



**HAL**  
open science

# Applications du protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas

Céline de La Calle

► **To cite this version:**

Céline de La Calle. Applications du protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01911360

**HAL Id: dumas-01911360**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01911360>**

Submitted on 2 Nov 2018

**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.

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

le 22 juin 2018 à l'Université de Bordeaux

Par

**Céline DE LA CALLE**

Née le 28/09/1991 à Tarbes (65)

**Applications du protocole de chimiothérapie  
FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome  
du pancréas**

Directeur de thèse

Pr. Jean-Frédéric BLANC

Membres du jury

Pr. Nicolas SEVENET

Maître de Conférences

Président

Dr. Fabien XUEREB

Maître de Conférences

Juge

Mme Valérie CARRE

Opérations cliniques  
Roche

Juge

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

N°55

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 22 juin 2018 à l'Université de Bordeaux

Par

**Céline DE LA CALLE**

Née le 28/09/1991 à Tarbes (65)

**Applications du protocole de chimiothérapie  
FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome  
du pancréas**

Directeur de thèse

Pr. Jean-Frédéric BLANC

Membres du jury

Pr. Nicolas SEVENET	Maître de Conférences	Président
Dr. Fabien XUEREB	Maître de Conférences	Juge
Mme Valérie CARRE	Opérations cliniques Roche	Juge

# REMERCIEMENTS

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Professeur Nicolas SEVENET,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. C'est un honneur que vous jugiez mon travail aujourd'hui.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de toute ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Jean-Frédéric BLANC,**

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir aidée à porter ce sujet qui me tenait à cœur depuis mon passage à l'hôpital Haut-Lévêque. Je souhaitais saluer l'entière confiance que vous m'avez accordée dans ce travail. Votre expertise en tant qu'hépatogastroentérologue a été d'une aide précieuse tout au long de la rédaction de cette thèse.

**Monsieur le Docteur Fabien XUEREB,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Vos enseignements de pharmacie clinique en cancérologie ont apporté du concret à nos études de pharmacie ; c'est donc un honneur que vous acceptiez aujourd'hui de juger mon travail sur le cancer du pancréas.

**Madame Valérie CARRE,**

Un grand merci pour ton enthousiasme à rejoindre ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger mon travail. C'est un honneur de pouvoir travailler pour Roche et surtout de collaborer avec toi au travers des belles études qui nous sont confiées. Merci pour ton soutien sans faille, pour tes précieux conseils et ta présence.

*A ma famille,*

**A mes parents,** pour votre soutien et votre amour sans fin tout au long de mes études. A toi mon « papounet », pour tes compliments et ta fierté permanente. A toi ma « mamounette », pour les valeurs que tu nous as transmises, ton courage et ta présence sans faille. Je sais à quel point ces études ont représenté de réels sacrifices pour vous et malgré tout, vous nous avez toujours encouragé à poursuivre nos choix ; je vous en serai éternellement reconnaissante.

**A ma sœur**, mon petit « pouf », quel bonheur de t'avoir avec moi à Paris ! Merci d'avoir été là à chaque étape de ma vie (les bonnes comme les mauvaises) et pour ta patience en cette période de thèse ; je sais que l'on rattrapera très vite tout ce temps perdu.

**A mes grands-parents** d'Orléans, pour vos encouragements et votre présence même à plus de 700 kilomètres de distance. A mamie Brune, merci pour ton « pep's », ton hyperactivité et ta joie de vivre ; si le troisième âge ressemble à ça, je veux bien signer de suite !

**A l'ensemble de ma famille** ; mes nombreux cousin(e)s, oncles et tantes, merci pour les bons moments partagés et que nous continuerons à partager. Tatie Claudie, je te remercie pour le sens du détail et la qualité que tu as apporté à cette thèse.

*A mes amis,*

**Aux parisiens**, Pauline, Sandrine, Camille, Léa ; pour votre présence dans ma vie parisienne et pour ces « *happy hours* » en votre compagnie. Merci Paupau, pour ta motivation tous les samedis à la bibliothèque, pour tes conseils jusqu'à la dernière page et ton optimisme. Merci Camille pour ton œil de relectrice avisé et pour ton enthousiasme. A Manu et Marie (au-delà d'une famille vous êtes devenu des amis), pour votre bienveillance et toutes nos expériences gustatives.

**A mes amis de la fac**, Amélie, Mélissa, le module 3 et les autres, ce fût un réel bonheur de partager ces longues études avec vous ! Je garderai d'excellents souvenirs de nos soirées, nos TP et désormais de nos week-ends. J'espère que nous continuerons à partager ces bons moments malgré la distance et nos chemins de vie différents.

**A Céline**, « ma petite chouquette », de t'être trouvée sur mon chemin lors de mon stage chez Pierre Fabre. Longue vie aux tarbaises !

Enfin, à mes ex-collègues préférées, Florence et Charlene, pour m'avoir fait découvrir ce soutien moral indispensable ; le sport... Parce que l'amitié peut aussi se célébrer dans l'effort !

Aussi, merci à tous ceux que je n'ai pas cités, proches ou collègues, qui ont su m'écouter et me supporter tout au long de cette thèse.

Une pensée particulière pour toutes les personnes rencontrées au cours de mon évolution professionnelle pour leur transmission de connaissances et leur partage d'expériences.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	4
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES.....	11
INTRODUCTION .....	14
<b>I. DESCRIPTION DU PANCREAS.....</b>	<b>17</b>
1) ANATOMIE DU PANCREAS.....	17
2) PHYSIOLOGIE/HISTOLOGIE DU PANCREAS .....	19
A. Généralités .....	19
B. Histologie et fonctions du pancréas exocrine.....	19
a) Sécrétion électrolytique .....	19
b) Sécrétion enzymatique.....	20
C. Histologie et fonctions du pancréas endocrine .....	21
<b>II. L'ADENOCARCINOME DU PANCREAS .....</b>	<b>23</b>
1) LES DIFFERENTS TYPES DE TUMEURS PANCREATIQUES .....	23
A. Tumeurs endocrines du pancréas (TEP) .....	23
B. Tumeurs exocrines du pancréas .....	25
2) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	25
A. Données démographiques du cancer du pancréas .....	25
B. Incidence, mortalité et survie globale du cancer du pancréas.....	26
3) ETIOLOGIE – DEVELOPPEMENT DE LA TUMEUR .....	27
A. Facteurs de risque exogènes .....	27
a) Tabac.....	27
b) Alcool .....	28
c) Surpoids et obésité.....	28
d) Alimentation : .....	28
B. Facteurs de risques endogènes .....	29

a)	Pathologies associées .....	29
b)	Prédisposition génétique et cancers pancréatiques familiaux.....	30
C.	<i>Processus de carcinogénèse</i> .....	30
4)	DIAGNOSTIC .....	32
A.	<i>Symptomatologie clinique</i> .....	32
B.	<i>Examens biologiques</i> .....	33
C.	<i>Examens d'imagerie</i> .....	33
D.	<i>Classification</i> .....	35
5)	LES TRAITEMENTS ACTUELS DU CANCER DU PANCREAS .....	36
A.	<i>Résection de la tumeur</i> .....	36
B.	<i>Radiothérapie</i> .....	37
C.	<i>Chimiothérapies anti-tumorales</i> .....	39
a)	5-fluorouracile (5-FU) .....	40
b)	Gemcitabine (GEMZAR).....	40
c)	Nab-Paclitaxel (ABRAXANE®).....	41
d)	FOLFIRINOX.....	43
D.	<i>Thérapies ciblées</i> .....	43
<b>III.</b>	<b>LE FOLFIRINOX DANS LE CANCER DU PANCREAS .....</b>	<b>45</b>
1)	LE PROTOCOLE DE CHIMIOThERAPIE FOLFIRINOX .....	45
A.	<i>Présentation des différentes molécules du protocole</i> .....	45
a)	5-fluorouracile (5-FU) .....	45
b)	Irinotecan (CAMPTO®).....	45
c)	Oxaliplatine (ELOXATINE®) .....	47
B.	<i>Administration du FOLFIRINOX</i> .....	47
2)	LE FOLFIRINOX DANS LE TRAITEMENT DU PDAC METASTATIQUE.....	48
A.	<i>Efficacité et tolérance du FOLFIRINOX en première ligne de traitement du PDAC métastatique</i> .....	49
a)	FOLFIRINOX versus gemcitabine - Présentation des résultats de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 .....	49
b)	Autre étude comparant le FOLFIRINOX à la gemcitabine en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement – Etude 617PDA.....	54
B.	<i>Le FOLFIRINOX en deuxième ligne de traitement du PDAC métastatique</i> .....	54
a)	Résultats de l'étude CONKO-003.....	55

b)	Résultats de l'étude PANCREOX .....	59
c)	Résultats de l'étude NAPOLI-1.....	63
d)	Etude rétrospective coréenne sur l'utilisation du FOLFIRINOX en deuxième ligne de traitement après échec de la gemcitabine.....	68
C.	<i>Conclusion sur le traitement du PDAC métastatique</i> .....	70
3)	LE FOLFIRINOX DANS LE TRAITEMENT DES PDAC NON RESECABLES D'EMBLEE .....	72
A.	<i>Adénocarcinome localement avancé du pancréas (LAPC)</i> .....	72
a)	Définition du LAPC.....	72
b)	Méta-analyse de 13 études visant à étudier l'efficacité du FOLFIRINOX dans le LAPC... ..	72
B.	<i>L'adénocarcinome du pancréas dit « borderline »</i> .....	75
a)	Définition .....	75
C.	<i>Etudes s'intéressant à l'efficacité du FOLFIRINOX dans le traitement du PDAC localement avancé et du PDAC borderline – Impact du FOLFIRINOX sur la résecabilité de la tumeur</i> .....	76
a)	Etude prospective observationnelle de l'Association des Gastro-Entérologues Oncologues (AGEO) .....	76
b)	Etude rétrospective – Université de l'Ohio .....	78
c)	Méta-analyse de plusieurs études étudiant le FOLFIRINOX en tant que traitement adjuvant dans le BRPC/LAPC .....	81
d)	Etude rétrospective visant à étudier les impacts radiologiques et chirurgicaux d'un traitement par FOLFIRINOX néo-adjuvant chez des patients LAPC et BRPC.....	82
D.	<i>Le FOLFIRINOX en tant que traitement adjuvant</i> .....	84
a)	Traitement adjuvant du PDAC.....	84
E.	<i>Place future du FOLFIRINOX dans le traitement du PDAC localement avancé et borderline résecable</i> .....	85
a)	Essais cliniques en cours dans le PDAC localement avancé .....	85
b)	Essais cliniques en cours associant les patients LAPC et BRPC.....	86
c)	Essais cliniques en cours dans le BRPC .....	88
d)	Synthèse des essais cliniques randomisés en cours dans le LAPC et BRPC.....	89
4)	LE FOLFIRINOX DANS LE TRAITEMENT DU PDAC RESECABLE .....	90
A.	<i>Le FOLFIRINOX en tant que traitement néo-adjuvant du PDAC résecable</i> .....	90
B.	<i>Le FOLFIRINOX en tant que traitement adjuvant du PDAC résecable</i> .....	92
C.	<i>La place future du FOLFIRINOX dans le traitement du PDAC résecable</i> .....	92
a)	Etude PRODIGE 24 .....	93



b) Etude SWOG S1505 .....	93
c) Etude NEPAFOX .....	94
5) CONCLUSION .....	94
<b>IV. LIMITES ET TOXICITES DU FOLFIRINOX .....</b>	<b>97</b>
1) PRESENTATION DES TOXICITES DU FOLFIRINOX .....	97
A. Toxicité de l'oxaliplatine.....	97
B. Toxicité de l'irinotecan .....	98
C. Toxicités du protocole FOLFIRINOX .....	99
a) Toxicité hématologique .....	99
b) Autres toxicités .....	99
2) GESTIONS DES TOXICITES ET MODIFICATIONS DE DOSE .....	101
A. Gestion des effets secondaires du FOLFIRINOX.....	101
B. Le FOLFIRINOX modifié.....	104
3) CONSEQUENCE DE LA TOXICITE DU FOLFIRINOX SUR SA PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU PDAC.....	106
<b>V. CONCLUSIONS – QUEL AVENIR DU FOLFIRINOX DANS LE TRAITEMENT DE L'ADENOCARCINOME DU PANCREAS.....</b>	<b>110</b>
1) QUELLES PERSPECTIVES POUR LE TRAITEMENT DU PDAC ?.....	110
2) QUELLE PLACE POUR LE FOLFIRINOX DANS LES ANNEES A VENIR ? .....	112
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>114</b>
<b>ANNEXE I .....</b>	<b>116</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>118</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>127</b>
<b>TITRE EN ANGLAIS.....</b>	<b>128</b>
<b>RÉSUMÉ EN ANGLAIS (ABSTRACT).....</b>	<b>128</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>129</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Anatomie du pancréas (1).....	17
Figure 2 - Vascularisation du pancréas (1).....	18
Figure 3 - Mécanisme de sécrétion de bicarbonates par le pancréas exocrine (1).....	19
Figure 4 - Régulation de la sécrétion enzymatique de la cellule acineuse.....	21
Figure 5 - Estimations du nombre de décès par cancer selon l'âge et le sexe en 2017 aux Etats-Unis .....	26
Figure 6 - Facteurs étiologiques du cancer du pancréas (15).....	29
Figure 7 - Etapes de diagnostic radiologique du cancer du pancréas (12).....	34
Figure 8 - Stade de la tumeur pancréatiques selon la classification TNM.....	36
Figure 9 - Activation métabolique et cibles thérapeutiques du 5-FU .....	40
Figure 10 - Structure chimique de l'Irinotecan hydrochloride (34).....	45
Figure 11 - Métabolisation de l'Irinotecan .....	46
Figure 12 - Structure chimique de l'oxaliplatine (36) .....	47
Figure 13 - Déroulement du protocole FOLFIRINOX .....	48
Figure 14 - Design de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 .....	50
Figure 15 - Estimations par la méthode de Kaplan-Meier de la survie globale et la survie sans progression selon le bras de traitement de l'étude Prodiges 4/Accord 11 (39) .....	52
Figure 16 - Courbe de Kaplan-Meier présentant les résultats de la PFS de l'étude CONKO-003 .....	57
Figure 17 - Courbe de Kaplan-Meier présentant les résultats de survie globale de l'étude CONKO-003 .....	57
Figure 18 - Nombre de patients par grade et type de toxicité rencontrée (selon les critères CTCAE v2.0) dans le cadre de l'étude CONKO-003 .....	58
Figure 19 - Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie sans progression et la survie globale de l'étude PANCREOX .....	62
Figure 20 - Courbes de survie obtenues dans l'étude NAPOLI-1 .....	66
Figure 21 - Présentation des résultats de l'OS et PFS après traitement par FOLFIRINOX en 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement du PDAC métastatique/localement avancé (n=18) .....	69
Figure 22 - Courbes de survie de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS .....	74
Figure 23 - Résultats de PFS chez les patients réséqués et non réséqués (60).....	79
Figure 24 - Résultats de l'OS chez les patients réséqués et non réséqués (60) .....	80

Figure 25 - Courbes de survies de Kaplan-Meier comparant la médiane de survie globale (OS) avec ou sans traitement néo-adjuvant par FOLFIRINOX.....	83
Figure 26 - Schéma de décision thérapeutique du LAPC (57).....	84
Figure 27 - Schéma de l'étude PANACHE-01 .....	90
Figure 28 - Schéma de l'étude ESPAC-5F .....	91

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Les principales tumeurs endocrines du pancréas .....	24
Tableau 2 - Mutations génétiques associées à un risque de cancer du pancréas (14) .....	30
Tableau 3 - Essais cliniques randomisés de radiothérapie dans le cancer du pancréas .....	38
Tableau 4 - Résultats d'efficacité de l'étude MPACT .....	42
Tableau 5 - Critères d'éligibilité de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 .....	50
Tableau 6 - Résultats d'efficacité et de toxicité dans l'essai Prodiges 4/Accord 11 (42) .....	53
Tableau 7 - Evènements indésirables de grade 3 ou 4 de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 (39) .....	53
Tableau 8 – Critères d'éligibilité de l'étude CONKO-003 .....	55
Tableau 9 - Résultats d'efficacité de l'étude CONKO-003 .....	56
Tableau 10 - Critères d'éligibilité de l'étude PANCREOX .....	60
Tableau 11 - Résultats d'efficacité de l'étude PANCREOX .....	62
Tableau 12 - Critères d'éligibilité de l'étude NAPOLI-1 .....	64
Tableau 13 - Résultats de survie de l'étude NAPOLI-1 selon le bras de traitement .....	66
Tableau 14 - Effets indésirables survenus au cours de l'étude NAPOLI-1 .....	67
Tableau 15 - Résultats d'efficacité suite à l'administration du FOLFIRINOX en 2e ligne de traitement après progression sous gemcitabine .....	69
Tableau 16 - Comparaison indirecte des résultats des études PRODIGE4/ACCORD11 et MPACT (52) .....	71
Tableau 17 - Résultats de la survie médiane et la survie sans progression .....	73
Tableau 18 - Résultats de la méta-analyse en termes de résection .....	81
Tableau 19 - Gestion des principales toxicités du FOLFIRINOX .....	103
Tableau 20 - Toxicités de grade 3/4 du mFOLFIRINOX dans le cadre de l'étude de H.Mahaseth .....	104
Tableau 21 - Comparaison des résultats de survie des études de H.Mahaseth et PRODIGE 4/ACCORD 11 .....	105

## **LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES**

5-FU	5-fluorouracile
AC	Adenylate Cyclase
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGEO	Association des Gastro-Entérologues Oncologues
AH	Acide Hyaluronique
ALAT	Alanine transaminase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPC	Adénosine MonoPhosphate Cyclique
AMS	Artère Mésentérique Supérieure
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate transaminase
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATP	Adénosine triphosphate
BRPC	Borderline Resecable Pancreatic Cancer - Cancer du pancréas borderline résécable
CCK	Cholécystokinine
CCTG	Canadian Cancer Trials Group
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
Cl-	Ions chlorures
CT	Chimiothérapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events, Terminologie commune des critères d'évènements indésirables
DAG	Diacylglycérol
dFdC	2',2-difluoro-desoxycytidine (gemcitabine)
dFdCDP	2',2-difluoro-desoxycytidine diphosphate (gemcitabine diphosphate)
DPD	DihydroPyrimidine Deshydrogénase
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor, Recepteur du facteur de croissance épidermique
EI	Evènement Indésirable
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESMO	European Society for Medical Oncology
FAK	Focal Adhesion Kinase
FOLFIRINOX	Association de 5-FU, acide folinique (FOL), irinotecan (IRIN) et oxaliplatine (OX)
FOLFIXIRI	Association de 5-FU, acide folinique (FOL), oxaliplatine (OX), et irinotecan (IRI)
FOLFOX	Association de 5-FU, acide folinique et oxaliplatine
FOLFOX	Association de 5-FU, acide folinique (FOL) et oxaliplatine
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GemCap	Association de gemcitabine et capécitabine
GISCAD	Gruppo Italiano per lo studio dei Carcinomi dell' Apparato Digerente
HAS	Haute Autorité de Santé
HBA1c	Hémoglobine A1c (hémoglobine glyquée)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Ions bicarbonates
IC	Intervalle de Confiance
IP3	Inositol-1,4,5-trisphosphate
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
IV	Intraveineuse
LAPC	Locally Advanced Pancreatic Cancer, Cancer du pancréas localement avancé
LNS	Limite Normale Supérieure
mFOLFIRINOX	FOLFIRINOX modifié
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NER	Nucleotide Excision Repair
NFS	Numération de la Formule Sanguine
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate, Taux de réponse globale
OS	Overall Survival, Survie globale
PDAC	Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Adénocarcinome canalaire pancréatique
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1

PEGPH20	Pegvorhialuronidase alfa
PFS	Progression Free Survival, Survie sans progression
PIP2	Phosphoinositol 4,5bis phosphate
PKA	Protéine Kinase A
PLC	Phospholipase C
PS	Score de Performance
PSC	Pancreatic Stellate Cells, cellules stellaires pancréatiques
RECIST	Response Evaluation in Solid Tumors, Evaluation de la réponse des tumeurs solides
RNR	Ribonucléase Réductase
RR	Risque relatif
SN-38	7-ethyl-10-hydroxycamptothecin
SRBT	Radiothérapie Stéréotaxique
TEP	Tumeur endocrine du pancréas
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$ , facteur de croissance transformant
TIPMP	Tumeur Intracanaulaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas
TK	Tyrosine Kinase
TNM	Tumeur Node Metastase, Tumeur Adénopathie Métastase
UGT1A1	Urine Diphosphatase Glucuronyl Transferase A1
VMS	Veine Mésentérique Supérieure
VP	Veine Porte

## INTRODUCTION

Le cancer du pancréas est un véritable problème de santé publique, dont le diagnostic effraie les oncologues, le personnel soignant mais surtout les patients et leur entourage. Avec une survie à 5 ans inférieure à 5 %, il fait partie des cancers présentant le plus mauvais pronostic. L'incidence du cancer du pancréas est presque identique à son taux de mortalité, et le nombre de nouveaux cas augmente malheureusement chaque année. Ainsi, le cancer du pancréas se positionne comme étant la cinquième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux et deviendra d'ici 2030, la deuxième cause de décès par cancer.

L'adénocarcinome canalaire du pancréas (PDAC) représente 90 % des cancers des pancréas diagnostiqués. Il est localisé le plus souvent au niveau de la tête du pancréas mais peut également se développer au niveau de la queue ou du corps du pancréas. La localisation profonde du pancréas et la symptomatologie souvent non évocatrice expliquent le diagnostic tardif du PDAC.

A l'heure actuelle, le seul traitement curatif du PDAC est la résection chirurgicale sans reliquat. Même si elle permet d'obtenir une survie à 5 ans d'environ 20 %, elle n'est réalisable que dans 15 à 20 % des cas et constitue une pratique complexe et risquée. Pour les tumeurs non opérables ou métastatiques, la survie médiane reste faible (6 à 9 mois pour les stades métastatiques). L'option thérapeutique des stades avancés se limitera à l'instauration d'une chimiothérapie palliative. Au fil des années, les traitements de chimiothérapie ont évolué, de l'administration de 5-fluorouracile à l'instauration d'un traitement par gemcitabine, approuvée en 1997, puis aux dernières avancées thérapeutiques ; le protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX en 2011 et l'association gemcitabine/nab-paclitaxel en 2013.

Parmi ces avancées, le FOLFIRINOX a montré une réelle amélioration en termes de survie et de qualité de vie des patients. Ainsi, il est devenu un standard thérapeutique dans le traitement des adénocarcinomes métastatiques du pancréas. Par ailleurs, son efficacité pourrait être appliquée aux autres stades du PDAC (localement avancé, borderline ou résecable) avec pour objectifs de soulager les symptômes tumoraux, allonger la survie et améliorer la qualité de vie des malades. Il semble même envisageable de réduire l'invasion artérielle et veineuse de la tumeur afin de permettre une résection tumorale. Toutefois, la toxicité du FOLFIRINOX ne doit pas être négligée et nécessitera une prise en charge et un suivi rapproché des patients traités par ce protocole.



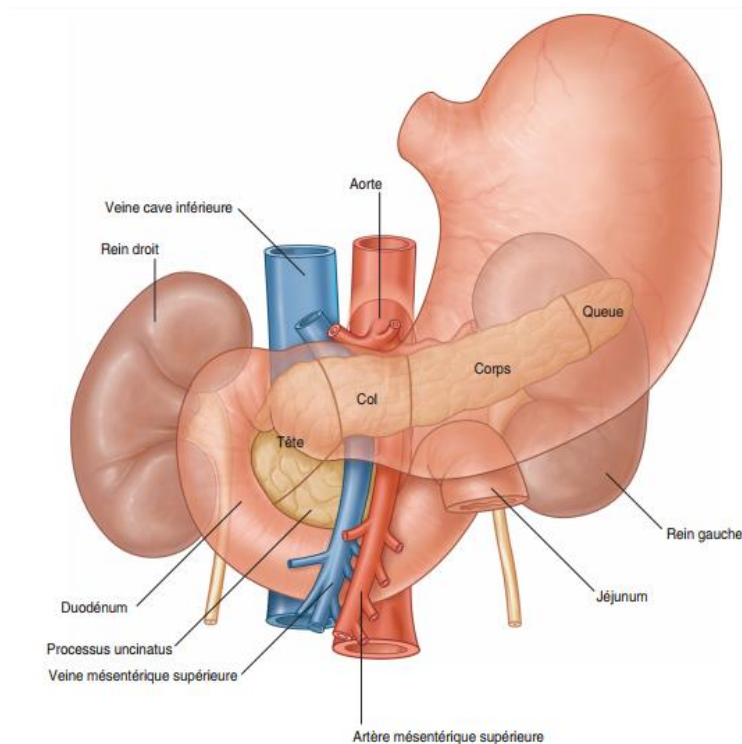
Ce travail présentera les données connues sur le FOLFIRINOX afin d'étudier son usage dans chaque stade du PDAC, ses toxicités et identifier ses perspectives d'avenir dans le traitement du PDAC.

**PREMIERE PARTIE:**  
**L'ADENOCARCINOME DU PANCREAS**

## I. DESCRIPTION DU PANCREAS

### 1) Anatomie du pancréas

Le pancréas est un organe profond allongé situé dans la partie supérieure de l'abdomen, en arrière de l'estomac ; ainsi il est difficilement palpable. Il mesure approximativement 20 cm de long, 5 cm de hauteur (au niveau de la tête) et environ 2 cm d'épaisseur, et pèse entre 60 et 80 grammes.



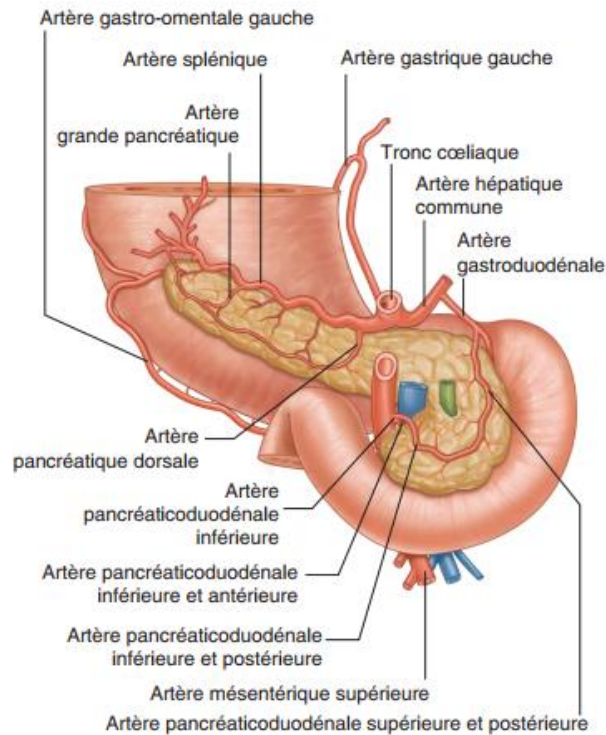
**Figure 1 - Anatomie du pancréas (1)**

Le pancréas est un organe transversal qui s'étend du foie à la rate et se divise en quatre parties : la tête du pancréas s'insérant dans le cadre duodénal, l'isthme (ou col pancréatique) situé en avant de la veine porte, le corps, et la queue localisée au contact de la rate.

Il est constitué de deux canaux excréteurs :

- Le canal pancréatique principal (ou canal de Wirsung) traversant le pancréas à partir de la queue se termine dans la tête et fusionne avec le canal cholédoque au niveau de l'ampoule bilio-pancréatique.
- Le canal pancréatique accessoire (ou canal de Santorini) ; il parcourt la tête du pancréas pour rejoindre le duodénum au niveau de la papille duodénale mineure. (1)

Le pancréas est entouré d'une vascularisation importante ; on distingue notamment à proximité la veine porte, le tronc cœliaque et l'artère hépatique qui irriguent le foie, l'estomac et la rate, ainsi que la veine mésentérique qui irrigue l'intestin.



**Figure 2 - Vascularisation du pancréas (1)**

Par conséquent, on comprend que la localisation profonde du pancréas et sa vascularisation importante (cf Figure 2) auront un impact sur la symptomatologie associée au développement de la tumeur. En effet, le développement d'une tumeur du pancréas pourra avoir des répercussions sur différents organes ou voies circulaires afférents. Au niveau des voies biliaires, elle pourra empêcher un écoulement normal de la bile, se traduisant par un ictère (jaunisse) et au niveau du duodénum, des vomissements. De par sa vascularisation importante, on comprend également que la chirurgie du pancréas sera délicate. En effet, une tumeur étendue aux vaisseaux sanguins ne sera pas opérable, car cela nécessite une privation en oxygène des organes afférents. (2)

## 2) Physiologie/Histologie du pancréas

### A. Généralités

Le pancréas est une glande amphicrine ayant à la fois une fonction exocrine de synthèse d'enzymes déversées dans l'intestin permettant ainsi la digestion, et une fonction endocrine de synthèse d'hormones impliquées dans la régulation du métabolisme glucidique et lipidique.

### B. Histologie et fonctions du pancréas exocrine

Le pancréas exocrine possède deux fonctions principales :

- La sécrétion d'enzymes impliquées dans le processus de dégradation des aliments et par conséquent dans le processus de digestion.
- La sécrétion électrolytique par les canaux excréteurs du suc pancréatique. Il possède un pH alcalin entre 8,2 et 8,4 permettant de neutraliser l'acidité gastrique et avec un impact sur l'activité des enzymes. La sécrétion quotidienne de suc pancréatique est d'environ 1,5 L.

D'un point de vue histologique, l'unité fonctionnelle du pancréas est l'acinus. Il contient des cellules centro-acinaires, des cellules canalaire et des cellules stellaires organisées en grappe de raisin. Les acini représentent 85 % de la masse pancréatique.

#### a) Sécrétion électrolytique

Cette sécrétion est réalisée par les cellules canalaire qui bordent les canaux excréteurs.

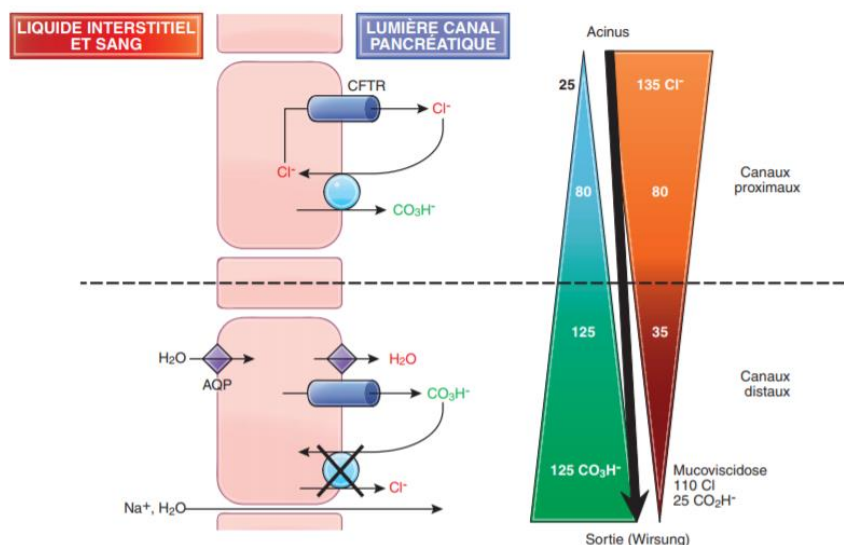


Figure 3 - Mécanisme de sécrétion de bicarbonates par le pancréas exocrine (1)

Au niveau des canaux proximaux, on observe un échange de chlorures ( $\text{Cl}^-$ ) et de bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ) par l'intermédiaire d'un échangeur anionique stimulé par la sécrétine. La sécrétine a pour effet d'augmenter l'AMPc intracellulaire, provoquant l'ouverture de canaux  $\text{Cl}^-$  (protéine CFTR). Cela a pour conséquence une augmentation de la concentration de  $\text{Cl}^-$  dans la lumière canalaire. Le  $\text{Cl}^-$  est alors échangé avec un  $\text{HCO}_3^-$  par un échangeur anionique.

Dans les canaux plus distaux, la concentration luminale en  $\text{Cl}^-$  diminue, réduisant ainsi la concentration intracellulaire de  $\text{Cl}^-$  qui active certaines kinases qui augmenteront la perméabilité de la protéine CFTR pour  $\text{HCO}_3^-$  et inhiberont ainsi l'échangeur anionique. Il en résulte alors une inhibition de la sécrétion de  $\text{Cl}^-$  d'une part et de la réabsorption du bicarbonate d'autre part.

Ce processus permet de constituer le pH basique du suc pancréatique, créant ainsi un environnement favorable à l'action des enzymes au niveau de la lumière intestinale.

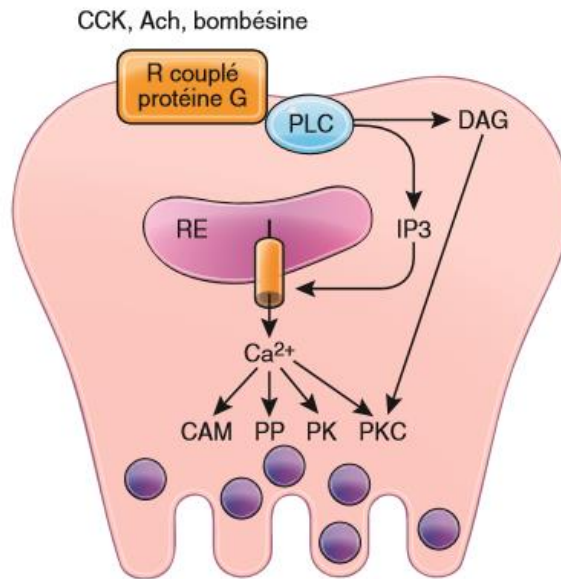
#### *b) Sécrétion enzymatique*

La sécrétion enzymatique du pancréas exocrine est assurée par les cellules acineuses ; les enzymes sont stockées dans des granules zymogènes puis libérées par processus d'exocytose dans la lumière des acini pancréatiques.

Afin de protéger les cellules pancréatiques d'une auto-digestion par les enzymes sécrétées, de nombreux mécanismes sont mis en place :

- Une synthèse d'enzymes sous forme de pro-enzymes inactives ; par exemple le trypsinogène est activé en trypsine dans la lumière duodénale par l'entérokinase duodénale. En revanche, l'amylase et la triglycéride-lipase sont directement sécrétés sous forme active,
- Une synthèse sous forme de granules zymogènes pour la plupart des enzymes,
- Un flux permanent du suc pancréatique permettant d'éviter sa stagnation et donc l'action des enzymes,
- La présence de certains inhibiteurs physiologiques dans le suc pancréatique,
- Une boucle de régulation de la trypsine.

