104 481 décès (9).

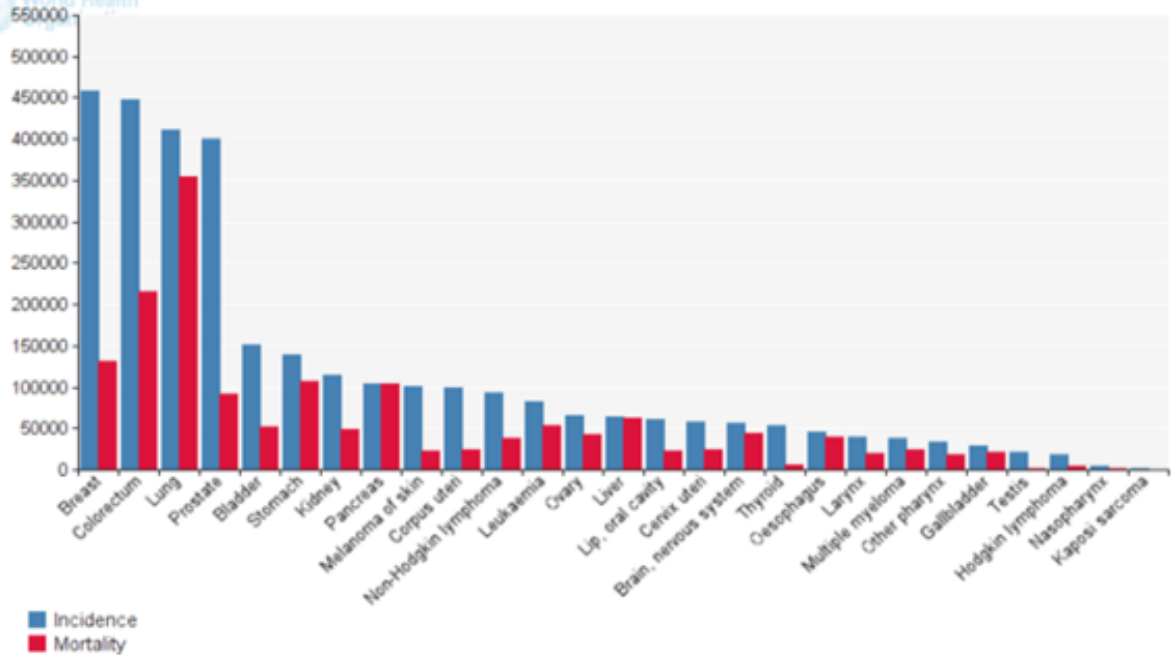


Figure 7 : Europe, âge et sexe confondus (8).

1.2.3. En France

En France, c'est l'InVS (Institut de Veille Sanitaire), dispositif public rattaché au ministère de la santé, qui assure la surveillance épidémiologique. Il se base sur un certain nombre de registres qui couvrent tout le territoire pour les données rattachées aux causes médicales de décès ou qui ne concernent qu'une partie du territoire afin de déterminer les données d'incidence (10).

En 2012, les cancers sont la première cause de mortalité en France métropolitaine (27.8 % de la population) avec une prédominance chez les hommes. Ceci est lié à plusieurs paramètres à savoir l'augmentation et le vieillissement de la population, l'amélioration du dépistage et du diagnostic et l'augmentation de l'exposition aux facteurs de risques (10).

L'incidence du cancer du pancréas est estimée sur le site de l'Inca à 11 662 nouveaux cas en 2013 avec une prédominance chez les hommes. En effet, le taux d'incidence annuel estimé pour 100 000 individus est de 10,2 chez l'homme et de 6,9 chez la femme ce qui représente un rapport de 1,48. Il existe par ailleurs un pic d'apparition entre 65 et 74 ans (11). C'est la 5ème cause de mortalité par cancer en France avec 9 588 décès en 2012 (12).

I.3. Facteurs de risque

Un facteur de risque est un paramètre capable d'augmenter la probabilité d'apparition d'une pathologie ou d'un traumatisme. Néanmoins, sa présence n'implique pas forcément de les voir apparaître et à l'inverse leur manifestation peut n'être liée qu'au hasard. Ainsi, dans le cas du cancer du pancréas, différents facteurs de risques sont mis en évidence avec plus ou moins de certitudes. Les facteurs de risque identifiés sont le tabac, le surpoids et l'obésité (définies par le calcul de l'IMC (poids (kg) / taille² (m²))), l'âge et la prédisposition familiale.

Le tabac multiplie par trois le risque d'apparition du cancer du pancréas. Ce risque augmente avec la consommation et la durée du tabagisme (13).

On observe également un pic d'apparition du cancer du pancréas entre 65 et 75 ans mais la probabilité de survenue de la pathologie est faible avant 50 ans. (5)

Les prédispositions familiales impliquent les mutations génétiques et les formes familiales. Parmi les mutations génétiques, citons par exemple les gènes BRCA2 et CDKN2A qui prédisposent aussi au cancer du sein et au mélanome de la peau respectivement. Les formes familiales aboutissent à une augmentation du risque avec le nombre de parents proches atteints (14).

D'autres facteurs sont en revanche encore discutés comme la viande rouge et l'alcool. La viande rouge est classée dans le groupe 2A du CIRC depuis octobre 2015 comme étant probablement cancérigène pour l'Homme (15). Quant à l'alcool, une consommation excessive et régulière favorise l'apparition d'une pancréatite chronique qui est elle-même un facteur de risque. Cependant, des monographies du CIRC s'accordent pour dire que l'alcool seul ne suffirait pas à provoquer un cancer du pancréas (13,16).

I.4. Diagnostic

I.4.1. Signes cliniques

La symptomatologie du PDAC (et des cancers du pancréas exocrine en général) est inapparente au début de la maladie. Elle n'est en outre pas spécifique de cette pathologie ce qui peut induire le thérapeute en erreur retardant alors son diagnostic. Les signes cliniques seront différents selon la topographie tumorale, ainsi

les manifestations liées à l'atteinte corporéo-caudale seront indiscernables tant que le cancer ne s'est pas largement propagé dans le pancréas voire au-delà. En tous cas, la découverte a très souvent lieu après une altération de l'état général (anorexie, asthénie et amaigrissement) quand la maladie est déjà à un stade avancé (17).

Lorsque la tête du pancréas est touchée, un ictère apparaît du fait de sa proximité avec le canal cholédoque. La tumeur bloque ce canal provoquant une accumulation de bilirubine sensée s'écouler dans la bile en conséquence de quoi une urine foncée, des selles décolorées, un prurit et un teint jaunâtre sont observés. L'ictère n'est pas spécifique de cette pathologie puisqu'il peut être dû à la présence de calculs biliaires par exemple.

La croissance de la tumeur s'accompagne de douleurs abdominales ou dorsales en appuyant sur les organes et les nerfs voisins. Là encore, la douleur peut être un signal d'alarme mais elle n'est pas non plus spécifique du PDAC. Cette compression s'étend au niveau de l'estomac provoquant des troubles digestifs avec nausées et vomissements qui s'accroissent après avoir mangé.

Par ailleurs, le blocage du canal pancréatique empêche l'évacuation du suc pancréatique conduisant à une diminution de la libération des lipases donc une mauvaise digestion des graisses à l'origine d'une stéatorrhée.

D'autres symptômes sont observés comme l'apparition d'une thrombose veineuse profonde ou plus rarement, un diabète de type 2 à cause de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans qui produisent l'insuline (18).

1.4.2. Biologie

Tout comme les signes cliniques, la biologie permet d'orienter vers le PDAC mais sans poser de diagnostic formel. Elle repose sur un bilan initial incluant un hémogramme pour apprécier l'état des différentes lignées sanguines, un dosage de la créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire et un bilan hépatique (bilirubine, phosphatase alcaline, lactate déshydrogénase, transaminases (ASAT et ALAT) et gamma-glutamyl transférase). Un bilan d'hémostase avec dosage du taux de prothrombine et du temps de céphaline activée est systématiquement réalisé avant toute intervention (biopsie, chirurgie).

Ensuite, on affine le diagnostic avec le dosage de marqueurs tumoraux : le CA19-9 (Antigène Carbohydate 19-9) et l'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire). Ces deux protéines sont peu spécifiques du cancer du pancréas. L'ACE est une protéine fœtale qui diminue à la naissance et qui augmente dans 50% des cas de cancers du pancréas. Son dosage complète celui du CA19-9 qui n'augmente que dans 70 à 80% des cas, le plus souvent quand le cancer est déjà dans un stade avancé (17,19,20).

1.4.3. Imagerie

La découverte d'un cancer du pancréas peut être fortuite à la suite d'un examen d'imagerie initialement réalisé dans un autre contexte. En revanche, on recherche sa présence grâce à une batterie d'examens à la fois pour identifier et décrire ce cancer mais aussi pour évaluer son développement et donc déterminer si une résection chirurgicale est possible (21).

Le diagnostic se fait grâce à deux examens à savoir l'échographie abdominale qui est systématiquement accompagnée d'une tomodensitométrie (TDM ou scanner). L'échographie est un examen indolore basé sur l'utilisation d'ultrasons qui émettent des échos. Cet ensemble d'échos est recueilli et traité de manière à obtenir des images à partir desquelles la détection d'une tumeur ou d'éléments évoquant sa présence est possible. Tout comme l'échographie, le TDM est indolore. Il repose sur l'utilisation de rayons X permettant d'accéder à une coupe du thorax, de l'abdomen et du pelvis. Grâce à cette technique, on détermine la taille, la localisation et l'extension de la tumeur en mettant entre autres en évidence le développement de la tumeur au niveau des vaisseaux sanguins attenants au pancréas.

Pour évaluer le développement de la tumeur, des examens complémentaires sont faits au moyen d'une échoendoscopie dont on se sert aussi pour prélever une biopsie. Cette dernière est nécessaire à l'analyse des cellules afin de confirmer la présence de la tumeur. Le principe de l'échoendoscopie est le même que celui de l'échographie à ceci près que la sonde est insérée par la bouche puis l'œsophage jusque l'intestin. L'intérêt de cet examen réside dans le fait d'être capable de montrer les limites de la tumeur et les rapports entre celle-ci et le réseau vasculaire aux alentours. Enfin, il justifie la décision d'intervenir ou pas chirurgicalement pour procéder à la résection (22).

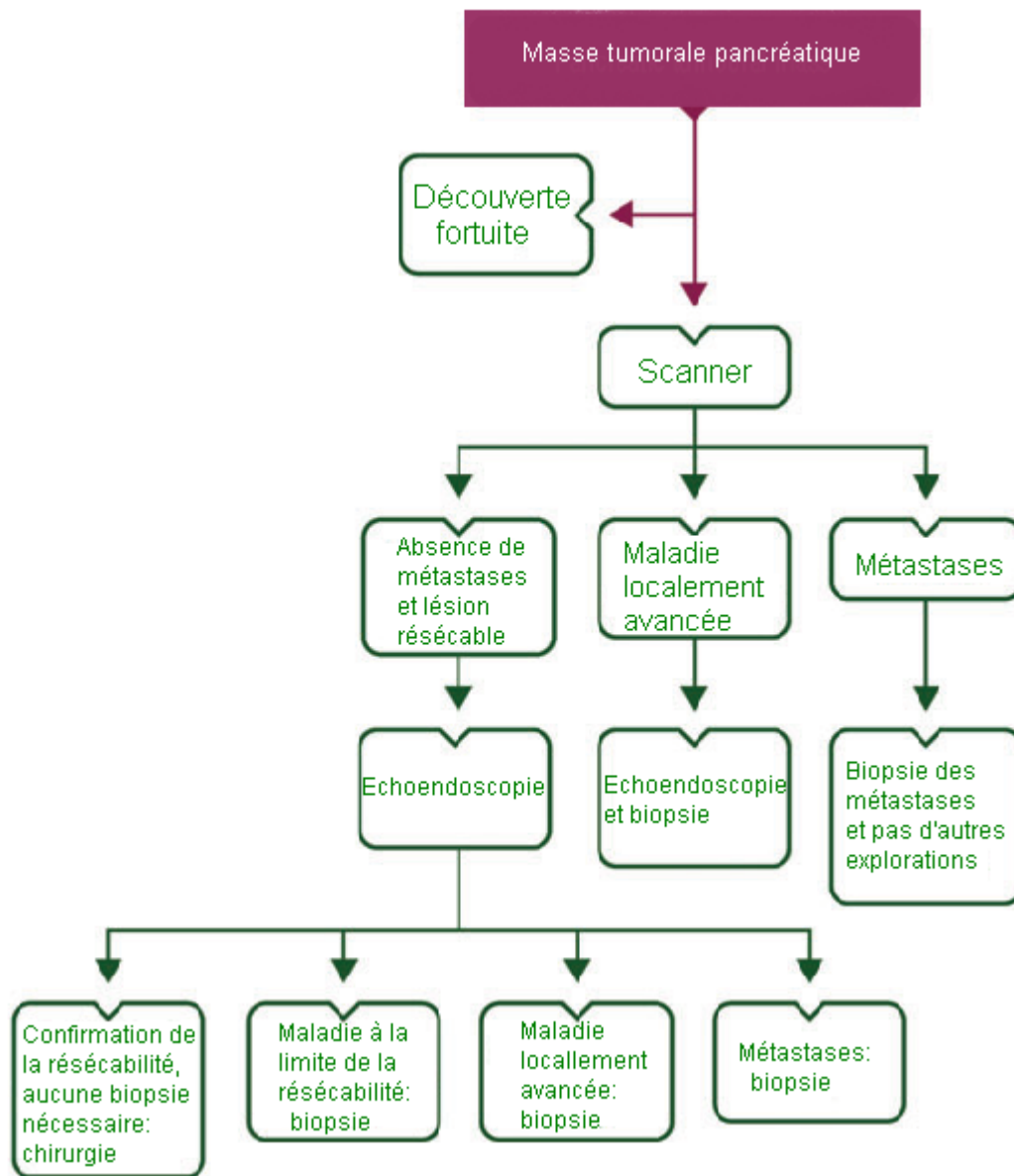


Figure 8: Méthode de diagnostic permettant une prise en charge adaptée (23).

En parallèle, une Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) est réalisée quand une localisation hépatique secondaire est suspectée. A l'aide d'ondes radioélectriques, des images en coupe du foie sont produites et sont assemblées pour avoir une image tridimensionnelle. Si des métastases sont effectivement présentes, elles sont précisément localisées, comptées et leur taille est analysée (17).

I.4.4. Classifications

I.4.4.1. Classification TNM et stadification

La classification TNM (Tumor Node Metastasis ou Tumeur Adénopathie Métastase) aide à l'établissement d'une stadification en évaluant la propagation de la tumeur. Elle repose sur tous les examens réalisés en amont afin de caractériser la tumeur en fonction de sa taille, de l'atteinte ganglionnaire et de la présence éventuelle de métastases.

Classification TNM des tumeurs exocrines du pancréas

Tumeur (T) :

Tx : La tumeur principale ne peut être évaluée

T0 : Aucune preuve d'une tumeur primaire

Tis : Carcinome in situ (la tumeur est confinée aux couches supérieures de cellules du canal pancréatique)

T1 : le cancer est toujours dans le pancréas, il mesure 2 cm ou moins

T2 : le cancer est toujours dans le pancréas, il mesure plus de 2 cm

T3 : la tumeur s'est propagée aux tissus voisins mais pas aux gros vaisseaux sanguins ou nerfs à proximité

T4 : la tumeur s'est propagée au-delà du pancréas jusqu'aux gros vaisseaux sanguins ou nerfs à proximité

Adénopathie (N):

Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies

N0 : Absence de métastase(s) dans les ganglions régionaux

N1 : Envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

Métastase (M) :

M0 : Absence de métastase

M1 : Présence de métastase(s) à distance

Les différentes catégories sont ensuite combinées entre elles pour définir un stade global (regroupement de stades) :

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

Source : (24)

I.4.4.2. Autres classifications

Il existe d'autres facteurs pronostics qui n'appartiennent pas au système de classification TNM mais qui sont par ailleurs tout aussi importants. Ils prennent en compte le grade de la tumeur allant de G1 à G3 voire G4 où on analyse la capacité de division des cellules tumorales. L'étendue de la résection est également appréciée lorsque le patient a subi une intervention chirurgicale. Selon le stade, on sait si toute la tumeur visible a été enlevée (R0), si toute la partie visible de la tumeur a été enlevée mais malgré tout des analyses anatomopathologiques montrent qu'il persiste encore des petits domaines cancéreux chez le patient (R1) ou alors la résection macroscopique est incomplète (R2).

En pratique, les thérapeutes préfèrent se baser sur une classification plus simple pour l'instauration d'un traitement. Trois catégories se distinguent qualifiées de résécable, à la limite de la résécabilité ou borderline et non résécable.

La première catégorie implique une tumeur localisée au niveau du pancréas. La seconde indique que la tumeur s'est étendue à un vaisseau sanguin mais les patients concernés peuvent quand même subir une intervention avec reconstruction du vaisseau touché d'autant plus s'ils ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante (25). Lorsque la tumeur est dite non résécable, deux cas de figure se présentent : soit la tumeur s'est propagée trop loin dans les vaisseaux sanguins environnants, soit des métastases se sont formées à distance de la tumeur primitive. Les critères de résécabilité sont bien définis (figure ci-dessous) (26,27).

Statut de résécabilité	Artériel	veineux
Résécable	Aucune tumeur artérielle (axe cardiaque (CA), artère mésentérique supérieure (SMA), ou de l'artère hépatique commune (CHA).	Pas de contact tumoral avec la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte (PV) ou contact $\leq 180^\circ$ sans contour irrégulier de la veine.
A la limite de la résécabilité	<p><u>Tête pancréatique/uncus :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - contact solide de la tumeur avec la CHA sans extension à l'axe coélique ou la bifurcation de l'artère hépatique permettant la résection et la reconstruction sûre et complète. - contact solide de la tumeur avec la SMA $\leq 180^\circ$. - Présence de différentes variantes d'anatomie artérielle et la présence et le degré de contact de la tumeur doit être connu car il peut affecter la planification chirurgicale. <p><u>Le corps et la queue de pancréas :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - contact solide de la tumeur avec le CA $\leq 180^\circ$. - contact solide de la tumeur avec le CA $> 180^\circ$ sans implication de l'aorte avec une artère gastroduodénale intacte (certains membres préfèrent ces critères pour être dans une catégorie non résécable). 	<ul style="list-style-type: none"> - contact solide de la tumeur avec le SMV ou PV $> 180^\circ$, le contact $\leq 180^\circ$ avec un contour irrégulier de la veine ou thrombose de la veine mais avec un vaisseau approprié qui est un vaisseau proximal dans le site d'implication permettant une action sûre et complète et une reconstruction de la veine. - Contact solide de la tumeur avec la veine cave inférieure (IVC).
Non Résécable	<ul style="list-style-type: none"> - La métastase à distance (y compris les non-régionales, ganglions lymphatiques métastasés). <p><u>Tête /processus uncinatus :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - contact solide de la tumeur avec SMA $> 180^\circ$ - contact solide de la tumeur avec le CA $> 180^\circ$ 	<p><u>Tête / processus uncinatus :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La non-reconstruction SMV/PV de la tumeur impliquée ou de l'occlusion (qui doit être dû à une tumeur ou à un thrombus) - Contact avec le plus proximal drainage jéjunal de la branche dans la SMV.

