



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'association 5 fluoro uracile cisplatine folinate de calcium dans les adénocarcinomes pancréatiques en phase localement avancée ou métastatique

Aude Lemoigne

► **To cite this version:**

Aude Lemoigne. Évaluation de l'association 5 fluoro uracile cisplatine folinate de calcium dans les adénocarcinomes pancréatiques en phase localement avancée ou métastatique. Sciences pharmaceutiques. 1999. dumas-01578639

**HAL Id: dumas-01578639**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01578639>**

Submitted on 29 Aug 2017

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

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

## AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

2<sup>e</sup> exemplaire



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 1999

N° d'ordre 7013

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITEES

Conformément aux dispositions du décret n° 88-996 du 19 octobre 1988, tient lieu de

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE



EVALUATION DE L'ASSOCIATION 5 FLUORO URACILE  
CISPLATINE FOLINATE DE CALCIUM  
DANS LES ADENOCARCINOMES PANCREATIQUES  
EN PHASE LOCALEMENT AVANCEE OU METASTATIQUE

Présenté à : Grenoble

Et soutenu publiquement le 27 avril 1999 à 16 heures

Par : Aude LEMOIGNE

[Données à caractère personnel]

JURY

- Président :** Monsieur le Professeur J. CALOP  
**Membres :** Madame le Professeur M. MOUSSEAU  
Madame le Docteur D. CHARLETY  
Monsieur le Professeur F. LOCHER

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 1999

N° d'ordre

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITEES

Conformément aux dispositions du décret n° 88-996 du 19 octobre 1988, tient lieu de

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

EVALUATION DE L'ASSOCIATION 5 FLUORO URACILE  
CISPLATINE FOLINATE DE CALCIUM  
DANS LES ADENOCARCINOMES PANCREATIQUES  
EN PHASE LOCALEMENT AVANCEE OU METASTATIQUE

Présenté à : Grenoble

Et soutenu publiquement le 27 avril 1999 à 16 heures

Par : Aude LEMOIGNE

*[Données à caractère personnel]*

JURY

**Président :** Monsieur le Professeur J. CALOP

**Membres :** Madame le Professeur M. MOUSSEAU

Madame le Docteur D. CHARLETY

Monsieur le Professeur F. LOCHER



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIÈ

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galènique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
ROCHAT	Jacques	Hygiène environnement Droit et Economie Pharmaceutiques
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

**A mes parents,**

**A Christophe,**

**A Séverine et Thibault,**

**A tous mes amis.**

Aux membres du jury

**A Monsieur le Professeur CALOP**

Qui m'a fait l'honneur et le plaisir d'accepter la présidence de ce jury , qu'il reçoive ici l'expression de mes remerciements respectueux.

**A Madame le Professeur MOUSSEAU**

Que je remercie de la confiance qu'elle m'a accordée en me proposant ce travail. Son soutien, sa disponibilité, ses conseils et l'étendue de ses connaissances m'ont aidé à mener à bien ce travail.

Qu'elle trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

**A Madame le Docteur CHARLETY**

Qui m'a beaucoup soutenu et encouragé dans ce travail.

Son encadrement , sa compétence et sa disponibilité m'ont été d'une grande aide tout au long de ce travail mais aussi au cours de mes différents semestres effectués au laboratoire de reconstitution des anticancéreux.

Quelle reçoive ici mes remerciements les plus chaleureux.

**A monsieur le Professeur LOCHER**

Qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury

**A Emmanuel CHIRPAZ, pour sa disponibilité et ses connaissances statistiques**

**A l'ensemble du personnel du laboratoire de reconstitution des anticancéreux de la pharmacie Michallon, qui ont contribué par leur soutien et leur gentillesse à l'aboutissement de ce projet.**

**A Madame MEYLAN, qui m'a toujours très bien accueillie dans son service et qui a toujours répondu avec beaucoup de gentillesse et de compétence à mes questions.**



# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Les adénocarcinomes du pancréas sont d'une fréquence sous estimée, leur pronostic est redoutable constituant la 5ème cause de décès par cancer.

Leur prise en charge n'a cependant pas connu l'organisation pluridisciplinaire qui entoure d'autres cancers. Leur mauvais pronostic explique certainement le découragement des cliniciens et le peu d'études contrôlées aptes à structurer la prise en charge thérapeutique moderne de ces patients.

La chimiothérapie de référence à base de 5-Fluorouracile apporte des résultats encourageants mais insuffisants. C'est pourquoi il est intéressant d'évaluer d'autres protocoles afin de trouver des chimiothérapies plus efficaces.

Nous proposons d'évaluer l'efficacité, la tolérance et le coût d'un traitement par l'association 5-Fluorouracile - Folate de calcium - Cisplatyl dénommée FU-CI-FOL au CHU de Grenoble, par le biais d'une étude rétrospective.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel sur le cancer du pancréas et sur ses modalités thérapeutiques, en insistant plus particulièrement sur la chimiothérapie. Dans un deuxième temps, nous effectuerons une revue bibliographique sur les trois drogues utilisées dans ce protocole chimiothérapique. Enfin, nous définirons les caractéristiques de la population étudiée ainsi que les méthodes employées pour évaluer l'efficacité de notre traitement, dont nous détaillerons les résultats avant de les discuter.

**Partie I**

**GENERALITES**

**ADENOCARCINOME PANCREATIQUE**

## **I.1 Epidémiologie**

Le cancer du pancréas est responsable d'environ 5000 décès par an en France, avec un taux d'incidence stable qui est de 6,8 / 100000 chez les hommes et de 4,1 / 100000 chez les femmes (1). Le nombre estimé de nouveaux cas d'adénocarcinome du pancréas est d'environ 2700 par an en France (2). C'est la cinquième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux. Il occupe la quatrième place en fréquence parmi les cancers digestifs, derrière les cancers du côlon, de l'estomac et de l'œsophage (3). Le taux de mortalité en France est de 11,7 % chez les hommes et de 6,9 % chez les femmes tous les types de cancers confondus (4).

## **I.2 Etiologie**

L'étiologie du cancer du pancréas est encore mal connue, néanmoins certains facteurs sont corrélés avec l'élévation du risque d'adénocarcinome.

### **I.2.1 L'âge**

Le cancer du pancréas est exceptionnel avant 45 ans (4). Le risque augmente à partir de 50 ans avec une majorité de patients entre 65 et 80 ans au moment du diagnostic (1).

### **I.2.2 Le sexe**

Le sex-ratio est de 1.8 avec une incidence plus élevée chez l'homme (2).

### **I.2.3 Le tabac**

C'est un facteur étiologique bien établi, avec un risque relatif de 1,5 et 30 % des adénocarcinomes du pancréas pourraient lui être attribué (5).

### **I.2.4 L'alcool**

Son rôle dans le cancer du pancréas n'a jamais été clairement défini.

### **I.2.5 Facteurs environnementaux**

Une alimentation riche en graisses et pauvre en fruits et légumes pourrait favoriser la survenue de cancer du pancréas, de même qu'une exposition à certains produits pétroliers ou toxiques industriels comme la naphtylamine et la benzidine (6).

### I.2.6 Diabète et pancréatite chronique

Facteurs de risque ou conséquences du cancer, le rôle de ces facteurs est encore mal défini (7).

### I.2.7 Facteurs génétiques

Une étude cas témoins a estimé que 3% des cancers du pancréas avaient une origine héréditaire. En effet quelques désordres héréditaires rares prédisposent aux cancers exocrines et endocrines comme les pancréatites héréditaires, les syndromes de Lynch de type II, le syndrome de Von Hippel Lindau, les néoplasmes multiples endocrines de types I et l'ataxie télangiectasie (8).

## I.3 Histologie

Une classification anatomo-pathologique des cancers du pancréas a été récemment revue par l'OMS (tableau 1) (1). Les tumeurs les plus fréquentes sont des adénocarcinomes de types ductulaires (90%) dont 70 % siègent au niveau de la tête, 20 % au niveau du corps et 10 % au niveau de la queue du pancréas. Parmi les autres formes, on retrouve les adénocarcinomes d'origine acineuse (1%) et les tumeurs neuro-endocrines (5%).

**Tableau 1 : Classification anatomo-pathologique des tumeurs malignes du pancréas**

Origine	Fréquence	Type de tumeur
Ductulaire	90 %	Adénocarcinome ductulaire Cystadénocarcinome mucineux
Acinaire	1 %	Carcinome à cellules acinaires
Neuro-endocrine	5 %	Insulinome, gastrinome, vipome, glucagonome.
Tumeur non épithéliale	2 %	Fibrosarcome, leiomyosarcome ...
Métastases	2 %	Sein, poumon, mélanome.

## **I.4 Diagnostic**

Le diagnostic de l'adénocarcinome du pancréas est malheureusement trop souvent tardif. Environ 50 % ont d'emblée des métastases viscérales, ceci du fait de symptômes tardifs et non spécifiques.

### **I.4.1 Circonstances de découvertes**

Asthénie, amaigrissement (>10 % du poids habituel), douleurs abdominales, troubles dyspeptiques, voire dépression constituent les signes cliniques atypiques que l'on retrouve le plus fréquemment lors de la découverte d'un adénocarcinome du pancréas. D'autres signes plus typiques comme l'ictère, la survenue d'un diabète récent ou une poussée de pancréatite subaiguë peuvent également apparaître.

Suivant la localisation de la tumeur du pancréas, un certain nombre de signes cliniques prédomine. En effet si l'adénocarcinome se situe au niveau de la tête du pancréas, un ictère progressif, sans fièvre, sans douleur avec décoloration des selles et prurit apparaît et provient de l'obstruction biliaire extrahépatique. Par contre en cas d'adénocarcinome du corps ou de la queue du pancréas, des épigastalgies, des douleurs dorsales (par invasion du plexus splanchnique et du rétropéritoine) une splénomégalie ou des hémorragies digestives seront plus fréquemment observées (9).

### **I.4.2 Moyens de diagnostic**

#### *Examen clinique :*

Compte tenu du caractère profond de l'organe atteint, la symptomatologie clinique est souvent pauvre. Néanmoins, le diagnostic de cancer du pancréas est fortement suspecté devant l'apparition des signes cliniques décrits précédemment.

#### *Examens radiologiques (9 ; 10 ; 11) :*

- Echographie abdominale : C'est l'examen de première intention car il est relativement peu onéreux, ne fait pas appel aux radiations ionisantes et sa sensibilité est de 65 % à 85 % si le pancréas peut-être visualisé.

L'échographie visualise des tumeurs de diamètres supérieurs à 2 cm ainsi que l'existence de dilatation des voies biliaires et les extensions extra pancréatiques.

Si l'échographie est négative ou non concluante, une tomodensitométrie doit être pratiquée.

- Tomodensitométrie (TDM) : Elle permet de bien visualiser l'extension vasculaire de la tumeur après injection de produits de contraste. Cet examen permet à la fois de réaliser le diagnostic mais aussi d'effectuer le bilan d'extension.
- Cholangiopancréatographie par voie endoscopique rétrograde (CPRE) : C'est un bon examen de deuxième intention, qui permet de diagnostiquer les petites tumeurs et de différencier cancer et pancréatite chronique. La sensibilité et la spécificité sont supérieures à 90%.
- Echo-endoscopie : de sensibilité supérieure par rapport à la CPRE et de moindre morbidité, elle permet le diagnostic de petites lésions (diamètre inférieur à 2 cm) indétectables par d'autres techniques et elle peut aider au bilan d'extension en montrant des métastases ganglionnaires et / ou un envahissement vasculaire. C'est l'examen qui apporte le plus d'éléments dans le bilan morphologique des cancers du pancréas. Cependant la qualité des résultats est très dépendante de l'expérience de l'écho-endoscopiste. Par ailleurs tous les centres ne disposent pas de l'appareillage nécessaire.

#### *Examen histologique :*

Le diagnostic histologique est primordial pour affirmer l'adénocarcinome et pour le différencier des pathologies bénignes, de tumeurs d'organes de voisinage ou de tumeurs pancréatiques rares. Dans les stades localement avancés ou métastatiques, le diagnostic est affirmé par ponction cytologique à l'aiguille sous TDM avec cependant deux inconvénients comme le risque potentiel de dissémination (12) et la négativité fréquente en cas de tumeur de petite taille.

#### *Marqueurs tumoraux (11 ; 13) :*

Ils n'ont pas de grandes valeurs diagnostiques, mais ils permettent de faire la distinction entre maladie pancréatique bénigne et maligne et de juger de l'efficacité d'un traitement.

- Le **CA 19.9** augmente dans 80 à 90 % des adénocarcinomes pancréatiques ductulaires. C'est le marqueur le plus documenté et de meilleure sensibilité avec cependant une sensibilité plus importante pour les cancers de la queue du pancréas que pour ceux de la tête. On observe malgré tous 50 % de faux négatifs dans les stades 1 (T1 N0 M0, T2 N0 M0). De plus il n'est pas spécifique car des faux positifs sont retrouvés dans les cholécystites, les pancréatites, les adénocarcinomes métastatiques et certaines maladies auto-immunes. Cependant, à un taux supérieur à 1000 UI / ml, la valeur prédictive positive de maladie maligne est proche de 100 %.
- L'**ACE (antigène carcino-embryonnaire)** est un autre marqueur souvent dosé, mais il n'est ni sensible, ni spécifique. Les petites tumeurs du pancréas ne s'accompagnent pas d'une élévation de l'ACE (3).

## **I.5 Classification et facteurs pronostiques**

### **I.5.1 Classification TNM 1997**

Cette classification est fonction de l'étendue tumorale, de l'atteinte ganglionnaire et de la présence ou non de métastases (14).

#### **T : Tumeur**

**TX** : La tumeur primitive ne peut être affirmée

**T0** : Pas de tumeur primitive

**Tis** : Carcinome in situ

**T1** : Tumeur limitée au pancréas, inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension

**T2** : Tumeur limitée au pancréas de plus de 2 cm dans sa plus grande dimension

**T3** : Tumeur étendue aux organes suivants : duodénum, voie biliaire, tissu péripancréatique

**T4** : Tumeur envahissant les organes suivants : estomac, rate, colon, vaisseaux adjacents



## **N : Ganglions régionaux**

NX : L'existence de ganglions régionaux ne peut être affirmée

N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire

N1 : Atteinte des ganglions régionaux

N1a : Atteinte d'une région ganglionnaire

N1b : Atteinte de plusieurs régions ganglionnaires

## **M : Métastases à distances**

MX : L'existence de métastases à distances ne peut être affirmée

M0 : Pas de métastases

M1 : Métastases

Les adénocarcinomes pancréatiques sont ainsi regroupés par stades suivant ces différents paramètres.

**Tableau 2 : Groupement par stades des cancers pancréatiques.**

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1-T2	N0	M0
Stade II	T3	N0	M0
Stade III	T1-3	N1	M0
Stade IVA	T4	N0-1	M0
Stade IVB	T1-4	N0-1	M1

### **I.5.2 Facteurs pronostiques**

La survie médiane des adénocarcinomes ductulaires du pancréas est, tous stades confondus, de 4 à 7 mois avec une survie à 5 ans de 1 à 4 % (9).

Au niveau clinique, l'évaluation de l'état général et de la dénutrition, la recherche d'une hépatomégalie, d'une grosse vésicule, d'une ascite ou d'adénopathies sus claviculaires sont des paramètres importants pour le pronostic ultérieur.

La présence d'une douleur à irradiation postérieure est un signe de mauvais pronostic, probablement parce que cette douleur signe l'envahissement des plexus nerveux situés en arrière du pancréas (3). De même que les patients ayant un mauvais état nutritionnel sont classiquement de mauvais candidats à une chirurgie digestive étendue.

Les facteurs de pronostic essentiels sont l'extension locale et métastatique, avec comme corollaire immédiat la résecabilité ou non des adénocarcinomes.

Etant donné la situation locale de la glande, son rapport étroit avec les gros vaisseaux, sa vascularisation lymphatique développée et devant la latence avant une expression clinique de la maladie, 80 à 90% des adénocarcinomes pancréatiques sont diagnostiqués au stade II-III ou IV, et ne relèvent souvent que de traitements palliatifs.

D'autres facteurs pourraient influencer le pronostic comme (15) :

- La localisation de l'adénocarcinome, avec un pronostic plus favorable en cas de localisation céphalique, la survie à 5 ans est de 3 % pour les cancers de la tête contre 0 % pour les localisations caudales.
- La taille de la tumeur, qui lorsqu'elle est de faible volume, entraîne souvent une meilleure évolution. La survie moyenne est de 12 mois lorsque la tumeur mesure moins de 3 cm de diamètre, 5 mois entre 3 et 5 cm et 1 mois si la taille est supérieure à 5 cm (2).
- Le taux de CA19.9 proche de la normale est de meilleur pronostic.

Pour les tumeurs non résecables, les études ont reconnu comme facteurs de mauvais pronostic, les ganglions métastatiques, les métastases viscérales ou péritonéales, l'envahissement des gros vaisseaux, les douleurs dorsales, un amaigrissement > 7% du poids habituel, une altération de l'état général et un taux de CA19.9 élevé (>400 UI/ml) (11).

**Partie II**

**TRAITEMENTS**

**ADENOCARCINOME PANCREATIQUE**

## **II.1 Chirurgie**

Le pronostic de l'adénocarcinome du pancréas reste très sombre et il est établi que seule l'exérèse chirurgicale, qui n'est possible que dans 10 à 20 % des cas, permet d'espérer quelques rares cas de guérisons (16).

En cas de tumeur non résecable, la chirurgie améliore le confort des malades en dérivant les organes de voisinage envahis par la tumeur ou en traitant des douleurs souvent intolérables.

### **II.1.1 Chirurgie à visée curative**

Elle concerne en règle générale des tumeurs non métastatiques, sans adénopathies métastatiques satellite à l'intervention, chez des patients de moins de 70 ans.

La pancréatectomie totale élargie qui n'a pas fait la preuve de sa supériorité avec un taux de mortalité post-opératoire d'environ 15 % et un bénéfice de survie non prouvé, est de moins en moins pratiquée au profit de la pancréatectomie partielle (17).

Dans les cancers de la tête du pancréas, il s'agit de la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) ou intervention de Whipple, réséquant la tête du pancréas, l'antrum gastrique et tout le duodénum.

Dans les cancers de la queue ou du corps du pancréas, l'exérèse est une spléno-pancréatectomie gauche réséquant la rate et la partie gauche du pancréas.

Lorsqu'elle est possible, l'exérèse de la tumeur donne une médiane de survie de 11 à 12 mois avec 15 à 20 % de survivants à 5 ans (18).

La chirurgie d'exérèse est contre-indiquée s'il existe un envahissement locorégional important comportant des adénopathies régionales et des métastases (notamment hépatiques et péritonéales), la survie n'étant pas améliorée par l'exérèse et la morbidité due à celle-ci n'étant pas nulle (11).

### **II.1.2 Chirurgie palliative**

Elle est réalisée soit parce que la tumeur est trouvée non résécable en per-opératoire, soit parce que le patient a une tumeur non résécable constatée au terme du bilan préopératoire alors qu'il existe un ictère et / ou une compression duodénale.

L'ictère présent dans 85% des cas de cancers de la tête du pancréas, entraîne souvent un prurit mal toléré. Le traitement palliatif consiste à faire une dérivation biliodigestive.

En cas de sténose duodénale, une dérivation digestive est réalisée par une gastro-jéjunostomie.

Enfin, dans les cancers douloureux, en particulier du corps et de la queue du pancréas, les splanchicectomies peuvent donner de bons résultats antalgiques.

La chirurgie palliative de dérivation améliore la qualité de vie des patients ayant des tumeurs non résécables dont la survie médiane est inférieure à 8 mois.

## **II.2 Radiothérapie**

La radiothérapie seule est peu utilisée dans le traitement du cancer du pancréas. Néanmoins elle présente un rôle antalgique puisqu'il est constaté un effet palliatif dans 40 % à 50 % des cas où il existe des douleurs et dans 20 % à 30 % pour les symptômes obstructifs. Les doses délivrées sont cependant assez élevées : de l'ordre de 50 à 60 Gy.

De plus, la radiothérapie peropératoire permettrait d'augmenter la durée et le taux de contrôle local, mais sa diffusion est limitée par ses contraintes techniques.

Les associations radiochimiothérapies concomitantes (ARCC) se sont développées à partir des années 60 et ont été tout d'abord appliquées dans un but palliatif, puis dans un but adjuvant après résection chirurgicale et enfin plus récemment en situation « néoadjuvante ».

Les résultats bien que médiocres donnent toutefois à cette modalité une place importante dans le traitement du cancer du pancréas.

## II.2.1 Radiochimiothérapie des formes localement avancées

Une étude du G.I.T.S.G (Gastro intestinal tumor study group) réalisée en 1981, a comparé la radiothérapie seule (60 Gy) à une association radiochimiothérapie concomitante (ARCC) à base de 5 fluorouracile (5FU). La médiane de survie était significativement inférieure dans le groupe traité par radiothérapie seule (23 semaines versus 40 semaines) (19). En 1985, le G.I.T.S.G a publié une autre étude où les résultats n'ont pas été améliorés par l'utilisation de l'adriamycine à la place du 5FU (20).

Ces études résumées dans le tableau 3 montrent toutes la supériorité de l'association radiochimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule.

**Tableau 3 : Etudes contrôlées de radiochimiothérapie des cancers du pancréas localement évolués.**

Auteur (référence)	Protocole	Nbre de patients	Survie médiane (semaines)	p
GITSG, 1981 (19)	RT 60 Gy	25	23	< 0,01
	RT 60 Gy + 5 FU	31	40	
	RT 40 Gy + 5 FU	28	42	
GITSG, 1985 (20)	RT 60 Gy + 5 FU	73	37	NS
	RT 40 Gy + ADM	70	33	
GITSG, 1988 (21)	RT 54 Gy + 5 FU puis SMF	22	42	< 0,02
	SMF	21	32	
ESCHWEGE, 1990 (22)	RT (40 ou 60 Gy) + FAP	12	12 mois	
WAGENER, 1992 (23)	RT (40 Gy) + EpiA + CDDP	40	12 mois	

Abréviations : 5 FU : 5 Fluorouracile ; ADM : Adriamycine ; SMF : S (streptozocine) + M (mitomycine) + F (5 FU) ; FAP : 5 FU + Adriamycine + ; EpiA : Epiadriamycine ; CDDP : Cisplatine.

Ainsi, à l'issue de ces travaux essentiellement menés sous l'égide du G.I.T.S.G, l'ARCC a été considéré comme un bon traitement palliatif pour les formes localement avancées. De plus des tumeurs jugées initialement non résecables peuvent bénéficier d'une chirurgie d'exérèse après une ARCC.

## II.2.2 Radiochimiothérapie adjuvante post-résection

Plusieurs études ont comparé la chirurgie seule à la chirurgie suivie d'une ARCC (2 séries de 20 Gy associées à trois jours de 5-FU au début de chaque série, suivies de deux ans de 5-FU hebdomadaire) (24 ; 25 ; 26). Les résultats d'une première étude montrent une différence significative avec un doublement de la médiane de survie (11 mois versus 20 mois) pour les patients traités après la chirurgie (24).

Cependant, une autre étude réalisée par l'EORTC (European Organization on Research and Treatment of Cancer) et publiée récemment ne semble pas confirmer ces résultats (26).

Ces études sont fondées sur des schémas thérapeutiques dépassés (radiothérapie en séries espacées et 5-FU en bolus), c'est pourquoi, à l'heure actuelle, plusieurs études sont en cours afin de retester des modalités d'ARCC plus adaptés telles que l'utilisation du 5-FU en perfusion continue avec de la radiothérapie (45 à 55 Gy en 5 à 6 semaines).

En attendant, ces résultats la réalisation d'ARCC adjuvante est recommandée pour augmenter le nombre de survivants à long terme.

**Tableau 4 : Etudes de radiochimiothérapie adjuvante après résection chirurgicale dans les cancers du pancréas.**

Auteur (Références)	Protocole	Nombre de patients	Survie médiane
Kalser, 1985 (24)	RT (2x 20 Gy) 5 FU + RT (2x20 Gy)	43	11 mois 20 mois
GITSG, 1987 (25)	5 FU + RT (2x20 Gy)	30	18 mois
Klinkenbijnl, 1997 (26)	RT (2x 20 Gy) 5 FU + RT (2x20 Gy)	200	19 mois 23,5 mois

## **II.3 Chimiothérapie**

### **II.3.1 La chimiothérapie adjuvante**

Une seule étude de faible effectif a testé l'impact d'une chimiothérapie adjuvante seule, après exérèse de la tumeur. La chimiothérapie utilisée était le F.A.M, associant 5 FU, adriamycine et mitomycine C pendant une durée de 18 semaines soit 6 cycles (27).

La médiane de survie était de 23 mois pour les 30 patients traités par chimiothérapie et de 11 mois pour les 30 patients traités par chirurgie seule.