La sécrétion enzymatique pancréatique est régulée par deux hormones : la sécrétine et la cholecystokinine (CCK).



**Figure 4 - Régulation de la sécrétion enzymatique de la cellule acineuse**

La sécrétine est retrouvée dans les cellules endocrines de type S. Elle se lie à un récepteur membranaire couplé à une Adénylate Cyclase (AC) dont l'activation entraîne une augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire. La protéine kinase A (PKA) est alors activée et entraîne l'ouverture de CFTR par phosphorylation. Ce processus a pour conséquence la sécrétion d'H<sub>2</sub>O et de bicarbonates.

La CCK est retrouvée dans les cellules endocrines de type I. Elle stimule la sécrétion des enzymes pancréatiques en réponse à l'arrivée d'acides gras ou d'acides aminés dans le duodénum. En effet, elle provoque la contraction de la vésicule biliaire en phase post-prandiale. La CCK se lie à son récepteur membranaire CCK-A, un récepteur couplé à une protéine G. Cette dernière active la Phospholipase C (PLC) clivant alors PIP<sub>2</sub> (phosphoinositol 4,5bis phosphate) en IP<sub>3</sub> (inositol-1,4,5-trisphosphate) et DAG (diacylglycérol). Par un mécanisme de phosphorylations en cascade, les granules de zymogènes fusionnent avec la membrane cellulaire et les enzymes sont libérées dans la lumière des acini. (1)

### C. Histologie et fonctions du pancréas endocrine

Le pancréas endocrine a pour fonction la sécrétion d'hormones par les îlots de Langerhans. Les cellules glandulaires qui composent ces îlots sont les suivantes :

- Les cellules alpha (20 %) responsables de la synthèse du glucagon. Ce dernier est une hormone hyperglycémiant qui stimule la production de glucose.

- Les cellules bêta (60 %) responsables de la synthèse de l'insuline. Elle est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Son dysfonctionnement est responsable de nombreuses pathologies ; notamment le diabète.

Cette hormone possède de nombreuses fonctions :

- Augmentation de l'utilisation périphérique du glucose par stimulation de la translocation du récepteur GLUT-4 à la membrane plasmique,
- Stimulation du stockage du glucose sous forme de glycogène par activation de la glycogène synthase dans le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux,
- Inhibition de la production hépatique de glucose par blocage de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse.

L'insuline est aussi fortement impliquée dans le métabolisme lipidique (stimulation de la lipogénèse et inhibition de la lipolyse) et protidique (action anti-catabolique et stimulation du transport des acides aminés).

- Les cellules delta (18 %) responsables de la synthèse de somatostatine. Cette dernière inhibe la production d'insuline et de glucagon ainsi que les fonctions digestives, entraînant ainsi un retard d'absorption des aliments. Elle inhibe également la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance,
- D'autres cellules responsables de la production de diverses hormones, en particulier, le polypeptide pancréatique dont le rôle dans l'organisme est à ce jour peu connu. (1)



## II. L'ADENOCARCINOME DU PANCREAS

### 1) Les différents types de tumeurs pancréatiques

Comme la plupart des tumeurs, les tumeurs du pancréas peuvent être bénignes ou malignes. En fonction de leur localisation, on distingue les tumeurs endocrines, exocrines et celles développées aux dépens du tissu conjonctif. (3)

#### A. Tumeurs endocrines du pancréas (TEP)

Les tumeurs endocrines du pancréas représentent 5 à 10 % des tumeurs pancréatiques. Parmi ces tumeurs, on distingue les tumeurs dites « fonctionnelles » se manifestant par un syndrome hormonal et les tumeurs dites « non fonctionnelles » sans manifestation hormonale.

La Chromogranine A est une protéine sécrétoire présente exclusivement dans les granules des cellules neuronales et neuroendocriniennes. Elle serait donc un marqueur sérique intéressant pour confirmer la présence de tumeurs neuroendocrines dans le cas des TEP fonctionnelles.

Parmi les TEP fonctionnelles, on distingue :

- L'insulinome : très souvent bénin. Il est responsable d'une hypersécrétion d'insuline se traduisant par des hypoglycémies sévères (<0.5g/L) accompagnées de troubles neuroglycopéniques (diplopie, crises convulsives). L'épreuve de jeûne peut être proposée afin de confirmer le diagnostic.
- Le gastrinome localisé au niveau du cadre duodéal. Dans 70 % des cas, cette tumeur est maligne. Le diagnostic repose sur le syndrome de Zollinger Ellinson se manifestant par un (ou des) ulcère(s) récidivant(s), une diarrhée, un amaigrissement et une œsophagite.
- Enfin, d'autres TEP fonctionnelles plus rares : le VIPome (peptide vaso-intestinal), le glucagonome, le somatostatinoïde. Elles sont en général volumineuses et malignes.

Les TEP dites « non fonctionnelles » n'ont pas d'impact sur la sécrétion hormonale. Par conséquent, leur diagnostic sera souvent tardif lors de l'expression d'un syndrome tumoral. (3)

Type de tumeur	Incidence annuelle pour 1000000	Principaux symptômes cliniques	Epreuve diagnostique	Métastases hépatiques (%)	Chance d'une guérison définitive (%)
<b>Insulinome</b>	75-100	Hypoglycémie	Epreuve de jeûne	8-15	90
<b>Gastrinome</b>	50-60	Ulcère duodéal + diarrhée (syndrome de Zollinger Ellinson)	Test à la sécrétine	25	30
<b>Tumeur non fonctionnelle</b>	>50	Découverte fortuite, palpation d'une masse, compression d'un organe de voisinage		>60	<40
<b>VIPome</b>	3-5	Diarrhée aqueuse profuse, Hypokaliémie, Achlorhydrie	Epreuve de jeûne négative confirmant le caractère sécrétoire de la diarrhée	25	20
<b>Glucagonome</b>	1-2	Erythème nécrolytique migrateur Diabète Cachexie		40	30
<b>Somatostatine</b>	0,1	Lithiase vésiculaire, diabète, stéatorrhée, achlorhydrie	Epreuve à la pentagastrine ou tolbutamide ou calcium	50	Non connu

**Tableau 1 - Les principales tumeurs endocrines du pancréas**

Comme on peut le voir dans le Tableau 1, l'insulinome, le gastrinome et les tumeurs non fonctionnelles sont les TEP les plus fréquentes.

Les TEP ne seront pas étudiées dans le cadre de cette thèse ; la stratégie thérapeutique de ce type de cancers étant différente de l'adénocarcinome du pancréas. (4)

## B. Tumeurs exocrines du pancréas

Les tumeurs exocrines sont nombreuses ; elles sont le plus souvent localisées au niveau de la tête du pancréas. Elles peuvent cependant se développer au niveau du corps ou de la queue du pancréas. On distingue alors trois types de tumeurs exocrines :

- Les tumeurs bénignes, incluant le cystadénome séreux/mucineux, l'adénome intracanaux papillaire et mucineux et le tératome kystique,
- Les tumeurs « frontières », incluant le cystadénome mucineux avec dysplasie et les tumeurs intracanaux papillaire et mucineuse avec dysplasie (TIPMP),
- Les tumeurs malignes, incluant l'adénocarcinome canalaire qui fait l'objet de cette thèse, les TIPMP et le cystadénocarcinome mucineux. On rencontre plus rarement le carcinome à cellules acinaires et le pancréatoblastome (souvent infantile et de mauvais pronostic).

Les TIPMP sont dues à la prolifération de l'épithélium canalaire produisant un liquide mucineux responsable de la formation de tumeurs kystiques. Comme mentionné ci-dessus, la TIPMP est située dans deux familles de tumeurs, les tumeurs dites « frontières » et les tumeurs malignes. Par conséquent, une surveillance étroite de ce type de tumeur sera nécessaire.

L'adénocarcinome canalaire est la tumeur pancréatique la plus fréquente ; elle représente 90 % des tumeurs pancréatiques non endocrines, et 80 % de l'ensemble des tumeurs pancréatiques. En fonction dans la résecabilité de l'adénocarcinome, on distingue 3 types de tumeurs ; tumeurs résecables, tumeurs « borderline » et tumeurs non résecables. Cette classification conditionnera le pronostic et le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome. (5)

## 2) Données épidémiologiques

### A. Données démographiques du cancer du pancréas

Si l'incidence du cancer du pancréas augmente avec l'âge, l'âge médian de survenue de la maladie est de 71 ans. Il s'agit plutôt d'un cancer de la personne âgée et survient très rarement avant 45 ans ; auquel cas il touche essentiellement des sujets présentant une prédisposition génétique et / ou les patients ayant une consommation très élevée de tabac.

Le *sex-ratio* du cancer du pancréas est de 1,5 environ, les hommes auraient donc un risque légèrement plus élevé de développer la maladie par rapport aux femmes. (6)

### B. Incidence, mortalité et survie globale du cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est un cancer dont l'incidence est en constante augmentation et pour lequel les taux d'incidence et de mortalité sont relativement proches.

En 2012, on estimait que le cancer du pancréas était responsable de plus de 330 000 décès au niveau mondial, avec le diagnostic sur la même année de 337 872 nouveaux cas. (7)

En 2017, 53 670 nouveaux cas ont été identifiés en 2017 et 43 090 décès ont été recensés. Le cancer du pancréas est le 9<sup>ème</sup> cancer le plus incident (en termes de nombre de nouveaux cas) chez les femmes. Le cancer pancréatique est la 4<sup>ème</sup> cause de décès par cancer après les cancers du poumon, du côlon et du rectum, et de la prostate pour les hommes ; et après les cancers du poumon, du sein et du côlon et du rectum pour les femmes. (8)

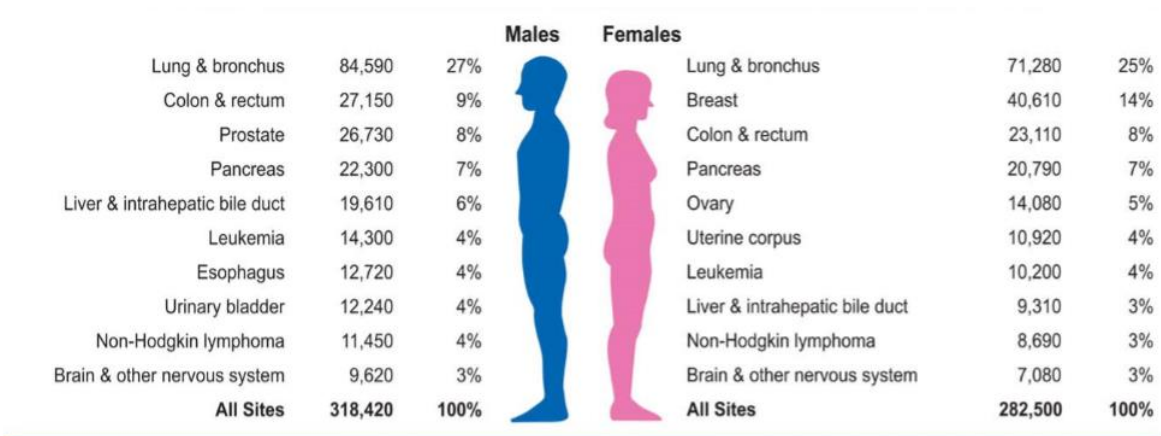


Figure 5 - Estimations du nombre de décès par cancer selon l'âge et le sexe en 2017 aux Etats-Unis

Le cancer du pancréas pourrait devenir le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fatal d'ici 2030 avec plus de 540 000 décès estimés. A l'heure actuelle, 74 % des patients atteints d'un cancer du pancréas décéderont dans l'année suivant le diagnostic et 91 % des patients décéderont dans les 5 ans. Aux Etats-Unis, seulement 8 % des patients survivront plus de 5 ans à leur cancer. Les projections épidémiologiques pour 2018 prévoient l'apparition de 55 440 nouveaux cas aux Etats-Unis et la survenue de 44 330 décès. (9,10)

En Europe, 39 570 nouveaux cas de cancer du pancréas ont été identifiés chez les femmes en 2012 parmi lesquels 4 594 nouveaux cas en France. Chez les hommes européens, 39 084 nouveaux cas ont été identifiés en 2012 dont 4 555 nouveaux cas en France. (11)

Avec une survie globale à 5 ans n'excédant pas 5 %, le cancer pancréatique témoigne d'un très mauvais pronostic notamment causé par un diagnostic tardif de la maladie. La meilleure chance de survie prolongée reste la résection tumorale sans reliquat qui permet d'atteindre une survie globale entre 20-30 % à 5 ans ; elle n'est cependant possible que dans 15-20 % des cas. Lorsque la tumeur n'est pas résécable, la survie médiane d'un stade métastatique serait de 6 à 9 mois et de 9 à 12 mois pour un stade localement avancé. (12)

Nous décrirons ultérieurement les traitements ayant démontré une amélioration de la survie globale.

### 3) Etiologie – Développement de la tumeur

A l'heure actuelle, l'étiologie du développement d'une tumeur du pancréas est encore peu élucidée. De nombreuses études épidémiologiques ont eu pour objectif de mettre en évidence les facteurs de risque de ce type de cancer ; malheureusement, l'absence de méta-analyse pour certains paramètres ne permet pas de conclure à un lien réel avec le développement de la tumeur.

On distingue les facteurs de risques endogènes et exogènes ; c'est-à-dire des facteurs favorisant le développement d'une tumeur pancréatique propres à l'organisme (facteurs endogènes) et ceux externes à l'organisme (facteurs exogènes).

Les facteurs de risque endogènes et exogènes du cancer du pancréas sont représentés sur la Figure 6.

#### A. Facteurs de risque exogènes

##### a) Tabac

Le facteur de risque majoritairement démontré est la consommation de tabac avec un risque relatif (RR) estimé à 1,74 pour les fumeurs et à 1,2 pour les anciens fumeurs. L'inhalation de nicotine entraîne une surexpression de dérivés N-nitroso impliqués dans la carcinogénèse pancréatique et possède un effet génotoxique sur l'ADN provoquant des mutations du gène KRAS. La nicotine est également responsable d'un effet pro-prolifératif sur l'épithélium des canaux pancréatiques qui favorise la croissance tumorale. (13)

Ce facteur de risque augmente avec la dose et la durée d'exposition au tabac. Ainsi, les gros fumeurs auraient un risque jusqu'à 4,3 fois plus élevé qu'une personne non fumeuse. Il faut également noter que le risque persiste au minimum 10 ans après le sevrage tabagique. (14)

Les autres formes d'utilisation de tabac ont été étudiées : la consommation de cigares augmente le risque de cancer du pancréas (RR=1,6) mais n'est pas clairement démontré pour les fumeurs de pipe (RR=1,1). Des résultats contradictoires concernant l'exposition passive au tabac ne permettent pas de confirmer un lien. (15)

#### *b) Alcool*

Des études récentes ont démontré qu'une consommation de boissons alcoolisées supérieure ou égale à 30 g/jour (soit l'équivalent de plus de 3 verres d'alcool) pouvait augmenter de 20 % le risque de développer un cancer du pancréas. L'alcool est responsable d'une inflammation chronique favorisant la production de médiateurs pro-inflammatoires, la nécrose des cellules pancréatiques et la production de radicaux libres. (13)

#### *c) Surpoids et obésité*

A l'exception du continent asiatique, le surpoids et l'obésité augmenteraient respectivement de 10 et 20 % le risque de développer un cancer du pancréas. Ces deux facteurs seraient responsables de la formation d'espèces réactives de l'oxygène par le biais d'une inflammation chronique et d'une modification de la sécrétion des adipokines du tissu adipeux. (15)

#### *d) Alimentation :*

La consommation régulière de fruits et de légumes aurait un effet protecteur de 30 à 40 % alors que la consommation de viande rouge transformée augmenterait de 20 % le risque de développer un cancer du pancréas. (15)

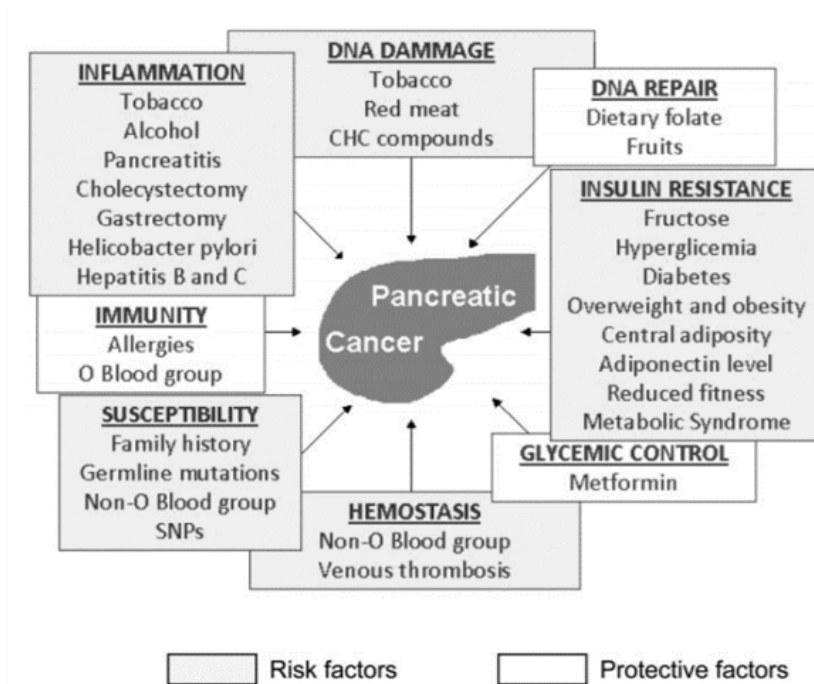


Figure 6 - Facteurs étiologiques du cancer du pancréas (15)

## B. Facteurs de risques endogènes

### a) Pathologies associées

Certaines pathologies pourraient favoriser le développement de cancer du pancréas. Le diabète est un facteur de risque avéré avec une augmentation de 50 % du risque de développer un cancer du pancréas. Les traitements associés à cette pathologie auraient également un impact sur le développement du cancer : la metformine réduirait le risque de développer une tumeur du pancréas (RR=0,56 dans une étude observationnelle et RR=0,93 dans deux essais thérapeutiques randomisés) alors que l'insuline augmenterait le risque (RR=1,63).

La préexistence d'une pancréatite (aigüe ou chronique non différenciée) serait également un facteur de risque avec un RR=2,7. Dans le cas d'une pancréatite chronique, le RR peut varier entre 5 pour les pancréatites de long terme, à plus de 70 pour des pancréatites héréditaires ou tropicales. (15)

L'asthme et la rhinite allergique auraient un effet protecteur sur la survenue du cancer du pancréas. Une étude observationnelle a spécifiquement étudié ces deux facteurs et a conclu à un effet protecteur en particulier chez les patients atteints d'un asthme de long terme ( $\geq 17$  ans, odds ratio [OR] de 0,64) et chez les patients atteints de rhinites (OR=0,46). (16)

D'autres facteurs de risques ont été mis en évidence comme une infection aux virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, une infection à *Helicobacter pylori* ou encore les groupes sanguins autres que le groupe O. Toutefois, ces résultats sont à confirmer par des études complémentaires. (15)

### b) Prédilection génétique et cancers pancréatiques familiaux

La prédisposition génétique serait fortement liée au risque de cancer du pancréas : le risque serait en effet augmenté de 80 % si un cas de cancer du pancréas était présent dans la famille. Ces mutations de la lignée germinale ne concernent que 10 % des patients environ.

Les prédispositions génétiques de développer un cancer pancréatique sont présentées dans le Tableau 2 - Mutations génétiques associées à un risque de cancer du pancréas (14)

Situation à risque	Risque relatif	Risque à partir de 70 ans	Gène	Autres cancers associés
Cancer pancréatique familial			Inconnu	
1 parent au 1 <sup>er</sup> degré	2,3-4,5	2 %		
2 parents au 1 <sup>er</sup> degré	6,4-18	3 %		
≥ 3 parents au 1 <sup>er</sup> degré	32-57	16 %		
Mélanome familial multiple	13-38	15 %-20 %	<i>CDKN2A/p16</i>	Mélanome
Syndrome de Peutz-Jeghers	132	11 %-60 %	<i>STK11/LKB1</i>	Œsophage, estomac, duodénum, intestin grêle, côlon, poumon Sein, utérus, ovaire
Pancréatite héréditaire	50-87	30 %-75 %	<i>PRSS1, SPINK1</i>	
Mucoviscidose	5,3	< 5 %	<i>CFTR</i>	
Cancer familial sein ovaire	2,3-10	5 %	<i>BRCA1, BRCA2, PALB2</i>	Sein, ovaire, prostate
Syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC)	2,3-8,6	3-4 %	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Côlon, endomètre, ovaire, estomac, intestin grêle, voies urinaires, cerveau
Polypose adénomateuse familiale	4,5-5	2 %	<i>APC, MUTYH</i>	Côlon, desmoïde, duodénum, thyroïde, cerveau, ampoule de Vater
Syndrome de Li Fraumeni	?	?	<i>TP53</i>	Sein, os, tissus mous, cerveau, leucémie, surrénale
Multi-endocrinopathie type I			<i>MEN1</i>	Tumeurs endocrines parathyroïde, hypophyse antérieure, surrénale, carcinoïdes bronches, thymus, intestin, ampoule de Vater

**Tableau 2 - Mutations génétiques associées à un risque de cancer du pancréas (14)**

Ainsi, la mutation de gènes héréditaires BRCA2 (cancer du sein et ovaire), FAMM ou P16 (mélanome familial et cancer du pancréas), PRSS1 (pancréatite héréditaire), STK11 (syndrome de Peutz-Jeghers) prédisposerait au développement du cancer du pancréas. (17)

### C. Processus de carcinogénèse

Le cancer se définit comme un processus résultant d'une prolifération cellulaire incontrôlée provoquée par une rupture de l'homéostasie cellulaire. Cette prolifération résulte de processus moléculaires et génétiques multiples. L'homéostasie cellulaire assure l'équilibre entre la



prolifération cellulaire et la mort cellulaire qu'elle soit programmée (apoptose) ou non (nécrose).

On distingue alors 3 différents acteurs :

- Les cyclines-Cdk dont le rôle est de réguler les différentes étapes du cycle cellulaire,
- Les proto-oncogènes qui favorisent la prolifération cellulaire,
- Les gènes suppresseurs de tumeurs qui inhibent la prolifération cellulaire.

La rupture de l'homéostasie se divise en 3 étapes ;

- L'étape d'initiation pendant laquelle un agent cancérigène provoque une anomalie génétique au niveau d'un pro-oncogène ou d'un gène suppresseur de tumeur. Cela provoque une instabilité génétique qui diminue la sensibilité de ces gènes aux agents régulateurs de la prolifération cellulaire.
- L'étape dite de « promotion » qui génère une lésion précancéreuse suite à des modifications génétiques ou épigénétiques
- Et enfin, l'étape de progression au cours de laquelle la cellule acquiert un caractère malin

D'un point de vue génétique, on distingue 2 types de gènes impliqués :

- Les proto-oncogènes dont le rôle est de favoriser la prolifération cellulaire et par conséquent le développement tumoral. Une altération qualitative ou quantitative induit une activation en oncogène ; on parle de mutation activatrice ou de mutation gain de fonction. Ces mutations sont surtout impliquées dans le développement de cancer sans prédisposition héréditaire.
- Les gènes suppresseurs de tumeurs ayant une fonction de répression sur la prolifération cellulaire. Leur inactivation (par mutation ou délétion) favorise le développement de tumeurs. Les deux allèles du gène doivent être altérés pour observer une activation de la cancérogénèse. On parle de mutation inactivatrice ou perte de fonction. On distingue deux types de gènes :
  - Gate-keeper, assurant l'équilibre entre la mort cellulaire et la prolifération. Une perte de fonction favorisera la prolifération cellulaire
  - Care-taker, impliqués dans la réparation de l'ADN. Leur inactivation entraîne une instabilité génétique permettant la survenue de nouvelles anomalies génétiques.

Suite à ces mécanismes moléculaires et génétiques, les cellules vont acquérir progressivement plusieurs caractéristiques communes à toutes les cellules cancéreuses :

- Une indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération
- Une insensibilité aux signaux anti-prolifératifs
- Une transduction du signal et activation du cycle cellulaire
- Une résistance à l'apoptose
- Une prolifération illimitée, c'est-à-dire l'immortalité
- Une réactivation de la télomérase
- Une capacité à induire l'angiogénèse
- Une capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique

Les cellules d'une même tumeur partagent la même mutation initiale mais les réplifications successives et la formation de sous-populations vont générer des anomalies et des caractéristiques propres à chaque cellule. (18)

#### 4) Diagnostic

##### A. Symptomatologie clinique

Environ 60 à 70 % des cancers du pancréas se développent au niveau de la tête du pancréas, alors que 20-25 % sont localisés au niveau du corps ou de la queue, et 10-20 % sont diffus dans le pancréas. (12)

Les adénocarcinomes localisés au niveau du corps ou de la queue ont souvent un diagnostic plus tardif que ceux de la tête car il en résulte une symptomatologie moins évocatrice.

Dans le cas d'une tumeur de la tête du pancréas, on observe souvent un ictère sans fièvre causé par l'obstruction de la voie biliaire et/ou du canal pancréatique parfois accompagné d'un prurit. Une stéatorrhée causée par le même dysfonctionnement est parfois retrouvée. Une douleur épigastrique solaire peut être présente et souligne souvent un envahissement local. Une perte de poids très importante et rapide est également observée. La survenue récente d'un diabète ou l'aggravation d'un diabète préexistant doit orienter vers le diagnostic d'un cancer du pancréas. Si la tumeur provoque une atteinte du duodénum, il peut y avoir une obstruction gastroduodénale responsable notamment de vomissements.

L'adénocarcinome peut augmenter la survenue d'événements thrombotiques par le biais de l'inflammation et de l'activation de la cascade de coagulation. La survenue soudaine d'une

phlébite sans prédisposition doit également être considérée pour le diagnostic d'un cancer du pancréas.

Dans certains cas, on note également une dépression qui peut survenir avant même que le diagnostic ne soit posé. (12)

### B. Examens biologiques

L'adénocarcinome du pancréas ne dispose pas d'un marqueur tumoral spécifique. Le CA 19-9 souvent utilisé dans les cancers digestifs, n'est ni sensible ni spécifique de l'adénocarcinome du pancréas. De plus, son étroite corrélation avec la bilirubine et sa présence en grande quantité dans le suc pancréatique conduit à de nombreux faux positifs (notamment lors que le patient présente une cholestase). Le dosage du CA 19-9 aurait donc un faible intérêt dans le diagnostic primitif de l'adénocarcinome du pancréas. (19)

En revanche, il pourrait aider à l'établissement du pronostic pré et post-opératoire, et serait corrélié au stade de développement de la tumeur. (20) C'est la raison pour laquelle, il est souvent utilisé comme facteur de stratification dans les protocoles d'études cliniques.

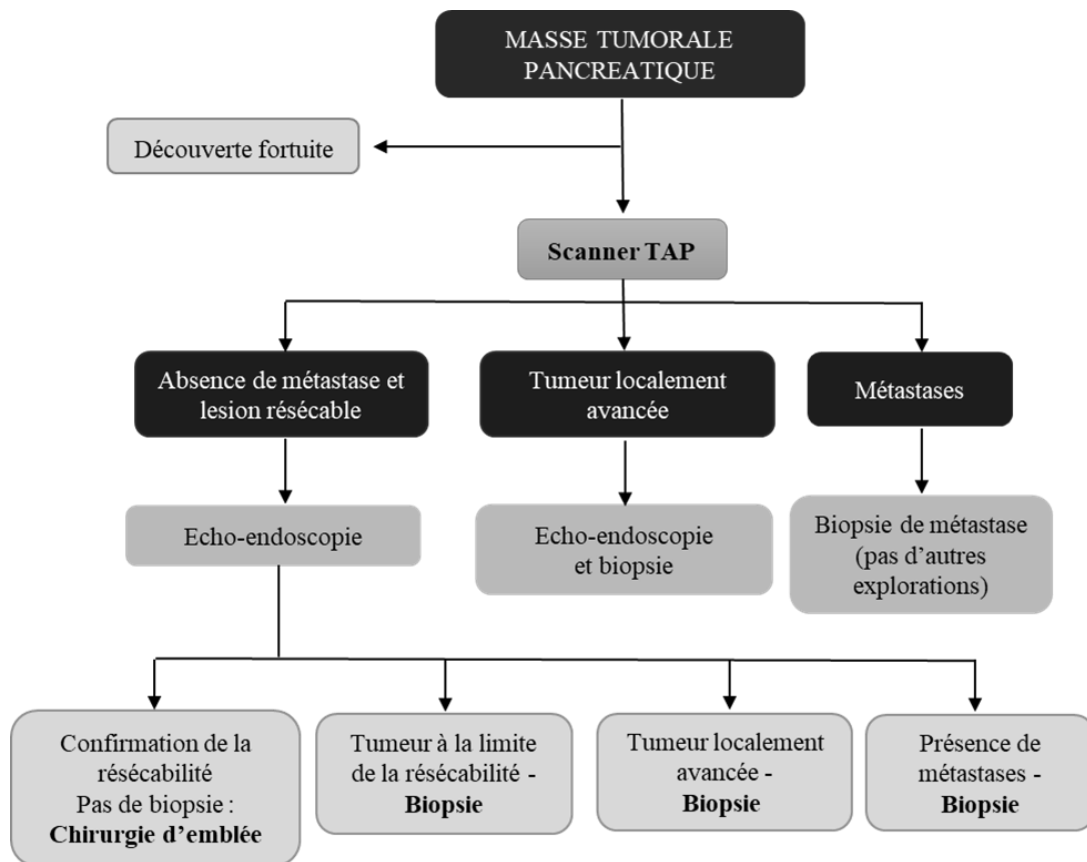
Le bilan biologique d'un patient possiblement atteint d'un cancer du pancréas aura pour objectif de rechercher la présence d'un diabète (par le dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée [HBA1c]) et de cholestase par dosage des Gamma-GT et des phosphatases alcalines.

### C. Examens d'imagerie

Avec un diagnostic clinique peu évocateur ou tardif et un diagnostic biologique peu spécifique, l'examen d'imagerie sera donc l'examen de référence permettant de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de cancer du pancréas.

L'imagerie va permettre d'évaluer la taille de la tumeur, sa localisation précise et ainsi l'extension tumorale (avec l'invasion ou non du système veineux/artériel) mais également l'atteinte ganglionnaire et la présence ou non de métastases. Tous ces éléments font partie de la classification TNM (Tumor Node Metastasis ou Tumeur Adénopathie Métastase) permettant de définir le stade de la pathologie et par conséquent, la décision thérapeutique.

Le Figure 7 ci-dessous présente la stratégie de diagnostic radiologique chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas selon le stade de la tumeur.



**Figure 7 - Etapes de diagnostic radiologique du cancer du pancréas (12)**

Le diagnostic se fait parfois de façon fortuite suite à une échographie abdominale qui est l'examen de première intention à l'évocation de symptômes organiques mentionnés précédemment. Elle permettra d'observer une obstruction des voies biliaires et évaluer son niveau d'obstruction le cas échéant, mais il sera difficile d'observer les tissus du pancréas ainsi que le canal pancréatique. Dans le cas où l'opérateur est expérimenté, l'échographie pourrait être équivalente au scanner pour le diagnostic et l'évaluation du stade de l'adénocarcinome.

Le scanner abdominal est l'examen radiologique le plus fréquemment pratiqué pour la détection d'un cancer du pancréas. Il nécessite cependant un praticien expérimenté pour l'interprétation des images. En effet, la masse tumorale apparaît comme une masse mal définie ce qui peut rendre difficile la détection des petites tumeurs dites isoatténuées. (21). Pour ces tumeurs, l'utilisation de l'imagerie à résonance magnétique (IRM) pourra être justifiée. La tomographie à émission de positons ne fait pas partie du bilan systématique des adénocarcinomes du

pancréas. Elle pourra toutefois être utilisée dans le cas des tumeurs résécables s'il existe un doute sur une autre localisation qui contre-indiquerait la chirurgie.

L'écho-endoscopie est la méthode la plus performante pour la détection d'un cancer du pancréas ; elle permet de déterminer l'étendue de la tumeur, sa résécabilité et également l'invasion du système artériel et veineux. Cette méthode présente une très bonne sensibilité (atteignant 90 % avec la technique d'aspiration par fine aiguille permettant un prélèvement tissulaire) et permet également la réalisation d'une biopsie lors de la même manipulation. (22)

#### D. Classification

La classification TNM aide à l'établissement d'un stade de développement de la tumeur. Elle se base sur l'ensemble des examens réalisés en amont afin de caractériser la tumeur en fonction de sa taille et son étendue (T), de l'atteinte ganglionnaire (N) et de la présence ou non de métastases (M).

<b>Tumeur (T)</b>	
<b>TX</b>	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
<b>T0</b>	Pas d'évidence de tumeur primaire
<b>Tis</b>	Carcinome in situ**
<b>T1</b>	Tumeur limitée au pancréas, taille= 2 cm ou moins
<b>T2</b>	Tumeur limitée au pancréas, taille > 2 cm
<b>T3</b>	Tumeur étendue au-delà du pancréas sans atteinte de l'axe cœliaque ou de l'artère mésentérique supérieure
<b>T4</b>	Tumeur touchant l'axe cœliaque ou l'artère mésentérique supérieure (tumeur non résécable)
<b>Adénopathie (N)</b>	
<b>NX</b>	Pas d'évaluation possible des adénopathies
<b>N0</b>	Absence de métastases au niveau des ganglions régionaux lymphatiques
<b>N1</b>	Envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
<b>Métastases (M)</b>	
<b>M0</b>	Pas de métastases à distance
<b>M1</b>	Présence de métastases à distance

Le stade de l'adénocarcinome du pancréas est ensuite déterminé en fonction des caractéristiques de la classification TNM. Le stade, ainsi que d'autres facteurs, conditionneront ensuite la stratégie thérapeutique proposée au patient.(23)

<b>Stade anatomique/groupe pronostic</b>			
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stade IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stade IIB</b>	T1	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>Stade III</b>	T4	Tous N	M0
<b>Stade IV</b>	Tous T	Tous N	M1

**Figure 8 - Stade de la tumeur pancréatiques selon la classification TNM**

## 5) Les traitements actuels du cancer du pancréas

### A. Résection de la tumeur

A l'heure actuelle, le traitement de l'adénocarcinome du pancréas reste toujours complexe notamment à cause de son diagnostic tardif et de son mauvais pronostic. Il n'existe qu'un seul traitement à visée curative qui est l'exérèse de la tumeur. Bien qu'elle ne soit réalisable dans seulement 15 à 20 % des cas, elle permet d'obtenir une survie moyenne à 5 ans d'environ 20 %.(12)

Selon la proximité de la tumeur avec le système veineux et artériel, on distingue 4 types de tumeurs :

- Les tumeurs résécables d'emblée pour lesquelles une résection dite « R0 » est envisageable (exérèse sans reliquat) ou alors une résection R1 (résection macroscopique avec présence des cellules tumorales),
- Les tumeurs dites « borderline » pour lesquelles un traitement néo-adjuvant pourra être nécessaire avant résection afin de diminuer le risque de dissémination métastatique lors de la chirurgie et de réduire le risque hémorragique,

- Les tumeurs localement avancées et métastatiques qui sont considérées comme non résecables. Nous verrons dans la seconde partie de ce travail, que certains traitements pourraient permettre de réduire l'envahissement tumoral et par conséquent rendre la tumeur résecable.