	- contact solide de la tumeur de la première branche jéjunale SMA. <u>Corps et queue :</u> - contact solide de la tumeur >180° avec le SMA ou le CA - contact solide de la tumeur avec le CA et l'aorte impliquée.	<u>Corps et queue :</u> - La non-reconstruction SMV/PV due à la tumeur impliquée ou à l'occlusion (qui doit être dû à la tumeur ou à la thrombose)
--	---	---

Figure 9 : Critères de résécabilité (28).

I.5. Pronostic

Le PDAC est un cancer agressif avec une survie à 5 ans inférieure à 5%. Les patients dont la durée de vie excède 5 ans peuvent vivre au-delà et mourir de n'importe quelle autre cause.

Pour établir un pronostic de la maladie, nous nous baserons sur plusieurs facteurs. Il y a bien évidemment le stade et les caractéristiques du cancer mais aussi l'état du patient, sa réaction face au traitement et le type de traitement utilisé.

Selon le stade, la probabilité de survie sera différente. En effet, plus le stade augmente et plus les chances de survie s'amenuisent (29).

Stade	Taux de survie à 5 ans
IA	14 %
IB	12 %
IIA	7 %
IIB	5 %
III	3 %
IV	1%

Figure 10 : Pourcentage de survie à 5 ans selon le stade dans le cas des cancers exocrines du pancréas (30).

Donc, plus le traitement se fait à un stade précoce, meilleurs sont les résultats, mais comme cela a pu être évoqué plus tôt, le diagnostic n'est pas aussi évident à réaliser. De la même façon, si la résection est possible, le pronostic sera meilleur mais là encore, malgré une chimiothérapie adjuvante, les rechutes sont nombreuses et donc les chances de survie diminuent.

Il existe des échelles permettant d'évaluer la capacité à exécuter des actes habituels comme l'indice fonctionnel de Karnofsky. Pour un indice supérieur ou égal à 70 avant chirurgie, le pronostic est meilleur que pour un indice inférieur (31).

Description simple	%	Critères
<i>Peut mener une activité normale Pas de prise en charge particulière</i>	100%	État général normal - Pas de plaintes, ni signes de maladie
	90%	Activité normale - Symptômes mineurs - Signes mineurs de maladie
	80%	Activité normale avec difficultés - Symptômes de la maladie
<i>Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles</i>	70%	Capable de s'occuper de lui-même - Incapable de travailler normalement
	60%	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
	50%	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
<i>Incapable de s'occuper de lui-même Soins institutionnels souhaitables</i>	40%	Invalide - Besoin de soins spécifiques et d'assistance
	30%	Complètement invalide - Indication d'hospitalisation - Pas de risque imminent de mort
	20%	Très invalide - Hospitalisation nécessaire - Traitement intensif
<i>États terminaux</i>	10%	Moribond
	0%	Décédé

Figure 11 : Indice de Karnofsky (32).

II. Traitement actuel

II.1. Généralités

L'instauration du traitement nécessite une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui réunit des professionnels d'horizons divers parmi lesquels au moins trois médecins de spécialités différentes. La prise de décision doit être la

plus pertinente possible. Elle se base sur l'état actuel des connaissances scientifiques et si le patient a un bénéfice évident à être inclus dans un essai clinique en cours, alors il doit être encouragé dans ce sens. A l'issue de cette réunion, un plan personnalisé de soins (PPS) est établi comprenant un certain nombre d'informations relatives au patient et à l'établissement de santé de référence. Ce document est remis au patient au début de sa prise en charge puis évolue au fur et à mesure du traitement. Il permet entre autres au médecin traitant de suivre les modifications et donc d'assurer un accompagnement de proximité justifiant d'une prise en charge de qualité (33).

Le choix du traitement se fait à partir de l'état du patient et des caractéristiques intrinsèques à la tumeur. L'état du patient est évalué grâce au performance status (PS) qui se base le plus souvent sur les échelles de Karnofsky (cité précédemment dans le cadre de la stadification) et de Zubrod (ou ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group). Ces deux échelles existent depuis longtemps puisque l'indice de Karnofsky date de 1949 (34) tandis que celui de Zubrod a été introduit en 1960 (35). Leur intérêt réside également dans le fait qu'une comparaison des différents traitements utilisés peut être faite.

La tumeur peut être résécable, à la limite de la résécabilité ou non résécable qui explique un choix de traitement différent selon la situation. Les thérapeutes vont ainsi analyser le traitement adéquat à l'aide d'un arbre décisionnel qui comprend toujours une chimiothérapie à laquelle une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie peuvent être associées (36).

Dans ce travail, nous ne traiterons pas des soins oncologiques de support (nutrition, douleur, etc), mais il faut néanmoins garder à l'esprit leur importance puisqu'ils permettent de garantir un certain confort au patient notamment sur le plan de la douleur. En effet, le pancréas se situe à proximité du plexus coeliaque qui réunit des nerfs provenant de l'ensemble du système digestif et lorsque la tumeur s'étend vers ce réseau, elle provoque une hyperalgie (37).

II.2. Les Traitements actuels

II.2.1. Chimiothérapie

II.2.1.1. Chronologie historique des différentes molécules utilisées

La chimiothérapie anticancéreuse va cibler l'ADN de façon directe ou indirecte en touchant le système enzymatique voire les deux (38). Malheureusement, ce type de traitement n'atteint pas uniquement les cellules tumorales, dont une des caractéristiques est de se multiplier indéfiniment, mais aussi les cellules saines en cours de division ou avec un index mitotique élevé. C'est d'ailleurs ce qui explique l'apparition des effets indésirables (39).

La prise en charge initiale par chimiothérapie était basée sur l'utilisation du 5-Fluorouracile (5FU) et c'est en 1997 que la gemcitabine fait son entrée dans le traitement du PDAC à un stade avancé. L'étude réalisée à l'époque (40) comparait deux groupes randomisés, en simple aveugle, avec d'une part des patients traités par 5FU et d'autre part traités par gemcitabine. Le protocole consistait à administrer une dose de 1000 mg/m² pendant 30 minutes hebdomadaire 6 semaines sur 7 puis 3 semaines sur 4. Cette étude a permis de montrer l'intérêt de cette molécule dans la chimiothérapie du PDAC à un stade avancé avec des bénéfices thérapeutiques chez 23,8 % contre 4,8 % dans le groupe traité par 5FU et un taux de survie à 12 mois de 18 % avec la gemcitabine contre 2% avec le 5FU.

Les études qui ont suivi associant la gemcitabine à d'autres traitements n'ont pas donné de résultats probants hormis les doublets gemcitabine-oxaliplatine en 2003 (protocole GEMOX) (41) et gemcitabine-capécitabine en 2007 (42). En effet, une étude de 2008 (43) analyse 15 essais opposant la gemcitabine au couple gemcitabine-agent cytotoxique. Les résultats montrent que chez les patients avec un bon PS (ECOG 0-1 ou Indice de Karnofsky de 90 à 100 %) ont un bénéfice significatif en terme de survie des combinaisons gemcitabine-dérivé du platine ou gemcitabine-fluoropyrimidine.

L'association gemcitabine-erlotinib en 2007 (44) présente également une petite amélioration puisque la médiane de survie globale passe de 5,91 mois dans le groupe traité uniquement par gemcitabine à 6,24 mois. Cette association existe mais au vu d'un service médical jugé insuffisant, elle n'a pas reçu d'avis favorable à l'inscription des spécialités remboursables (41).

La gemcitabine constitue donc un premier progrès. Le deuxième progrès significatif étant lié au protocole FOLFIRINOX (oxaliplatine, leucovorine (LV) ou acide folinique, irinotécan et 5FU). En 2005, un essai de phase II (45) consistait en l'étude du taux de réponse, (proportion de malades dont la tumeur régresse ou n'évolue pas sous traitement (46)), et de la toxicité de l'association en première ligne chez les 47 patients inclus au stade métastatique de la maladie. Les résultats sont alors prometteurs avec un taux de réponse de 26 % dont 4 % de réponse complète. Il n'y a eu aucun décès toxique par contre des effets indésirables se sont manifestés avec notamment une neutropénie (neutropénie fébrile chez deux patients). Cette étude a donné lieu à une phase III (47). Celle-ci impliquait une cohorte de 342 patients au stade métastatique avec un PS 0-1 et randomisés de façon à comparer l'association FOLFIRINOX au traitement de référence gemcitabine en monothérapie. La médiane de survie avec le protocole FOLFIRINOX est de 11,1 mois contre 6,8 mois dans le groupe traité par gemcitabine. Il y a donc un avantage de survie certain mais il existe une toxicité supérieure.

Aujourd'hui, le protocole FOLFIRINOX est un standard thérapeutique dans le PDAC métastatique mais il est considéré comme agressif d'où la sélection des patients en fonction d'un PS 0-1 et d'une bilirubinémie inférieure à 1,5 fois la normale (23).

Ces résultats ont entraîné d'autres essais qui sont actuellement en cours. Citons par exemple l'étude PRODIGE 29 en phase III qui compare l'association FOLFIRINOX à la gemcitabine chez les patients ayant un PDAC localement avancé (48).

Un dernier progrès en 2013 représenté par le nab-paclitaxel marque l'évolution de la chimiothérapie classique dans le traitement du PDAC (49). Le nab-paclitaxel est la combinaison du paclitaxel à de l'albumine en nanoparticule. Il agit en synergie avec la gemcitabine en améliorant la concentration intratumorale de cette dernière. Les sujets inclus dans cette étude de phase III étaient au stade métastatique de la maladie et leur indice de Karnofsky était supérieur ou égal à 70 %. L'association nab-paclitaxel-gemcitabine est alors comparée à la gemcitabine seule. Les résultats montrent une augmentation du taux de survie avec 8,5 mois pour l'association versus 6,7 mois pour la gemcitabine seule. La survie sans progression et le taux de réponse ont également été améliorés.

II.2.1.2. Mécanismes d'action et effets indésirables principaux

MOLECULE	FAMILLE	MECANISME D'ACTION	EFFETS INDESIRABLES PRINCIPAUX
5FU	Antimétabolite (antipyrimidine)	- Métabolisation en FdUMP* → inhibition de la thymidilate synthase → blocage de la méthylation de l'uracile en thymine → Blocage de la synthèse d'ADN. - Triphosphorylation en FUTP** et incorporé dans les ARN → ARN inefficace.	Diarrhée +++, toxicité cardiaque, érythème palmo-plantaire, leucopénie et thrombopénie, nausées, vomissements.
LV ou Acide Folinique	Médicament détoxifiant dans le cadre d'un traitement cytotoxique	Mélange racémique. Métabolite actif de l'acide folique, il potentialise l'action du 5FU.	Sécheresse de la peau, érythème.
Gemcitabine	Antimétabolite (antipyrimidine)	Métabolisation par une nucléoside kinase en nucléoside di- et triphosphate actifs qui entraînent l'inhibition de la synthèse d'ADN → apoptose cellulaire.	Toxicité hématologique, dyspnée, nausées, vomissements, augmentation du taux de transaminases, alopecie.
Oxaliplatine	Dérivé du platine	Fixation d'un atome de platine sur le N7 de la guanine (très nucléophile) → formation de ponts inter- et intrabrin (formation d'un coude irréversible) → inhibition de la transcription d'où apoptose.	Neuropathie sensorielle périphérique, ototoxicité, nausées, vomissements, diarrhée, toxicité hématologique.
Capécitabine	Antimétabolite (antipyrimidine)	Prodrogue du 5FU. La dernière métabolisation a lieu dans les tissus tumoraux.	Erythème palmoplantaire, nausée, diarrhée.
Erlotinib = Tarcéva®	Inhibiteur de tyrosine kinase	Puissant inhibiteur de l'EGFR*** → apoptose cellulaire.	Eruption cutanée maculopapuleuse, diarrhée.
Irinotécan	Inhibiteur de Topoisomérase I	Inhibiteur de topoisomérase I → coupures de l'ADN.	Diarrhée +++, neutropénie, nausée, vomissement.

Nab-Paclitaxel = Abraxane®	Taxane	Inhibition de la dépolymérisation des microtubules et stimulation de leur polymérisation → blocage de la réplication.	Anorexie, nausées, vomissements, neuropathies périphériques, myalgies.
-------------------------------	--------	--	--

* 5-fluorodéoxyuridine 5' – monophosphate

** 5-fluorouridine 5' – triphosphate

*** Epidermal Growth Factor Receptor

Figure 12: Mécanismes d'action et effets indésirables principaux des différents traitements de chimiothérapie classique utilisée dans le PDAC (50)

La gemcitabine nécessite la présence du hENT1 (Human equilibrative nucleoside transporter), un transporteur intracellulaire. Sa présence améliore la réponse à ce traitement.

II.2.2. Chirurgie

II.2.2.1. Les différentes techniques de résection, leurs principes et leurs limites

L'ablation de la tumeur est potentiellement curative, elle est mise en place lorsque les résultats des tests indiquent qu'il est possible d'avoir une résection de type R0. Malheureusement, même si cette intervention offre une chance de guérison, les patients rechutent très souvent. La résection chirurgicale est l'une des opérations les plus difficiles qu'un chirurgien puisse réaliser et le patient peut mettre plusieurs semaines à se rétablir. Il existe aussi des complications qui expliquent la nécessité de peser la balance bénéfique/risque d'une telle intervention.

On compte trois principales interventions qui comprennent la procédure de Whipple (ou pancréatoduodénectomie), la pancréatectomie distale et la pancréatectomie totale.

La procédure de Whipple est la plus courante, elle permet d'enlever la tête du pancréas et donc une partie du canal cholédoque, le duodénum, le pylore et les ganglions lymphatiques à proximité du pancréas. Ensuite, le chirurgien raccorde l'estomac au jéjunum au cours d'une gastrojéjunostomie puis fixe la partie restante du pancréas au jéjunum de manière à y laisser s'écouler la bile et le suc pancréatique pour limiter les troubles liés à l'absorption des nutriments et les risques de formation d'ulcère à ce niveau.

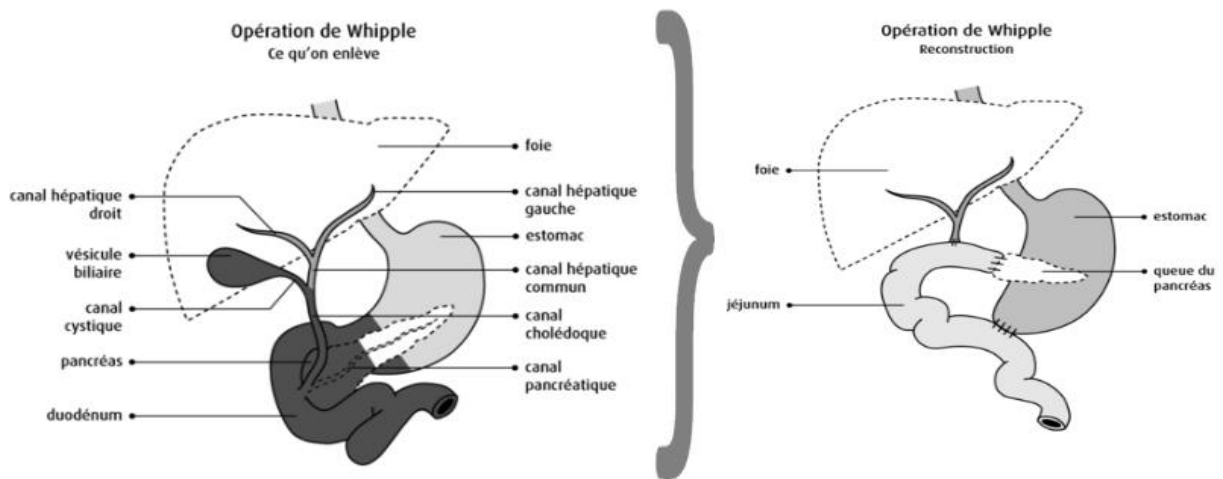


Figure 13 : Opération de Whipple (51).

De la procédure de Whipple dérive la procédure de Whipple modifiée qui est réalisée de la même façon mais tout en conservant le pylore. Elle est possible uniquement si la tumeur présente dans la tête du pancréas n'est pas trop volumineuse, si elle ne s'est pas étendue au duodénum ou s'il n'existe pas de cellules cancéreuses dans les ganglions pyloriques et péripyloriques.

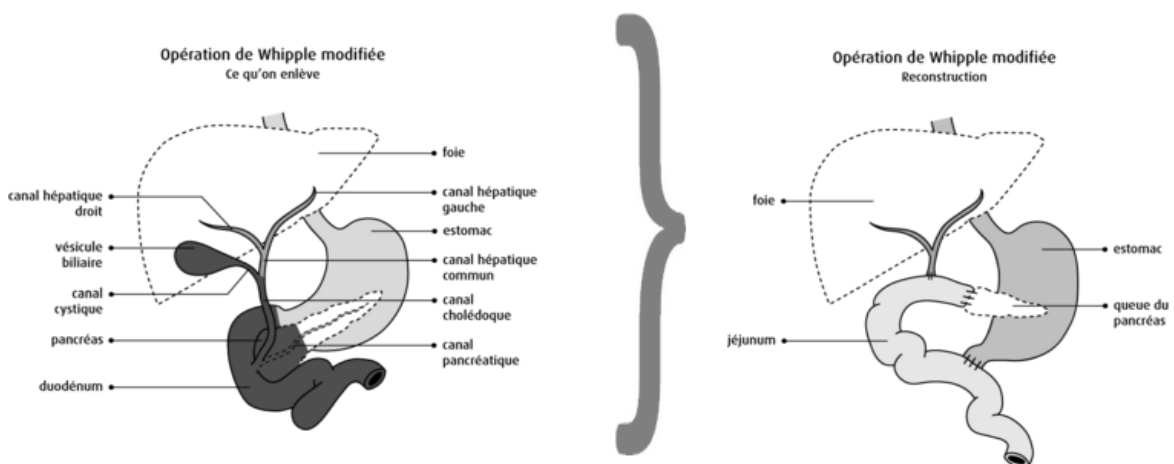


Figure 14 : Opération de Whipple modifiée (51).