Cependant, la survie à long terme, c'est à dire 2 ans après la chirurgie, n'était pas différente, le bénéfice de ce traitement est donc mineur et ne permet pas actuellement de proposer une chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome pancréatique.

### **II.3.2 La chimiothérapie des formes localement avancées ou métastatiques.**

En raison du très mauvais pronostic des tumeurs localement avancées ou métastatiques, l'amélioration de la qualité de vie des patients est un objectif essentiel.

C'est pourquoi, même si la plupart des études de mono ou de polychimiothérapies ont retrouvé des taux de réponses objectives bas, avec un impact très modéré sur la survie, une réduction des douleurs et une amélioration de l'état général, c'est à dire un effet palliatif, doit être un objectif primordial.

#### **II.3.2.1 Monochimiothérapies utilisées dans l'adénocarcinome pancréatique**

Il existe de nombreuses études consacrées à l'évaluation des monochimiothérapies, c'est pourquoi, nous avons repris les études où le taux de réponses objectives est supérieur ou égal à 10 %.



**Tableau 5 : Résultats de quelques études de monochimiothérapies des cancers du pancréas.**

Molécules	Auteurs et références bibliographiques	Nombre de patients	Pourcentage de rémission objective
5 Fluorouracile	Carter (1975) (28)	212	28 (22-34)
Mitomycine C	Crooke et al. (1976) (29)	53	21 (10-32)
Docetaxel	Rougier et al (1994) (30)	27	20 (6-38)
Cisplatine	Wils et al (1993) (31)	30	17 (9-39)
Gemcitabine	Moore et al (1995) (32)	39	13 (3-23)
	Casper et al (1994) (33)		11 (5-44)
Streptozocine	Schein et al (1974) (34)	27	11 (3-27)
Ifosfamide	Cerny et al (1991) (35)	30	10 (3-24)

➤ 5-fluorouracile (5 FU)

Parmi les drogues classiques, la molécule la plus active semble être le 5 FU même si le taux de rémission objective varie de 7 à 30 % selon les études (28 ; 36 ; 37). Cette molécule largement détaillée dans le chapitre III demeure la chimiothérapie de référence dans les cancers du pancréas à une dose comprise entre 400 et 500 mg / m<sup>2</sup> de J1 à J5 en perfusion courte.

➤ Gemcitabine

Analogue nucléosidique proche de la cytarabine, c'est un agent antimétabolite qui bloque la synthèse de l'ADN.

Une étude de phase III incluant 126 patients, a comparé la gemcitabine au 5 FU et a montré un bénéfice clinique pour les patients traités par la gemcitabine (24 % versus 5 %). La gemcitabine a permis une amélioration de 5 semaines de la durée médiane de survie (5,65 mois versus 4,4 mois) (38). De plus sa tolérance est bonne et la différence de survie est statistiquement significative car le taux de survie à un an est de 2 % versus 18 %.

Ce produit présente donc un intérêt démontré bien que modeste en monothérapie et peut prétendre être le traitement de référence en situation palliative.

En France, il a obtenu son A.M.M en 1998, dans le traitement des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique (39 ; 40).

➤ Mitomycine C

Agent alkylant, inhibiteur de la synthèse d'ADN, il est généralement utilisé en association avec d'autres agents anticancéreux comme le 5 FU mais aussi avec le folinate de calcium (protocole M.L.F). L'utilisation de la Mitomycine C est fortement limitée du fait d'une toxicité hématologique (thrombopénie et leucopénie) et rénale avec un syndrome hémolytique et urémique qui est dose dépendant et cumulatif (50 mg / m<sup>2</sup>) (11).

D'autres effets toxiques, de type digestifs, cardiaques ou pulmonaires peuvent également être observés.

De plus, l'étude où il est retrouvé 21 % de réponses objectives date de 1976 (29), or aujourd'hui le taux de réponse à cette drogue est probablement plus faible car les moyens d'évaluer ces réponses objectives ont évolué entre les années 1970 et maintenant (2).

➤ Streptozocine

Dérivé des nitroso-urées ayant une faible activité alkylante, mais se liant à l'ADN par méthylation, cette molécule semblait intéressante du fait de sa toxicité sur les cellules des îlots pancréatiques et sur les cellules canalaire. Une étude a cependant montré une activité décevante avec seulement 11 % de rémission objective (34). De plus, une toxicité digestive de grade 3 a été constatée avec des nausées et vomissements ainsi qu'une toxicité rénale aiguë (IRA) et différée de type acidose tubulaire (39 ; 40).

➤ Ifosfamide

Agent alkylant de la famille des moutardes azotées il est largement indiqué dans le traitement des tumeurs solides ou en hématologie.

Un essai réalisé chez 21 patients a montré un taux de rémission objective de 15 % mais sa toxicité limite son utilisation : une cystite hémorragique de grade 4, qui peut être réduite par l'administration de mesna et par une hydratation simultanée, une leucopénie, neutropénie ou thrombopénie de grade 3 ou des troubles neurologiques sont des effets toxiques doses dépendants et qui apparaissent généralement en 2 à 4 jours (35).

➤ Cisplatine

Cette molécule largement étudiée dans le chapitre III, a fait l'objet de plusieurs essais en monothérapie dans l'adénocarcinome pancréatique. Le cisplatine est l'un des médicaments ayant la plus forte activité en monothérapie dans les cancers du pancréas. En effet, Wills et al ont décrit, lors d'une étude publiée en 1993, 17 % de rémissions objectives alors qu'il a été longtemps considéré comme inefficace avec une réponse initiale de 6 % (31).

➤ Docetaxel

Cytotoxique de la famille des taxoïdes, il inhibe la dépolymérisation de la tubuline. Cette nouvelle drogue semble apporter un espoir thérapeutique car le docétaxel a permis d'atteindre 20 % de rémission dans une étude de phase II (30).

En fait, aucune drogue ne donne, en monothérapie, lorsque des critères stricts sont utilisés, un taux de réponse reproductible supérieur à 10 %. La raison de cette chimiorésistance est multifactorielle. En effet le gène MDR (multi drug resistance) s'exprime de façon très forte dans le pancréas normal et tumoral. Il en est de même de la glutathion-S-transférase qui entraîne la conjugaison du glutathion avec ces drogues et donc une moindre activité de celles-ci (110).

Depuis 1990, de nombreuses études de phase II ont testé de nouvelles drogues (topotécan, irinotécan, paclitaxel), mais seule la gemcitabine semble relativement efficace en monothérapie dans cette affection (17 ; 111).

### II.3.2.2 Polychimiothérapie utilisées dans l'adénocarcinome pancréatique

Les premières combinaisons testées associaient deux molécules dont le 5 fluorouracile et une autre drogue comme la carmustine (BCNU), le méthyl lomustine (méthyl CCNU) ou la mitomycine C (41).

Ces associations n'ayant entraîné aucun gain par rapport à l'utilisation du 5 fluorouracile seul, il a été tenté d'ajouter une troisième drogue afin d'obtenir un bénéfice significatif.

Ces études de polychimiothérapie sont résumées dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Essais randomisés de chimiothérapie dans les adénocarcinomes du pancréas non réséquables ou métastatiques**

Associations	Auteurs / Références bibliographiques	Nombre de patients	Pourcentage de rémission objective	Médiane de survie (mois)
5-FU	Kovach (41)	31	16	6
BCNU		21	0	6
5-FU + BCNU		30	33	6
5-FU	Moertel (51)	42	12	3
STZ + CPM		51	12	2
Symptomatique	Mallinson (50)	19	-	3
5-FU + MTX + VCR + CPM puis 5-FU + MMC		21	-	11
FAM	Oster (48)	56	9	7
SMF		66	4	4
5-FU	Cullinan (45)	11	36	5
5-FU + A		10	30	5
FAM		13	8	4
5-FU + MMC	Bukowski (49)	50	5	4
SFM		45	40	4
5-FU	Cullinan (36)	64	7	3
5-FU + A + CDDP		59	15	3
Mallinson		61	21	4
Symptomatique	Palmer (46)	20	-	4
FAM		23	-	8
Symptomatique	Glimelius (52)	29	-	3
5-FU + AF ou 5-FU + AF + VP-16		24	3	6

Abréviations : 5-FU = F = 5-fluorouracile ; A = adriamycine ; MMC = M = mitomycine C ; STZ = S = Streptozocine ; MTX = méthotrexate ; CDDP = cisplatine ; MeCCNU = méthyl-CCNU ; Epi-A = epi-adriamycine ; AF = acide folinique ; VP-16 = étoposide ; CPM = cyclophosphamide.

➤ **F.A.M : 5 Fluoro-uracile + Adriamycine (ADM)+ Mitomycine C (MMC)**

Cette association a suscité quelques espoirs d'amélioration de la survie des patients car les premières études donnaient des taux de rémissions objectives de 13 à 40 %, la médiane de survie globale stagnant entre 4 et 6 mois (42 ; 43).

Plus tard des essais de phase III randomisés ont montré que le 5 FU utilisé seul était aussi efficace que le 5 FU + ADM + MMC, cette association ayant une toxicité et un coût supérieur (44 ; 45).

Récemment, une étude (46) a comparé une polychimiothérapie par F.A.M à un traitement symptomatique chez 46 patients. La survie médiane a été meilleure dans le groupe traité (8 mois versus 4 mois).

- S.M.F : (Streptozocine + mitomycine C + 5 FU)

Le protocole S.M.F, a permis d'obtenir de 14 à 43 % de rémission objective lors des essais de phase II mais malheureusement des essais de phase III ont montré que les progrès que l'on pensait avoir fait étaient peu significatifs (43 ; 47 ; 48 ; 49).

- 5 Fluorouracile + cyclophosphamide + méthotrexate + vincristine puis 5 FU et mitomycine.

Cette étude publiée dans les années 1980 avait montré une survie globale significativement allongée par rapport au groupe contrôle (11 mois versus 2 mois) (50).

Mais l'effectif réduit de 40 patients dont un tiers sans certitude histologique de cancer du pancréas et le biais de sélection en faveur du bras traité par chimiothérapie ont remis en cause ces résultats, qui n'ont d'ailleurs pas été confirmés par une étude plus récente (36).

- F.A.P (5 Fluorouracile + Adriamycine + Cisplatine)

Une étude réalisée sur 29 patients a montré un taux de rémission de 21 % (51).

- 5 FU + acide folinique + étoposide

Une étude suédoise menée chez 91 patients, a comparé les polychimiothérapies par 5 FU + acide folinique ou 5 FU + acide folinique + étoposide, au traitement palliatif habituel. L'amélioration de la survie globale (+ 4 mois,  $p = 0,05$ ) était accompagnée également d'une amélioration de la qualité de vie chez les patients du groupe traité par chimiothérapie (41 % versus 10 %) (52).

- 5 FU + cisplatine ou carboplatine

Depuis les années 1960, 6 études ont été publiées combinant le 5 FU en perfusion longue (2 h ou 24 h) avec le cisplatine ou le carboplatine. Ces études ont donné des taux de

réponses de 20 % en moyenne (16 % à 28 %) et une médiane de survie de 8 mois (53 ; 54 ; 55 ; 56 ; 57 ; 58).

L'association 5 FU en bolus, acide folinique et cisplatine a donné des résultats voisins : 21 % de réponses objectives chez 48 patients traités (56).

Cette association est longuement détaillée dans la partie III de ce travail.

## **II.4 Hormonothérapie**

Le traitement hormonal du cancer du pancréas n'est pas encore parfaitement compris et codifié.

Quelques études ont suggéré une amélioration de la survie globale chez les patients traités par le tamoxifène. Cependant, une étude plus récente, prospective contrôlée en double insu : tamoxifène versus placebo chez 176 patients n'a pas confirmé ces résultats : les médianes de survie n'étaient pas différentes : 4 mois environ (59).

Des études avec des analogues de la somatostatine ou des analogues de la LH-RH n'ont pas montré l'influence de l'hormonothérapie sur la survie (60 ; 61 ; 62).

L'hormonothérapie n'est donc pas indiquée dans le traitement des cancers du pancréas.

## **Partie III**

### **LE PROTOCOLE FUCIFOL**

## III.1 5-FLUOROURACILE (5-FU)

### III.1.1 Introduction

En 1957 MAC IVER et coll. publient les premières expérimentations cliniques concernant les antagonistes de la pyrimidine parmi lesquels le 5-FU (63). Depuis, l'intérêt du 5-FU a été confirmé et ses indications se sont considérablement étendues. Le 5-FU figure parmi les cytotoxiques majeurs dans le traitement des tumeurs solides de l'adulte. Des nouvelles méthodes d'administration (en continu, en chronothérapie, etc.) ainsi que de nouveaux produits candidats à la modulation du 5-FU en font toujours un produit d'actualité.

### III.1.2 Chimie du 5-FU et mode d'action

Le 5-FU est une pyrimidine fluorée dont la formule chimique ressemble à la thymine et surtout à l'uracile avec remplacement de l'hydrogène en position 5 par un atome de fluor (figure 1).

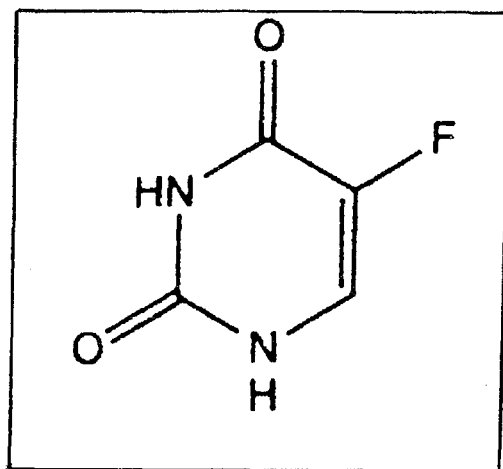


Figure 1 : Formule développée du 5-fluorouracile

Formule brute :  $C_4H_3N_2O_2$



Le 5 fluorouracile est un antimétabolite qui exerce une inhibition compétitive avec l'uracile en s'opposant à la méthylation de l'uracile en thymine. Or le rôle de l'uracile dans le métabolisme cellulaire est important (39 ; 40 ;64) :

- Intervention dans la synthèse des acides nucléiques particulièrement nécessaires à la prolifération et à la régénération des tissus à croissance rapide ;
- Précurseur de la thymine dans la synthèse de l'acide ribonucléique (ADN) qui préside à la division cellulaire ;
- Composant de l'acide ribonucléique (ARN) qui préside à la synthèse des protéines et enzymes endocellulaires.

Ainsi, le 5 fluorouracile exerce plusieurs effets antimétaboliques :

- Blocage de la méthylation de l'uracile en thymine par inhibition de la thymidylate synthétase, ayant pour conséquence une carence en ADN, ce qui freine la prolifération tissulaire ;
- Le 5-FU est d'autre part phosphorylé en triphosphate (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARN, entraînant des erreurs de lecture de code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes, et de la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures ;
- Enfin, le 5-FU inhibe partiellement l'uridine-phosphorylase.

### **III.1.3 Pharmacologie**

#### **III.1.3.1 Etudes chez l'animal**

Plusieurs auteurs ont étudié l'activité du 5-fluorouracile sur des tumeurs animales expérimentales (carcinome d'Ehrlich, sarcome de Crocker, épithéliome utérin T8 ...) et ont mis en évidence l'activité oncostatique de cette molécule (65 ; 66).

L'injection de 5-FU chez ces animaux entraîne une inhibition manifeste de la croissance tumorale.

### III.1.3.2 Activation intracellulaire

L'activité pharmacologique du 5-FU nécessite au préalable une activation intracellulaire. Après pénétration dans la cellule, trois voies possibles d'activation de 5-Fu sont décrites (figure 2) (67 ; 68).

- La thymidine phosphorylase transforme le 5-FU en floxuridine (5-fluoro-2'-désoxyuridine ; FudR) qui sera phosphorylée par la thymidine kinase en 5-fluoro-2'désoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP).
- L'uridine phosphorylase catalyse la réaction avec le ribose-1-phosphate qui conduit à la 5-fluorouridine (FUR), elle-même phosphorylée par l'uridine kinase en 5-fluorouridine-5'-monophosphate (FUMP).
- La phosphorylation directe du 5-FU en FUMP peut se faire grâce une autre enzyme : l'uracile phosphoribosyl transférase.

Les nucléotides monophosphates (FUMP et FdUMP) sont ensuite phosphorylés par des pyrimidines kinases spécifiques en nucléotides di- et triphosphates : 5-fluorouridine-5'-diphosphate (FUDP), 5-fluoro-2'-désoduyridine-5'-diphosphate (FdUDP), 5-fluoro-5'-triphosphate (FUTP), 5-fluoro-2'-désoxy-5'-triphosphate (FdUTP).

Ce sont ces nucléotides triphosphatés qui vont s'incorporer dans les acides ribonucléiques, en altérer la maturation et entraîner une cytotoxicité.

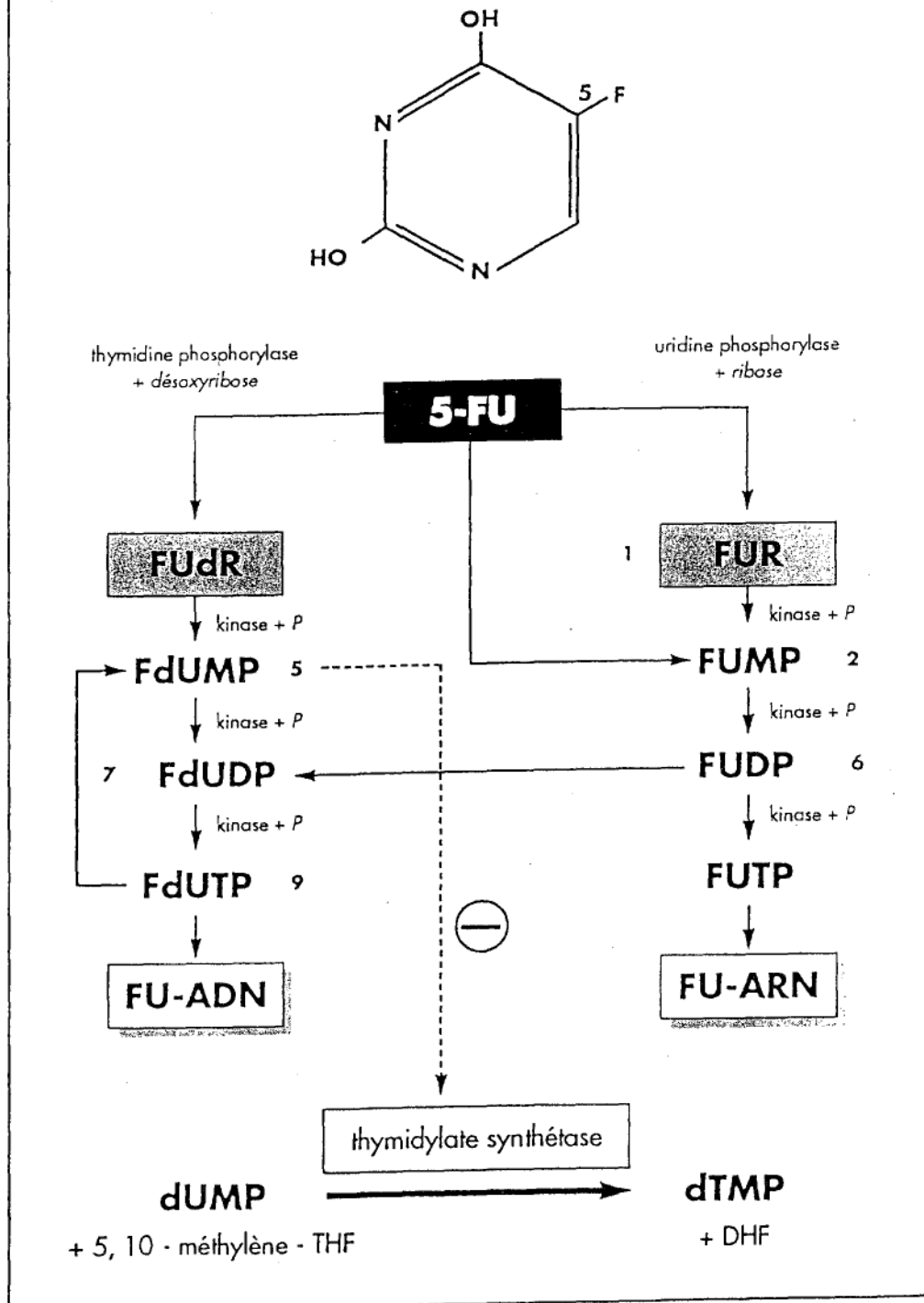
Cette voie anabolique conduit aux propriétés antitumorales par :

- Incorporation à l'ADN,
- Incorporation à l'ARN,
- Inhibition de la thymidilate synthétase (TS).

La voie anabolique aurait lieu essentiellement dans les cellules tumorales et dans celles de la moelle osseuse.

La localisation intracellulaire et la régulation des enzymes impliquées dans la voie anabolique des pyrimidines (et donc du 5-FU) font encore l'objet de nombreux travaux.

# 5-FLUORO-URACILE : activation intracellulaire et mécanisme d'action



- 1 : uridine phosphorylase  
 2 : uridine kinase  
 3 : uracile phosphoribosyl transférase  
 4 : thymidine phosphorylase  
 5 : thymidine kinase

- 6 : pyrimidine monophosphate kinase  
 7 : pyrimidine diphosphokinase  
 8 : ribonucléotide réductase  
 9 : désoxyuridine triphosphate diphosphohydrolase.

Figure 2 : Voie anabolique des fluoropyrimidines (67)

### III.1.3.3 Mécanismes d'action

#### ➤ Inhibition de la thymidylate synthétase (TS) par le FdUMP

La thymidylate synthétase, enzyme clé de la biosynthèse de novo des pyrimidines catalyse la méthylation du dUMP en dTMP précurseur essentiel de l'un des quatre désoxynucléotides nécessaires à la synthèse de l'ADN (figure 3) (69).

L'action cytotoxique du 5-FU est due à la formation d'un complexe ternaire covalent FdUMP + TS + 5,10-méthylène-tétrahydrofolate dont la dissociation est lente. In vivo, le FdUMP a une affinité pour la TS mille fois supérieure à celle du dUMP. L'inhibition de la TS entraîne une diminution importante du dTMP intracellulaire, conduisant à l'arrêt de la synthèse d'ADN.

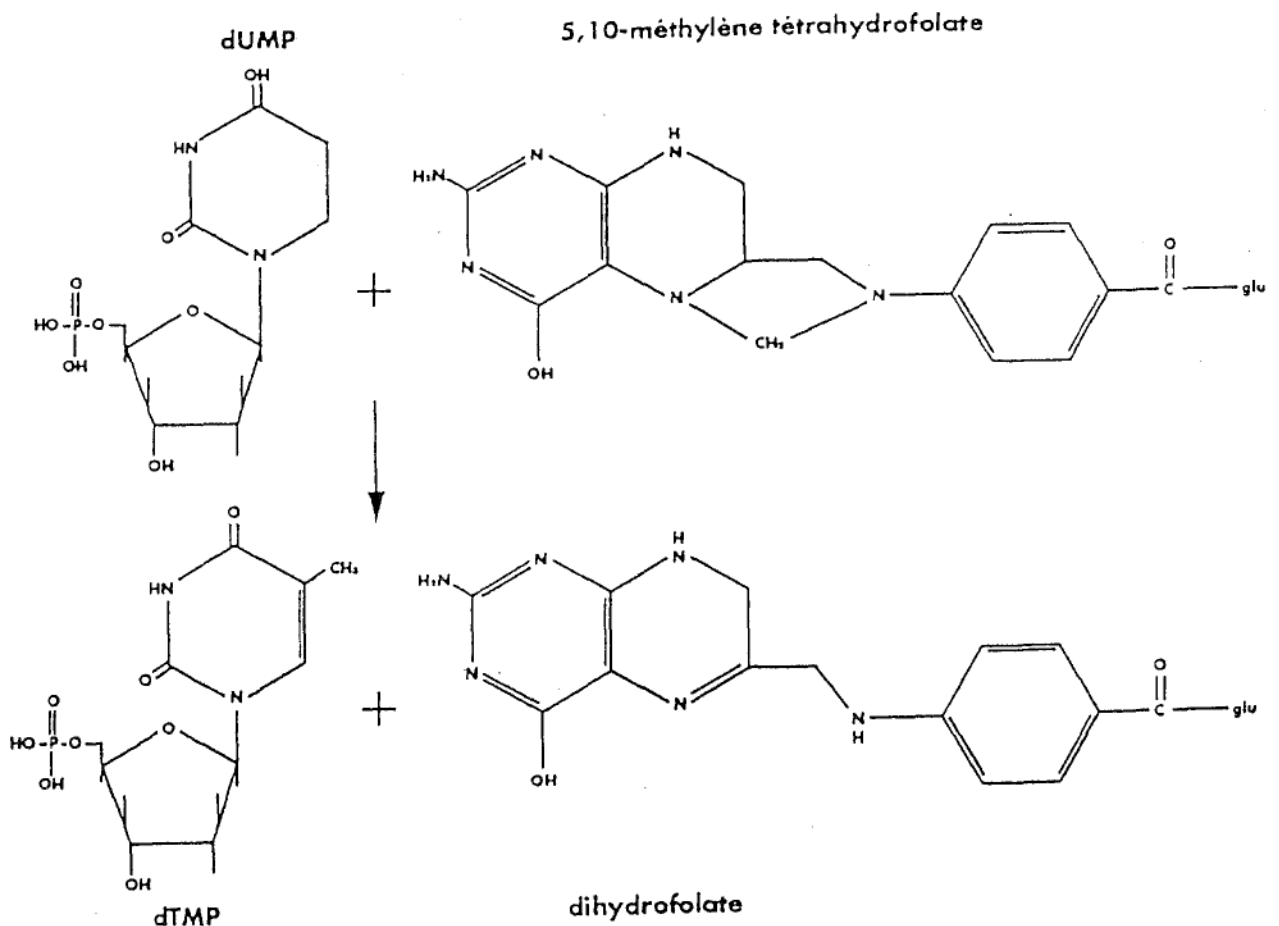


Figure 3 : Réaction catalysée par la thymidylate synthétase (69)

➤ Incorporation du FUTP dans les ARN

La principale altération biochimique résultant de l'incorporation du FUTP est l'inhibition de la maturation de l'ARN ribosomal. Le 5-FU provoque également une forte inhibition de la polyadénylation post-transcriptionnelle de l'ARN nucléaire. L'incorporation du FUTP dans l'ARN de transfert a pour conséquence une diminution du taux des bases mineures (ribothymidine, pseudo-uridine...) générées à partir de l'uracile incorporé. Enfin il semblerait que l'incorporation de 5-FU dans l'ARN messenger puisse provoquer la synthèse de protéines altérées.