La localisation et la taille de la tumeur vont conditionner le type de chirurgie dont l'objectif sera de réaliser une résection dite R0, c'est-à-dire une ablation totale de la tumeur sans reliquat.

En fonction de la localisation tumorale, on distingue deux types de chirurgie :

- Si la tumeur se situe au niveau de la tête du pancréas, une duodéno-pancréatectomie céphalique (opération de Whipple) sera pratiquée. Cette technique implique une résection duodéno-pancréatique associée à une cholécystectomie (ablation de la vésicule biliaire),
- En revanche, si la tumeur se situe au niveau du corps ou de la queue du pancréas, la chirurgie appliquée sera une spléno-pancréatectomie impliquant une ablation de la partie atteinte du pancréas et de la rate.

Lors de ces chirurgies, certains ganglions lymphatiques pourront également être retirés.

## B. Radiothérapie

La radiothérapie est une technique de traitement locorégional utilisant les rayonnements dont l'objectif est de détruire les cellules cancéreuses et bloquer leur multiplication. (24)

La technique actuelle n'utilise plus la méthode dite « split-course » permettant au patient de récupérer entre 2 irradiations à cause des risques de repopulation accélérée. De plus, la proximité du pancréas avec l'intestin pourra limiter la dose à administrer et la zone cible de radiothérapie. La zone d'irradiation inclut généralement la tumeur pancréatique ainsi qu'une marge de 2-3 cm. Une étude menée par l'Institut National du Cancer a démontré une efficacité dans le contrôle local de la tumeur avec une administration de 20Gy à la suite d'une résection.

L'instauration d'un traitement par radiothérapie sera fonction de la résecabilité de la tumeur.

Dans le cas de l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC, *Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma*) résecable, 3 études (GITSG, EORTC et ESPAC-1) ont étudié l'efficacité d'une radiochimiothérapie après résection pancréatique et ont conclu à des effets contraires présentés ci-dessous dans le Tableau 3:

Trial	Treatment	n	Local recurrence	Distant metastases	Disease-free survival	Overall survival	Median survival
GITSG <sup>2</sup>	(A) RT <sup>a</sup> and CT (bolus 5-FU during RT <sup>b</sup> , then once weekly for 2 yrs starting one mo after RT)	21	47%	40% (liver) <sup>c</sup>	48% (2 yr)	14% (5 yr)	20 mo
	(B) Observation	22	33%	52% (liver) <sup>c</sup>	14% <sup>d</sup> (2 yr)	4% <sup>d</sup> (5 yr)	11 mo <sup>d</sup>
EORTC <sup>5</sup>	(A) RT <sup>a</sup> and CT (CI 5-FU during RT <sup>a</sup> )	104	36% (14% LR only)	49% (31% DM only)	37% (2 yr)	28% (5 yr, all) 20% (5 yr, pancreas) <sup>f</sup>	24.5 mo (all) 17.1 mo (pancreas) <sup>f</sup>
	(B) Observation	103	36% (15% LR only)	49% (28% DM only)	38% (2 yr)	22% (5 yr, all) 10% (5 yr, pancreas) <sup>f</sup>	19 mo (all) 12.6 mo (pancreas) <sup>f</sup>
ESPAC-1 <sup>4g</sup>	(A) RT <sup>a</sup> and CT (bolus 5-FU during RT <sup>b</sup> )	73	For all patients: 62% (35% LR only)		For all patients: 61% (34% DM only)	7% (5 yr)	13.9 mo
	(B) RT and CT (bolus 5-FU during RT <sup>a</sup> followed by 5-FU and folinic acid monthly for 6 mo <sup>b</sup> )	75				29% (5 yr)	21.6 mo
	(C) CT <sup>b</sup> (5-FU and folinic acid monthly for 6 mo)	72				13% (5 yr)	19.9 mo
	(D) Observation	69				11% (5 yr)	16.9 mo

**Tableau 3 - Essais cliniques randomisés de radiothérapie dans le cancer du pancréas**

L'étude GITSG étudiait l'efficacité de la radiochimiothérapie par la comparaison de deux bras de traitement :

- Bras A : association d'une dose de radiothérapie à 40Gy avec une administration concomitante de 5-fluorouracile (5-FU) en bolus suivie par une période de maintenance de 2 ans par 5-FU ou jusqu'à progression.
- Bras B : observation seule.

Cette étude a démontré une amélioration de la survie globale à 5 ans avec la radiochimiothérapie (14 % dans le bras A contre 4 % dans le bras B,  $p < 0.05$ ). Contrairement à l'étude GITSG, l'étude EORTC n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale des patients mais celle-ci ne prévoyait pas de période de maintenance alors qu'elle utilisait les mêmes paramètres de radiochimiothérapie que l'étude GITSG (40Gy + administration de 5-FU).

Enfin, l'étude ESPAC-1 visait à étudier l'efficacité de la radiothérapie avec 4 bras de traitement :

- Bras A : association d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie adjuvante.



- Bras B : association d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie adjuvante suivie d'une phase de maintenance.
- Bras C : chimiothérapie adjuvante seule.
- Bras D : observation seule.

La comparaison de la survie globale entre ces 4 bras de traitement a conclu à un effet délétère de la radiochimiothérapie. (25)

Si la radiochimiothérapie adjuvante reste à ce jour déconseillée dans le traitement du cancer du pancréas (12), on peut cependant se questionner quant à l'instauration d'un tel traitement en amont de la chirurgie. Cette pratique pourrait améliorer l'oxygénation tissulaire et favoriser ainsi l'efficacité de la radiothérapie, et pourrait permettre une stérilisation de la future zone chirurgicale. En revanche, la mise en place de cette thérapie pourrait retarder la prise en charge du patient, impacter la résécabilité de la tumeur ainsi que la tolérance du patient vis-à-vis de la chirurgie à cause de la toxicité des radiations.

Pour les tumeurs du pancréas non résécables, l'usage d'une radiothérapie reste controversé car, même si elle pourrait permettre une réduction locale de la progression et une atténuation/prévention des symptômes, la toxicité des radiations n'est pas négligeable et doit être prise en considération.

Dans le cas des tumeurs dites « borderline », il serait préférable d'instaurer une chimio-radiothérapie néoadjuvante à une radiothérapie seule afin de réduire la marge de résécabilité et permettre ainsi la chirurgie. (25)

Nous verrons ultérieurement que le FOLFIRINOX pourrait être utilisé dans cet objectif.

### C. Chimiothérapies anti-tumorales

La chimiothérapie anti-tumorale va cibler les cellules cancéreuses pour les détruire (agents cytotoxiques) et/ou réduire leur multiplication (agents cytostatiques) en agissant sur leur ADN et leurs protéines.

La prise en charge thérapeutique par chimiothérapie a évolué au cours des années, d'une prise en charge par monochimiothérapie à une polychimiothérapie associant plusieurs agents cytotoxiques.

a) 5-fluorouracile (5-FU)

Jusqu'en 1997, le traitement de l'adénocarcinome du pancréas par chimiothérapie anti-tumorale reposait sur l'administration de 5-Fluorouracile (5-FU).

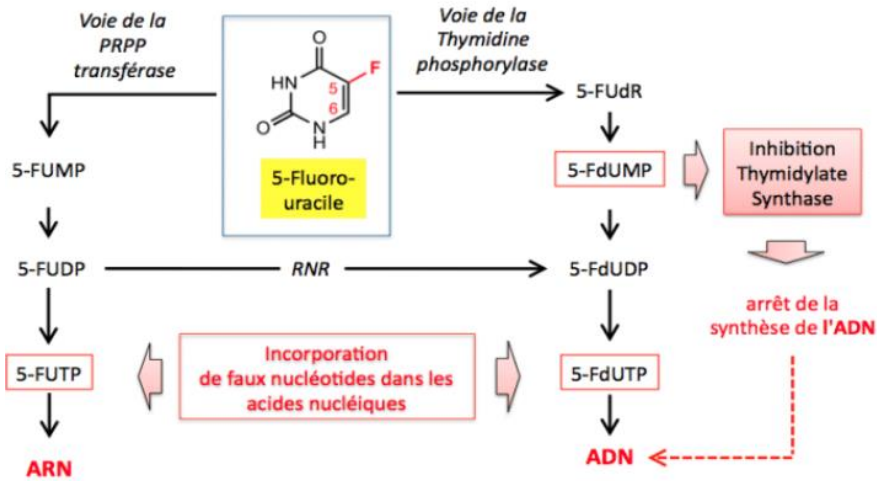


Figure 9 - Activation métabolique et cibles thérapeutiques du 5-FU

Le 5-FU est un antinéoplasique cytostatique qui appartient à la classe des antimétabolites. Grâce à son analogie avec les bases pyrimidiques, il s'insère dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN) à la place des nucléotides naturels et bloque leur synthèse notamment par inhibition de la thymidylate synthase (TS). L'administration du 5-FU est réalisée par voie intraveineuse (IV) en bolus dans un premier temps puis par perfusion continue, ou par voie orale (capécitabine, XELODA, précurseur du 5-FU). Le 5-FU diffuse largement dans l'organisme, dans les tissus à croissance rapide (muqueuse intestinale, moelle osseuse) mais également dans les espaces extracellulaires. Des toxicités hématologiques, hématopoïétiques, digestives, cutanées pourront être observées en conséquence de cette large diffusion.

b) Gemcitabine (GEMZAR)

La gemcitabine ou dFdC (pour 2',2-difluoro-desoxycytidine) est une molécule qui appartient à la famille des anti-métabolites. Elle agit spécifiquement sur la phase S du cycle cellulaire correspondant à la synthèse de l'ADN. Son mécanisme d'action est similaire au 5-FU avec incorporation dans l'ADN et l'ARN à la place des nucléotides naturels. La gemcitabine va subir des phénomènes de phosphorylation comme une desoxycytidine naturelle, et entraîner la formation de dFdCDP (pour 2',2-difluoro-desoxycytidine diphosphate). L'activité anti-tumorale de la gemcitabine associe deux mécanismes : l'inhibition de la ribonucléase réductase (RNR) bloquant la synthèse des desoxyribonucléotides et le blocage de l'élongation de l'ADN.

A partir de 1997, la gemcitabine devient le cytotoxique de référence dans le traitement du cancer du pancréas localement avancé à la suite d'une étude randomisée réalisée au Canada et aux Etats-Unis. Cette étude en simple aveugle visait à analyser le bénéfice clinique et la survie des patients recevant un traitement par 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>, administration IV une fois par semaine, 1 cycle = 4 semaines) en comparaison avec des patients traités par gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>, IV, une fois par semaine pendant 7 semaines puis une fois par semaine pendant 3 semaines sur un cycle de 4 semaines). Le critère de jugement principal de l'étude était le bénéfice clinique dont l'évaluation était basée sur la douleur (intensité et prise d'antalgiques), le score de performance de Karnofsky et l'évolution du poids. Cette étude a démontré une amélioration du bénéfice clinique sous gemcitabine (23,8 % des patients versus 4,8 % des patients sous 5-FU, p=0,0022) et une augmentation de la durée de survie sous gemcitabine (5,65 vs 4,41 mois, p=0,0025). (26)

La gemcitabine est une molécule particulièrement active sur les tumeurs solides. Elle obtient d'ailleurs son AMM en 1996 dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique. Deux extensions d'indications ont été octroyées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 1999 pour le traitement du cancer de la vessie au stade invasif et en 2004 dans le traitement du cancer du sein métastatique en rechute après une chimiothérapie néoadjuvante. (27)

Plusieurs études avaient pour objectif d'étudier une possible association de la gemcitabine avec d'autres agents anticancéreux. Malgré des phases précoces encourageantes, les études de phase III qui ont suivi n'ont pas permis de confirmer ces résultats. Des études se sont alors tournées vers des traitements associant la gemcitabine à d'autres molécules. La plupart de ces études ont montré des résultats décevants, à l'exception des combinaisons capécitabine-gemcitabine et cisplatine-gemcitabine pour lesquelles quelques effets bénéfiques ont été observés. (28)

### *c) Nab-Paclitaxel (ABRAXANE®)*

Le paclitaxel est une molécule anticancéreuse très connue ; elle appartient à la famille chimique des taxanes qui correspondent à des poisons du fuseau mitotique. Il agit au stade de l'interphase par stimulation de l'assemblage des microtubules, favorise leur stabilisation et inhibe leur dépolymérisation, ce qui conduit à l'inhibition de la division cellulaire (29).

L'ABRAXANE® est composé de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine. Les nanoparticules vont permettre de véhiculer le paclitaxel en intracellulaire afin de cibler les cellules endothéliales. (30)

L'ABRAXANE®, développé par le laboratoire Celgene, a fait l'objet d'une étude de phase III visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association nab-paclitaxel/gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> + 125 mg/m<sup>2</sup>) en comparaison avec la gemcitabine seule (1000 mg/m<sup>2</sup>) chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique. Les patients sélectionnés devaient avoir un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 70 %. Le critère de jugement principal était la survie globale et les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression et le taux de réponse globale. La réponse tumorale était évaluée à l'inclusion puis toutes les 8 semaines selon les critères RECIST v1.0 (*Response Evaluation in Solid Tumor version 1.0*). Les résultats de l'étude selon le bras de traitement sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	<b>Nab-Paclitaxel + Gemcitabine (N=431)</b>	<b>Gemcitabine seule (N=430)</b>	<b>P value</b>
<b>Survie globale (OS) - mois</b>	8,5	6,7	<0.001
<b>Survie sans progression (PFS) - mois</b>	5,5	3,7	<0.001
<b>Taux de survie à 1 an (%)</b>	35 %	22 %	<0.001
<b>Taux de survie à 2 ans (%)</b>	9 %	4 %	0.02
<b>Taux de réponse globale (ORR)</b>	23 %	7 %	<0.001

**Tableau 4 - Résultats d'efficacité de l'étude MPACT**

Cette étude a conclu à une amélioration de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse globale sous traitement par l'association gemcitabine/nab-paclitaxel en comparaison avec la gemcitabine seule, chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique. (31)

Ce traitement a obtenu l'AMM en 2010 en monothérapie dans le traitement de deuxième ligne du cancer du sein métastatique puis en 2013 dans le traitement de première ligne dans l'adénocarcinome du pancréas métastatique en association avec la gemcitabine. (30)

#### d) FOLFIRINOX

Le FOLFIRINOX est aujourd'hui un standard thérapeutique dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique. Faisant l'objet de cette thèse, il sera détaillé dans la partie II de ce travail afin d'analyser plus amplement ses différentes utilisations et sa place dans la stratégie thérapeutique du cancer du pancréas.

#### D. Thérapies ciblées

Du fait de la présence de nombreuses mutations génétiques identifiées dans l'adénocarcinome du pancréas, plusieurs études ont cherché à étudier l'efficacité des thérapies ciblées dans cette indication.

Aucun résultat probant n'a, à ce jour, été démontré, à l'exception de l'association gemcitabine/erlotinib (Tarceva®). L'erlotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (TK) de petite taille pouvant traverser facilement la membrane cellulaire. Ainsi, l'erlotinib cible la partie intra-membranaire du récepteur EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) des cellules surexprimant ce récepteur (c.-à-d. les cellules cancéreuses). Il va agir par compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) et se fixer à sa place sur le récepteur TK ; cela empêche la phosphorylation et la cascade de transduction du signal et inhibe ainsi la croissance tumorale.

Ce type de traitement est efficace uniquement sur les patients porteurs de la mutation EGFR ; une recherche biomoléculaire de la mutation sera donc nécessaire avant l'instauration du traitement.

Une étude de phase III menée sur des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé qui comparait l'association erlotinib/gemcitabine à la gemcitabine seule, a démontré une amélioration significative de la survie globale de 12 semaines dans le bras erlotinib/gemcitabine (HR=0.82, 95 % IC 0.69 à 0.99, p=0.038). (32)

L'étude LAP07 a cependant contredit les précédents résultats puisqu'elle n'a pas démontré de différence significative de la survie globale de l'association erlotinib/gemcitabine par rapport à la gemcitabine seule en tant que traitement de maintenance. Cette étude suggère donc une inefficacité de l'erlotinib chez des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas localement avancé. (33)

**DEUXIEME PARTIE:**

**LE FOLFIRINOX DANS LE TRAITEMENT DE  
L'ADENOCARCINOME DU PANCREAS**

### III. LE FOLFIRINOX DANS LE CANCER DU PANCREAS

#### 1) Le protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX

##### A. Présentation des différentes molécules du protocole

Le protocole FOLFIRINOX correspond à l'association de plusieurs molécules anticancéreuses :

- Le 5-fluorouracile (5-FU) qui agit comme un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques,
- L'oxaliplatine (ELOXATINE®) qui est un sel de platine,
- L'irinotecan (CAMPTO®) qui agit comme inhibiteur de l'ADN topoisomérase 1.

##### a) 5-fluorouracile (5-FU)

Comme vu précédemment (cf p.40), le 5-FU est un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques. Il est administré par voie IV en deux temps ; dans un premier temps en bolus IV puis par perfusion continue sur une durée de 48h.

##### b) Irinotecan (CAMPTO®)

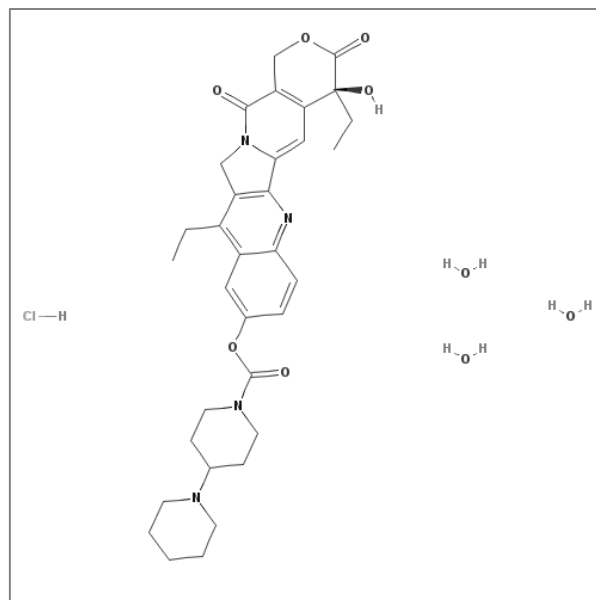
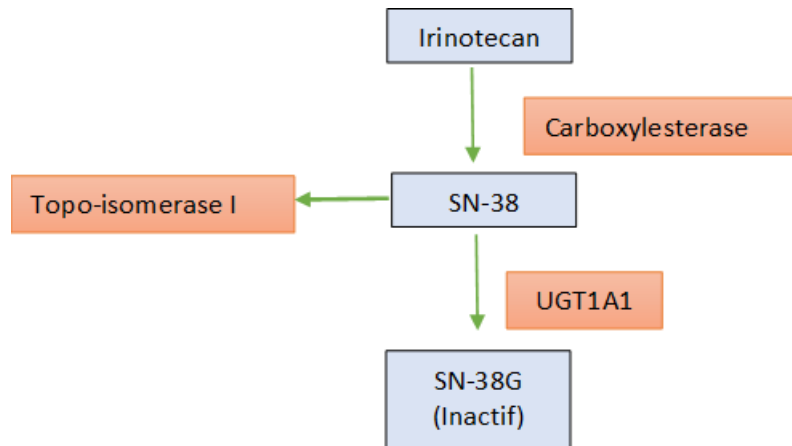


Figure 10 - Structure chimique de l'Irinotecan hydrochloride (34)

L'irinotecan est un inhibiteur de l'ADN topoisomérase I appartenant à la famille des Camptothécines. Cette enzyme va couper l'ADN par une rupture simple brin et entraîner la

formation d'un complexe clivable. L'irinotecan va agir par stabilisation de ce complexe, empêcher la réparation de l'ADN coupé et entraîner ainsi l'arrêt de la division cellulaire.



**Figure 11 - Métabolisation de l'Irinotecan**

Son métabolite actif, le SN-38, est obtenu par l'action de la carboxylesterase. Ce dernier est, par la suite, catalysé par l'UGT 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transférase 1A1) qui a la particularité de présenter un polymorphisme génétique. Lorsque celle-ci est mutée on obtient une réduction de l'activité de l'UGT 1A1, une diminution de la dégradation du SN-38 et par conséquent une augmentation des effets indésirables de l'irinotecan (en particulier une neurotoxicité que nous détaillerons dans la partie III).

Une réduction de dose pourra être nécessaire chez les patients présentant une forme homozygote mutée d'UGT 1A1 car cela pourrait augmenter la toxicité de l'irinotecan. Un bilan de la fonction hépatique démontrant une valeur élevée de bilirubinémie non conjuguée laissera soupçonner une forme mutée homozygote d'UGT 1A1. Par conséquent, un tel bilan sera nécessaire avant l'instauration d'un traitement par irinotecan. Toutefois, la réalisation de tests génétiques pour déterminer le polymorphisme d'UGT 1A1 est seulement recommandée lors de la survenue de toxicités importantes liées au traitement ou lors de l'administration de doses élevées d'irinotecan (300-350 mg/m<sup>2</sup>). (35)



c) Oxaliplatine (ELOXATINE®)

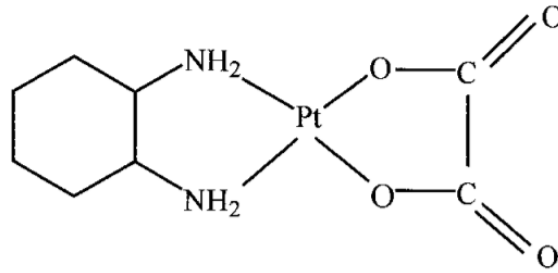


Figure 12 - Structure chimique de l'oxaliplatine (36)

L'oxaliplatine est un antinéoplasique appartenant à la famille des agents alkylants. L'atome de platine présent dans la structure chimique de la molécule (cf Figure 12) se fixe sur l'azote en position 7 (N7) de la guanine et provoque ainsi la formation d'adduits à l'ADN. Ces adduits seront plus difficiles à réparer contrairement à d'autres sels de platine (par exemple : le carboplatine). Cela est dû à l'encombrement stérique au niveau des ligands fixes qui empêche le système de réparation de l'ADN (NER – *Nucleotide Excision Repair*) de retirer ces adduits. Par la formation de ponts inter- et intra-brins, l'oxaliplatine va inhiber la division cellulaire et empêcher la multiplication des cellules tumorales. Des études précliniques (37,38) ont montré un effet synergique de l'oxaliplatine avec le 5-FU + acide folinique dans le traitement du cancer colorectal ; c'est ainsi que le FOLFOX (association 5-FU, acide folinique et oxaliplatine) est devenu un protocole de chimiothérapie dans son intégralité. (36)

B. Administration du FOLFIRINOX

Dans le cadre d'une cure de FOLFIRINOX (cf. Figure 13 - Déroulement du protocole FOLFIRINOX), l'oxaliplatine est administré à la dose de 85 mg/m<sup>2</sup> par voie IV sur une durée de deux heures environ. Lorsque la perfusion d'oxaliplatine est terminée, le traitement se poursuit par l'administration immédiate d'acide folinique à la dose de 400 mg/m<sup>2</sup>. Trente minutes après le début d'infusion de l'acide folinique, l'irinotecan est administré par voie IV à la dose de 180 mg/m<sup>2</sup> pour une durée de 1h30. Enfin, dès l'arrêt de ces deux produits, un bolus de 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) est administré pendant 10min environ puis le 5-FU en perfusion continue (2400 mg/m<sup>2</sup>) est mis en place pour une durée de 46 heures.

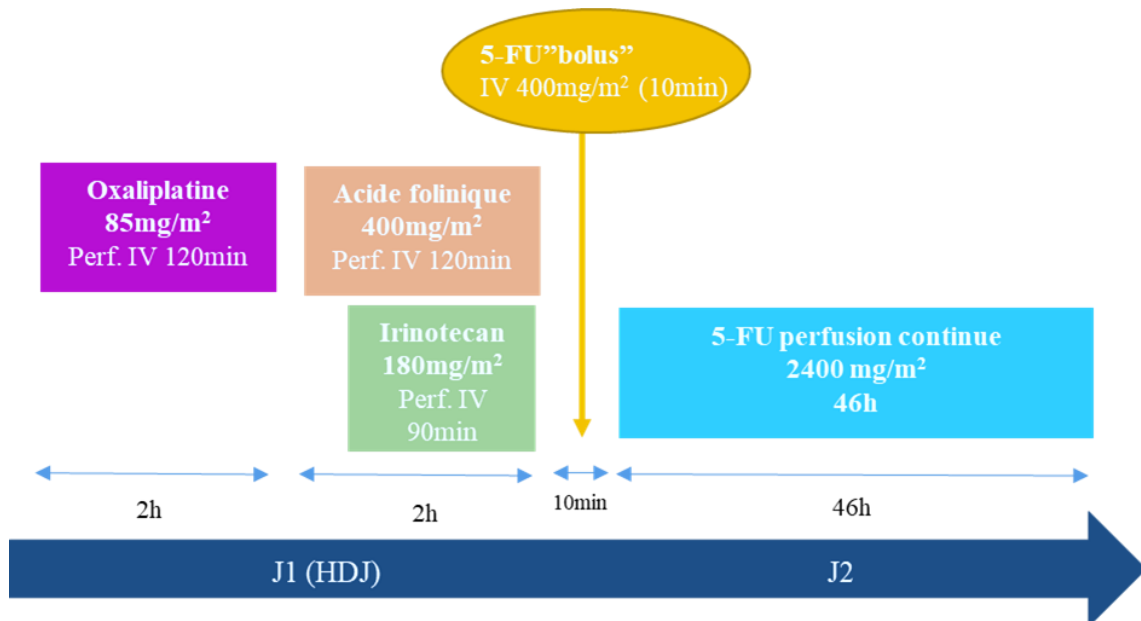


Figure 13 - Déroulement du protocole FOLFIRINOX

Le protocole FOLFIRINOX s'administre donc sur une durée de 48 heures. Le premier jour, J1, débute par l'administration de l'oxaliplatine, l'irinotecan, l'acide folinique et du 5-FU (bolus) en hôpital de jour au J1 pendant 4 heures environ. Puis l'administration du 5-FU se poursuit en perfusion continue par l'intermédiaire d'une chambre implantable permettant au patient de recevoir à domicile la deuxième partie de son traitement. Cette chambre est placée en sous-cutanée généralement en amont du premier cycle de chimiothérapie et reliée à la veine sous-clavière ou jugulaire.

## 2) Le FOLFIRINOX dans le traitement du PDAC métastatique

Bien que les méthodes de diagnostic de l'adénocarcinome du pancréas soient en constante évolution, le PDAC est très souvent découvert à un stade avancé empêchant l'instauration d'un traitement curatif. Il y a encore quelques années, la gemcitabine était le traitement de référence du PDAC métastatique (26). En 2011, l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 vient révolutionner la prise en charge des patients PDAC métastatiques. Les résultats de cette étude sont décrits ci-après.

A. Efficacité et tolérance du FOLFIRINOX en première ligne de traitement du PDAC métastatique

a) *FOLFIRINOX versus gemcitabine - Présentation des résultats de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11*

En 2011, l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 vient bouleverser le traitement du PDAC métastatique en comparant le FOLFIRINOX et la gemcitabine dans le cadre d'une étude de Phase II/III. (39)

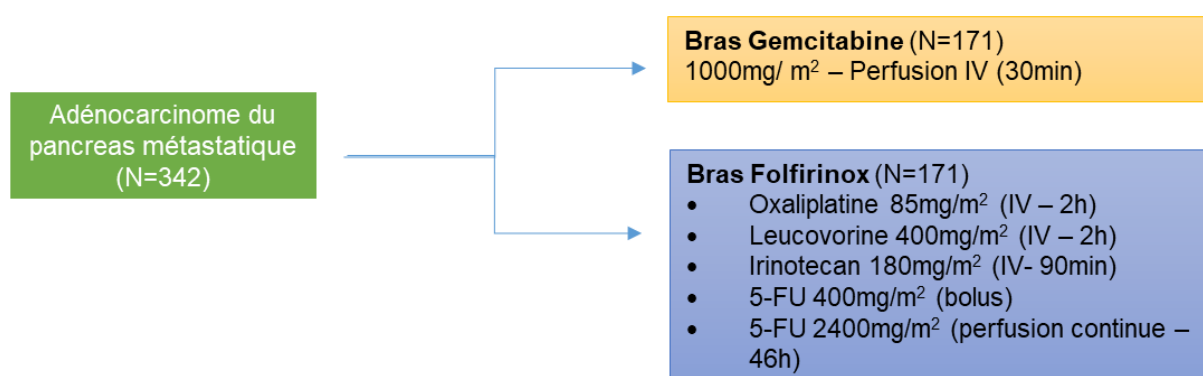
En 2003, une étude de phase I évaluant le FOLFIRINOX dans différents types de cancer avait démontré des réponses intéressantes dans le cancer du pancréas (40). Cette étude a alors conduit à la réalisation d'une Phase II évaluant l'efficacité (taux de réponse) et la toxicité du FOLFIRINOX dans le traitement du PDAC métastatique. Les résultats encourageants en termes de réponse tumorale et de qualité de vie dans le cadre de cette étude (41) ont conduit à la réalisation de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 de Phase II/III, comparant le FOLFIRINOX et la gemcitabine en thérapie de première intention du PDAC métastatique.

La population d'intérêt de cette étude regroupait des patients de 18 à 76 ans atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique, mesurable et confirmé histologiquement. Ces patients ne devaient pas avoir été traités auparavant par une chimiothérapie et devait avoir un score ECOG de 0 ou 1. Les principaux critères d'éligibilité de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 sont présentés dans le Tableau 5.

CRITERES D'INCLUSION	CRITERES D'EXCLUSION
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>• Confirmation cytologique et histologique d'un adénocarcinome du pancréas mesurable</li> <li>• Patients n'ayant pas reçu de traitement préalable par chimiothérapie</li> <li>• Score ECOG de 0 ou 1</li> <li>• Fonction médullaire adéquate définie par les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nombre de granulocytes <math>\geq</math> 1500/mm<sup>3</sup></li> <li>○ Nombre de plaquettes <math>\geq</math> 100 000/mm<sup>3</sup></li> </ul> </li> <li>• Fonction hépatique normale <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bilirubine &lt;1,5 fois la limite supérieure à la normale</li> </ul> </li> <li>• Fonction rénale correcte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq</math> 76 ans</li> <li>• Formes endocrines ou acinaires du carcinome du pancréas</li> <li>• Traitement antérieur par radiothérapie pour les lésions mesurables</li> <li>• Présence de métastases cérébrales</li> <li>• Autres pathologies concomitantes comme : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cancer</li> <li>○ Infection active</li> <li>○ Diarrhée chronique</li> <li>○ Pathologie cardiaque cliniquement significative</li> </ul> </li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> </ul>

**Tableau 5 - Critères d'éligibilité de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11**

Les patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 au cours de la première semaine après leur inclusion dans l'étude. La randomisation était stratifiée selon le centre, le statut de performance (0 versus 1) et la localisation de la tumeur primaire pancréatique (tête versus corps ou queue du pancréas).



**Figure 14 - Design de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11**

Le schéma de l'étude et les doses administrées sont présentés dans la Figure 14. Les modifications ou interruptions de doses étaient autorisées en cas de survenue de toxicités prédéfinies par le protocole. Les patients randomisés dans le bras FOLFIRINOX recevait leur

traitement toutes les deux semaines. A l'inverse, les patients traités par gemcitabine recevaient leur traitement une fois par semaine pendant 7 semaines, puis après 1 semaine de repos, une fois par semaine pendant 3 semaines pour les mois suivants.

A chaque début de cycle, l'état de santé du patient était évalué par l'examen clinique d'un médecin, le score de performance ECOG, et la réalisation d'analyses biologiques (NFS et biochimie). A l'inclusion des patients, un dosage du CA 19-9, une évaluation radiographique (scanner) ainsi qu'une évaluation de la qualité de vie du patient étaient également effectués.