Ces procédures nécessitent beaucoup d'habileté et d'expérience de la part du chirurgien, elles sont complexes et le risque de décès dus aux complications est

élevé. Malgré tout, même entre les mains du meilleur chirurgien, des complications surviennent se manifestant par une fuite des liens entre les organes raccordés, des infections, des saignements, des troubles de la vidange gastrique et à long terme une perte de poids, une difficulté à digérer certains aliments voire l'apparition d'un diabète.

La pancréatectomie distale consiste en l'ablation de la queue, du corps du pancréas ainsi que des ganglions lymphatiques voisins voire la rate si la tumeur s'y est répandue. Cette opération est assez rare puisque la découverte du PDAC se fait très souvent à un stade avancé. La splénectomie nécessite la réalisation de certains vaccins pour éviter l'apparition d'infections.

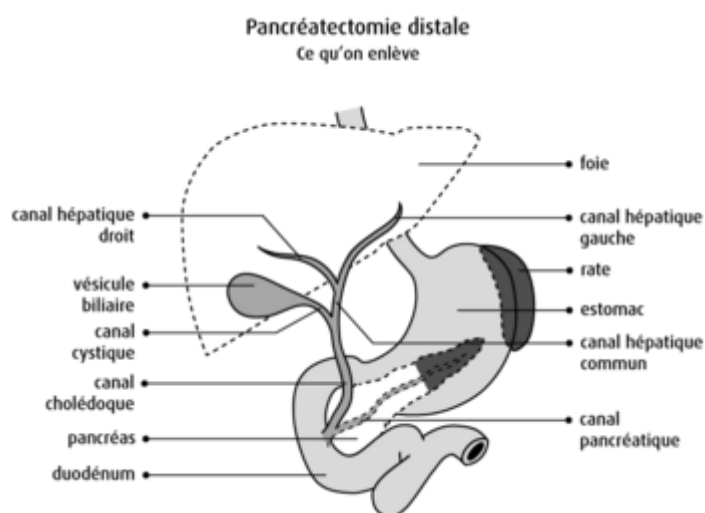


Figure 15 : Pancréatectomie distale (51).

La pancréatectomie totale est réalisée lorsque la tumeur s'est propagée dans tout le pancréas. On supprime la totalité du pancréas et de la rate. Il est tout à fait possible de vivre sans pancréas mais les sujets traités de cette façon développent un diabète difficile à équilibrer. Là encore des vaccins sont pratiqués pour prévenir les infections liées à la splénectomie.

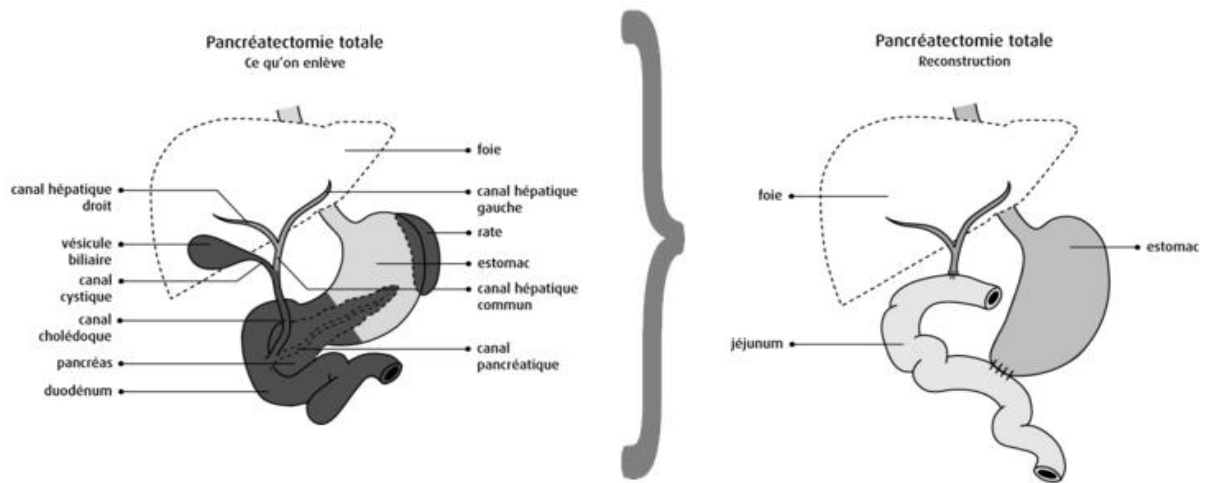


Figure 16 : Pancréatectomie totale (51).

Sources : (52) et (51).

II.2.2.2 Chirurgie palliative

La chirurgie palliative est uniquement réalisée dans le but de soulager la douleur ou de prévenir les complications liées à la compression du canal ou de l'intestin par la tumeur. Les chirurgiens ont recours à deux types d'interventions : la pose de prothèse biliaire ou duodénale et la dérivation chirurgicale.

L'endoprothèse est insérée grâce à une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique car après anesthésie générale, le gastroentérologue insère l'endoscope avec fibre optique intégrée pour suivre son geste puis en remontant à contre courant du canal bloqué, un stent est déployé à l'aide d'un ballonnet afin de le dilater.

Parfois, l'endoprothèse ne suffit pas d'où la dérivation chirurgicale pour aider la bile à s'écouler. Il en existe trois types à savoir la cholédochojéjunostomie qui relie le canal cholédoque au jéjunum, l'hépaticojéjunostomie qui permet de fusionner le canal hépatique commun au jéjunum et la dérivation gastrique ou gastrojéjunostomie qui fixe l'estomac au jéjunum pour anticiper une obstruction du duodénum lorsque le malade évoluera.

Sources : (53) et (52)

II.2.3. Radiothérapie

La radiothérapie repose sur l'utilisation de rayons X (ou autres particules). Le rayonnement émis s'apparente à celui d'une radiographie avec une dose plus élevée mais qui demeure indolore. La dose de rayonnement et les angles sont calculés par l'équipe thérapeutique avant que le traitement ne commence. Celui-ci se fait à raison de cinq jours par semaines pendant quelques minutes (54) durant cinq à six semaines (55). Le nombre de séances peut être réduit grâce à l'utilisation de radiothérapie stéréotaxique de type cyberKnife™ par exemple qui cible plus précisément la tumeur.

Cette catégorie de thérapie est utilisée dans plusieurs situations incluant les patients qui ont subi une intervention chirurgicale mais qui présentent un risque élevé de récurrence (résection de type R1). Elle permet d'accéder à l'intervention chirurgicale d'une tumeur à la limite de la résectabilité, de maladie localement avancée ou pour soulager la douleur au stade métastatique.

Il est important de noter que la radiothérapie administrée en amont de la chirurgie est bénéfique car elle permet de retarder la mise en place d'une chimiothérapie après une chirurgie laissant ainsi le temps au patient de se rétablir après l'intervention.

En général, on l'associe à une chimiothérapie, on parle de radiochimiothérapie (ou chimioradiothérapie) car on améliore les effets du rayonnement. En outre, les doses utilisées sont plus faibles qu'en monothérapie.

A la suite de ce traitement, une fatigue, une réaction cutanée bénigne, des nausées et vomissements, des maux d'estomac et une diarrhée peuvent apparaître mais disparaissent pour la plupart quelques semaines après la fin du traitement (55).

II.3. Stratégie thérapeutique

II.3.1. Arbre décisionnel

Une fois le diagnostic posé, le PDAC est classifié et selon l'état du patient, les thérapeutes vont pouvoir démarrer le traitement qui semble le mieux approprié.

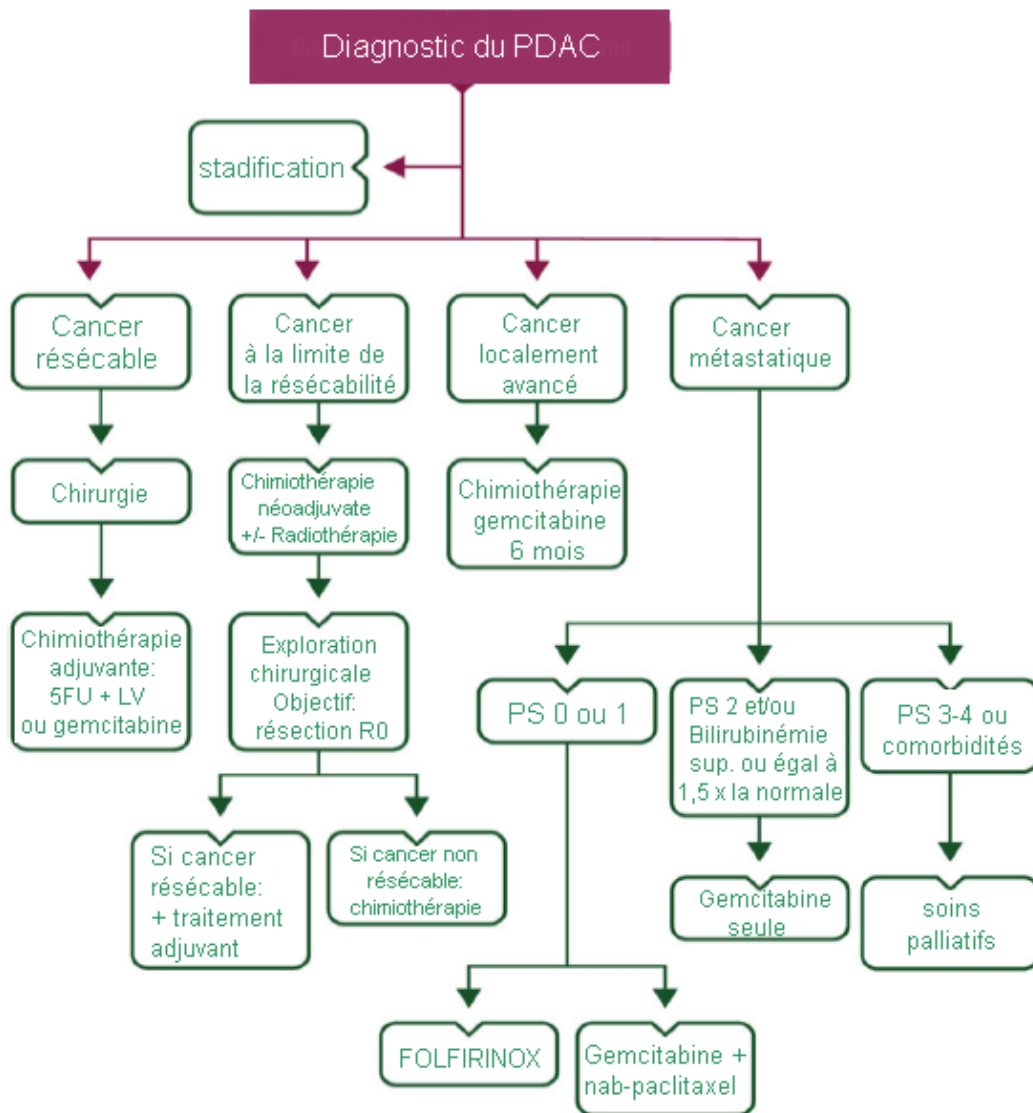


Figure 17 : Arbre décisionnel dans le traitement du PDAC (23).

II.3.2. Cancer résécable

Dans le cas d'un PDAC de type résécable, le traitement le mieux adapté se compose d'une intervention chirurgicale et d'une chimiothérapie adjuvante.

Le type de chirurgie (développé plus haut) va dépendre de la localisation et de la taille de la tumeur. Elle n'est réalisée que dans moins de 20% des cas étant donné que seuls les patients présentant une forte probabilité de résection de type R0 sont sélectionnés.

4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical (17), une chimiothérapie est mise en route. Selon les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical oncology), elle comprend soit du 5FU + LV ou un traitement par gemcitabine. Ces recommandations sont basées sur trois études de phase III : ESPAC-1 (56), CONKO-001 (57) et ESPAC-3 (58) : (23).

L'étude ESPAC-1 a permis (56) de mettre en évidence l'intérêt d'une chimiothérapie à base de 5FU + LV (425 mg/m² de 5FU et 20 mg/m² de LV en intraveineux (IV) 5 jours consécutifs tous les mois pendant 6 mois). En effet, on ne relève pas de différence significative selon qu'il y ait une chimioradiothérapie ou pas (médiane de survie : 15,5 mois). Par contre, il existe un bénéfice de survie pour ce qui est de la chimiothérapie adjuvante (19,7 mois versus 14 mois pour le bras sans chimiothérapie).

Avec l'étude CONKO-001(58) , les résultats montrent une augmentation de survie sans rechute en comparant deux groupes de patients ayant subi une résection de type R0 ou R1. La médiane de survie sans rechute chez les patients traités par gemcitabine (à J1, J8, et J15 suivi d'une semaine de repos, pendant 6 mois) est significativement supérieur par rapport au bras contrôle (respectivement 13,4 mois et 6,9 mois).

Par la suite, l'étude ESPAC-3 (58) compare les deux traitements :

- d'une part : bolus de LV en IV à 20 mg/m² suivi par un bolus de 5FU en IV à 425 mg/m², 5 jours consécutifs tous les 28 jours pendant 6 mois.
- et d'autre part : gemcitabine, 1000 mg/m² en IV pendant 30 minutes par semaine, 3 semaines sur 4, pendant 6 mois.

Cet essai a conclu à une absence d'amélioration de la survie globale (médiane de survie pour les traitements 5FU + LV et gemcitabine sont respectivement de 23 et 23,6 mois).

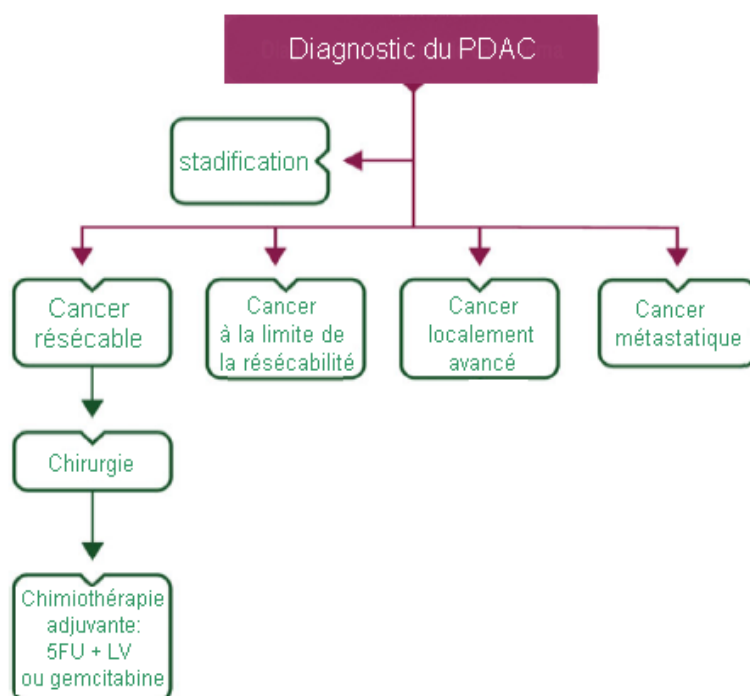


Figure 18 : Stratégie de traitement du PDAC résecable (21).

II.3.3. Cancer à la limite de la résecabilité

Le PDAC de type borderline (ou à la limite de la résecabilité) est caractérisé comme tel du fait de sa localisation uniquement dans le pancréas mais proche de vaisseaux sanguins ou lorsque les symptômes sont sévères indiquant la forte probabilité qu'une intervention chirurgicale ne pourra pas permettre une résection totale de la tumeur (59).

Selon les recommandations de l'ESMO, les patients doivent être prioritairement inclus dans des essais cliniques. Seulement, si cela s'avère impossible, une chimiothérapie néoadjuvante éventuellement suivie d'une radiochimiothérapie à base de capécitabine doit être mise en place (23).

D'après les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network®) la chimiothérapie néoadjuvante comprend soit un protocole de FOLFIRINOX ou une association de gemcitabine plus nab-paclitaxel.

Ensuite, une exploration est réalisée en vue d'une résection de type R0. Si l'opération est impossible, le patient suivra les mêmes protocoles que ceux définis

pour une tumeur localement avancée ou métastatique selon le cas. En revanche, si l'intervention est possible, le patient pourra par la suite soit intégrer un essai clinique si c'est réalisable, soit disposer d'une Chimiothérapie associée à une chimioradiothérapie ou d'une chimiothérapie seule (60).

Dans le premier cas, le patient recevra de la gemcitabine ou du 5FU plus LV ou du 5FU en perfusion continue. Cette chimiothérapie précède ou suit une chimioradiothérapie à base de fluoropyrimidine ou de gemcitabine (60).

Dans le second cas, la chimiothérapie seule comprend de la gemcitabine ou du 5FU plus LV ou une perfusion continue de 5FU ou de la capécitabine (60).