➤ Incorporation du FdUTP dans l'ADN

Le FdUTP peut s'incorporer dans l'ADN du fait d'une faible activité ou d'une saturation des enzymes de « protection » comme la desoxyuridine-triphosphate diphosphorylase qui protège les cellules de l'incorporation d'uracile dans l'ADN ou l'uracile-DNA glycolase qui retire spécifiquement les résidus pyrimidiques qui auraient été incorporés dans l'ADN.

### **III.1.4 Mécanismes de résistances**

- Absence de résistance pléiotropique de type MDR
- Modification qualitative (mutations) ou quantitative (augmentation de l'expression) de la thymidylate synthétase.
- Faible formation de FdUMP
- Instabilité du complexe ternaire TS-FdUMP, acide folinique (40)
- Augmentation de la dihydropyrimidine déshydrogénase

### **III.1.5 Propriétés pharmacocinétiques**

Les caractéristiques pharmacocinétiques du 5-FU sont intéressantes car elles permettent de mieux comprendre :

- l'utilisation actuelle du produit et plus particulièrement la justification des perfusions continues,
- la chronomodulation
- l'efficacité des modulations du 5-FU.

### III.1.5.1 Absorption

Par voie orale, l'absorption du fluorouracile est faible et variable suivant les sujets et chez un même sujet à chaque administration. L'effet de premier passage hépatique varie, conduisant à une biodisponibilité globale qui fluctue de 0% à 80%. Il en résulte une non utilisation clinique du 5-FU per os (64 ; 70).

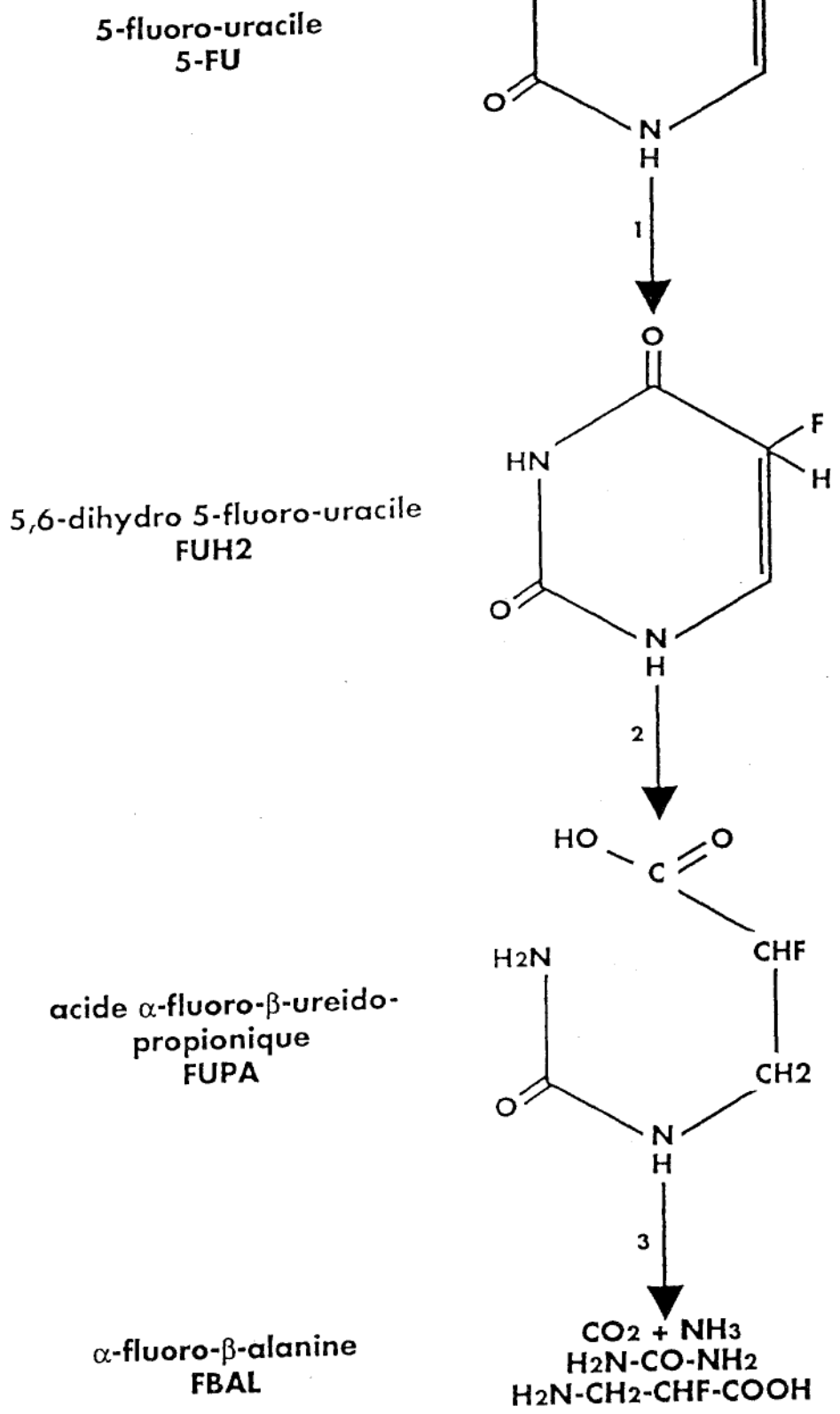
### III.1.5.2 Distribution

Le taux de fixation du 5-FU aux protéines plasmatiques est faible, environ 10%. L'albumine, protéine porteuse, possède deux sites de fixation équivalents, de faible affinité. Les premières estimations du volume de distribution initial variaient entre 8 et 25 litres mais plus récemment ce volume a été porté à 42 litres, soit le volume de l'eau corporelle totale (71).

En ce qui concerne la distribution tissulaire, le 5-FU diffuse bien au niveau du sein, de la moelle osseuse, des muqueuses intestinales, des reins et du foie. La diffusion est plus faible dans la peau et les muscles. La distribution du 5-FU est donc largement influencé par la vascularisation des tissus. Or au niveau tumoral, la vascularisation et donc l'efficacité du 5-FU varie selon le type histologique des cellules cancéreuses mais aussi selon la taille de la tumeur. Au niveau du LCR, la diffusion du 5-FU est proportionnelle à la dose administrée mais surtout au mode d'administration. Des études de cinétiques réalisées chez l'animal, montrent qu'un bolus de 5-FU en périphérie produit au niveau céphalorachidien un important pic de concentration dans l'heure suivant l'injection. La même dose administrée en perfusion produit des concentrations de 5-FU dans le LCR bien moindres (72).

### III.1.5.3 Métabolisme

Le foie est le principal site catabolique des fluoropyrimidines (figure 4) (70). Le noyau pyrimidique est réduit en dihydrofluorouracile (FUH<sub>2</sub>) par une déshydrogénase, puis sous l'action de deux hydrolases en fluoro-β-alanine (FBAL), CO<sub>2</sub> et urée. Le 5-FUH<sub>2</sub>, principal métabolite circulant, est toxique et peut-être reconverti en 5-FU. Les poumons et les leucocytes possèdent également un rôle potentiel dans la biotransformation du 5-FU. La molécule au niveau du lymphocyte est dégradée en CO<sub>2</sub>, urée et FBAL et 60 à 80 % sont éliminés sous forme de gaz carbonique au niveau pulmonaire.



- 1 : dihydrouracile déshydrogénase
- 2 : 5,6-dihydropyrimidine amidohydrolase
- 3 : N-carbamoyl- $\beta$ -alanine amidohydrolase.

Figure 4 : Voie catabolique des fluoropyrimidines (70)

La métabolisation du 5-FU est très rapide, puisque selon les auteurs sa demi-vie plasmatique varie de 10 à 30 minutes (39 ; 40 ; 68 ; 70).

#### III.1.5.4 Elimination

60 à 80 % du 5-FU sont éliminés sous forme de gaz carbonique au niveau des poumons et seulement 10 à 15 % sont excrétés par les urines.

#### III.1.5.5 Influence du mode d'administration

Le 5-FU a une demi-vie courte : injecté en bolus, il est presque totalement éliminé du plasma en 2 à 3 heures.

Agent essentiellement phase-dépendant, son activité antimétabolique s'exerce sur la fraction des cellules en cycle (25%) effectuant une synthèse soit d'ADN en phase S, soit de protéines en phase G1. La durée de la phase S est fréquemment comprise entre 5 et 25 heures. Ainsi, une augmentation du temps de contact entre le 5-FU et les cellules cibles est souhaitable, permettent à d'autres cellules d'entrer en cycle si le temps d'exposition au 5-FU devient important.

D'un point de vue pharmacocinétique, il est admis que l'efficacité antitumorale est corrélée au produit de la concentration plasmatique (C) par le temps (t) : (AUC). Une diminution de la concentration plasmatique avec une augmentation du temps de contact permet ainsi de maintenir l'AUC (donc l'efficacité) constante.

Le 5-FU possède un système de diffusion facilité d'une grande efficacité et ne nécessite donc pas un gradient de concentration important ce qui justifie l'intérêt de taux plasmatiques constants. Les fortes concentrations plasmatiques obtenues lors du bolus intra-veineux génèrent des effets toxiques systémiques et, au contraire une réduction des taux plasmatiques permet d'améliorer la tolérance.

De plus, des variabilités inter et intra-individuelles sont décrites. Selon le type de tumeurs traitées et surtout en fonction de la présence ou non de métastases hépatiques, des modifications de la clairance et donc des concentrations de 5-FU à l'équilibre apparaissent.

Chez un même malade, des variations importantes de la concentration plasmatique sont observées au cours de la journée et d'un jour à l'autre, ce qui justifie l'intérêt de la chronothérapie. Cette variation circadienne des taux plasmatiques de 5-FU, semble liée à une



modification au cours du temps des activités cataboliques du 5-FU et notamment de la dihydropyrimidine déshydrogénase (première enzyme de la chaîne catabolique), avec un pic d'activité à 16 heures et un minimum à 4 heures. Certaines données font par ailleurs état d'une synchronisation possible de la division cellulaire préférentiellement en début de nuit. Il en résulte une sensibilité de la tumeur aux agents anticancéreux qui varie au cours du nyctémère (73).

### **III.1.6 Toxicités**

Le 5-fluorouracile, comme tout agent anticancéreux, présente une certaine toxicité. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs représentés par les diarrhées, nausées, vomissements et stomatites, des troubles hématologiques avec leucopénie et thrombopénie, des réactions d'hypersensibilité et plus rarement une toxicité cardiaque.

#### **III.1.6.1 Toxicologie animale**

Les études de toxicité sur l'animal sont effectuées chez le rat, la souris et le chien. Les phénomènes d'intolérance consistent principalement en diarrhées et amaigrissement progressif. Des hémorragies intestinales et une dépression médullaire plus ou moins marquée apparaissent. Le 5-FU provoque l'arrêt des mitoses dans la muqueuse du jéjunum et de l'iléon accompagné d'altérations régressives des villosités de l'épithélium chez chaque espèce animale étudiée. Toutes les lignées sanguines sont altérées : les granulocytes diminuent rapidement puis ce sont les globules rouges et les thrombocytes.

#### **III.1.6.2 Effets indésirables digestifs**

Dose-dépendants, ils constituent avec les troubles hématologiques (qu'ils précèdent généralement) un facteur limitant de la chimiothérapie par le 5-FU (39).

Les troubles digestifs, modérés (nausées et vomissements) sont immédiats et cèdent généralement sous antiémétiques (74).

La stomatite et la diarrhée se manifestent plutôt entre 7 à 10 jours après l'administration et peuvent s'accompagner d'œsophagite et de pharyngite. L'incidence des stomatites et des

diarrhées peut atteindre 15 % à 20 %. Les ulcérations de la muqueuse buccale et les selles liquides sont un signal d'alarme qui impose l'interruption momentanée du traitement.

#### III.1.6.3 Effets indésirables hématologiques

Ce sont essentiellement une leucopénie (9 % à 10 % des patients traités par 5-FU en continu) et une thrombopénie (signalée chez 5 % des patients). Une légère anémie s'observe parfois, notamment lors de cures répétées. Cette myélosuppression peut survenir les premiers jours de la cure ou être différée, son maximum se situant à J 10 après le début du traitement. Elle est généralement réversible trois à quatre semaines après la cure (39 ; 40).

Ces effets indésirables hématologiques sont plus fréquents en cas d'association du 5-FU avec l'acide folinique. Ils sont développés dans la partie III.4 de ce travail.

#### III.1.6.4 Effets indésirables cutanés

Syndrome main-pied : Cette toxicité dermatologique assez caractéristique, peut survenir jusqu'à 40 jours après la cure et se manifeste par une éruption cutanée au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, précédée par une sensation de cuisson. L'évolution se fait par une desquamation palmoplantaire (75).

La protection du bras perfusé est recommandée, l'exposition au soleil est déconseillée car le 5-FU est hypersensibilisant et peut entraîner une coloration au niveau du trajet veineux.

#### III.1.6.5 Effets indésirables cardiaques

Des manifestations cardiaques de type angor, infarctus ont été décrites, mais leur incidence varie considérablement d'une étude à l'autre (1,5 % à 8 %) et selon le type de pathologie considérée. En ce qui concerne le mécanisme de cette toxicité, plusieurs hypothèses ont été avancées comme une réaction immuno-allergique, un spasme coronarien ou une action toxique directe sur le myocarde ou le péricarde liée à un composé de dégradation : le fluoro-acétaldéhyde (76 ; 77 ; 78 ; 79).

Le maximum de fréquence des accidents de cardiotoxicité se situe entre le deuxième ou troisième jour de la première cure de 5-FU. Ces accidents évoluent le plus souvent de manière favorable mais peuvent dans certains cas évoluer vers le décès.

L'importance de la surveillance accrue des patients à risque au cours des premières cures de 5-FU est donc primordiale.

### III.1.6.6 Autres effets indésirables

Des troubles neurologiques de type ataxie cérébelleuse ont été rapportés surtout en cas de fortes doses.

Des manifestations oculaires comme des conjonctivites ou une hypersécrétion lacrymale peuvent apparaître du fait de l'excrétion du 5-FU dans les larmes.

### III.1.7 Indications

Le 5-fluoro-uracile est largement utilisé dans le traitement des tumeurs solides. Il peut-être utilisé en palliatif, en curatif ou en néoadjuvant. La monothérapie ne se fait pratiquement plus, sauf dans quelques cancers coliques et rectaux.

#### III.1.7.1 Indications faisant l'objet d'une A.M.M

- Adénocarcinomes digestifs évolués.
- Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante.
- Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes.
- Adénocarcinomes ovariens.
- Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.

#### III.1.7.2 Le 5-FU dans le cancer du pancréas

En monochimiothérapie, le 5- FU fait partie des produits les plus actifs avec, dans les essais randomisés récents, des taux de réponses objectives compris entre 6 % et 33 % (28 ; 36; 37).

De très nombreux protocoles de polychimiothérapie utilisent le 5-FU.

Le tableau p.24 partie II.3.2.2. résume les résultats des différentes études de polychimiothérapie associant le 5-FU dans le traitement de l'adénocarcinome pancréatique (41 ; 45 ; 48 ; 50 ; 51 ; 52).

## III.2 ELVORINE : lévofolinate de calcium

### III.2.1 Introduction

Cette molécule n'est pas un agent cytotoxique, mais elle est très utilisée en cancérologie, car comme nous le verrons dans ce chapitre, elle potentialise l'action du 5-FU. L'acide d, l folinique, composé racémique est commercialisé depuis de nombreuses années, mais plusieurs études in vitro et in vivo ont montré que seul l'isomère l était actif : le lévofolinate de calcium commercialisé depuis 1992 sous le nom d'Elvorine®.

### III.2.2 Structure chimique

Le lévofolinate de calcium est un sel de l'acide l-folinique, et se distingue de l'acide folique par la réduction des doubles liaisons en 5,6 et en 7,8 ainsi que par la présence d'un radical formyl sur l'azote en 5 (figure 5) (40 ; 64).

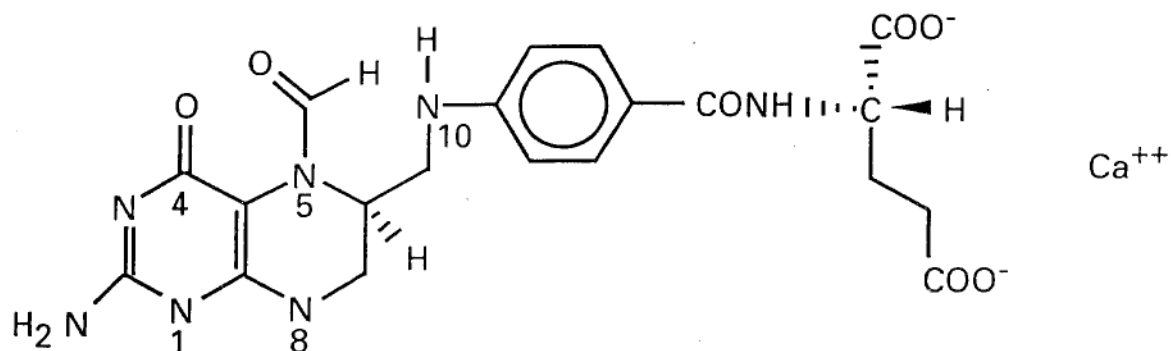
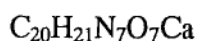


Figure 5 : Formule développée du lévofolinate de calcium



Il s'agit donc d'un tétrahydrofolate (THF). La molécule présente deux centres d'asymétrie, le carbone 6 du noyau ptéridine et le carbone 17 de l'acide glutamique. Il existe donc, en théorie, 4 stéréoisomères (2 couples d'énantiomères), mais l'acide glutamique étant toujours sous forme lévogyre, l'énantiométrie ne porte que sur le carbone 6. L'énantiomère naturel est le 6S, qui est lévogyre, et correspond au lévofolinate (Elvorine®), tandis que l'acide folinique qui était utilisé était le racémique 6R, S, d,l ou acide d,l folinique (Lederfoline®).

Le stéréoisomère lévogyre de l'acide d,l folinique est synthétisé à partir de l'acide folique.

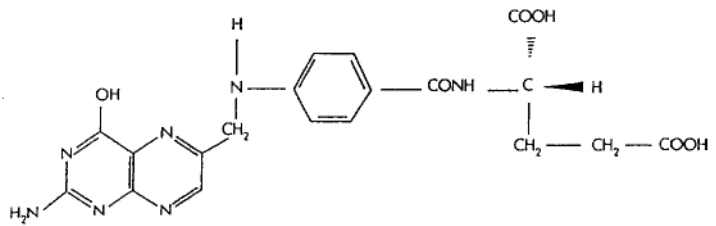
Les principales étapes de synthèses sont résumées dans la figure 6 (80).

Etapes

Noms des composés

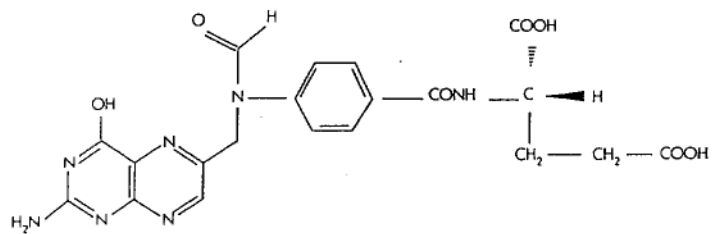
Structures chimiques

Acide folique



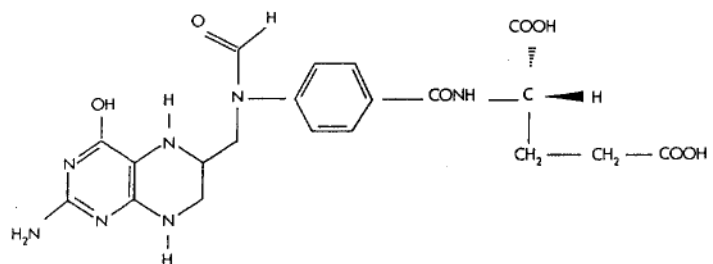
Fomylation

Acide  
N<sup>10</sup> formylfolique



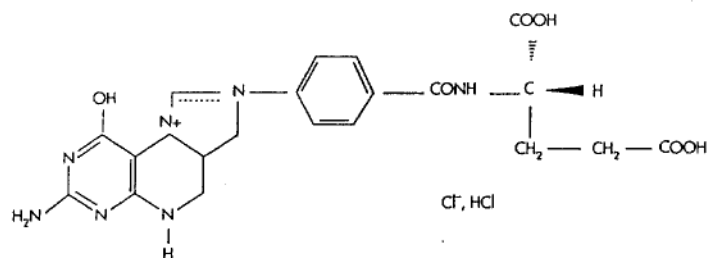
hydrogénation  
catalytique

Acide  
N<sup>10</sup> formyl-  
tétrahydrofolique



cyclisation

Chlorhydrate de  
l-anhydro-  
leucovorine



cristallisation

Lévofolinate  
de calcium  
pur et cristallisé

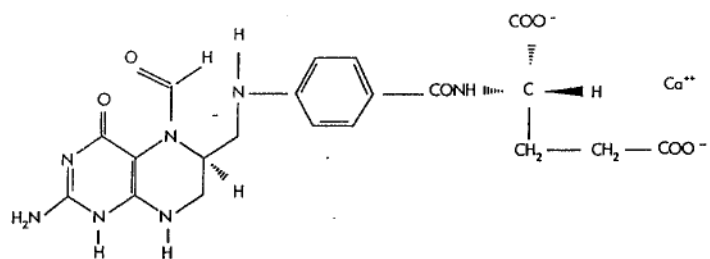


Figure 6 : Principales étapes de la synthèse du lévofolinate de calcium (80)

### III.2.3 Pharmacologie

#### III.2.3.1 Métabolisme des folates

L'homme, à la différence des plantes et des micro-organismes, ne peut synthétiser ses propres folates et nécessite des apports exogènes.

La majorité des folates alimentaires existe sous la forme de polyglutamates réduits liés aux protéines alimentaires. Ces polyglutamates sont convertis en monoglutamates au niveau des entérocytes et absorbés par un mécanisme actif.