#### Objectifs de l'étude :

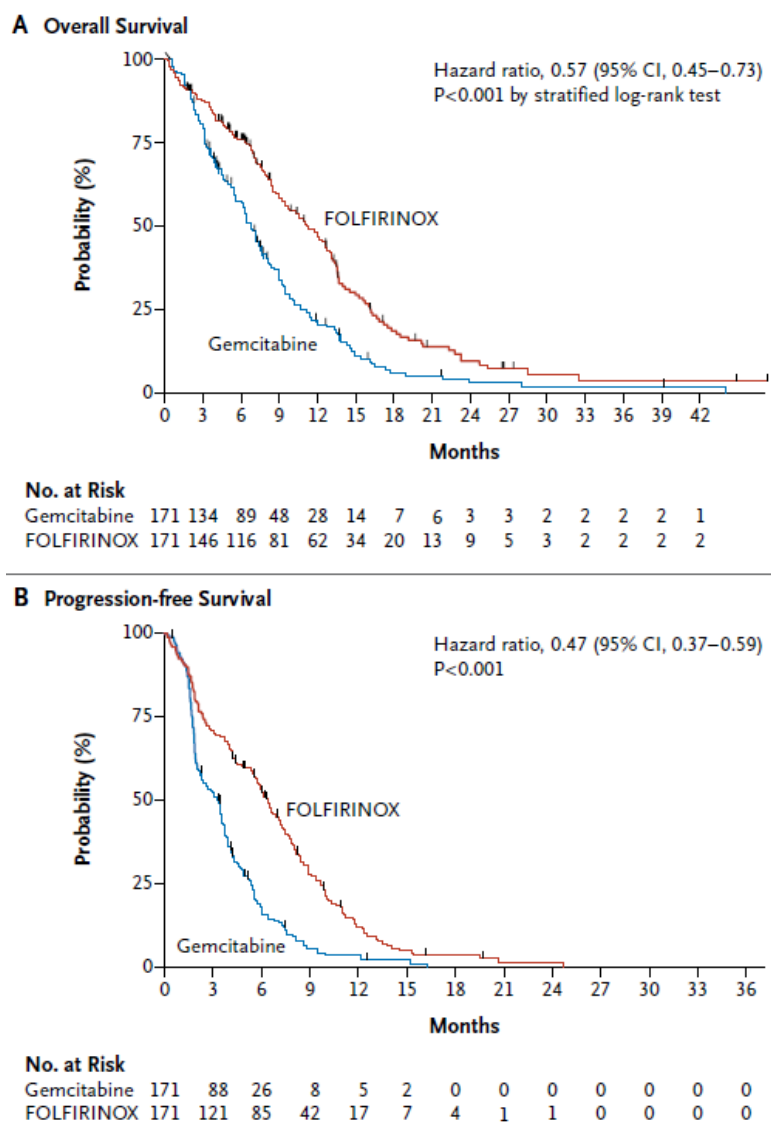
Pour la phase II de l'étude, le critère de jugement principal était la réponse tumorale alors que le critère de jugement secondaire était la tolérance. La poursuite de l'étude vers la phase III de l'étude était conditionnée par l'observation d'au moins 11 réponses tumorales sur les 40 premiers patients inclus.

Le critère d'évaluation primaire de la phase III de l'étude était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- La survie sans progression (PFS) ; définie comme étant la durée entre la date de randomisation et la date de la première progression (ou décès),
- La réponse tumorale : évaluée tous les 2 mois par la réalisation d'un scanner et l'utilisation des critères RECIST (*Response Evaluation in Solid Tumors*),
- La tolérance au traitement ; évaluée avant chaque cycle par la survenue d'évènements indésirables dont le grade était défini par les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v3.0,
- La qualité de vie ; évaluée par la réponse des patients au questionnaire EORTC QLQ-C30 version 3.0 et par l'analyse de la durée jusqu'à considération d'une détérioration de la qualité de vie (c'est-à-dire diminution de 10 points du score obtenu à l'inclusion).

#### Résultats :

L'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 s'est déroulée de décembre 2005 à octobre 2009, et a inclus 342 patients sur 48 centres français. Pour passer de la Phase II à la Phase III, il était convenu d'obtenir un taux de réponse significatif dans le bras FOLFIRINOX. 88 patients ont été inclus dans cette phase II (entre janvier 2005 et novembre 2006). Un taux de réponse a été observé parmi 31,8 % des patients du bras FOLFIRINOX contre 11,3 % dans le bras gemcitabine. Ces résultats significatifs ont permis la poursuite de l'étude vers la phase III.



**Figure 15 - Estimations par la méthode de Kaplan-Meier de la survie globale et la survie sans progression selon le bras de traitement de l'étude Prodigé 4/Accord 11 (39)**

Les résultats de survie présentés dans la Figure 15 et le Tableau 6 montrent une amélioration de la survie globale dans le bras FOLFIRINOX avec un allongement de la médiane de survie globale de 4,3 mois (11,1 mois vs 6,8 mois dans le bras gemcitabine). La médiane de survie sans progression était également plus élevée dans le bras FOLFIRINOX (6,4 mois versus 3,3 mois dans le bras gemcitabine).

	FOLFIRINOX	Gemcitabine	
Taux de réponse (%)	31,6	9,4	$p = 0,0001$
Taux de contrôle de la maladie (%)	70,2	50,9	$p = 0,0003$
Taux de survie à 1 an (%)	48,4	20,6	$p < 0,05$
Taux de survie à 18 mois (%)	18,6	6	$p < 0,05$
Nausées (%)	14,5	4,7	
Diarrhée (%)	12,7	1,2	Toxicité de grade 3-4
Fatigue (%)	23,2	14,2	
Neutropénie fébrile (%)	5,4	0,9	

**Tableau 6 - Résultats d'efficacité et de toxicité dans l'essai Prodigé 4/Accord 11 (42)**

En revanche, le FOLFIRINOX présentait une moins bonne tolérance avec notamment une incidence plus élevée des neutropénies, neutropénies fébriles, thrombocytopénies, diarrhée et neuropathies sensorielles de grade 3/4. Des alopecies de grade 2 ont été observées chez 11,44 % des patients du bras FOLFIRINOX contre seulement 1,2 % des patients traités par gemcitabine. On note également une administration plus fréquente du Filgrastim (=facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain (43)) dans le bras FOLFIRINOX (42,5 % des patients) que dans le bras gemcitabine (5,3 %). Les résultats de tolérance de cette étude sont présentés dans le Tableau 7.

Event	FOLFIRINOX (N=171) <i>no. of patients/total no. (%)</i>	Gemcitabine (N=171) <i>no. of patients/total no. (%)</i>	P Value
<b>Hematologic</b>			
Neutropenia	75/164 (45.7)	35/167 (21.0)	<0.001
Febrile neutropenia	9/166 (5.4)	2/169 (1.2)	0.03
Thrombocytopenia	15/165 (9.1)	6/168 (3.6)	0.04
Anemia	13/166 (7.8)	10/168 (6.0)	NS
<b>Nonhematologic</b>			
Fatigue	39/165 (23.6)	30/169 (17.8)	NS
Vomiting	24/166 (14.5)	14/169 (8.3)	NS
Diarrhea	21/165 (12.7)	3/169 (1.8)	<0.001
Sensory neuropathy	15/166 (9.0)	0/169	<0.001
Elevated level of alanine aminotransferase	12/165 (7.3)	35/168 (20.8)	<0.001
Thromboembolism	11/166 (6.6)	7/169 (4.1)	NS

\* Events listed are those that occurred in more than 5% of patients in either group. NS denotes not significant.

**Tableau 7 - Evènements indésirables de grade 3 ou 4 de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 (39)**

En termes de qualité de vie, les groupes étaient comparables à l'inclusion. Malgré une forte incidence d'évènements indésirables dans le groupe FOLFIRINOX, la durée jusqu'à détérioration de la qualité de vie était plus longue chez les patients traités par FOLFIRINOX que dans le bras gemcitabine. Une meilleure qualité de vie a donc été observée chez les patients traités par FOLFIRINOX. (44)

Cette étude a donc permis de démontrer une meilleure efficacité du FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome pancréatique métastatique malgré une plus grande toxicité. Après cette étude de Phase III, le FOLFIRINOX est devenu un standard de chimiothérapie en première ligne métastatique. Le FOLFIRINOX reste cependant une chimiothérapie agressive ; l'état général du patient et son âge seront des critères de choix dans la stratégie d'instauration thérapeutique du FOLFIRINOX. (39)

*b) Autre étude comparant le FOLFIRINOX à la gemcitabine en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement  
– Etude 617PDA*

En 2014, une étude de Phase III réalisée en Inde est également venue confirmer les résultats présentés ci-dessus. 310 patients ont été inclus et randomisés dans l'un des deux bras ci-dessous :

- Bras FOLFIRINOX : toutes les deux semaines avec un schéma d'administration des doses identique à celui de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11.
- Bras gemcitabine : 1000 mg/m<sup>2</sup> administré au jour 1 (J1), J8 et J15 de chaque cycle de 28 jours.

Le critère de jugement principal de cette étude était la survie globale. Des résultats similaires à l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 ont été observés, avec une amélioration de la survie globale d'environ 3,4 mois (p<0.001), une survie sans progression plus élevée de 2,5 mois (p<0.001) et un meilleur taux de réponse objective dans le bras de traitement par FOLFIRINOX. Les effets indésirables étaient également plus nombreux avec 4,8 % des patients du groupe FOLFIRINOX ayant expérimenté une neutropénie fébrile. (45)

**B. Le FOLFIRINOX en deuxième ligne de traitement du PDAC métastatique**

Comme nous l'avons vu précédemment, le FOLFIRINOX est réservé à une population de patients assez restreinte compte-tenu de son importante toxicité. Pour les patients ayant progressé sous gemcitabine en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, la question d'une possible instauration du FOLFIRINOX en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement se pose.



Plusieurs études de Phase III ont étudié cette éventualité, souvent avec une forme modifiée du FOLFIRINOX (FOLFOX, FOLFIRI, etc.). Ces études vous seront présentées ci-après.

*a) Résultats de l'étude CONKO-003*

Cette étude menée en Allemagne de janvier 2004 à mai 2007 (dernier patient suivi en décembre 2012) et publiée en 2014 cherchait à définir un nouveau standard de traitement des PDAC en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement chez des patients ayant progressé après une première ligne de traitement par gemcitabine. Ainsi, elle visait à comparer l'efficacité de l'association oxaliplatine avec 5-FU et acide folinique avec le 5-FU seul chez des patients atteints d'un PDAC métastatique.

Les patients inclus dans l'étude devaient notamment répondre aux critères d'éligibilité présentés dans le Tableau 8 :

CRITERES D'INCLUSION	CRITERES DE NON INCLUSION
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>• Confirmation histologique de PDAC avancé</li> <li>• Progression suite à un traitement par gemcitabine administré en 1ère ligne de traitement en monothérapie</li> <li>• Localisations tumorales mesurables confirmées par scanner ou IRM</li> <li>• Statut de performance de Karnofsky <math>\geq</math> 70 %</li> <li>• Fonction rénale adéquate définie par une créatinine <math>&gt;</math> 30mL/min</li> <li>• Fonction hépatique adéquate définie par des valeurs d'ASAT<sup>a</sup> et d'ALAT<sup>b</sup> <math>&lt;</math>2,5 x LNS<sup>c</sup> (ou <math>&lt;</math> 5xLNS* en cas de métastases hépatiques)</li> <li>• Fonction hématopoïétique convenable définie par les critères suivants :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Numération plaquettes <math>&gt;</math> 100 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>○ Numération leucocytes <math>&gt;</math> 3.5 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toute autre pathologie sévère concomitante pouvant interrompre le traitement prévu</li> <li>• Une douleur non contrôlée</li> <li>• Hypersensibilité à l'un des produits de l'étude</li> <li>• Neuropathie sensorielle ou motrice de Grade 3 ou 4</li> <li>• Antécédent ou présence d'un cancer autre que le cancer du pancréas</li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> </ul>

<sup>a</sup>ASAT= Aspartate transaminase, <sup>b</sup>ALAT= Alanine transaminase, <sup>c</sup> LNS = limite normale supérieure.

**Tableau 8 – Critères d'éligibilité de l'étude CONKO-003**

Au cours de cette étude, les patients étaient randomisés dans les bras suivant selon un ratio 1:1.

- Bras FF : acide folinique (200 mg/m<sup>2</sup>) suivi d'une perfusion continue de 5-FU (2000 mg/m<sup>2</sup>) administré sur une durée de 24h lors des J1, J8, J15 et J22 de chaque cycle.
- Bras OFF : schéma de doses identique au bras FF avec l'ajout d'oxaliplatine (85 mg/m<sup>2</sup>) administré à J8 et J22 de chaque cycle (1 cycle dure 42 jours) avant l'administration de FF.

A cause de risque de progression avancé des patients atteints d'un PDAC, les patients inclus dans l'étude devaient débuter le traitement dans les 4 semaines suivant la confirmation de la progression sous gemcitabine.

Une évaluation complète des antécédents médicaux était réalisée à l'inclusion du patient. Un examen clinique et un bilan sanguin (numération de la formule sanguine [NFS] et biochimie) étaient réalisés avant chaque cycle de traitement. Un scanner ou une IRM était pratiqué au moment de la progression sous gemcitabine puis tous les deux mois afin d'évaluer la réponse tumorale tout au long de l'étude. Les événements indésirables étaient relevés et gradés selon les critères NCI-CTC.

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale définie comme étant la durée entre la randomisation du patient dans l'étude et son décès (ou la date de dernier contact avec le patient).

183 patients ont été inclus dans cette étude, parmi lesquels 15 patients ont été exclus au screening et 8 patients exclus de l'analyse. Au final, les résultats de 160 patients ont été analysés avec 76 patients inclus dans la cohorte OFF et 84 patients dans la cohorte FF.

#### Résultats d'efficacité :

Les patients étaient suivis en moyenne sur 54,1 mois afin de permettre l'évaluation de la survie globale. Les résultats d'efficacité de cette étude sont présentés dans le Tableau 9, la Figure 17 et la Figure 16.

	<b>Bras OFF (N=76)</b>	<b>Bras FF (N=84)</b>	<b>P value</b>	<b>Hazard ratio</b>
<b>Survie globale (OS) – mois</b>	5.9	3.3	0.010	0.66
<b>IC à 95%</b>	4.1-7.4	2.7-4.0	-	0.48-0.91
<b>Survie sans progression (PFS)</b>	2.9	2.0	0.019	0.68
<b>IC à 95%</b>	2.4-3.2	1.6-2.3	-	0.50-0.94
<b>Taux sans évènement – mois</b>	4.6	5.3	0.84	1.03
<b>IC à 95%</b>	3.8-6.0	4.4-6.0	-	0.75-1.41

**Tableau 9 - Résultats d'efficacité de l'étude CONKO-003**

Au moment de l'analyse finale, la médiane de survie globale était allongée de 2,6 mois dans le bras OFF (p=0.010 ; HR=0.66). Le traitement par OFF augmenterait donc significativement la survie globale des patients.

Les résultats ont également démontré une survie sans progression plus élevée de 0,9 mois dans le bras OFF (p=0.019 ; HR=0.68). Cependant, aucune différence n'a été observée dans les deux bras de traitements en termes de survie sans évènement.

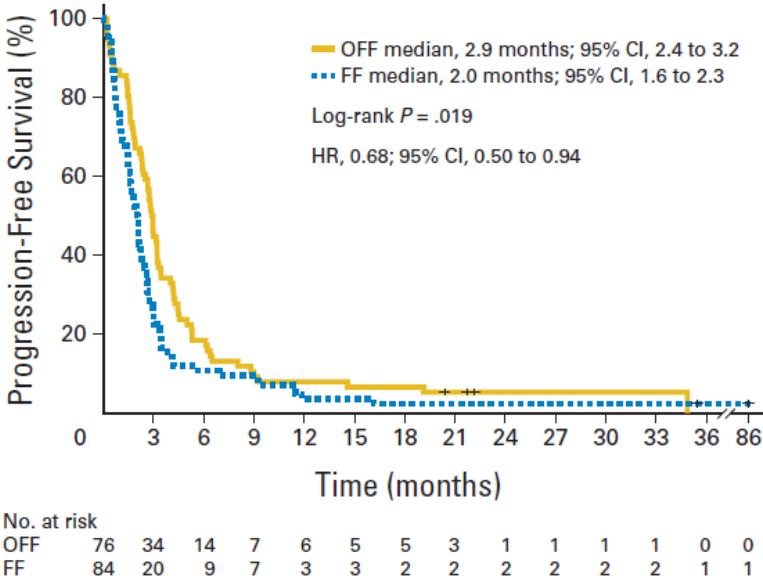


Figure 17 - Courbe de Kaplan-Meier présentant les résultats de la PFS de l'étude CONKO-003

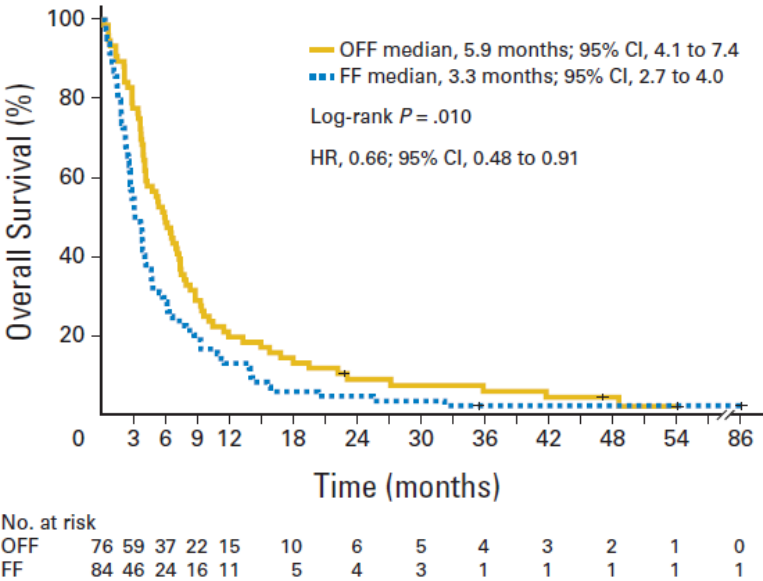


Figure 16 - Courbe de Kaplan-Meier présentant les résultats de survie globale de l'étude CONKO-003

### Résultats de tolérance :

La majorité des effets indésirables d'ordre hématologiques étaient de grade 1 ou 2. Un patient du bras OFF a toutefois expérimenté une thrombocytopénie de grade 3 et 5 patients une anémie de grade 3 (3 patients du bras OFF et 2 patients du groupe FF).

	OFF				FF			
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Anemia	26	17	3		35	17	2	
Nausea/emesis	26	18	1		25	11	3	
Paresthesia	19	10	3		3	3		
Pain	16	19	24		10	24	32	2
Leucopenia	16	3			5	1		
Thrombocytopenia	12	5	1		14	4		
Diarrhea	9	6	1		15	4		

**Figure 18 - Nombre de patients par grade et type de toxicité rencontrée (selon les critères CTCAE v2.0) dans le cadre de l'étude CONKO-003**

Des neurotoxicités de grade 1/2 ont été observées chez 29 patients du bras OFF (38,2 %) contre 6 patients (7,1 %) pour le groupe FF. Cependant, 3 patients ayant reçu le traitement avec oxaliplatine ont eu une neuropathie de grade 3, démontrant une différence significative de survenue de ce type d'évènement entre les deux groupes de traitement ( $p < 0.001$ ).

Les effets indésirables du système digestif (nausées, diarrhée, vomissements) ne différaient pas entre les deux groupes de traitement.

### Conclusion :

Cette première étude de phase III étudiant l'utilisation d'une chimiothérapie en tant que traitement de deuxième ligne du PDAC, a démontré que l'introduction d'un dérivé de platine (oxaliplatine) pourrait augmenter la survie globale des patients atteints d'un PDAC ayant progressé après une première ligne de traitement par gemcitabine. Elle a aussi permis de démontrer que l'ajout de l'oxaliplatine est possible en termes de tolérance, malgré une fréquence des neurotoxicités de grade 3/4 plus importante.

En revanche, cette étude ne prenait pas en compte la nouvelle ligne de traitement nab-paclitaxel + gemcitabine, devenue depuis un standard dans le traitement de première ligne du PDAC. Compte-tenu de la toxicité neurologique de cette association, on peut se demander si une deuxième ligne de traitement par OFF serait envisageable. (46)

*b) Résultats de l'étude PANCREOX*

Publiée en 2016, l'étude PANCREOX visait à comparer l'efficacité de l'association 5-FU/Leucovorine avec ou sans oxaliplatine en seconde ligne de traitement du PDAC chez des patients ayant déjà reçu une première ligne de chimiothérapie à base de gemcitabine. Elle s'insère en complément de l'étude CONKO-003 avec l'administration de l'oxaliplatine sous le protocole de chimiothérapie FOLFOX-6.

Cette étude randomisée, multicentrique de Phase III a été conduite au Canada dans 12 centres entre Mai 2010 et Décembre 2012.

Les critères d'éligibilité de l'étude sont présentés dans le Tableau 10.

CRITERES D'INCLUSION	CRITERES DE NON INCLUSION
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>• Confirmation histologique ou cytologique d'un cancer du pancréas avancé non résecable</li> <li>• Statut de performance ECOG de 0 à 2</li> <li>• Pathologie mesurable</li> <li>• Espérance de vie &gt; 3 mois</li> <li>• Fonctions hématologique adéquate <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neutrophiles <math>\geq</math> <math>1,5 \cdot 10^9/L</math></li> <li>○ Plaquettes <math>\geq</math> <math>100 \cdot 10^9/L</math></li> </ul> </li> <li>• Fonction hépatique adéquate <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bilirubine totale <math>&lt; 1,5 \times</math> LNS</li> <li>○ ASAT <math>&lt; 3 \times</math> LNS (ou <math>5 \times</math>LNS dans le cas de métastases hépatiques)</li> <li>○ ALAT <math>&lt; 3 \times</math> LNS (ou <math>5 \times</math>LNS dans le cas de métastases hépatiques)</li> </ul> </li> <li>• Fonction rénale adéquate <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Clairance créatinine <math>&gt; 50</math>mL/min</li> </ul> </li> <li>• Traitement de première ligne par gemcitabine</li> <li>• Progression radiographique confirmée dans les 4 semaines avant randomisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients ayant déjà reçu un traitement par oxaliplatine ou par 5-FU (sauf en tant que sensibilisateur aux radiations)</li> <li>• Présence de neuropathie sensorielle ou motrice &gt; NCIC-CTC - Grade 1</li> <li>• Arythmies cardiaques sévères</li> <li>• Diabète</li> <li>• Infection active sévère ou toute autre affection pouvant empêcher la participation du patient à l'étude</li> <li>• Malignité concomitante ou antérieure dans les 5 ans précédant la participation à l'étude</li> </ul>

**Tableau 10 - Critères d'éligibilité de l'étude PANCREOX**

L'étude était stratifiée selon l'âge des patients ( $<70$  ans versus  $\geq 70$  ans), leur sexe (homme versus femme), leur ECOG (0 versus 1 versus 2) et la présence de métastases hépatiques (Oui versus Non).

Les patients étaient randomisés dans les deux bras de traitement suivants selon un ratio 1 : 1 :

- Bras de traitement 5-FU/Leucovorine : une dose de leucovorine à  $400 \text{ mg/m}^2$  était administrée en IV suivie par un bolus de 5-FU à  $400 \text{ mg/m}^2$  puis d'une perfusion continue de 5-FU à  $2400 \text{ mg/m}^2$  sur une durée de 46h. Chaque cycle de traitement était de 14 jours.

- Bras de traitement mFOLFOX-6 : doses et voies d'administration du 5-FU/LV communes aux deux bras, avec administration en IV d'oxaliplatine à 85 mg/m<sup>2</sup> au Jour 1 de chaque cycle de 14 jours.

Au screening, les antécédents médicaux des patients étaient relevés, l'examen clinique réalisé incluait un examen neurologique et l'évaluation du score de performance ECOG, complété par un bilan biologique (biochimie et hématologie).

A chaque cycle, un examen neurologique, l'évaluation des effets indésirables (via les critères NCIC-CTC) et le score de qualité de vie (via questionnaire EORTC-QLQ-30) étaient effectués. Une évaluation tumorale radiographique, par scanner ou IRM, devait être réalisée à l'inclusion, puis 6 semaines après le début du traitement, à 12 semaines, et lors de la progression.

#### Objectifs de l'étude :

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression définie comme étant la période entre le début du traitement et la progression confirmée par les critères RECIST ou le décès.

Les critères de jugement secondaires étaient la survie globale (OS), le taux de réponse globale (ORR), la durée de réponse et le taux de contrôle de la pathologie.

#### Résultats :

L'étude PANCREOX a inclus 108 patients répartis sur un total de 12 centres canadiens. 54 patients ont été randomisés dans le bras de traitement mFOLFOX-6 et 54 patients dans le bras de traitement 5-FU/leucovorine. Le plan d'analyse statistique de l'étude prévoyait un nombre de patients nécessaires de 128 patients (64 par bras de traitement) afin de respecter une puissance de 80 %. Suite à un recrutement trop insuffisant, cette étude a été arrêtée prématurément.

#### Résultats d'efficacité :

Les résultats d'efficacité obtenus suite à l'analyse des résultats de l'étude PANCREOX sont présentés dans le Tableau 11 et la Figure 19. La PFS n'était pas significativement plus élevée dans la population de patients traités par mFOLFOX6 (3,1 mois versus 2,9 mois). La médiane de survie globale était même plus élevée dans le groupe de patients traités par 5-FU/LV (9,9 mois versus 6,1 mois dans le groupe mFOLFOX6) et l'ORR n'était pas différent selon le groupe de traitement. Ces résultats ne démontrent donc pas de bénéfice clinique en termes de survie par l'ajout de l'oxaliplatine au protocole 5-FU/LV.

	mFOLFOX-6 (N=54)	5-FU/LV (N=54)	p-value
<b>Survie sans progression médiane (PFS)</b>	3,1 mois	2,9 mois	0.989
<b>Médiane de survie globale (OS)</b>	6,1 mois	9,9 mois	0.024
<b>Taux de réponse globale (ORR)</b>	13,2 %	8,5 %	0.361
<b>Réponses complètes</b>	0	0	NA
<b>Taux de maladie stable</b>	44,7 %	55,3 %	Non connu

Tableau 11 - Résultats d'efficacité de l'étude PANCREOX

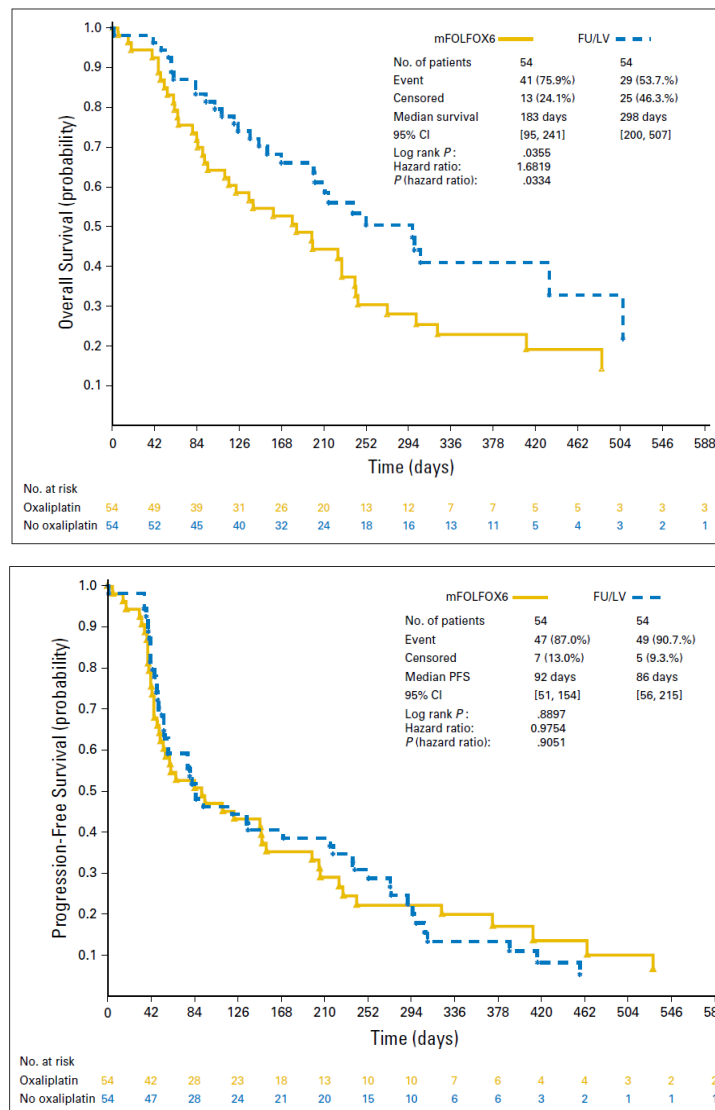


Figure 19 - Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie sans progression et la survie globale de l'étude PANCREOX



### Résultats de tolérance :

Les résultats de tolérance démontrent une meilleure tolérance du traitement sans oxaliplatine avec une incidence des effets indésirables de grade 3/4 presque 6 fois plus élevée dans le bras mFOLFOX-6 que dans le bras 5-FU/LV (63 % versus 11 %). Des interruptions de traitement ont été également significativement plus fréquentes dans le bras mFOLFOX (77 % versus 47 %,  $p=0.003$ ).

Aucune différence n'a été observée sur la qualité de vie des patients entre les deux bras de traitement. La durée avant détérioration de la qualité de vie était respectivement de 2,2 mois dans le bras mFOLFOX6 et de 3,8 mois dans le bras 5-FU/LV ( $p=0.328$ ). (47)

### Conclusion :

Ainsi, le FOLFOX-6 ne semble pas être une option favorable en seconde ligne de traitement après une première ligne de traitement par gemcitabine ; les résultats d'efficacité, en particulier la survie globale, suggèrent que le protocole 5-FU/LV serait plus favorable en seconde ligne avec notamment une meilleure tolérance. Les résultats favorables de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 confirment que l'instauration d'un traitement incluant l'oxaliplatine est plus favorable en termes d'efficacité en première ligne de traitement. (39)

Cependant, les résultats de l'étude PANCREOX viennent contredire ceux de l'étude CONKO-003 présentés ci-dessus malgré des critères d'éligibilité et des schémas d'administration assez similaires. Une dose moins élevée d'oxaliplatine était administrée dans l'étude CONKO-003 avec une perfusion à J8 et J22 sur des cycles de 42 jours contre une administration à J1 tous les 15 jours pour l'étude PANCREOX. Cette administration plus étalée pourrait donc expliquer les différences de tolérances observées entre les deux études.

Une autre explication plausible de ces résultats contradictoires pourrait être la faible puissance de l'étude PANCREOX, arrêtée prématurément suite à un recrutement insuffisant (108 patients contre 128 patients définis dans le plan d'analyse statistique). (47)

#### *c) Résultats de l'étude NAPOLI-1*

Après des résultats prometteurs d'une étude de Phase II étudiant l'efficacité de l'irinotecan liposomal en monothérapie en deuxième ligne de traitement du PDAC (48), l'étude NAPOLI-1 a été mise en place afin d'évaluer l'efficacité de l'irinotecan liposomal (MM-398) en monothérapie en comparaison avec le standard thérapeutique 5-FU + acide folinique chez des patients atteints d'un PDAC métastatique ayant progressé sous gemcitabine.

L'irinotecan liposomal correspond à de l'irinotecan encapsulé dans des nanoparticules liposomales. Cette formulation permet à l'irinotecan de passer dans la circulation sanguine sans être dégradé en SN-38. Ce procédé permet ainsi de prolonger la concentration intra-tumorale de ces deux produits et d'avoir ainsi une action plus ciblée au niveau des cellules tumorales.

L'étude NAPOLI-1 est une étude de Phase III internationale, randomisée, en ouvert dans laquelle 417 patients ont été inclus sur 76 centres situés dans 14 pays différents.

Les critères d'éligibilité de l'étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

CRITERES D'INCLUSION	CRITERES DE NON INCLUSION
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>• Confirmation histologique et cytologique du PDAC</li> <li>• Stade métastatique mesurable ou non-mesurable documenté</li> <li>• Progression après traitement par Gemcitabine en néo-adjuvant, adjuvant, stade localement avancé ou stade métastatique</li> <li>• Score de performance de Karnofsky <math>\geq</math> 70</li> <li>• Fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquates</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métastases actives du système nerveux central</li> <li>• Troubles gastro-intestinaux cliniquement significatifs</li> <li>• Evènements thromboemboliques sévères dans les 6 mois précédant l'inclusion</li> <li>• NYHA* Classe III ou IV insuffisance cardiaque congestive, arythmie ventriculaire ou hypertension artérielle non contrôlée</li> <li>• Infection active ou fièvre non contrôlée</li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> </ul>

\*NYHA= New-York Heart Association

**Tableau 12 - Critères d'éligibilité de l'étude NAPOLI-1**

Initialement, cette étude visait à comparer l'efficacité dans les deux bras de traitement suivants :

- Un groupe de patients recevant l'irinotecan liposomal en monothérapie (N=151),
- Un groupe de patients recevant le standard 5-FU + acide folinique (N=149).

Au cours de l'étude, un amendement au protocole a ajouté un troisième bras de traitement associant l'irinotecan liposomal, le 5-FU et l'acide folinique (N=117). Les patients étaient randomisés dans ces 3 bras de traitement via un ratio 1 :1 :1.

L'étude était stratifiée sur les critères suivants :

- La valeur de l'albumine à l'inclusion ( $\geq$  40 g/L vs  $<$  40g/L),
- Le score de Karnofsky (70-80 vs  $\geq$  90),

- L'origine ethnique (Caucasien versus Asiatique versus autres ethnies).

Objectifs de l'étude :

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale (OS). Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- La survie sans progression (PFS),
- Le temps jusqu'à l'échec du traitement,
- La proportion de patients ayant atteint une réponse objective,
- La réponse du CA 19-9 (défini comme une diminution  $\geq 50\%$ ). Le CA 19-9 était évalué à l'inclusion puis toutes les 6 semaines jusqu'à progression, instauration d'un nouveau traitement ou retrait du consentement,
- Le bénéfice clinique ( $\geq 4$  semaines consécutives),
- L'amélioration de l'intensité de la douleur,
- La qualité de vie ; évaluée par l'intermédiaire du questionnaire EORTC-QLQ-C30 à l'inclusion puis toutes les 6 semaines jusqu'à progression,
- La tolérance ; évaluée par la survenue d'évènements indésirables classés selon les critères CTCAE v4.0.

La progression radiologique de la tumeur était évaluée par les critères RECIST v1.1. Les patients étaient suivis tous les mois après l'arrêt du traitement jusqu'au décès afin d'évaluer la survie.