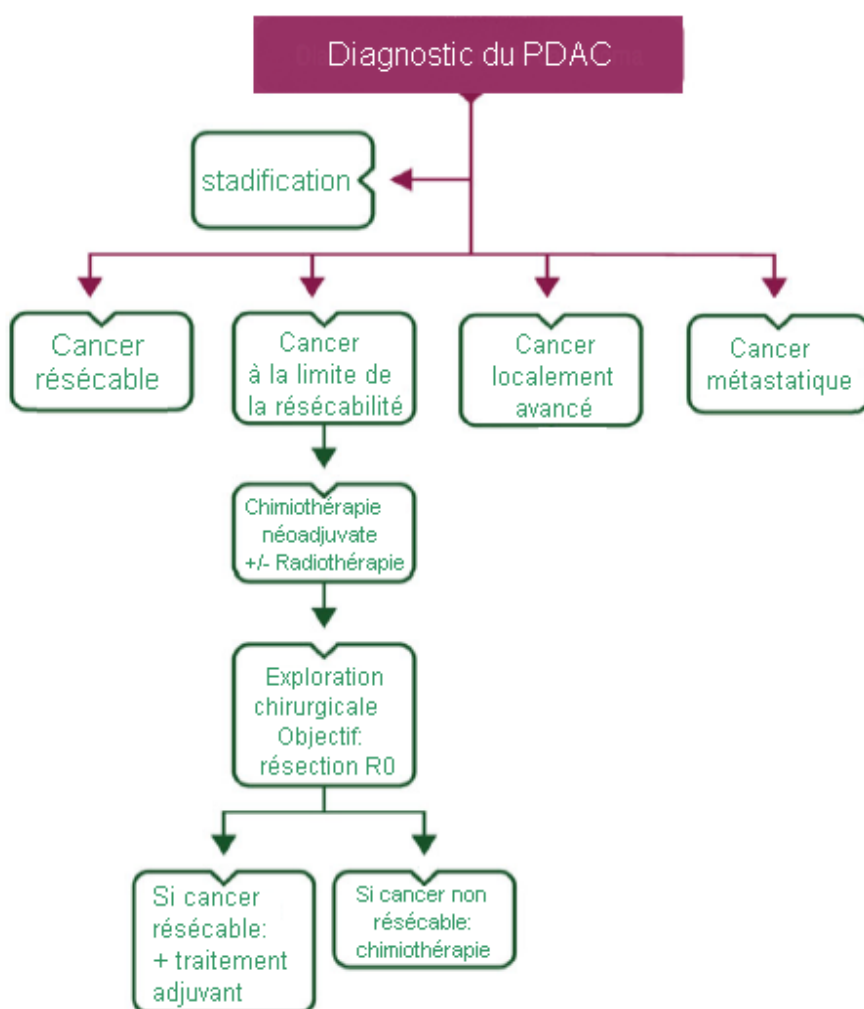


Figure 19 : Stratégie de traitement du PDAC à la limite de la résecabilité (23).

II.3.4. Cancer non résecable

II.3.4.1. Localement avancé

Le PDAC localement avancé se définit par sa propagation trop éloignée dans les vaisseaux sanguins proximaux mais sans présence de métastases. Le standard thérapeutique proposé par l'ESMO consiste à traiter le patient par gemcitabine pendant 6 mois (posologie recommandée dans le Vidal : 1000 mg/m² en IV pendant 30 minutes à J1, J8 et J15 suivi d'une semaine de repos, 6 cycles) (23).

La radiochimiothérapie peut également être proposée chez une minorité de patients. Une étude de 2011 (61) montre un effet supérieur de la gemcitabine associée à la radiothérapie par rapport à la gemcitabine seule en termes de médiane de survie globale (respectivement 11,1 mois versus 9,2 mois). Aussi, une autre étude en 2013 (62) comparant l'utilisation de la gemcitabine ou de la capécitabine associée à une radiothérapie, après une chimiothérapie d'induction, suggère une supériorité de la capécitabine plus radiothérapie (médiane de survie globale de 15,2 mois contre 13,4 mois pour la gemcitabine plus radiothérapie). Toutefois, les patients randomisés présentaient certains critères indiquant une tumeur n'excédant pas 6 cm et un PS de 0 ou 1.

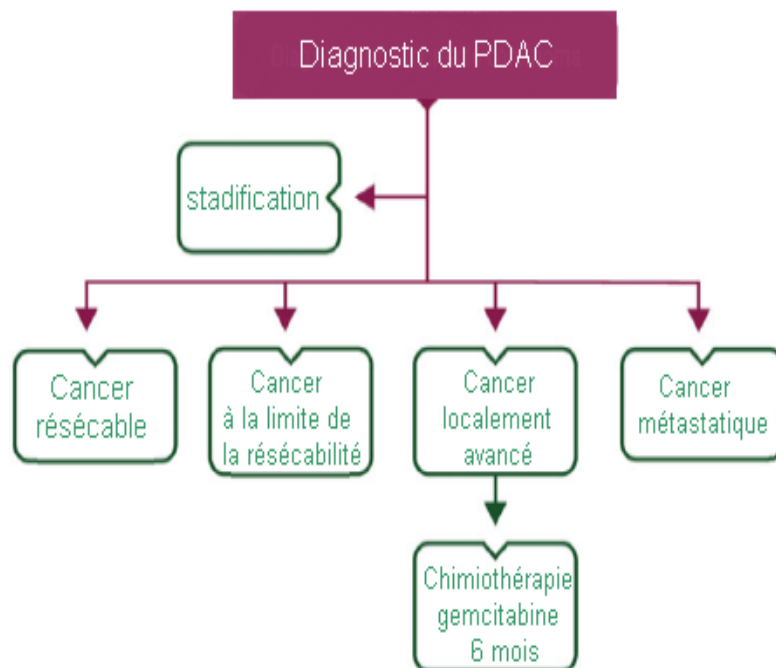
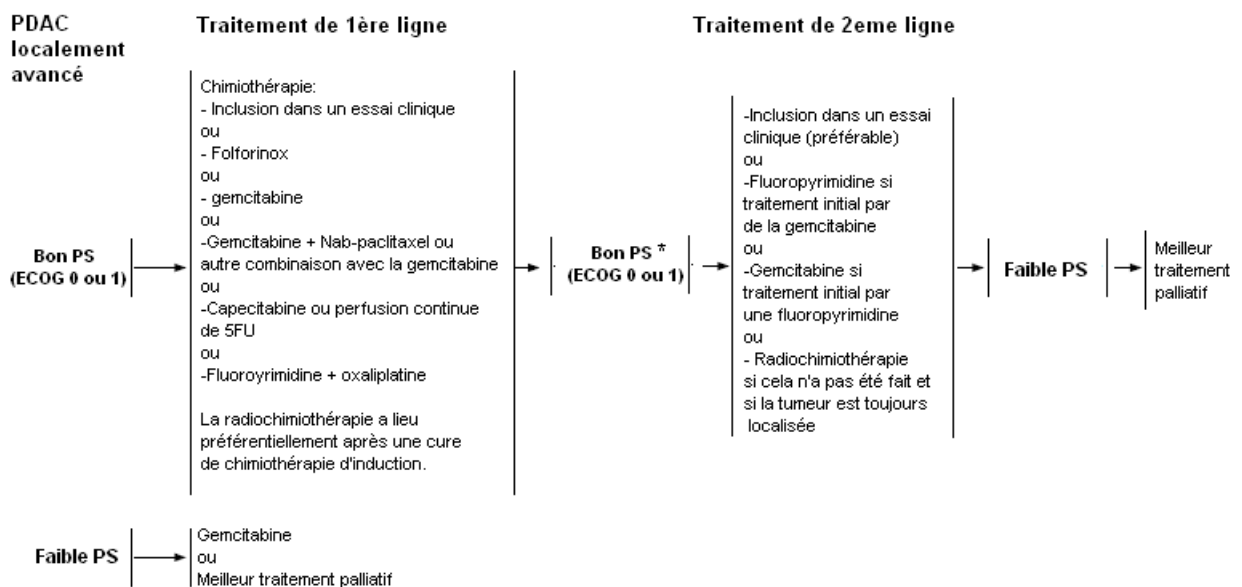


Figure 20 : Stratégie de traitement du PDAC non résecable de type localement avancé (23).

Les recommandations de la NCCN sont un peu plus exhaustives et précisent le type de traitement selon l'état du patient. Avec un PS 0 ou 1, un traitement de première ligne est proposé avec, en priorité, une inclusion dans un essai clinique sinon il sera proposé au patient une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie. Si le PS est toujours bon (PS 0 ou 1) et que la tumeur régresse suffisamment pour devenir résécable alors une intervention chirurgicale est mise place sinon un traitement de deuxième ligne est envisagé. Celui-ci comprend une chimiothérapie différente de celle appliquée en première ligne ou une radiochimiothérapie si elle n'a pas encore été réalisée. Dès lors que l'état du patient se dégrade, une prise en charge palliative est instaurée.

Si d'emblée le patient présente un mauvais PS, le standard gemcitabine est proposé auquel cas il sera accompagné en soins palliatifs (28).



* Les patients ayant une réponse significative au traitement initial peuvent prétendre à une résection chirurgicale.

Figure 21 : Recommandations de la NCCN 2015 pour la prise en charge du PDAC localement avancé (28).

II.3.4.2. Métastatique

A propos du PDAC métastatique, c'est-à-dire lorsque la tumeur s'est propagée à d'autres organes, le patient subira dans la majeure partie du temps une

intervention pour soulager les voies biliaires obstruées grâce à un stent (cf. II.2.2.2). Lorsque c'est possible, il doit être inclus en priorité dans un essai clinique.

La prise en charge se fera en fonction de l'état du patient. S'il est bon, autrement dit, si le PS est de 0 ou 1 et si la bilirubinémie est inférieure à 1,5 fois la normale, un protocole FOLFIRINOX ou une association gemcitabine plus nab-paclitaxel sont mis en place. Pour un PS 2 et/ou une bilirubinémie supérieure à 1,5 fois la normale, le traitement sera constitué de gemcitabine en monothérapie mais si la bilirubinémie est inférieure alors elle est combinée au nab-paclitaxel. Les patients présentant un PS 3-4, avec des comorbidités importantes, l'espérance de vie est alors très courte et un traitement par gemcitabine n'est même pas envisageable. La prise en charge est palliative avec établissement d'un traitement symptomatique.

(23)

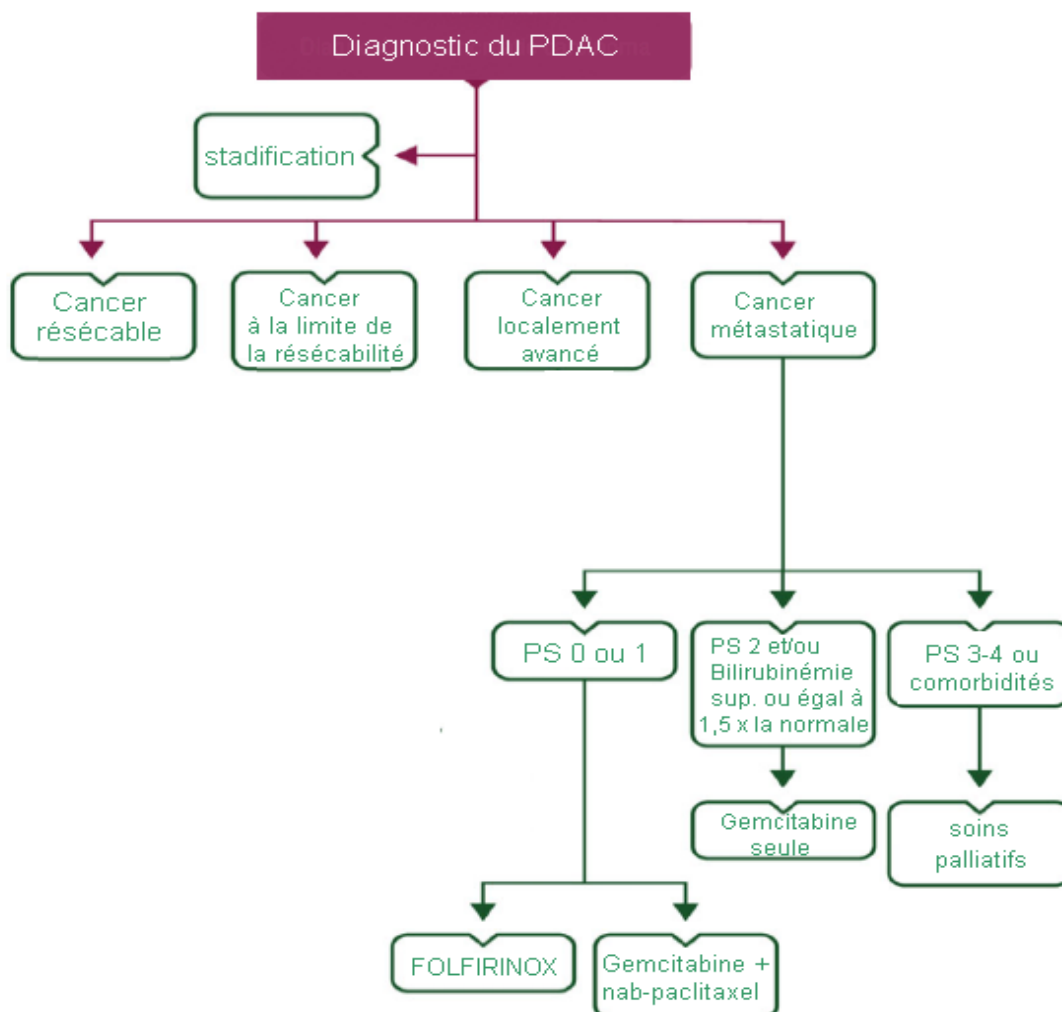


Figure 22 : Stratégie de traitement du PDAC non résecable de type métastatique (23).

La réponse au traitement est évaluée tous les 2 mois notamment à l'aide d'une comparaison de clichés obtenus par TDM. Si elle est inefficace, un traitement de deuxième ligne est discuté en fonction de l'état général du patient. Une combinaison de 5FU + LV avec l'oxaliplatine peut-être envisagée. Toutefois, les résultats d'une étude récente (NAPOLI, phase III) (63) montre l'efficacité de l'irinotécan encapsulé sous forme de nanoliposome ou Nal-Iri combiné au 5FU + LV avec une survie globale de 6,1 mois versus 4,2 mois dans le bras 5FU + LV seuls. Lorsqu'il est disponible, ce médicament apparaît comme la meilleure option possible de traitement.

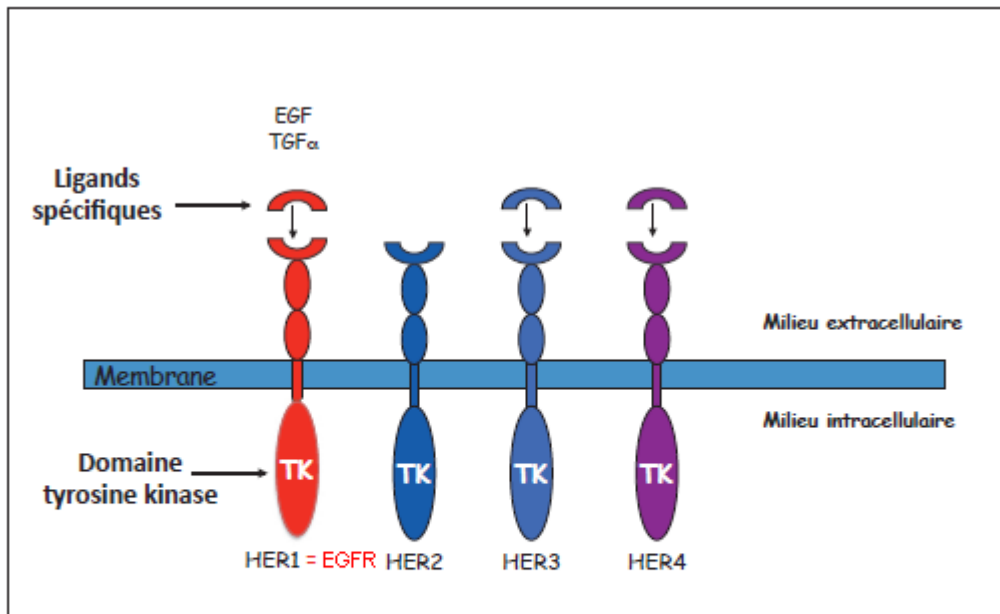
III. Stratégies thérapeutiques d'avenir

III.1. Thérapie ciblée (Biothérapies)

III.1.1. Principe

Les cellules ont besoin d'un environnement qui leur soit favorable pour proliférer, se différencier, survivre et migrer. C'est possible grâce à des signaux qui viennent les stimuler via des récepteurs membranaires, majoritairement des récepteurs thyrosine kinase (RTK). Ces récepteurs initient différentes voies identifiées en biologie tumorale. Parmi elles, se trouve la voie des MAP kinases (mitogen activated protein kinases) activée essentiellement par l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (ou HER1 ou erbB), l'un des représentants principaux des différentes sous familles des RTK. D'autres récepteurs composent cette sous-famille avec HER2 (ou erbB2), HER3 et HER4 (64) et (65).

L'EGFR est une glycoprotéine ancrée dans la membrane avec une extrémité extracellulaire qui fixe le ligand (essentiellement l'EGF et le TGF α), un domaine transmembranaire et une extrémité intracellulaire riche en résidus thyrosine (65).



Famille des récepteurs de l'EGF
 EGF : Epidermal Growth Factor
 HER : Human Epidermal Growth Receptor
 TGF α : Transforming Growth Factor α

Figure 23: Famille des récepteurs à l'EGF ou HER (Human EGF Receptor) (65).

Après réception du ligand, il se produit une dimérisation des récepteurs et une autophosphorylation au niveau de résidus de thyrosine provoquant alors toute une cascade de phosphorylations de protéines intracellulaires (64) et (65).

L'autophosphorylation est reconnue par des protéines à domaine SH2 (Src Homology 2) : GRB2 et HSOS. HSOS facilite la fixation d'une molécule de GTP contre une molécule de GDP sur la protéine RAS. L'hydrolyse du GTP peut se faire soit par l'activité GTPasique de RAS, soit grâce à des protéines de régulation telles que les GAP (GTPase Activating Protein). RAS déclenche ensuite l'activation successive de RAF/MEK/ERK. ERK va pouvoir exercer ses effets biologiques en stimulant la transcription et la traduction de protéines du cycle cellulaire (65).

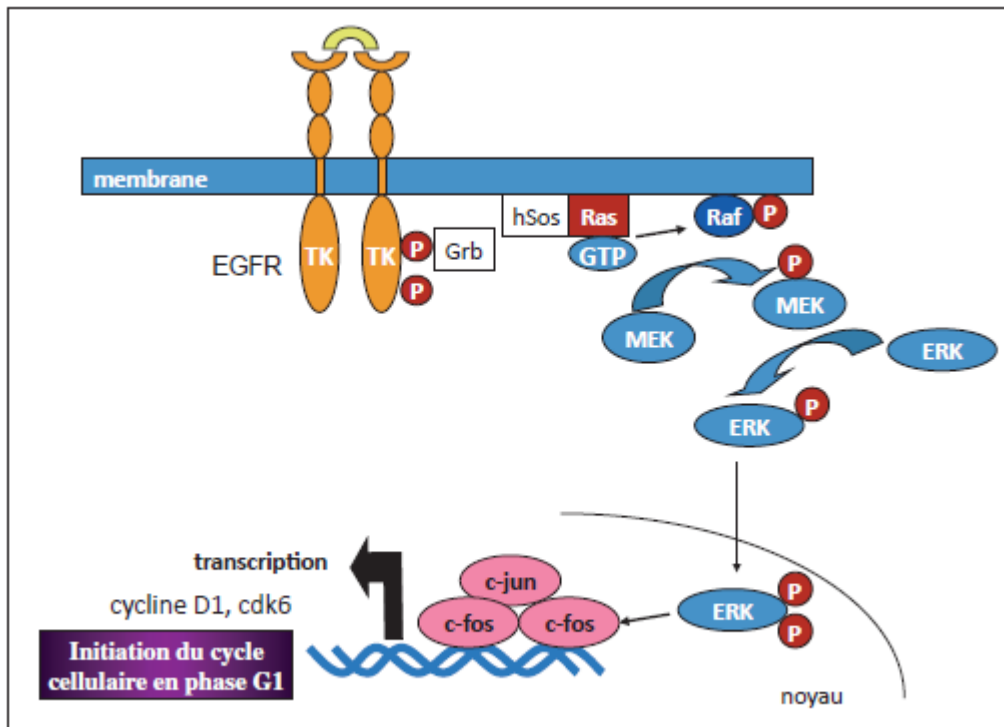


Figure 24 : Schéma simplifié de la voie des MAP kinases (65).