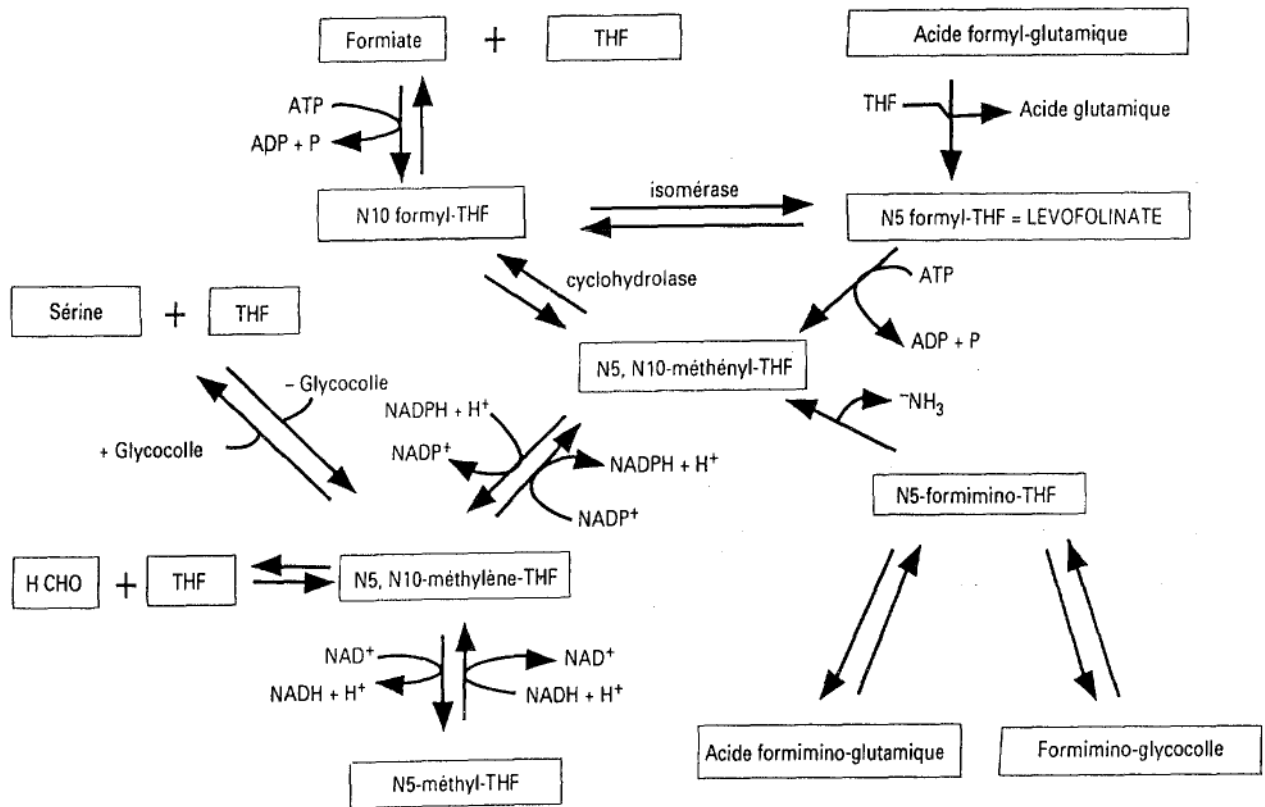
Dans les entérocytes, les monoglutamates, non réduits et non méthylés, sont réduits grâce à une enzyme, la dihydrofolate-réductase (DHFR), aboutissant à la formation de tétrahydrofolates qui sont méthylés.

Le 5-méthyl THF, qui constitue la plus grande part des folates, passe dans la circulation générale et constitue la forme active de cette vitamine. Le noyau THF joue dans l'organisme le rôle d'un transporteur de radicaux monocarbonés sous différents états d'oxydation : méthyl ( $\text{CH}_3$ ), méthylène ( $= \text{CH}_2$ ), méthenyl ( $\text{CH}$ ), formimino ( $\text{CH} = \text{NH}$ ), formyl ( $\text{CHO}$ ), portés par les azotes 5 et/ou 10 du noyau ptéridine. Les différentes formes sont en équilibre dans l'organisme (figure 7). Dans les cellules, les folates sont reconjugués en polyglutamates. C'est sous cette forme qu'ils jouent le rôle de co-enzymes permettant le transport de radicaux monocarbonés (80 ; 81).

#### III.2.3.2 Rôle in vivo des dérivés foliniques actifs

Le rôle physiologique du THF est donc de fournir les groupements monocarbonés nécessaires au métabolisme des acides aminés (catabolisme de l'histidine en acide glutamique, interconversion serine-glycine, transformation de l'homocystéine en méthionine), à la formation des bases puriques et des bases pyrimidiques (transformation de l'acide désoxy-uridylique, dUMP, en acide désoxy-thymidilique, dTMP, par la thymidilate synthétase).

La carence en acide folique chez l'homme se traduit par une anémie mégaloblastique avec leucopénie, neutropénie et thrombopénie et par des troubles neurologiques, digestifs et cutanés.



**Figure 7 : Interconversions des tétrahydrofolates (THF) dans l'organisme**

### **III.2.4 Pharmacocinétique**

#### **III.2.4.1 Absorption**

L'absorption digestive de l'acide folinique passe par un transporteur actif stéréospécifique qui reconnaît préférentiellement le lévofolate. Il en résulte que la quantité absorbée diminue lorsque la dose administrée s'accroît : pour le lévofolate elle passe de 100 % à 25 mg à 40 % à 100 mg. La quantité maximale de lévofolate pouvant être absorbée par voie orale au cours d'une prise est donc de l'ordre de 40-50 mg (82).

#### **III.2.4.2 Métabolisation**

Le lévofolate subit un effet de premier passage hépatique intense qui réduit sa biodisponibilité systémique à 4 % environ. Mais le métabolite formé : 6S-5Nméthyl THF, possède la même activité que le lévofolate et donc la biodisponibilité systémique en terme de folate actif est égale à la fraction de la dose absorbée (83 ; 84).

#### **III.2.4.3 Elimination**

L'excrétion est rénale, sous forme de métabolites inactifs : 5 et 10-formyl-tétrahydrofolates.

### **III.2.5 Intérêt de l'utilisation du lévofolate de calcium par rapport à l'acide folinique racémique.**

Seule la forme l possède une activité pharmacologique : la méthylène tétrahydrofolate synthétase catalyse la transformation irréversible et stéréospécifique de l'isomère l en L-5,10-méthylène tétrahydrofolate (85). Comme seule la forme l peut servir de substrat à cette enzyme, et que par ailleurs la forme d ne se transforme pas en forme l dans le plasma, la forme d ne peut pas entrer dans le pool des folates.



De plus, après administration intraveineuse d'acide dl-folinique, la forme l est rapidement éliminée du plasma par conversion en 1-5-méthyl tétrahydrofolate et excrétion urinaire, alors que la forme d n'est pas métabolisée et est éliminée lentement dans les urines sous formes inchangée (84).

La demi-vie de la forme d (6-11 heures) est beaucoup plus longue que celle de la forme l (20-30minutes) (82).

Or, la forme d n'est pas inerte métaboliquement :

- Les deux diastéréoisomères entrent en compétition pour le transport membranaire : il y a passage intra-cellulaire d'environ 30 fois moins de forme d que de forme l, à concentrations extra-cellulaires équimolaires. Cependant, après administrations intraveineuses répétées ou en perfusion prolongée du mélange racémique, la forme d s'accumule et atteint des concentrations plasmatiques très élevées qui pourraient alors entrer en compétition avec la forme l au niveau de la pénétration cellulaire (86).
- La forme d interfère avec l'isomère l pour la polyglutamation intracellulaire car les deux formes sont des substrats de la folylpolyglutamate synthétase. Des concentrations intracellulaires élevées de forme d, en diminuant le pool des folates réduits pourraient altérer la modulation du 5-FU.

L'utilisation de la forme l pure chez l'homme supprime toute possibilité d'interférence avec l'énantiomère d.

### III.3 CISPLATINE

#### III.3.1 Introduction

En 1965, Rosenberg et Coll., observent pour la première fois l'activité cytotoxique des dérivés du platine. En effet, ils remarquent une inhibition de la réplication d'*Escherichia coli* dans un milieu de culture sous l'effet d'une électrolyse pour laquelle était utilisée une électrode inerte de platine (87).

Le cis-diaminedichloroplatine ou cisplatine (CDDP) a été le premier représentant de cette nouvelle famille d'organoplatine. Il a constitué une avancée majeure dans le traitement des tumeurs germinales, des adénocarcinomes ovariens et des tumeurs épidermoïdes.

Depuis d'autres dérivés du platine sont apparus sur le marché, comme le carboplatine et plus récemment l'oxaliplatine.

#### III.3.2 Structure chimique - classification

C'est un composé complexe du platine II, inorganique qui présente une stéréoisomérisie cis-trans. Seul l'isomère cis- présente une activité antitumorale (39 ; 40 ; 88).

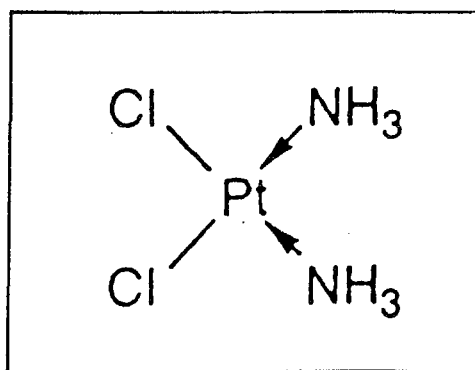


Figure 8 : Formule développée du cisplatine

Formule brute :  $N_2H_6PtCl_2$

### **III.3.3 Propriétés pharmacologiques**

#### **III.3.3.1 Mécanisme d'action**

Antinéoplasique cytostatique, son mécanisme d'action est similaire à celui des alkylants : il forme avec l'ADN des ponts inter et intracaténaux au niveau des atomes N7 de deux guanines consécutives mais également au niveau des résidus phosphates.

Le cisplatine inhibe donc la synthèse de l'ADN. L'inhibition des synthèses de l'ARN et des protéines cellulaires n'intervient que secondairement.

#### **III.3.3.2 Mécanismes de résistance**

Une résistance croisée existe entre cisplatine et carboplatine, alors que dans certains cas, les phénomènes de résistances ne sont pas croisés entre oxaliplatine et cisplatine (39).

Les mécanismes de résistance aux dérivés du platine sont multifactoriels :

- diminution de l'incorporation intracellulaire indépendante de la résistance pléiotrophique type MDR,
- augmentation de la détoxification :
  - . par conjugaison avec le glutathion par l'intermédiaire de la glutathion-S-transférase,
  - . par les métallothionéines,
- augmentation des phénomènes de réparation de l'ADN.

### **III.3.4 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du cisplatine est compliquée par la présence concomitante de formes libres et de formes liées aux protéines.

Le platine total (libre + fixé aux protéines) a une cinétique bi ou triphasique.

Les études de pharmacocinétiques pratiquées chez l'homme ont montré que le cisplatine (CDDP) se distribue dans la plupart des organes : foie, rein... à l'exception du tissu cérébral (89).

Après administration IV de CDDP, il s'établit une forte liaison aux protéines plasmatiques (90 % à 95 % du platine administré) : la fraction liée ne possède aucune activité cytotoxique.

De plus cette fixation est irréversible. La liaison s'effectue avec toutes les protéines plasmatiques (albumine, transferrine, globuline...) (88).

Les concentrations plasmatiques en platine total (lié aux protéines et libre) décroissent de manière biphasique avec une demi-vie initiale de 25 à 45 minutes et une demi-vie terminale de 2,5 à 3 jours. Pour le platine libre, ces valeurs sont respectivement de 26-30 minutes et de 48 minutes.

Il est en général admis qu'au bout de 5 à 6 demi-vies, soit 4 à 6 heures après l'injection, il ne reste pratiquement plus de platine libre circulant, supposé actif (64).

L'élimination du cisplatine est essentiellement rénale.

L'excrétion urinaire 0-24 h en platine total représente, selon les auteurs, de 14 % à 40 % de la quantité de platine administrée. Généralement, on observe une phase rapide d'excrétion dans les 4 heures suivant l'administration du produit, qui représente 15 % à 25 % de la dose, puis une phase lente pendant laquelle le cisplatine restant dans les tissus (soit 60 % à 70 % de la dose) s'élimine avec une demi-vie de 2 à 10 jours (90).

### **III.3.5 Toxicités**

#### **III.3.5.1 Toxicologie animale**

La plupart des travaux ont recherché à évaluer la toxicité du cisplatine chez l'animal par administration unique et par administration répétée et également à évaluer la toxicité hématologique, auditive et rénale de ce produit. Les animaux utilisés sont la souris, le rat, le cobaye, le chien et le singe (88). Ces études montrent que la toxicité hématologique se manifeste par une diminution des précurseurs de la lignée rouge et des lymphocytes circulants. Les lymphocytes d'origine thymique sont plus touchés que les lymphocytes provenant d'autres organes lymphoïdes. De plus, les cellules de la moelle osseuse de la souris sont moins sensibles au cisplatine que celles du rat. L'ototoxicité, chez le cobaye et chez le singe, montre que les lésions observées sont les mêmes que celles produites par les antibiotiques ototoxiques (aminosides). La toxicité rénale se traduit par une augmentation des taux sanguins d'urée et de créatinine et histologiquement, on observe une dégénérescence et une nécrose des cellules des tubules proximaux. Des études effectuées chez le chien, ont montré que l'augmentation de la diurèse par pré-hydratation massive ou par injection de mannitol diminuait la toxicité rénale du cisplatine.

### III.3.5.2 Toxicité rénale

La toxicité rénale aiguë survient par nécrose tubulaire dans 25 % à 75 % des cas en dehors de toute prévention. Elle est fonction de la concentration du platine dans l'ultrafiltrat glomérulaire. Elle est en rapport avec la valeur du pic plasmatique du platine et de sa durée. Elle est dose dépendante et cumulative. Elle est de plus aggravée par l'hypovolémie et une mauvaise hydratation. Toutefois, l'insuffisance rénale n'est qu'exceptionnellement définitive et elle peut être prévenue par une bonne hydratation parentérale et orale, par la perfusion de mannitol et de furosémide ou par le fractionnement de la dose de platine.

L'altération rénale chronique, avec diminution de 30 % à 60 % de la clairance de la créatinine, est fortement liée à la toxicité aiguë de chaque cycle (88 ; 91 ; 92).

### III.3.5.3 Toxicités électrolytiques

L'hypomagnésie, est une complication fréquente des traitements par le cisplatine.

La dénutrition éventuelle des patients, l'hyperdiurèse ne suffisent pas à expliquer l'intensité et la durée de l'hypomagnésie. Elle apparaît généralement après deux ou trois cycles et peut persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Elle peut être isolée ou associée à une hypocalcémie ne se corrigeant que par administration de magnésium (93). L'hypokaliémie, très fréquente, est liée à l'importance des vomissements et aux perturbations des mouvements tubulaires potassiques créés par l'hypomagnésie.

Il peut apparaître, dans certains cas une hyponatrémie de dilution (94).

### III.3.5.4 Toxicité auditive

Elle est dose dépendante, cumulative, généralement de grade 2 à 3 et irréversible (39).

Elle est plus fréquente chez les patients âgés ayant déjà une diminution de la fonction auditive et chez les enfants (88). Elle se traduit par des anomalies de l'audiogramme dans 24 % des cas et une surdité dans 6 % à 10 % des cas (95).

Une surveillance stricte est nécessaire et un audiogramme doit être réalisé pour des doses supérieures à 400 mg / m<sup>2</sup>. De plus la coprescription de médicaments potentiellement ototoxiques doit être proscrite.

### III.3.5.5 Autres toxicités

Des complications neurologiques de type toxicité vestibulaire, hypotension orthostatique, neuropathie périphérique, paresthésie ou névrite optique ont été décrites après administration de plusieurs cures de cisplatine. C'est une toxicité dose-limitante, cumulative, souvent de grade 2 et plus ou moins réversible (96 ; 97).

L'administration de cisplatine entraîne fréquemment des nausées et vomissements de grade 3 survenant 1 à 6 heures après la perfusion et qui peuvent se prolonger pendant environ 24 heures.

Une toxicité hématologique, non cumulative, réversible, de grade 1 à 2 en général et dose dépendante est observée dans certains cas (98).

### III.3.6 Indications

Les indications thérapeutiques sont (40) :

- tumeurs du testicule
- tumeurs de l'ovaire
- tumeurs du col de l'utérus
- tumeurs de l'endomètre
- tumeurs de la sphère O.R.l
- tumeurs de l'œsophage
- tumeurs de la vessie
- cancers épileptoïdes

Le plus souvent le cisplatine est utilisé en polychimiothérapie, en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques comme le 5-fluorouracile.

### III.4 Triple synergie

#### III.4.1 Intérêt de l'association 5-FU et lévofolinate de calcium

##### III.4.1.1 Mécanisme d'action

Le 5-FU est métabolisé dans l'organisme en 5 fluorodéoxyuridine monophosphate (5FdUMP). Ce faux nucléotide est capable en présence de 5-10 méthylène THF, de se lier à la thymidilate synthétase (TS) et de la bloquer par formation d'un complexe ternaire qui est très stable avec de fortes concentrations intracellulaires de 5-10 méthylène THF (99; 100).

Il en résulte une forte inhibition de l'enzyme, et donc un effet mitotique élevé.

Ainsi l'administration de lévofolinate exogène permet d'élever la concentration intracellulaire de 5-10 méthylène THF et d'accroître l'activité du 5-FU, alors que le dextrofolinate, qui pénètre peu ou pas dans les cellules et ne forme pas de polyglutamates, n'agit pas (figure 9).

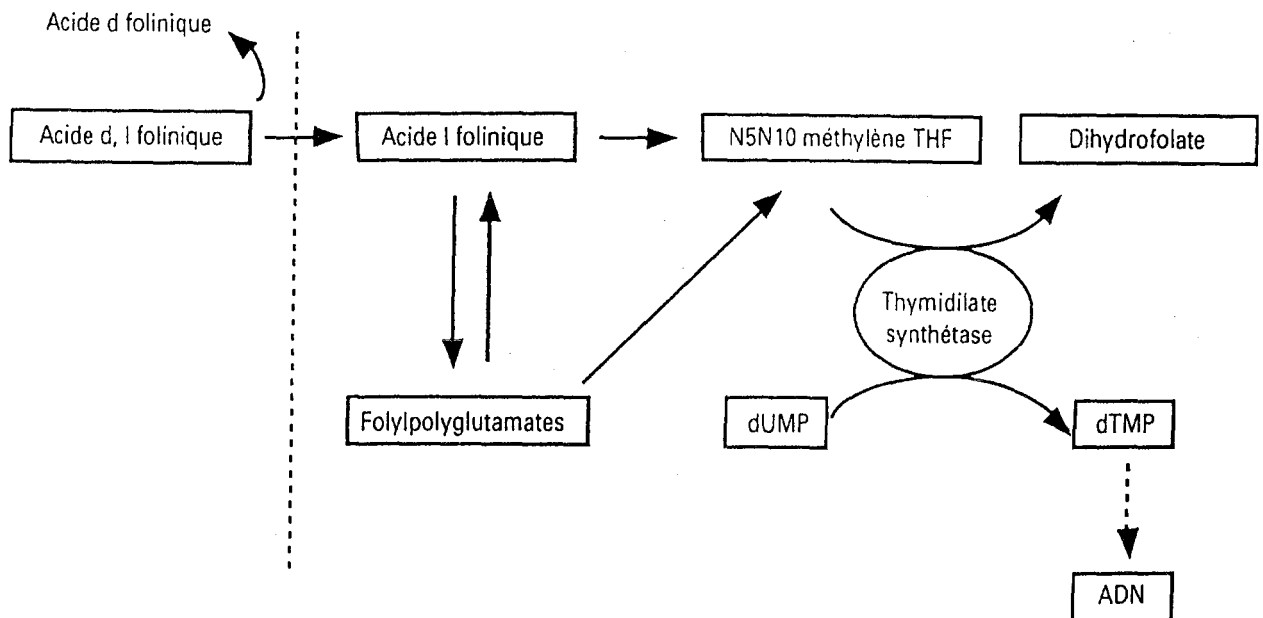


Figure 9 : Modulation du 5-FU par l'acide folinique (81)

### III.4.1.2 Applications cliniques

En 1979, D. Machover a réalisé le premier essai thérapeutique découlant de ces concepts expérimentaux chez des malades atteints d'adénocarcinomes gastriques et colo-rectaux évolués (101). Depuis, de nombreuses études de phase II portant sur le traitement par 5-FU et acide folinique de malades atteints de carcinomes colo-rectaux, gastriques, et mammaires ont été réalisées. La supériorité de l'association 5-FU-Acide folinique sur le 5-FU seul est désormais démontrée en terme de taux de réponse dans plusieurs essais randomisé nord-américains publiés sur les cancers colorectaux (102 ; 103 ; 104). Ces essais ont aussi montré que la toxicité est plus importante avec cette association, notamment au niveau des troubles gastro-intestinaux. Louvet, de Gramont et al semblent avoir trouvé le compromis entre efficacité et tolérance avec le protocole LV5FU2 (105).

## III.4.2 Intérêt de l'association 5-FU et cisplatine

### III.4.2.1 Mécanisme d'action

Une explication cinétique peut être proposée : l'administration de cisplatine diminue le catabolisme du 5-FU avec une intensité et une durée semblant dose dépendante. Cette diminution est sans doute liée à une inhibition de l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase par action sur un cofacteur ATP ou NADPH (106).

Une explication biochimique est également proposée : le cisplatine en inhibant la pénétration intracellulaire de la méthionine, induit une augmentation du pool de folates réduits qui stabilise le complexe ternaire thymidylate synthétase-FdUMP-folate. Le cisplatine n'interfère pas directement avec la thymidilate synthétase.

### III.4.2.2 Applications cliniques

L'association 5-FU + cisplatine montre une activité antitumorale synergique dans certains types de cancers, en particulier ceux de la tête et du cou. En effet le 5-FU en monochimiothérapie et en bolus n'induisait que 15 % à 20 % de réponses, alors que son utilisation en perfusion continue sur plusieurs jours associé au cisplatine a permis de mettre en évidence une chimiothérapie réelle des cancers de la tête et du cou.



Les taux de réponses obtenues avec ces associations varient de 60 % à 80 % en fonction du volume tumoral, avec des régressions cliniques complètes de 10 % à 60%(107).

Cette association a également été testée dans plusieurs cancers digestifs comme les adénocarcinomes gastriques, les cancers de l'œsophage, les adénocarcinomes colorectaux, les cancers primitifs du foie et des voies biliaires et les résultats sont modestes avec une durée de survie qui n'est pas augmentée en générale.

Dans le cancer du pancréas, comme nous l'avons décrit précédemment, plusieurs auteurs ont montré que cette association avait un effet symptomatique, sans toutefois mettre en évidence une augmentation de la médiane de survie (54).

#### **III.4.3 Intérêt de l'association cisplatine et lévofolate de calcium**

Le cisplatine intracellulaire favorise la conversion homocystéine en méthionine couplée à la transformation 5 méthyltétrahydrofolate qui peut à son tour être transformée en 5-10 méthylène- tétrahydrofolate : folate actif qui potentialise le 5-FU.

Cette bi-thérapie : cisplatine + acide folinique n'est pas utilisée en clinique, car elle ne présente aucun intérêt sans l'adjonction du 5-fluorouracile.

#### **III.4.4 Intérêt de cette triple association**

Le protocole de chimiothérapie 5-FU/CDDP/Folate de calcium est donc une association synergique. L'efficacité de cette triple association passe par la formation d'un complexe ternaire stable avec la thymidilate syntéthase, dépendant du taux de FdUMP et de méthylène tétrahydrofolate. Cette efficacité est potentialisée par la présence de cisplatine (CDDP). Il en résulte la formation de cassure de brins d'ADN induisant des phénomènes d'apoptose.

Cette triple association semble donc intéressante d'un point de vue théorique. En pratique, dans l'adénocarcinome pancréatique, nous avons retrouvé un article utilisant cette trithérapie. Cette étude réalisée par André T et al (56) nous servira d'ailleurs de référence par rapport à notre étude rétrospective.

**Partie IV**

**ETUDE RETROSPECTIVE**

## **IV.1 Introduction**

L'adénocarcinome du pancréas exocrine est d'emblée de pronostic sombre de part sa situation profonde peu accessible à l'examen clinique ou radiologique, avec un diagnostic très souvent tardif, et par ses rapports étroits avec de nombreux organes, dans une zone riche en vaisseaux et en ganglions lymphatiques avec une dissémination précoce.

Notre étude rétrospective a cherché à évaluer l'efficacité, la tolérance et le coût de l'association chimiothérapeutique 5 Fluorouracile, folinate de calcium et cisplatine dénommée Fu-Ci-Fol à Grenoble, chez 25 patients ayant un adénocarcinome pancréatique en phase localement avancée ou métastatique.

## **IV.2 Populations étudiées et méthode**

### **IV.2.1 Sélection des patients**

Cette étude rétrospective s'est déroulée entre le 1<sup>er</sup> novembre 1998 et le 1<sup>er</sup> mars 1999 et concernait des patients traités entre le 1<sup>er</sup> janvier 1995 et le 30 août 1998.

Plusieurs outils, nous ont permis de recenser les patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique de même que ceux recevant un traitement associant 5 Fluorouracile, folinate de calcium et cisplatine :

- la liste des patients présentant cette pathologie a été établie à partir des documents de l'unité de concertation du C.H.U de Grenoble.
- l'unité de reconstitution des cytotoxiques de la Pharmacie Michallon à Grenoble tient à jour des dossiers spécifiques par patient avec les différents produits anticancéreux prescrits, préparés et délivrés.

Vingt-trois patients sont recrutés dans différents services du C.H.U.G, avec 11 patients dans le service d'Oncologie Médicale (Pr. Schaerer), 9 dans le service de Gastro-Entérologie (Pr. Fournet), 3 dans d'autres services du CHU. Tous ces patients ont reçu leur traitement chimiothérapique en Oncologie Médicale ou en Gastro-Entérologie. Deux patients ont été traités à l'extérieur du CHU de Grenoble : un à la clinique Mutualiste (Dr Bonnet Eymard) et l'autre à l'hôpital de Voiron (Dr Bichard).