Le schéma d'administration dans chaque cohorte était le suivant :

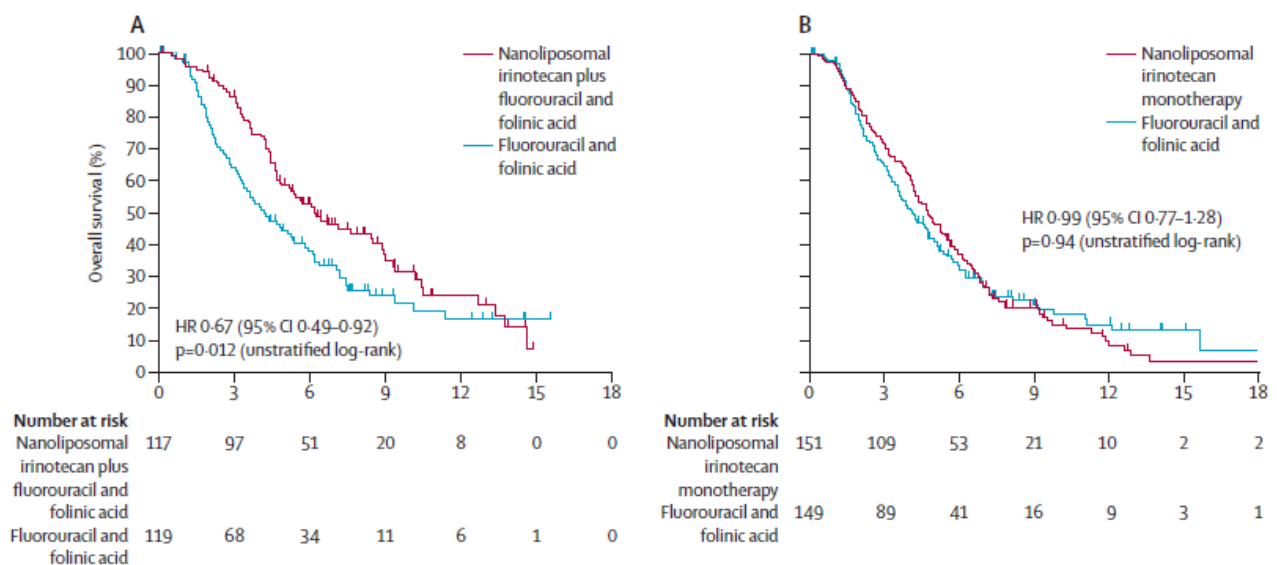
<b><u>BRAS A:</u></b> <b>Irinotecan liposomal + 5-FU</b> <b>+ acide folinique</b>	<b><u>BRAS B</u></b> <b><u>(CONTROLE) :</u></b> <b>5-FU + acide folinique</b>	<b><u>BRAS C:</u></b> <b>Irinotecan liposomal</b> <b>monothérapie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irinotecan liposomal à une dose de 80 mg/m<sup>2</sup> (90min)</li> <li>• Acide folinique à une dose de 400 mg/m<sup>2</sup> (30min)</li> <li>• 5-FU à une dose de 2400 mg/m<sup>2</sup> sur 46h toutes les deux semaines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide folinique à une dose de 200 mg/m<sup>2</sup> (30min)</li> <li>• 5-FU à une dose de 2000 mg/m<sup>2</sup> sur 24h une fois par semaine pendant les 4 premières semaines d'un cycle de 6 semaines.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irinotecan liposomal à une dose de 120 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines</li> </ul> <p>→ Les patients homozygotes d'UGT1A1 (allèle 28) bénéficiaient d'une réduction de dose lors du premier cycle puis une dose à 120 mg/m<sup>2</sup> si aucune réaction liée à l'infusion n'était survenue.</p>

## Résultats :

L'analyse de survie a été réalisée après la survenue de 313 décès, les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	<b>Bras A: Irinotecan liposomal + 5-FU + acide folinique (N=117)</b>	<b>Bras B: 5-FU + acide folinique (N=147)</b>	<b>Bras C: Irinotecan liposomal monothérapie (N=151)</b>
<b>Survie médiane</b>	6,1 mois	4,2 mois	4,9 mois
<b>PFS médiane</b>	3,1 mois	1,5 mois	2,7 mois
<b>Temps jusqu'à échec du traitement</b>	2,3 mois	1,4 mois	1,7 mois
<b>Réponse objective</b>	19/117 (16 %)	1/119 (1 %)	9/151 (6 %)
<b>Réponse CA 19-9</b>	28/97 (29 %)	7/81 (9 %)	12/105 (11 %)

**Tableau 13 - Résultats de survie de l'étude NAPOLI-1 selon le bras de traitement**



**Figure 20 - Courbes de survie obtenues dans l'étude NAPOLI-1**

Les résultats présentés dans le Tableau 13 et la Figure 20 ci-dessus démontrent une survie médiane significativement plus élevée de 1,9 mois ( $p=0.012$ ) dans le bras A versus le bras de contrôle (Bras B). Cependant, aucune différence marquée n'a été identifiée entre le bras B et le Bras C ( $p=0.94$ ). La survie sans progression était plus élevée de 1,6 mois ( $p=0.0001$ ) dans le bras A que dans le bras B. Une différence était également notée entre les deux bras en ce qui concerne le temps jusqu'à échec du traitement avec une différence de 0,9 mois en faveur du

Bras A (p=0.0002). Un plus grand nombre de patients du groupe A ont eu une réponse objective que les patients des autres groupes (avec p<0.0001). Une diminution significative du CA 19-9 a été plus fréquente parmi les patients Bras A (p=0.0006) que dans les autres bras de traitement.

Le score de qualité de vie des patients était similaire entre les patients à l'inclusion et n'a pas montré de différence significative entre les trois bras de traitement, ne suggérant pas d'effet de la triple association sur ce critère. Le bénéfice clinique était inférieur à 20 % et ne se différenciait pas selon le groupe de traitement.

Les résultats de tolérance sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Nanoliposomal irinotecan plus fluorouracil and folinic acid combination therapy (n=117)		Nanoliposomal irinotecan monotherapy (n=147)		Fluorouracil and folinic acid control (n=134)	
	Any grade	Grades 3-4	Any grade	Grades 3-4	Any grade	Grades 3-4
Diarrhoea	69 (59%)	15 (13%)	103 (70%)	31 (21%)	35 (26%)	6 (4%)
Vomiting	61 (52%)	13 (11%)	80 (54%)	20 (14%)	35 (26%)	4 (3%)
Nausea	60 (51%)	9 (8%)	89 (61%)	8 (5%)	46 (34%)	4 (3%)
Decreased appetite	52 (44%)	5 (4%)	72 (49%)	13 (9%)	43 (32%)	3 (2%)
Fatigue	47 (40%)	16 (14%)	54 (37%)	9 (6%)	37 (28%)	5 (4%)
Neutropenia*	46 (39%)	32 (27%)	37 (25%)	22 (15%)	7 (5%)	2 (1%)
Anaemia	44 (38%)	11 (9%)	48 (33%)	16 (11%)	31 (23%)	9 (7%)
Hypokalaemia	14 (12%)	4 (3%)	32 (22%)	17 (12%)	12 (9%)	3 (2%)

**Tableau 14 - Effets indésirables survenus au cours de l'étude NAPOLI-1**

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rencontrés parmi les patients traités par irinotecan liposomal étaient une diarrhée, des nausées et des vomissements. Parmi ces EI, ceux de grade 3-4 les plus rencontrés étaient : neutropénie, diarrhée, vomissements et fatigue.

En conclusion, le MM-398 (ou ONIVYDE®) développé par le laboratoire IPSEN a démontré une meilleure efficacité en combinaison avec le 5-FU + acide folinique sur la survie des patients atteints d'un PDAC métastatique ayant progressé à une première ligne de traitement par gemcitabine. (49)

L'ONIVYDE en association avec le 5-FU et l'acide folinique a d'ailleurs obtenu l'AMM en avril 2017 en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement du PDAC métastatique après progression sous gemcitabine. Toutefois, la Commission de la Transparence a attribué un ASMR V (pas d'Amélioration du Service Médical Rendu) à l'ONIVYDE® ayant comme impact principal sa

non-inscription sur la liste en sus des spécialités hospitalières. Cela génère donc une inégalité d'accès au traitement selon les centres de soins. (50)

Ainsi, on pourrait imaginer des essais thérapeutiques futurs intégrant l'ONIVYDE® dans le protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX afin de réduire les toxicités imputables à l'irinotecan et potentialiser les effets du FOLFIRINOX en termes d'efficacité et donc de survie.

*d) Etude rétrospective coréenne sur l'utilisation du FOLFIRINOX en deuxième ligne de traitement après échec de la gemcitabine*

Une étude rétrospective sud-coréenne multicentrique visait, cette fois-ci, à évaluer le FOLFIRINOX dans sa totalité en tant que traitement de deuxième ligne après progression sous gemcitabine. Les auteurs ont analysé rétrospectivement de juin 2011 à décembre 2012 les dossiers médicaux des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique ou localement avancé. Les patients inclus dans cette étude devaient présenter les critères suivants :

- Age compris entre 18 et 74 ans,
- Score de performance ECOG de 0 ou 1,
- Cancer du pancréas métastatique ou localement avancé,
- Présentant une ou plusieurs tumeurs mesurables d'après les critères RECIST,
- Traitement antérieur de première ligne par gemcitabine en association ou non avec l'erlotinib,
- Fonctions hématologique, hépatique ou rénale adéquates selon des critères biologiques définis.

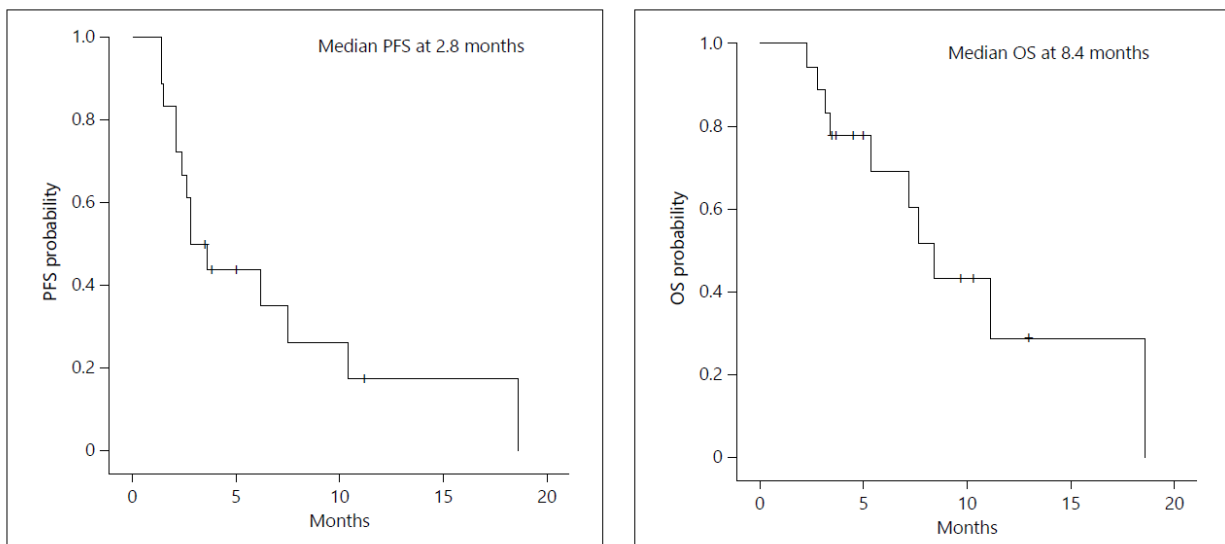
La réponse tumorale était évaluée toutes les 8 à 12 semaines selon les critères RECIST. Les taux sériques du biomarqueur CA 19-9 étaient déterminés à l'inclusion puis tous les 2 cycles de traitement. Enfin, la tolérance du traitement était évaluée lors de chaque visite mensuelle par la survenue d'EI dont le grade était défini selon les critères CTCAE v3.0.

Les doses administrées dans le cadre du protocole FOLFIRINOX correspondaient aux doses utilisées dans le cadre de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11. (26) Des prémédications étaient administrées afin de prévenir les nausées, vomissements ou autres EI rencontrés au cours de l'étude. Les patients inclus dans l'analyse finale devaient avoir reçu au moins 2 cycles de traitement.

CRITERES D'EFFICACITE	RESULTATS DE L'ETUDE
<b>Taux de réponse objective (ORR)</b>	5 (27.8 %)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse complète</li> <li>• Réponse partielle</li> <li>• Maladie stable</li> <li>• Progression ou décès</li> </ul>	1 (5.6 %) 4 (22.2 %) 5 (27.8 %) 8 (44.4 %)
<b>Taux de survie à 6 mois</b>	44.4 %
<b>95 % IC</b>	19-70 %
<b>Médiane de survie sans progression (PFS)</b>	2.8 mois
<b>95 % IC</b>	1.5-4.1 mois
<b>Médiane de survie globale (OS)</b>	8.4 mois
<b>95% IC</b>	6.5-10.3 mois
<b>Réponse du CA 19-9</b>	8/17 (44.4 %)

**Tableau 15 - Résultats d'efficacité suite à l'administration du FOLFIRINOX en 2e ligne de traitement après progression sous gemcitabine**

Les résultats de l'analyse d'efficacité de cette étude rétrospective sont présentés dans le Tableau 15 et la Figure 21. Les résultats sont similaires à ceux rencontrés dans les études précédentes avec une médiane de survie de 8,4 mois et une survie sans progression médiane de 2,8 mois.



**Figure 21 - Présentation des résultats de l'OS et PFS après traitement par FOLFIRINOX en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement du PDAC métastatique/localement avancé (n=18)**

En termes de tolérance, les événements indésirables rencontrés étaient similaires à ceux de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 avec des EI hématologiques importants de grade 3/4 (neutropénie [38.9 %], thrombocytopénie [16.7 %] et anémie [11.1 %]) et des EI gastro-

intestinaux de grade 3-4 (nausées [38.9 %], anorexie [22.2 %] et vomissements [16.7 %]). Une neutropénie fébrile de grade 3/4 a également été reportée chez 11 % des patients. (51)

Cette étude a démontré des résultats cohérents avec les autres études réalisées dans cette indication. Toutefois, l'échantillon de patients restreint, l'analyse rétrospective des données sur un seul centre et l'absence de bras comparateur ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du FOLFIRINOX chez cette population de patients. (51)

Par conséquent, la nécessité de réaliser une étude randomisée prospective pour étudier l'efficacité du FOLFIRINOX en comparaison avec d'autres traitements de deuxième ligne est justifiée et pourrait permettre au FOLFIRINOX d'être reconnu par les autorités de santé comme deuxième ligne du traitement du PDAC métastatique/localement avancé.

### C. Conclusion sur le traitement du PDAC métastatique

A l'heure actuelle, le traitement de référence des patients atteints d'un PDAC métastatique présentant un bon état général est le FOLFIRINOX ou l'association gemcitabine/nab-paclitaxel. Toutefois, à ce jour, aucune étude clinique prospective randomisée n'a cherché à comparer ces deux traitements.

Une comparaison indirecte des résultats des études PRODIGE 4/ACCORD 11 et MPACT montre des résultats plus favorables pour le FOLFIRINOX en termes de taux de réponse objective, survie globale et survie sans progression. En revanche, la population de ces deux études est difficilement comparable ; dans l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11, les patients devaient justifier d'un score de performance ECOG entre 0 et 1, alors que dans l'étude MPACT un score de Karnofsky  $\geq 70$  était demandé, correspondant approximativement à un score PS  $\leq 2$ . Les patients de l'étude MPACT étaient donc dans un moins bon état général, pouvant biaiser la comparaison présentée dans le Tableau 16. (52)



	Experimental arms		Control arms	
	FOLFIRINOX <sup>7</sup>	nab-Paclitaxel + gemcitabine <sup>26</sup>	Gemcitabine PRODIGE 4/ ACCORD 11 <sup>7</sup>	Gemcitabine MPACT <sup>26</sup>
Number of patients	171	431	171	430
PS	ECOG 0-1	Karnofsky index $\geq$ 70	ECOG 0-1	Karnofsky index $\geq$ 70
Pancreatic head tumor location	39.2%	44%	36.8%	42%
Median age (range)	61 [25–76]	62 [27–86]	61 [34–75]	63 [27–86]
RR [investigator assessment]	31.6% [95% CI: 24.7–39.1]	29% [95% CI: 25–34]	9.4% [95% CI: 5.4–14.7]	8% [95% CI: 5–11]
Discontinuation of treatment for unacceptable toxicities	3.8%	20%	10%	7%
Progression-free survival	6.4 months	5.5 months	3.3 months	3.7 months
Median OS	11.1 months	8.5 months	6.8 months	6.7 months
Hazard ratio for death versus gemcitabine	0.57 [95% CI: 0.45–0.73; $p < 0.001$ ]	0.72 [95% CI: 0.58–0.82; $p < 0.001$ ]		
Grade 3–4 toxicities				
Fatigue	23.6%	18%	17.8%	9%
Neutropenia	45.7%	38%	21%	27%
Febrile neutropenia	5.4%	3%	1.2%	1%
Diarrhea	12.7%	6%	1.8%	1%
Peripheral neuropathy	9%	17%	0%	1%
Vomiting	23.6%	6%	8.3%	4%
Growth factor use	42.5%	26%	5.3%	15%
Grade 2–3 alopecia	11.4%	50%	1.2%	5%
Second-line therapy	56.7%	38%	60.3%	42%

PS, performance status; RR, response rate; OS, overall survival; CI, confidence interval.

**Tableau 16 - Comparaison indirecte des résultats des études PRODIGE4/ACCORD11 et MPACT (52)**

D'autres études rétrospectives monocentriques, ont également cherché à définir le traitement de première ligne le plus adapté du PDAC métastatique. Bien que ces études semblent s'accorder sur une meilleure tolérance avec l'association gemcitabine/nab-paclitaxel, les résultats en termes d'efficacité présentent une grande variabilité selon les études et ne permettent pas de conclure à une supériorité d'un des deux traitements. (53,54)

Pour conclure, plusieurs options thérapeutiques sont actuellement disponibles dans le traitement du PDAC à un stade métastatique. Ces options tiennent compte de l'état général du patient et plus particulièrement du statut de performance (PS) de l'OMS.

Un patient avec un PS entre 0 et 1 et pour lequel la bilirubine est inférieure à 1,5 fois la valeur normale supérieure, pourra recevoir un traitement par FOLFIRINOX ou l'association gemcitabine/nab-paclitaxel.

Un patient avec un PS de 2 et/ou un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la valeur normale supérieure se verra proposer une monothérapie par gemcitabine.

Un patient avec un PS de 3/4, accompagné de nombreuses comorbidités et d'une courte espérance de vie recevra un traitement palliatif. (12)

### 3) Le FOLFIRINOX dans le traitement des PDAC non résecables d'emblée

#### A. Adénocarcinome localement avancé du pancréas (LAPC)

##### a) Définition du LAPC

La majorité des patients (50 %) sont diagnostiqués à un stade métastatique. Toutefois, le nombre de patients diagnostiqués au stade localement avancé demeure important (35 %) et pourrait augmenter au cours des prochaines années grâce à l'amélioration des techniques diagnostiques.

La stratégie thérapeutique de ce type de cancer du pancréas a longtemps résidé dans le traitement par gemcitabine (durée de 6 mois) permettant d'obtenir une survie médiane de 6 à 11 mois (12). Toutefois, l'association gemcitabine/nab-paclitaxel et le FOLFIRINOX, devenus des standards thérapeutiques dans le traitement du PDAC métastatique semblent être des options intéressantes dans le traitement du PDAC localement avancé (LAPC).

Le PDAC localement avancé (stade III) se caractérise par l'absence de métastases et par une infiltration des cellules tumorales au niveau vasculaire, empêchant alors toute résection d'emblée. Il est donc pertinent de s'intéresser aux rôles possibles du FOLFIRINOX, en première ligne de traitement ; il pourrait par exemple être proposé comme traitement d'induction afin de réduire l'invasion tumorale et permettre une résection tumorale ; ou bien pour améliorer la radiosensibilité de la tumeur, ou tout simplement pour retarder la dissémination métastatique.

##### b) Méta-analyse de 13 études visant à étudier l'efficacité du FOLFIRINOX dans le LAPC

En 2016, une méta-analyse cherchait à étudier l'efficacité du FOLFIRINOX dans le traitement de première ligne des PDAC localement avancés. Bien que son efficacité ait été démontrée dans le traitement du PDAC métastatique, il n'y a à l'heure actuelle, aucun essai randomisé permettant d'évaluer l'efficacité du FOLFIRINOX dans cette population de patients. Les auteurs de cette méta-analyse ont effectué une sélection de plusieurs études à partir d'articles de revue publiés entre juillet 1994 et juillet 2015.

Au total, 13 études ont été sélectionnées à partir de critères d'inclusion précis parmi lesquelles une étude prospective de phase II non randomisée et une cohorte prospective ont été analysées. Les autres études étaient toutes rétrospectives. Le critère de jugement principal de cette méta-analyse était la survie globale. Les autres critères étaient la PFS, la survenue d'évènements indésirables de grade 3/4, la proportion de patients ayant reçu une radiothérapie ou une radiochimiothérapie après traitement par le FOLFIRINOX et la proportion de patients ayant subi une résection après traitement.

### Résultats :

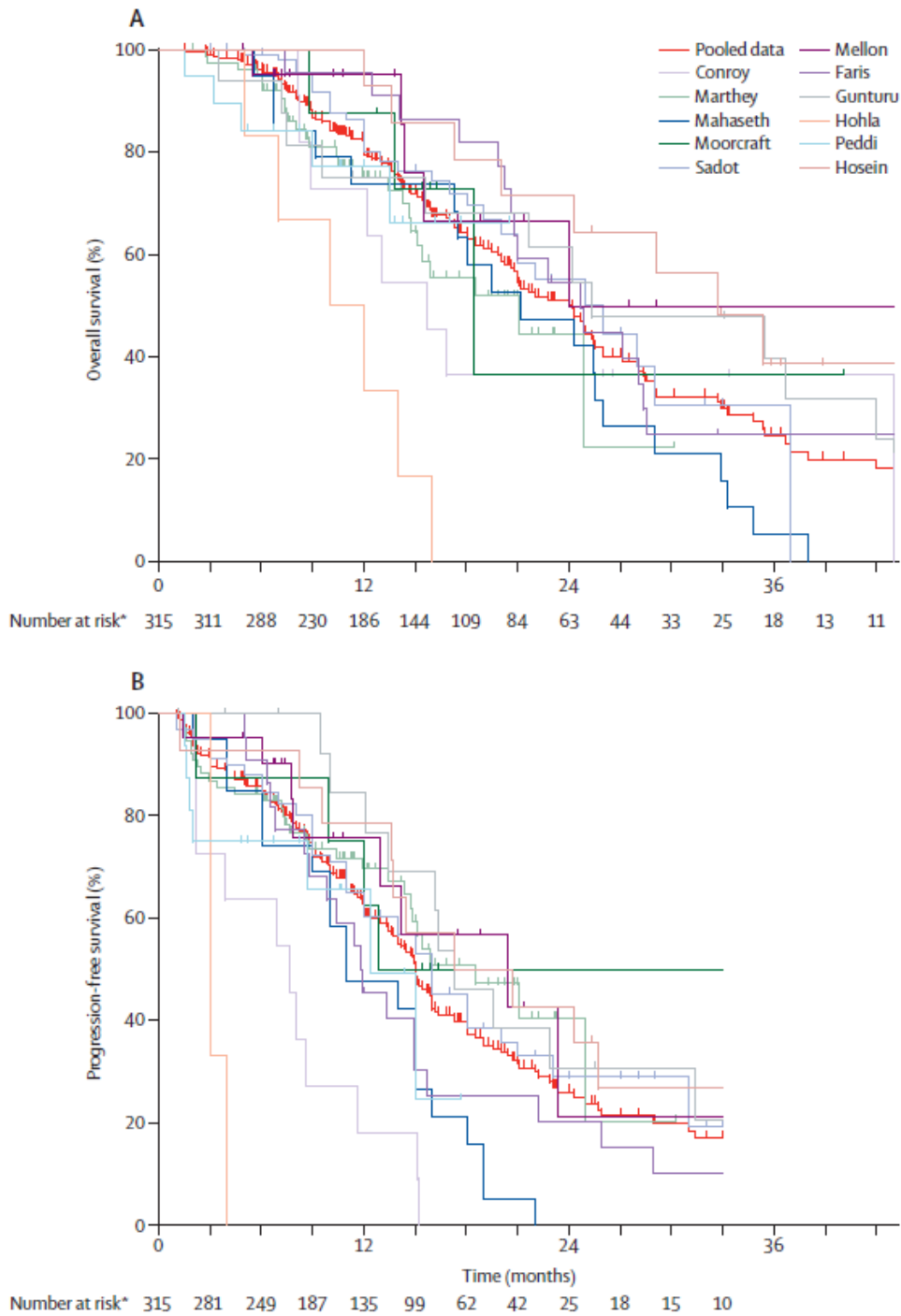
Les résultats d'efficacité (médiane de survie et PFS) de chacune des études sélectionnées sont présentés dans le Tableau 17 et la Figure 22.

	Number of patients	Median follow-up* (months; IQR)	Median overall survival (months; 95% CI)	Median progression-free survival (months; 95% CI)
Conroy <sup>22</sup>	11	26.6 (26.0-33.4)	15.7 (10.7-20.7)	7.6 (3.6-12.0)
Faris <sup>21</sup>	22	54.0 (32.7-55.3)	24.7 (19.0-30.3)	11.8 (8.6-15.1)
Gunturu <sup>24</sup>	16	33.1 (11.4-49.3)	25.3 (9.2-41.4)	17.3 (13.5-21.2)
Hohla <sup>28</sup>	6	Not calculable	10.0 (4.0-16.0)	3.0 (not calculable†)
Hosein <sup>23</sup>	14	36.1 (32.9-38.8)	32.7 (23.1-42.3)	17.3 (5.9-28.7)
Mahaseth <sup>19</sup>	20	4.0 (4.0-4.0)	21.2 (12.4-30.1)	11.0 (5.4-16.6)
Marthey <sup>25</sup>	77	11.3 (7.8-17.6)	21.1 (12.3-29.9)	18.5 (12.9-24.1)
Mellon <sup>28</sup>	21	10.5 (7.3-20.1)	24.0 (not calculable†)	20.4 (6.5-34.3)
Moorcraft <sup>26</sup>	8	15.9 (15.4-16.3)	18.4 (11.6-25.2)	12.8 (not calculable†)
Peddi <sup>20</sup>	19	11.4 (8.2-16.2)	Not reached	12.4 (7.2-17.6)
Sadot <sup>29</sup>	101	12.0 (8.0-18.0)	26.0 (19.3-32.7)	16.0 (13.3-18.7)
Pooled patient-level data	315	12.3 (8.0-20.5)	24.2 (21.7-26.8)	15.0 (13.7-16.3)

\*Of patients alive at last follow-up. †Because of small number of events.

**Tableau 17 - Résultats de la survie médiane et la survie sans progression**

La médiane de survie globale s'étendait de 10 mois à 32,7 mois selon les études, avec une moyenne sur l'ensemble des études de 24,2 mois. Les taux de survie globale à 1 an et 2 ans sont respectivement de 79,5 % et 50,1 %. La médiane de survie sans progression était de 15 mois avec des valeurs s'étendant de 3 mois à 20,4 mois selon les études. Aucune corrélation n'a été observée entre le nombre de cycles de FOLFIRINOX reçus et la survie globale.



**Figure 22 - Courbes de survie de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS**

Les évènements indésirables (EI) survenus tout au long de ces études furent classés d'après les critères CTCAE pour 8 études. En revanche, pour deux études, le système de classement n'avait pas été précisé. Et enfin, trois études n'avaient pas étudié les données de toxicité.

Une analyse groupée des 8 études a pu démontrer que les EI de grade 3/4 les plus fréquemment rencontrés étaient les suivants : neutropénie (19,6 %), thrombocytopénie (5,9 %), diarrhée (8,2 %), vomissements (8,8 %) et fatigue (11,7 %).

Après chimiothérapie d'induction, 63,5 % des patients ayant été traités par FOLFIRINOX ont reçu une radiochimiothérapie ou une radiothérapie. 28 % (91/325) des patients traités ont pu bénéficier d'une résection de la tumeur après leur traitement par FOLFIRINOX et 74 % d'entre eux (60/81) ont eu une résection de type R0. La marge de résection n'était pas disponible pour 10 patients.

La survie globale des patients traités par la gemcitabine dans le LAPC s'étend de 6 à 13 mois. Les résultats de cette étude en termes de survie (médiane de survie globale : 24,2 mois et survie sans progression : 15 mois) semblent donc démontrer une amélioration de la survie globale avec un traitement par FOLFIRINOX.

Cependant, les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec précaution car la majorité des études analysées étaient des études rétrospectives. De ce fait, la sous-estimation des événements indésirables de grade  $\geq 4$ , l'absence de méthode standardisée pour l'interprétation des imageries et la non-randomisation de ces études peuvent générer un biais non négligeable (55).

## B. L'adénocarcinome du pancréas dit « borderline »

### a) Définition

Bien que la définition du stade « borderline » ait longtemps été discutée, les dernières guidelines NCCN (National Comprehensive Cancer Network) définissent un standard de la résécabilité de la tumeur selon l'invasion du système artériel et veineux. Pour l'invasion artérielle, le statut de résécabilité dépend également de la localisation de la tumeur.

Les critères de résécabilité des stades BRPC et non résécables selon la localisation tumorale sont détaillés en Annexe I.

Les tumeurs borderline sont associées à une marge de résection positive  $< 1\text{mm}$  et à une résection R1. Ce type de résection présente une survie limitée et de nombreuses complications post-opératoires. C'est pourquoi, il est généralement recommandé de pratiquer une exérèse seulement lorsqu'une résection R0 est possible.

D'après l'Annexe I, on observe que les critères de résécabilité d'une tumeur dite « borderline » sont très proches du statut non résécable. De plus, l'évolution rapide des tumeurs du pancréas pourra justifier la décision d'instaurer un traitement d'induction avant la chirurgie. Son objectif sera de réduire le volume de la tumeur et ainsi augmenter la probabilité de résection R0.

Plusieurs études ont déjà montré des résultats intéressants quant à l'instauration d'un traitement d'induction par FOLFIRINOX.

Aujourd'hui encore, le traitement de ce type de PDAC reste discutable. L'ESMO (European Society of Medical Oncology) recommande notamment d'inclure préférentiellement ces patients dans les études cliniques ou si cela n'est pas réalisable, d'instaurer un traitement néo-adjuvant utilisant une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie.(12)

### C. Etudes s'intéressant à l'efficacité du FOLFIRINOX dans le traitement du PDAC localement avancé et du PDAC borderline – Impact du FOLFIRINOX sur la résecabilité de la tumeur

De nombreuses études visant à étudier l'efficacité du FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas avaient une double population cible ; les patients atteints d'un stade localement avancé et ceux atteints d'un stade borderline. En analysant les définitions de ces deux stades, on comprend que la frontière entre les deux soit relativement proche ; d'autant plus que la définition du stade borderline a longtemps été controversée. De plus, l'objectif d'introduction d'un traitement d'induction est semblable pour les deux stades ; à savoir une réduction de l'extension de la tumeur afin de permettre une résection R0.

#### *a) Etude prospective observationnelle de l'Association des Gastro-Entérologues Oncologues (AGEO)*

Cette étude prospective observationnelle menée en France entre novembre 2010 et décembre 2013 par l'AGEO vient conforter les résultats présentés dans la méta-analyse ci-dessus. (55) Les patients inclus dans cette étude devaient présenter un adénocarcinome du pancréas borderline résecable (BRPC) ou un LAPC (d'après les critères NCCN datant de 2014) confirmé radiologiquement, avec absence de métastases.

Cette étude visait à déterminer les évolutions post-opératoires et pathologiques des patients BRPC et LAPC après administration d'un traitement d'induction par FOLFIRINOX associé ou non à une radiochimiothérapie.

Dans cette étude, 80 patients ont été inclus parmi lesquels 47 patients étaient initialement considérés BRPC et 33 patients comme LAPC. Après revue indépendante centralisée des scanners disponibles de 60 patients par un radiologue et un chirurgien expérimentés, 4 patients initialement considérés BRPC étaient finalement résecables.

Les patients ont reçu en moyenne 6 cycles de FOLFIRINOX, administré toutes les deux semaines. L'étude autorisait, à la discrétion de chaque centre, l'instauration ou non d'une radiochimiothérapie avant chirurgie. Ainsi, 28 patients (35 %) ont seulement reçu du FOLFIRINOX alors que 52 patients (65 %) ont reçu du FOLFIRINOX suivi d'une radiochimiothérapie.

La duodéno-pancréatectomie a été la technique chirurgicale la plus fréquemment pratiquée dans le cadre de cet essai. Une résection R0 a été réalisée pour 67 patients parmi lesquels 12 patients (15 %) ont eu une réponse pathologique complète sans résidus tumoraux (ypT0N0) et 21 patients une réponse pathologique majeure (ypT0-1N0). Sur ces 21 patients, 4 patients ont reçu du FOLFIRINOX en monothérapie et 17 patients en association avec une radiochimiothérapie.

A la suite de la résection, quelques complications post-opératoires ont été observées notamment des complications chirurgicales de grade 3/4 (22,5 %) selon la classification de Clavien-Dindo, des fistules pancréatiques (4 patients) et une dissection de l'artère mésentérique supérieure réalisée 2 mois après la chirurgie qui s'est soldée par le décès d'un patient.

La réponse tumorale radiologique était évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

L'analyse de la survie des patients incluse dans cet essai a montré les résultats suivants :

- Survie sans progression (PFS) de 23,5 mois
- Survie sans maladie (DFS), définie comme étant la période pendant laquelle aucun signe ou symptôme de la maladie ne se manifeste (58), était de 17,2 mois.
- OS médiane de 59,2 mois,
  - o Taux de survie globale à 12 mois : 92 %,
  - o Taux de survie globale à 24 mois : 81 %.

Cette étude n'a toutefois pas montré de différence de survie entre le groupe de patients BRPC et le groupe LAPC.

Les résultats obtenus dans cette étude à la suite d'un traitement d'induction par FOLFIRINOX sont encourageants pour les patients atteints d'un LAPC ou BRPC. Les taux de résection R0 élevé (84 %) ainsi que le taux de réponse majeure pathologique (26 %) observés démontrent que le FOLFIRINOX pourrait être un traitement d'induction intéressant. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec précaution car la radiochimiothérapie pourrait être un biais de cette étude. De plus, la revue centralisée des scanners des patients n'a été possible que pour 75 % des patients, ne confirmant pas le statut du PDAC des autres patients.

Comme mentionné dans l'étude précédente, le traitement d'induction par FOLFIRINOX pourrait réduire le risque de complications post-opératoires, en particulier la survenue de fistules pancréatiques dont le taux est moins élevé que dans le cas de résection sans traitement d'induction (4 % versus 20-58,5 %). (59).

*b) Etude rétrospective – Université de l'Ohio*

Cette étude rétrospective de 2015 visait à étudier l'efficacité d'un traitement d'induction par FOLFIRINOX modifié dans le cas d'un PDAC localement avancé ou borderline. Cette étude menée par l'Université de Ohio a collecté les données de patients traités pour ce type de PDAC entre janvier 2011 et août 2013.