L'activation du récepteur peut également provoquer une autre voie, celle de la PI3K (Phosphatidyl Inositol 3 Kinase). La PI3K transforme le PIP2 (Phosphatidyl Inositol Biphosphate) en PIP3 (Phosphatidyl Inositol Triphosphate) ce qui entraîne l'activation d'AKT puis mTor qui sera à l'origine de mécanismes de survie cellulaire, d'angiogénèse, de traduction et de synthèse protéique (65).

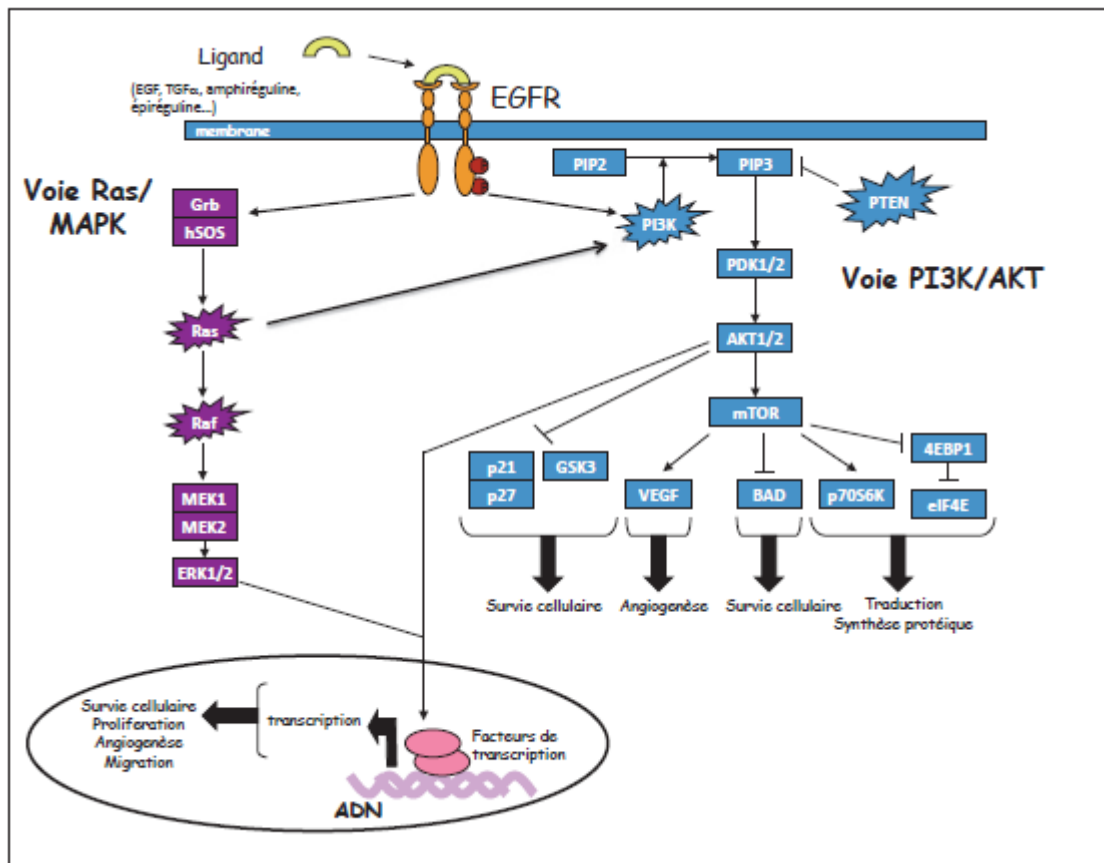


Figure 25 : Voie des PI3K liée à la voie des MAP kinases (65).

Ces deux voies sont intimement connectées par l'intermédiaire de RAS puisque cette dernière agit directement sur la PI3K (65).

Une présence de ligand en excès, une hyperexpression du récepteur, une mutation activatrice du domaine tyrosine kinase ou d'un élément composant les voies de signalisation sont à l'origine d'une prolifération cellulaire incontrôlée. Dans le PDAC, les mutations les plus fréquentes sont celles de KRAS, retrouvées dans plus de 80% des cas mais qui touchent également d'autres protagonistes comme l'EGFR (25 à 60%) et HER2 (0 à 17%) (64).

La mise en évidence de tous ces mécanismes fondamentaux permettent de cibler plus précisément une anomalie des cellules cancéreuses tout en faisant le moins de dégâts possibles au niveau des cellules saines.

III.1.2. Etat actuel de la thérapie ciblée dans le PDAC

Le seul traitement de thérapie ciblée existant à ce jour sur le marché est l'erlotinib (Tarcéva®) utilisé en association avec la gemcitabine, après évaluation du statut EGFR, dans le traitement du PDAC au stade métastatique (cf II.2.1). L'erlotinib appartient à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui inhibe la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR (50). Un autre ITK, le géfitinib a également été testé en association à la gemcitabine donnant de bons résultats dans le traitement du cancer du pancréas avancé mais ne permet pas de conclure quant à l'efficacité du traitement car une identification moléculaire des patients répondeurs n'a pas encore été mise en évidence (66).

L'EGFR peut-être ciblé sur son domaine extracellulaire grâce au cétuximab, un anticorps monoclonal recombinant chimérique (IgG1). Un essai de phase III comparant le cétuximab plus gemcitabine à la gemcitabine en monothérapie a donné des résultats peu concluants (médianes de survies 6.3 mois et 5.9 mois respectivement) (67).

D'autres anti-EGFR comme le trastuzumab, le lapatinib, le nimotuzumab et l'afatinib ont été testés ou sont en cours d'évaluation.

Le trastuzumab, qui cible aussi HER2, n'a pas montré d'amélioration en combinaison avec la gemcitabine par rapport à cette dernière utilisée en monothérapie (68). En revanche, l'association avec la capécitabine n'a donné aucuns résultats (69).

L'utilisation d'anticorps fait également partie de l'immunothérapie mais le parti a été pris ici de l'intégrer dans la classe des thérapies ciblées étant donné son mécanisme d'action.

Le lapatinib, anti-EGFR et anti-HER2, a été testé en phase II chez des patients gemcitabine-réfractaires en traitement de deuxième ligne métastatique (70). Cette étude indique une alternative acceptable chez ces patients mais il est à noter que le nombre d'individus inclus était petit. Par ailleurs, un sous ensemble du groupe (6 patients sur 17) présentait un bénéfice clinique soutenant l'idée de rechercher des biomarqueurs prédictifs qui sélectionneraient les meilleurs répondeurs.

L'efficacité du nimotuzumab plus gemcitabine a été évalué au stade avancé (localement avancé et métastatique) montrant un profil de sécurité favorable et des résultats prometteurs (71).

Enfin, l'afatinib qui cible l'EGFR, HER2 et HER4 est évalué dans un essai qui recrute actuellement des patients pour une phase II (NCT01728818) testant l'association de ce traitement avec la gemcitabine contre la gemcitabine seule.

Les anti-EGFR n'ont d'effets que si la protéine RAS n'est pas transformée or KRAS, GTPase appartenant à la famille des protéines RAS, est mutée dans plus de 80% des PDAC. Pour ce faire, d'autres stratégies orientées vers l'inhibition des kinases en aval des RTK sont nécessaires.

Pour que RAS soit active, elle doit subir des modifications post-traductionnelles telle que la farnésylation servant à sa translocation vers la membrane plasmique (72). Il a donc été naturel de viser ce processus. Malheureusement, un essai de phase II (73) testant l'association de la gemcitabine et d'un inhibiteur de farnésylation, le tipifarnib, contre la gemcitabine plus placebo a donné des résultats décevants. Plusieurs explications sont suggérées à savoir que les patients recrutés étaient à un stade trop avancé de la maladie couvrant l'effet de la mutation ou encore qu'une voie de géranylgeranylation prend le relais.

Une autre approche était de bloquer l'expression de HRAS à l'aide d'un ARN inhibiteur antisens, l'ISIS-2503 (74). Là encore, les résultats n'ont pas été concluants.

Les études visant à bloquer RAS ayant échoué, les recherches se sont tournées vers l'inhibition des protéines MEK.

Le sélumétinib, inhibiteur de MEK1/2, a été testé chez des patients avec un PDAC avancé et comparé à la capécitabine. Aucune différence statistiquement significative de la survie globale n'a été observée malgré un profil de tolérance correct (75). Le tramétinib est aussi un inhibiteur de MEK1/2. Il a été ajouté à la gemcitabine et aucune amélioration n'a été observée par rapport à la gemcitabine seule (76).

Il a aussi été question d'inhiber la voie des PI3K. Différents éléments ont été ciblés : PI3K, AKT ou encore mTOR.

Pour bloquer la PI3K, l'agent BKM120 a été utilisé avec le protocole mFOLFOX6 (5FU/LV + oxaliplatine) dont l'association s'est révélée plus toxique que les traitements pris à part. Des études supplémentaires sont donc envisagées (77).

Un oligonucléotide antisens dirigé contre l'ARNm d'AKT, le RX0201, a été testé au cours d'une phase II qui n'a pas donné lieu à une troisième phase (NCT01028495).

L'évérolimus qui cible la protéine mTOR a été associé à la capécitabine mais la combinaison des deux n'a été que modérément active (78).

Une des raisons qui expliquerait l'échec de ces stratégies serait l'interférence des voies MAP Kinases et PI3K. Ainsi, le rigosertinib, molécule inhibant RAS, PI3K et PLK1 (Polo-Like Kinase 1) qui intervient dans le processus d'alignement des chromosomes au cours de la mitose (79), a aussi été testé sans grand succès puisque sa combinaison à la gemcitabine n'a pas montré d'amélioration de la survie (80). Différentes combinaisons sont réalisées comme par exemple un inhibiteur de MEK avec l'évérolimus (81) ou encore un inhibiteur de MEK, le MEK162, avec un inhibiteur de PI3K, le BKM120 (essai en cours) (NCT01363232).

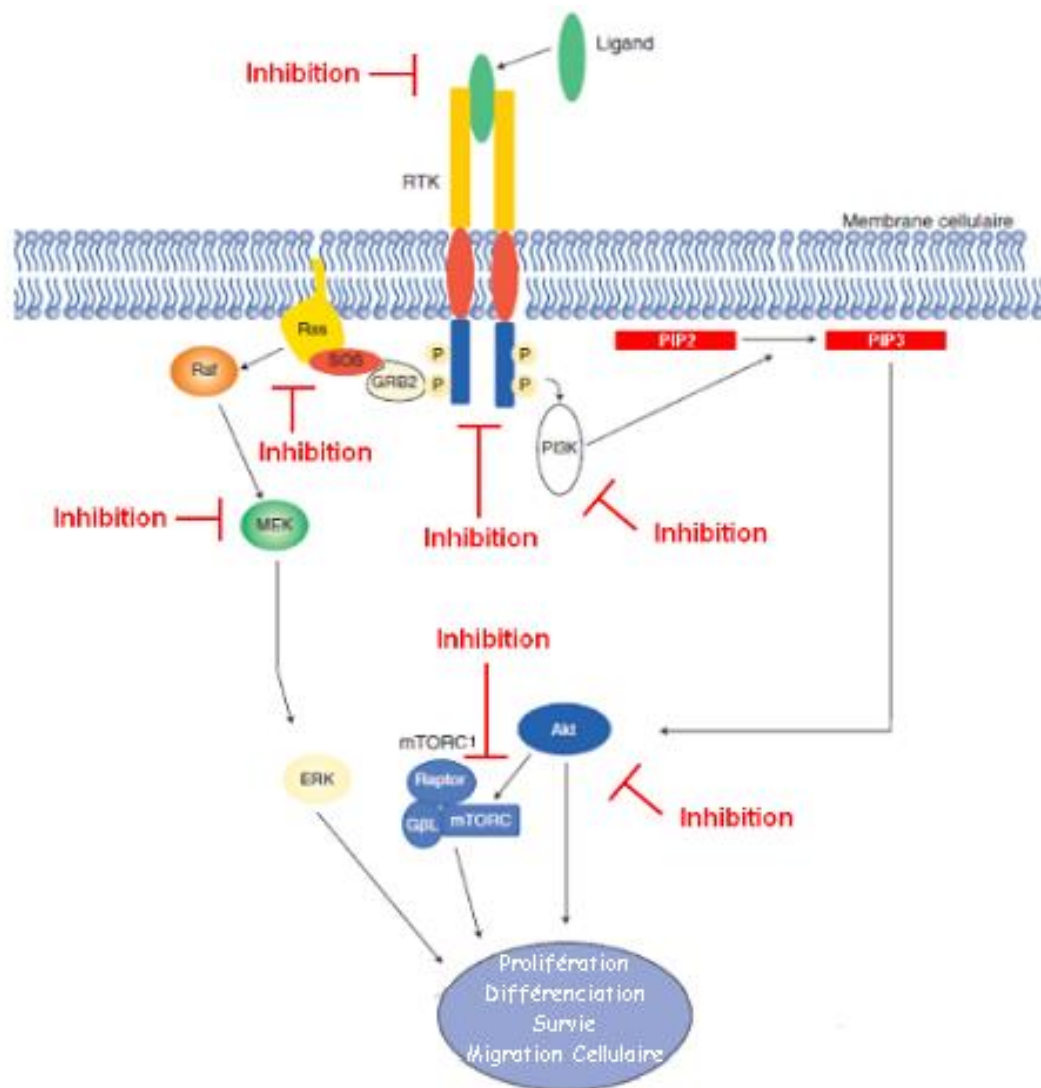


Figure 26 : Résumé des différents sites moléculaires inhibés parmi les principales voies impliquées dans le PDAC (64).

Pour conclure, il est important de préciser que seules les voies principales PI3K et des MAP Kinases ont été traitées ici. Cependant, d'autres voies existent faisant l'objet d'une recherche active (inhibition de l'angiogenèse grâce aux anti-VEGF, inhibiteurs de PARP entre autres (82)).

III.1.3. Limites

Les thérapies ciblées sont en principe mieux tolérées que les chimiothérapies classiques du fait de leur mécanismes d'action respectifs. Toutefois, l'utilisation de nouvelles molécules implique l'apparition de nouveaux effets indésirables. Les anti-

EGFR seront ainsi responsables de rash cutanés sévères. Par ailleurs, les coûts de ces traitements peuvent s'avérer assez conséquents du fait du prix de l'innovation. Il est donc nécessaire de sélectionner les patients selon des biomarqueurs prédictifs de réponse (83).

III.2. Immunothérapie

III.2.1. Action sur les Checkpoints immunologiques

III.2.1.1. Principe

Le système immunitaire constitue un moyen pour l'organisme de se défendre face à un élément agresseur. Malheureusement, il comporte des failles car les cellules tumorales parviennent malgré tout à se soustraire à son contrôle.

L'échappement des cellules tumorales vis-à-vis du système immunitaire (SI) comprend trois étapes. La première est une phase d'élimination où le SI repère les antigènes à la surface de ces cellules tels que des antigènes issus de mutations et fait intervenir différents acteurs de l'immunité en vue de leur élimination (lymphocytes $\alpha\beta$ T cytotoxiques CD8+, helpers CD4+, $\gamma\delta$, NK, NKT, perforine, TRAIL, IFN γ , IFN type I et IL-12). Cette phase d'élimination peut être incomplète et donne alors lieu à une phase d'équilibre avec soit une dormance tumorale, soit une multiplication des cellules avec accumulation de mutations génétiques. En détruisant les cellules tumorales les plus sensibles, le SI favorise l'émergence de cellules tumorales résistantes par pression de sélection déclenchant la dernière phase dite d'évasion. La croissance tumorale n'est alors plus maîtrisée (84).

D'autres mécanismes expliquent ce phénomène d'échappement à savoir le détournement du SI qui consiste à recruter des cellules suppressives au niveau du microenvironnement tumoral (Lymphocytes T reg, cellules myéloïdes suppressives, macrophages de type M2) et par production de molécules immunosuppressives (IL-10, TGF β , récepteurs solubles à l'IL-2 ou l'IL-15 entre autres). Il y a également une modification du phénotype lymphocytaire les rendant anergiques voire non fonctionnels. Ceux-ci sont donc incapables de détruire les cellules tumorales. L'immunothérapie agissant sur les checkpoints immunologiques intervient sur ce dernier point. En effet, il existe des molécules de co-stimulation qui constituent le deuxième signal indispensable à l'activation du lymphocyte (85).

En principe, lorsque l'antigène est détecté par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), celles-ci l'apprêtent tout en migrant vers les organes lymphoïdes secondaires où elles le présentent aux lymphocytes T naïfs qui s'activent. L'activation nécessite plusieurs signaux, le premier étant la présentation de l'antigène via le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) au niveau du TCR du lymphocyte. Le second signal est une co-stimulation qui doit être positive comme c'est le cas du récepteur CD28 présent sur le lymphocyte qui interagit avec ses ligands CD80 et CD86 présents sur la CPA. Cette activation est contrebalancée par des signaux de co-stimulation inhibiteurs comme CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4), PD1 (Programmed Cell Death Protein 1) et d'autres comme TIM-3, Lag3, GITR.

Les lymphocytes activés deviennent ensuite des lymphocytes effecteurs et se dirigent vers le site tumoral où ils reconnaissent spécifiquement les antigènes tumoraux via le CMH de la cellule tumorale. Ainsi, le lymphocyte T effecteur devient cytotoxique spécifique et détruit la cellule tumorale (85).