Ces deux patients ont été inclus dans notre étude, d'une part car ils ont été hospitalisés dans l'un des services du CHU et d'autre part car leur dossier a été présenté à l'Unité de Concertation du CHU de Grenoble qui a préconisé le traitement par l'association 5 Fluorouracile – folinate de calcium – cisplatine.

Le suivi des patients a été effectué jusqu'au 1<sup>er</sup> mars 1999 : le recul médian est de 17 mois, variant de 9 à 46 mois.

#### **IV.2.2 Critères de sélection**

Les patients inclus sont ceux ayant reçu au minimum un jour de traitement ainsi que ceux pour lesquels une anatomopathologie de la tumeur primitive ou d'une métastase a pu prouver l'origine pancréatique de l'adénocarcinome.

Ont aussi été inclus les patients, chez lesquels la radiographie, la laparotomie et le dosage des marqueurs tumoraux nous ont permis d'affirmer l'adénocarcinome pancréatique (exception faite pour 2 patients, nous y reviendrons).

L'adénocarcinome pancréatique a été prouvé par biopsie de la tumeur primitive chez 17 patients (11 fois par chirurgie et 6 fois par cytoponction sous échographie ou TDM).

Chez 3 patients, le diagnostic a été posé par la biopsie d'une métastase, en général hépatique.

5 patients n'ont pas eu de diagnostic histologique, mais chez 3 d'entre eux, l'imagerie radiologique, la laparotomie exploratrice et l'augmentation du CA19.9 à des taux supérieurs à 5000 UI, nous ont permis d'affirmer le cancer du pancréas.

Chez deux patients, aucune anatomopathologie n'a pu être obtenue et les taux de Ca 19.9 (305 et 1500 UI) étaient inférieurs aux valeurs permettant d'affirmer l'adénocarcinome. Cependant l'imagerie radiologique a permis de poser le diagnostic de cancer du pancréas et d'inclure ces patients dans notre étude.

#### **IV.3 Protocole de chimiothérapie (Fu-Ci-Fol)**

Le protocole détaillé est celui utilisé au CHU de Grenoble.

Une cure se déroule sur 24 heures :

- 5 FU (5 fluorouracile) : 1500 mg / m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse sur 24 h.
- Folinate de calcium (Elvorine®) : 250 mg / m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse sur 24 h
- Cisplatine (Cisplatyl®) : 25 mg / m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 24 h.

Les cures sont répétées toutes les semaines.

Le premier cycle "dit d'attaque" consiste en 6 cures hebdomadaires suivi d'une période de repos de 4 semaines. Les cycles suivants « dits d'entretien » comportent 4 cures hebdomadaires et sont espacés de quatre semaines. La durée de cette chimiothérapie est fonction de la réponse au traitement

En cas de toxicité digestive ( $\geq 2$  selon les critères de l'OMS), les doses de 5 FU et d'acide folinique sont réduites de 20%.

En cas de toxicité rénale, le cisplatine est administré à dose réduite ou il est substitué par le carboplatine (Paraplatine®), ceci en fonction de la clairance à la créatinine.

Le protocole Fu-Ci-Fol est accompagné :

- pour la prévention de l'insuffisance rénale, d'une hyperhydratation suffisante pour obtenir une diurèse d'au moins 2 litres par 24 heures. Cette hydratation est assurée par la prise de boissons abondantes mais surtout par des perfusions intraveineuses de solutés isotoniques de chlorure de sodium ou glucose.
- pour la prévention des nausées et des vomissements, de la prescription d'antiémétiques associant en général un sétron (5 HT3) à un corticoïde.

#### **IV.4 Méthodes d'évaluation**

Les dossiers médicaux sont examinés entre novembre 1998 et mars 1999. Chaque dossier ainsi sélectionné est examiné à l'aide d'un formulaire de recueil préalablement établi. (Annexe 1).

Cette fiche de recueil comporte un certain nombre d'items qui sont :

- L'identification du patient
- Les éléments du diagnostic
- Les facteurs pronostiques
- Les traitements (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie)
- Les résultats des traitements
- La tolérance du traitement évalué
- L'évolution de la maladie.

Le stade tumoral est déterminé grâce à la classification TNM au moment de la mise en route du traitement évalué.

L'état général est défini grâce à l'échelle de Karnofsky ou au statut de l'OMS, au moment de la mise en route du traitement évalué (Annexe 2).

#### **IV.4.1 Evaluation de la réponse**

Nous avons repris les critères de l'OMS :

La réponse complète est définie par la disparition complète de tous les signes de la tumeur, pendant au moins 4 semaines et sans apparition de nouvelles lésions.

La réponse partielle  $\geq 50\%$  se définit comme une diminution de plus de 50 % des lésions tumorales, sans progression des autres lésions ni apparition de nouvelles zones tumorales et ceci pendant un délai minimum de 4 semaines.

La réponse partielle  $< 50\%$ , présente une diminution de moins de 50 % de la taille de la tumeur ou une augmentation de 25 % d'une ou plusieurs lésions tumorales associées.

La stabilisation associe l'absence de changement significatif de la tumeur, pas d'apparition de métastases et l'absence de nouvelles lésions tumorales.

Enfin, l'échec thérapeutique ou la maladie en progression se définit comme une augmentation de plus de 25 % des lésions tumorales ou apparition de nouvelles zones tumorales.

Dans notre étude, les critères de réponse au traitement sont évalués par l'examen clinique et radiologique (TDM ou échographie). Le suivi biologique des marqueurs tumoraux est utilisé à titre indicatif mais sa valeur ne reflète pas toujours l'évolution de la maladie, car ils peuvent diminuer sous traitement alors qu'il existe une progression de la maladie.

#### **IV.4.2 Evaluation de la survie**

La durée de survie est un critère majeur en cancérologie.

Seront évaluées :

- la médiane de survie : durée de vie pendant laquelle 50 % des patients sont décédés
- la survie globale : intervalle entre la date de mise en route de la chimiothérapie et la date du décès
- la survie en rémission : correspond pour les patients répondeurs, à l'intervalle entre la date de la mise en route du traitement évalué et la date de progression de la maladie.

Les courbes de survie sont obtenues par la méthode de Kaplan – Meier, méthode choisie car elle convient mieux à la description de petits échantillons (108).

Plusieurs données sont nécessaires pour estimer le taux de survie. Au jour « J » choisi pour faire le bilan de l'étude, appelé date de point, on doit disposer pour chaque sujet :

- la date d'origine qui est le point de départ de la surveillance choisi dans l'histoire du malade. Il sera le même pour tous les patients (date de diagnostic, date de traitement...).
- la date des dernières nouvelles qui est la date à laquelle on a eu pour la dernière fois des nouvelles du patient. A cette date correspond un état : vivant ou décédé.
- le recul de l'étude c'est à dire le délai écoulé entre la date d'origine et la date de fin d'étude.

La méthode de Kaplan-Meier estime les taux de survie par le calcul de probabilités conditionnelles.

Le tracé des courbes de survie fait intervenir le pourcentage (ou la probabilité) de sujets vivants sur l'axe des ordonnées et les intervalles de temps (en semaines) sur l'axe des abscisses.

Les comparaisons entre les courbes de survie des sous-groupes sont effectuées grâce au test du Logrank (109).

#### **IV4.3 Evaluation de la douleur**

En raison du très mauvais pronostic des tumeurs du pancréas en phase localement avancée ou métastatique, l'amélioration de l'état général avec réduction des douleurs est un critère important dans l'évaluation d'un traitement.

Cette évaluation a été effectuée par le relevé dans le dossier médical ou le cahier de soins infirmiers, des prescriptions d'antalgiques. La douleur a été définie selon la classification des antalgiques en rapport avec les paliers de l'OMS.

- pas de douleur
- douleurs faibles : prise à la demande d'antalgiques de palier I.
- douleurs moyennes : prise régulière d'antalgique de palier I (aspirine ou paracétamol)
- douleurs importantes : prise régulière d'antalgique de palier II (dérivés codéinés – dextropropoxyphène)
- douleurs insupportables : prise régulière d'antalgiques de palier III (morphiniques).

#### **IV.4.4 Intensité de dose – Intensité de dose relative**

Il est nécessaire de définir ces termes, car selon plusieurs études, l'efficacité d'un traitement chimiothérapique dépend à la fois de la dose administrée par cycle et de l'intervalle entre les cycles, les taux de réponse augmentant avec l'intensité de la dose administrée, sans forcément qu'il y ait une amélioration de la courbe de survie.

- intensité de dose : quantité de médicament administré par unité de temps en milligramme par mètre carré et par semaine. La dose intensité a le mérite essentiel de permettre la comparaison des protocoles comportant les mêmes médicaments, administrés à des posologies ou à des intervalles de temps différents.
- intensité de dose relative : quantité relative de médicament administré par unité de temps comparé à la dose intensité du protocole de référence.

$$\text{IDR} = \frac{\text{Intensité de dose dans le protocole étudié}}{\text{Intensité de dose dans le protocole de référence}}$$

- la dose intensité relative moyenne permet de comparer la dose intensité de protocoles d'association de drogues.

$$\text{IDR moyenne} = \frac{\text{Somme des IDR dans la combinaison administrée}}{\text{Nombre de drogues dans la combinaison de référence}}$$

#### **IV.4.5 Comparaison de plusieurs répartitions observées. Test du chi carré**

Nous utiliserons le test du  $\chi^2$  (chi carré) pour évaluer la répartition de deux caractères entre deux populations.

Ce test sera affecté de la correction de Yates qui s'applique aux petits échantillons.

#### **IV.4.6 Evaluation de la toxicité, de la tolérance**

Les effets toxiques sont évalués selon la cotation de l'OMS (annexe 3).



**Tableau 7 : Toxicité des différents médicaments.**

5 FLUOROURACILE		CISPLATINE	
Digestive		Digestive	
- nausées, vomissements	G1-G2	- nausées, vomissements	G3
- diarrhées	G2	Rénale	G2-G3
- stomatite	G2-G3	Auditive	G2-G3
Hématologique	G2	Hématologique	
Alopécie	G1-G2	- leucopénie	G1-G2
Cutanée		- thrombopénie	G1-G2
Oculaire		- anémie	G2
Cardiaque		Neuropathie	G2
Neurologique		Hypersensibilité	G1
		Hépatique	G1

G = Grade

Nous déterminerons le nombre de reports de cure, de réductions de doses, de décès et hospitalisations dus à la toxicité.

Nous calculerons les pourcentages de cures ayant été suivi d'une toxicité donnée (ou % de patients faisant l'objet d'une toxicité donnée).

#### **IV.4.7 Evaluation des coûts du traitement**

##### **IV.4.7.1 Définition des coûts**

Il existe trois types de coûts :

- les coûts directs qui représentent l'ensemble des ressources consommées et des dépenses directement attribuables aux traitements comme les investissements (bâtiments, équipement), les salaires du personnel soignant, les coûts unitaires des médicaments et des consommables, les dépenses médicales (frais d'hospitalisation, examens biologiques, examens radiologiques...) et les dépenses non médicales (déplacement du patient, nourriture...).
- les coûts indirects qui représentent la perte d'activité due aux traitements( baisse de l'activité professionnelle...)
- les coûts intangibles représentés par les coûts humains et psychologiques (stress, anxiété, douleur...)

#### IV.4.7.2 sélection des coûts

Seul le coût direct du point de vue de la pharmacie sera envisagé et il équivaudra au prix de revient de la préparation de l'association 5 fluorouracile, folinate de calcium et cisplatyl au laboratoire de reconstitution des médicaments anticancéreux.

Ce prix englobe le coût du matériel et des installations nécessaires à la préparation du traitement chimiothérapique, les salaires du personnel rapportés au temps moyen de préparation et surtout les coûts unitaires des médicaments et des consommables ainsi que les coûts des traitements associés à titre préventif (antiémétiques et solutés d'hydratation).

### IV.5 Résultats

#### IV.5.1 Description de la population étudiée

25 patients ont été inclus dans cette étude rétrospective.

##### IV.5.1.1 Age – sexe

L'âge médian est de 59 ans avec des extrêmes à 45 et 74 ans et l'âge moyen est de 60,1 ans.

Il existe une prédominance masculine dans les adénocarcinomes pancréatiques, puisque notre étude comporte 16 hommes pour 9 femmes (sex ratio : 1,77).

##### IV.5.1.2 Signes de découverte

Les signes révélateurs sont principalement la perte de poids (52 % des cas) et l'ictère (52 %) ainsi que les douleurs abdominales typiques et atypiques (64 %). Mais d'autres signes cliniques très divers (nausées, vomissements, diarrhée, asthénie...) ont aussi été relevés, ce qui montre bien la difficulté du diagnostic clinique dans ce type de cancer.

**Tableau 8 : Principaux signes cliniques de découverte du cancer du pancréas**

Symptômes	Nombre de patients	Pourcentage
Perte de poids (> 10 %)	13	52 %
Ictère	13	52 %
Douleurs épigastriques	11	44 %
Asthénie	7	28 %
Douleurs abdominales atypiques	5	20 %
Nausées, vomissements	3	12 %
Diarrhée	3	12 %
Cholestase hépatique	2	8 %

Le délai moyen écoulé entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic est de 2,1 mois.

#### IV.5.1.3 Anatomopathologie

La localisation de la tumeur se situe préférentiellement au niveau de la tête du pancréas (72% des cas), puis au niveau du corps (16%) et enfin dans 12% des cas au niveau de la queue.

Onze patients (soit 44 % des sujets étudiés) souffrent d'un adénocarcinome en phase localement avancée et quatorze patients (56 %) sont d'emblée en phase métastatique au moment du diagnostic.

La répartition histologique des adénocarcinomes pancréatiques est assez homogène puisque tous stades confondus, 32 % d'entre eux sont moyennement différenciés, 28 % bien différenciés et 20 % peu différenciés.

Dans 20 % des cas rencontrés soit l'équivalent de 5 patients, l'anatomopathologie n'a pas été réalisée.

**Tableau 9 : Différenciation anatomopathologique des adénocarcinomes pancréatiques en fonction du stade.**

Différenciation anatomopathologique	Adénocarcinome pancréatique en phase	
	Localement avancée (11)	Métastatique (14)
Bien différenciés	4 (36,5%)	3 (21,5%)
Moyennement différenciés	3 (27,5%)	5 (35,5%)
Peu différenciés	2 (18%)	3 (21,5%)
Anatomopathologie non réalisée	2 (18%)	3 (21,5%)

#### IV.5.1.4 Métastases

14 patients sur 25, soit 56 % des patients souffrant d'un cancer du pancréas possédaient des métastases.

Le foie est la localisation préférentielle des métastases associées à l'adénocarcinome du pancréas puisque 86 % d'entre elles (chez 12 patients) sont retrouvés au niveau hépatique.

D'autres sites de localisation ont été relevés comme le péritoine, les poumons et les os.

11 patients souffraient d'une seule dissémination métastatique et 3 cumulaient deux sites.

**Tableau 10 : Métastases des adénocarcinomes pancréatiques**

Nombre de métastases	Sites de dissémination				Total
	Foie	Péritoine	Poumon	Os	
1	1	1	1	0	3
1 à 10	10	1	1	1	13
> 10	1	0	0	0	1
Total	12	2	2	1	17

La majorité des patients en phase disséminée présentaient au moment du diagnostic plusieurs métastases : treize patients comptaient de 2 à 10 métastases.

#### IV.5.1.5 Marqueurs

Les deux marqueurs régulièrement dosés ont été l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et le CA19.9.

L'ACE est retrouvé normal (< 5 UI/l) chez 12 patients (48 % des cas) ; modérément élevé, c'est à dire compris entre 5 et 50 UI/l pour 6 patients (24%) et supérieur à 50 UI/l dans 1 cas. Par contre pour 6 patients le dosage de l'ACE n'a pas été réalisé.

En ce qui concerne, le CA19.9, il est retrouvé normal (< 25 UI/l) chez seulement 2 patients, modérément élevé (25 à 1000 UI/l) chez 12 patients (48 % des cas) et très élevé (supérieur à 1000 UI/l) chez 8 patients soit l'équivalent de 32 % des cas. Le dosage du CA19.9 n'a pas été retrouvé pour 3 patients.

**Tableau 11 : Marqueurs CA19.9 et ACE**

Nombre de patients (25)	Marqueurs	
	ACE	CA19.9
1	-	-
11	-	+
1	+	-
6	+	+
3	Non dosé	+
3	Non connu	Non connu

21 patients / 25 présentent une anomalie au niveau du dosage des marqueurs.

Le CA 19.9 est retrouvé positif chez 20 patients et l'ACE chez 7 patients. Dans 12 cas, l'un des deux marqueurs est positif alors que l'autre ne l'est pas.

Dans le tableau 12, nous avons corrélé les valeurs des marqueurs tumoraux avec le stade de l'adénocarcinome pancréatique.

**Tableau 12 : Les marqueurs tumoraux**

Marqueurs	Valeurs (UI/l)	Adénocarcinome pancréatique en phase	
		Localement avancée	Métastatique
CA19.9	Normal < 25	0	2
	25 - 100	1	2
	100 - 1000	6	3
	1000 - 5000	2	0
	> 5000	0	6
ACE	Normal < 5	7	5
	5 - 50	1	5
	> 50	0	5

#### IV.5.1.6 Etat général

La majorité des patients (13 soit 52%) ont perdu plus de 10% de leur poids initial avec 2 patients qui ont plus de 20% de perte de poids. Pour les 12 autres patients, l'amaigrissement est moindre, c'est à dire inférieur à 10%.

L'indice de Karnofsky médian est de 90 et l'indice des performances physiques selon les normes de l'OMS est de 0 chez 17 patients (68%), de 1 chez 5 patients (20%) et de 2 chez 3 patients.

**Tableau 13 : Poids et indice de performances physiques**

		Adénocarcinome pancréatique en phase	
		Localement avancée	Métastatique
Amaigrissement	< 10%	3	7
	10 – 20%	6	7
	> 20%	2	0
Indice des performances physiques (OMS)	0	8	9
	1	3	2
	2	0	3

#### IV.5.1.7 Traitements antérieurs

##### ➤ Traitements chirurgicaux

D'après le tableau 14, nous constatons que seulement deux patients ont subi une intervention curative de type DPC (duodéno pancréatectomie céphalique). Ces deux patients se trouvaient en phase localement avancée au départ, bien que pour l'un entre eux, il y ait eu ultérieurement une rapide évolution vers la phase métastatique.

En ce qui concerne les patients qui présentaient un adénocarcinome en phase d'emblée métastatique, le traitement chirurgical n'a pas été réalisé pour 7 d'entre eux, alors que 6 autres ont du subir une chirurgie palliative comme une dérivation biliodigestive ou une gastrojéjunostomie.

**Tableau 14 : Traitements chirurgicaux antérieurs**

Chirurgie	Adénocarcinome du pancréas en phase	
	Localement avancée	métastatique
Non réalisée	0	7
Laparotomie exploratrice	2	0
Palliative	8	6
Curative (DPC)	1	1

### ➤ Radiothérapie

3 patients sur les 25 répertoriés ont été traités préalablement par de la radiothérapie. Deux patients ont reçu une dose totale de 50 gray délivrée en 28 fractions et associée avec du 5-FU : pour un de ces deux patients, il s'agissait d'un traitement adjuvant post-résection. Quant au troisième patient il a été traité par l'association radiochimiothérapique 5-FU et cisplatine. Ces 3 patients étaient en phase localement avancée. Un patient a rapidement progressé sur le mode métastatique tandis que les 2 autres ont rechuté localement.

### ➤ Chimiothérapie

Parmi les 25 patients traités par l'association 5-fluorouracile, Elvorine® et cisplatine, aucun n'avait reçu de traitement chimiothérapique antérieur.

#### IV.5.1.8 Traitements ultérieurs

Après avoir été traités par l'association FU-CI-FOL, 15 patients (soit 60 % des cas) ont reçu un traitement chimiothérapique de deuxième ligne. Pour 7 patients, une progression était intervenue après l'administration d'un cycle de FU-CI-FOL soit 5 à 6 cures hebdomadaires. Une patiente a présenté une thrombopénie au bout de la 5<sup>e</sup> cure et donc l'association FU-CI-FOL a été interrompue au profit d'une chimiothérapie de deuxième ligne. Enfin 7 patients ont reçu plusieurs cycles du traitement, soit l'équivalent de 10 à 14 cures ; la progression étant apparue après ce nombre de cures et faisant suite à une réponse partielle ou objective initiale.

Il s'agissait :

- dans 9 cas sur 15, de la gemcitabine (Gemzar®)
- dans 3 cas de l'association adriamycine (hebdomadaire) et mitomycine C (mensuelle)
- dans 2 cas de la trithérapie associant le 5-FU avec le folinate de calcium (Elvorine®) et la mitomycine C
- et 1 fois, de l'association FolFox-Gemzar® (5-FU + folinate de calcium + oxaliplatine + gemcitabine).

Parmi ces 15 patients, un a reçu une chimiothérapie de troisième ligne à base d'adriamycine.

## IV.5.2 Evaluation de l'efficacité du FU-CI-FOL

### IV.5.2.1 Survie globale

La médiane de survie globale des patients souffrant d'un adénocarcinome pancréatique en phase localement avancée ou métastatique est de 34 semaines ( $\approx$  8 mois).

Six patients étaient encore en vie le 1 mars 1999, date à laquelle nous avons conclu notre étude :

- 3 en phase localement avancée mais aussi en évolution péjorative (maladie en progression) à 9, 9,5 et 11 mois.
- 3 en phase métastatique, avec cependant une évolution péjorative pour ces 3 sujets à 12, 17 et 38 mois.

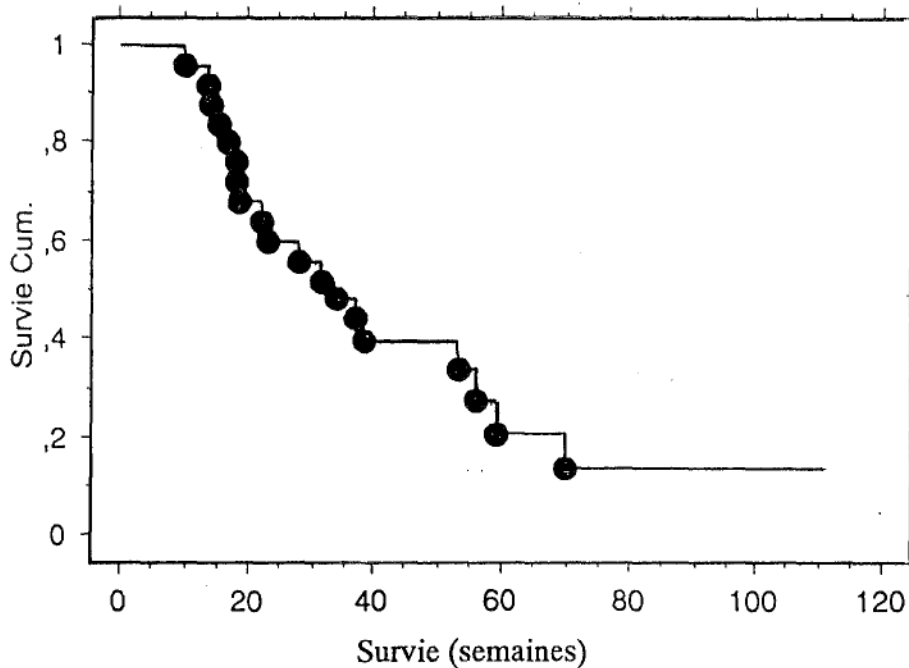


Figure 10 : Survie globale (Kaplan Meier) de l'ensemble des patients souffrant d'un adénocarcinome pancréatique.