Dans le cadre de cette étude, une forme modifiée du FOLFIRINOX a été utilisée afin de réduire la toxicité et améliorer la tolérance de ce protocole de chimiothérapie. Le FOLFIRINOX modifié (mFOLFIRINOX) consistait dans la diminution de la dose d'irinotecan (de 185 mg/m<sup>2</sup> à 165 mg/m<sup>2</sup>) et à la suppression du bolus de 5 FU/leucovorine. Dans cette étude, un traitement prophylactique par Pefigastim (NEULASTA®) était administré aux patients afin de prévenir le risque de neutropénies et neutropénies fébriles souvent observées avec le FOLFIRINOX.

Les critères d'inclusion des patients dans cette étude rétrospective étaient les suivants :

- Age  $\geq$  18 ans,
- Absence d'évidence radiologique de stade métastatique,
- Diagnostic histologique et cytologique de BRPC et LAPC confirmé,
- ECOG PS 0-1,
- Fonction organique adéquate.

Les patients dont la tumeur était localisée à proximité de la veine porte mais qui ne l'entourait pas, n'étaient pas inclus dans l'étude car la tumeur était considérée comme résécable.

Les patients présentant un stade non résécable après 3/4 mois de traitement par mFOLFIRINOX, recevaient en supplément une radiothérapie de 36Gy administrée en 15 fractions associée à une chimiothérapie par gemcitabine à 1000 mg/m<sup>2</sup> avec ou sans oxaliplatine à 85 mg/m<sup>2</sup>.

La tolérance du traitement était évaluée à chaque visite (toutes les deux semaines) par le suivi d'EI classifiés selon les critères CTCAE v4.0. La résécabilité de la tumeur était évaluée tous les 2 mois par une équipe multidisciplinaire. Après la résection pancréatique, les patients étaient suivis tous les 3 mois afin d'évaluer leur survie.



## Résultats :

Les patients inclus dans cette étude étaient âgés de 62,4 ans en moyenne. Sur les 43 patients inclus, 25 patients étaient atteints d'un LAPC et 18 d'un BRPC.

Les résultats de tolérance ne montrent pas de survenue de neutropénie fébrile ni de neutropénies de grade 3/4 ni de thrombocytopénie. D'autres évènements indésirables ont toutefois été observés comme une cholangite, cholécystite, obstruction intestinale, diarrhée et ulcère hémorragique.

Au cours de l'étude, 18 patients ont eu recours à une réduction de dose et 3 patients sont décédés d'une étiologie non liée au traitement de l'étude.

Une exploration chirurgicale a pu être pratiquée pour 31 patients parmi lesquels 22 patients ont pu bénéficier d'une résection réussie (13 duodéno-pancréatectomies, 7 pancréatectomies distale sous totale et 2 pancréatectomies totale). Cependant, 9 patients n'ont pas pu être réséqués à la suite du traitement par mFOLFIRINOX, dont un patient ayant progressé à un stade plus avancé (métastatique).

6 patients ont développé des complications post-opératoires ; notamment des fistules pancréatiques, colite à *Clostridium difficile*, une insuffisance biliaire ou une perforation gastrique.

Sur les 22 patients opérés, 17 ont reçu une chimiothérapie adjuvante (13 patients ont reçu la gemcitabine et 4 ont reçu du 5-FU).

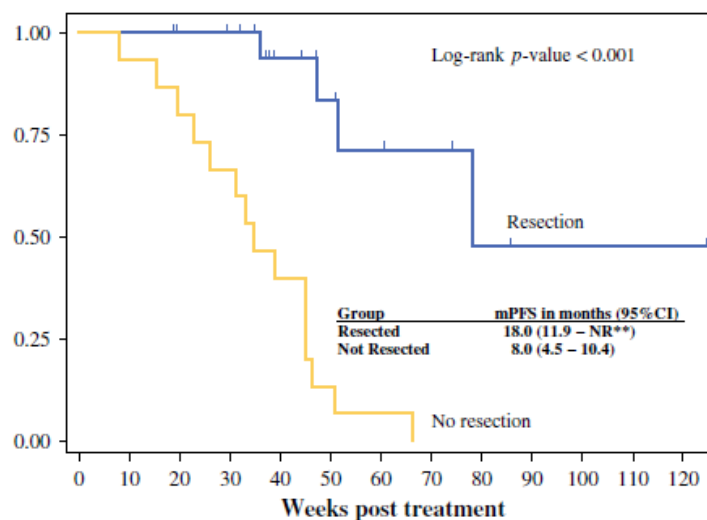
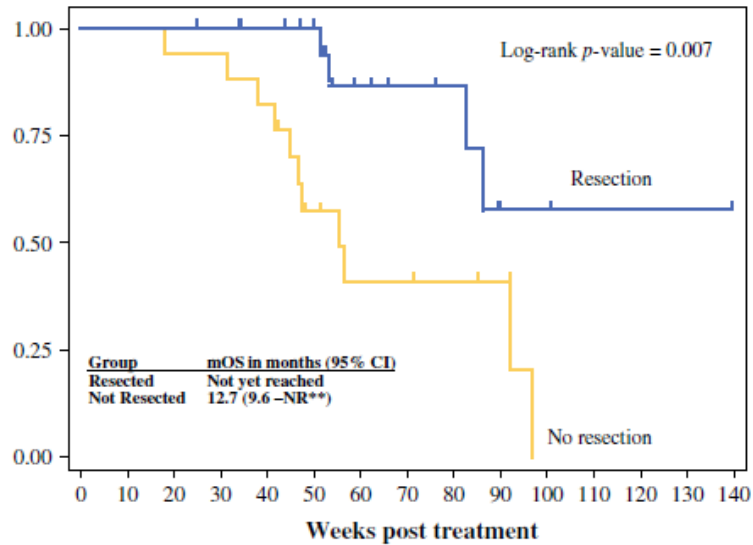


Figure 23 - Résultats de PFS chez les patients réséqués et non réséqués (60)



**Figure 24 - Résultats de l'OS chez les patients résectés et non résectés (60)**

Les patients ont été suivis sur une durée moyenne de 13,3 mois. Les résultats de survie (cf. Figure 23 et Figure 24) montrent une PFS médiane de 18 mois pour les patients résectés contre 8 mois pour les patients non résectés. Au moment de l'analyse, une survie médiane de 21,2 mois avait été observée (contre 12,7 mois pour les non résectés). Cependant, il faut noter que la médiane de survie n'était pas atteinte chez les patients résectés.

Conclusion :

Cette étude démontre donc une meilleure tolérance du mFOLFIRINOX avec notamment l'absence d'évènements indésirables d'ordre hématologique. Cependant, on peut penser que le traitement prophylactique par Pefigastrim et la forme modifiée du FOLFIRINOX peuvent représenter un biais dans la survenue de ces effets.

Le mFOLFIRINOX semble être un traitement néo-adjuvant efficace des PDAC localement avancé et borderline, permettant d'augmenter le nombre de résections possibles. De plus, les résultats de survie sont encourageants notamment en termes de survie globale dont la médiane n'était toujours pas atteinte au moment de l'analyse de cette étude. (60)

Toutefois, les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence puisqu'une étude rétrospective non randomisée possède une faible valeur de significativité et peut présenter de nombreux biais.

*c) Méta-analyse de plusieurs études étudiant le FOLFIRINOX en tant que traitement adjuvant dans le BRPC/LAPC*

Cette méta-analyse menée par le GISCAD (Gruppo Italiano per lo studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente) regroupe 13 études dont l'objectif était d'étudier l'efficacité d'un traitement néo-adjuvant par FOLFIRINOX chez des patients BRPC ou LAPC non résecables. Les publications de cette méta-analyse étaient sélectionnées sur plusieurs critères en particulier la langue de rédaction de la publication, l'administration pré-opérative de FOLFIRINOX seul ou suivi par une radiochimiothérapie, et la disponibilité de données sur la proportion de résection et le taux de R0 après traitement.

Parmi les 13 études sélectionnées, on retrouve deux études de phase II, deux études prospectives et neuf études rétrospectives. La majorité des études sélectionnées étaient des études combinant à la fois des patients BRPC et LAPC non résecables ; seules 4 études ne ciblaient que la population de patients LAPC non résecable.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant eu une résection (et en particulier la proportion de résection R0) ; les critères de jugement secondaires étaient la médiane de survie globale (OS), la proportion de toxicités de grade 3/4 et le taux de réponse objective.

Résultats :

Les résultats relatifs à la résection sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	<b>TOTAL</b>	<b>BRPC résecable</b>	<b>LAPC non résecable</b>
<b>Proportion de résection (IC à 95 %)</b>	43 % (32.8 %-53.8 %)	68.5 % (55.5 %-79.2 %)	26.1 % (18.2-35.9 %)
<b>Proportion de résection R0 (IC à 95 %)</b>	39.4 % (32.4 %-46.9 %)	63.5 % (49 %-76 %)	22.5 % (13.3 %-35.4 %)
<b>Proportion de R0 parmi toutes les résections</b>	-	93 %	86 %

**Tableau 18 - Résultats de la méta-analyse en termes de résection**

Pour les critères secondaires :

- Le taux de réponse était de 35,4 % (27,7 %-43,9 %) mais seuls 7 articles disposaient de cette information,

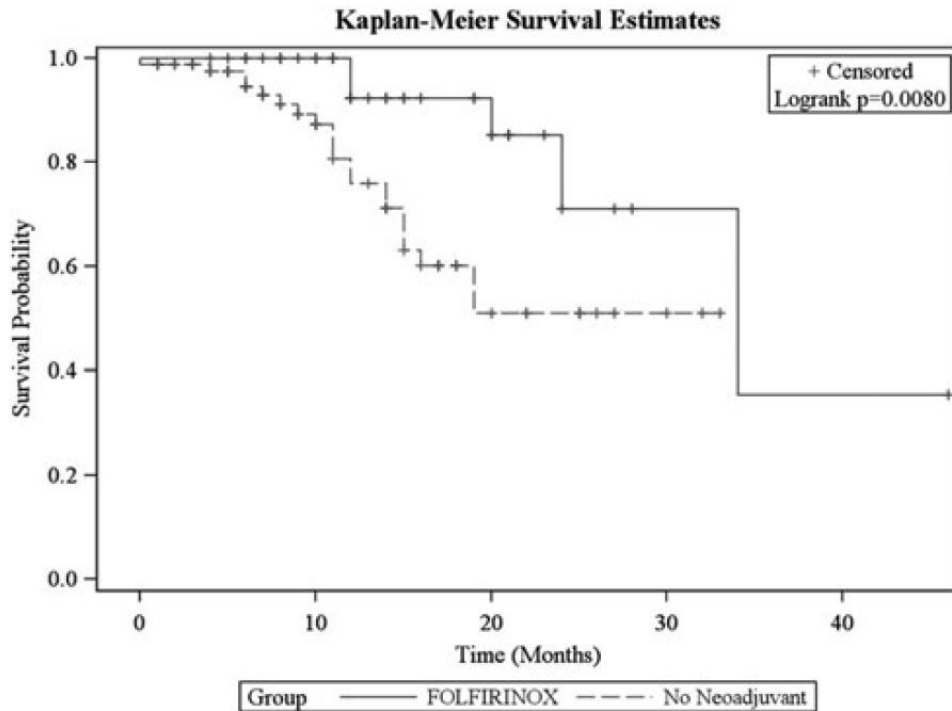
- La médiane de survie globale s'étendait de 13,7 à 24,2 mois pour 3 études. Pour 6 d'entre elles, la médiane de survie n'était pas atteinte au moment de l'analyse et 3 études n'avaient pas collecté l'information.

En termes de tolérance, des toxicités de grade 3/4 ont été observées chez 28,7 % à 75 % des patients. Les évènements de grade 3/4 les plus rencontrés étaient des neutropénies ou une diarrhée. Les diminutions de dose étaient fréquentes. Aucun décès relié au traitement n'a été mis en évidence sur ces 13 études.

*d) Etude rétrospective visant à étudier les impacts radiologiques et chirurgicaux d'un traitement par FOLFIRINOX néo-adjuvant chez des patients LAPC et BRPC*

L'analyse de cette étude rétrospective portait sur des données de patients ayant bénéficié d'une résection pancréatique entre avril 2011 et mars 2014. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la précision de l'imagerie dans la définition du statut de résécabilité. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons essentiellement aux objectifs secondaires, en particulier à la comparaison des résultats obtenus suite aux interventions chirurgicales et aux résultats de survie de ces patients.

Parmi les 188 patients sélectionnés pour l'étude, 40 patients avaient reçu un traitement néo-adjuvant par FOLFIRINOX contre 87 patients n'en ayant pas reçu avant résection. Les patients traités par FOLFIRINOX ont reçu en moyenne 8 cycles de traitement avec 24 patients ayant également reçu un traitement de radiochimiothérapie en complément. Au moment du diagnostic, 25 patients étaient considérés comme LAPC et 15 patients considérés BRPC. Après traitement d'induction par le FOLFIRINOX, 19 patients étaient encore LAPC, 9 patients BRPC et 12 patients étaient considérés comme résécables.



**Figure 25 - Courbes de survies de Kaplan-Meier comparant la médiane de survie globale (OS) avec ou sans traitement néo-adjuvant par FOLFIRINOX**

Les résultats de cette étude ont démontré qu'un traitement néo-adjuvant par FOLFIRINOX permettait une réduction significative du stade de la tumeur, de l'invasion des ganglions lymphatiques par les cellules tumorales et une diminution de la taille de la tumeur avant chirurgie, contrairement aux patients résectionnés d'emblée (3,2 cm versus 2,5 cm).

Après résection, une médiane de survie globale plus élevée (cf. Figure 25) a été observée chez les patients ayant reçu le FOLFIRINOX en tant que traitement d'induction ( $p = 0.008$ ) et la morbidité post-opératoire était également réduite dans ce groupe de traitement. Malgré une technique chirurgicale plus complexe et plus invasive, aucune augmentation de la mortalité n'a été observée chez les patients traités par FOLFIRINOX. En effet, aucun patient n'a développé de fistules pancréatiques ; une grave complication fréquemment observée après ce type de chirurgie. (61)

Ces études ont permis de mettre en évidence un rôle majeur du FOLFIRINOX en tant que possible traitement d'induction dans le PDAC localement avancé et borderline. Malgré une toxicité élevée, l'observation d'une augmentation du taux de résection R0 et d'une diminution des complications post-opératoires pourrait également suggérer l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant dans les PDAC résectionnables (que nous aborderons dans la partie 4 de ce travail).

## D. Le FOLFIRINOX en tant que traitement adjuvant

### a) Traitement adjuvant du PDAC

Dans le cas où le PDAC localement avancé demeure non résecable malgré une radiochimiothérapie ou une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne, la stratégie thérapeutique se limitera à une chimiothérapie palliative afin de ralentir l'expansion tumorale et retarder l'évolution à distance. Actuellement, le traitement de référence de ce type de PDAC consiste à administrer la gemcitabine sur une durée de 6 mois. Selon la première ligne de chimiothérapie reçue, le patient pourra recevoir une chimiothérapie à base de gemcitabine (par exemple, l'ONYVIDE ou la gemcitabine seule), une chimiothérapie à base de 5-FU ou une radiochimiothérapie si non administrée au préalable. Toutefois, si l'état du patient est plus limité, une chimiothérapie en monothérapie, une radiothérapie palliative ou des soins de support seront recommandés. (57)

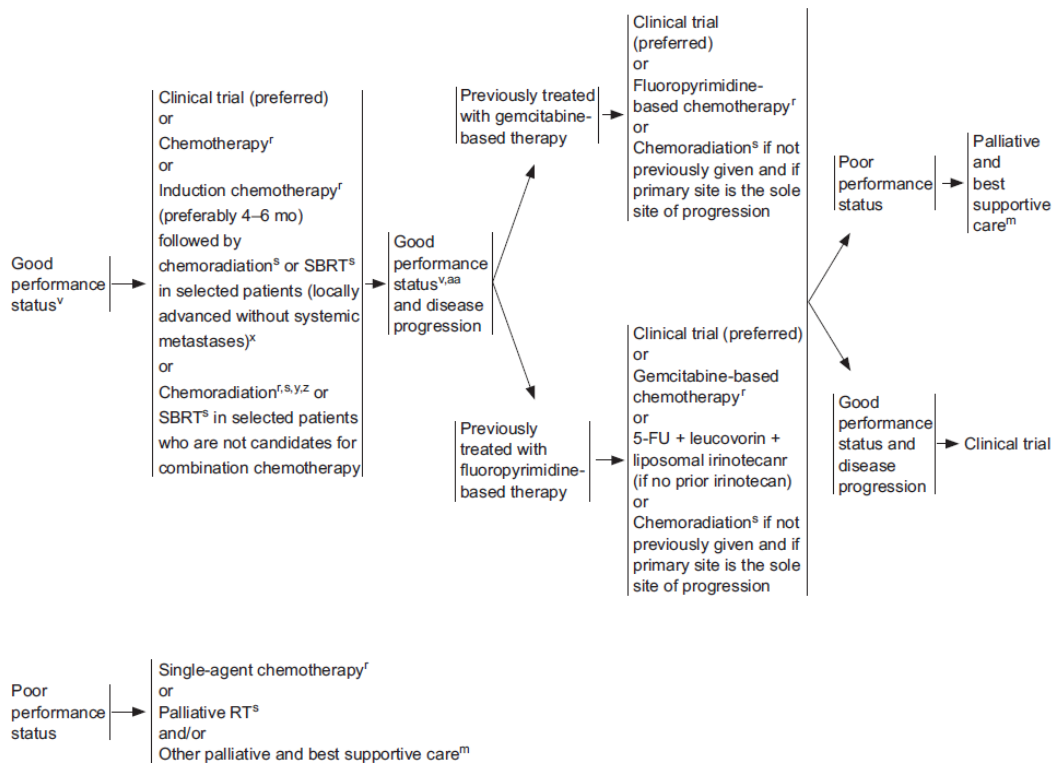


Figure 26 - Schéma de décision thérapeutique du LAPC (57)

Le traitement adjuvant administré suite à la résection de la tumeur sera abordé dans la section suivante.

Grâce à un meilleur pronostic des patients atteints d'un LAPC, avec une survie médiane pouvant atteindre 15-16 mois avec les traitements actuels, il semble possible d'imaginer une

amélioration de la survie de ces patients par l'administration d'un traitement d'induction ou d'une radiochimiothérapie voire même une association des deux.

#### E. Place future du FOLFIRINOX dans le traitement du PDAC localement avancé et borderline résecable

Ainsi, à l'heure actuelle, aucune étude randomisée n'a permis de définir le traitement de référence du LAPC ni du BRPC.

Plusieurs études actuellement en cours de recrutement pourraient éclaircir le standard thérapeutique à mettre en place pour ce type de patients. Ces études sont présentées ci-dessous et organisées selon leur population cible. Un tableau récapitulatif des essais cliniques en cours dans le LAPC/BRPC est disponible page 89 en guise de synthèse.

##### *a) Essais cliniques en cours dans le PDAC localement avancé*

⇒ Etude [PRODIGE 29 – NEOPAN](#) : Essai de phase III, randomisé, comparant une chimiothérapie par Folfirinox à la Gemcitabine dans le traitement du cancer pancréatique localement avancé

Cette étude randomisée de phase III, proposée par UNICANCER, est en cours de recrutement depuis mars 2015. Elle pourrait permettre de répondre au questionnement d'un standard de traitement pour le LAPC. En effet, cette étude vise à comparer l'efficacité du FOLFIRINOX à la gemcitabine dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas localement avancé.

Le critère de jugement principal de cette étude est la survie sans progression (PFS) et les critères de jugement secondaires seront la tolérance (AE et toxicité), la survie globale, le taux de résection secondaire, le taux de réponse tumorale objective (contrôle de la maladie et durée), le délai jusqu'à l'échec du traitement et la qualité de vie. La durée de recrutement prévue est de 3 ans (mars 2018) et la durée de suivi des patients de 2 ans. Les premiers résultats de cette étude sont attendus pour mars 2019. (62)

⇒ Etude [NeoLAP](#)

Cette étude randomisée de phase II, multicentrique, vise à comparer le FOLFIRINOX et l'association gemcitabine/nab-paclitaxel en tant que traitement néo-adjuvant du LAPC. Tous les patients recevront 2 cycles gemcitabine/nab-paclitaxel d'une durée de 28 jours. Après confirmation radiographique de non progression de la maladie, les patients seront randomisés dans deux groupes de traitement selon un ratio 1:1. Certains patients recevront 2 cycles

supplémentaires de gemcitabine/nab-paclitaxel (bras A) alors que les patients du bras B recevront 4 cycles de FOLFIRINOX. Une deuxième évaluation radiographique sera réalisée ; une résection pancréatique sera alors réalisée chez les patients n'ayant pas progressé. Les patients pour lesquels la résection R0 ou R1 aura été un succès recevront 3 autres cycles de chimiothérapie adjuvante par gemcitabine/nab-paclitaxel.

L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité de ces traitements néo-adjuvants en analysant la proportion de patients ayant pu passer à un stade résécable. Les critères de jugement secondaires de cette étude sont la tolérance au traitement, le taux de réponse objective, le taux de contrôle de la maladie, l'évolution du CA 19-9, le nombre de résections R0 et R1 et enfin des critères de survie (PFS, OS, RFS). (63)

Une analyse intermédiaire, réalisée après la fin du traitement néo-adjuvant des 50 premiers patients, n'a pas démontré de différence significative en termes de résécabilité entre les deux bras de traitement. Par exemple, la proportion de résection R0/R1 était de 24 % dans le bras A contre 29 % dans le bras B. (64)

Toutefois, la puissance de l'étude n'étant pas atteinte au moment de l'analyse intermédiaire, il faudra attendre les résultats de l'analyse finale de l'étude en 2020 pour conclure sur l'efficacité de ces deux traitements. (63)

#### *b) Essais cliniques en cours associant les patients LAPC et BRPC*

##### [⇒ Etude CONKO-007](#)

Même si l'efficacité de la radiochimiothérapie reste encore controversée dans certains types de PDAC, son application semble intéressante dans le cas du PDAC localement avancé. Auparavant, le rôle de la chimiothérapie dans la radiochimiothérapie se résumait à améliorer la radiosensibilité de la tumeur. Plusieurs études avaient précédemment étudié l'efficacité de la radiochimiothérapie après instauration d'un traitement d'induction à base de gemcitabine.

L'étude LAP07 (33) cherchait ici à comparer l'efficacité d'une radiochimiothérapie après 4 mois de traitement d'induction par gemcitabine ou gemcitabine + erlotinib en comparaison avec une chimiothérapie seule. Cette étude n'avait pas montré de différence significative en termes de survie selon le bras de traitement (15,2 mois dans le bras radiochimiothérapie versus 16.5 mois pour le bras chimiothérapie seule,  $p=0.83$ ).

Cependant depuis la publication des résultats prometteurs de l'association gemcitabine/nab-paclitaxel et du FOLFIRINOX, il semble intéressant d'utiliser le potentiel antitumoral de ces



molécules et étudier l'impact d'une chimiothérapie d'induction associée à une radiothérapie sur la résécabilité de la tumeur. (65) C'est ce que l'étude CONKO-007 cherche à étudier depuis mars 2013 au travers de 2 bras de traitement :

- Bras expérimental : chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX (6 cycles) ou gemcitabine (3 cycles) suivie d'une radiochimiothérapie avec une radiothérapie constituée de 28 fractions de 1.8 Gy administrée en parallèle d'une chimiothérapie par gemcitabine.
- Bras comparateur : chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX (6 cycles) ou gemcitabine (3 cycles) suivie d'une chimiothérapie identique à celle d'induction FOLFIRINOX (6 cycles) ou gemcitabine (3 cycles).

Les résultats de l'analyse du critère de jugement principal (survie globale) devraient être connus d'ici mars 2022. Un suivi des patients pendant 5 ans après leur traitement dans le cadre de l'étude, explique ce délai. (66)

⇒ [Etude de l'Université de Stanford : mFOLFIRINOX +/- SRBT](#)

Cette étude lancée par l'Université de Stanford, aux Etats-Unis, également en cours de recrutement depuis août 2013, cherche à comparer l'efficacité et la tolérance de l'association du FOLFIRINOX modifié (mFOLFIRINOX) avec une radiothérapie stéréotaxique (ou SRBT) en comparaison avec le FOLFIRINOX seul.

La radiothérapie stéréotaxique est une technique innovante de radiothérapie. Elle permet d'irradier la tumeur avec une plus grande précision grâce à la présence de multi-faisceaux pluri directionnels. En délivrant des doses de rayons élevées, le nombre de séances de radiothérapie sera ainsi réduit et le risque d'irradiation des tissus sains voisins diminué. Toutefois, si son efficacité commence à être reconnue dans les cancers digestifs, en particulier dans le carcinome hépatocellulaire, elle reste difficile à appliquer au cancer du pancréas. Cela serait dû à une difficulté pour délimiter la tumeur à l'aide de grains d'or (appelés fiduciels) mais également à la proximité anatomique du pancréas avec d'autres organes pouvant générer des complications. (67)

Avec un objectif de recrutement de 172 patients aux Etats-Unis et au Canada, cet essai cherche à déterminer si l'association du mFOLFIRINOX à la radiothérapie stéréotaxique pourrait démontrer une différence significative de PFS entre les deux bras de traitement. En revanche, cette étude n'a pas vocation à étudier l'impact de cette association sur la résécabilité de la tumeur.

Les premiers résultats de l'étude devraient être connus vers septembre 2018. (68)

*c) Essais cliniques en cours dans le BRPC*

Bien qu'encourageants, les résultats des études présentées ci-dessus devront être confirmés dans de futurs essais randomisés afin de confirmer la réelle efficacité du FOLFIRINOX en tant que traitement d'induction dans le PDAC borderline.

⇒ Etude PANDAS/PRODIGE 44

C'est l'objectif de l'étude PANDAS/PRODIGE 44, actuellement menée par l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Il s'agit d'une étude de phase II randomisée visant à évaluer le taux de résection R0 après un traitement néo-adjuvant par mFOLFIRINOX associé ou non à une radiochimiothérapie préopératoire (50,4 Gy + capécitabine) chez des patients atteints d'un BRPC. D'autres objectifs seront de déterminer la tolérance des traitements, les taux de mortalité et morbidité post-opératoire, la survie des patients (par l'évaluation de la survie globale et de la survie sans progression) et enfin leur qualité de vie.

La résection sera réalisée 1 à 4 semaines après le traitement d'induction en fonction de la réponse tumorale. Après la chirurgie, les patients recevront un traitement adjuvant par gemcitabine ou une association 5-FU/acide folinique.

Cette étude menée dans de nombreux centres français devra recruter 90 patients d'ici janvier 2019. (69)

d) Synthèse des essais cliniques randomisés en cours dans le LAPC et BRPC

Nom étude	EudraCT number	Promoteur	Phase clinique	Population cible	Traitement	Néo-adjuvant/adjuvant	Critère de jugement principal	LPLV
Prodige 29 - NeoPAN	NCT02539537	UNICANCER	III	LAPC/BRPC	FOLFIRINOX vs gemcitabine	Palliative	Survie sans progression	Mars 2020
CONKO-007	NCT01827553	University of Erlangen-Nürnberg Medical School	III	LAPC	Chimiothérapie vs radiochimiothérapie après traitement d'induction	Néo-adjuvant	Survie globale	Avril 2022
-	NCT01926197	Standford University	III	LAPC	mFOLFIRINOX avec ou sans SBRT	Palliative	Survie sans progression	Septembre 2019
NeoLAP	NCT02125136	AIO-Studien-gGmbH	II	LAPC	gemcitabine/nab-paclitaxel vs FOLFIRINOX	Néo-adjuvant	Taux de conversion	Octobre 2020
PANDAS-PRODIGE 44	NCT02576349	UNICANCER	II	BRPC	FOLFIRINOX avec ou sans radiochimiothérapie	Néo-adjuvant	Taux de résection R0	Janvier 2024
ESPAC-5F	EudraCT number : 2013-003932-56	University of Liverpool	II	BRPC/résécab le	Chimiothérapie néo-adjuvante vs résection d'emblée	Néo-adjuvant	Taux de recrutement et taux de résection	-
NEPAFOX	NCT02172976	Krankenhaus Nordwest	II/III	BRPC/résécab le	FOLFIRINOX néo-adjuvant/adjuvant vs gemcitabine adjuvant	Néo-adjuvant/adjuvant	Survie globale	Juin 2020

#### 4) Le FOLFIRINOX dans le traitement du PDAC résécable

Le PDAC résécable est à ce jour le seul type de cancer du pancréas curatif. Le statut résécable de la tumeur est souvent le statut le moins complexe à identifier puisque celui-ci se caractérise par l'absence de contact avec le système artériel (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure ou artère commune hépatique) et une absence de contact ou un contact limité avec le système veineux (veine porte ou veine mésentérique supérieure). (57)

La médiane de survie globale après résection est estimée à 24,1 mois dans le cas d'un stade IA (T1N0M0) et 12,7 mois dans cas d'un stade IIB (T1-3N1M0). (23)

##### A. Le FOLFIRINOX en tant que traitement néo-adjuvant du PDAC résécable

A l'heure actuelle, très peu de données sont disponibles quant à la possibilité d'introduire un traitement néo-adjuvant lorsque la tumeur pancréatique est résécable d'emblée. Pourtant, un tel traitement pourrait réduire le taux de récurrence pouvant survenir à la suite de la chirurgie. De possibles actions sur les micrométastases ou les tumeurs agressives seraient également envisageables.

Plusieurs études cliniques visent justement à comparer l'usage d'un traitement néo-adjuvant par FOLFIRINOX avant chirurgie versus chirurgie d'emblée :

- Etude PRODIGE 48 / PANACHE-01

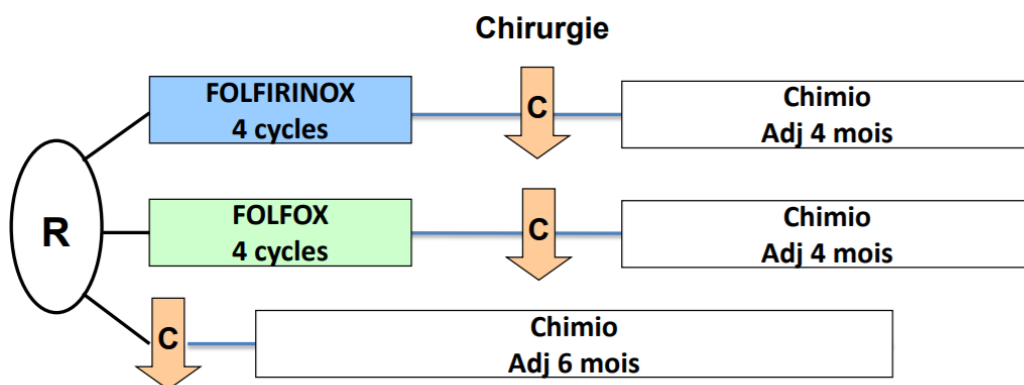


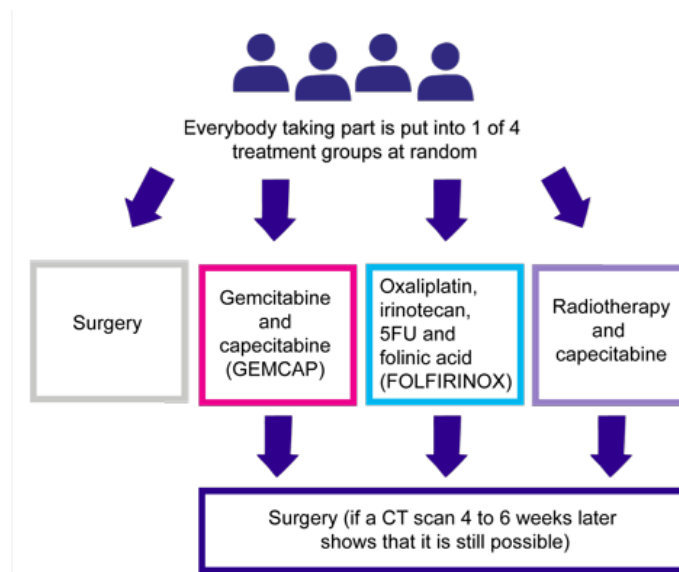
Figure 27 - Schéma de l'étude PANACHE-01

L'étude PANACHE-01, à l'initiative du CHU de Rouen et en collaboration avec UNICANCER et d'autres associations dans le cancer digestif, vise à étudier l'efficacité d'un traitement néo-adjuvant (par FOLFOX, FOLFIRINOX) dans le PDAC résécable. Ainsi, les patients seront randomisés dans 3 bras de traitement, schématisés sur la Figure 27. Les bras FOLFOX et

FOLFIRINOX reçoivent 4 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante puis une résection pancréatique est pratiquée, à la suite de laquelle 8 cycles de chimiothérapie adjuvante sont administrés. Dans le bras de contrôle, les patients subissent une résection pancréatique d'emblée et reçoivent 12 cycles de chimiothérapie adjuvante.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la survie des patients à 12 mois ainsi que le nombre de patients ayant complété leur protocole de chimiothérapie. (70)

- Etude ESPAC-5F



**Figure 28 - Schéma de l'étude ESPAC-5F**

L'étude ESPAC-5F est une étude randomisée de phase II visant à comparer une chimiothérapie néo-adjuvante (GemCap ou FOLFIRINOX) ou une radiochimiothérapie à une chirurgie d'emblée chez des patients atteints d'un PDAC résecable. Le schéma de cette étude est présenté en Figure 28.

Les patients sont randomisés dans 4 groupes de traitement :

- Bras A : chirurgie dans les 2 semaines suivant la randomisation.
- Bras B : administration de gemcitabine (30min) une fois par semaine pendant 3 semaines sur un cycle de 4 semaines associée à une prise orale de capecitabine. 2 cycles seront administrés avant chirurgie.
- Bras C : administration de FOLFIRINOX toutes les 2 semaines pendant 8 semaines.
- Bras D : radiothérapie une fois par jour pendant 5 semaines et demi avec une prise orale de capecitabine 2 fois par jour.

Un scanner doit être réalisé dans les 2 à 4 semaines suivant la fin du traitement pour les bras B et C, et 4 à 6 semaines après la fin du traitement pour le bras D. Ce scanner permettra notamment de confirmer la résecabilité de la tumeur ; le cas échéant, une chimiothérapie adjuvante sera administrée au patient (5-FU + acide folinique ou gemcitabine).

Dans le cadre de l'étude, les patients sont suivis sur une durée de 12 mois. La fin du recrutement est prévue pour fin décembre 2018. (71)

#### B. Le FOLFIRINOX en tant que traitement adjuvant du PDAC résécable

Suite aux études ESPAC-1, CONKO-001 ayant respectivement démontré la supériorité du 5-FU et de la gemcitabine en comparaison avec une surveillance clinique seule (72)(46); le traitement adjuvant standard du PDAC résécable a été défini comme 6 mois de traitement par Gemcitabine ou 5-FU/leucovorine.