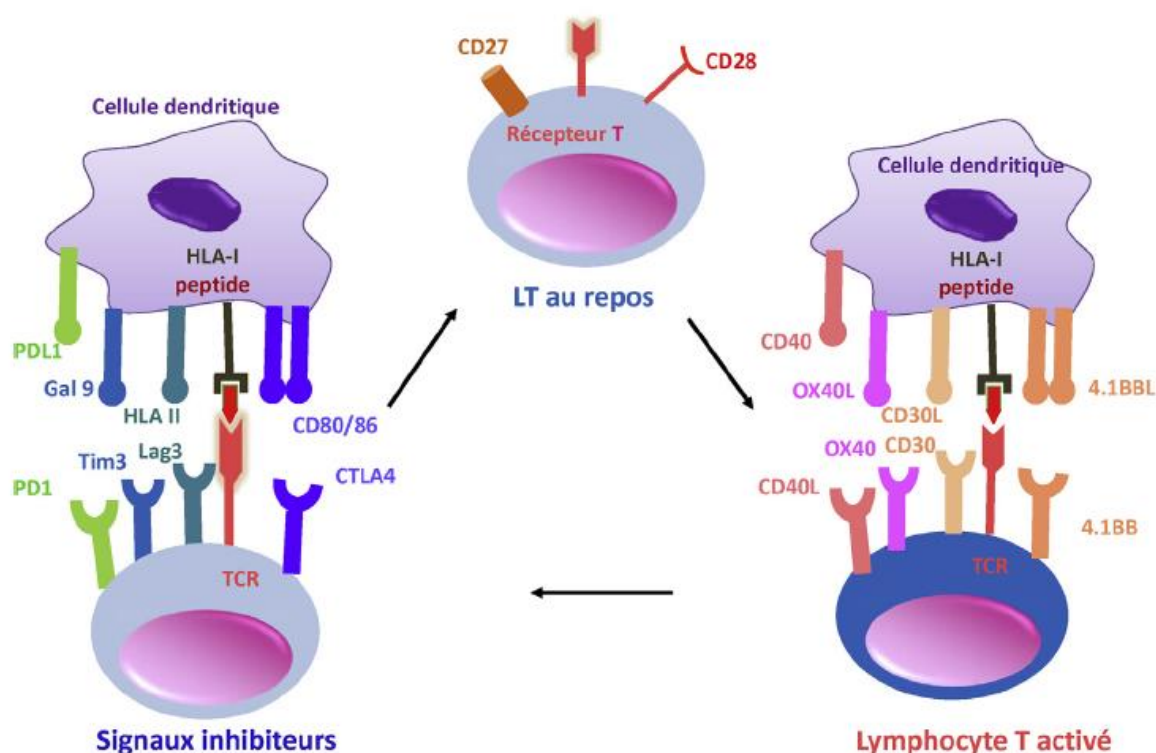


Figure 27 : Molécules de co-stimulation activatrices et inhibitrices au cours de l'activation des lymphocytes T (85).

Cependant, des molécules de co-stimulation inhibitrices telle que CTLA4 possèdent une plus grande affinité pour CD80 et CD86 que le ligand activateur CD28. Si l'antigène ne persiste pas, les ligands inhibiteurs finissent par diminuer sur le lymphocyte. En revanche, si l'antigène persiste comme c'est le cas avec les cellules tumorales, ces ligands restent à la surface du lymphocyte (85).

III.2.1.2. Anti-PD-L1, anti-PD-1

Le récepteur PD-1 est exprimé par les monocytes, les lymphocytes T activés, les lymphocytes NK, les lymphocytes B et les lymphocytes T reg. L'inhibition du PD-1 contribue à limiter l'action des lymphocytes T reg, plus abondants dans un contexte tumoral.

Le PD-1 a pour ligand le PD-L1 exprimé à la surface des cellules tumorales. En effet, cette liaison permet à ces cellules d'échapper au contrôle du SI en antagonisant l'action du CD28. Des anti-PD-1 inhibiteurs sont déjà sur le marché comme le pembrolizumab (Keytruda®) et le nivolumab (Opdivo®) notamment utilisés dans le traitement du mélanome.

Une étude de phase I testant un anticorps anti-PDL1 a été menée chez des patients atteints de tumeurs solides n'a pas donné de résultats concluants dans le PDAC (86).

III.2.1.3. Anti-CTLA4

Le CTLA4 est exprimé par les lymphocytes CD8+ effecteurs et les CD4+ auxiliaires. Il contrecarre l'activité de CD28 pour inhiber l'activation de ces cellules et donc la réponse immunitaire anti-tumorale (87). L'ipilimumab, déjà commercialisé dans le traitement du mélanome avancé, est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé qui a déjà été testé seul au cours d'un essai de phase II en 2010 (50,88). Cette étude a montré une réponse retardée significative chez un des sujets enrôlés, avec une amélioration de l'état cliniquement significatif. L'utilisation de

l'immunothérapie dans le cancer du pancréas serait alors d'autant plus efficace en association à d'autres agents anticancéreux.

III.2.2. Lymphocytes T

Le transfert de lymphocytes T adoptifs constitue un autre aspect de l'immunothérapie. Le principe repose sur le prélèvement de cellules T chez un patient afin de les modifier de façon à améliorer leur activité anticancéreuse puis de les réintroduire chez le patient. Les cellules T ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses via des protéines présentes à leur surface (87).

Cette thérapie innovante inclue les CARs (Chimeric antigen Receptors) qui sont des lymphocytes génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique. Les CARs ont un potentiel leur octroyant une capacité anticancéreuse supérieure à celle des vaccins antitumoraux. Néanmoins, la difficulté d'identifier des antigènes à la surface des cellules tumorales du PDAC empêche les progrès dans ce domaine. Les CARs ciblant la mésothéline, un antigène surexprimé dans les mésothéliums pleuraux, cancer ovarien et PDAC ont permis quelques progrès puisqu'une phase II utilise des CARs modifiés de manière à la reconnaître chez des patients avec un PDAC métastatique est à l'essai (NCT01583686). La phase I incluant 6 patients (89) a montré qu'après administration des CARs, leur persistance dans le sang périphérique est transitoire avant de rejoindre les foyers tumoraux. Les résultats donnent une stabilisation chez 2 patients tandis que les autres ont progressés.

III.2.3. Vaccins thérapeutiques

Le principe du vaccin consiste à mettre en contact avec l'organisme un élément étranger de manière à booster le SI et à créer une mémoire qui permettrait d'affronter une future agression face au même danger. Le plus souvent, ils sont dirigés contre des corps infectieux mais d'autres vaccins sont destinés à modifier une réponse biologique en stimulant ou en restaurant les capacités du SI.

Il existe deux catégories de vaccins luttant contre le cancer à savoir les vaccins prophylactiques dont l'objectif est d'empêcher le développement d'un cancer

chez un sujet sain (vaccination contre le papillomavirus, vaccin contre l'hépatite B) et les vaccins thérapeutiques qui visent à traiter un cancer déjà présent.

L'injection de l'antigène dans l'organisme va permettre d'activer une réponse immunitaire en activant des lymphocytes T cytotoxiques ou en favorisant la production d'anticorps. Dans les deux cas, ces agents immunitaires vont reconnaître les cellules tumorales et induire leur destruction. Il est plus difficile de mettre au point des vaccins thérapeutiques car en plus de stimuler une réponse immunitaire, il faudra combattre des cellules cancéreuses préexistantes (90).

Les stratégies les plus encourageantes dans le traitement du PDAC incluent l'utilisation de cellules entières, GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor), cellules dendritiques et peptides de télomérase (87).

L'algenpantucel-L est un vaccin composé de cellules humaines entières transfectées de manière à exprimer l' α -1,3-galactosyltransférase, une enzyme murine. Ceci a pour vocation l'expression de l' α -galactosyl à la surface des cellules injectées. Les anticorps reconnaissent cet α -galactosyl et déclenchent l'ADCC (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity) contre les cellules transfectées. En parallèle, les cellules pancréatiques tumorales expriment aussi à leur surface ce résidu d'où la réactivité contre ces cellules. Un essai de phase III était en cours mais les résultats n'ont pas été probants, il a donc été arrêté (91).

Une autre approche était d'utiliser le GM-CSF. Le GM-CSF est capable d'attirer divers agents immunitaires tels que les lymphocytes au niveau des sites tumoraux. Pour cela, le GVAX, un vaccin à base de cellules allogéniques tumorales pancréatiques irradiées pour inhiber leur capacité de croissance et de division, surexpriment ce facteur de croissance.

Le GVAX est impliqué dans de nombreux essais, seul ou en association (87). Parmi eux, une étude a testé l'activité du GVAX seul ou associé au CRS-207, un vaccin vivant atténué de *listeria monocytogenes* exprimant la mésothéline également présente à la surface des cellules tumorales pancréatiques. Il a été ajouté une petite dose de cyclophosphamide au GVAX afin d'inhiber l'activité des lymphocytes T régulateurs. La médiane de survie globale est passée de 3,9 mois pour le GVAX seul contre 6,1 mois pour l'association GVAX/CRS-207 tandis que les effets indésirables ont été minimes (réaction locale, nausées, vomissements, fièvre, frissons, fatigue).

Un autre essai a été ouvert où cette combinaison est testée avec le nivolumab (anti-PD1) (NCT02243371).

Le rôle des cellules dendritiques est de présenter des antigènes aux lymphocytes en vue d'une réponse immunitaire. Cette capacité a été exploitée dans l'éventualité d'un traitement du PDAC (87). Plusieurs essais existent parmi lesquels une étude de phase I, en cours, testant l'association du vaccin de cellules dendritiques à la chimiothérapie standard (NCT025448169).

Enfin, les chercheurs se sont également penchés sur la télomérase, une enzyme capable de reconstituer les extrémités de l'ADN perdu au fil des divisions. Cette enzyme est surexprimée dans 80 à 85% des cellules cancéreuses les empêchant ainsi de mourir (92). L'étude de phase III TELOVAC a permis de tester la combinaison gemcitabine/GM-CSF/GV1001 contre la gemcitabine seule mais la médiane de survie globale n'a pas été améliorée. D'autres stratégies sont à explorer pour améliorer la réponse immunitaire de ce vaccin (93).

III.2.4. Cytokines

Les cytokines sont des protéines synthétisées par les cellules de l'organisme ou en laboratoire (92). L'IL-10 est une cytokine présentant de fortes propriétés anti-inflammatoires et qui active et stimule la prolifération des lymphocytes T CD8+. Pour cette raison, un essai de phase I testant l'efficacité et la sécurité de l'AM0010, une IL-10 recombinante humaine, a vu le jour. Les résultats préliminaires menés chez des sujets avec un cancer avancé solide, dont le PDAC, semblent prometteurs (94).

III.2.5. Effets indésirables

L'immunothérapie constitue une nouvelle classe médicamenteuse impliquant par la même occasion de nouveaux effets indésirables dits EILI (Effets Indésirables Liés à l'Immunité). Ces effets indésirables sont corrélés au mécanisme d'action de ces médicaments car en levant les mécanismes inhibiteurs, les lymphocytes T seront davantage activés. Les lymphocytes T activés infiltreront les tissus sains et sont responsables d'auto-immunités.

Les EILI les plus fréquents retrouvés avec les anti-CTLA4 seront des rashes cutanés (40%), des diarrhées (30-40%) ou touchent les systèmes endocriniens (hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne et hypophysaire). Les toxicités sont plus souvent de bas grade (1 ou 2).

Les EILI des anti-PD1 et anti-PDL1 seront moins fréquents que ceux des anti-CTLA4 avec le plus souvent une asthénie, des rashes cutanés, un prurit et des diarrhées.

La survenue d'EILI nécessite une surveillance et une prise en charge précoce (traitement spécifique, arrêt temporaire ou définitif par exemple) pour limiter les toxicités les plus graves (95).

Type d'effets indésirables	Effets indésirables
Cutané	Rash, prurit, psoriasis, vascularite leucocytoclasique, syndrome de Lyell, syndrome de Steven-Johnson
Digestif	Diarrhée, douleur abdominale, iléus, entérocolite, perforation digestive, péritonite, pancréatite
Endocrinien	Insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénalienne, hyper- ou hypothyroïdie, diabète auto-immun
Général	Fatigue, céphalées, syndrome grippal, hypotension
Hématologique	Anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune, pancytopénie
Hépatique	Élévation des transaminases ou de la bilirubine
Musculoarticulaire	Arthrite, pseudopolyarthrite rhizomélique
Neurologique	Neuropathies sensitives ou motrices, syndrome de Guillain-Barré, myasthénie, méningite, encéphalite
Ophthalmologique	Blépharite, conjonctivite, épisclérite, sclérite, uvéite
Rénal	Néphrite
Respiratoire	Pneumopathie interstitielle
Vasculaire et cardiologique	Angiopathie, myocardite, péricardite, artérite, vascularite

Figure 28: EILI observés sous inhibiteurs de checkpoints (95).

Dans le PDAC, les vaccins sont source de peu d'événements indésirables avec des réactions aux sites d'injection qui représentent les EILI les plus fréquents. L'hypothèse avancée serait que les antigènes ciblés à la surface des cellules tumorales pancréatiques soient peu présents à la surface des cellules saines (87).

L'introduction de CARs provoque hypotension et fièvre qui peuvent évoluer vers une insuffisance d'organes (96). Des injections répétées provoquent la production d'anticorps anti-murins pouvant entraîner un choc anaphylactiques voire un arrêt cardiaque (97).

Les EILI les plus fréquents obtenus avec l'AM0010 incluent anémie, fatigue, thrombopénie, fièvre et réaction au point d'injection (94).

III.3. Thérapie génique

III.3.1. Principe

La thérapie génique est une technique consistant à introduire une nouvelle information génétique via un transgène au niveau des cellules malades dans le but de soigner une pathologie.

Le transfert du gène est choisi en fonction du résultat escompté : il peut être réalisé grâce à une approche in vivo c'est-à-dire injecté directement chez le patient par administration in situ dans le tissu cible ou par voie sanguine. L'administration peut aussi se faire par transfert ex vivo en prélevant les cellules cibles du patient. Celles-ci sont mises en culture puis transfectées (modification génétique) avant d'être ré-administrées chez le patient (98,99).

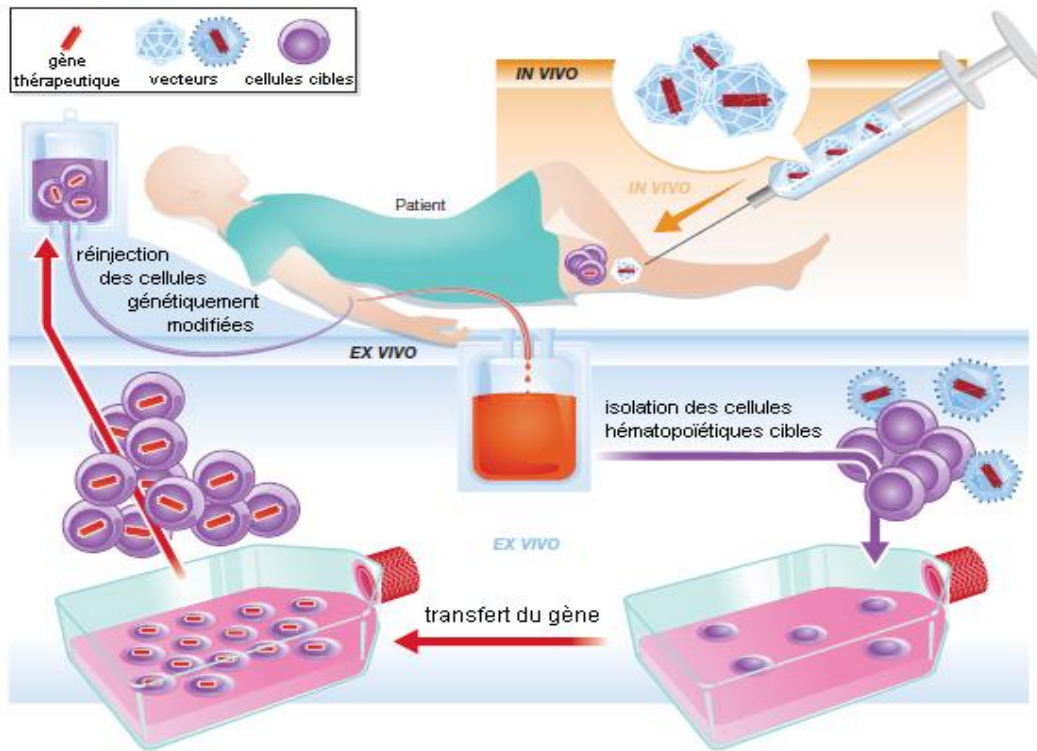


Figure 29 : Représentation de la thérapie génique in vivo et ex vivo (100).

Il existe différentes techniques d'intervention sur un gène : remplacer un gène délétère, augmenter l'expression d'un gène en le corrigeant directement pour rétablir sa fonction, bloquer sa transcription et sa traduction ou encore introduire un gène suicide.

Le remplacement d'un gène vise à échanger un gène muté contre un gène sain, ce qui est intéressant dans le cas de maladies monogéniques mais peu utilisé dans le traitement des cancers.

Le blocage d'un gène aboutit à l'arrêt de la transcription et de la traduction de gènes impliqués dans des mécanismes cancéreux. Ceci permet d'empêcher des voies de transduction aberrantes, d'induire la différenciation de cellules tumorales voire de déclencher l'apoptose. Pour parvenir au blocage du gène cible, des outils sont nécessaires comme des oligonucléotides antisens, des ribozymes ou encore des siARN.

Les oligonucléotides antisens (fragment d'ADN ou d'ARN simple brin) s'apparient de façon complémentaire à leur cible pour inhiber la transcription et la traduction.

Les ribozymes agissent en clivant spécifiquement des ARNm tandis que les siARN (segments d'ARN double brin, de petite taille), une fois dans le cytosol, sont reconnus par le complexe RISC (RNA induced silencing complex) qui va venir séparer les deux brins puis dégrader l'ARNm cible (98).