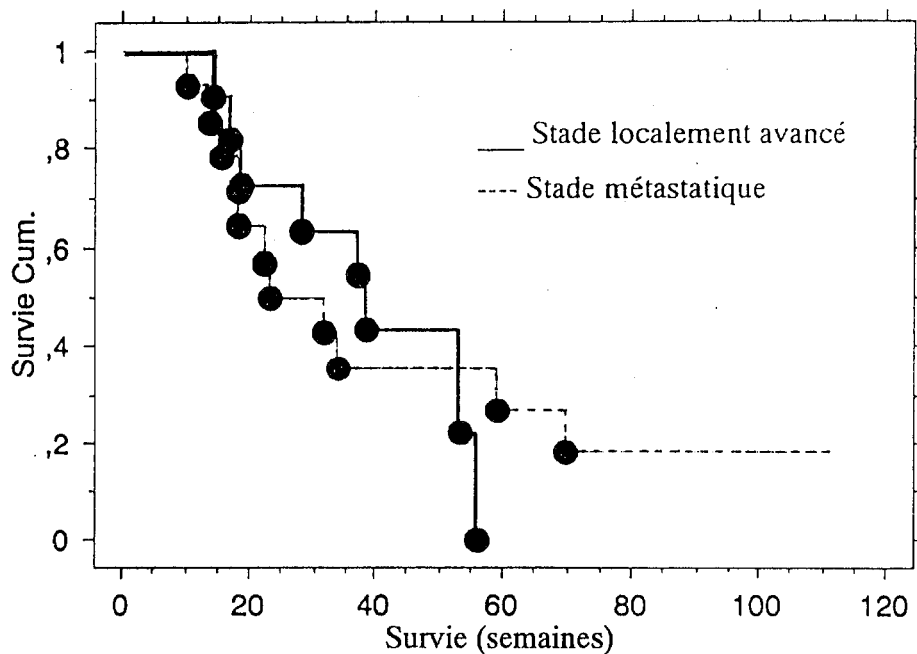
#### IV.5.2.2 Survie globale en fonction du stade

La médiane de survie globale pour les patients présentant un adénocarcinome pancréatique en phase localement avancée est de 37 semaines ( $\approx$  8 mois) et elle est de seulement 27 semaines ( $\approx$  6 mois) pour les patients en stade métastatique.

Les courbes de survie médiane sont représentées sur la figure 10.

Mais si l'on compare ces deux courbes de survie par le test du logrank, la différence des taux de survie entre les différents stades n'est pas significative.

Il n'existe pas de différence de survie en fonction du stade localement avancé ou métastatique.



Médiane de survie : Stade localement avancé = 37 semaines  
Stade métastatique = 27 semaines

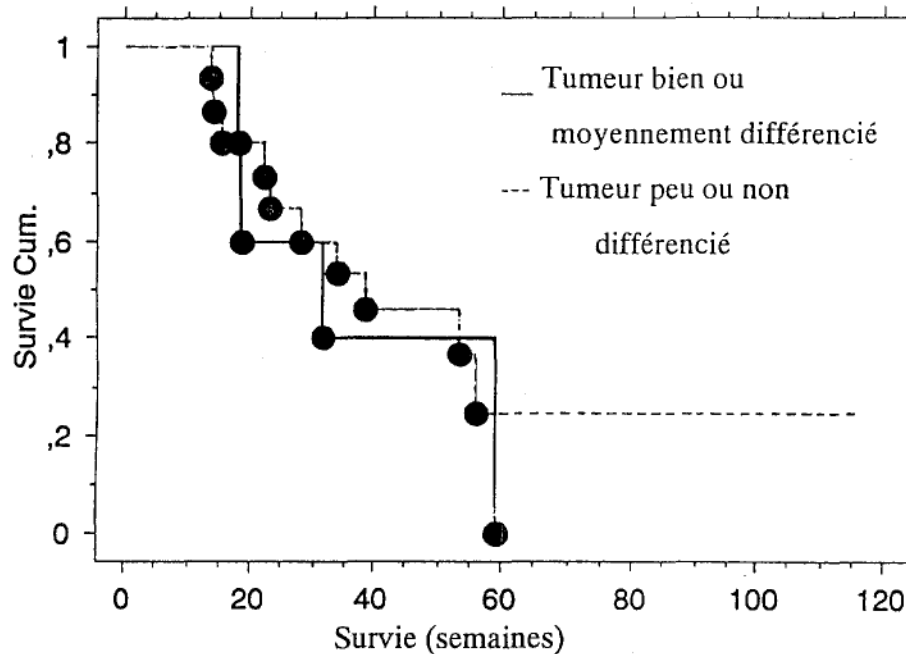
P = 0,9

**Figure 11 : Survie globale (Kaplan Meier) des patients en fonction de la présence ou non de métastases dans les adénocarcinomes pancréatiques.**

#### IV.5.2.3 Survie globale en fonction de la différenciation histologique

Du fait du faible échantillon, les patients sont regroupés en deux groupes : ceux pour qui la tumeur est bien ou moyennement différenciée et ceux pour qui la différenciation est peu ou indéterminé.

Il n'y a pas de différence statistique significative entre les différentes formes. La différenciation histologique n'influe pas sur la survie globale bien que la médiane de survie soit de 31 semaines dans les formes bien et moyennement différenciées et de 37 semaines dans les formes peu ou non différenciées.



Médiane de survie des formes bien ou moyennement différenciés = 31 s | P= 0,69  
peu ou non différenciés = 37 s

Figure 12 : Survie globale (Kaplan Meier) selon la différenciation histologique.

#### IV.5.2.4 Survie globale en fonction du sexe

Il n'y a pas d'influence sur la survie. La différence est non significative statistiquement, bien que la médiane de survie chez les femmes soit de 37 semaines (≈ 8 mois) et de 32 semaines (≈ 7 mois) chez les hommes.

**Tableau 15 : Survie des patients en fonction du sexe.**

Hommes	Médiane de survie = 32 semaines (16 patients)
Femmes	Médiane de survie = 37 semaines (9 patientes)

#### IV.5.2.5 Survie globale en fonction de l'état général

Dans notre étude, l'indice de performance physique (d'après l'OMS) n'influe pas statistiquement sur la survie globale bien que les médianes de survie soient différentes.

**Tableau 16 : Survie en fonction de l'indice de performance physique**

O.M.S = 0	Médiane de survie = 37 semaines (17 patients)
O.M.S = 1 ou 2	Médiane de survie = 31 semaines (8 patients)

### IV.5.3 Evaluation de la réponse au traitement

#### IV.5.3.1 Réponse objective au traitement.

Parmi les 25 patients, tous sont évaluables en terme de réponse objective en fonction des critères établis par l'OMS.

Les résultats sont présentés dans le tableau 17.

**Tableau 17 : Réponse objective au traitement**

	Ensemble des patients (25)	Patients en phase localement avancée (11)	Patients en phase métastatique (14)
Réponse complète ou réponse partielle > 50%	3 (12 %)	2 (18 %)	1 (7 %)
Réponse partielle < 50%	3 (12 %)	2 (18 %)	1 (7 %)
Stabilisation	5 (20 %)	5 (46 %)	0
Progression	14 (56 %)	2 (18 %)	12 (86 %)

#### IV.5.3.2 Durée de réponse

Parmi les 6 patients répondeurs au traitement, la durée moyenne de réponse est de 4 mois, avec notamment un patient qui a présenté une réponse complète clinique pendant 1 an. En ce qui concerne, les 5 patients stabilisés, la durée moyenne de réponse est de 5 mois. Il n'y a pas de différence entre les patients en phase localement avancée et les patients en phase métastatique.

#### IV.5.3.3 Réponses subjectives à la douleur

Afin d'évaluer cette réponse, nous avons comparé les traitements antalgiques avant l'instauration du traitement et après sa mise en place.

Tous stades confondus, 11 patients n'avaient aucune douleur à la mise en place du traitement chimiothérapique contre 9 patients soit 36 % qui souffraient de douleurs insupportables.

Dans notre étude, l'intensité des douleurs n'est pas fonction du stade de l'adénocarcinome pancréatique :

- 36 % des patients en phase localement avancée présentent des douleurs insupportables, 18 % souffrent de douleurs importantes et 46 % n'en ont pas.

- 36 % des patients en phase métastatique se plaignent de douleurs insupportables, contre 43 % qui n'en présentent pas et 21 % ont des douleurs modérées.

**Tableau 18 : Evaluation de la douleur dans les adénocarcinomes pancréatiques avant la mise en route de la chimiothérapie**

	Ensemble des patients (25)	Patients en phase localement avancée (11)	Patients en phase métastatique (14)
Absence de douleur	11 (44 %)	5 (46 %)	6 (43 %)
Douleurs faibles et moyennes	1 (4 %)	0	1 (7 %)
Douleurs importantes	4 (16 %)	2 (18 %)	2 (14 %)
Douleurs insupportables	9 (36 %)	4 (36 %)	5 (36 %)

Après le traitement par l'association 5-fluorouracile, acide folinique et cisplatyl, l'évolution des douleurs est représentée dans le tableau 19.

**Tableau 19 : Evaluation de la douleur**

	A la mise en route du traitement (nb de patients)	Après le traitement (nb de patients)
Absence de douleur	11	10 stabilisations 1 progression
Douleurs faibles ou moyennes	1	1 disparition
Douleurs importantes	4	2 progressions 2 stabilisations
Douleurs insupportables	9	7 progressions 1 stabilisation 1 amélioration

Parmi les onze patients qui ne présentaient pas de douleurs avant d'être traité, 10 n'en ont jamais eu par la suite. En ce qui concerne les 14 autres patients, nous avons assisté à la disparition d'une douleur moyenne et à l'amélioration d'une douleur insupportable soit un taux de réponse sur la douleur de 14%. 9 patients qui souffraient de douleurs importantes ou insupportables, ont du augmenter les doses d'antalgiques du fait de la progression de la douleur et 3 patients ont senti une stabilisation du phénomène douloureux.

#### IV.5.4 Intensité de dose

Pour chaque patient nous avons calculé les intensités de dose et les intensités de dose relative (IDR) de chacun des trois médicaments utilisés, ainsi que l'intensité de dose relative moyenne. Nous avons défini deux groupes de patients : ceux pour qui l'IDR moyenne était supérieure ou égale à 0,9 (protocole étudié pratiquement identique au protocole de référence) et ceux pour qui l'IDR moyenne était inférieure à 0,9 (doses de médicaments réduites ou espacement inter cure modifié par rapport au protocole de référence).

- 16 patients dont IDR moyenne  $\geq 0,9$
- 9 patients dont IDR moyenne  $< 0,9$

Nous avons recherché s'il existait une relation entre intensité de dose et réponse objective.

**Tableau 20 : Réponses objectives au traitement en fonction de l'intensité de dose relative moyenne**

	Réponses objectives			
	RC et RP > 50 %	RP < 50 %	Stabilisation	Progression
IDR $\geq 0,9$	3 patients	1 patient	4 patients	8 patients
IDR < 0,9	0	2 patients	1 patient	6 patients

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les différentes réponses au traitement chimiothérapique et les intensités de dose relative reçues par ces patients.

Néanmoins les trois patients qui présentent des réponses objectives sont ceux ayant reçu le protocole FUCIFOL de référence.

#### IV.5.5 Evaluation de la tolérance

Tous les patients, soit 25 au total sont évaluables pour la toxicité.

Le tableau 21 résume les toxicités rencontrées au cours du traitement évalué.

##### IV.5.5.1 Toxicité digestive

Près des deux tiers des patients (16 sur 25) présentent une toxicité digestive.

Celle ci se manifeste chez 10 patients (soit 40 %) par des nausées ou vomissements de grade 2 et chez 6 patients (24 %) par ces mêmes effets mais de grade 1.

Trois patients ont présenté une stomatite de grade 2, dont un pour lequel le protocole Fu-Ci-Fol a dû être interrompu au bout de la cinquième cure.

#### IV.5.5.2 Toxicité hématologique

Chez 4 patients la toxicité hématologique s'est manifestée par une thrombopénie : trois de ces patients ont eu un arrêt de leur traitement chimiothérapique au bout de la cinquième cure et un a dû subir une réduction de dose en ce qui concerne le cisplatine (60 % de la dose recommandée). Deux de ces 4 patients présentaient en plus une leucopénie associée à la thrombopénie. Une leucopénie isolée est apparue chez deux patients : l'un a dû recevoir à la dixième cure une injection de Neupogen® (facteur de croissance cellulaire) afin de pallier cette hématotoxicité de grade 3 et l'autre s'est vu réduire son premier cycle de traitement chimiothérapique à 4 cures au lieu de 6.

#### IV.5.5.3 Toxicité rénale

Deux patients ont présenté au cours de leur cinquième et treizième cure une créatininémie à 125 et 130  $\mu\text{mol} / \text{l}$ , ce qui a amené les médecins à remplacer le cisplatine par le carboplatine.

#### IV.5.5.4 Autres toxicités

Aucune alopecie de grade 2,3 ou 4 n'a été rapportée.

Un cas d'ototoxicité est relevé chez un patient qui présentait aussi une néphrotoxicité : le carboplatine a donc remplacé le cisplatyl lors de la cure suivante.

Des asthénies sont observées chez trois patients à la quatrième et cinquième cure , en plus d'autres toxicités, ce qui a amené les différentes équipes à espacer les cures ou à interrompre la chimiothérapie.

**Tableau 21 : Toxicité du protocole FU-CI-FOL**

Grade	Toxicité digestive			Toxicité hématologique		Ototoxicité	Toxicité rénale
	Stomatite	Nausées vomissements	Diarrhées	Leuco - pémie	Thrombo - pémie		
1	1 (4 %)	6 (24 %)	1 (4 %)	1 (4 %)	2 (8 %)	1 (4 %)	0 (4 %)
2	3 (12 %)	10 (40 %)	2 (8 %)	2 (8 %)	2 (8 %)	0	2 (8 %)
3	1 (4 %)	1 (4 %)	0	1 (4 %)	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0

La toxicité induite par l'association FU-CI-FOL, a donc entraîné l'interruption de la chimiothérapie chez 3 patients soit 12 % des cas. Deux de ces arrêts de traitement étaient dus à une thrombopénie isolée et un faisait suite à une leucopénie et à une thrombopénie associée à une intolérance digestive et à une rapide dégradation de l'état général.

Les doses de cisplatine ont été diminuées de 20 % à 34 % chez 3 patients en raison d'une toxicité hématologique et digestive ; celles de 5 fluorouracile et de folinate de calcium l'ont été également dans les mêmes proportions et pour les mêmes causes chez 2 patients.

#### **IV.5.6 Evaluation du coût**

Quel que soit le traitement chimiothérapique, les posologies sont calculées en fonction de la surface corporelle. Afin de standardiser ces coûts il est choisi arbitrairement une surface corporelle de 1,70 m<sup>2</sup>.

Les prix unitaires des médicaments, des solutés de perfusion et de l'ensemble du matériel à usage unique sont ceux en vigueur durant l'année 1999. Le prix est exprimé toute taxe comprise (TTC).

##### **IV.5.6.1 Coût standard d'une cure de FU-CI-FOL**

Ces trois produits sont administrés en perfusion continue sur 24 h à l'aide d'un pousse seringue et sont donc conditionnés dans des seringues verrouillables de 50 ml avec un prolongateur.

Le volume total est ajusté à 49.5 ml afin que les débits au pousse seringue soient tous les trois identiques. Les solvants utilisés sont soit du chlorure de sodium à 0.9% soit du glucosé à 5 %.

Les doses d'agents cytotoxiques sont pour une surface corporelle de 1.70 m<sup>2</sup> :

- 1500 mg x 1.7 = 2550 mg de 5-FU
- 250 mg x 1.7 = 425 mg d'Elvorine®
- 25 mg x 1.7 = 42.5 mg de cisplatine



Chaque préparation nécessite l'utilisation :

- pour le 5-FU : une seringue Plastipak® de 50 ml, une aiguille luer (18G) Sherwood®, un bouchon Vygon®, un prolongateur polytube Braun®, une poche de 50 ml de chlorure de sodium à 0.9 % ;
- pour le cisplatine : une seringue Plastipak® de 50 ml, une aiguille luer (18G) Sherwood®; un bouchon Vygon®, un prolongateur polytube Braun®, une poche de 50 ml de chlorure de sodium à 0.9 % ;
- pour l'Elvorine® : une seringue Plastipack® de 50 ml, une aiguille luer (18G) Sherwood®; un bouchon Vygon®, un prolongateur polytube Braun®, une poche de glucose 5% de 50 ml.

Le traitement antiémétique préventif associe une ampoule de sétron avec un corticoïde.

Prix unitaire du 5-FU, le flacon de 1000 mg :	24,50 francs
→ pour une cure (2550 mg)	<b>62,50 francs</b>
Prix unitaire du cisplatine, le flacon de 50 mg :	30,53 francs
→ pour une cure (42,5 mg)	<b>25,95 francs</b>
Prix unitaire de l'Elvorine®, le flacon de 175 mg :	147,04 francs
→ pour une cure (425 mg)	<b>357,10 francs</b>
Prix unitaire du Kytril®, l'ampoule de 3 mg	38,28 francs
→ pour une cure :	<b>38,28 francs</b>
Prix unitaire du Soludecadron®, l'ampoule de 20 mg	6,01 francs
→ pour une cure :	<b>12,02 francs</b>
Prix unitaire du chlorure de sodium à 0.9 %, poche de 50 ml	3,37 francs
→ pour une cure :	<b>6,74 francs</b>

Prix unitaire du glucose 5 %, poche de 50 ml	3,37 francs
→ pour une cure :	<b>3,37 francs</b>
Prix unitaire d'une seringue verrouillable de 50 cc	3,02 francs
→ pour une cure :	<b>9,06 francs</b>
Prix unitaire d'un prolongateur	3,31 francs
→ pour une cure :	<b>9,93 francs</b>
Prix unitaire d'un bouchon	0,31 francs
→ pour une cure :	<b>0,93 francs</b>
Prix unitaire d'une aiguille	0,10 francs
→ pour une cure :	<b>0,30 francs</b>

Ainsi le coût standard d'une cure de FU-CI-FOL est de : **526,18 francs**.

Pour le cycle d'attaque composé de 6 cures le coût est de **3157,10 francs**

#### IV.5.6.2 Coût standard moyen de traitement par patient

Le coût standard d'une cure est multiplié par le nombre moyen de cures par patient. En moyenne, les patients ont reçu 9 cures du protocole FU-CI-FOL avec un coût standard moyen de 4735,62 francs par patient. Ce coût varie de 1052,36 francs pour le patient qui n'a reçu que deux cures à 12628,32 francs pour un patient qui a reçu 24 cures.

## IV.6 Discussion

Dans ce chapitre nous développerons les résultats de l'association 5-Fluorouracile, folinate de calcium et cisplatine dans les adénocarcinomes pancréatiques. Ces résultats seront comparés à ceux relevés dans la littérature en rappelant néanmoins que ces études de phase II ou III sont prospectives ayant en principe une méthode rigoureuse de sélection des patients. Cette étude a surtout une valeur d'audit afin d'évaluer une pratique de 5 ans et la comparaison de nos résultats par rapport à ceux de la littérature sera donc avancée avec prudence.

Notre étude n'a porté que sur 25 patients, ce qui nous empêche d'évaluer certains objectifs que nous nous étions fixés au début de notre étude. La taille réduite de notre échantillon peut s'expliquer, comme nous l'avons développé précédemment, par le fait que l'adénocarcinome du pancréas est un cancer relativement peu fréquent.

Le protocole étudié : 5 Fluorouracile, cisplatine et folinate de calcium n'est pas le protocole de référence du traitement de l'adénocarcinome du pancréas. Peu de patients ont donc bénéficié de cette chimiothérapie. La chimiothérapie de référence des cancers du pancréas demeure la monochimiothérapie par 5-FU. La dose utilisée est comprise entre 400 et 500 mg / m<sup>2</sup> de J1 à J5 en perfusions courtes. Les taux de rémission objectives avec cette monothérapie sont compris entre 7 % et 30 % selon les études, ce qui est encourageant mais encore insuffisant.

C'est pourquoi, il est intéressant d'évaluer d'autres protocoles afin de trouver des chimiothérapies plus efficaces.

A l'origine de l'étude, l'effectif portait sur 40 patients. Cette réduction de l'échantillon peut s'expliquer par différents facteurs :

- Douze patients souffrant d'un adénocarcinome pancréatique, qui devaient bénéficier, après avis de l'unité de concertation, d'un traitement FUCIFOL, n'ont jamais reçu cette chimiothérapie. Un patient est décédé précocement. Trois patients ont vu leur état général se dégrader rapidement ce qui contre indiquait cette chimiothérapie et quatre autres patients ont refusé une prise en charge thérapeutique. De plus quatre patients ont été perdu de vue.
- Trois patients ont quitté le CHU de Grenoble pour être traités à Bordeaux, à Bourg St Maurice ou à Romans.

Parmi les 25 patients étudiés, tous ne présentent pas un diagnostic anatomopathologique.

En effet, 5 cas peuvent paraître litigieux et en toute logique, dans une étude de phase II, ils auraient été exclus.

Pour trois de ces patients le diagnostic peut être affirmé à 99 % :

- l'imagerie radiologique ou la laparotomie exploratrice affirment la tumeur primitive
- l'élévation du CA19.9 supérieur à 5000 ne laisse quasiment aucun doute quant à la nature cancéreuse du processus
- l'élévation du CA19.9 dans les cancers du pancréas n'est observable que dans les adénocarcinomes.

Enfin pour deux patients, nous nous sommes posés la question quant à leur inclusion dans l'étude. La décision d'évaluer ces deux patients dans notre étude est prise du fait que le diagnostic clinique, radiologique et biologique d'adénocarcinome du pancréas est retenu par l'unité de concertation du CHU de Grenoble.

D'une manière générale, l'ensemble des biais de notre étude seront détaillés au fur et à mesure de l'interprétation de nos résultats avec notamment les biais liés au mode rétrospectif de notre étude, les biais liés aux petits effectifs, le problème de l'évaluation des réponses, et ceux concernant l'étude des coûts.

#### **IV.6.1 Efficacité du FU-CI-FOL**

##### **IV.6.1.1 Réponse objective et survie**

Le mode d'évaluation de la réponse objective est un critère fondamental dans notre étude. Or nous avons été confronté à un certain nombre de difficultés :

- les dimensions de la tumeur initiale ne figuraient pas dans tous les dossiers médicaux, de même que celles des métastases. Les examens radiologiques comme la TDM ou l'échographie n'ont pas été retrouvés systématiquement. Ceci nous a obligés à nous fier à l'observation clinique rapportée par l'externe en médecine ou aux courriers de l'unité de concertation pour apprécier les réponses éventuelles.

- l'efficacité de la chimiothérapie évaluée par radiologie est souvent réalisée à des intervalles de temps différents par rapport à la cure initiale et par des radiologues différents, ce qui peut entraîner un biais dans l'évaluation.

Il serait souhaitable que tous les services concernés se concertent afin de décider de stratégies d'évaluations communes comme l'établissement de grilles d'évaluations. Ceci contribuerait à une évaluation plus complète et plus rigoureuse des réponses objectives des patients.

Malgré ces difficultés d'interprétation, le pourcentage de rémission objective retrouvé dans notre étude est de 12 % (1 patient en réponse complète et 2 patients en réponse partielle).

La médiane de survie globale, tous stades confondus, est de 8 mois.

La population étudiée est assez homogène, bien répartie entre les facteurs de mauvais et de bon pronostic.

- 44 % des patients sont en phase localement avancée contre 56 % en phase métastatique.
- 52 % des patients ont perdu plus de 10 % de leur poids initial
- 52 % des adénocarcinomes pancréatiques sont peu ou moyennement différenciés
- chez 8 patients le marqueur tumoral CA19.9 est supérieur à 1000 UI / l
- deux patients ont bénéficiés d'une chirurgie d'exérèse.

Les deux populations réparties selon le stade ne sont pas différentes (sexe, âge, différenciation histologique et performances physiques) après étude univariée de ces facteurs par le test du  $\chi^2$  corrigé.

Si l'on distingue les patients suivant le stade de l'adénocarcinome pancréatique, il est relevé pour les patients en phase localement avancée, un taux de rémission objective de 18 % avec une médiane de survie de 8 mois et pour ceux en phase métastatique, un taux de 7 % et une survie médiane de 6 mois. Néanmoins, ces différences ne sont pas significatives sur le plan statistique.

De plus si l'on compare les taux de rémissions objectives et les médianes de survie en fonction des autres facteurs de pronostic les différences ne sont pas significatives statistiquement.

Les patients qui ont présenté une réponse complète, une réponse partielle supérieure ou inférieure à 50 % et une stabilisation peuvent être regroupés afin de déterminer le pourcentage de sujets chez lesquels le traitement chimiothérapique a entraîné un contrôle de la croissance tumorale. Ce taux est de 44 % dans notre étude.

En phase localement avancée, le traitement FUCIFOL a permis le contrôle de la croissance tumorale chez 82 % des patients, alors qu'en phase métastatique ce contrôle n'a été que de 14%.

Le taux de réponse globale de 12 % n'est pas meilleur que ceux relevés dans la littérature (cf tableau 6 p 23). Des associations comme 5-FU + BCNU (41), 5-FU + A (45), 5-FU + MMC + STZ (48) ou 5-FU + MTX + VCR + CPM puis 5-FU + MMC semblent supérieures avec des réponses de l'ordre de 20 % à 40 %. En revanche la médiane de survie globale de notre étude est supérieure à ce que l'on peut lire dans les différents articles recensés.

Si l'on compare nos résultats à l'étude effectuée par André T (56), concernant l'association 5-fluorouracile, cisplatine et acide folinique, nos résultats en terme de taux de réponse objective sont inférieurs (12 % versus 21%). De plus la médiane de survie retrouvée dans l'étude de phase II est de 9,5 mois alors que dans notre étude elle n'est que de 8 mois.