L'étude ESPAC-3 visait à comparer ces deux traitements afin de définir un seul standard de traitement adjuvant de cette indication. Malgré une meilleure tolérance de la gemcitabine, l'étude n'a pas démontré de différence significative en termes de survie entre ces deux traitements. (73)

En 2016, une étude japonaise de non-infériorité cherchant à comparer la gemcitabine au S-1 (association de Tegafur, prodrogue orale du 5-FU, et Oteracil, un inhibiteur de la phosphorylation du 5-FU) en traitement adjuvant. Cette étude a démontré une supériorité du S-1 en termes de survie avec notamment un taux de survie à 5 ans de 44 % contre 24,4 % pour le bras gemcitabine. Avant de pouvoir affirmer l'efficacité de ce traitement, son analyse devra être extrapolée à des populations non-asiatiques. (74)

En 2017, l'étude ESPAC-4 a démontré une supériorité de l'association gemcitabine/capécitabine en termes de survie en comparaison avec la gemcitabine seule ; la survie à 5 ans était respectivement de 28,8 % et 16,3 %. La médiane de survie globale était également supérieure chez les patients traités par l'association (28 mois versus 25,5 mois ;  $p=0.032$ ). Ainsi, l'association gemcitabine + capécitabine pourrait devenir le prochain standard de traitement adjuvant du PDAC résécable. (75)

#### C. La place future du FOLFIRINOX dans le traitement du PDAC résécable

Malgré l'échec des études GITSG, EORTC et ESPAC-1, l'irradiation adjuvante doit continuer à être évaluée dans des conditions permettant d'éviter toute récurrence loco-régionale. Pour cela,

il faudrait augmenter la durée de traitement par chimiothérapie avant l'instauration de l'irradiation.

L'étude RTOG-0848 cherchant notamment à étudier l'impact de l'irradiation sur la survie après 6 mois de traitement par gemcitabine en comparaison avec la gemcitabine seule sur des patients n'ayant pas reçu de radiochimiothérapie néo-adjuvante, pourrait permettre de répondre à cette question. (76)

Nous remarquerons donc facilement que le FOLFIRINOX n'a été que très peu, voire même pas, étudié en tant que traitement adjuvant du PDAC résécable. Grâce aux résultats d'efficacité de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 dans le traitement du PDAC métastatique (39), il semble justifié de s'intéresser également à son utilisation post-opératoire.

#### *a) Etude PRODIGE 24*

L'étude PRODIGE 24 développée par UNICANCER en collaboration avec le CCTG (Canadian Cancer Trials Group) cherche justement à comparer le FOLFIRINOX à la gemcitabine en tant que traitement adjuvant après résection pancréatique. Cette étude randomisée de Phase III doit recruter près de 490 patients afin d'évaluer la survie sans symptômes à 3 ans au sein de ces deux bras de traitement. Les objectifs secondaires seront l'évaluation de la survie globale et la survie spécifique. (77)

De nombreuses études de phase II étudient actuellement l'utilisation du FOLFIRINOX en tant que traitement néo-adjuvant chez des patients atteints d'un PDAC résécable. Celles-ci sont présentées ci-après.

#### *b) Etude SWOG S1505*

Cette étude de phase II a pour but de comparer le mFOLFIRINOX à l'association gemcitabine/nab-paclitaxel dans le traitement néo-adjuvant et adjuvant du PDAC résécable. Les patients sont randomisés dans l'un des deux bras de traitement suivant :

- Bras A : 3 cycles de mFOLFIRINOX néo-adjuvant, puis résection pancréatique suivie de 3 cycles de mFOLFIRINOX adjuvant.
- Bras B : 3 cycles de gemcitabine/nab-paclitaxel, puis résection pancréatique suivie de 3 cycles de gemcitabine/nab-paclitaxel.

Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie globale. Les critères de jugement secondaires seront notamment la DFS, la tolérance (via la survenue d'EI), le taux global de

résection, taux de réponse globale, et le taux de résection R0. Débutée en octobre 2015, cette étude devrait se terminer en octobre 2021. (78)

### *c) Etude NEPAFOX*

L'étude NEPAFOX est une étude randomisée de phase II/III visant à comparer l'efficacité d'un traitement néo-adjuvant/adjuvant par FOLFIRINOX à un traitement adjuvant par gemcitabine chez des patients atteints d'un PDAC résécable.

Les patients randomisés dans le bras A recevront 6 cycles de gemcitabine après la résection pancréatique alors que les patients du bras B recevront 6 cycles de FOLFIRINOX en néo-adjuvant puis 6 cycles de FOLFIRINOX adjuvant après leur résection tumorale.

Le critère de jugement principal de cette étude est la survie globale ; d'autres critères sont également définis comme la PFS, la mortalité et morbidité post-opératoire, la proportion de résection R0, la tolérance et la faisabilité d'un traitement néo-adjuvant dans ce type de PDAC.

Les premiers résultats de cette étude devraient être connus vers juin 2019. (79)

## 5) Conclusion

Bien que la place du FOLFIRINOX soit clairement établie dans le traitement de première ligne du PDAC métastatique, elle reste toutefois à confirmer dans les stades LAPC, BRPC et résécable.

Plusieurs études suggèrent une efficacité du FOLFIRINOX en tant que traitement d'induction des stades LAPC et BRPC avec des résultats prometteurs. De nombreuses études sont en cours de recrutement afin de définir un standard de traitement néo-adjuvant pour ces stades, dans l'objectif de définir le traitement qui offrira le plus de chances aux patients d'obtenir une résection pancréatique. Il s'agit à ce jour du seul traitement curatif du PDAC.

L'association gemcitabine/nab-paclitaxel est aussi une option thérapeutique probable, qui, à l'heure actuelle, n'a pas été mise en concurrence avec le FOLFIRINOX afin de définir une hiérarchie entre ces deux traitements. Quelques études mentionnées plus haut s'intéressent de plus près à la comparaison directe de ces deux traitements. De plus, il n'existe pas de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement par FOLFIRINOX ou gemcitabine-nab/paclitaxel qui pourraient aider à la sélection du traitement idéal pour chaque patient.



Quelques microARN (hENT1, TS et SPARC) ont été étudiés mais n'ont démontré que des résultats controversés. (80)

Actuellement, la localisation de la tumeur, son invasion artérielle et veineuse, l'état de santé du patient (via le score ECOG) et son âge sont les seuls facteurs qui conditionnent l'attribution d'un traitement plutôt qu'un autre. Ainsi, en l'absence de réel standard thérapeutique et de marqueurs prédictifs pour les patients atteints d'un PDAC localement avancé ou borderline, l'ESMO et le NCCN recommandent fortement d'inclure ces patients dans des essais cliniques.

Malgré les avancées thérapeutiques au cours des dernières décennies, il est désormais évident que la place thérapeutique du FOLFIRINOX est entre les mains de la recherche clinique qui devrait clarifier dans les années à venir son application réelle dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas.

Cependant, les résultats tardifs de ces études (parfois jusqu'à 2022) pourraient d'ici là laisser place à de nouvelles thérapies prometteuses, en particulier les immunothérapies, très attendues dans le traitement du PDAC.

**TROISIEME PARTIE :**  
**LIMITES ET TOXICITES DU FOLFIRINOX**

## IV. LIMITES ET TOXICITES DU FOLFIRINOX

### 1) Présentation des toxicités du FOLFIRINOX

L'association de plusieurs molécules au sein d'un protocole de chimiothérapie est inévitablement source d'addition des toxicités voire même d'amplification pour certaines.

De nombreux effets secondaires sont fréquemment observés sous un traitement par FOLFIRINOX. Certains peuvent même devenir fatals si le patient ne reçoit pas une prise en charge adaptée.

Les toxicités rencontrées avec le FOLFIRINOX sont majoritairement d'ordre hématologique, digestif, neurologique et cutané. D'autres effets notamment pulmonaires, cardiaques, et généraux (tels qu'une asthénie ou une anorexie) pourront également être observés. La majorité des effets indésirables sont liés aux mécanismes d'action de l'irinotecan et l'oxaliplatine.

#### A. Toxicité de l'oxaliplatine

Comme mentionné précédemment, l'oxaliplatine est un dérivé de platine dont l'activité cytotoxique est due à la formation de ponts inter et intra-brins sur l'ADN. Bien qu'ayant un large spectre d'activité cytotoxique, son action impactera également les cellules saines, suscitant alors des effets indésirables.

Les patients traités par oxaliplatine pourront ainsi présenter une alopécie (moins élevée qu'avec d'autres dérivés de platine), des troubles digestifs tels que nausées et vomissements, et plus rarement, des toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie, anémie) ou un risque d'allergie.

Les neurotoxicités (ou neuropathies) périphériques sont des toxicités spécifiques à l'oxaliplatine ; elles sont à la fois cumulatives et dose-dépendantes. Cet évènement est rencontré par la majorité des patients traités par FOLFIRINOX (85 à 95 %). Il peut se présenter sous une forme dite précoce (aigüe) ou tardive (chronique) avec des manifestations différentes sur le plan clinique.

La forme précoce se caractérise par la survenue de dysesthésies ou paresthésies au niveau des extrémités des mains et/ou des pieds. Une dysesthésie se définit comme une hypersensibilité provoquée par un stimulus ou un contact (par exemple ; difficulté à supporter le contact avec les draps) alors qu'une paresthésie n'est généralement pas provoquée par un stimulus et se

caractérisé par des fourmillements, des picotements ou des engourdissements. Ces effets sont souvent amplifiés par l'exposition au froid. Au fil des administrations, ces neuropathies vont augmenter en intensité et pourront évoluer en contractures musculaires, crampes, douleurs, voire même s'orienter vers des dysesthésies pharyngo-laryngées ou des pseudo-spasmes laryngés.

Les neurotoxicités périphériques tardives ne sont pas directement liées à l'oxaliplatine mais plutôt provoquées par l'évolution du stade précoce. On observe alors un fort impact sur la qualité de vie du patient avec notamment des difficultés à réaliser les tâches de la vie quotidienne nécessitant une certaine précision (par exemple, faire ses lacets ou boutonner sa chemise).

Une surveillance étroite du patient est donc indispensable, car la survenue de ces neuropathies peut nécessiter une modification de la dose ou une interruption du traitement. (81)

#### B. Toxicité de l'irinotecan

L'irinotecan est le constituant du FOLFIRINOX majoritairement responsable des événements indésirables de ce protocole ; nous verrons par la suite qu'il fait souvent l'objet d'une réduction de dose dans le cadre du FOLFIRINOX dit « modifié ».

Après glucuronidation, le SN-38 (métabolite actif de l'irinotecan) est éliminé principalement par voie biliaire. La présence cumulative du SN-38 au niveau intestinal se traduit par une réduction de l'épithélium intestinal, un arrêt de la mitose des glandes du colon et une augmentation de l'apoptose, responsables de la survenue de diarrhée.

Les patients atteints de la maladie de Gilbert présentent une toxicité plus élevée à l'irinotecan. En effet, ils sont porteurs d'une mutation du gène UGT1A1 diminuant l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) entraînant une diminution de la glucuronidation hépatique et une augmentation de la toxicité du métabolite puisqu'il ne sera pas éliminé correctement.

Plusieurs études dans le cancer colorectal ont montré que les patients homozygotes pour l'allèle 28 d'UGT1A1 auraient un risque plus élevé de développer des toxicités hématologiques (en particulier les neutropénies) avec un traitement par irinotecan que les patients hétérozygotes ou sauvages.

Toutefois, un test phénotypique du gène UGT1A1 n'est à ce jour pas indiqué avant un traitement par FOLFIRINOX, car il est plus simple et moins coûteux de vérifier la fonction hépatique par bilan sanguin. En effet, une bilirubinémie élevée (> 1,5 à 3 fois la limite supérieure normale) pourra contre-indiquer l'administration d'irinotecan ou justifier la nécessité d'instaurer une dose réduite. (82)

### C. Toxicités du protocole FOLFIRINOX

D'une manière générale, le protocole FOLFIRINOX présente de nombreuses toxicités nécessitant un bon état général du patient au moment de son instauration. Ces effets indésirables devront être pris en charge dès leur survenue et être anticipés pour les prochains cycles de traitement.

En analysant les résultats de tolérance de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 et plus particulièrement les événements indésirables de grade 3/4 observés dans le bras FOLFIRINOX, nous remarquons que les auteurs ont cherché à séparer deux catégories d'événements indésirables ; ceux d'ordre hématologique et ceux non-hématologiques.

#### a) Toxicité hématologique

Le FOLFIRINOX présente une toxicité hématologique bien connue puisqu'elle est très fréquemment rencontrée avec ce protocole. De nombreux essais préconisent même l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF). Dans l'essai PRODIGE 4/ACCORD 11, plus de 45 % des patients ont développé une neutropénie de grade 3/4, soit d'après les critères CTCAE v3.0, une numération des globules blancs  $<1.0 \times 10^9/L$ . Dans cet essai, 42,5 % des patients ont également reçu du Filgastrim afin de traiter ces effets. (71)

Un suivi rapproché de ces patients est nécessaire afin de surveiller la survenue de fièvre qui pourrait laisser suspecter la présence d'un foyer infectieux. Dans un cas de fièvre, une NFS devra être pratiquée en urgence et une antibiothérapie devra être instaurée. L'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 a également mis en évidence la survenue de thrombocytopenie et d'anémie respectivement chez 9,1 % et 7,8 % des patients.

#### b) Autres toxicités

##### Toxicité digestive

Une toxicité digestive est fréquemment observée avec l'administration de FOLFIRINOX avec une incidence élevée de mucites, nausées, vomissements et diarrhées.

Chez certains patients une mucite peut être observée. Celle-ci se manifeste par une simple irritation buccale pouvant aller jusqu'à une aphtose majeure empêchant le patient de s'alimenter correctement. Des nausées et vomissements sont également observés et nécessiteront de conseiller les patients avec quelques règles hygiéno-diététiques. Si toutefois cette adaptation alimentaire ne suffisait pas, des traitements prophylactiques et/ou symptomatiques pourraient être administrés.

Des événements de diarrhée, à la fois liés à l'oxaliplatine, au 5-FU et surtout à l'irinotecan, pourront être rencontrés par les patients. Devant une telle association de produits pouvant provoquer des diarrhées, un suivi rapproché de ces patients sera nécessaire. La diarrhée pouvant être très sévère voire même létale devra être prise en charge rapidement afin d'éviter toute déshydratation fatale du patient.

#### Toxicité neurologique

Comme mentionné au préalable, l'oxaliplatine présente une toxicité neurologique conséquente provoquant des paresthésies et dysesthésies voire même des pseudo-spasmes laryngés. Bien qu'impressionnants, les pseudo-spasmes pharyngés sont sans gravité et surviennent généralement au cours de la perfusion d'oxaliplatine.

Le 5-FU peut également être responsable d'une ataxie cérébelleuse, très rare, qui se manifeste par un trouble du mouvement et du langage.

#### Toxicité cutanée

Un syndrome main-pied lié au 5-FU est fréquemment observé après l'administration de FOLFIRINOX. Cet événement indésirable est dose-dépendant. Il se traduit par un engourdissement associé à un œdème des mains et/ou des pieds ou se manifeste parfois par un érythème douloureux de la paume des mains et/ou de la plante des pieds. Quelques conseils devront être délivrés au patient afin d'éviter la survenue de ce type d'évènement. Ces derniers sont présentés dans le Tableau 19.

#### Autres effets indésirables

L'irinotecan est également responsable d'autres effets indésirables comme un syndrome cholinergique aigu, une alopécie ou encore une toxicité pulmonaire.

- Le syndrome cholinergique aigu est un effet assez rare se manifestant par une hypersudation, une hypersalivation, des troubles visuels, un myosis, une diarrhée, des

frissons, vertiges, etc. Cet effet survient généralement au cours de la perfusion d'irinotecan ou quelques heures après.

- L'alopecie est un effet secondaire observé chez la majorité des patients (60 %). Il est totalement réversible à l'arrêt du traitement.
- Dans de rares cas, une pneumopathie interstitielle non spécifique, un œdème pulmonaire ou un syndrome de détresse respiratoire peuvent survenir. Bien que très rares, ces effets entraîneront une interruption définitive du traitement.

Rarement, une toxicité cardiaque due au 5-FU peut être observée se caractérisant par des douleurs angineuses et/ou des troubles du rythme. Ces effets vont nécessiter un arrêt définitif du traitement.

D'autres effets secondaires comme une asthénie, une anorexie ou des effets oculaires (conjonctivites ou larmoiements) peuvent survenir mais ne sont pas spécifiquement liés à une molécule du protocole FOLFIRINOX.

Il faut également noter que le risque tératogène du FOLFIRINOX n'a pas été évalué. Par conséquent, une contraception efficace sera nécessaire tout au long du traitement et jusqu'à 6-8 mois après la dernière dose reçue. (82)

## 2) Gestions des toxicités et modifications de dose

### A. Gestion des effets secondaires du FOLFIRINOX

La prise en charge des effets secondaires du FOLFIRINOX ne doit pas être négligée car certains effets, comme les effets gastro-intestinaux ou cardiaques, peuvent générer un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients voire parfois avoir une issue mortelle.

Pour chaque effet, un traitement symptomatique sera proposé au patient et lorsque cela est possible, un traitement prophylactique pourra être administré avant chaque cycle de FOLFIRINOX. Les modifications de dose et traitement proposés dans le cas des principales toxicités du FOLFIRINOX sont présentés dans le Tableau 19.

TOXICITE	MODIFICATION DE DOSE / CONSEILS AUX PATIENTS	TRAITEMENT
<b>HEMATOLOGIQUES</b>		
<i>Neutropénie</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Attendre une stabilisation des leucocytes <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math> avant d'administrer la chimiothérapie</li> <li>- Réduire irinotecan à 150 mg/m<sup>2</sup></li> <li>- Supprimer le bolus de 5-FU</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administration de facteurs de croissance leucocytaires (G-CSF ou pelfigastim)</li> <li>Si une fièvre est associée, une NFS sera réalisée en urgence avec recherche de foyer infectieux et si nécessaire, administration d'une antibiothérapie systémique.</li> </ul>
<i>Thrombocytopenie</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retarder le cycle de traitement jusqu'à obtenir un nombre de plaquettes <math>&gt;75 \times 10^9/L</math></li> <li>- Réduire l'oxaliplatine à 60 mg/m<sup>2</sup></li> <li>- Réduire de 25 % la dose de 5-FU</li> </ul>	
<i>Anémie</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer la nécessité d'une transfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Administration d'érythropoïétine si l'origine de l'anémie est causée par l'oxaliplatine</li> </ul>
<b>NON HEMATOLOGIQUES</b>		
<i>Nausées/ vomissements</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Règles hygiéno-diététiques : repas réguliers, de petites quantités, frais ou à température ambiante, à ingérer lentement, à base d'aliments facilitant la digestion.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> à la sérotonine et d'un corticostéroïde</li> <li>- Réévaluer l'efficacité du traitement avant chaque cycle</li> <li>-Anxiolytiques (benzodiazépines) si forte anxiété ou phénomène d'anticipation</li> </ul>
<i>Diarrhée</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduire irinotecan à 150 mg/m<sup>2</sup></li> <li>- Retirer le bolus de 5-FU du protocole</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement prophylactique par loperamide à continuer 12 heures après la dernière selle liquide (durée max. de 48 h)</li> <li>- Bonne hydratation orale</li> <li>- Antibiothérapie si neutropénie de grade 4 associée</li> </ul>



TOXICITE	MODIFICATION DE DOSE / CONSEILS AUX PATIENTS	TRAITEMENT
<i>Neuropathie périphérique sensitive</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conseils hygiéno-diététiques : éviter le contact avec le froid dans les 3 jours suivant l'administration de la chimiothérapie</li> <li>- Réduire oxaliplatine à 65 mg/m<sup>2</sup> (si ≥ grade 3)</li> <li>- En cas de neuropathie persistante, arrêter l'oxaliplatine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administration de clonazepam et/ou de gabapentine/prégabaline</li> </ul>
<i>Pseudo-spasmes laryngés</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allonger la durée de perfusion (6h au lieu de 2h)</li> <li>- Boire une boisson chaude</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si bonne saturation en oxygène : administration d'un anxiolytique</li> <li>- Arrêt du traitement et instauration d'un anti-histaminique</li> </ul>
<i>Mucite</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bonne hygiène bucco-dentaire avec réalisation pluriquotidienne de bains de bouche</li> <li>- Réduire le bolus 5-FU et la perfusion continue de 5-FU de 25 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antalgiques (y compris morphiniques) si nécessaire</li> </ul>
<i>Syndrome main-pied</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction posologique du 5-FU voire interruption du traitement selon l'intensité</li> <li>- Conseils divers : éviter le soleil, les bains/douches trop chauds, le port de vêtement serrés y compris pour les mains et les pieds (gants, chaussettes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Application de crème émolliente et utilisation de pain surgras</li> <li>- Vitamine B6 non recommandée car interaction possible avec l'oxaliplatine</li> </ul>
<i>Syndrome cholinergique aigu</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ralentir le débit de perfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administration d'atropine à 0,25 ou 0,50 mg</li> <li>- Prémédication par atropine avant chaque cycle</li> </ul>
<i>Toxicités cardiaques</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arrêt immédiat de la perfusion</li> <li>- Si récurrence : arrêt définitif du traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement anti-arythmies</li> </ul>
<i>Toxicité pulmonaire</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- arrêt immédiat et définitif du traitement</li> </ul>	

Tableau 19 - Gestion des principales toxicités du FOLFIRINOX

## B. Le FOLFIRINOX modifié

Les études cliniques s'orientent de plus en plus vers l'instauration d'un protocole FOLFIRINOX dit « modifié » dans l'objectif de conserver le bénéfice du FOLFIRINOX en termes d'efficacité tout en minimisant les effets secondaires de ce protocole.

Quelques études ont notamment cherché à étudier l'efficacité et la tolérance du FOLFIRINOX modifié chez des patients atteints d'un PDAC avancé en comparaison directe ou indirecte avec le FOLFIRINOX non modifié.

En 2013, une étude américaine publie ses résultats de recherche suite à une analyse rétrospective des patients traités par du FOLFIRINOX modifié entre juin 2010 et juin 2012. Dans cette étude, le FOLFIRINOX modifié consistait dans la suppression du bolus de 5-FU et l'administration prophylactique de facteurs de croissance hématopoïétiques. Parmi les 60 patients inclus dans l'analyse, 36 patients étaient atteints d'un PDAC métastatique et 24 patients d'un PDAC avancé.

Les résultats de tolérance sont présentés dans le tableau ci-dessous.

VARIABLE	N (%)
Hématologique	
Neutropénie (grade 4)	2 (3)
Thrombocytopénie	3 (4)
Non hématologique	
Diarrhée	8 (13)
Fatigue	8 (13)
Nausées/vomissements	5 (8)
Neuropathies	3 (4)
Réaction allergique (au 5-FU)	2 (5)
Mucosite	1 (3)
Infection (associé ou non à une neutropénie)	3 (4)

**Tableau 20 - Toxicités de grade 3/4 du mFOLFIRINOX dans le cadre de l'étude de H.Mahaseth**

Au cours de leur traitement, 24 patients ont eu au moins une toxicité de grade 3/4. Les toxicités les plus fréquemment rencontrées étaient d'ordre non-hématologique avec une diarrhée et/ou une fatigue pour 13 % des patients. En revanche, on remarque un faible taux de toxicités

hématologiques avec des neutropénies de grade 4 rencontrées chez seulement 3 % des patients et une thrombocytopénie chez 4 % des patients. On note également l'absence de survenue de neutropénies fébriles.

La médiane de survie sans progression et la médiane de survie globale de l'ensemble des patients étaient respectivement de 9,9 mois et 16,4 mois. Dans la population de patients métastatiques, un taux de réponse de 30 %, une survie sans progression médiane de 8,5 mois et une médiane de survie globale de 9 mois avaient été observés. Ces résultats d'efficacité paraissent similaires aux résultats de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11, en particulier pour les résultats portant sur la PFS et le RR (cf. Tableau 21).

	<b>mFOLFIRINOX (étude H.Mahaseth)</b>	<b>FOLFIRINOX (étude PRODIGE 4/ACCORD 11)</b>
Taux de réponse (RR)	30 %	32 %
Médiane de survie sans progression (PFS)	8,5 mois	6,4 mois
Médiane de survie globale (OS)	9 mois	11 mois

**Tableau 21 - Comparaison des résultats de survie des études de H.Mahaseth et PRODIGE 4/ACCORD 11**

Cette étude datant de 2013 a donc permis de mettre en évidence une meilleure tolérance du FOLFIRINOX en retirant le bolus de 5-FU et en instaurant un traitement prophylactique de G-CSF. Ces résultats d'efficacité semblent également similaires à ceux observés avec le FOLFIRINOX, laissant ainsi supposer que le mFOLFIRINOX pourrait être une alternative intéressante au FOLFIRINOX avec une efficacité conservée et une tolérance améliorée. (83)

Toutefois, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la définition du FOLFIRINOX modifié. En effet, certaines modifications ne concerneront que le bolus de 5-FU alors que dans certaines études la dose d'irinotecan sera également modifiée (165 mg/m<sup>2</sup>). Il ne serait pas pertinent de retirer l'acide folinique de ce protocole, car même si sa toxicité pourrait être diminuée, l'efficacité du 5-FU en serait tout autant réduite puisqu'il existe un effet synergique entre les deux molécules. (84)

Une étude rétrospective coréenne visait à déterminer la dose optimale de FOLFIRINOX permettant de préserver son efficacité sur la réponse tumorale et de réduire sa toxicité. Publiée en 2017, elle avait pour objectif de proposer aux patients coréens atteints d'un PDAC, un

protocole FOLFIRINOX optimisé afin de réduire les toxicités associées. En effet, il a été démontré au préalable que l'incidence des toxicités du FOLFIRINOX, en particulier les neutropénies fébriles, est nettement plus élevée dans la population coréenne que dans les populations occidentales. Grâce à l'élaboration d'une méthode de calcul statistique (modèle modifié de Hryniuk), cette étude a permis de déterminer les doses minimales de FOLFIRINOX permettant de préserver la réponse tumorale et le contrôle de la maladie. Ces doses étaient respectivement de 70 % et 55 % ; ainsi il est préférable d'administrer une dose de FOLFIRINOX au-dessus de 70 % afin de conserver son efficacité anti-cancéreuse. Dans le cas d'une dose de FOLFIRINOX supérieure à 80 %, il a été établi que l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique était nécessaire afin de prévenir le risque de neutropénies fébriles. (85)

Bien que ces études suggèrent que le mFOLFIRINOX aurait une efficacité similaire au FOLFIRINOX et une meilleure tolérance, aucune étude randomisée n'a permis, à ce jour, de confirmer cette hypothèse. La modification de dose est donc réalisée à la discrétion de l'investigateur.

Le protocole de chimiothérapie FOLFOXIRI, similaire au FOLFIRINOX, préconise l'administration de l'irinotecan avant l'oxaliplatine. Plusieurs essais cliniques ont étudié l'utilisation du FOLFOXIRI dans le traitement du PDAC avancé ou du cancer colorectal, et ont démontré des résultats d'efficacité proches de ceux observés sous FOLFIRINOX avec une nette réduction des dysarthries. Toutefois, le protocole FOLFOXIRI est à ce jour fortement déconseillé car l'action cytotoxique du protocole serait probablement impactée. Ainsi, le FOLFOXIRI ne sera recommandé qu'en cas de survenue de dysarthries. (52)

### 3) Conséquence de la toxicité du FOLFIRINOX sur sa place dans la stratégie thérapeutique du PDAC

Bien que gérable dans la plupart des cas, le profil de tolérance du FOLFIRINOX reste assez médiocre. Ainsi, la population de patients éligible à recevoir ce traitement sera assez limitée.

Comme mentionné au préalable, les facteurs observés pour l'instauration d'un traitement par FOLFIRINOX seront le score de performance ECOG et la bilirubinémie. En effet, l'ESMO ne recommande pas le FOLFIRINOX chez des patients présentant un score ECOG  $\geq 2$  et/ou une bilirubinémie supérieure à 1,5 fois la limite normale supérieure. La présence de comorbidités pourra également influencer la stratégie thérapeutique du patient. (12)

Il est donc légitime de s'intéresser à l'instauration d'un traitement par FOLFIRINOX chez les patients âgés. Dans le cas du PDAC, l'âge moyen des patients est de 71 ans au moment de leur diagnostic. Les essais thérapeutiques dans cette indication définissent souvent une limite d'âge maximale. Ainsi, l'âge est souvent un facteur limitant l'inclusion des patients dans des essais cliniques. Par exemple, l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 excluait les patients âgés de 76 ans et plus, alors que l'étude MPACT n'imposait pas de limite supérieure. L'âge médian des patients inclus dans l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 était de 61 ans.

Très peu d'études ont cherché à étudier l'efficacité des chimiothérapies d'association chez des patients âgés. En effet, l'âge est indirectement associé à un score de performance ECOG et un nombre de comorbidités élevé. Toutefois, il n'y a pas de réelle définition d'un patient « âgé » puisque celle-ci varie selon les études.

Une étude américaine s'est intéressée à la prise en charge en routine des patients âgés présentant un PDAC métastatique. Cette étude rétrospective, a analysé les dossiers médicaux des patients âgés de plus de 75 ans sur la période de janvier 2005 à décembre 2013. Ceci afin d'évaluer la fréquence d'instauration de traitements systémiques et de participation à des essais cliniques ainsi que la survie globale de cette population de patients.

Les patients devaient respecter les critères suivants ; être âgés de plus de 75 ans au moment du diagnostic, présenter un PDAC de stade IV et avoir consulté un praticien du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) dans le cadre de leur PDAC.

Au total, 237 patients âgés de plus de 75 ans ont été inclus dans cette étude. Pour l'analyse, ces patients étaient divisés en 3 groupes : 114 (48 %) patients étaient âgés entre 75-79 ans, 84 patients (35 %) entre 80-84 ans et 39 (17 %) patients de plus de 85 ans. Parmi ces patients, 77 (32 %) ont pu participer à un essai clinique mais aucun patient n'était âgé de plus de 85 ans. 197 (83 %) patients ont reçu une thérapie systémique pour le traitement de leur PDAC. Seuls 6 patients ont reçu du FOLFIRINOX dont 3 patients âgés de 75-79 ans et 3 de 80-84 ans. (86)

Malgré un bénéfice clinique non négligeable, le FOLFIRINOX est donc un traitement visiblement peu administré parmi les patients âgés de plus de 75 ans.

Une étude française a toutefois cherché à étudier rétrospectivement la tolérance et l'efficacité du FOLFIRINOX chez les patients âgés de plus de 70 ans. La moyenne d'âge des 42 patients inclus dans cette étude rétrospective était de 73 ans. Parmi ces patients, 34 patients ont reçu une chimiothérapie par FOLFIRINOX avec une moyenne de 7 cycles reçus. Cette étude a démontré des résultats de survie similaire à l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 avec une survie globale observée de 11,6 mois. Il faut toutefois considérer que l'étude avait sélectionné des patients âgés en bon état général (seulement 7 % des patients avaient un score de performance égal à 2) présentant peu de morbidités et de traitements concomitants. La toxicité du FOLFIRINOX était acceptable malgré la survenue de neutropénies de grade 3/4 pour 9 % des patients.

Ainsi, le FOLFIRINOX pourrait être potentiellement utilisé dans cette population de patients quitte à instaurer une forme modifiée ou ajustée du FOLFIRINOX afin de réduire sa toxicité. (87)

C'est l'objectif de l'étude PAMELA-70, actuellement en cours de recrutement. Cette étude française de phase II vise à évaluer l'efficacité et la tolérance du FOLFIRINOX « ajusté » en première ligne de traitement des patients atteints d'un PDAC métastatique et âgés de plus de 70 ans. En effet, elle émet l'hypothèse qu'une adaptation de dose selon le statut mutationnel des enzymes UGT1A1 et DPD, pourrait réduire la toxicité du protocole FOLFIRINOX.

La dose d'irinotecan sera ajustée selon le statut UGT1A1 des patients alors que la dose de 5-FU sera adaptée d'après le statut DPD. Ainsi les patients homozygotes 6/6 ou 6/7 UGT1A1 recevront une dose initiale d'irinotecan à 150 mg/m<sup>2</sup> alors que les homozygotes 7/7 démarreront à la dose de 130 mg/m<sup>2</sup>. Ces doses pourront être augmentées de 10 % à chaque cycle selon la tolérance du patient au traitement. Les patients présentant une déficience de la DPD recevront une dose initiale de 1200 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en perfusion continue, qui pourra être progressivement augmentée au cours des cycles suivants si le 5-FU est bien toléré.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de réponse objective et la tolérance du traitement dans cette population âgée de patients. La fin de cette étude est prévue pour juillet 2021. (88)

Les patients âgés ont longtemps été sous-traités par les oncologues dans la peur des toxicités du traitement et volontairement exclus de la recherche clinique. En effet, si le monde médical est désormais conscient que l'âge d'un patient ne conditionne plus son état général, il ne faut

pas oublier que l'espérance de vie de la population est en constante augmentation ; il devient donc impératif de considérer la prise en charge de ces patients.

Dans notre cas, la majorité des études en cours dans le cancer du pancréas ont notamment décidé d'inclure ou d'étendre l'inclusion de ces patients. Par exemple, les études NEPAFOX, FFX ± SRBT et NEOPAN ne définissent pas de limite d'âge maximale ; l'étude PRODIGE 24 accepte l'inclusion des patients âgés de 18 à 79 ans ; et les études NeoLAP, SWOG S1505 et PANDAS/PRODIGE 44 acceptent des patients âgés jusqu'à 75 ans.

Si l'ESMO ne recommandait pas en 2015 l'utilisation du FOLFIRINOX dans le cas où le patient présente un état général moyen et une bilirubinémie élevée ; il semble possible aujourd'hui d'adapter les doses de FOLFIRINOX afin de permettre aux populations de patients précédemment exclues, de bénéficier de l'efficacité du FOLFIRINOX tout en assurant la meilleure tolérance possible.

## V. CONCLUSIONS – Quel avenir du FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas

### 1) Quelles perspectives pour le traitement du PDAC ?

S'il n'existe pas à l'heure actuelle de facteurs prédictifs confirmés de réponse aux traitements, la médecine personnalisée pourrait voir le jour dans les cancers pancréatiques familiaux et, en particulier, chez les patients présentant une mutation de BRCA2. Il s'agit de la mutation germinale la plus fréquemment rencontrée dans l'adénocarcinome du pancréas. Elle est commune aux cancers de la prostate, du sein et de l'ovaire.