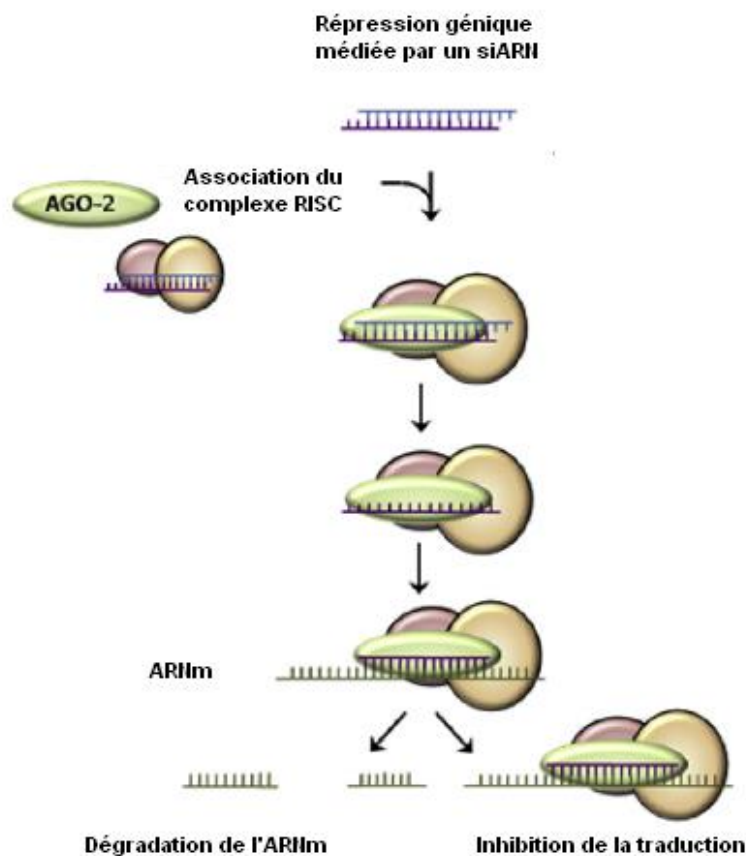


Figure 30 : concept de dégradation de l'ARNm cible par un siARN (101).

Le « gène médicament » doit subir un certain nombre de contraintes avant de parvenir jusqu'au noyau de la cellule. Il doit franchir la barrière cutanée, être transporté jusqu'aux tissus cibles, traverser la barrière vasculaire et les tissus conjonctifs. Enfin, au niveau de la cellule cible il faudra encore passer la membrane plasmique, le cytosol et l'enveloppe nucléaire. Pour cela, le gène sera transporté par un vecteur soigneusement choisi qui l'aidera à parvenir à destination.

III.3.2. Vecteurs de transfert

III.3.2.1. Vecteurs non viraux

Le transfert de matériel génétique grâce à un vecteur non viral est assisté par différentes techniques chimiques, physiques ou biologiques. Les principaux avantages de ces vecteurs sont d'une part d'empêcher une réaction immunitaire et d'autre part une préparation plus simple et moins risquée que la manipulation de virus.

Le moyen chimique est assuré par les lipoplexes et les polyplexes. En plus de leur innocuité, ils permettent le transfert de gènes de grande taille, ils sont peu coûteux, ont une toxicité moindre et sont faciles à préparer. Ils interagissent avec l'ADN via une liaison électrostatique. Le lipoplexe a une tête chargée positivement qui vient interférer avec les charges négatives de l'ADN et l'ensemble des lipoplexes va former une vésicule permettant une fusion avec la membrane plasmique avant d'être endocyté. Le principe est le même pour un polyplexe, tel que le PEI (polyéthylènimine) par exemple, qui engage de multiples interactions électrostatiques avec l'ADN (98).

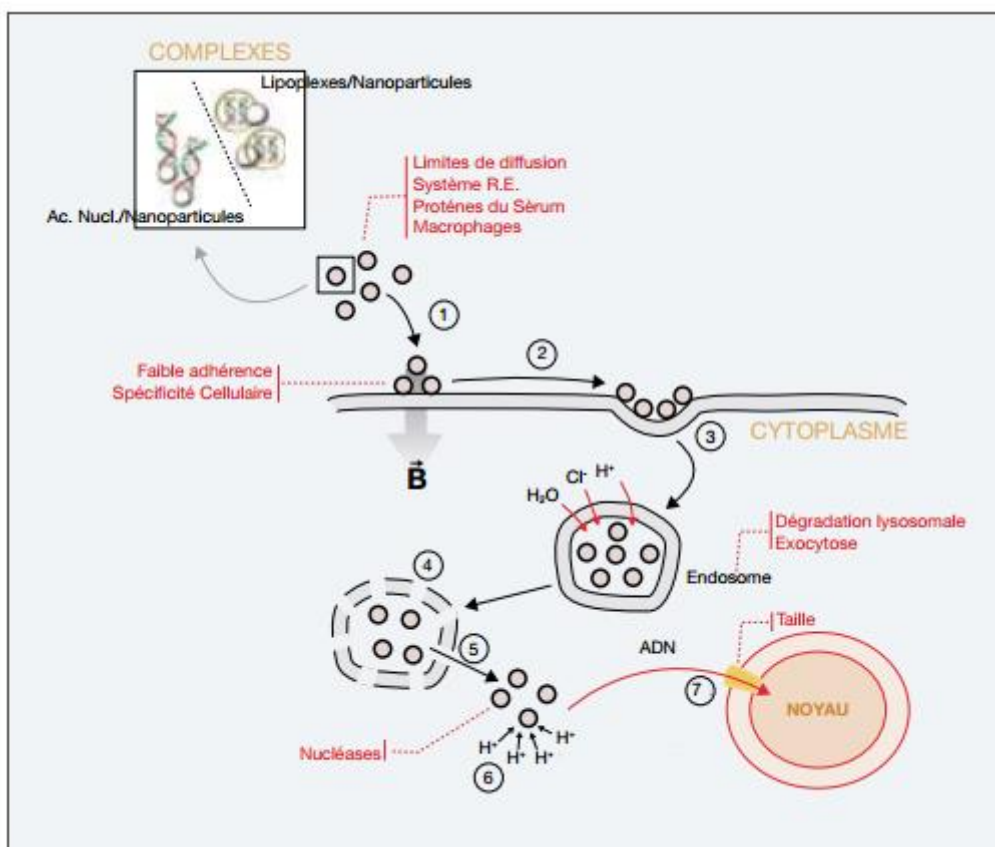


Figure 31 : Endocytose et trafic intracellulaire des complexes lipoplexe/acide nucléique (102).

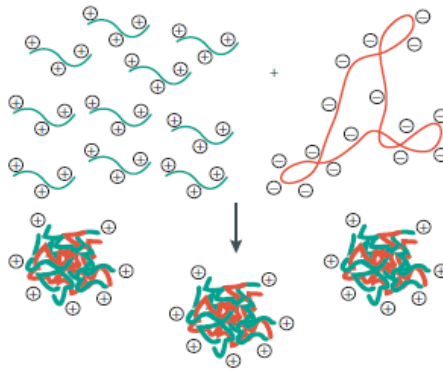


Figure 32 : Interaction de polyplexes avec une molécule d'ADN (103).

Il existe aussi des méthodes mécaniques qui passent par la microinjection où le gène est directement injecté dans la cellule à l'aide d'une micropipette ; c'est une technique longue mais efficace. L'utilisation de microparticules (gene gun) est une autre méthode mécanique qui consiste à bombarder les cellules cibles avec des billes généralement d'or, d'argent ou de tungstène. L'électroporation est une méthode physique à proprement parler puisqu'elle a recourt à un champ électrique provoquant une perméabilisation de la membrane plasmique et laissant pénétrer le gène (98).

La méthode biologique fait appel aux bactéries ou aux cellules de mammifères telles que les cellules souches mésenchymateuses (CSM). Ces cellules multipotentes sont facilement recrutées dans l'environnement tumoral du fait de leur capacité étonnante de migration vers la tumeur et ses métastases (104).

III.3.2.2. Vecteurs viraux

Le virus est une entité biologique qui se compose d'un acide nucléique (ADN ou ARN), d'une capsidie et parfois d'une enveloppe. N'ayant pas de source d'énergie suffisante ou de système de biosynthèse qui lui permettrait de se multiplier, il est contraint d'infecter une cellule hôte.

Le virus reconnaît la cellule à infecter grâce à un ou plusieurs récepteurs présents à la surface cellulaire. Une fois infectée, le génome viral est libéré dans la cellule hôte où la machinerie cellulaire de cette dernière est détournée de manière à fabriquer ces propres protéines et répliquer son génome qui donne lieu à un auto-

assemblage des particules. Ainsi, la libération de virions permettra l'infection de nouvelles cellules.

Les virus infectent spécifiquement un type cellulaire grâce aux protéines membranaires mais aussi à cause d'enzymes qui interviennent dans la transcription des ARNm viraux et dans la réplication du génome viral (105).

Cette capacité naturelle à infecter une cellule explique pourquoi le virus est un vecteur de choix dans la thérapie génique. Cependant, cet avantage a un revers puisqu'il oblige à prendre certaines précautions liées à la manipulation de virus.

Ceux-ci ne sont pas utilisés tels quels. En effet, ils sont au préalable rendus inoffensifs en supprimant leur capacité à se répliquer. Pour cela, la portion de gène responsable de cette activité est éliminée tout en gardant les régions à l'origine du cycle viral (98).

Les principaux virus utilisés dans la thérapie génique sont les adénovirus, rétrovirus, Virus adéno-Associé (AAV), herpès, lentivirus et SV40r. Ils sont sélectionnés en fonction de la capacité d'insertion du gène d'intérêt, du type cellulaire à infecter, leur capacité à s'intégrer ou non au génome de la cellule hôte, le taux d'expression du transgène, son expression à long terme et l'immunité préexistante chez le patient (99).

Désignation	Rétrovirus	Adénovirus	AAV	Herpes	Lentivirus	SV40r
Taille maximale du transgène	8 kb	35 kb	4,8 kb	30 kb	10 kb	5kb
Cellules cibles	Division active	Division active et quiescentes	Division active (± quiescentes)	Division active et quiescentes	Division active et quiescentes	Division active et quiescentes
Mode d'administration	<i>Ex vivo</i> <i>In situ</i>	<i>Ex vivo</i> <i>In situ</i>	<i>Ex vivo</i>	<i>Ex vivo</i> <i>In situ</i>	<i>Ex vivo</i> <i>In situ</i>	<i>In vivo</i> <i>In situ</i>
Expression du transgène	Stable	Transitoire	(± stable)	Transitoire	Stable	Stable
Taux d'expression	Modéré	Elevé	Modéré	Modéré	Modéré	Elevé
Risques	Intégration mutagène	Inflammation Immunogénicité	Intégration mutagène	Neurotoxique Intégration mutagène	Intégration mutagène Recombinaison VIH sauvage	Intégration mutagène ? Réacquisition T
Immunité préexistante	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non

Figure 33 : Principales caractéristiques des vecteurs viraux utilisés dans les protocoles pré-cliniques et/ou cliniques de thérapie génique (99)

Dans le cadre du traitement du cancer, les virus utilisés sont de type oncolytiques. L'objectif recherché est de cibler spécifiquement les cellules tumorales grâce aux antigènes présents à leur surface. Une fois reconnu, le virus doit pouvoir se répliquer uniquement dans ces cellules. En se multipliant, il provoque la mort cellulaire (effet oncolytique direct) mais le gène inséré doit nous permettre d'amplifier cet effet cytotoxique en produisant des molécules létales (106) telles que des enzymes par exemple qui viendraient augmenter l'action d'une chimiothérapie administrée en parallèle (99). Le virus peut aussi aider à booster le système immunitaire grâce à un gène à l'origine de la synthèse de molécules de co-stimulation, de cytokines immunostimulantes ou de chimiokines. Il existe néanmoins des difficultés à prendre en compte qui sont intrinsèques aux tumeurs solides comme une vascularisation anormale et aux virus dont l'administration peut notamment aboutir sur une multiplication incontrôlée chez le sujet immunodéprimé (106).

III.3.3. Exemple d'essai de thérapie génique pour le PDAC : Essai THERGAP1

Il existe plusieurs études mais le parti a été pris de ne traiter qu'un exemple pour illustrer ce concept.

III.3.3.1. Essais pré-cliniques

L'équipe responsable de cet essai a tout d'abord publié les résultats des essais pré-cliniques en 2015 (107) où un virus oncolytique dérivé du HSV-1 (Herpes Virus Simplex 1) est utilisé, le Myb34.5. Le concept est simple. Il s'agit d'infecter des cellules tumorales qui ont une sensibilité accrue aux virus du fait de changements cellulaires : réponse aux interférons médiocre, activité métabolique augmentée, pas de contrôle du cycle cellulaire. Le Myb34.5 a été modifié par génie génétique de manière à ce qu'il soit préférentiellement répliquable dans les cellules tumorales.

Le virus a subi une délétion pour le gène ICP6 qui code pour la grande sous unité de la ribonucléotide réductase (RR) virale. La RR virale est impliquée dans la synthèse de novo de l'ADN. Lorsqu'elle est absente, la réplication virale va dépendre de la RR de la cellule hôte or celle-ci est surexprimée dans les cellules

cancéreuses. Cette stratégie permet une répllication préférentielle du virus dans les cellules tumorales.

La présence de l'ARN viral dans la cellule hôte active un mécanisme intracellulaire de la réponse immunitaire innée impliquant la PKR (IFN-related protein). La PKR inactive par phosphorylation les protéines du facteur d'initiation eIF1 α d'où l'arrêt de la synthèse protéique et donc de la croissance cellulaire. Par ailleurs, le facteur de transcription cellulaire B-myb, qui est surexprimé dans les cellules du PDAC par rapport au tissu sain, contrôle l'expression du gène γ 134.5. Le produit issu de ce gène permet une déphosphorylation d'eIF1 α qui aboutit à une inhibition de la PKR et donc une multiplication virale possible dans ces cellules. La répllication de Myb34.5 se traduit par une destruction des cellules tumorales.

Les résultats montrent que Myb34.5 se réplique efficacement et tue les lignées cellulaires dérivées du PDAC in vitro : Mia PACA-2, Capan-2, BxPC-3. L'utilisation de ces lignées a également montré une synergie d'action dans la combinaison de Myb34.5 et de la gemcitabine. Ceci les a conduits à tester ce virus sur des souris athymiques auxquelles des cellules Mia PACA-2 ont été greffées. Après 2 semaines, c'est-à-dire après induction d'une tumeur de taille suffisante, une injection intra-tumorale de Myb34.5 est réalisée. Ces souris ont été euthanasiées 2 semaines après le traitement. Plusieurs conclusions peuvent être tirées: la progression tumorale dans ce modèle a diminué (volume tumoral mesuré le jour initial et 15 jours plus tard), le virus est toujours présent dans les cellules traitées 2 semaines après et absent dans les cellules saines adjacentes et l'augmentation de l'apoptose est proportionnelle aux doses virales.

L'équipe a ensuite montré l'efficacité de la combinaison Myb34.5 + gemcitabine chez la souris. Ils ont utilisé des cellules Lucia Mia PACA-2 (qui ont la même sensibilité au Myb34.5 que les cellules Mia PACA-2). L'augmentation tumorale est basée sur la sécrétion de luciférase (Méthode non invasive). Comme précédemment, le virus a été injecté 2 semaines après la greffe des cellules Lucia Mia PACA-2. Ensuite, les souris reçoivent deux injections intra-péritonéales par semaine de gemcitabine. Le taux de lumière émise est dosé : elle est fortement diminuée en présence de Myb34.5 + gemcitabine.

Ces résultats prometteurs ont permis à cette équipe de réaliser un essai clinique de phase I.

III.3.3.2. Phase I

L'objectif de l'essai THERGAP 1 (108) est de montrer la sensibilité du produit de thérapie génique, le Cyl02, à la gemcitabine dans le cancer du pancréas à un stade avancé. L'activité clinique du Cyl02 est analysée ainsi que son innocuité et sa pharmacocinétique.

Le Cyl02 est l'association d'un vecteur non viral, le PEI, et d'ADN qui se compose des gènes SSTR2 (Somatostatin Receptor 2) et DCK :: UMK (respectivement DeoxyCytidine Kinase et Uridylate Monophosphate Kinase). Le gène SSTR2 est souvent perdu dans le cancer du pancréas. Lorsqu'il est stimulé par la somatostatine, divers effets antiprolifératifs, pro-apoptotiques et antiangiogéniques sont observés (109). Le produit du DCK :: UMK est une protéine de fusion qui phosphoryle la gemcitabine en gemcitabine diphosphate, son métabolite toxique.

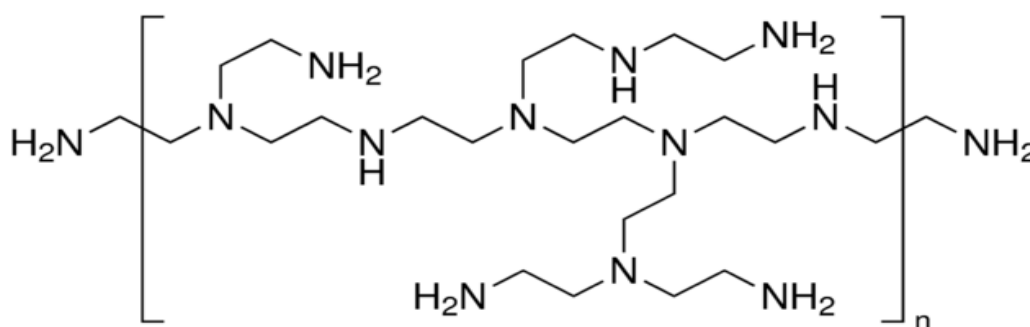


Figure 34 : Polyéthylèneimine

Le PEI améliore l'endocytose de l'ADN, il est riche en groupements amines protonables à pH physiologique, ce qui permet une certaine protection de l'ADN avant que celui-ci ne soit libéré dans le cytoplasme. L'ADN migre ensuite dans le noyau où il sera exprimé.

L'étude a inclus 22 patients (2 d'entre eux ont finalement été exclus) avec un PDAC localement avancé ou métastatique. Le protocole consistait à délivrer le produit au cours de deux injections sous échographie endoscopique à un mois d'intervalle. Les patients ont été séparés en quatre groupes afin de recevoir des doses différentes du produit de thérapie génique (125 µg, 250 µg, 500 µg et 1000

µg). Les injections sont suivies 48h après par une injection de gemcitabine (1000 mg/m² pendant 30 minutes) puis toutes les semaines selon l'AMM.

L'utilisation du Cyl02 a été bien tolérée puisque les effets secondaires observés correspondent à ceux de la gemcitabine seule. Une augmentation de Cyl02 dans le sang et dans la tumeur a été observée mais les ARNm thérapeutiques n'ont été détectés que dans la tumeur.

La maladie a été stabilisée chez 9 patients jusqu'à 6 mois après le traitement (survie prolongée à 12 mois chez 2 d'entre eux). L'évaluation de la médiane de survie sans progression et de la médiane de survie globale, respectivement de 12,6 mois et 5,9 mois a été réalisée à partir du groupe de patients avec un PDAC localement avancé et recevant le Cyl02 + gemcitabine en 1^{ère} ligne pour ne pas fausser les résultats.

Une analyse protéomique à haut débit a mis en évidence une concentration élevée de 14 protéines et 12 siARN avant le traitement chez les patients inclus et répondant bien au traitement. Cela permettra alors d'identifier les patients dit « haut répondeurs ».

Ces résultats encourageants ont permis à l'équipe de déclencher un essai de phase II (NCT02806687).

Conclusion

Comme nous avons pu le constater au fil de ce travail, les statistiques liées au PDAC sont dramatiques et cela ne va pas en s'arrangeant puisqu'elles ne cessent d'augmenter. Les causes sont multiples. Tout d'abord en raison d'une découverte tardive de la pathologie avec des signes cliniques pas ou peu présents et surtout non spécifiques mais aussi des facteurs qui ne sont pas encore tous mis en lumière et une chimiorésistance qui s'explique en partie par un microenvironnement hostile et difficile d'accès.

La chirurgie qui est le seul traitement potentiellement curatif ne suffit pas car peu de patients peuvent en bénéficier. Les complications et les morbidités associées ne sont pas négligeables c'est pourquoi les chercheurs envisagent le traitement du PDAC sous de multiples angles. Nous avons discuté de la thérapie ciblée qui agit sur des mécanismes bien spécifiques de la cellule cancéreuse, de l'immunothérapie qui utilise le SI pour éliminer la tumeur et de la thérapie génique qui fait intervenir un gène étranger via un vecteur. D'autres stratégies, moins réputées mais à ne pas négliger au vu des résultats obtenus avec l'utilisation des traitements standards, font l'objet de recherches actives. Elles consistent par exemple à rendre la tumeur plus vulnérable en agissant sur son microenvironnement ou encore à utiliser des nanoparticules de taille suffisamment faible pour accéder à la tumeur.

Des mutations peuvent être nécessaires pour utiliser les stratégies exposées dans cette thèse ce qui tend vers une personnalisation thérapeutique. Il faudra alors trouver des biomarqueurs qui révéleront les meilleurs répondeurs et donc optimiser l'utilisation de ces nouveaux traitements qui peuvent s'avérer assez onéreux.

Le travail mettant en exergue le mécanisme de physiopathologie est crucial car il permettra l'élaboration de traitements de plus en plus ciblés de la pathologie.

Bien sûr, tous ces travaux de recherche sont nécessaires mais il ne faut pas oublier qu'avant de guérir il faut prévenir. Les causes ne pas encore toutes identifiées mais pourquoi ne pas agir sur les facteurs de risques connus et modifiables ? Par ailleurs, des efforts sont encore à fournir dans la mise en évidence des techniques de dépistage et donc de biomarqueurs précoces spécifiques du PDAC qui permettraient une prise en charge du patient au début de sa pathologie et ainsi accroître sa chance de survie. Le chemin est encore long et semé d'embûches mais les recherches avancent et ne peuvent que donner de meilleurs résultats.

Bibliographie

1. Gray H, Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's anatomie pour les étudiants. 2eme edition. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson, 2010; 2010. Figure 4.98.
2. Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. Nat Rev Cancer. 2002;2(12):897-909.
3. Lacour B, Belon J-P. Physiologie. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson, 2015; 2015. xii+497.
4. Garcia MN, Grasso D, Lopez-Millan MB, Hamidi T, Loncle C, Tomasini R, et al. IER3 supports KRASG12D-dependent pancreatic cancer development by sustaining ERK1/2 phosphorylation. J Clin Invest. 2014;124(11):4709-22.
5. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Appareil digestif - Cancer du pancréas - Formes de la maladie - Les tumeurs non endocriniennes [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org>
6. Hamidi T, Algül H, Cano CE, Sandi MJ, Molejon MI, Riemann M, et al. Nuclear protein 1 promotes pancreatic cancer development and protects cells from stress by inhibiting apoptosis. J Clin Invest. 2012;122(6):2092-103.
7. OMS | Organisation mondiale de la Santé [Internet]. WHO. [cité 2 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/>
8. Online Analysis [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://globocan.iarc.fr>
9. EUCAN | Home page [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://eco.iarc.fr>
10. NACRe. Estimations incidence et mortalité par cancer : France, Europe, Monde [Internet]. 2016 [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www6.inra.fr>
11. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 4 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
12. CépiDc - causes médicales de décès [Internet]. [cité 4 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.cepidc.inserm.fr/site4/>
13. Cancer du pancréas Les causes et risques, tumeur, cancer alcool, tabac | Cancer et environnement [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr>
14. Facteurs de risque - Cancer du pancréas | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>

15. OMS | Le Centre international de Recherche sur le Cancer évalue la consommation de la viande rouge et des produits carnés transformés [Internet]. WHO. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int>
16. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, éditeurs. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 E, personal habits and indoor combustions: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 29 September - 06 October 2009. Lyon: IARC; 2012. 501 p.
17. Haute Autorité de Santé. ALD 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer du pancréas. 2010.
18. Signs and symptoms of pancreatic cancer [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.org>
19. Diagnostic du cancer du pancréas - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/pancreatic/diagnosis/?region=qc>
20. How is pancreatic cancer diagnosed? [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.org>
21. Diagnostic - Cancer du pancréas | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>
22. Institut National Du Cancer. Cancer_pancreas_les_examens_du_bilan_diagnostique.
23. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v56-68.
24. American Joint Committee on Cancer. Pancreas Cancer Staging, 7th edition. 2009.
25. Lopez NE, Prendergast C, Lowy AM. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10740-51.
26. How is pancreatic cancer staged? [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.org>
27. Stades du cancer du pancréas - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/pancreatic/staging/?region=qc>
28. National Comprehensive Cancer Network® Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma. 2015.
29. Statistiques de survie pour le cancer du pancréas - Société canadienne [Internet]. www.cancer.ca. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca>

30. Pancreatic cancer survival by stage [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.org>
31. Pronostic et survie pour le cancer du pancréas - Société canadienne du [Internet]. www.cancer.ca. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/pancreatic/prognosis-and-survival/?region=qc>
32. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 19 juill 2013;13:72.
33. Haute Autorité de Santé. Réunion de concertation pluridisciplinaire. 2014.
34. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York, Columbia University Press: MacLeod CM; 1949. 191-205 p.
35. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei III E, Brindley C, Lennard Gold G, Shnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate. *J Chronic Dis.* 1960;11(1):7-33.
36. Chimiothérapie - Cancer du pancréas | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>
37. Soins palliatifs - Cancer du pancréas | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>
38. Centre national hospitalier d'information sur le médicament, Société Française de Pharmacie Oncologique. Dossier du Centre national d'information sur le médicament hospitalier, ISSN 0223-5242. Anticancéreux. Paris, France: CNHIM : SFPO; 2014. 598 p.
39. Recommandations - Vidal.fr [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr>
40. 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.* 1997;15(6):2403-13.
41. Gemcitabine vs. GEMOX (gemcitabine + oxaliplatin) in non-resectable pancreatic adenocarcinoma: Interim results of GERCOR/GISCAD intergroup Phase III | Oncolink - Cancer Resources [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.oncolink.org>
42. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2212-7.

43. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:82.
44. 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.
45. Conroy T, Paillot B, François E, Bugat R, Jacob J-H, Stein U, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1228-36.
46. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – En Savoir Plus – La recherche clinique – Comment développe-t-on un nouveau médicament ? [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org>
47. Vaccaro V, Sperduti I, Milella M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(8):768-769; author reply 769.
48. Essai clinique cancer Appareil digestif (autre que côlon et rectum)/Pancréas ouvert aux inclusions | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>
49. 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*. 2013;369(18):1691-703.
50. Vidal.fr - La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
51. Chirurgie du cancer du pancréas - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca>
52. Surgery for pancreatic cancer [Internet]. [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.org>
53. Prothèses biliaires ou duodénales - Cancer du pancréas | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>
54. Radiation therapy for pancreatic cancer [Internet]. [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.org>
55. Pancreatic Cancer - Treatment Options [Internet]. *Cancer.Net*. 2012 [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.net>
56. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9293):1576-85.
57. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing

- curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(3):267-77.
58. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(10):1073-81.
 59. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Guidelines for Patients® | Pancreatic Cancer. 2014.
 60. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [cité 4 sept 2016]. Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp
 61. Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4105-12.
 62. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):317-26.
 63. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-57.
 64. Michel P, Sefrioui D, Fiore FD. Thérapies ciblées en cancérologie digestive. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraiteses09-46473](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/1062379/resultatrecherche/1) [Internet]. 2016 [cité 1 juill 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1062379/resultatrecherche/1>
 65. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig* [Internet]. 2010 [cité 1 juill 2016];11(1). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/30747>
 66. Fountzilas G, Bobos M, Kalogera-Fountzila A, Xiros N, Murray S, Linardou H, et al. Gemcitabine combined with gefitinib in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer: a phase II Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group with biomarker evaluation. *Cancer Invest*. 2008;26(8):784-93.
 67. 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*. 2010;28(22):3605-10.
 68. Safran H, Iannitti D, Ramanathan R, Schwartz JD, Steinhoff M, Nauman C, et al. Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress HER-2/neu. *Cancer Invest*. 2004;22(5):706-12.

69. Harder J, Ihorst G, Heinemann V, Hofheinz R, Moehler M, Buechler P, et al. Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 overexpressing metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1033-8.
70. Wu Z, Gabrielson A, Hwang JJ, Pishvaian MJ, Weiner LM, Zhuang T, et al. Phase II study of lapatinib and capecitabine in second-line treatment for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(6):1309-14.
71. Su D, Jiao S-C, Wang L-J, Shi W-W, Long Y-Y, Li J, et al. Efficacy of nimotuzumab plus gemcitabine usage as first-line treatment in patients with advanced pancreatic cancer. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2014;35(3):2313-8.
72. Takashima A, Faller DV. Targeting the RAS oncogene. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(5):507-31.
73. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1430-8.
74. Alberts SR, Schroeder M, Erlichman C, Steen PD, Foster NR, Moore DF, et al. Gemcitabine and ISIS-2503 for patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4944-50.
75. Bodoky G, Timcheva C, Spigel DR, La Stella PJ, Ciuleanu TE, Pover G, et al. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy. *Invest New Drugs*. 2012;30(3):1216-23.
76. Infante JR, Somer BG, Park JO, Li C-P, Scheulen ME, Kasubhai SM, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2014;50(12):2072-81.
77. McRee AJ, Sanoff HK, Carlson C, Ivanova A, O'Neil BH. A phase I trial of mFOLFOX6 combined with the oral PI3K inhibitor BKM120 in patients with advanced refractory solid tumors. *Invest New Drugs*. 2015;33(6):1225-31.
78. Kordes S, Klumpen HJ, Weterman MJ, Schellens JHM, Richel DJ, Wilmink JW. Phase II study of capecitabine and the oral mTOR inhibitor everolimus in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(6):1135-41.
79. CNRS - Sciences biologiques - Parutions [Internet]. [cité 14 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.cnrs.fr/insb/recherche/parutions/articles2013/i-sumara.html>

80. O'Neil BH, Scott AJ, Ma WW, Cohen SJ, Leichman L, Aisner DL, et al. A phase II/III randomized study to compare the efficacy and safety of rigosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1923-9.
81. Soares HP, Ming M, Mellon M, Young SH, Han L, Sinnet-Smith J, et al. Dual PI3K/mTOR Inhibitors Induce Rapid Overactivation of the MEK/ERK Pathway in Human Pancreatic Cancer Cells through Suppression of mTORC2. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(4):1014-23.
82. Di Marco M, Grassi E, Durante S, Vecchiarelli S, Palloni A, Macchini M, et al. State of the art biological therapies in pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(1):55-66.
83. Vignot S, Tossen G, Solub D, Wilkowsky C. Thérapies moléculaires ciblées. *Datatraitestmtm-54109* [Internet]. 2015 [cité 14 juill 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/995067>
84. Minard-Colin V. Les anticorps monoclonaux dirigés contre les checkpoints immunologiques : de nouvelles approches d'immunothérapie en onco-hématologie. *Rev Oncol Hématologie Pédiatrique.* mars 2016;4(1):5-12.
85. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. *Rev Médecine Interne* [Internet]. 2016; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866316304131>
86. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2455-65.
87. Kotteas E, Saif MW, Syrigos K. Immunotherapy for pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(8):1795-805.
88. Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. 2010;33(8):828-33.
89. Beatty GL, Haas AR, Maus MV, Torigian DA, Soulen MC, Plesa G, et al. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(2):112-20.
90. Cancer Vaccines [Internet]. National Cancer Institute. [cité 27 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/vaccines-fact-sheet>
91. NewLink Genetics Announces Results from Phase 3 IMPRESS Trial of Algenpantucel-L for Patients with Resected Pancreatic Cancer (NASDAQ:NLNK) [Internet]. [cité 27 août 2016]. Disponible sur: <http://investors.linkp.com/releasedetail.cfm?releaseid=969978>

92. NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. National Cancer Institute. [cité 27 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
93. Middleton G, Silcocks P, Cox T, Valle J, Wadsley J, Propper D, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):829-40.
94. Naing A, Papadopoulos KP, Autio KA, Ott PA, Patel MR, Wong DJ, et al. Safety, Antitumor Activity, and Immune Activation of Pegylated Recombinant Human Interleukin-10 (AM0010) in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 15 août 2016;
95. Champiat S, Marabelle A. Immune checkpoints as a target treatment. *Oncologie.* 2015;17(9):354-71.
96. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365(8):725-33.
97. Maus MV, Haas AR, Beatty GL, Albelda SM, Levine BL, Liu X, et al. T cells expressing chimeric antigen receptors can cause anaphylaxis in humans. *Cancer Immunol Res.* 2013;1(1):26-31.
98. Liu S-X, Xia Z-S, Zhong Y-Q. Gene therapy in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(37):13343-68.
99. Cordelier P, Buscail L. [Gene therapy: a reality for tomorrow?]. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2005;29(6-7):724-31.
100. Kaufmann KB, Büning H, Galy A, Schambach A, Grez M. Gene therapy on the move. *EMBO Mol Med.* 2013;5(11):1642-61.
101. Danielson DC, Filip R, Powdrill MH, O'Hara S, Pezacki JP. Suppressing RNA silencing with small molecules and the viral suppressor of RNA silencing protein p19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;463(4):1135-40.
102. Sapet C, Laurent N, Le Gourrierec L, Augier S, Zelphati O. Magnétofection™ in vitro et in vivo : une voie vers la thérapie génique. *Ann Biol Clin (Paris).* 2010;68(2):133-42.
103. Pack DW, Hoffman AS, Pun S, Stayton PS. Design and development of polymers for gene delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(7):581-93.
104. Amara I, Touati W, Beaune P, de Waziers I. Mesenchymal stem cells as cellular vehicles for prodrug gene therapy against tumors. *Biochimie.* 2014;105:4-11.
105. Agut H, Burrel S, Boutolleau D. Classification et modes de transmission des virus humains. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2fr/traitements/mc08-](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2/fr/traitements/mc08-)

73602 [Internet]. 2016 [cité 12 avr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1034812/resultatrecherche/1>

106. Pol J, Buqué A, Aranda F, Bloy N, Cremer I, Eggermont A, et al. Trial Watch- Oncolytic viruses and cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2016;5(2):e1117740.
107. Gayral M, Lulka H, Hanoun N, Biollay C, Sèlves J, Vignolle-Vidoni A, et al. Targeted oncolytic herpes simplex virus type 1 eradicates experimental pancreatic tumors. *Hum Gene Ther*. 2015;26(2):104-13.
108. 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 J Am Soc Gene Ther*. 2015;23(4):779-89.
109. Carrere N, Vernejoul F, Souque A, Asnacios A, Vaysse N, Pradayrol L, et al. Characterization of the bystander effect of somatostatin receptor sst2 after in vivo gene transfer into human pancreatic cancer cells. *Hum Gene Ther*. 2005;16(10):1175-93.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ..BOULAYAL...Ouafaa.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le |0|8| |0|2| |2|0|1|7| à 18.h.15. Amphithéâtre ou salle : ..Amphi Curie..

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ..CAZIN.....

Prénom : ..Jean-Louis.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 8 décembre 2016

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ..CAZIN.....

Prénom : ..Jean-Louis.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 8 décembre 2016

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : BOULAKAL
Prénom : Ouafaa

Titre de la thèse : Le cancer du pancréas, traitements actuels et perspectives.

Mots-clés : Adénocarcinome canalaire pancréatique, chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie, thérapie génique.

Résumé : Le pronostic de l'adénocarcinome canalaire pancréatique est l'un des plus sombres avec une survie à 5 ans inférieure à 5 % et un taux de mortalité proche du taux d'incidence. Ceci est lié à des symptômes peu révélateurs, parfois absents, à l'origine d'une découverte tardive de la pathologie.

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif mais seuls 20 % des patients sont concernés et les complications et rechutes sont nombreuses.

Les premiers progrès ont eu lieu avec la gemcitabine et d'autres traitements sont arrivés par la suite mais les statistiques demeurent alarmantes.

Les recherches exposées dans ce travail montrent différentes stratégies abordées pour tenter d'accroître la survie du patient. Tout d'abord, la thérapie ciblée qui agit sur un mécanisme bien spécifique de la cellule tumorale puis l'immunothérapie qui utilise le système immunitaire pour rendre la tumeur et ses métastases plus sensibles aux traitements et ensuite la thérapie génique qui exploite un vecteur dans le but de modifier l'activité de la cellule tumorale et la rendre ainsi plus vulnérable aux traitements de chimiothérapie. Ces nouvelles classes médicamenteuses impliquent de nouveaux effets indésirables qui incitent à redoubler de vigilance.

Il est nécessaire de poursuivre les efforts fournis qui ne peuvent être que bénéfiques au vu des résultats obtenus avec l'arsenal thérapeutique actuel.

Membres du jury :

Président : Monsieur CAZIN Jean-Louis, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille), Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer en Hauts de France), Conseiller Ordinal élu à l'Ordre national des pharmaciens (section H).

Assesseur(s) : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie à l'Université du Droit et de la Santé de Lille, Praticien hospitalier au CH d'Armentières.

Membre extérieur : Monsieur DELPLACE Cédric, Docteur en pharmacie, Pharmacie Coulon-Delplace à Saint-Saulve.