Cette étude peut nous servir de référence car elle associe les mêmes médicaments que ceux évalués dans notre étude. Cependant les doses utilisées sont différentes puisque la posologie du 5-FU est de 375 mg / m<sup>2</sup> / j administré en 2 heures, celle du cisplatine est de 15 mg / m<sup>2</sup> / j et celle de l'acide folinique de 200 mg / m<sup>2</sup> / j, ceci pendant 5 jours. Les doses administrées, la fréquence des cures (une cure toute les quatre semaines) sont donc différentes de celles utilisées dans notre étude et de plus, l'administration du 5 FU n'est pas réalisée en perfusion continue de 24 heures comme elle est pratiquée au CHU de Grenoble.

En ce qui concerne les adénocarcinomes en phase localement avancée, André T. décrit une médiane de survie de 18 mois contre 8 mois dans notre étude. Par contre les médianes de survie des patients en phase métastatique sont pratiquement identiques (6 mois versus 5 mois). Cette étude de phase II incluait 13 patients en phase localement avancée et 39 patients en phase métastatique.

Cependant, nos résultats sont à comparer avec prudence à cette étude du fait du caractère prospectif de l'étude d'André avec notamment des critères d'inclusion rigoureux des patients et de plus notre faible échantillonnage ne nous permet pas d'affirmer ces résultats.

Une étude rétrospective réalisée au CHU de Grenoble en 1996 par Perriau D (11) et portant sur 41 patients, a évalué l'association 5-FU, acide folinique et mitomycine C dans les adénocarcinomes pancréatiques. Le taux de réponse de 18, 4 % (avec 7,9 % de RC) apparaît supérieur à celui retrouvé dans notre étude, mais cette différence est statistiquement non significative. En revanche la médiane de survie globale, tous stades confondus, est de 8 mois, c'est à dire identique à celle que nous obtenons. Par contre en ce qui concerne, les résultats des patients en phase localement avancée, ceux-ci avec 30 % de réponses objectives et une médiane de survie de 10 mois sont encourageants et supérieurs à ceux de notre étude.

#### IV.6.1.2 Toxicité

En pratique, pour évaluer la toxicité de la chimiothérapie nous avons été confrontés à certaines difficultés. Normalement cette évaluation doit être réalisée à chaque hospitalisation du patient dans le service médical c'est à dire une fois par semaine et nous devrions retrouver les critères d'évaluation de son état général, de la toxicité potentielle de la cure précédente ainsi que son grade de sévérité. Or, souvent nous n'avons retrouvé qu'une partie de ces critères, souvent différents d'une cure à l'autre et incomplets en ce qui concerne le degré de sévérité.

Le protocole FU-CI-FOL a entraîné l'interruption du traitement chimiothérapique chez 3 patients (toxicité essentiellement hématologique).

Aucun décès dû à la chimiothérapie n'a été constaté.

La chimiothérapie est bien tolérée dans l'ensemble avec seulement 4 % d'effets toxiques de grade 3 qui sont essentiellement représentés par des nausées ou vomissements, une stomatite et une thrombopénie. Si l'on compare ces résultats à ceux décrits dans la littérature, la tolérance du protocole FUCIFOL est meilleure chez les 25 patients étudiés par rapport aux études publiées. L'étude d'André T (56) relève des effets toxiques de grade 3 ou 4 de type nausées et vomissements chez 12 % des patients, de type diarrhée dans 6 % des cas, anémie dans 17 %, neutropénie dans 17 % et thrombocytopénie dans 10%. Cette augmentation de la toxicité peut s'expliquer par l'utilisation de posologies supérieures, et par le mode d'administration discontinu du 5-FU.

L'association 5-FU, acide folinique et mitomycine C d'après D. Perriau (11) est peu toxique globalement, mais la survenue possible d'un syndrome hémolytique et urémique peut limiter son indication.

L'association FUCIFOL dans notre étude est donc un schéma peu toxique puisque 88 % des patients ont bien tolérés ce traitement.

#### IV.6.1.3 Réponse subjective

L'efficacité de l'association 5-Fluorouracile, cisplatine et folinate de calcium sur la douleur est en corrélation avec les taux de réponse objective : 14 % des patients ont vu leurs douleurs initiales diminuer. Ceci s'explique sur le plan anatomique par une diminution de la taille tumorale qui entraîne souvent une réduction du processus douloureux.

Cet effet palliatif est largement inférieur à celui qu'ont rapporté André T et al dans leur étude (56) qui décrivait un effet palliatif du 5-fluorouracile, acide folinique et cisplatine chez 52 % des patients.

Cependant, cette association chimiothérapique n'a pas une activité antalgique à proprement parlé car les patients qui souffraient de douleurs importantes ou insupportables en début de traitement n'ont pas eu d'amélioration. La radiothérapie antalgique ou la chirurgie palliative restent les traitements antalgiques de référence dans ce type d'indication.

Cette évaluation de la douleur à l'aide des paliers de l'OMS, par la consommation des antalgiques peut paraître moins précise que celle réalisée à l'aide d'outils comme les échelles analogiques visuelles de la douleur.

De plus, dans un dossier médical, il est possible de retrouver des informations contradictoires notamment en ce qui concerne la prise d'antalgique relevée par le médecin et celle figurant dans le dossier de soins infirmier. Du fait du caractère rétrospectif de notre étude, il est difficile a posteriori de rediscuter du traitement antalgique, surtout quand le dossier médical date de plusieurs années.

#### **IV.6.2 Facteurs pronostiques**

Parmi tous les facteurs pronostiques étudiés, aucun ne semble modifier le taux de réponse et la médiane de survie dû à l'association 5-Fluorouracile- cisplatine et folinate de calcium.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes de patients étudiés. Néanmoins ce caractère est difficilement interprétable vu la taille de notre échantillon.

#### **IV.6.3 Non corrélation entre l'IDR et la réponse au traitement**

Comme nous l'avons décrit précédemment, la diminution des doses administrées ou l'espacement des cures de chimiothérapie n'a pas d'influence sur la réponse au traitement ni sur la survie globale des patients. Cependant ces résultats du fait du faible nombre de patients,



#### IV.6.4 Etude du coût

Le protocole FUCIFOL étudié apparaît comme relativement peu coûteux, puisqu'une cure d'attaque représenté par 6 injections s'élève à 3147,10 francs. Si l'on compare ces chiffres par rapport à ceux de l'association 5-FU, acide folinique et mitomycine C (MLF) dont le coût est de 2450 francs pour une seule cure de 5 jours réalisée toutes les 4 semaines, le protocole FUCIFOL est plus coûteux. Il est intéressant de calculer le coût d'une cure de gemcitabine (Gemzar® commercialisé en 1996) puisque ce traitement vise à devenir le traitement de référence dans l'adénocarcinome du pancréas. Le coût standard est de 2040 francs pour une injection hebdomadaire soit pour 1 cure de 3 injections : 6120 francs. Le traitement par gemcitabine est donc 2 fois plus cher. Le coût d'une cure de FU-CI-FOL est supérieur à celui d'une cure de l'association MLF, mais inférieur au coût d'une cure de gemcitabine.

Ces coûts sont exprimés en terme de coût pharmaceutique et ne prennent pas en compte les coûts d'hospitalisation. Le temps d'hospitalisation est aussi un facteur important pour chiffrer ce coût. Le protocole FUCIFOL est administré en 24 h une fois par semaine en hospitalisation complète alors que le protocole MLF se déroule sur 5 jours en hospitalisation complète, toutes les quatre semaines. Quant à l'administration de la gemcitabine elle peut se faire en hospitalisation de jour.

Mais cette évaluation des coûts, dans notre étude, n'est qu'une approche de la réalité, et ce pour plusieurs raisons.

Seuls les coûts directs ont été évalués, de part l'aspect rétrospectif de notre étude. En effet, les coûts indirects et intangibles engendrés par le traitement évalué ne pouvaient pas être déterminés à partir des dossiers médicaux. De plus, parmi les coûts directs seuls les coûts pharmaceutiques sont retenus. Ceci implique que nous n'ayons pas retenu les coûts d'hospitalisation ni les coûts liés au personnel soignant.

Deuxièmement, nous n'avons pas tenu compte des coûts engendrés par les effets indésirables liés au protocole. Un patient qui a présenté une neutropénie importante a du bénéficier de facteurs de croissance hématopoïétique : ce surcoût n'a pas été comptabilisé alors qu'il est non négligeable.

De plus, les coûts évalués sont ceux de traitement standard : la surface corporelle est identique pour tous les patients, les traitements préventifs sont les mêmes, les réductions de doses n'ont pas été prises en compte de même que les espacements des cures de chimiothérapie.

L'intérêt du calcul de ces coûts standard de traitement, même s'ils sont éloignés de la réalité économique, permet néanmoins la comparaison du coût des différents protocoles.

## IV.7. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité, de la tolérance et du coût de l'association chimiothérapique FU-CI-FOL a été effectuée au CHU de Grenoble par une étude rétrospective réalisée entre le 1 novembre 1998 et le 1 mars 1999.

Le protocole associe :

- 5 Fluoro Uracile : 1500 mg / m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse sur 24 heures
- Folate de calcium : 250 mg / m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse sur 24 heures
- Cisplatine : 25 mg / m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse sur 24 heures.

Cette étude concerne 25 patients qui ont été traités entre le 1 janvier 1995 et le 30 août 1998. Onze patients souffrent d'un adénocarcinome en phase localement avancée (L.A) et 14 patients sont d'emblée en phase métastatique (M) au moment du diagnostic. Le diagnostic a été prouvé histologiquement chez 20 patients.

L'âge moyen des patients est de 60 ans, avec 16 hommes pour 9 femmes (sexe ratio : 1,77).

Tous stades confondus la médiane de survie globale est de 8 mois (8 mois pour les stades L.A et 6 mois pour les stades M).

Les 25 patients sont évaluables : le taux de réponse objective (R.O) est de 12 % ; 32 % des patients ont été stabilisés. Il n'existe pas de différences entre les phases L.A (R.O = 18 %) et les phases M (R.O 7%). L'efficacité de l'association 5-Fluoro Uracile, Cisplatine et Folate de calcium sur la douleur est corrélée avec les taux de réponse objective : 14 % des patients ont vu leurs douleurs initiales diminuer. La chimiothérapie est bien tolérée dans l'ensemble avec seulement 12 % d'effets toxiques de grade supérieur à 2 qui sont essentiellement représentés par des nausées ou vomissements (4 %), des stomatites (4 %) et des leucopénies (4 %).

Le protocole FU-CI-FOL est relativement peu coûteux comparé aux autres traitements chimiothérapiques.

Donc dans les adénocarcinomes pancréatiques en phase localement avancée ou métastatique, l'association 5 Fluoro Uracile, Cisplatine et Folate de Calcium, apporte des résultats comparables à ceux retrouvés dans la littérature, avec une bonne tolérance et un prix raisonnable. Ce protocole est la base du protocole prospectif initié au CHU de Grenoble, comportant du 5 FU en perfusion continue associé à la gemcitabine et à l'oxaliplatine.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. André T, Balosso J, Louvet C et al. Adénocarcinome du pancréas : Caractères généraux. Presse Med. 1998 ; 27 : 533-6.
2. -Ducreux M, Rougier Ph. Cancers du pancréas, dans : Cancers digestifs. Ed. Arnette Blackwell : Paris, 1996 : 115-31.
3. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Standards, options et recommandations. Cancers digestifs II Pancreas Rectum. Edition John Libbey Eurotext, Paris 1998.
4. Ménégos F, Black RJ, Arveux P et al. Cancer incidence and mortality in France 1975-1995. European Journal of Cancer Prevention 1997 ; 6 : 442-66.
5. Warshaw AL, Fernandez-del-Castillo C. Pancreatic carcinoma. N England J Med 1992 ; 326 : 455-65.
6. Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. Lancet 1997 ; 349 : 485-9.
7. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavalini G et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 1993 ; 328 : 1433-7.
8. Fernandez E, La Vecchia C, D'Avenzo B et al. Family history and the risk of both gall-blader and pancreatic cancer. Cancer epidemial Bromorhers 1993 ; 3 : 209.
9. André T, Balosso J, Louvet C et al. Adénocarcinome du pancréas : Diagnostic et bilan. Presse Med 1998 ; 27 : 537-8.
10. Fernandez-del-Castillo C, Warshaw AL. Diagnostis and preoperative evaluation of pancreatic cancer, with implications for management. Gastroenterol Clin north Am 1990 ; 19 : 915-33.
11. Perriaux D. Evaluation de l'association Folate de calcium-5 Fluorouracile Mitomycine C dans les adénocarcinomes gastriques et pancréatiques en phase localement avancée ou métastatique. Thèse de médecine – Grenoble 1994.

12. Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991 ; 161-26.
13. Rouëssé J, Turpin F. Les Marqueurs tumoraux, dans : *Abrégés Oncologie*. Ed. Masson : Paris 1994 : 125-35.
14. International Union Against Cancer. *TNM Classification of malignant Tumors*. Ed. Wiley-Lyss : 1997 : 87-90.
15. Arvieux C. Traitement chirurgical de l'adénocarcinome du pancréas. Etude prospective d'une série de 102 opérés. Thèse de médecine – Grenoble 1992.
16. Baumel H, Huguier M, Fabre J.M, Houry S, Domergue J. Le traitement des cancers du pancréas exocrine. *Ann Chir* 1991 ; 45 : 253-8.
17. André T, Balosso J, Louvet C et al. Adénocarcinome du pancréas : Stratégies thérapeutiques. *Presse Med* 1998 ; 27 : 539-45.
18. Baumel H, Hugier M, Manderschied J.C, Fabre J.M, Houry S, Fagot H. Results of resection for cancer of the exocrine pancreas : a study from the french association of surgery. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 102-7.
19. Moertel C.G, Frytak S, Hahn R.G et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000rads) + 5 fluorouracil and high dose radiation + 5 fluorouracil : The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981 ; 48 : 1705-10.
20. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG). Radiation therapy combined with adriamycine or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985 ; 56 : 2563.
21. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG). Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : comparaison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988 ; 80 : 751-5.

22. Eschwege F, Rougier Ph, Delanian S et al. Association radiochimiothérapie pour le traitement des adénocarcinomes du pancréas localement avancés. Expérience de l'IGR. Bull Cancer 1990 ; 77 : 245-9.
23. Wagener D, Rougier Ph, Wils J, Duez N, Buyse M. Combined chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1992 ; 11 : 166.
24. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer : adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985 ; 120 : 899-903.
25. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG). Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Cancer 1987 ; 59 : 2006-10.
26. Klinkenbijl JHG, Sahmoud T, Van Pel R et al. Radiotherapy and 5 F.U after curative resection for the cancer of the pancreas and peri-ampullary region : a phase III trial of the EORTC GITCCG. Proceedings of the annual meeting ECCO9, 1997. Eur J Cancer 1997 ; 33 (suppl 8) : S 274.
27. Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla vater : results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. Eur. J Cancer 1995 ; 29A : 698.
28. Carter SK. The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment IV. Pancreatic carcinoma. Cancer treat Rep 1975 ; 2 : 193-214.
29. Crooke S.T, Bradner WT. Mitomycin C : a review. Cancer treat rep 1976 ; 3 : 121-139.
30. Rougier Ph, De Forni M, Adenis A et al. Phase II study of Taxotère® (RP56976, docetaxel) in pancreatic adenocarcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1994 ; 13 : 200.
31. Wils JA, Kok T, Wagener DJTh, Selleslags J, Duez N. Activity of cisplatin in adenocarcinoma of the pancreas. Eur J cancer 1993 ; 29A : 203-4.

32. Moore M, Anderson J, Burris H et al. A randomized trial of gemcitabine (GEM) versus 5-FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995 ; 14 : 199.
33. Casper ES, Green MR, Kelsen DP et al. Phase II trials of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New drugs* 1994 ; 12 : 29.
34. Schein PS, O'Connell MJ, Blom J et coll. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* 1974 ; 34 : 993-1001.
35. Cerny T, Martinelli G, Goldhirsh A et al. Continuous 5-day infusion of ifosfamide with mesna in inoperable pancreatic cancer patients : a phase II study. *J cancer Res Clin Oncol* 1991 ; 117 (suppl 4P) : 5135-8.
36. Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS et al. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin and cisplatin. *Cancer* 1990 ; 65 : 2207-12.
37. Moertel CG, Engstrom P, Lavin PT et al. Chemotherapy of gastric and pancreatic carcinoma. *Surgery* 1979 ; 85 : 509-23.
38. Burris III HA, Moore MJ, Green M 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 : 2403-13.
39. Crauste-Manciet S, Faure P, Madelaine I, Saulnier JL. Cytotoxiques : utilisation pratique. *Dossier du CNHIM* 1998 ; 15 (2-3) : 1-375.
40. Vidal. *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*. Ed. du Vidal. Paris, 1999.
41. Kovach S, Moertel CG, Schutt AJ et al. A controlled study of combined 1,3-bis-(2-chlorethyl)-1-nitrosourea and 5-fluoro-uracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer. *Cancer* 1974 ; 33 : 563-9.

42. Bitran JD, Desser RK, Kozloff MF et al. Treatment of metastatic pancreatic and gastric adenocarcinoma with 5-fluoro-uracil, adriamycin and mitomycin-C (FAM). *Cancer Treat Rep* 1979 ; 63 : 2049-51.
43. Smith PS, Stabein DM, Schein PS. Phase II combination chemotherapy trials in advanced measurable pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984 ; 3 : 150.
44. Smith FP, Rustgi VK, Shertz G, Wooley PV, Schein PS. Phase II study of 5-FU, Doxorubicin and Mitomycin (FAM) and Chlorozotocin in advanced measurable pancreatic cancer. *Cancer Treat Rep* 1982 ; 2095-6.
45. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR et al. Comparison of three chemotherapeutic regimens of the treatment of advanced gastric and pancreatic carcinoma. *JAMA* 1985 ; 4 : 80.
46. Palmer KR, Kerr M, Knowles G et al. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994 ; 8 : 882-5.
47. Wiggans RG, Wooley PV, MacDonald JS et al. Phase II trial of streptozocin, mitomycin C and 5-fluoro-uracil (SMF) in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1978 ; 41 : 387-391.
48. Oster MW, Gray R, Panasci L et al. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer, a comparison of 5-Fluorouracil, Adriamycin Mitomycin (FAM) with Fluorouracil, Streptozocin, Mitomycin (FSM). *Cancer* 1986 ; 57 : 29-33.
49. Bukowski RM, Inamasu M, Taylor S, Chen T. Randomized trials of combination chemotherapy vs a phase II drug in metastatic adenocarcinoma of the pancreas : a Southwest Oncology group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985 ; 4 : 80.
50. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB et al. Chemotherapy in pancreatic cancer : results of a controlled, prospective, randomized multicenter trial. *Br Med J* 1980 ; 281 : 1589-91.



51. Moertel CG, Rubin J, O'Connell M et al. A phase II trial of combined 5-FU, doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1986 ; 4 : 1053-59.
52. Glimelius B, Hoofman K, Sjöden PO et al. Palliative chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 593-600.
53. Rothman H, Cantrell JE, Lokich J et al. Continuous infusion 5-fluorouracil plus weekly cisplatin for pancreatic carcinoma a Mid-Atlantic Oncology Program study. *Cancer* 1991 ; 68 : 264-8.
54. Rougier P, Zarba JJ, Ducreux M et al. Phase II study of cisplatin and 120-hour continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1993 ; 4 : 333-6.
55. Nicolson M, Webb A, Cunningham D et al. Cisplatin and protected venous infusion 5-fluorouracil (CF)- good symptom relief with low toxicity in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 1995 ; 6 : 801-4.
56. André T, Lotz JP, Bouleuc C et al. Phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin for treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 173-8.
57. Ahlgren JD. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996 ; 78 : 653-4.
58. Raymond E, De Gramont A, Louvet C et al. Clinical benefit with cisplatin, hydroxyurea and 5-fluorouracil / leucovorin in advanced pancreatic carcinoma. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 696.
59. Wong A, Chan A. Survival benefit of tamoxifen therapy in adenocarcinoma of the pancreas. A case control study. *Cancer* 1993 ; 71 : 2200.
60. Sperti C, Pasquali C, Catalini S et al. Hormonal treatment of unresectable pancreatic cancer with LHRH analogu (goserelin). *Eur J Surg Oncol* 1992 ; 18 : 267-71.

61. François E, Lagrange JL, Benchimol D et al. Cancers du pancréas exocrine évolués traités par un analogue retard de la luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) la triptoreline : étude de phase II. *Ann Chir* 1991 ; 45 : 909-11.
62. Huguier M, Samana G, Testart J et al. Treatment of adenocarcinoma of the pancreas with somatostatin and gonadoliberin (luteinizing hormone-releasing hormone). *Am J Surg* 1992 ; 164 : 348-53.
63. McIver FA, Curreri AR, Meyer OO, Schilling RF, Waisman HA. Clinical studies with 5-fluoro-uracil. *Proc Amer ASS Cancer Res* 1957 ; 2 : 230.
64. Schorderet M et coll. *Pharmacologie*. Ed. Frison-Roche 1998 : 937-8.
65. Heidelberger C, Griesbach L, Montag BJ, Mooren D et al. Studies on fluorinated pyrimidines. Effects on transplanted tumors. *Cancer Res* 1958 ; 18 : 305-17.
66. Aldrich JT, Stevens LC. Effect of 5-fluorouracil on early teratomas in mice. *Cancer Res* 1967 ; 27 : 945-9.
67. Leteutre F. Les caractéristiques pharmacocinétiques du 5-fluoro-uracile chez l'homme : leur étude après perfusion intraveineuse ; caractérisation et mesure des métabolites formés. Thèse de Pharmacie – Paris XI 1989.
68. Pinedo HM, Peters GFJ. Fluorouracil : biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 1988; 1653-64.
69. Heidelberger C, Danenberg P, Moran R : Fluorinated pyrimidines and their nucleotides. *Adv Enzymol* 1983 ; 54 : 57-119.
70. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16 : 215-37.
71. Myers CE. The pharmacology of the fluoropyrimidines. *Pharmacol Rev* 1981 ; 31 : 1-15.

72. Kerr IG, Zimm s, Collins JM, O'Neill D, Polack DG. Effect of intravenous dose and shedule on cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 5-fluorouracil in the monkey. *Cancer Res* 1984; 44 : 4929-32.
73. Petit E, Milano G, Levi F, Thyss A, Bailleul F, Schneider M. Circadium rhythm varying plasme concentration of 5-fluorouracil during a five days continious venous infusion at a constant rate in cancer patients. *Cancer Res* 1988 ; 48 : 1676-9.
74. Hiemle JF, Levine MS. Gastrointestinal toxicity of 5FU and 5FUDR. radiographic findings. *Can Ass Rad J* 1991; 42 : 109-12.
75. Joacob J. Chemotherapy associated palmo-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Int Med* 1984; 101 : 798-800.
76. Escudier B, Alexandre JB, Leclercq B et al. Cerditoxicité du 5 Fluorouracile. *Presse médicale* 1986 ; 15 : 1819-21.
77. Lemaire L, Mallet-martino MC, Longo S et al. Fluoroacetaldehyde as cardiotoxic impurity in Fluorouracil (Roche). *Lancet* 1991 ; i : 560.
78. Sorbette F, Simon I, Bonnetterre J et al. Etude prospective multicentrique des accidents cardiaques survenus au cours des traitements comportant du 5 FU. *Thérapie* 1992; 47,5 : 371-3.
79. De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P et al. Cardiotoxicity of high dose continious infusion fluorouracil : a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992 ; 10,11 : 1795-1801.
80. Anonyme. Elvorine : levofolinate de calcium, dossier technique. laboratoires Lederle.
81. Tod M. Intérêt de l'administration des médicaments chiraux sous forme d'énantiomères purs : à propos de l'acide folinique. *Cah Oncol* 1995; 4 (suppl I) : 1-10.
82. Sraw JA, Szapary D, Wynn WT. Pharmacokinetics of the diastereoisomers of leucovorin after intravenous and oral administartion to normal sbjcts. *Cancer Res* 1984; 44 : 3114-9.

83. McGuire BW, Sia LL, Leese PT et al. Pharmacokinetics of leucovorin calcium after intravenous, intramuscular and oral administration. *Clin Pharm* 1988 ;7 : 52-8.
84. Schalhorn A, Kuhl M, Stupp-Poutot G, Nussler V. Pharmacokinetics of reduced folates after short-term infusion of dl-folinic acid. *cancer Chemother Pharmacol* 1990 ; 25 : 440-4.
85. Zittoun J. Pharmacokinetic comparaison of leucovorin and levoleucovorin. *Eur j Clin Pharmacol* 1993; 44 : 569-73.
86. Mader RM, Steger GG, Rizovski B et al. Pharmacokinetic of rac-leucovorin vs (s)-leucovorin in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Br J Clin Pharmacol* 1994 ; 37 : 243-8.
87. Rosenberg B, Van camp L, Krigas T. Inhibition of cell division of Escherichia Coli by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 1965; 205 : 698-9.
88. Anonyme. Cisplatyl® : cisplatine, information technique. Dossier laboratoire Roger Bellon.
89. Stewart DJ. Human central nervous system distribution of cis-Diamminedichloroplatinum and use as a radiosensitizer in malignant brain tumors. *Cancer Res* 1982 ; 42 : 2474.
90. Long DF et Repta AJ. Cisplatin : chemistry, distribution and biotranformation. *Biopharm Drug*. 1981 ; 2; 1.
91. Blachley JD, Hill JB. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Intern Med* 1981; 95 : 628-32.
92. Hainsworth IR, Morgan WD. Plasma lead and cisplatin. *Lancet* 1989 ; II : 624.
93. Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesim wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Inter Med* 1979 ; 90 : 929-31.

94. Mariette X. Cisplatin and hyponatremia. *Ann Inter med* 1998 ; 108 : 770-1.
95. Mahoney DH. Ototoxicity with cisplatin therapy. *J pediatr* 1983 ; 103 : 1006.
96. Moolman JE. Cisplatin neurotoxicity. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 126-7.
97. Lindemen G. Cisplatin neurotoxicity. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 64-5.
98. Rothman SA, Weick JK. Cisplatin toxicity for erythroid precursors. *N Engl J Med* 1981 ; 304 : 360.
99. Evans RM, Laskin JD, Hakala MT. Effect of excess folates and deoxyinosine on the activity and site of action of 5-fluorouracil. *Cancer Res* 1981 ; 41 : 3288-95.
100. Keyomarsi K, Moran RG. Folinic acid augmentation of the effects of fluoropyrimidines on murine and human leucemic cells. *Cancer Res* 1986 ; 46 : 5229-35.
101. Machover D, Scharzenberg L, Glodschmidt E et al. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5FU combined with high-dose folinic acid : A pilot study. *Cancer Treat Rep* 1982 ; 66 : 1803-7.
102. Petrelli N, Douglass HO, Herrera L et al. The modulation of 5-fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma : a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1987 ; 7 : 1419-26.
103. Poon MA, O Connel MJ, Moertel CG et al. Biochemical modulation of 5-fluorouracil : evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989 ; 10 : 1407-18.
104. Erlichman C, Fines S, Wong A et al. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 469-75.

105. Louvet C, De Gramont A, Demuyneck B et al. High-dose folinic acid, 5-fluorouracil bolus and continuous infusion in poor-prognosis patients with advanced measurable gastric cancer. *Ann Oncol* 1991 ; 2 : 229-30.
106. Scanlon KJ, Newman EM, Priest DG. Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 8923-5.
107. Jacobs JR, Lowry LD, Dogge tRL et al. 5-years results of cisplatin and fluorouracil infusion in head and neck cancer. *Arch of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 1991 ; 117 : 288-91.
108. Schwartz D. Petits échantillons, dans : Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Ed. Flammarion Médecine Sciences : Paris, 1996 ; 4° édition (4° tirage) : 93-100.
109. Laplanche A, Com-Nougué C, Flamant R. Etablissement des courbes de survie, dans : Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique. Ed. Flammarion Médecine Sciences : Paris, 1997 ; 1°édition (9° tirage) : 89-102.
110. Dumontet C, Sikic BI. Mechanism of action of and resistance to antitubulin agent : microtubule dynamics drug transport, and cell death. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1061-70.
111. Cascinu S, Graziano F, Catalano G. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer : It may no longer be ignored. *Ann Oncol* 1999 ; 10 : 105-9.

## **ANNEXES**

## **ANNEXE 1**

### **FORMULAIRES DE RELEVES DES DOSSIERS MEDICAUX**



## IDENTIFICATION

Nom : ..... Prénom : .....  
Date de naissance : ..... Lieu de naissance : ..... Age : ..... Sexe : .....  
Service : ..... Dossier N°: .....  
Nom et adresse du médecin traitant : .....

## DIAGNOSTIC

Date des premiers signes cliniques : ..... types : .....  
Date du diagnostic histologique : ..... Diagnostic par : .....  
Histologie :  adénocarcinome canalaire  
 adénocarcinome d'origine acineuse  
 Sarcome (lymphome)  
Localisation :  Céphalique  
 Corps du pancréas  
 Queue du pancréas

Stade (Classification TNM) : ..... Taille de la tumeur : .....

Glandulaire :  oui  bien différencié  
 non  moyennement différencié  
 peu différencié

## FACTEURS PRONOSTIQUES

A la mise en route de la chimiothérapie :

% d'amaigrissement : ..... Statut OMS ou indice de Karnofsky : .....

Ictère  oui date : .....  
 non

Ascite  oui date : .....  
 non

Occlusion  oui date : .....  
 non

Douleur :  oui Antalgiques : ..... Palier : ..... Dose : .....  
 non

Extension :  loco-régionale (phase localement avancée)  
 métastatique  synchrone Délai : .....  
 métachrome

Siège des métastases (poumons, foie, péritoine, peau, os... ) : .....

Nombre de métastases :  1  2  3  ≥ 10

Nombre de sites : .....

## MARQUEURS

A la mise en route de la chimiothérapie

ACE : ... .. CA 19.9 : ... ..

## TRAITEMENTS

**Chirurgie :**  oui  
 non

Type de chirurgie :  curative (DPC)  
 Laparotomie exploratrice  
 palliative  dérivation biliodigestive  
 gastrojéjunostomie

**Radiothérapie :**  oui Champ d'irradiation : ... ..Dose : ... ..  
associé au 5 FU :  oui  non  
 non

**Chimiothérapie : FuCiFol**  1° ligne date : ... ..  
 2° ligne date : ... ..  
 3° ligne ou plus date : ... ..

Nombre de cycles : ... ..	de : ... ..	à : ... ..	Nombre de cures : ... ..
	de : ... ..	à : ... ..	Nombre de cures : ... ..
	de : ... ..	à : ... ..	Nombre de cures : ... ..
	de : ... ..	à : ... ..	Nombre de cures : ... ..
	de : ... ..	à : ... ..	Nombre de cures : ... ..
	de : ... ..	à : ... ..	Nombre de cures : ... ..
	de : ... ..	à : ... ..	Nombre de cures : ... ..
	de : ... ..	à : ... ..	Nombre de cures : ... ..
	de : ... ..	à : ... ..	Nombre de cures : ... ..

Intensité de dose de la cure d'attaque (ID) : 5 Fu : ... ..  
Elvorine / Lederfoline : ... ..  
Cisplatine : ... ..

ID relative : ID protocole étudié / ID protocole de référence : ... ..

Autre chimiothérapie : ... ..  
Date : ... .. nombre de cures : ... ..



## **ANNEXE 2**

### **ECHELLES DE PERFORMANCES :**

**INDEX DE KARNOFSKY**

**ECHELLE DE L'OMS**

- **Echelle de l'O.M.S**

<b>0</b>	Activité extérieure normale
<b>1</b>	Réduction des efforts physique intenses
<b>2</b>	Pas d'activité extérieure, mais sujet ambulateur plus de 50 % des heures de veille
<b>3</b>	Activité limitée aux stricts besoins personnels, alitement plus de 50 % des heures de veille
<b>4</b>	Incapacité totale, alitement fréquent ou permanent

- **Index de Karnofsky (%)**

Activités habituelles possibles	<b>100</b>	Normal. Pas de plainte ni de symptôme
	<b>90</b>	Maladie compatible avec un activité normale. Signes minimes de maladie
	<b>80</b>	Maladie rendant l'activité habituelle difficile. Symptômes de maladie
Activité habituelle impossibles mais autonomie conservée	<b>70</b>	Vie courante possible
	<b>60</b>	Assistance occasionnelle nécessaire pour la vie courante
	<b>50</b>	Nécessité d'une assistance fréquente et d'un support médical
Incapable d'autonomie	<b>40</b>	Assistance et soins particuliers nécessaires Handicap
	<b>30</b>	Nécessité d'hospitalisation Handicap sévère
	<b>20</b>	Grabataire
	<b>10</b>	Moribond

## **ANNEXE 3**

### **COTATION SUIVANT L'OMS DES EFFETS TOXIQUES AIGUS ET SUBAIGUS (39)**

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Hématologique</b>					
Hémoglobine (g/100ml)	> 11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leucocytes(G/l)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1
Poly-neutrophiles (G/l)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (G/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Importante
<b>Gastro-intestinale</b>					
Bilirubinémie	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Transaminases	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Phosphatases alcalines	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleur	Erythème	Ulcération Alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Imposant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Absence	Transitoire, > 2 jours	Tolérables, > 2 jours	Nécessitant un traitement	Hémorragique Déshydratation
<b>Urinaire</b>					
Urémie ou créatininémie	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5-10 x N	> 10 x N
Protéinurie	Sans changement	1 + ou < 3 g/l	2-3 + ou 3-10g/l	4 + ou > 10 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Sans changement	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Anurie
<b>Pulmonaire</b>	Sans changement	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet

Toxicité	Grade0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
Fièvre	Absence	< 38° C	38° C - 40° C	> 40°C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Absence	Oedème	Broncho-spasme	Broncho-spasme + réanimation	Choc anaphylactique
Cutanée	Sans changement	Erythème	Desquamation, vésicules, prurit	Suintement, Desquamation ulcération	Dermatite exfoliative, nécrose
Effet alopeciant	Sans changement	Perte de cheveux	Alopécie modérée par plaques	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Infection	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
<b>Neurotoxicité</b>					
Etat de conscience	Vigile	Assouplissements	Somnolence < 50% des heures d'éveil	Somnolence > 50% des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Absence	Paresthésies et / ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et / ou faiblesses modérée	Paresthésies intolérables et / ou diminution importante de la force motrice	Paralysie
Douleur	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominale	Météorisme et vomissements
Cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Modérée Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Sévère	Intolérable

N : limite supérieure de la valeur normale

(b) : à l'exclusion des ralentissements de transit secondaires à l'emploi de narcotiques

(c) : seules sont considérées les douleurs en rapport avec le traitement et non les douleurs liées à la maladie



## **TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE I GENERALITES ADENOCARCINOME PANCREATIQUE</b>	<b>3</b>
<b>I.1 Epidémiologie</b>	<b>4</b>
<b>I.2 Etiologie</b>	<b>4</b>
I.2.1 L'âge	4
I.2.2 Le sexe	4
I.2.3 Le tabac	4
I.2.4 L'alcool	4
I.2.5 Facteurs environnementaux	4
I.2.6 Diabète et pancréatite chronique	5
I.2.7 Facteurs génétiques	5
<b>I.3 Histologie</b>	<b>5</b>
<b>I.4 Diagnostic</b>	<b>6</b>
I.4.1 Circonstances de découvertes	6
I.4.2 Moyens de diagnostic	6
<b>I.5 Classification et facteurs pronostiques</b>	<b>8</b>
I.5.1 Classification TNM 1997	8
I.5.2 Facteurs pronostiques	9
<b>PARTIE II TRAITEMENTS ADENOCARCINOME PANCREATIQUE</b>	<b>11</b>
<b>II.1 Chirurgie</b>	<b>12</b>
II.1.1 Chirurgie à visée curative	12
II.1.2 Chirurgie palliative	13
<b>II.2 Radiothérapie</b>	<b>13</b>
II.2.1 Radiochimiothérapie des formes localement avancées	14
II.2.2 Radiochimiothérapie adjuvante post-résection	15

<b>II.3 Chimiothérapie</b>	<b>16</b>
II.3.1 La chimiothérapie adjuvante	16
II.3.2 La chimiothérapie des formes localement avancées ou métastatiques.	16
II.3.2.1 Monochimiothérapies utilisées dans l'adénocarcinome pancréatique	16
II.3.2.2 Polychimiothérapie utilisées dans l'adénocarcinome pancréatique	19
<b>II.4 Hormonothérapie</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE III LE PROTOCOLE FUCIFOL</b>	<b>23</b>
<b>III.1 5-FLUOROURACILE (5-FU)</b>	<b>24</b>
III.1.1 Introduction	24
III.1.2 Chimie du 5-FU et mode d'action	24
III.1.3 Pharmacologie	25
III.1.3.1 Etudes chez l'animal	25
III.1.3.2 Activation intracellulaire	26
III.1.3.3 Mécanismes d'action	28
III.1.4 Mécanismes de résistances	29
III.1.5 Propriétés pharmacocinétiques	29
III.1.5.1 Absorption	30
III.1.5.2 Distribution	30
III.1.5.3 Métabolisme	30
III.1.5.4 Elimination	32
III.1.5.5 Influence du mode d'administration	32
III.1.6 Toxicités	33
III.1.6.1 Toxicologie animale	33
III.1.6.2 Effets indésirables digestifs	33
III.1.6.3 Effets indésirables hématologiques	34
III.1.6.4 Effets indésirables cutanés	34
III.1.6.5 Effets indésirables cardiaques	34
III.1.6.6 Autres effets indésirables	35
III.1.7 Indications	35
III.1.7.1 Indications faisant l'objet d'une A.M.M	35
III.1.7.2 Le 5-FU dans le cancer du pancréas	35

<b>III.2 ELVORINE : lévofolinate de calcium</b>	<b>36</b>
III.2.1 Introduction	36
III.2.2 Structure chimique	36
III.2.3 Pharmacologie	38
III.2.3.1 Métabolisme des folates	38
III.2.3.2 Rôle in vivo des dérivés foliniques actifs	38
III.2.4 Pharmacocinétique	40
III.2.4.1 Absorption	40
III.2.4.2 Métabolisation	40
III.2.4.3 Elimination	40
III.2.5 Intérêt de l'utilisation du lévofolinate de calcium par rapport à l'acide folinique racémique.	40
<b>III.3 CISPLATINE</b>	<b>42</b>
III.3.1 Introduction	42
III.3.2 Structure chimique - classification	42
III.3.3 Propriétés pharmacologiques	43
III.3.3.1 Mécanisme d'action	43
III.3.3.2 Mécanismes de résistance	43
III.3.4 Propriétés pharmacocinétiques	43
III.3.5 Toxicités	44
III.3.5.1 Toxicologie animale	44
III.3.5.2 Toxicité rénale	45
III.3.5.3 Toxicités électrolytiques	45
III.3.5.4 Toxicité auditive	45
III.3.5.5 Autres toxicités	46
III.3.6 Indications	46
<b>III.4 Triple synergie</b>	<b>47</b>
III.4.1 Intérêt de l'association 5-FU et lévofolinate de calcium	47
III.4.1.1 Mécanisme d'action	47
III.4.1.2 Applications cliniques	48
III.4.2 Intérêt de l'association 5-FU et cisplatine	48
III.4.2.1 Mécanisme d'action	48

III.4.2.2 Applications cliniques	48
III.4.3 Intérêt de l'association cisplatine et lévofolinate de calcium	49
III.4.4 Intérêt de cette triple association	49
<b>PARTIE IV ETUDE RETROSPECTIVE</b>	<b>50</b>
<b>IV.1 Introduction</b>	<b>51</b>
<b>IV.2 Populations étudiées et méthode</b>	<b>51</b>
IV.2.1 Sélection des patients	51
IV.2.2 Critères de sélection	52
<b>IV.3 Protocole de chimiothérapie (Fu-Ci-Fol)</b>	<b>52</b>
<b>IV.4 Méthodes d'évaluation</b>	<b>53</b>
IV.4.1 Evaluation de la réponse	54
IV.4.2 Evaluation de la survie	54
IV.4.3 Evaluation de la douleur	55
IV.4.4 Intensité de dose – Intensité de dose relative	56
IV.4.5 Comparaison de plusieurs répartitions observées. Test du chi carré	56
IV.4.6 Evaluation de la toxicité, de la tolérance	56
IV.4.7 Evaluation des coûts du traitement	57
IV.4.7.1 Définition des coûts	57
IV.4.7.2 sélection des coûts	58
<b>IV.5 Résultats</b>	<b>58</b>
IV.5.1 Description de la population étudiée	58
IV.5.1.1 Age – sexe	58
IV.5.1.2 Signes de découverte	58
IV.5.1.3 Anatomopathologie	59
IV.5.1.4 Métastases	60
IV.5.1.5 Marqueurs	60
IV.5.1.6 Etat général	61
IV.5.1.7 Traitements antérieurs	62
IV.5.1.8 Traitements ultérieurs	63

IV.5.2 Evaluation de l'efficacité du FU-CI-FOL	64
IV.5.2.1 Survie globale	64
IV.5.2.2 Survie globale en fonction du stade	65
IV.5.2.3 Survie globale en fonction de la différenciation histologique	66
IV.5.2.4 Survie globale en fonction du sexe	67
IV.5.2.5 Survie globale en fonction de l'état général	67
IV.5.3 Evaluation de la réponse au traitement	67
IV.5.3.1 Réponse objective au traitement.	67
IV.5.3.2 Durée de réponse	68
IV.5.3.3 Réponses subjectives à la douleur	68
IV.5.4 Intensité de dose	70
IV.5.5 Evaluation de la tolérance	70
IV.5.5.1 Toxicité digestive	70
IV.5.5.2 Toxicité hématologique	71
IV.5.5.3 Toxicité rénale	71
IV.5.5.4 Autres toxicités	71
IV.5.6 Evaluation du coût	72
IV.5.6.1 Coût standard d'une cure de FU-CI-FOL	72
IV.5.6.2 Coût standard moyen de traitement par patient	74
<b>IV.6 Discussion</b>	<b>75</b>
IV.6.1 Efficacité du FU-CI-FOL	76
IV.6.1.1 Réponse objective et survie	76
IV.6.1.2 Toxicité	79
IV.6.1.3 Réponse subjective	79
IV.6.2 Facteurs pronostiques	80
IV.6.3 Non corrélation entre l'IDR et la réponse au traitement	80
IV.6.4 Etude du coût	81
<b>IV.7. Conclusion</b>	<b>82</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>83</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>95</b>

<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>105</b>
<b>LISTES DES ILLUSTRATIONS</b>	<b>112</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>113</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>114</b>

## **LISTES DES ILLUSTRATIONS**

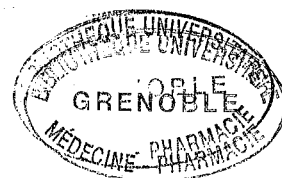


## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 : Classification anatomo-pathologique des tumeurs malignes du pancréas .....</b>	<b>5</b>
<b>Tableau 2 : Groupement par stades des cancers pancréatiques.....</b>	<b>9</b>
<b>Tableau 3 : Etudes contrôlées de radiochimiothérapie des cancers du pancréas localement évolués. ....</b>	<b>14</b>
<b>Tableau 4 : Etudes de radiochimiothérapie adjuvante après résection chirurgicale dans les cancers du pancréas. ....</b>	<b>15</b>
<b>Tableau 5 : Résultats de quelques études de monochimiothérapies des cancers du pancréas.....</b>	<b>17</b>
<b>Tableau 6 : Essais randomisés de chimiothérapie dans les adénocarcinomes du pancréas non réséquables ou métastatiques.....</b>	<b>20</b>
<b>Tableau 7 : Toxicité des différents médicaments. ....</b>	<b>57</b>
<b>Tableau 8 : Principaux signes cliniques de découverte du cancer du pancréas .....</b>	<b>59</b>
<b>Tableau 9 : Différenciation anatomopathologique des adénocarcinomes pancréatiques en fonction du stade.....</b>	<b>59</b>
<b>Tableau 10 : Métastases des adénocarcinomes pancréatiques.....</b>	<b>60</b>
<b>Tableau 11 : Marqueurs CA19.9 et ACE.....</b>	<b>61</b>
<b>Tableau 12 : Les marqueurs tumoraux.....</b>	<b>61</b>
<b>Tableau 13 : Poids et indice de performances physiques .....</b>	<b>62</b>
<b>Tableau 14 : Traitements chirurgicaux antérieurs .....</b>	<b>62</b>
<b>Tableau 15 : Survie des patients en fonction du sexe.....</b>	<b>67</b>
<b>Tableau 16 : Survie en fonction de l'indice de performance physique.....</b>	<b>67</b>
<b>Tableau 17 : Réponse objective au traitement.....</b>	<b>68</b>
<b>Tableau 18 : Evaluation de la douleur dans les adénocarcinomes pancréatiques avant la mise en route de la chimiothérapie .....</b>	<b>69</b>
<b>Tableau 19 : Evaluation de la douleur .....</b>	<b>69</b>
<b>Tableau 20 : Réponses objectives au traitement en fonction de l'intensité de dose relative moyenne.....</b>	<b>70</b>
<b>Tableau 21 : Toxicité du protocole FU-CI-FOL.....</b>	<b>71</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Formule développée du 5-fluorouracile.....	24
Figure 2 : Voie anabolique des fluoropyrimidines .....	27
Figure 3 : Réaction catalysée par la thymidylate synthétase .....	28
Figure 4 : Voie catabolique des fluoropyrimidines .....	31
Figure 5 : Formule développée du lévofolinate de calcium .....	36
Figure 6 : Principales étapes de la synthèse du lévofolinate de calcium .....	37
Figure 7 : Interconversions des tétrahydrofolates (THF) dans l'organisme.....	39
Figure 8 : Formule développée du cisplatine .....	42
Figure 9 : Modulation du 5-FU par l'acide folinique .....	47
Figure 10 : Survie globale (Kaplan Meier) de l'ensemble des patients souffrant d'un adénocarcinome pancréatique.....	64
Figure 11 : Survie globale (kaplan Meier) des patients en fonction de la présence ou non de métastases dans les adénocarcinomes pancréatiques.....	65
Figure 12 : Survie globale (Kaplan Meier) selon la différenciation histologique. ....	66



**Thèse soutenue par : Aude LEMOIGNE**

**Titre : Evaluation de l'association 5 Fluoro Uracile (FU), Cisplatine (CI) et Folate de Calcium (FOL) dans les adénocarcinomes pancréatiques en phase localement avancée ou métastatique.**

## Conclusion

L'évaluation de l'efficacité, de la tolérance et du coût de l'association chimiothérapique FU-CI-FOL a été effectuée au CHU de Grenoble par une étude rétrospective réalisée entre le 1 novembre 1998 et le 1 mars 1999.

Le protocole associe :

- 5 Fluoro Uracile : 1500 mg / m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse sur 24 heures
- Folate de calcium : 250 mg / m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse sur 24 heures
- Cisplatine : 25 mg / m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse sur 24 heures.

Cette étude concerne 25 patients qui ont été traités entre le 1 janvier 1995 et le 30 août 1998. Onze patients souffrent d'un adénocarcinome en phase localement avancée (L.A) et 14 patients sont d'emblée en phase métastatique (M) au moment du diagnostic. Le diagnostic a été prouvé histologiquement chez 20 patients.

L'âge moyen des patients est de 60 ans, avec 16 hommes pour 9 femmes (sexe ratio : 1,77).

Tous stades confondus la médiane de survie globale est de 8 mois (8 mois pour les stades L.A et 6 mois pour les stades M).

Les 25 patients sont évaluables : le taux de réponse objective (R.O) est de 12 % ; 32 % des patients ont été stabilisés. Il n'existe pas de différences entre les phases L.A (R.O = 18 %) et les phases M (R.O 7%). L'efficacité de l'association 5-Fluoro Uracile, Cisplatine et Folate de calcium sur la douleur est corrélée avec les taux de réponse objective : 14 % des patients ont vu leurs douleurs initiales diminuer. La chimiothérapie est bien tolérée dans l'ensemble avec seulement 12 % d'effets toxiques de grade supérieur à 2 qui sont essentiellement représentés par des nausées ou vomissements (4 %), des stomatites (4 %) et des leucopénies (4 %).

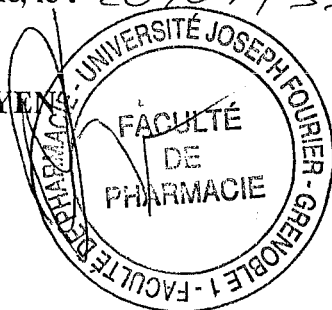
Le protocole FU-CI-FOL est relativement peu coûteux comparé aux autres traitements chimiothérapiques.

Donc dans les adénocarcinomes pancréatiques en phase localement avancée ou métastatique, l'association 5 Fluoro Uracile, Cisplatine et Folate de Calcium, apporte des résultats comparables à ceux retrouvés dans la littérature, avec une bonne tolérance et un prix raisonnable. Ce protocole est la base du protocole prospectif initié au CHU de Grenoble, comportant du 5 FU en perfusion continue associé à la gemcitabine et à l'oxaliplatine.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

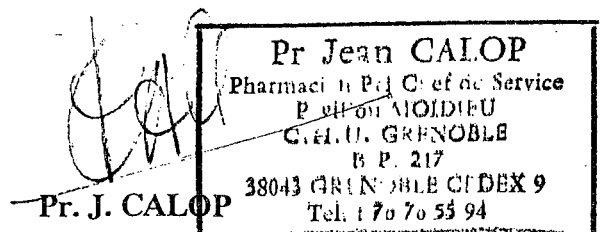
Grenoble, le : 20/09/99

LE DOYEN



P. DEMENGE

LE PRESIDENT DE THESE





# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