Lors du processus de mutation de BRCA2, il se produit une perte de fonction qui empêche les cellules de réparer les cassures de l'ADN. Il a été démontré que les mutations de BRCA2 rendaient les cellules plus vulnérables aux thérapies entraînant des cassures de l'ADN et ainsi ces mutations pourraient favoriser l'action des chimiothérapies ciblant l'ADN (par exemple l'oxaliplatine) et les inhibiteurs de la poly ADP-ribose polymérase (PARP). Plusieurs essais de phase II et III étudiant le talazoparib, le veliparib et l'olaparib sont en cours, et semblent montrer une meilleure activité chez les patients porteurs d'une mutation germinale.

Au cours de ces dernières années, l'arrivée sur le marché des immunothérapies est venue bouleverser les stratégies thérapeutiques de nombreux cancers avec des résultats d'efficacité probants notamment dans le mélanome métastatique, le cancer du rein et le cancer bronchique non à petites cellules. Les récepteurs CTLA-4 et PD-1 présentes à la surface des lymphocytes T sont des « immune checkpoints » c'est-à-dire des points de contrôle qui vont réguler négativement la réponse immunologique des lymphocytes T. En bloquant ces récepteurs, les anti-CTLA 4 et anti-PD-1 permettent de stimuler la réponse immunitaire anti-tumorale.

Cependant, les immunothérapies, administrées en monothérapie, n'ont pas démontré d'efficacité dans le traitement du PDAC. Cela serait dû à la propriété immunosuppressive du microenvironnement tumoral. Toutefois, une option envisageable reste l'association de plusieurs immuno-modulateurs ou l'association à d'autres traitements de chimiothérapie ou radiothérapie. Cela permettrait d'accroître l'efficacité des immunothérapies et peut être d'observer un effet synergique entre un traitement connu dans le PDAC et une immunothérapie. Ainsi, plusieurs études sont actuellement en cours afin d'évaluer l'association des anti-PD-



l'anti-PD-L1 avec d'autres agents immuno-modulateurs comme les inhibiteurs de MEK, les inhibiteurs de CCR2, les inhibiteurs de FAK ainsi que les vaccins. Des résultats encourageants ont notamment été observés entre l'association du cobimetinib et de l'atezolizumab dans le cancer colorectal KRAS muté et avec l'association du PF-04136309 (anti-CCR2) dans le cancer pancréatique localement avancé.

Enfin, la dernière cible potentielle serait les cellules stellaires pancréatiques (PSC) localisées dans le mésenchyme (ou stroma). Certaines études ont en effet montré que les cellules PSC du stroma favoriseraient la croissance tumorale par la création d'un micro-environnement fibreux qui rendrait les cellules hypoxiques et conférerait alors un profil plus agressif aux cellules tumorales.

Dans un premier temps, l'élimination de ces cellules PSC a été étudiée par l'administration d'inhibiteurs de la voie SHh (saridegib et vismodegib) en association avec la gemcitabine. Les études lancées ont montré un effet délétère sur la survie des patients expliqué plus tardivement ; la suppression des PSC a entraîné une dérégulation du micro-environnement et une diminution de l'immunité locale rendant les cellules tumorales plus invasives.

Ainsi, les recherches se sont concentrées sur la modulation des PSC en ciblant le TGF- $\beta$  qui est un intermédiaire clé entre les cellules tumorales et le stroma, et la voie de signalisation FAK (Focal Adhésion Kinase) qui serait responsable d'un effet pro-inflammatoire et fibrotique. Les études portant sur l'inhibition de TGF- $\beta$  ont montré des effets contradictoires. Les études sur les inhibiteurs de FAK sont en cours. D'après les résultats précliniques observés, ces inhibiteurs pourraient réduire la fibrose et diminuer l'infiltration tumorale par les cellules immunitaires suppressives. (89)

Les dernières recherches en date cherchent à cibler l'étape finale du stroma, c'est-à-dire la fibrose. L'acide hyaluronique (AH) pourrait être une cible thérapeutique intéressante. Le PEGPH20 permettrait de dégrader l'AH du stroma et ainsi réduire la pression tumorale, diminuer l'hypoxie et par conséquent, améliorer le passage des thérapies anti-tumorales et des cellules immunitaires. (90)

L'étude 109-202 HALO qui étudiait l'association du PEGPH20 avec la gemcitabine/nab-paclitaxel était négative mais a permis de démontrer une meilleure survie sans progression des

patients présentant un taux d'AH élevé. Ainsi, l'étude de Phase III, 109-301 HALO, vise à étudier le PEGPH20 en association avec gemcitabine/nab-paclitaxel en comparaison avec l'association gemcitabine/nab-paclitaxel seule, dans le traitement du PDAC métastatique chez des patients ayant une tumeur riche en AH. (91)

## 2) Quelle place pour le FOLFIRINOX dans les années à venir ?

Dans les années à venir, plusieurs études devraient clarifier la place du FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas, en particulier dans le traitement des stades borderline, localement avancé et résecable. A l'heure actuelle, la meilleure option pour faire bénéficier aux patients non métastatiques d'un traitement par FOLFIRINOX, reste de procéder à leur inclusion dans les essais thérapeutiques. Cependant, les critères restrictifs des essais cliniques peuvent entraver le souhait du praticien d'inclure son patient dans un essai et pourront l'inciter à prescrire le FOLFIRINOX hors AMM.

Suite aux résultats prometteurs de l'ONYVIDE® en association avec le 5-FU, on peut imaginer remplacer l'irinotecan du FOLFIRINOX habituel par la forme liposomale proposée dans l'étude NAPOLI-1 afin de réduire les toxicités de l'irinotecan et d'augmenter potentiellement l'efficacité du traitement. Actuellement, une étude de phase I est menée aux Etats-Unis ainsi qu'une étude de phase II dans le néo-adjuvant du PDAC résecable. (92)

Il est également envisageable d'essayer d'associer le FOLFIRINOX aux dernières innovations thérapeutiques (mentionnées précédemment) afin de potentialiser l'effet anti-tumoral, sous réserve d'une toxicité tolérable. Il faudra toutefois prendre en compte les toxicités cumulatives qui pourraient potentiellement survenir.

Ainsi, 4 études récentes visent à combiner le FOLFIRINOX (ou mFOLFIRINOX) avec d'autres agents thérapeutiques ; (93)

- Une étude de phase I/II associant le FOLFIRINOX avec le PEGPH20 en première ligne de traitement des PDAC métastatiques (94). Cette étude a finalement été interrompue du fait d'une surtoxicité et d'un impact négatif de l'association FOLFIRINOX/PEGPH20 sur la survie globale des patients. (95)

- Une étude de phase Ib étudiait l'association FOLFIRINOX avec le PF-04136309 (anti-CCR-2) dans le traitement des LAPC et BRPC. Les patients recevaient le FOLFIRINOX aux doses conventionnelles en association avec une prise orale quotidienne de PF-04136309. Si la phase Ib a démontré une bonne tolérance de cette association, son efficacité reste encore à démontrer dans une étude randomisée à plus grande échelle. (96)
- Une étude de phase Ib visant à étudier l'association FOLFIRINOX avec le CCX872-B dans le traitement des PDAC non résécables (métastatique ou non). Cette étude a démontré une bonne tolérance de l'association FOLFIRINOX/CCX872-B et des résultats d'efficacité encourageants puisqu'un taux de survie de 29 % a été observé à 18 mois (contre 18,6 % par FOLFIRINOX seul d'après les données précédemment publiées). Ces résultats devront être confirmés par une étude randomisée de phase III. (97)
- L'association du CPI-613 au mFOLFIRINOX en première ligne de traitement du LAPC est actuellement étudiée. L'étude de phase I a permis de déterminer la dose maximale tolérée du CPI-613, alors définie à 500 mg/m<sup>2</sup>. (98) La phase II de cette étude devrait débiter prochainement et permettra ainsi d'étudier les données d'efficacité de l'association mFOLFIRINOX/CPI-613, en particulier la survie globale et la survie sans progression. (99)

## CONCLUSION

L'adénocarcinome du pancréas reste à l'heure actuelle un des cancers présentant le plus faible taux de survie à 5 ans et pourrait devenir, d'ici 2030, la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer. (100)

Le nombre de nouveaux cas augmente chaque année et malgré une amélioration des approches diagnostiques et thérapeutiques, on observe un taux de mortalité très proche de l'incidence. Ces chiffres alarmants justifient la nécessité d'améliorer la prise en charge du cancer du pancréas, et ce, quel que soit son stade. En l'absence de standard de traitement, la recherche clinique demeure plus active que jamais et représente à l'heure actuelle, le seul espoir d'amélioration de survie des patients atteints d'un PDAC non résécable.

Ce n'est donc pas un hasard si en 2017 les pouvoirs publics français tiraient la sonnette d'alarme en intégrant le cancer du pancréas au programme d'action intégré de recherche de l'Institut National du Cancer (INCa) ; faisant du cancer du pancréas une priorité pour l'année 2017. Dans cette course contre la montre, on remarque également la mise en place dans plusieurs hôpitaux français, d'un service entièrement dédié au dépistage et à la prise en charge des patients atteints d'un cancer du pancréas. En effet, la fulgurance du pancréas nécessite une prise de décision thérapeutique optimisée et rapide, afin de maximiser les chances de survie des patients. (101)

Les perspectives de traitement du FOLFIRINOX sont nombreuses et seront en perpétuelle évolution au fil de la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques. Toutefois, il reste encore la question de définir un réel standard thérapeutique qui pourrait être utilisé comme comparateur dans les essais thérapeutiques ; les études comparant le FOLFIRINOX à l'association gemcitabine/nab-paclitaxel devraient répondre à ce questionnement. A l'heure actuelle, le choix se fera à la discrétion de l'investigateur, selon l'état de santé du patient, sa bilirubinémie, mais surtout sur le mode de vie du patient. Bien que le cancer du pancréas demeure une pathologie lourde, les deux schémas d'administration sont relativement différents ; alors que l'association gemcitabine/nab-paclitaxel est administrée une fois par semaine, le FOLFIRINOX est lui administré toutes les 2 semaines sur une durée plus longue (48 h). Ces choix doivent donc être discutés avec le patient en exposant les données de survie et de toxicités connues. (102)

De plus, la complexité génétique et immunologique de la maladie donne du fil à retordre aux innovations thérapeutiques qui avaient pourtant démontré une réelle efficacité dans d'autres cancers.

La qualité de vie des patients souffrant d'un PDAC ne doit pas être négligée dans la prise en charge du malade. Avec une survie allongée, il est important de prendre en considération les soins de support tout au long du combat de ces malades. Il n'est pas envisageable d'améliorer la survie des patients au détriment de leur qualité de vie ; les douleurs, la détresse psychologique ou les troubles hépatobiliaires doivent être pris en charge dès l'annonce du diagnostic.

## ANNEXE I

### CRITÈRES DE RESECABILITE DES STADES BRPC ET NON RESECABLES SELON LA LOCALISATION ET L'INVASION TUMORALE

STATUT DE RESECABILITE	SYSTEME ARTERIEL	SYSTEME VEINEUX
<p><u>Borderline résecable</u></p> <p>Tumeur localisée <i>au niveau de la tête du pancréas</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur solide en contact avec l'artère hépatique commune sans extension vers le tronc cœliaque ou vers la bifurcation de l'artère hépatique permettant une résection complète en toute sécurité et une bonne reconstruction.</li> <li>• Tumeur solide en contact avec l'artère mésentérique supérieure <math>\leq 180^\circ</math>.</li> <li>• Tumeur solide en contact avec une autre artère ; la présence et le degré de contact devra être précisé car cela pourra impacter l'acte chirurgical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur solide en contact avec la veine mésentérique supérieure (VMS) ou la veine porte (VP) <math>&gt; 180^\circ</math> avec irrégularité du contour de la veine ou présence d'une thrombose de la veine mais avec un état convenable du système artériel permettant une résection complète en toute sécurité et une bonne reconstruction.</li> <li>• Tumeur solide en contact avec la veine cave inférieure</li> </ul>

STATUT DE RESECABILITE	SYSTEME ARTERIEL	SYSTEME VEINEUX
<u>Borderline résecable</u> Tumeur localisée <i>au niveau du corps et/ou de la queue du pancréas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur solide en contact avec le tronc cœliaque <math>\leq 180^\circ</math>.</li> <li>• Tumeur solide en contact avec le tronc cœliaque <math>\geq 180^\circ</math> sans invasion de l'aorte ni de l'artère gastroduodénale ; une intervention d'Appleby modifiée* sera possible.</li> </ul>	
<u>Non résecable</u> Tumeur localisée <i>au niveau de la tête du pancréas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métastases à distance (incluant les ganglions lymphatiques non régionaux)</li> <li>• Tumeur solide en contact avec l'artère mésentérique supérieure (AMS) <math>&gt;180^\circ</math></li> <li>• Tumeur solide en contact avec le tronc cœliaque <math>&gt;180^\circ</math></li> <li>• Tumeur solide en contact avec la première branche de l'AMS en contact avec le jéjunum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconstruction non possible de la VMS/VP liée à l'invasion tumorale ou occlusion</li> <li>• Contact avec la branche de la VMS la plus proche du jéjunum</li> </ul>
<u>Non résecable</u> Tumeur localisée <i>au niveau du corps et/ou de la queue du pancréas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur solide avec contact <math>&gt;180^\circ</math> avec l'AMS ou le tronc cœliaque</li> <li>• Tumeur solide en contact avec le tronc coeliaque et atteinte aortique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconstitution non possible de la VMS/VP liée à l'invasion tumorale ou à une occlusion</li> </ul>

\* technique de chirurgie viscérale permettant une résection complète malgré l'invasion du tronc cœliaque (pancréatectomie distale associée à une splénectomie en bloc et une résection du tronc cœliaque). (56)

## BIBLIOGRAPHIE

1. CDU-HGE. Chapitre 7 - Pancréas. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. Elsevier-Masson. 2014. Disponible sur: [http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-7\\_fondamentaux-pathologie-digestive\\_octobre-2014.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-7_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf)
2. Pr Thierry ANDRE, Pr Pascal HAMMEL. Le cancer du pancréas en questions [Internet]. 4e Edition. Aide et Recherche en Cancérologie Digestive (A.R.C.A.D); 2014. Disponible sur: <http://www.fondationarcad.org/sites/default/files/LIVRET%20PANCREAS%20WEB%202014.pdf>
3. Chapitre 30 - Tumeurs du pancréas. In: Abrégé d'Hépatogastro-Entérologie et Chirurgie Digestive [Internet]. 3ème édition. Elsevier-Masson; 2015. Disponible sur: [http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/Abrege-HGE/abrege-hge-cd\\_2015\\_chap30\\_item305\\_ue9\\_sans\\_illustrations.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/Abrege-HGE/abrege-hge-cd_2015_chap30_item305_ue9_sans_illustrations.pdf)
4. Tumeur endocrine du pancréas | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 10 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/tumeur-endocrine-du-pancreas>
5. Cancer du pancréas | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 10 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cancer-du-pancreas>
6. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 11 sept 2014;371(11):1039-49.
7. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012 - Home [Internet]. GLOBOCAN 2012 - Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012 [cité 10 mai 2018]. Disponible sur: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1 janv 2017;67(1):7-30.
9. Street W. *Cancer Facts & Figures 2018*. 1930;76.
10. Pancreatic Cancer Facts [Internet]. Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Research. [cité 10 mai 2018]. Disponible sur: <http://pancreatic.org/pancreatic-cancer/pancreatic-cancer-facts/>
11. EUCAN Factsheets - Pancreatic Cancer [Internet]. Disponible sur: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=15>
12. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. sept 2015;26(suppl 5):v56-68.



13. Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, Pandol SJ, Petrov MS. Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. oct 2017;31(5):529-36.
14. Partensky C. Épidémiologie des adénocarcinomes pancréatiques. *LA REVUE DU PRATICIEN*. 2015;65:32.
15. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *International Journal of Epidemiology*. 1 févr 2015;44(1):186-98.
16. Gomez-Rubio P, Zock J-P, Rava M, Marquez M, Sharp L, Hidalgo M, et al. Reduced risk of pancreatic cancer associated with asthma and nasal allergies. *Gut*. 1 févr 2017;66(2):314-22.
17. CDU-HGE. Chapitre 14 - Oncogénétique digestive. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive* [Internet]. Elsevier-Masson; 2014. Disponible sur: [http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-14\\_fondamentaux-pathologie-digestive\\_octobre-2014.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-14_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf)
18. Cavaillé M, Bignon Y-J. CANCER - Cancérogénèse, oncogénétique. *La revue du praticien*. juin 2017;67.
19. Lévy P. Adénocarcinome du pancréas: le dosage du CA 19-9 a-t-il un intérêt? *La Presse Médicale*. 2008;37(1):88-94.
20. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Castillo CF, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 Levels Can Predict Stage and Survival in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 20 juin 2006;24(18):2897-902.
21. Dimastromatteo J, Brentnall T, Kelly KA. Imaging in pancreatic disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 9 nov 2016;14(2):97-109.
22. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy*. sept 2000;52(3):367-71.
23. Pancreas Cancer Staging, 7th edition [Internet]. American Joint Committee on Cancer; 2009. Disponible sur: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/PancreasSmall.pdf>
24. Qu'est ce que la radiothérapie ? - Radiothérapie | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Qu-est-ce-que-la-radiotherapie>
25. Hazard L. The Role of Radiation Therapy in Pancreas Cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2009;3(1):20-8.
26. Burris 3rd HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(6):2403-2413.

27. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence - GEMZAR 200mg (10 ml) et 1000mg (50 ml) [Internet]. 2004. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031666.pdf>
28. Dahan L. Chimiothérapie dans l'adénocarcinome du pancréas : actualités. :6.
29. VIDAL - Paclitaxel [Internet]. [cité 6 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/4403/paclitaxel/>
30. Avis de la Commission de la Transparence - ABRAXANE 5mg/mL, poudre pour suspension injectable pour perfusion [Internet]. 2014. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13616\\_ABRAXANE\\_Ins%20EI%20pancreas\\_Avis3mod281014\\_CT13616.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13616_ABRAXANE_Ins%20EI%20pancreas_Avis3mod281014_CT13616.pdf)
31. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.
32. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*. 20 mai 2007;25(15):1960-6.
33. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 3 mai 2016;315(17):1844-53.
34. Pubchem. Irinotecan hydrochloride [Internet]. [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60837>
35. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med*. 28 févr 2017;10:61-8.
36. Raymond E, Faivre S, Chaney S, Woynarowski J, Cvitkovic E. Cellular and molecular pharmacology of oxaliplatin1. *Molecular cancer therapeutics*. 2002;1(3):227–235.
37. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. janv 2000;18(1):136-47.
38. de Gramont A, Figier A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. août 2000;18(16):2938-47.
39. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(19):1817–1825.

40. Ychou M. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology*. 1 mars 2003;14(3):481-9.
41. Conroy T, Paillot B, François E, Bugat R, Jacob J-H, Stein U, et al. Irinotecan Plus Oxaliplatin and Leucovorin-Modulated Fluorouracil in Advanced Pancreatic Cancer—A Groupe Tumeurs Digestives of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Study. *Journal of Clinical Oncology*. 20 févr 2005;23(6):1228-36.
42. ASCO 2010. Cancéro digest [Internet]. 2010 [cité 10 févr 2018];(3). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/34590>
43. VIDAL - Filgrastim [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1493/filgrastim/>
44. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX Compared With Gemcitabine on Quality of Life in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer: Results From the PRODIGE 4/ACCORD 11 Randomized Trial. *JCO*. 1 janv 2013;31(1):23-9.
45. Singhal MK, Kapoor A, Bagri PK, Narayan S, Singh D, Nirban RK, et al. 617PDA PHASE III TRIAL COMPARING FOLFIRINOX VERSUS GEMCITABINE FOR METASTATIC PANCREATIC CANCER. *Ann Oncol*. 1 sept 2014;25(suppl\_4):iv210-1.
46. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 10 août 2014;32(23):2423-9.
47. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 10 nov 2016;34(32):3914-20.
48. Ko AH, Tempero MA, Shan Y-S, Su W-C, Lin Y-L, Dito E, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosfate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. août 2013;109(4):920-5.
49. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;387(10018):545–557.
50. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence - ONIVYDE 5mg/ml, solution à diluer pour perfusion [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15794\\_ONIVYDE\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15794.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15794_ONIVYDE_PIC_INS_Avis3_CT15794.pdf)
51. Lee MG, Lee SH, Lee SJ, Lee YS, Hwang J-H, Ryu JK, et al. 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy

- in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Who Have Progressed on Gemcitabine-Based Therapy. *Chemotherapy*. 2013;59(4):273-9.
52. Lambert A, Gavoille C, Conroy T. Current status on the place of FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer and future directions. *Therap Adv Gastroenterol*. août 2017;10(8):631-45.
  53. Muranaka T, Kuwatani M, Komatsu Y, Sawada K, Nakatsumi H, Kawamoto Y, et al. Comparison of efficacy and toxicity of FOLFIRINOX and gemcitabine with nab-paclitaxel in unresectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol*. juin 2017;8(3):566-71.
  54. Ibraimi Z, Moesinger R, Kurtishi I, Murtezani A. Comparison of Clinical Effectiveness of Folfirinox versus Gemcitabine on Quality of Life in Patients with Pancreatic Cancer Stage IV. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017;11(3):S609–S615.
  55. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):801–810.
  56. Cesaretti M, Abdel-Rehim M, Barbier L, Dokmak S, Hammel P, Sauvanet A. Modified Appleby procedure for borderline resectable/locally advanced distal pancreatic adenocarcinoma: A major procedure for selected patients. *Journal of Visceral Surgery*. juin 2016;153(3):173-81.
  57. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. août 2017;15(8):1028-61.
  58. NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. National Cancer Institute. [cité 14 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
  59. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc J-F, Laurent C, Turrini O, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Annals of Surgical Oncology*. déc 2015;22(S3):1196-205.
  60. Blazer M, Wu C, Goldberg RM, Phillips G, Schmidt C, Muscarella P, et al. Neoadjuvant Modified (m) FOLFIRINOX for Locally Advanced Unresectable (LAPC) and Borderline Resectable (BRPC) Adenocarcinoma of the Pancreas. *Annals of Surgical Oncology*. avr 2015;22(4):1153-9.
  61. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Annals of surgery*. 2015;261(1):12.
  62. A Randomized Phase III Trial Comparing Folfirinox to Gemcitabine in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 24 mars 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02539537>

63. Trial to Investigate Intensified Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 21 avr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125136>
64. Kunzmann V, Martens UM, Alguet H, Siveke JT, Goekkurt E, Pelzer U, et al. Secondary resectability in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- versus FOLFIRINOX-based induction chemotherapy: Interim results of a randomized phase II AIO trial (NEOLAP). *JCO*. 1 févr 2018;36(4\_suppl):348-348.
65. Roeder F. Neoadjuvant radiotherapeutic strategies in pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 15 févr 2016;8(2):186-97.
66. Pancreatic Carcinoma: Chemoradiation Compared With Chemotherapy Alone After Induction Chemotherapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 24 mars 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01827553>
67. Lebrun A, Pointreau Y, Chapet S, Dorval E, Calais G, Lecomte T. Radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des cancers digestifs. *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive* [Internet]. févr 2014;21(2). Disponible sur: [http://www.jle.com/download/hpg-299465-radiotherapie\\_stereotaxique\\_dans\\_le\\_traitement\\_des\\_cancers\\_digestifs--Wrd4Un8AAQEAAABZzCY0AAAAAK-a.pdf](http://www.jle.com/download/hpg-299465-radiotherapie_stereotaxique_dans_le_traitement_des_cancers_digestifs--Wrd4Un8AAQEAAABZzCY0AAAAAK-a.pdf)
68. Phase III FOLFIRINOX (mFFX) +/- SBRT in Locally Advanced Pancreatic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 25 mars 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926197>
69. Neoadjuvant mFolfirinox With or Without Preoperative Concomitant Chemoradiotherapy in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Carcinoma (PANDAS-PRODIGE 44) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 14 avr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02676349>
70. Neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 21 avr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02959879>
71. A study looking at chemotherapy or chemoradiotherapy before surgery for pancreatic cancer (ESPAC-5F) | Cancer Research UK [Internet]. [cité 21 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-study-looking-at-chemotherapy-or-chemoradiotherapy-before-surgery-for-pancreatic-cancer-espac-5f#undefined>
72. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(12):1200–1210.
73. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 8 sept 2010;304(10):1073-81.

74. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01) - The Lancet [Internet]. [cité 14 avr 2018]. Disponible sur: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)30583-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)30583-9.pdf)
75. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10073):1011–1024.
76. Gemcitabine Hydrochloride With or Without Erlotinib Hydrochloride Followed By the Same Chemotherapy Regimen With or Without Radiation Therapy and Capecitabine or Fluorouracil in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Has Been Removed By Surgery - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 14 avr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013649>
77. Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Versus mFolfinirox to Treat Resected Pancreatic Adenocarcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 14 avr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01526135>
78. S1505: Combination Chemotherapy or Gemcitabine Hydrochloride and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation Before Surgery in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Can Be Removed by Surgery - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 21 avr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02562716>
79. Randomized Multicenter Phase II/III Study With Adjuvant Gemcitabine Versus Neoadjuvant / Adjuvant FOLFIRINOX for Resectable Pancreas Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 24 avr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02172976>
80. Caparello C, Meijer LL, Garajova I, Falcone A, Large TYL, Funel N, et al. FOLFIRINOX and translational studies: Towards personalized therapy in pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 21 août 2016;22(31):6987-7005.
81. Elise C. Prévention des effets secondaires de l'oxaliplatine par une approche pharmacogénétique.
82. FFCD. Fiche de toxicité - Protocole FOLFIRINOX [Internet]. Disponible sur: <http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/FOLFIRINOX.pdf>
83. Mahaseth H, Brucher E, Kauh J, Hawk N, Kim S, Chen Z, et al. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2013;42(8):1311–1315.
84. Marsh RDW, Talamonti MS, Katz MH, Herman JM. Pancreatic cancer and FOLFIRINOX: a new era and new questions. *Cancer Med*. juin 2015;4(6):853-63.
85. Lee J, Kim JW, Ahn S, Kim HW, Lee J, Kim YH, et al. Optimal dose reduction of FOLFIRINOX for preserving tumour response in advanced pancreatic cancer: Using cumulative relative dose intensity. *European Journal of Cancer*. mai 2017;76:125-33.

86. Li D, Capanu M, Yu KH, Lowery MA, Kelsen DP, O'Reilly EM. Treatment, Outcomes, and Clinical Trial Participation in Elderly Patients With Metastatic Pancreas Adenocarcinoma. *Clinical Colorectal Cancer*. déc 2015;14(4):269-276.e1.
87. Baldini C, Escande A, Bouché O, El Hajbi F, Volet J, Bourgeois V, et al. Safety and efficacy of FOLFIRINOX in elderly patients with metastatic or locally advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective analysis. *Pancreatology*. janv 2017;17(1):146-9.
88. Efficacy and Tolerance Evaluation in FOLFIRINOX Dose Adjusted in Elderly Patients With a Metastatic Pancreatic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 6 mai 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143219>
89. Neuzillet C, Bachet J-B. Aspects moléculaires du cancer du pancréas : évolutions et révolutions ? *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive*. juin 2017;24:9.
90. Halozyme Therapeutics - PEGPH20, a Therapeutic Candidate for the Treatment of HA-HIGH Cancer | Halozyme [Internet]. [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.halozyme.com/technology-and-products/product-candidate/pegph20/default.aspx>
91. PEGPH20 Plus Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Compared With Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine in Subjects With Stage IV Untreated Pancreatic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01839487>
92. A Study of Nal-IRI With 5-FU, Levofolinic Acid and Oxaliplatin in Patients With Resectable Pancreatic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03528785>
93. Tesfaye AA, Kamgar M, Azmi A, Philip PA. The evolution into personalized therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: challenges and opportunities. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 1 févr 2018;18(2):131-48.
94. S1313, PEGPH20 in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Pancreatic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959139>
95. Meeting Library | A phase IB/II randomized study of mFOLFIRINOX (mFFOX) + pegylated recombinant human hyaluronidase (PEGPH20) versus mFFOX alone in patients with good performance status metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPC): SWOG S1313 (NCT #01959139). [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/155747/abstract>
96. Nywening TM, Wang-Gillam A, Sanford DE, Belt BA, Panni RZ, Cusworth BM, et al. Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*. 1 mai 2016;17(5):651-62.
97. ChemoCentryx Announces Positive Overall Survival Results with CCR2 Inhibitor CCX872 for Locally Advanced/Metastatic Pancreatic Cancer [Internet]. ChemoCentryx, Inc. [cité

- 11 mai 2018]. Disponible sur: <http://ir.chemocentryx.com/news-releases/news-release-details/chemocentryx-announces-positive-overall-survival-results-ccr2>
98. Alistar A, Morris BB, Desnoyer R, Klepin HD, Hosseinzadeh K, Clark C, et al. Safety and tolerability of the first-in-class agent CPI-613 in combination with modified FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-escalation, phase 1 trial. *The Lancet Oncology*. 1 juin 2017;18(6):770-8.
  99. CPI-613 in Combination With Modified FOLFIRINOX in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03374852>
  100. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*. 1 juin 2014;74(11):2913-21.
  101. AP-HP : un diagnostic rapide du cancer du pancréas et du foie à l'hôpital Beaujon [Internet]. [cité 12 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/contenu/ap-hp-un-diagnostic-rapide-du-cancer-du-pancreas-et-du-foie-lhopital-beaujon>
  102. Choosing Upfront Therapy for Metastatic Pancreatic Cancer [Internet]. [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.targetedonc.com/case-based-peer-perspectives/pancreatic-cancer/kim-chemotherapy-metastatic/choosing-upfront-therapy-for-metastatic-pancreatic-cancer>



## RESUME

L'adénocarcinome du pancréas est une pathologie agressive et fulgurante, dont l'incidence augmente grandement chaque année. Malgré quelques avancées thérapeutiques, la survie à 5 ans des cancers du pancréas reste inférieure à 5%. Souvent diagnostiqués à un stade avancé, les malades sont rarement éligibles à la chirurgie qui est à ce jour, le seul traitement curatif de ce type de cancer. Face à une situation tumorale avancée, la stratégie thérapeutique repose sur l'administration de chimiothérapies palliatives.

Le protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX a démontré une réelle amélioration de la survie des patients atteints d'un stade métastatique dans le cadre de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11. Cette étude a bouleversé la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique et a remis en question les standards thérapeutiques prédéfinis des autres stades tumoraux. Toutefois, le FOLFIRINOX reste à ce jour réservé à une population de patients relativement limitée du fait de ses nombreuses toxicités. Sous réserve d'une toxicité acceptable, l'efficacité du FOLFIRINOX pourrait alors être déclinée à d'autres stades de cancer du pancréas en particulier les stades localement avancé et « borderline » résécable. La recherche clinique a adopté ce raisonnement avec la mise en place de plusieurs études randomisées visant à étudier une possible réduction tumorale sous FOLFIRINOX afin de permettre une exérèse tumorale ; ou encore, afin de diminuer les complications et rechutes post-opératoires dans les stades résécables.

Cependant, les longues études de survie actuellement menées sur le FOLFIRINOX dans le cancer du pancréas, laisseront-elles place à de nouvelles innovations thérapeutiques

## **TITRE EN ANGLAIS**

Applications of FOLFIRINOX chemotherapy as part of treatment of pancreatic adenocarcinoma

### **RÉSUMÉ EN ANGLAIS (ABSTRACT)**

Pancreatic adenocarcinoma is an aggressive and devastating disease with an increase of incidence every year. Despite many therapeutic advances, the 5-year survival rate remains below 5 %. Patients are often diagnosed with advanced stage cancer, and are therefore rarely eligible to surgical resection, which is currently the only curative treatment for this cancer. For advanced stages, the therapeutic strategy is based on palliative chemotherapies. Chemotherapy with FOLFIRINOX has shown improved survival on metastatic patients as part of PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. This trial has reshaped the standard of care of patients with metastatic pancreatic carcinoma and has started to question the one of other tumour stages. Due to its numerous toxicities, FOLFIRINOX is still restricted to a limited population of patients. Under condition of tolerable toxicity, the efficacy of FOLFIRINOX could be applied to other pancreatic cancer stages, especially locally advanced and borderline stages. Clinical research has started working on randomized trials with the possibility of reducing tumour size and consequently to allow resection, or to reduce post-operative complications or relapse rates. However, these ongoing trials might need several years for survival assessments; meantime can we expect new therapies?

## SERMENT DE GALIEN

« 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. »

Céline DE LA CALLE

Applications du protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas

Thèse d'exercice en pharmacie, Bordeaux, 2018, n°55

RESUME :

L'adénocarcinome du pancréas est une pathologie agressive et fulgurante, dont l'incidence augmente grandement chaque année. Malgré quelques avancées thérapeutiques, la survie à 5 ans des cancers du pancréas reste inférieure à 5 %. Souvent diagnostiqués à un stade avancé, les malades sont rarement éligibles à la chirurgie qui est, à ce jour, le seul traitement curatif de ce type de cancer. Face à une situation tumorale avancée, la stratégie thérapeutique repose sur l'administration de chimiothérapies palliatives.

Le protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX a démontré une réelle amélioration de la survie des patients atteints d'un stade métastatique dans le cadre de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11. Cette étude a bouleversé la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique et a remis en question les standards thérapeutiques prédéfinis des autres stades tumoraux. Toutefois, le FOLFIRINOX reste à ce jour réservé à une population de patients relativement limitée du fait de ses nombreuses toxicités. Sous réserve d'une toxicité acceptable, l'efficacité du FOLFIRINOX pourrait alors être déclinée à d'autres stades de cancer du pancréas en particulier les stades localement avancé et « borderline » résécable. La recherche clinique a adopté ce raisonnement avec la mise en place de plusieurs études randomisées visant à étudier une possible réduction tumorale sous FOLFIRINOX afin de permettre une exérèse tumorale ou encore, afin de diminuer les complications et rechutes post-opératoires dans les stades résécables.

Cependant, les longues études de survie actuellement menées sur le FOLFIRINOX dans le cancer du pancréas, laisseront-elles place à de nouvelles innovations thérapeutiques ?

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : cf. page 128

MOTS CLES : cancer, pancréas, traitement, chimiothérapie, FOLFIRINOX, toxicités.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex