



L'immunothérapie du cancer du pancréas

Aurore Aillaud

► To cite this version:

Aurore Aillaud. L'immunothérapie du cancer du pancréas. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02416061

HAL Id: dumas-02416061

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02416061>

Submitted on 17 Dec 2019

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 10 DECEMBRE 2019

PAR

Aurore AILLAUD

Né(e) le 10 DECEMBRE 1992 à FREJUS

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :
L'IMMUNOTHERAPIE DU CANCER DU PANCREAS**

JURY :

Président : Pr. B. GUILLET

Membres : Dr. M. MONTANA
Dr. A. MOLLET
Dr. J. PRINET

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

Aux membres du jury,

A mon président du jury, Monsieur Benjamin Guillet, je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger mon travail. Je tiens également à vous remercier pour avoir fait de mon stage hospitalier une expérience si enrichissante, et pour votre soutien et conseils professionnels.

A mon directeur de thèse, Monsieur Marc Montana, je vous remercie infiniment pour votre soutien, encadrement, réactivité et encouragements.

A Madame Aurélie Mollet, je te remercie d'être membre de mon jury, c'est un véritable bonheur de se retrouver pour la défense de ma thèse, 2 ans après avoir travaillé à tes côtés. Merci pour ton soutien et tes encouragements, ta gentillesse m'a portée très loin. Merci d'apporter tant d'empathie à ce monde.

A Madame Julie Prinet, je te remercie d'être une personne formidable. C'est un véritable plaisir de pouvoir partager ce moment important de ma vie avec toi.

A ma famille,

A mes parents et à mes frères, je tiens à vous remercier pour tout, vous êtes tout pour moi. A mes grands-parents, merci pour votre patience et je suis très heureuse de pouvoir vous compter dans l'audience le jour de ma défense.

A mes cousines Claire, Juliette et Camille, merci pour votre soutien et votre aide, c'est la « pharماسi si la famille ».

A Pascale, merci pour ta passion de la médecine, et merci pour la bienveillance que tu as toujours eu à mon égard.

A mes amis d'Aix-Marseille Université :

A Leslie, je te remercie de tout mon cœur pour tout ce que tu m'as apporté et tout ce que tu continues de m'apporter. Tu es une amie hors du commun et tu es très chère à mon cœur.

A Claire, tu es fantastique, tout simplement. Je suis tellement heureuse de pouvoir te compter parmi mes amis.

A mon binôme de TP, Audrey, je te remercie pour ton incroyable patience, ta loyauté et ton soutien. Je n'aurais pas réussi sans ton amitié.

A Séverine, merci pour ton enthousiasme et ta passion communicative pour la pharmacie, merci pour ton amitié.

A mes amis de Boston/Cambridge :

A Ali, merci pour ton soutien, ton aide et ta présence. Merci de croire en moi.

A Alex et Titouan, vous êtes comme une famille pour moi et je vous aime tellement. Merci pour tout.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Tableau des matières

REMERCIEMENTS	1
TABLEAU DES MATIERES	4
ABREVIATIONS.....	7
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION.....	11
PARTIE 1 : LE CANCER DU PANCREAS	12
1.1 Généralités	12
1.1.1 Le pancréas sain : anatomie, physiologie et histologie	12
1.1.2 Cancer : généralités	18
1.2 Les différents types de cancers du pancréas	20
1.3 Épidémiologie.....	21
1.3.1 Incidence et mortalité en France et dans le monde.....	21
1.3.2 Facteurs de risques	21
1.4 Adénocarcinome canalaire du pancréas : pathogenèse	23
1.5 Adénocarcinome canalaire du pancréas : diagnostic.....	30
1.5.1 Dépistage	30
1.5.2 Diagnostic.....	31
1.5.2.1 Stratégie de diagnostic	31
1.5.2.2 Clinique – Signes d’appels.....	31
1.5.2.3 Biologie.....	32
1.5.2.4 Imagerie	32
1.5.2.5 Stadification	34
1.5.2.6 Résécabilité	36
1.5.2.7 Analyse anatomopathologique – Biopsie – Grades	37
1.5.2.8 Etat général – Statut de performance	38

1.6	Adénocarcinome canalaire du pancréas : prise en charge thérapeutique	39
1.6.1	Arbre décisionnel.....	39
1.6.2	Chirurgie.....	41
1.6.2.1	Chirurgie à visée curative	41
1.6.2.2	Complications et récurrences.....	42
1.6.2.3	Chirurgie à visée palliative	43
1.6.3	Chimiothérapie et radio-chimiothérapie.....	43

PARTIE 2 : L'IMMUNOTHERAPIE48

3.1	Rappels sur le système immunitaire	48
3.1.1	La réponse immunitaire innée ou naturelle	49
3.1.2	La réponse immunitaire adaptative ou acquise.....	51
3.1.2.1	Les lymphocytes T et la réponse cellulaire.....	52
3.1.2.2	Les lymphocytes B et l'immunité à médiation humorale	55
3.2	Principes de l'immunothérapie en oncologie	58
3.2.1	L'immunité anti-tumorale	58
3.2.2	L'inflammation pro-tumorale	60
3.2.3	Principe de l'immuno-oncologie	61
3.3	Les immunothérapies utilisées en immuno-oncologie.....	61
3.3.1	Les vaccins thérapeutiques	62
3.3.1.1	Les vaccins à cellules complètes.....	62
3.3.1.2	Les vaccins à base de peptides.....	63
3.3.1.3	Les vaccins génétiques.....	63
3.3.1.4	Effets indésirables des vaccins thérapeutiques	64
3.3.2	Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI)	64
3.3.3	Anticorps anti-TAA.....	67
3.3.4	Thérapies par transfert adoptif de lymphocytes	68

PARTIE 3 : REVUE DES ESSAIS CLINIQUES EVALUANT L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE PDA69

3.1	Objectifs et Méthodes.....	69
3.1.1	Objectifs	69
3.1.2	Méthodes	69
3.2	Analyse des essais cliniques ayant évalué des immunothérapies dans le PDA	71
3.2.1	Stratégies basées sur les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ayant été évaluées dans le PDA	71

3.2.1.1	Ipilimumab	72
3.2.1.2	Tremelimumab	73
3.2.1.3	Durvalumab	74
3.2.1.4	Nivolumab	74
3.2.1.5	Pembrolizumab	75
3.2.2	Stratégies basées sur les vaccins thérapeutiques ayant été évaluées dans le PDA	77
3.2.2.1	GVAX et CRS-207	77
3.2.2.2	Algenpantucel-L	81
3.2.2.3	CAP1-6D	82
3.2.2.4	G17DT	82
3.2.3	Stratégies basées sur les immunomodulateurs ayant été évaluées dans le PDA	84
3.2.3.1	PF-04136309 (anti-CCR2)	84
3.2.3.2	Indoximod	85
3.2.3.3	CP-870, 873 (agoniste CD40)	86
3.3	Analyse des succès et des échecs	88
3.3.1	Analyse des succès de l'immunothérapie dans le PDA	88
3.3.2	Analyse des échecs et théories explicatives	89
3.3.2.1	Faible immunogénicité du PDA	90
3.3.2.2	Faible taux de Lymphocytes Infiltrant la Tumeur (TIL) dans le PDA	92
3.3.2.3	Le micro-environnement tumoral du PDA	93
3.4	Stratégies thérapeutiques envisagées pour surmonter les défis que pose le PDA à l'immunothérapie	96
3.4.1	Association thérapeutiques synergiques contenant des ICI	96
3.4.2	Essais cliniques en cours évaluant des vaccins thérapeutiques (sans ICI)	102
3.4.3	Immunothérapies à transfert adoptif de lymphocytes (sans ICI) en cours d'essais cliniques	102
3.4.4	Autres essais cliniques en cours évaluant des immunothérapies dans le traitement du PDA	103
3.4.5	Adaptation du design des essais cliniques	104
CONCLUSION		105
BIBLIOGRAPHIE		107
SERMENT DE GALIEN		117

Abréviations

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CEA : Antigène Carcino-Embryonnaire

ESMO : European Society of Medical Oncology

GM-CSF : Granulocytes and Macrophages Colonies Stimulating Factor

ICI : Immune Checkpoint Inhibitor (Inhibiteur de point de Contrôle Immunitaire)

IDO : Indoleamine 2,3-dioxygenase

IPMN : Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (tumeurs intra-canalaires papillaires mucineuses du pancréas)

mAb : monoclonal Antibody (anticorps monoclonal)

MCN : Mucinous Cystic Neoplasm (néoplasme cystique mucineux)

MMP : Matric Metallo-Peptidase

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

PanIN : Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (néoplasme intraépithélial du pancréas)

PDA : Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (adénocarcinome canalaire pancréatique)

ROS : Reactive Oxygen Species

SBRT : Stereotactic Body Radiation Therapy

TAA : Tumor Associated Antigens

TDM : Tomodensitométrie

TIL : Tumor Infiltrating Lymphocytes (lymphocytes infiltrant la tumeur)

TME : Tumor Micro-Environment (micro-environnement tumoral)

VEGF : Vascular Endothelium Growth Factor

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du pancréas et sa position dans la cavité abdominale

Figure 2 : Anatomie du pancréas

Figure 3 : Polarité structurale de la cellule acineuse pancréatique

Figure 4 : Les différents types de cellules composant le pancréas. Coupe histologique, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E).

Figure 5 : Coupes histologiques avec H&E (a) îlots de Langerhans entourés de tissu pancréatique exocrine (acini séreux) ; (b) acini séreux en plus fort grossissement que (a), les flèches en jaune indiquent les cellules centro-acineuses

Figure 6 : Les principaux types de cellules endocrines composant un îlot de Langerhans, isolés par immunomarquage. (1) Cellules β . (2) Cellules α . (3) Cellules δ . (4) Cellules PP.

Figure 7 : Section anatomique de l'abdomen au niveau du pancréas

Figure 8 : Pancréas sain en tomодensitométrie

Figure 9 : Propriétés caractéristiques des cellules cancéreuses

Figure 10 : Modèle de progression de l'adénocarcinome canalaire du pancréas

Figure 11 : Schéma temporel de l'évolution génétique du PDA

Figure 12 : (a) Desmoplasie de l'adénocarcinome canalaire pancréatique. (b) Coloration HE de cellules pancréatiques cancéreuses arrangées en petits groupes et en structure de type canalaire, entourées de stroma desmoplastique

Figure 13 : Les différentes lésions précancéreuses menant à un adénocarcinome canalaire pancréatique

Figure 14 : Influence du microenvironnement tumoral pancréatique dans le processus métastatique

Figure 15 : Recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) pour la stratégie diagnostic du cancer du pancréas

Figure 16 : Stratégie thérapeutique du PDA. Recommandations ESMO pour la pratique clinique

Figure 17 : Procédure de Whipple pour une tumeur localisée dans la tête du pancréas

Figure 18 : Pancréas après pancréatectomie distale

Figure 19 : Pose endoscopique d'un stent biliaire

Figure 20 : L'immunité innée et l'immunité adaptative

Figure 21 : La réponse inflammatoire

Figure 22 : Vue d'ensemble de la collaboration entre l'immunité innée et l'immunité adaptative

Figure 23 : Etapes de l'activation et la prolifération des lymphocytes T CD4+

Figure 24 : Différenciation des lymphocytes T CD4+75

Figure 25 : Activation des lymphocytes T CD8+ par les cellules dendritiques et les Th1

Figure 26 : Activation et prolifération des lymphocytes B

Figure 27 : Les lymphocytes B et l'immunité à médiation humorale

Figure 28 : Complémentarité anticorps – antigène

Figure 29 : Le cycle cancer-immunité

Figure 30 : Les différentes interactions immunes impliquant des CPA ou cellules tumorales et des lymphocytes T

Figure 31 : L'inhibition de points de contrôle immunitaire par anti-CTLA-4, anti-PD1 ou anti-PD-L1

Figure 32 : Mécanisme cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

Figure 33 : Cytotoxicité dépendante du complément

Figure 34 : Les différentes thérapies par transferts de lymphocytes

Figure 35 : Organigramme de sélection

Figure 36 : Mécanisme d'action supposé du GVAX

Figure 37 : Mécanisme d'action supposé du CRS-207

Figure 38 : Mécanisme d'action proposé pour l'algenpantucel-L

Figure 39 : Mécanisme d'action supposé d'indoximod

Figure 40 : Résumé des mécanismes responsables de la résistance du PDA aux immunothérapies.

Figure 41 : Comparaison de la prévalence des mutations somatiques entre plusieurs types de tumeurs

Figure 42 : Etapes du cycle d'immuno-surveillance à rétablir afin de convertir une tumeur froide en une tumeur chaude, dans laquelle les ICI peuvent être efficaces

Figure 43 : Le développement du PDA induit une conversion des cellules immunitaires d'un phénotype pro-inflammatoire à anti-inflammatoire

Figure 44 : Facteurs stimulants et inhibant le cycle cancer-immunité, potentielles cibles immunothérapeutiques

Liste des tableaux

Tableau 1 : Profil génétique de l'adénocarcinome canalaire du pancréas

Tableau 2 : Classification TNM du cancer du pancréas, établie par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), 8e Edition

Tableau 3 : Stadification des adénocarcinomes canaux pancréatiques

Tableau 4 : Proportions des stades auxquels sont diagnostiqués les patients et pronostics associés

Tableau 5 : Critères NCCN pour la résectabilité d'un adénocarcinome canalaire pancréatique

Tableau 6 : Echelle de statut de performance ECOG

Tableau 7 : Résumé des mécanismes d'action et effets indésirables des principales chimiothérapies de l'adénocarcinome canalaire pancréatique

Tableau 8 : Caractéristiques des ICI déjà testés dans le contexte de l'adénocarcinome canalaire pancréatique

Tableau 9 : Essais cliniques évaluant les ICI dans le PDA ayant publié des résultats

Tableau 10 : Résumé des essais cliniques évaluant les vaccins thérapeutiques dans le PDA ayant publié des résultats

Tableau 11 : Résumé des essais cliniques évaluant des immunomodulateurs dans le PDA ayant publié des résultats

Tableau 12 : Les cellules immunitaires pro-tumorales et anti-tumorales

Tableau 13 : Essais cliniques en cours, évaluant des combinaisons immunothérapeutiques contenant des ICI, dans le traitement du PDA

Tableau 14 : Essais cliniques en cours évaluant des vaccins thérapeutiques dans le PDA (sans ICI)

Tableau 15 : Essai clinique en cours évaluant des immunothérapies par transfert adoptif de lymphocytes dans le PDA

Tableau 16 : Immunomodulateurs en cours d'essai clinique dans le cas du PDA

Introduction

Le cancer du pancréas, qui prend la forme d'un adénocarcinome canalaire pancréatique dans 95% des cas, est un cancer diagnostiqué à un stade généralement tardif et reste ainsi un cancer de mauvais pronostic. Sa mortalité est similaire à son incidence. Bien que ce cancer fasse l'objet de beaucoup de travaux de recherche, les progrès relatifs à la précocité de son diagnostic, à la compréhension de ses spécificités, et au développement de nouvelles thérapies efficaces sont lents et ne répondent pas aux besoins des patients. L'adénocarcinome canalaire pancréatique est un cancer particulièrement résistant aux traitements anticancéreux, dont les thérapies ciblées qui ont pourtant offert des bénéfices cliniques significatifs dans la plupart des cancers.

Comparé à d'autres cancers dont la compréhension, le diagnostic et la prise en charge ont été révolutionnés par la recherche scientifique, l'adénocarcinome canalaire pancréatique a été qualifié de « *devinette emballée dans un mystère, à l'intérieur d'une énigme* »¹.

En effet, la prise en charge de certains cancers a été révolutionnée par de nouvelles thérapies, dont l'immunothérapie, type de thérapies stimulant l'élimination du cancer par le système immunitaire du patient. L'immunothérapie s'est établie comme un nouveau pilier de prise en charge thérapeutique dans de nombreux cancers, tels que le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules et les lymphomes.

Face aux succès thérapeutiques observés dans d'autres types de cancer, et compte tenu du besoin crucial d'apporter plus de bénéfices cliniques aux patients atteints de ce cancer, il est légitime de se demander comment l'adénocarcinome canalaire pancréatique répond aux immunothérapies et si cette approche thérapeutique peut offrir un nouvel espoir aux patients.

PARTIE 1 : Le Cancer du Pancréas

1.1 Généralités

1.1.1 Le pancréas sain : anatomie, physiologie et histologie

Le pancréas est un organe de l'appareil digestif délimité par une fine capsule qui peut être systématiquement divisé en : « tête », qui correspond à la portion proximale en contact avec le duodénum, « col », puis « corps » et enfin « queue », qui définit l'extrémité distale du pancréas et qui se situe proche de la rate (figure 1). Le pancréas est une structure lobulaire contenant de nombreux canaux se déversant dans le canal pancréatique principal, appelé canal de Wirsung. Le canal de Wirsung rejoint le canal cholédoque pour former l'ampoule de Vater qui aboute dans le duodénum au niveau du sphincter d'Oddi².

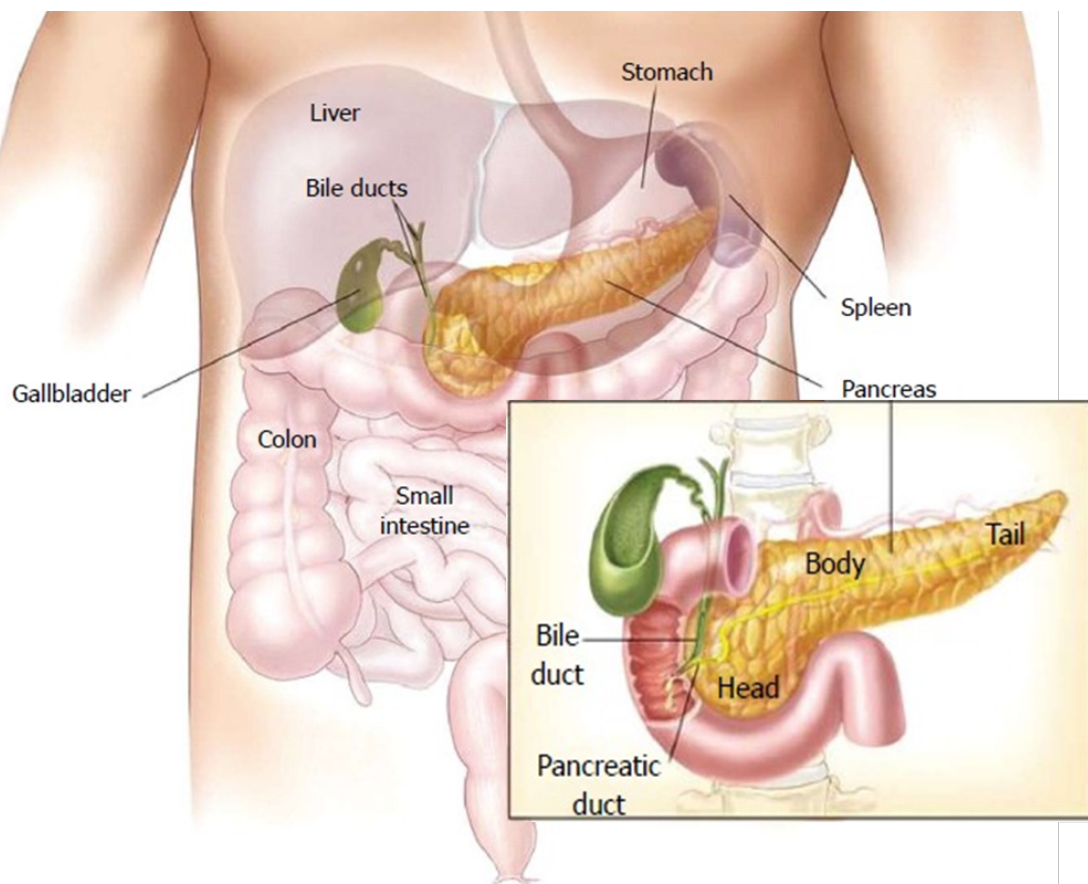


Figure 1 : Anatomie du pancréas et sa position dans la cavité abdominale³

Le pancréas est une glande dite amphicrine c'est-à-dire qu'il possède à la fois une fonction endocrine et une fonction exocrine.

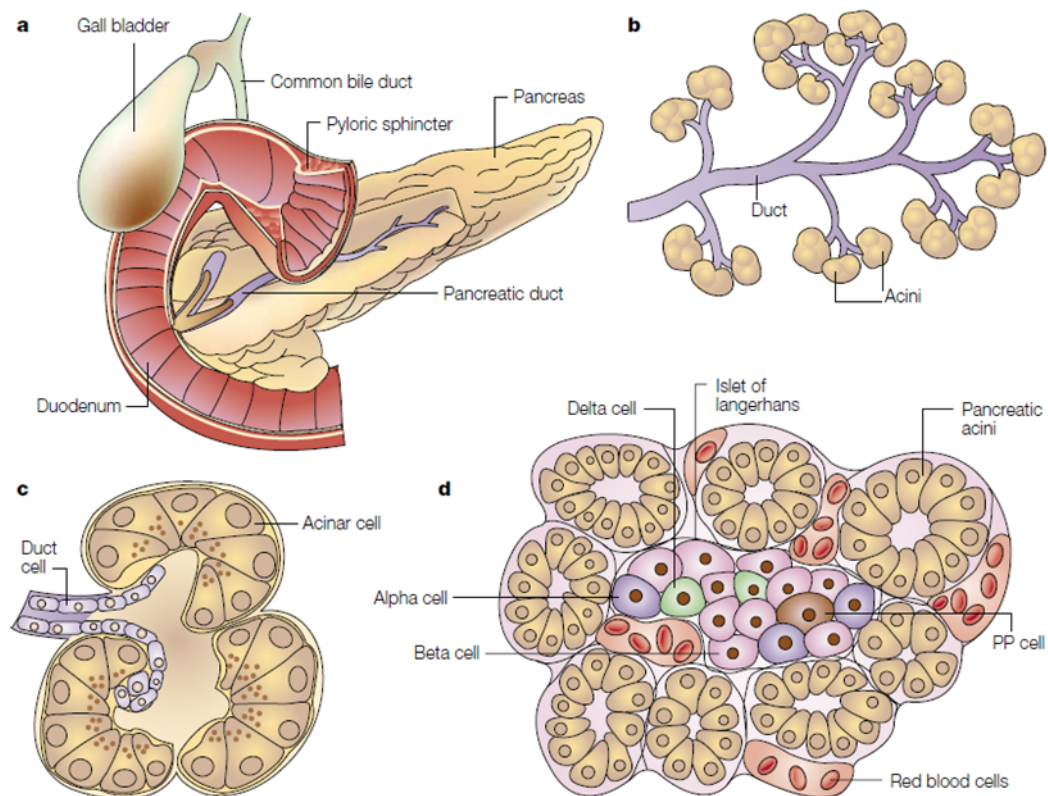


Figure 2 : Anatomie du pancréas. (a) Anatomie générale du pancréas. (b) Le pancréas exocrine. (c) Représentation d'un seul acinus. (d) Un îlot de Langerhans entouré de tissu exocrine.⁴

La fonction exocrine du pancréas est liée à la présence de glandes composées de cellules acineuses, qui représentent environ 98% du pancréas, et permettent la production du suc pancréatique par les acini séreux et son écoulement vers le duodénum par les canaux pancréatiques (figure 2). Les cellules acineuses pancréatiques sont des cellules polarisées : le noyau se situe au niveau du pôle basal qui est riche en réticulum endoplasmique et mitochondries, caractéristique d'une forte activité de synthèse protéique, tandis qu'au pôle apical se trouve le produit de la synthèse de ces enzymes sous la forme de grains de zymogènes (figure 3). Le suc pancréatique participe à la digestion. Il est composé de bicarbonates et d'eau sécrétés par les cellules canalaire et d'enzymes digestives sécrétées par les cellules acineuses. Ces enzymes sont protéolytiques (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidases), lipolytiques (lipases), glycolytiques (amylase), et nucléolytiques (ribonucléase, DNase, RNase)⁵.

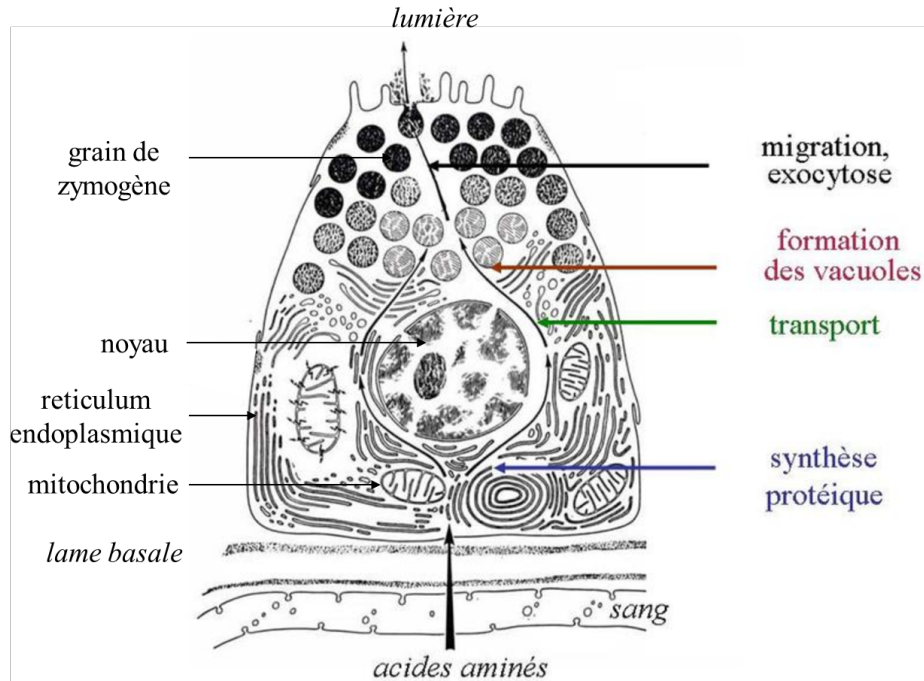


Figure 3 : Polarité structurale de la cellule acineuse pancréatique⁶

Les enzymes digestives secrétées par les cellules acineuses aboutissent dans le duodénum grâce à un réseau arborescent de canaux pancréatiques. Les cellules canalaire secrètent un liquide aqueux riche en bicarbonates qui pousse les enzymes à travers les canaux et joue un rôle capital dans la neutralisation de l'acidité dans l'intestin grêle. Les canaux pancréatiques sont classés en 4 types. Commenant des branches terminales qui s'étendent jusqu'aux acini séreux jusqu'au canal de Wirsung, on distingue⁷ :

- Les canaux intercalaires, qui reçoivent directement les sécrétions des acini et dont l'épithélium cubique aplati s'étend jusque dans la lumière de l'acinus pour former les cellules centro-acineuses.
- Les canaux intralobulaires, qui reçoivent les sécrétions arrivant des canaux intercalaires, qui possèdent un épithélium cubique classique, et qui sont visibles dans les lobules.
- Les canaux interlobulaires, trouvés entre les lobules, dans le tissu conjonctif, qui reçoivent les sécrétions des canaux intralobulaires, qui se déversent dans le canal pancréatique principal et dont la taille varie considérablement, les plus fins présentant un épithélium cubique et les plus larges, un épithélium cylindrique.

- Le canal pancréatique principal, aussi appelé canal de Wirsung qui rejoint le canal cholédoque au niveau de l'ampoule de Vater avant de déverser son contenu dans le duodénum.

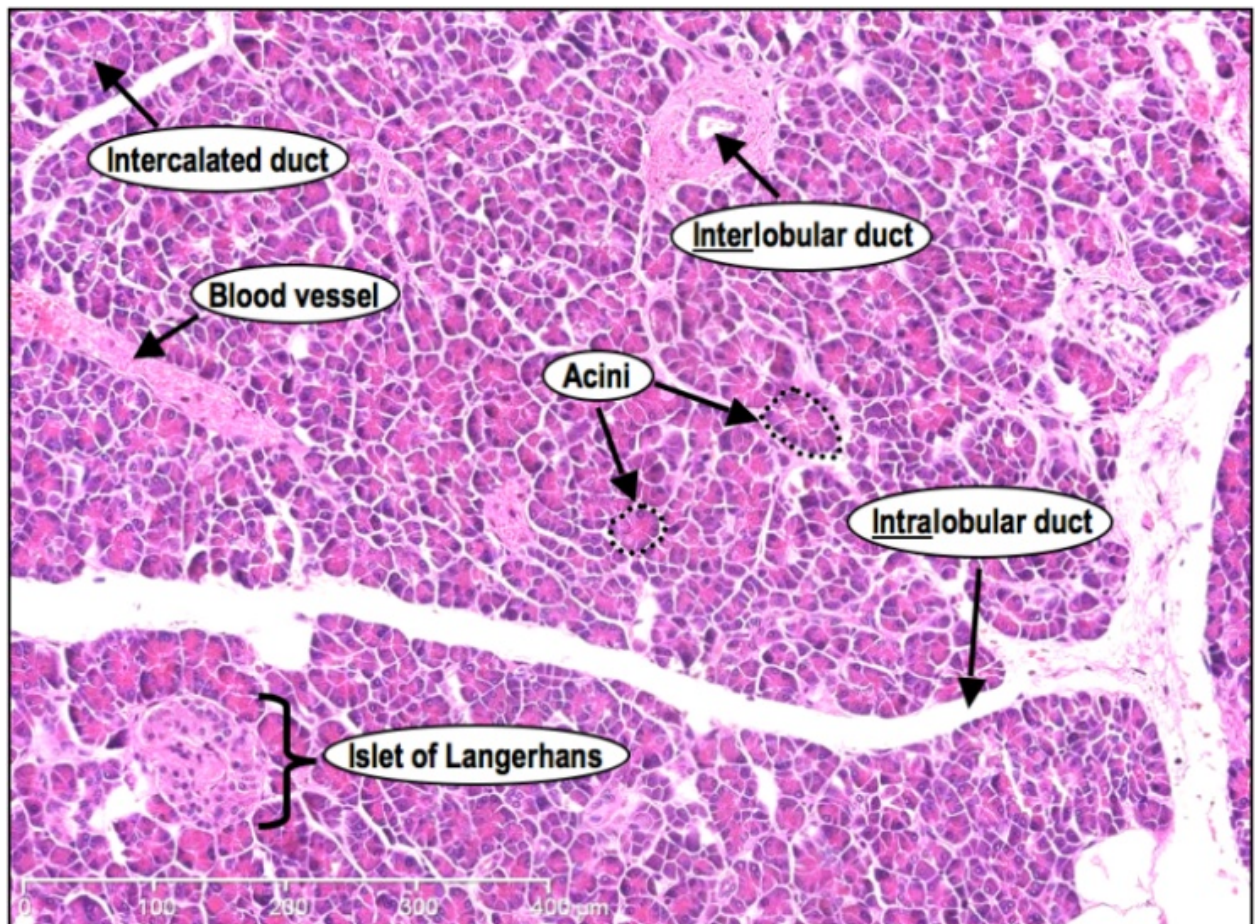


Figure 4 : Les différents types de cellules composant le pancréas. Coupe histologique, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E).⁸

La fonction endocrine du pancréas est quant à elle liée à la présence d'environ un million d'îlots de Langerhans disséminés entre les acini séreux, représentant environ 1 à 5 % du pancréas (figure 5). La fonction principale du pancréas endocrine est la régulation de la glycémie.

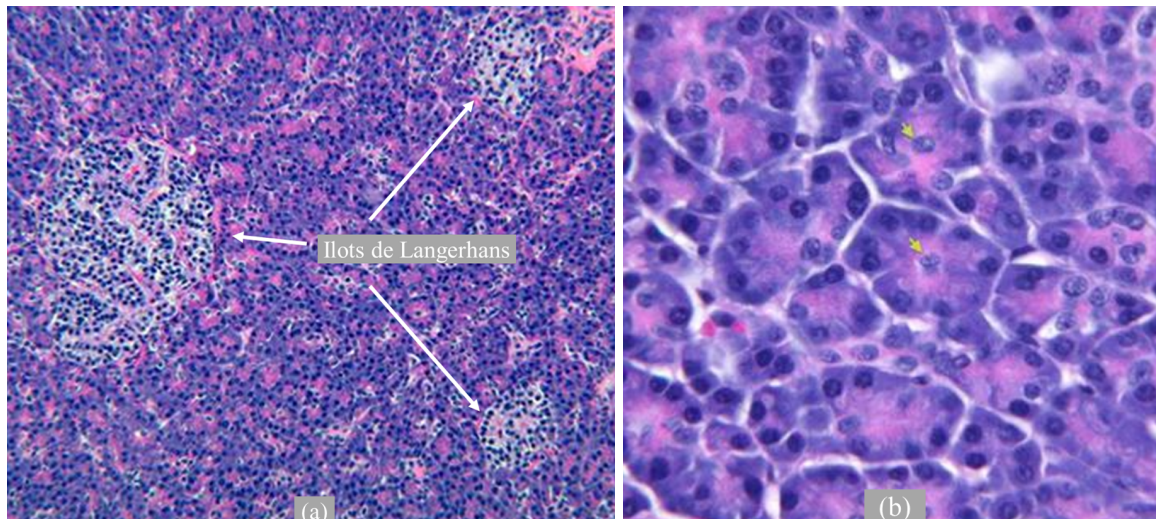


Figure 5 : Coupes histologiques avec H&E de : (a) îlots de Langerhans entourés de tissu pancréatique exocrine (acini séreux) ; (b) acini séreux en plus fort grossissement que (a), les flèches en jaune indiquent les cellules centro-acineuses⁹

Les cellules endocrines qui composent les îlots de Langerhans sont de 4 types principaux (figure 6) :

- les cellules β , responsables de la production d'insuline (hormone hypoglycémiante) et situées au centre des îlots de Langerhans, représentant environ 75% des cellules endocrines ;
- les cellules α , en périphérie, produisant du glucagon (hormone hyperglycémiante) et représentant moins de 20% des îlots de Langerhans ;
- les cellules δ ($< 5\%$) en charge de la production de somatostatine qui inhibe la sécrétion d'insuline, de glucagon et inhibe la plupart des mécanismes digestifs ;
- les cellules à polypeptide pancréatique (cellules PP) qui sont les plus rares ($< 1\%$) et dont la fonction est de réguler les sécrétions exocrines du pancréas.

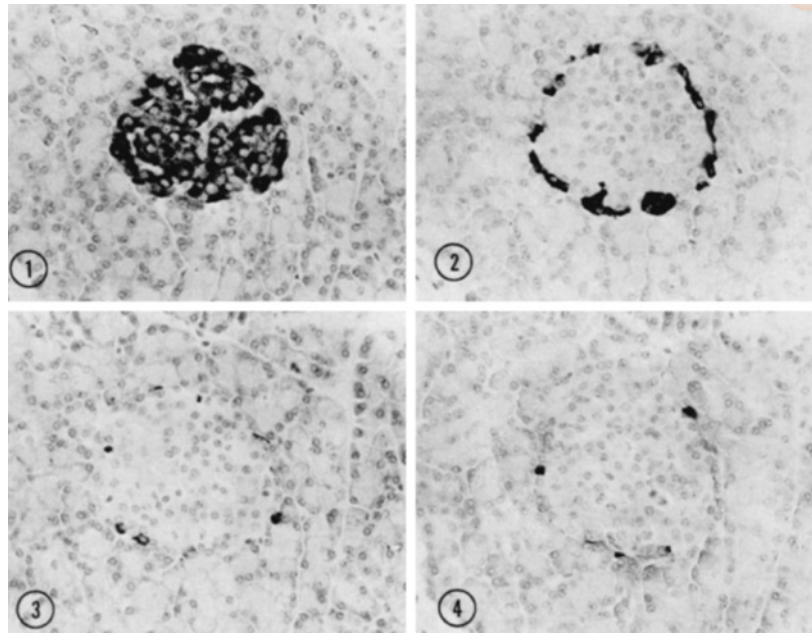


Figure 6 : Les principaux types de cellules endocrines composant un îlot de Langerhans, isolés par immunomarquage. (1) Cellules β . (2) Cellules α . (3) Cellules δ . (4) Cellules PP.¹⁰

La proximité du pancréas avec des structures anatomiques telles que des ganglions lymphatiques, des nerfs et de gros vaisseaux (figures 7 et 8) est une des raisons pour lesquelles les tumeurs pancréatiques ont tendance à facilement infiltrer les structures adjacentes.

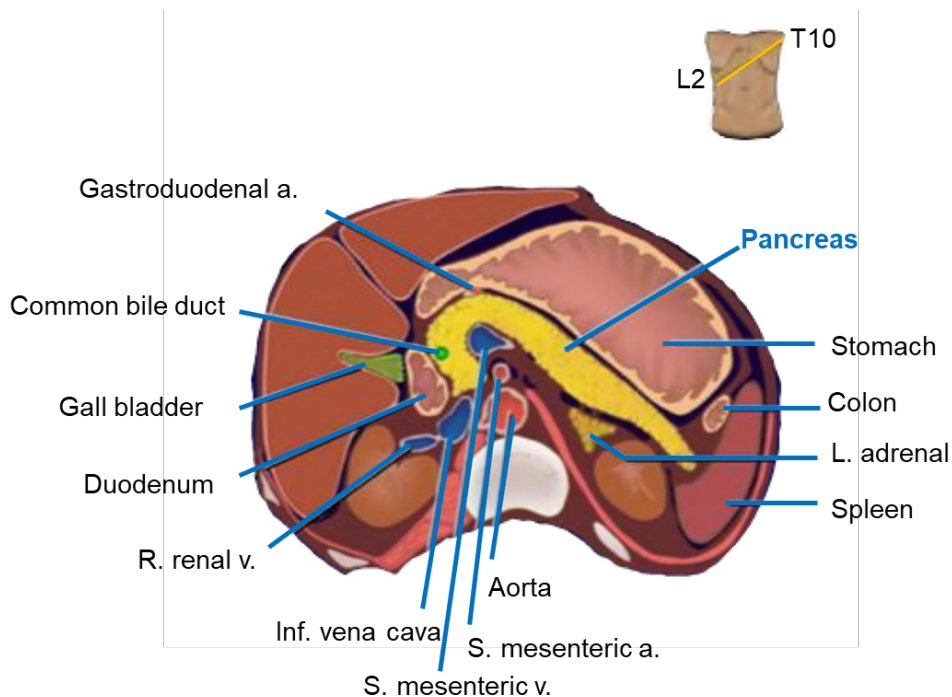


Figure 7 : Section anatomique de l'abdomen au niveau du pancréas¹¹

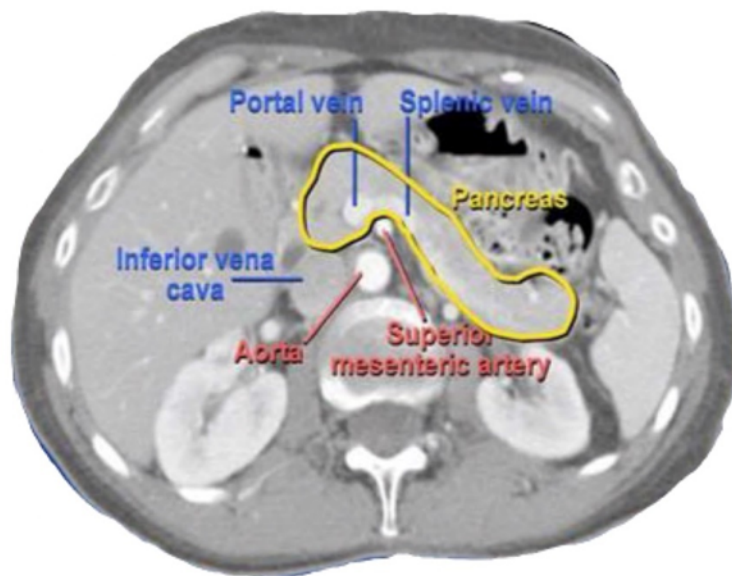


Figure 8 : Pancréas sain en tomodensitométrie¹⁰

1.1.2 Cancer : généralités

L'Organisation Mondiale de la Santé définit « cancer » comme « *un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases* »¹².

Compte tenu de la variété de maladies dénommées par le terme « cancer », des systèmes de classification ont été proposés au fil des années, afin de caractériser plus précisément le cancer de chaque patient. Les cancers sont le plus fréquemment classés en fonction de¹³ :

- Leur type histologique, c'est-à-dire en fonction du tissu d'où le cancer prend son origine (site primaire). Suivant la 3^e édition de la *Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie* (ICD-O-3)¹⁴, on définit ainsi 6 catégories principales :
 - Les carcinomes, néoplasmes malins d'origine épithéliale, qui représentent environ 80–90% des cas de cancer et qui sont divisés en 2 sous-types : les adénocarcinomes (si le cancer se développe dans l'épithélium d'un organe ou une glande) et les carcinomes épidermoïdes (s'il s'agit d'un épithélium squameux).

- Les sarcomes, apparaissant dans les tissus conjonctifs, tels que les os, les tendons, les cartilages, les muscles ou encore le tissu adipeux.
- Les myélomes, où les cellules cancéreuses sont des plasmocytes, qui se fixent et se multiplient dans la moelle osseuse.
- Les leucémies, se caractérisant par la présence de cellules sanguines immatures se multipliant dans le sang.
- Les lymphomes, se développant dans le système lymphatique.
- Les types mixtes, comprenant par exemple : carcinomes adénosquameux, carcinosarcomes...
- Leur site primaire de développement (cancers du foie, du sein, du rein etc...).

Malgré les différences qui distinguent les catégories de cancer, des caractéristiques communes au processus de cancérogenèse ont été identifiées, bien que l'ordre dans lequel ces propriétés sont acquises et l'importance de leur contribution à la malignité de la tumeur varient d'un cancer à l'autre. Huit caractéristiques permettant de comprendre la complexité des maladies néoplasiques ont ainsi été proposées¹⁵. Ces 8 traits caractéristiques sont des propriétés biologiques que les cellules cancéreuses acquièrent au cours du processus en plusieurs étapes de leur cancérisation et incluent :

- le maintien des signaux de prolifération cellulaire,
- l'insensibilité aux signaux antiprolifératifs,
- l'évitement de la destruction par le système immunitaire,
- l'immortalité replicative,
- la capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique,
- l'induction de l'angiogenèse,
- la résistance à l'apoptose,
- la dérégulation du métabolisme cellulaire.

L'acquisition de ces propriétés est rendue possible d'une part par l'instabilité génétique de ces cellules, et par le développement d'une inflammation favorable à la croissance tumorale (figure 9).

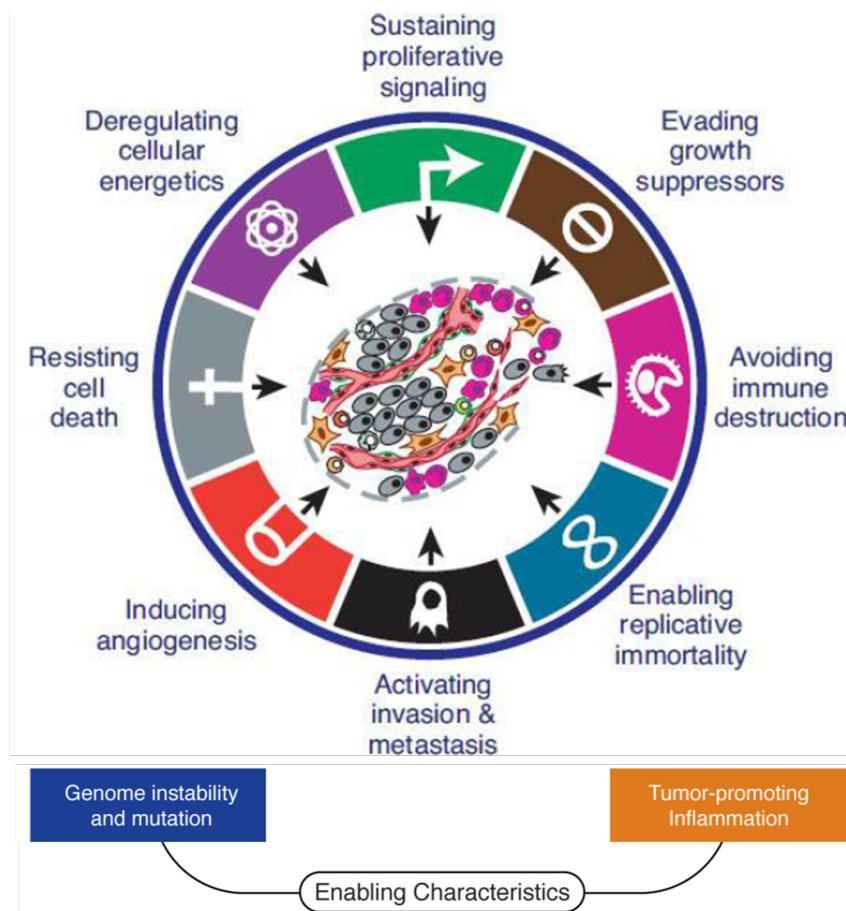


Figure 9 : Propriétés caractéristiques des cellules cancéreuses¹⁵

1.2 Les différents types de cancers du pancréas

Les tumeurs du pancréas peuvent se développer dans le pancréas exocrine ou dans le pancréas endocrine. Cependant, l'adénocarcinome canalaire pancréatique, tumeur du pancréas exocrine, est de loin le cancer du pancréas le plus fréquent et représente 90% des cas de cancers du pancréas¹⁶. Ainsi, par la suite, nous nous concentrerons sur l'adénocarcinome canalaire du pancréas (PDA).

Les autres formes de cancer du pancréas, plus rares, sont : le pancréatoblastome (plus fréquent chez les enfants), le carcinome à cellules acineuses, et les tumeurs kystiques (tumeurs intra-canaire papillaires mucineuses du pancréas « IPMN ») pour ce qui est des cancers du pancréas exocrine ; et les tumeurs neuroendocrines (environ 7% des cancers du pancréas) pour les cancers du pancréas endocrine (insulinomes, gastrinomes, glucagonomes, somatostatatinomes, VIPomes, PPomes, selon les cellules endocrines touchées et les hormones qu'elles produisent en excès)¹⁷.

1.3 Épidémiologie

1.3.1 Incidence et mortalité en France et dans le monde

Le cancer du pancréas est le 12^e cancer en termes d'incidence dans le monde (8^e en France avec 14 184 nouveaux cas en 2018) et le 8^e cancer en termes de mortalité dans le monde (4^e en France en 2018, cause de 11 456 décès)¹⁸. Le risque moyen de développer un cancer du pancréas au cours d'une vie dans un pays occidental est de 1,5% (1 sur 67)¹⁹. Avec un pronostic de survie à 5 ans qui reste inférieur à 10% (tous stades confondus)²⁰, et un nombre de décès par an avoisinant celui des nouveaux cas, le cancer du pancréas demeure un défi majeur en oncologie.

1.3.2 Facteurs de risques

Plusieurs facteurs de risques augmentant la probabilité qu'une personne développe un cancer, mais ne causant pas un cancer directement, ont pu être identifiés. Certaines personnes peuvent présenter plusieurs facteurs de risques et ne pas développer de cancer au cours de leur vie, alors que d'autres ne présentent aucun facteur de risque connu mais développeront un cancer. Etudier les aspects épidémiologiques et déterminer les facteurs de risque est utile pour de multiples raisons, que ce soit en santé publique, en économie ou en pratique clinique, comme par exemple à des fins de prévention et de développement de stratégies de dépistage d'une pathologie donnée.

Parmi les facteurs de risque de développer un PDA les plus connus, on note :

- L'âge, qui augmente la probabilité qu'un individu acquiert les mutations génétiques somatiques responsables d'un cancer. Dans le cas du PDA, les 3 quarts des patients sont diagnostiqués entre 55 et 84 ans, l'âge moyen au diagnostic est de 70 ans, et moins de 10% des diagnostics se produisent avant 55 ans²¹.
- L'historique familial d'adénocarcinome canalaire pancréatique, défini par le nombre de parents au 1^{er} degré atteints (parents, enfants, frères, sœurs) représente 10 à 15% des cas

diagnostiqués²². Le risque est multiplié par 4,6 ; 6.4 ou 32 si l'individu a 1, 2 ou plus de 2 parents au 1^{er} degré affecté(s), respectivement²³.

- Les prédispositions génétiques, telles que la présence de LKB1 (syndrome de Peutz-Jeghers), BRCA1, BRCA2 (cancers du sein et de l'ovaire héréditaires), PALB2 (cancer du sein familial), ATM (ataxie télangiectasie), CDKN2A (mélanomes multiples atypiques familiaux) ou PRSS1/SPINK (pancréatite héréditaire)²⁴. Cette dernière multiplierait le risque de développer un PDA au cours d'une vie jusqu'à atteindre 40%²⁵.
- Le risque de PDA augmente significativement chez les sujets atteints de pancréatite chronique, quel que soit le type de pancréatite²⁶.
- Le tabagisme actif, qui augmente le risque de développer un PDA par un facteur 2, et qui est présent dans 25% des cas²⁷. Il est important de noter que ce risque revient à la normale après 20 ans de sevrage tabagique.
- Le diagnostic de PDA est aujourd'hui plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, mais le taux d'incidence chez les femmes augmente plus rapidement que chez les hommes²⁸.
- Une consommation légère en alcool ne prédispose pas à un PDA. En revanche, une consommation forte (9 verres ou plus, par jour) est associée à une augmentation du risque de développer un PDA car il s'agit également d'une cause de pancréatite qui est un facteur de risque de PDA²⁹.
- Au moment du diagnostic de cancer du pancréas, un diabète est présent chez 40 à 60% des patients. Il est cependant parfois difficile de distinguer si la survenue d'un néoplasie pancréatique est la cause ou bien la conséquence du diabète³⁰.

D'autres facteurs, tels que l'obésité, les infections à *Helicobacter pylori* ou au virus de l'hépatite B, sont plus controversés. Plus d'études restent nécessaires pour évaluer leur impact dans le développement de l'adénocarcinome canalaire pancréatique.

1.4 Adénocarcinome canalaire du pancréas : pathogenèse

L'adénocarcinome canalaire du pancréas est une maladie génétique caractérisée par l'accumulation de motifs de mutations génétiques reproductibles au cours du processus de tumorigenèse. Ces mutations, pouvant toucher des gènes suppresseurs de tumeurs, des oncogènes, des gènes de maintenance du génome ou encore de maintenance des gènes, peuvent être d'origine somatique (acquise dans un tissu avec l'âge) ou germinale (transmises par les parents). L'analyse complète des génomes présents dans les tumeurs de patients atteints de PDA³¹ a permis l'identification de mutations génétiques fréquentes chez les patients développant un adénocarcinome canalaire du pancréas et a contribué à préciser les étapes du processus de développement de ces lésions. Le développement d'un adénocarcinome canalaire du pancréas est modélisé (figure 10) par une séquence menée par des lésions précancéreuses nommées PanIN, pour « Pancreatic Intraepithelial Neoplasia » (néoplasie intraépithéliale du pancréas), et associé à des altérations moléculaires (tableau 1).

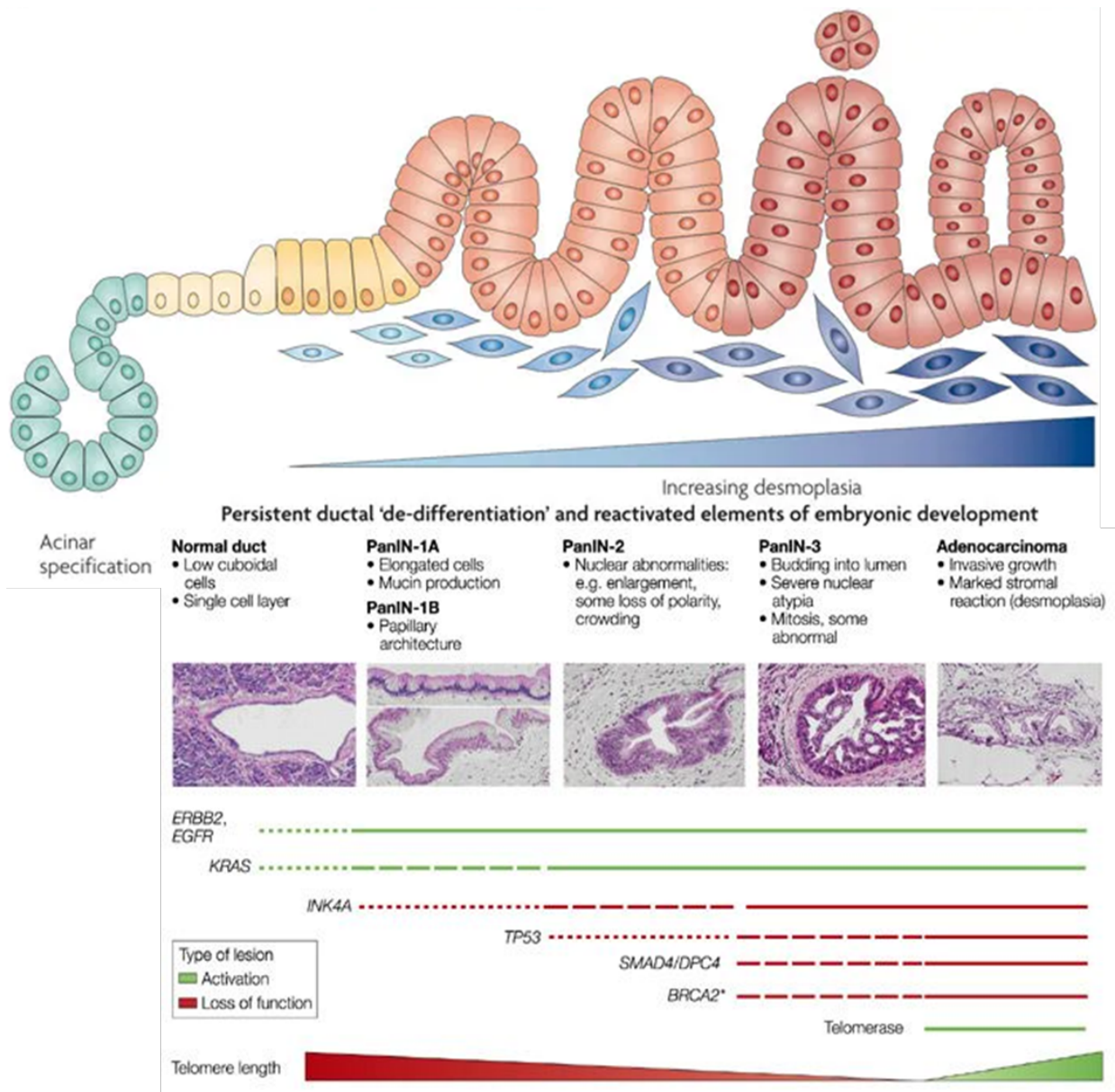


Figure 10 : Modèle de progression de l'adénocarcinome canalaire du pancréas^{32,33}

L'adénocarcinome canalaire du pancréas présente des caractéristiques histologiques et des traits phénotypiques qui lui sont propres, telles qu'une instabilité génomique et une aneuploïdie, auxquelles l'attrition des télomères et les mutations au niveau de TP53 et BRCA2 contribuent très probablement. Si un phénomène d'attrition des télomères se produit au cours du développement des lésions PanIN, il semblerait néanmoins que la télomérase soit réactivée à un stade plus tardif de la carcinogenèse offrant la possibilité de distinguer un cancer du pancréas d'une pancréatite³⁴.

Le gène Kras traduit les signaux venant de facteurs de croissance et d'autres signaux. La mutation de Kras, qui est un proto-oncogène, le convertit en oncogène. Ainsi, la protéine Kras (protéine G) mutée transmet les signaux de facteur de croissance de façon excessive³⁵. Le gène KRAS est muté dans plus de 95% des cas typiques de PDA, et représente l'une des premières mutations des cellules des canaux pancréatiques dans le processus de développement des lésions précancéreuses.

Gène	Fréquence (%) de mutation dans PDA	Période d'impact au cours de la tumorigenèse	Origine de la mutation
<i>Oncogènes (activation / gain de fonction)</i>			
KRAS	95	Précoce	Somatique
BRAF	4		Somatique
AKT2	10		Somatique
EGFR	1		Somatique
EBV génome	<1		Virus
<i>Gènes suppresseurs de tumeurs ou de maintenance du génome (inactivation / perte de fonction)</i>			
CDKN2A/p16	>90	Intermédiaire - tardif	Somatique > germinale
TP53	75	Tardif	Somatique
SMAD4	55	Tardif	Somatique
BRCA2 et PALB2	5	Tardif	Germinale > somatique
FANCC et FANCG	3	Tardif	Germinale > somatique
CCSER1/FAM10A	4		Somatique
MAP2K4	4		Somatique
LKB1/STK11	4		Somatique > germinale
ATM	<1		Germinale
<i>Gène de maintenance tissulaire (inactivation/perde de fonction)</i>			
PRSS1	<1		Germinale

Tableau 1 : Profil génétique de l'adénocarcinome canalaire du pancréas³⁶

D'après le modèle actuel de progression vers un cancer du pancréas, une décennie passe entre l'acquisition de la première mutation génétique initiant le néoplasme et l'émergence de la première cellule ayant un génotype de cancer invasif. L'aptitude à créer des métastases est acquise après environ 7 années de plus, et la mort du patient suit généralement 2 ans plus tard (figure 11)³⁷.

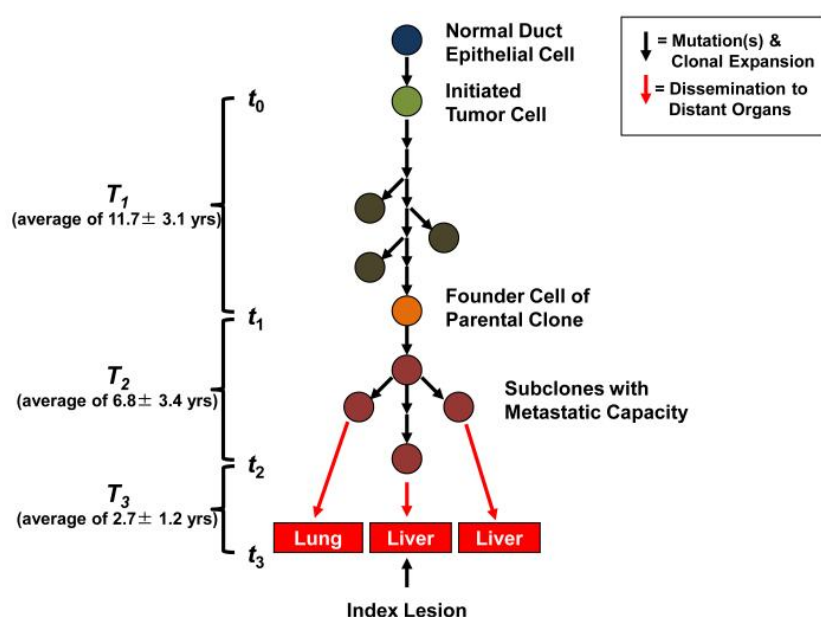


Figure 11 : Schéma temporel de l'évolution génétique du cancer du pancréas³⁷

Une autre caractéristique de l'adénocarcinome canalaire pancréatique est la prolifération intense des fibroblastes du stroma et le dépôt de composants de la matrice extra-cellulaire, formant ce qu'on nomme une desmoplasie propice à la croissance et à l'invasion tumorales³⁸. Les chercheurs n'ont cependant toujours pas déterminé si la réaction stromale dans le cas du PDA a pour objectif primaire de contenir le développement de la tumeur (défense de l'hôte) ou d'en augmenter la virulence. Dans tous les cas, le stroma crée une barrière à la distribution de nombreuses thérapies³⁹. En histologie, les adénocarcinomes canaux pancréatiques ont aussi pour caractéristiques d'avoir une forte tendance à l'envahissement périneural (presque toujours présent) et à l'envahissement des vaisseaux microscopiques et des lymphatiques (très fréquent). Les composants non-néoplasiques du stroma (desmoplastiques) représentent en général plus de 70% de la masse tumorale et comprennent de nombreux types de cellules inflammatoires,

des protéines de la matrice extracellulaire, des cellules pancréatiques stellaires, des cellules endothéliales, des cellules nerveuses, des fibroblastes et des myofibroblastes. Le stroma a une densité faible en vaisseaux, et des fluides interstitiels causant une pression importante, dont résulte la faible perfusion du compartiment épithélial et l'aspect caractéristique « hypodense » en imagerie à produits de contraste intraveineux⁴⁰. Ce stroma très dense forme ce qu'on appelle le microenvironnement tumoral (figure 12).

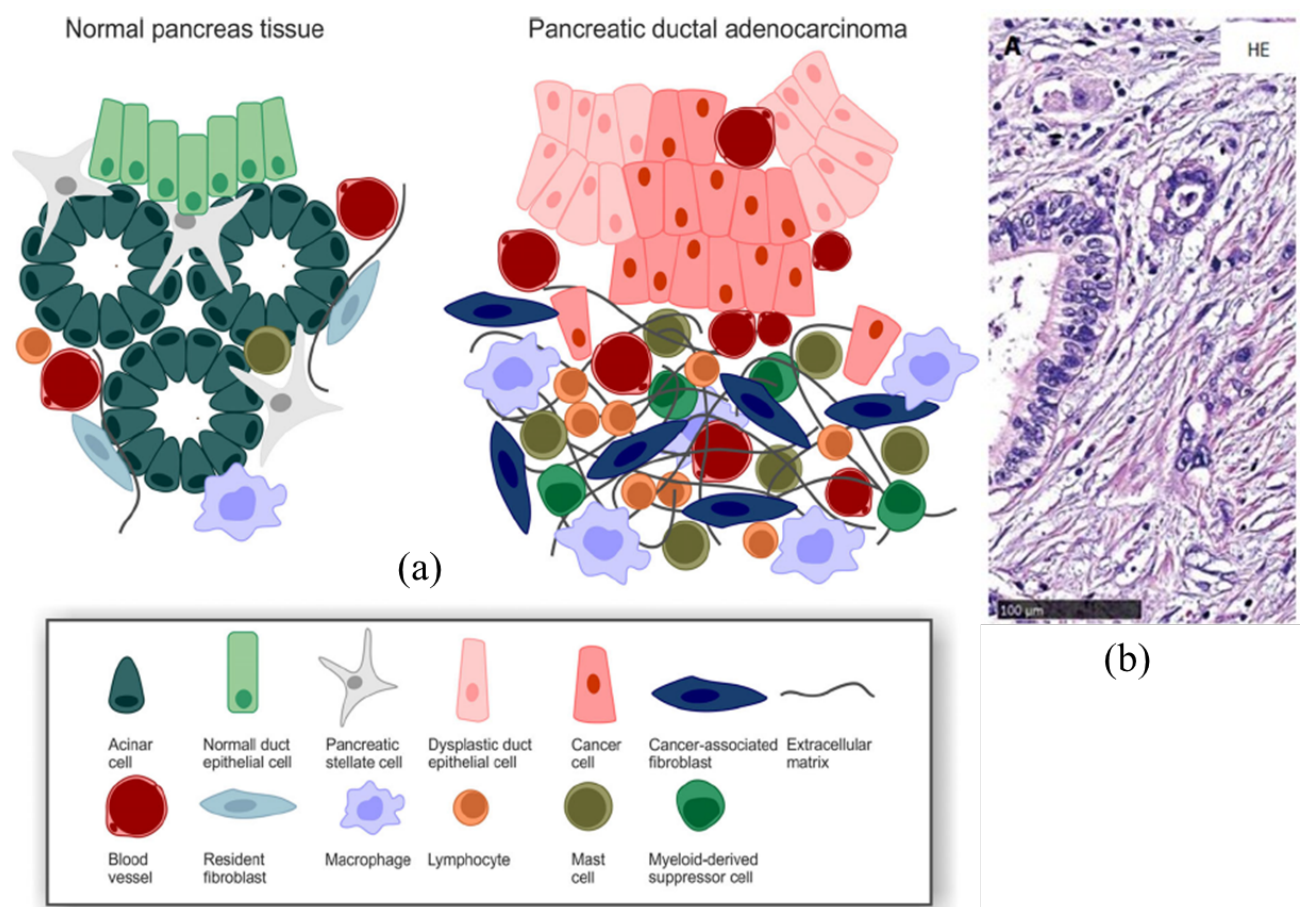


Figure 12 : (a) Desmoplasie de l'adénocarcinome canalaire pancréatique⁴¹. (b) Coloration HE de cellules pancréatiques cancéreuses arrangées en petits groupes et en structure de type canalaire, entourées de stroma desmoplastique⁴².

De plus, les adénocarcinomes canaux du pancréas sont reconnus comme ayant une remarquable résistance à la privation en nutriments, cette privation en nutriments contribuant à activer des voies moléculaires favorisant une chimiorésistance⁴³.

D'autres lésions pancréatiques, moins fréquentes que les PanIN, peuvent mener à un adénocarcinome canalaire pancréatique. Ces autres lésions précancéreuses sont les IPMN (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm) et les MCN (Mucinous Cystic Neoplasm). Les lésions IPMN et MCN semblent subir des altérations moléculaires communes et différentes des lésions PanIN, suggérant que ces différentes lésions représentent des possibilités différentes de transformation malignes des canaux (figure 13). Néanmoins, beaucoup de questions demeurent, telles que savoir quels sont précisément leur origines et points communs et savoir si ces lésions mènent à des sous-types d'adénocarcinomes canaux pancréatiques différents.⁴⁴

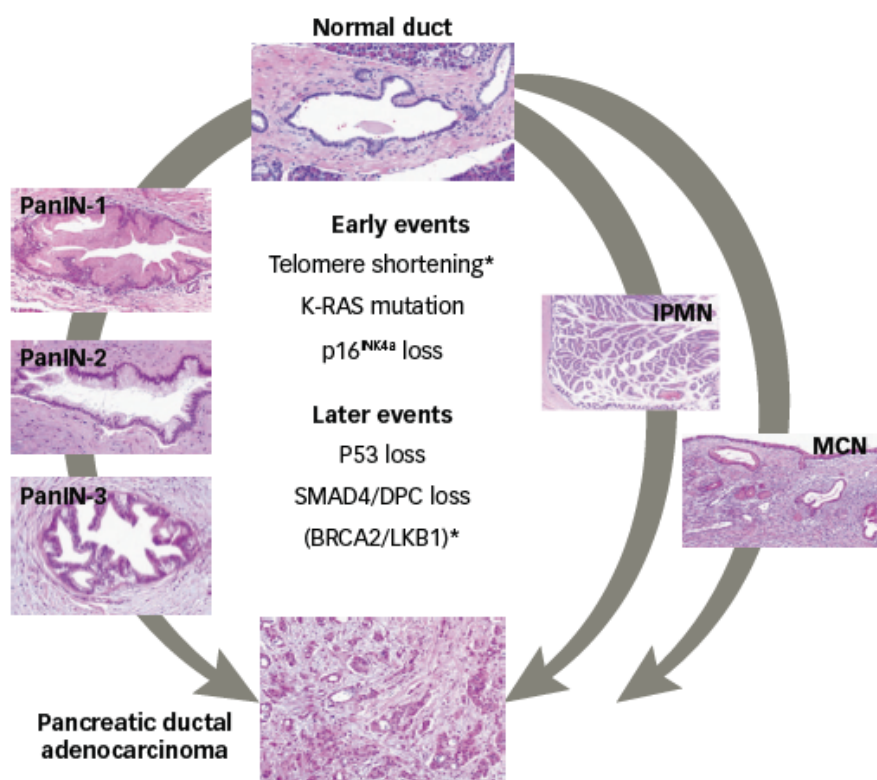
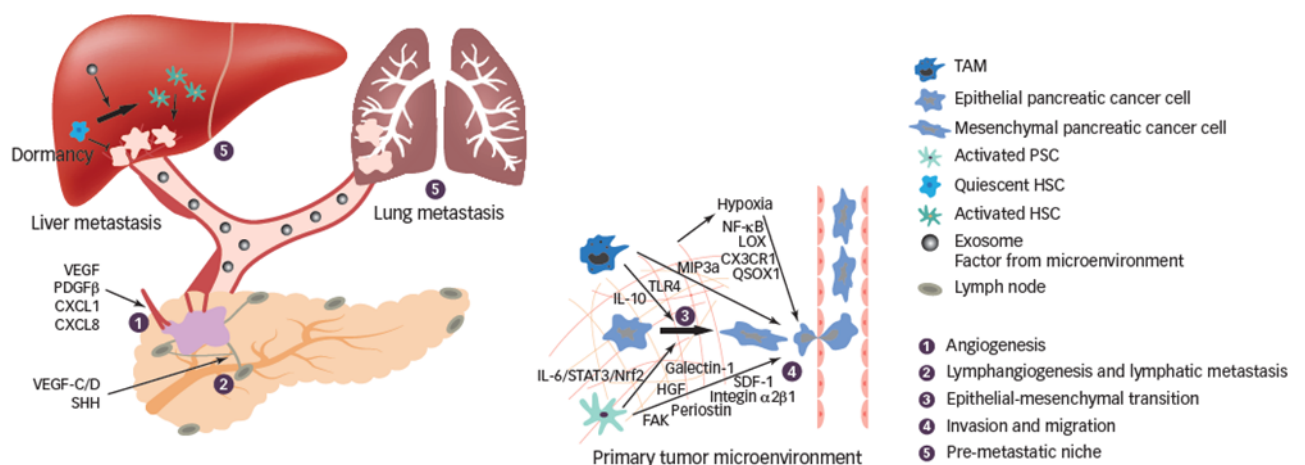


Figure 13 : Les différentes lésions précancéreuses menant à un adénocarcinome canalaire pancréatique⁴⁴

Lorsque qu'un adénocarcinome canalaire pancréatique devient métastatique, les foyers typiques des tumeurs secondaires sont le foie et les poumons. Le microenvironnement tumoral a un rôle important dans le processus de développement des métastases car il influence toutes ses étapes, au travers de plusieurs voies de signallement (figure 14) :

- 1) Il stimule l'angiogenèse en relâchant des cytokines favorisant la survie et la prolifération cellulaire.
- 2) Il induit une lymphangiogenèse établissant une voie à l'envahissement des ganglions lymphatiques.
- 3) Il facilite la transition épithéliale-mésenchymateuse permettant aux cellules cancéreuses d'entrer dans les vaisseaux lymphatiques.
- 4) Il participe à l'invasion et la migration des cellules cancéreuses
- 5) Les facteurs et exosomes dérivés du microenvironnement tumoral pancréatique peuvent induire un foyer de formation pré-métastatique dans le foie et les poumons, et peuvent activer les cellules stellaires hépatiques créant une desmoplasie au niveau du foie⁴⁵.



HSC : hepatic stellate cells ; CXCL : chemokine ligand ; CX3CR : chemokine receptor ; FAK : focal adhesion kinase ; HGF : hepatic growth factor ; LOX : lysyl oxidase ; SSH : sonic hedgehog ; MIP3 : macrophage inflammatory protein 3 ; PSC : pancreatic stellate cell ; SDF-1 : stroma-derived factor-1 ; TAM : tumor associated macrophage ; TLR4 : toll like receptor 4

Figure 14 : Influence du micro-environnement tumoral pancréatique dans le processus métastatique⁴³

1.5 Adénocarcinome canalaire du pancréas : diagnostic

1.5.1 Dépistage

A ce jour, il n'existe pas de programme de dépistage recommandé au grand public pour le cancer du pancréas, ce qui est très regrettable compte tenu de la létalité de la maladie lorsque diagnostiquée à un stade avancé. L'adénocarcinome canalaire pancréatique est ainsi diagnostiqué à un stade tardif dans la très grande majorité des cas, car c'est à un stade avancé que les symptômes apparaissent.

L'intérêt du marqueur sérologique CA19-9 (Carbohydate Antigen 19-9), une protéine exprimée à la surface des cellules tumorales et qui peut être mesurée dans le sang lorsque relâchée par les cellules cancéreuses, a été étudié mais CA19-9 n'a pas été retenu du fait de son manque de spécificité, une élévation de son taux pouvant être causée par des affections non-cancéreuses telles qu'une pancréatite ou une obstruction des voies biliaires. De plus, environ 5% de la population n'exprime pas cette protéine du fait de l'absence d'enzyme de Lewis fonctionnelle⁴⁶. Le taux de CA19-9 a néanmoins une utilité en clinique car l'évolution de son taux après traitement informe sur la réponse au traitement et sur le pronostic du patient.

Le Consortium du dépistage du cancer du pancréas (CAPS)⁴⁷ s'est réuni pour un sommet international en 2013 afin d'établir des stratégies de dépistages pour les individus à haut risque (antécédents familiaux), mais il n'y a pas de recommandations officielles par la FDA ou l'EMA.

1.5.2 Diagnostic

1.5.2.1 Stratégie de diagnostic

En cas de suspicion de cancer du pancréas, il est nécessaire d'effectuer des examens et de discuter avec le patient afin de confirmer le diagnostic (examen clinique, interrogatoire sur les facteurs de risques, imagerie, analyses biologiques et analyses anatomopathologiques), et de recueillir les informations nécessaires pour que la prise en charge du patient soit optimale et personnalisée (stade de la maladie, résécabilité de la tumeur, comorbidités, pronostic, contre-indications à certains traitements, préférence du patient).

1.5.2.2 Clinique – Signes d'appels

En dehors d'une découverte fortuite d'une tumeur du pancréas, les signes cliniques du cancer du pancréas sont d'apparition tardive, et sont le plus souvent :

- Un ictère cholestatique (75%), classique lorsque la tumeur se situe au niveau de la tête du pancréas (cas le plus fréquent) et obstrue l'écoulement du canal cholédoque, causant une augmentation du taux sanguin en bilirubine.
- Une décoloration des selles et des urines foncées (conséquence de l'ictère).
- Une dégradation de l'état général, avec fatigue et perte poids (50%).
- Un prurit, associé à l'insuffisance biliaire (30%).
- Des douleurs abdominales ou dorsales, surtout si la tumeur est de taille importante et appuie sur les structures anatomiques adjacentes, dont certains nerfs.
- Une stéatorrhée (15%), correspondant à une présence excessive de graisses dans les selles, causée par l'insuffisance en enzymes lipidiques normalement sécrétées par le pancréas exocrine, plus ou moins associée à des problèmes digestifs (diarrhée, nausée, vomissement).
- Un diabète de type 2 d'apparition brutale ou un diabète s'aggravant (10%).
- Une pancréatite aigüe.

1.5.2.3 Biologie

Les informations typiquement recueillies à partir d'un prélèvement sanguin dans le cas d'une suspicion de cancer du pancréas sont une formule sanguine complète et un bilan hépatique (bilirubinémie, phosphatase alcaline, ASAT, ALAT, LDH, amylase, aspartate transaminase). Une élévation des taux d'enzymes hépatiques peut indiquer la propagation du cancer du pancréas au foie.

Dans le cas du cancer du pancréas, deux marqueurs tumoraux sont reconnus, bien que non-utilisés pour le diagnostic. Il peut cependant être utile de les mesurer dans le cadre du bilan initial afin d'évaluer l'efficacité des modalités thérapeutiques par la suite. Ces marqueurs tumoraux sont le CA19-9 (antigène carbohydre 19-9), protéine présente en faible quantité à la surface des cellules cancéreuses et dont le taux est élevé chez 75% des patients atteints de cancer du pancréas et l'antigène carcino-embryonnaire (CEA), protéine des tissus fœtaux en développement qui est anormalement élevée chez 50% de ces patients.

1.5.2.4 Imagerie

Le bilan d'imagerie nécessaire au diagnostic d'un cancer du pancréas et à sa caractérisation (stadification, résécabilité) repose sur l'échographie et la tomodensitométrie (TDM) (figure 15).

L'échographie abdominale est l'examen de première intention devant une symptomatologie évocatrice de cancer du pancréas. Elle permet d'évaluer la dilatation des voies biliaires, de localiser et visualiser la tumeur primitive (si présente), et elle contribue au bilan d'extension locorégionale⁴⁸. Il est important de noter que l'échographie est peu sensible. Des gaz digestifs, par exemple, peuvent bloquer le passage des ultrasons et empêcher l'examen du pancréas dans sa totalité. Un patient atteint d'un cancer du pancréas peut aussi présenter un aspect normal en échographie abdominale. Cet examen est essentiel pour rechercher une lithiase vésiculaire dans le cas d'une suspicion de pancréatite aiguë, mais il doit être complétée par une technique d'imagerie de meilleure résolution telle que la TDM.

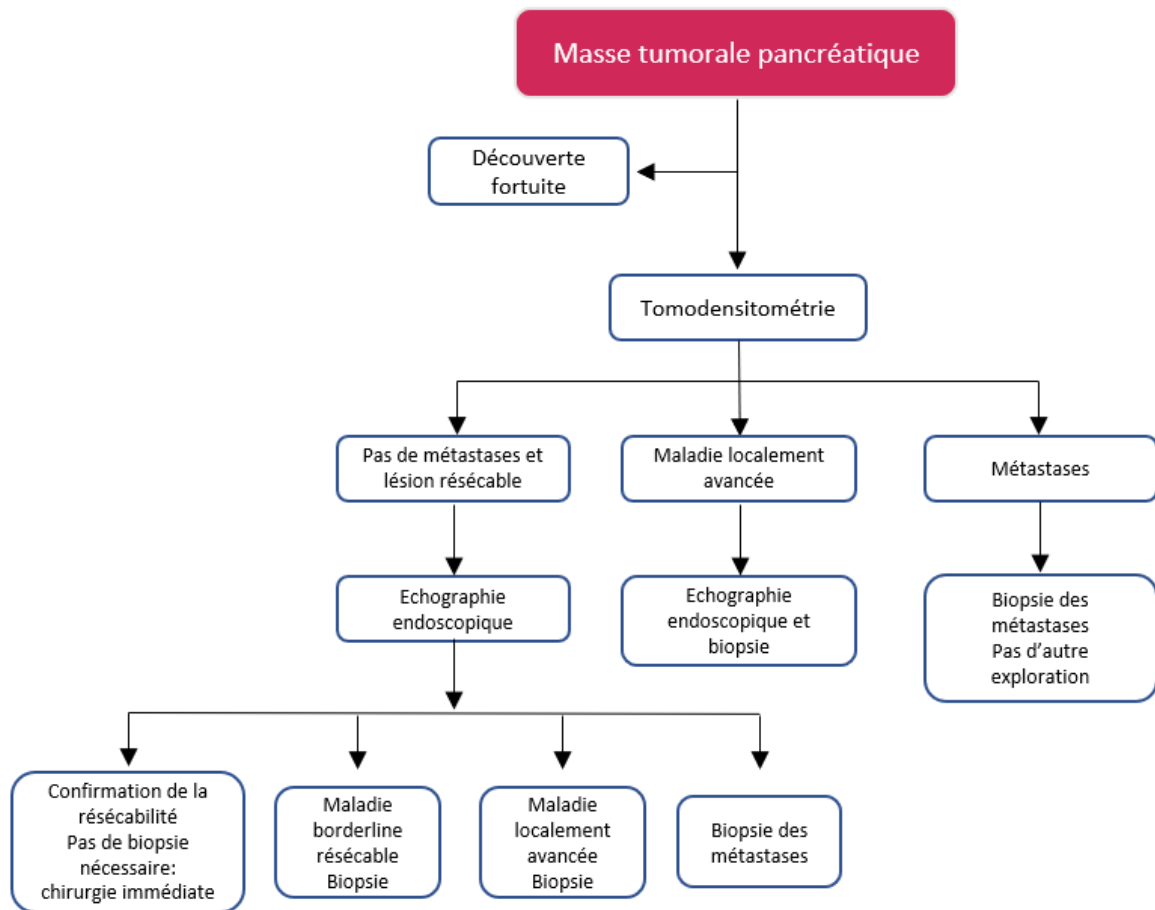


Figure 15 : Recommandations de la Société Européenne d’Oncologie Médicale (ESMO) pour la stratégie diagnostic du cancer du pancréas⁴⁹

La TDM indiquée est la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne comportant un temps artériel, un temps veineux, et des coupes fines. Elle permet de :

- Déterminer le stade (TNM) du cancer en précisant la taille de la tumeur, sa topographie et son extension à distance.
- Evaluer la résécabilité de la tumeur même si la tumeur est rarement résécable car le cancer est souvent diagnostiqué à un stade avancé.

Si après la TDM, un doute quant à la résécabilité demeure (10% des cas), une IRM hépatique s’il y a un doute une extension hépatique, ou une écho-endoscopie en cas de difficulté d’évaluation de l’extension loco-régionale peuvent être réalisées.

1.5.2.5 Stadification

La classification TNM⁵⁰, est un système international permettant de se rendre compte du stade d'un cancer : « T » renseigne la taille de la tumeur primaire ; « N », correspondant à « Node » en anglais, indique si des ganglions lymphatiques ont été envahis par des cellules cancéreuses ; et M signale la présence ou l'absence de métastases (tableau 2).

Classification	Définition
Tx	La tumeur primaire ne peut pas être caractérisée
T0	Pas de preuve de tumeur primaire
Tis	Carcinome <i>in situ</i> (PanIN grade 3, néoplasme mucineux à dysplasie de haut grade, néoplasme intra-canaux tubulo-papillaire avec dysplasie de haut grade ou MCN avec dysplasie de haut grade)
T1	Tumeur ≤ 2 cm
T2	$2 < \text{Tumeur} \leq 4$ cm
T3	Tumeur > 4 cm
T4	Tumeur touchant l'axe cœliaque, artère mésentérique supérieure et/ou l'artère hépatique commune, qu'importe sa taille
Nx	L'envahissement ganglionnaire ne peut être caractérisé
N0	Absence d'envahissement des ganglions régionaux
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglion(s) régional(aux)
N2	Envahissement de plus de 3 ganglions régionaux
M0	Absence de métastase
M1	Métastase(s) à distance

Note : les dimensions correspondent au diamètre maximal de la tumeur primaire.

Tableau 2 : Classification TNM du PDA, établie par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), 8^e Edition⁵¹.

A partir de la classification TNM, on définit plusieurs stades. Plus de 80% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé, dont le pronostic est très sombre (Tableaux 3 et 4).

Stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1 à 3	N1	M0
III	N'importe quel T	N2	M0
	T4	N'importe quel N	
IV	N'importe quel T	N'importe quel N	M1

Tableau 3 : Stadification des adénocarcinomes canauxaires pancréatiques⁵²

Stade	Survie médiane si résection (mois)	Survie médiane sans résection (mois)	% des diagnostics
PDA localisé			
Stade IA	50	-	1%
Stade IB	33	-	4%
Stade IIA	21	-	1%
Stade IIB	24	-	13%
PDA localement avancé			
Stade III	16	15	29%
PDA métastatique			
Stade IV	-	8	52%
Tous stades confondus	20	11	

Tableau 4 : Proportions des stades auxquels sont diagnostiqués les patients et pronostics associés⁴⁹

1.5.2.6 Résécabilité

Évaluer la résécabilité, autrement dit, déterminer si procéder à l'exérèse de la tumeur est faisable et présente un intérêt pour le patient en termes d'amélioration du pronostic et de balance bénéfique/risque est critique car la chirurgie est considérée encore aujourd'hui comme le seul traitement à visée curative dans le cas du cancer du pancréas malgré le fort taux de récurrence après résection.

Environ 10% des patients ont une tumeur considérée «*a priori*» résécable («*a priori*» car il se peut qu'au moment de l'opération le chirurgien décide qu'elle n'est en fait pas résécable). 10% de plus auront une tumeur dite «*borderline*» résécable ou à la limite de la résécabilité. Enfin, les 80% restant auront un cancer trop avancé pour que la chirurgie n'apporte des bénéfices, de plus, la chirurgie elle-même est rarement réalisable dans ces cas-là, du fait de l'extension de la tumeur aux autres structures. La résécabilité de la tumeur est déterminée par le chirurgien, si le patient présente un état général adapté à la chirurgie, et si le cancer n'est pas métastatique.

Une tumeur est dite «*résécable*» si le chirurgien estime que la probabilité de réaliser une résection R_0 (à marges chirurgicales microscopiques négatives) est grande ; «*borderline résécable*» si une résection R_1 (à marges chirurgicales microscopiques positives) est probable, et «*non résécable*» si une résection R_2 (à résidus cancéreux macroscopiques) est probable. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a établi des critères permettant d'évaluer la résécabilité d'une tumeur selon l'étendue du contact de la tumeur avec les vaisseaux principaux à proximité⁵³ (tableau 5).

Vaisseau	Résécable	Borderline résécable	Non-résécable
	Résection R ₀ probable	Résection R ₁ probable	Résection R ₂ probable
Artère mésentérique sup.	Aucun contact	Contact $\leq 180^\circ$	Contact $> 180^\circ$
Axe cœliaque (AC)/ artère hépatique (AH)	Aucun contact	Contact avec l'AH avec option de reconstruction ou contact $\leq 180^\circ$ avec AC	Contact $> 180^\circ$
Veine mésentérique sup./ Veine Porte	$\leq 180^\circ$	Contact $> 180^\circ$, distorsion tumorale, ou thrombose, avec vaisseaux au-dessus et en-dessous en état pour permettre reconstruction	Non-reconstructible

Tableau 5 : Critères NCCN pour la résécabilité d'un adénocarcinome canalaire pancréatique^{49,54}

1.5.2.7 Analyse anatomopathologique – Biopsie – Grades

D'autres lésions bénignes du pancréas (les pancréatites chroniques ou auto-immunes par exemple) peuvent imiter une lésion pancréatique maligne cliniquement et radiographiquement. Il est difficile de distinguer les lésions bénignes formant des masses des lésions malignes seulement sur la base de leur aspect en radiographie, c'est pourquoi l'analyse cyto-histologique du tissu reste le standard diagnostique pour le cancer du pancréas. Le diagnostic différentiel principal dans le cas du PDA est donc sa distinction d'une pancréatite chronique atrophique.^{45,55}

A partir de l'échantillon tumoral, on peut définir le grade de la tumeur. Le PDA peut être classé en grades allant de 1 à 4, en fonction de la comparaison de l'apparence des cellules cancéreuses à celle de cellules pancréatiques normales. On parle alors de différenciation. Plus le grade est bas, moins les cellules sont « anormales », et meilleur est le pronostic.

- Grade 1 : cellules ressemblant aux cellules pancréatiques normales.
- Grade 2 : cellules ressemblant modérément aux cellules pancréatiques normales.
- Grade 3 : cellules peu ressemblantes aux cellules pancréatiques normales.
- Grade 4 : cellules différentes des cellules pancréatiques⁵⁶.

Le grade, lorsque mis dans le contexte du stade, renseigne aussi sur la vitesse à laquelle les cellules tumorales évoluent.

Si la tumeur est résécable, l'analyse anatomopathologique se fera sur la tumeur après l'exérèse par le chirurgien. Si elle ne l'est pas ou si un traitement néoadjuvant est envisagé (ou si un doute diagnostique persiste), une biopsie sera réalisée et l'analyse anatomopathologique s'effectuera sur le prélèvement. La biopsie est typiquement guidée par écho-endoscopie.

Si une chirurgie est réalisée, une partie de l'analyse anatomopathologique consistera en évaluation de la présence de cellules cancéreuses à la surface des tissus retirés afin de déterminer le statut R₀ ou R₁, c'est-à-dire si les marges microscopiques sont positives (R₁) ou négatives (R₀). Pour ce faire, l'anatomopathologiste détermine si des cellules cancéreuses sont présentes à moins d'1 mm de profondeur de la surface ; si c'est le cas, les marges sont dites positives et on considère que les tissus environnant la tumeur réséquée contiennent toujours des cellules cancéreuses⁵⁷.

Des ganglions lymphatiques sont aussi prélevés afin de déterminer s'ils sont envahis par des cellules cancéreuses.

1.5.2.8 Etat général – Statut de performance

Des échelles, telles que l'indice de Karnofsky, et plus vastement utilisée, l'ECOG Performance Status (tableau 6) sont utiles pour évaluer le pronostic et pour les décisions quant à la convenance de certaines modalités thérapeutiques à l'état général du patient.

PS (statut de performance)	Description
0	Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités qu'avant de développer la maladie, sans restriction
1	Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoire et capable de réaliser des tâches légères ou sédentaires
2	Patient capable de prendre soin de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée
3	Patient capable de soins limités, alité ou assis > 50% de la journée
4	Patient complètement handicapé, ne pouvant prendre soin de lui. Totalement alité ou assis

Tableau 6 : Echelle de statut de performance ECOG⁵⁸

1.6 Adénocarcinome canalaire du pancréas : prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, prend en compte les caractéristiques du patients et ses préférences et inclut, en plus du management du cancer du patient (thérapie, traitement des complications, suivi thérapeutique et soins palliatifs), une éducation thérapeutique et un accompagnement socio-psychologique pour le patient et ses proches. L'objectif est non seulement de diminuer la mortalité de l'adénocarcinome canalaire pancréatique, mais aussi de préserver la qualité de vie du patient autant que possible.

Le cancer du pancréas fait l'objet de nombreux essais cliniques visant à trouver des solutions aux nombreux besoins médicaux non-satisfaits de sa prise en charge thérapeutique (et de son diagnostic). La participation du patient à un essai clinique doit être considérée par l'équipe médicale et doit être discutée avec le patient. La liste des essais cliniques ouverts en France est disponible sur le site de l'Institut National du Cancer, www.e-cancer.fr. La liste complète des essais cliniques aux USA et dans le monde est disponible le site de l'US National Library of Medicine (appartenant au National Institute of Health) à www.clinicaltrials.gov.

Cette partie traitera uniquement les standards de prise en charge actuels de l'adénocarcinome canalaire pancréatique.

1.6.1 Arbre décisionnel

Les principales recommandations quant à la prise en charge de l'adénocarcinome canalaire pancréatique en Occident sont celles émises par l'ESMO en Europe (figure 16) et par le NCCN aux USA⁵⁹.

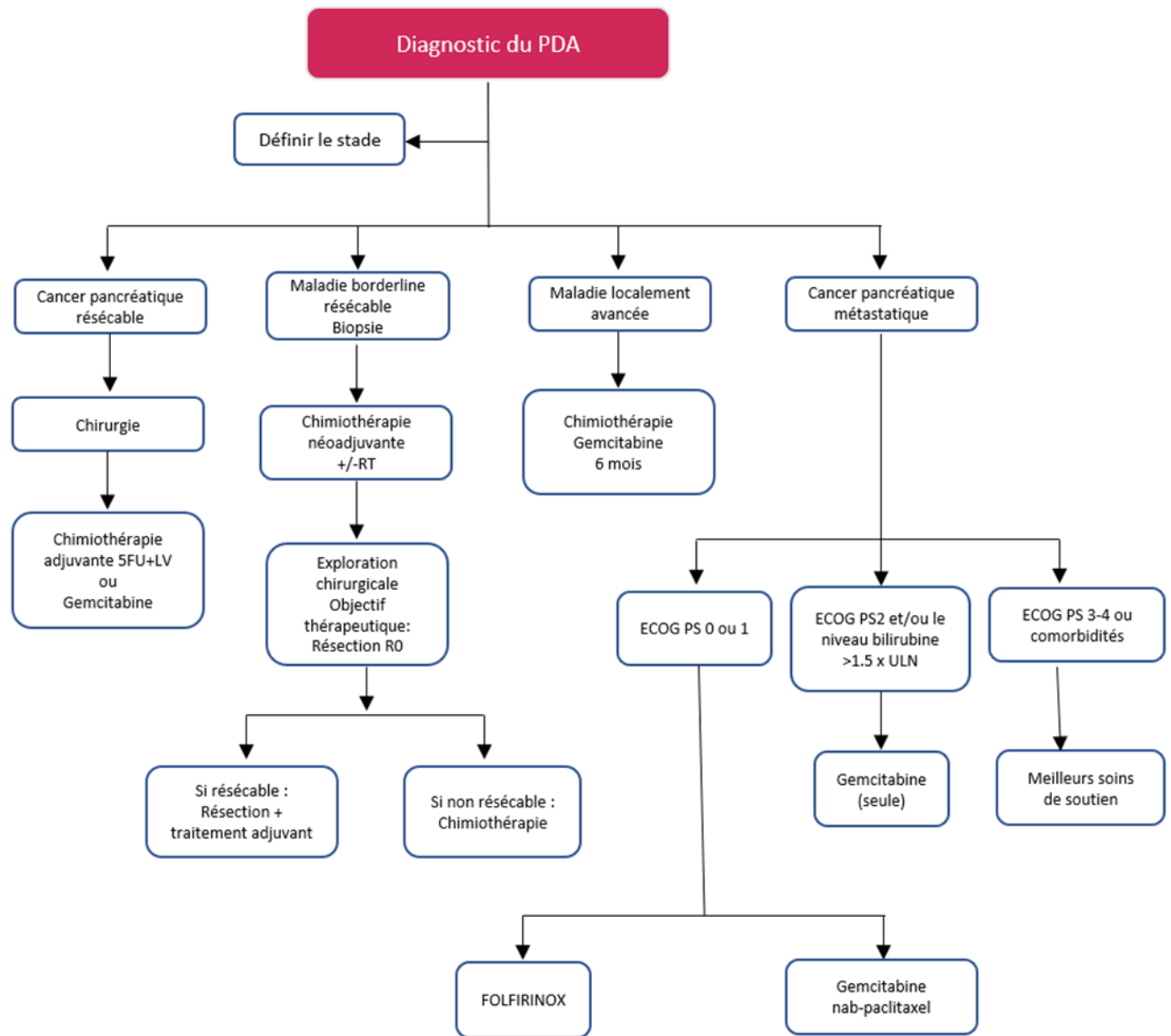


Figure 16 : Stratégies de prise en charge thérapeutique de l'adénocarcinome canalaire pancréatique. Recommandations ESMO pour la pratique clinique⁶⁰

1.6.2 Chirurgie

1.6.2.1 Chirurgie à visée curative

Pour les tumeurs résécables, la chirurgie consiste à procéder à l'exérèse du tissu cancéreux, en maximisant les probabilités de marges négatives. Moins de 20% des patients sont diagnostiqués à un stade où la résection demeure une option.

Si la tumeur se trouve au niveau de la tête du pancréas, ce qui est le cas chez près de 70% des patients, l'opération sera une duodéno-pancréatectomie céphalique selon la procédure de Whipple (figure 17).

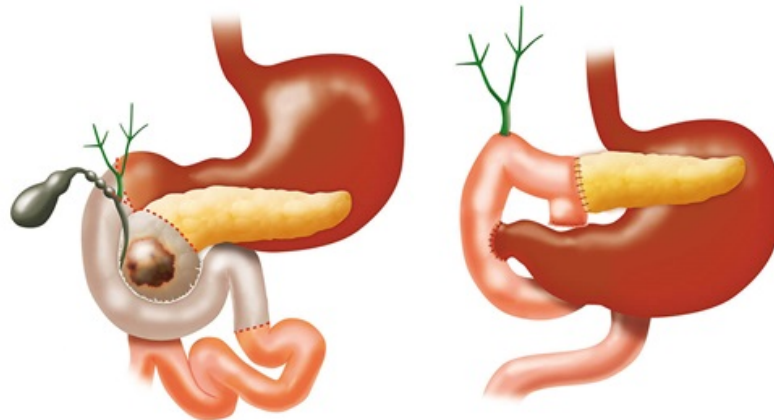


Figure 17 : Procédure de Whipple pour une tumeur localisée dans la tête du pancréas⁶¹.

Lorsque la tumeur se situe dans la partie distale du pancréas, on procède à une pancréatectomie distale (résection du corps et de la queue du pancréas) avec splénectomie (figure 18), qui peut être réalisée par chirurgie ouverte, ou par laparoscopie (chirurgie minimalement invasive) selon l'expérience du chirurgien. Une splénectomie est aussi réalisée dans la majorité des cas, pour minimiser les risques d'extension du cancer.

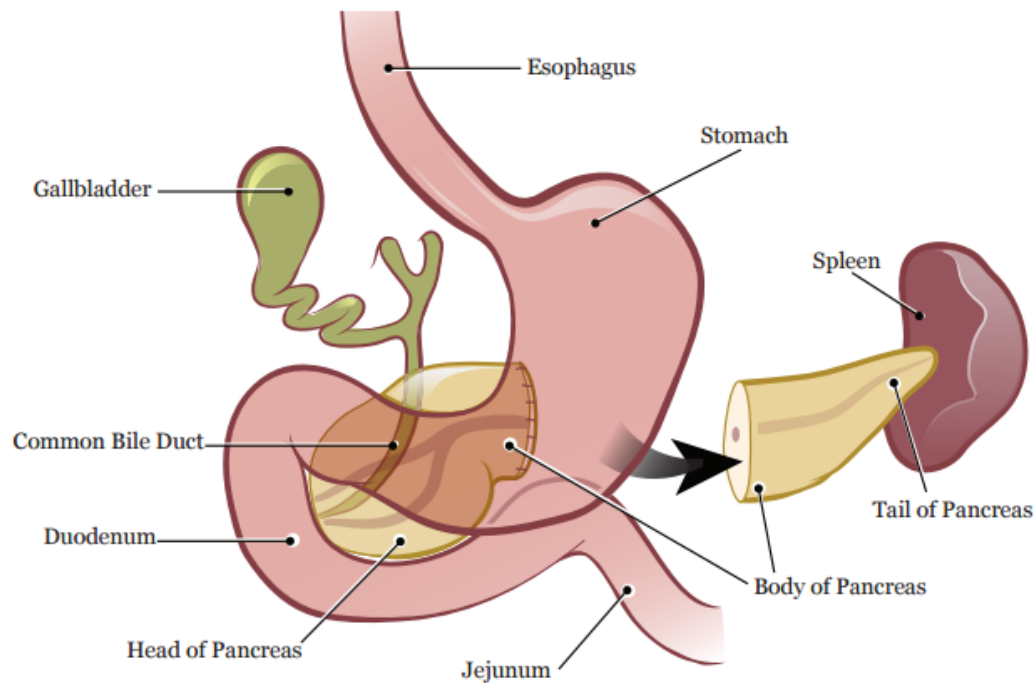


Figure 18 : Pancréas après pancréatectomie distale⁶²

1.6.2.2 Complications et récurrences

Les complications associées à la chirurgie curative du cancer du pancréas sont à court terme : le risque d'infection, de saignements, de mort du patient ; et à plus long terme : la perte de poids, des troubles du transit, une gastroparésie, et une stéatorrhée due à l'insuffisance pancréatique avec parfois nécessité de supplémentation en enzymes pancréatiques. La survenue d'un diabète est possible, notamment en cas de pancréatectomie distale, du fait de la localisation d'une grande part des îlots de Langerhans dans la queue du pancréas⁶³.

Les récurrences après résection sont fréquentes (80% des patients) et apparaissent généralement dans l'année qui suit. Le type de récurrence (locale, à distance, multisite) influence le pronostic du patient, bien que beaucoup reste à éclaircir sur les motifs de récurrence post-résection du cancer du pancréas⁶⁴.

1.6.2.3 Chirurgie à visée palliative

Afin de soulager les symptômes d'obstruction des voies biliaires (jaunisse) et/ ou du duodénum (occlusion intestinale) que la tumeur peut causer, la pose de stent par voie endoscopique ou percutanée est parfois nécessaire, à la fois pour soulager la douleur et pour autoriser la poursuite de traitements tels que la chimiothérapie (figure 19).

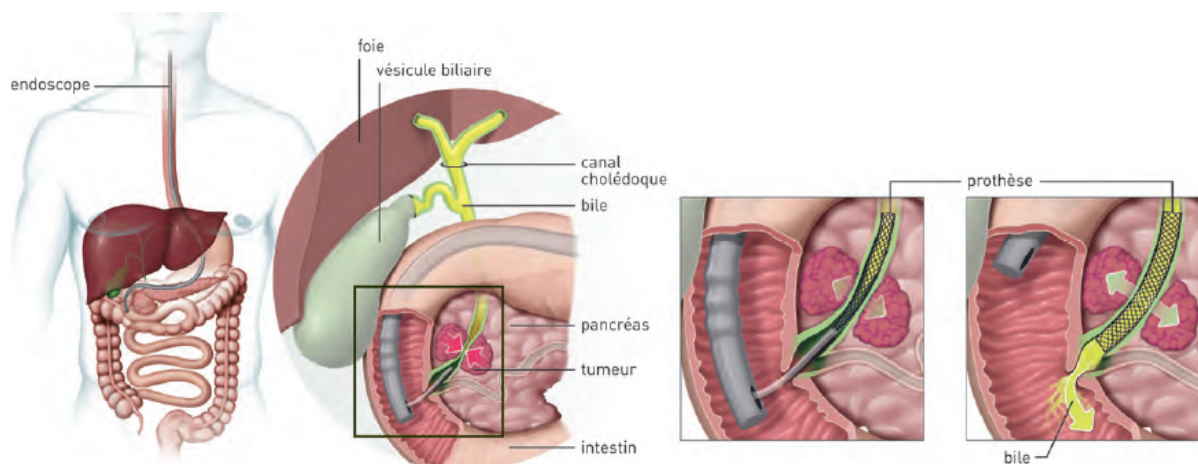


Figure 19 : Pose endoscopique d'un stent biliaire⁶⁵

1.6.3 Chimiothérapie et radio-chimiothérapie

La chimiothérapie est l'option thérapeutique systémique jugée efficace et tolérable pour les patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique. La découverte de traitements efficaces et tolérables a été, et demeure, très lente et parsemée d'obstacles. Pendant longtemps, le 5-fluorouracile (5-FU) a été le seul agent de chimiothérapie disponible puis plus tard, la gemcitabine a également été utilisée, seule ou en association avec d'autres chimiothérapies comme le cisplatine ou l'oxaliplatine avec des résultats encourageants⁶⁶.

Depuis la démonstration du rapport bénéfice risque positif de la gemcitabine, de nombreux essais cliniques ont testé son association avec d'autres molécules : d'autres chimiothérapies telles que l'irinotécan et le paclitaxel, ou des thérapies ciblées telles que l'erlotinib (anti-EGFR), le bevacizumab (anti-VEGF) ou encore le cetuximab (anti-EGFR), avec des résultats parfois contrastés mais permettant toutefois de révéler le potentiel de la combinaison gemcitabine/nab-paclitaxel (paclitaxel lié à de l'albumine, ayant une meilleure biodisponibilité intratumorale et une meilleure efficacité que paclitaxel) dans le PDA métastatique⁶⁷ même si

actuellement, le protocole FOLFIRINOX (association de 5-fluorouracile, acide folinique, irinotécan et oxaliplatine) reste le standard de prise en charge du cancer du pancréas métastatique (survie de 11,1 mois pour le bras FOLFIRINOX, contre 6,8 mois pour gemcitabine, $p < 0,001$)⁶⁸.

DCI	Classe thérapeutique	Indication dans le PDA	Mécanisme d'action	Toxicité
Gemcitabine	Antimétabolite (antipyrимidine)	Monothérapie (traitement adjuvant ou palliatif), ou en association avec nab-paclitaxel dans PDA avancé ou métastatique, (radiosensibilisant)	- Inhibition de la synthèse de l'ADN par les métabolites actifs (métabolisé en dFdCDP et dFdCTP dans les cellules par des nucléosides kinases). - Incorporation d'une fraction de la gemcitabine administrée dans l'ADN, induisant l'apoptose.	Toxicité hématologique, troubles digestifs et alopecies
5-FU (5-fluorouracile)	Antimétabolite (antipyrимidine)	Traitement adjuvant, cancer avancé ou métastatique dans le protocole FOLFIRINOX, (radiosensibilisant)	- Fixation du métabolite FdUMP à la thymidilate-synthétase (TS) et inhibition de la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant une inhibition de la synthèse d'ADN. - Incorporation du métabolite triphosphaté (FUTP) à la place de l'uracile dans l'ARN entraînant la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures.	Toxicité hématologique, cardiaque, syndrome main-pieds, troubles digestifs (diarrhée +++)
Irinotécan	Inhibiteur de la topoisomérase I	Protocole FOLFIRINOX des PDA avancés ou métastatiques	L'inhibition de l'ADN topoisomérase I induit des lésions simple-brin de l'ADN bloquant la réplication de l'ADN.	Troubles digestifs (diarrhées +++), et neutropénies
Oxaliplatine	Sel de platine	Protocole FOLFIRINOX des PDA avancés ou métastatiques	Fixation du platine à la guanine induisant inhibition de la transcription et apoptose.	Neuropathies périphériques, ototoxicité, toxicité hématologique et troubles digestifs
Nab-paclitaxel	Taxane	En association avec gemcitabine dans le cancer du pancréas avancé/ métastatique	Fixation de haute affinité du paclitaxel aux microtubules, stabilisant leur polymérisation et inhibant ainsi la mitose.	Neuropathies périphériques, myalgies, troubles digestifs et anorexie

dFdCDP : difluorodeoxycytidine diphosphate ; dFdCTP : difluorodeoxycytidine triphosphate ; FdUMP : 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate

Tableau 7 : Résumé des mécanismes d'action et effets indésirables des principales chimiothérapies de l'adénocarcinome canalaire pancréatique, d'après le VIDAL.

La chimiothérapie peut également être utilisée dans un contexte néoadjuvant (avant résection de la tumeur), adjuvant (après), et palliatif (pour les cancers avancés ou métastatiques, non éligibles à la résection). Il n'y a néanmoins, à ce jour, pas d'indication pour une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs résécables. Des essais cliniques sont actuellement destinés à évaluer le bénéfice que cela pourrait offrir aux patients, avec pour rationnel qu'une chimiothérapie néoadjuvante serait bénéfique car :

- (1) Le fort taux de récurrences à des sites à distance après résection indique que le PDA est une maladie systémique, nécessitant un traitement systémique⁶⁹. De plus, le patient décède le plus souvent à cause du développement de métastases. Par conséquent, attendre quelques mois pour que le patient se remette de son opération avant d'administrer un traitement adjuvant laisse du temps aux métastases de se développer.
- (2) Près d'un tiers des patients dont la tumeur est réséquée auront des complications dues à la chirurgie qui les contre-indiqueront à la thérapie adjuvante⁷⁰.
- (3) Les traitements chimiothérapeutiques combinant plusieurs agents, les plus actifs (ayant un risque de toxicité plus grand), sont mieux tolérés avant que le patient ait été opéré.
- (4) Administrer la chimiothérapie lorsque la tumeur est toujours visible permettrait d'observer la réponse du cancer au traitement systémique et sélectionner le traitement le plus adapté.

Une thérapie néoadjuvante est possible pour les tumeurs dites borderline résécables, dans le but de rendre la tumeur opérable. Les recommandations sont d'orienter le patient vers un essai clinique.

La radiochimiothérapie consiste à associer un traitement par chimiothérapie avec une radiothérapie, potentiellement rendue plus efficace par la chimiothérapie alors dite « radiosensibilisante » mais beaucoup de questions subsistent quant à la place de la radiochimiothérapie dans la prise en charge du cancer du pancréas résécable et borderline résécable. De nombreux essais cliniques tentent de répondre à ces questions, en particulier l'essai clinique RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 0848 actuellement en cours⁷¹.

Le choix de l'agent cytotoxique utilisé lors d'un traitement adjuvant sera influencé par la réponse du patient aux molécules précédemment utilisées si cela a été le cas (traitement néoadjuvant ou adjuvant de première intention). Classiquement, la monothérapie à base de

gemcitabine sera préférée dans le contexte adjuvant. Pour les formes localement avancées ou métastatiques, l'état général du patient et ses préférences seront particulièrement importants compte tenu de la toxicité des chimiothérapies et de la progression de la maladie. En particulier, le traitement à base de FOLFIRINOX est lourd en toxicités, puisqu'il cumule les effets indésirables de plusieurs agents et doit ainsi être réservé aux patients ayant un bon score ECOG (0 à 1), moins de 75 ans et un taux de bilirubinémie inférieur à 1,5 fois la normale. Pour les patients dont l'état ne permet pas d'utiliser FOLFIRINOX, la combinaison gemcitabine/nab-paclitaxel est indiquée, voire même la gemcitabine en monothérapie si l'état du patient est trop dégradé pour cette dernière combinaison.

Actuellement, aucun biomarqueur validé ne permet de déterminer quels seront les patients ayant les meilleures probabilités de réponse aux différentes molécules (haut répondeurs).

L'adénocarcinome canalaire pancréatique, la forme la plus fréquente du cancer du pancréas est donc une maladie dont la mortalité est similaire à son incidence, qui augmente. C'est un cancer dont le pronostic est particulièrement sombre pour les formes avancées, qui représente la vaste majorité des stades auxquels la maladie est diagnostiquée. Ceci est dû à de nombreux besoins médicaux insatisfaits : il n'y a pas de stratégie de screening, le diagnostic est difficile et tardif, et l'arsenal thérapeutique disponible reste décevant même après la longue et difficile survenue de progrès thérapeutiques (survie inférieure à 1 an pour la plupart des patients). La recherche contre le cancer a cependant subi plusieurs révolutions au cours de ces dernières années, l'immunothérapie et les médecines personnalisées notamment. Il apparaît donc légitime de s'interroger sur les résultats de l'immunothérapie dans le contexte de l'adénocarcinome canalaire pancréatique.

PARTIE 2 : L'immunothérapie

3.1 Rappels sur le système immunitaire

L'immunité regroupe les mécanismes de défense de l'organisme contre les agents qu'il considère étrangers (virus, bactéries, parasites, molécules ou cellules anormales...) dans le but de maintenir son intégrité fonctionnelle et sa survie.

Les différentes structures (tissus, organes lymphoïdes), cellules, et molécules solubles qui participent à ces mécanismes de défense sont appelées système immunitaire.

La réponse immunitaire est le phénomène d'activation des mécanismes du système immunitaire face à ce qu'il reconnaît comme une agression extérieure ou une anomalie de l'organisme. Celle-ci a une composante innée (naturelle), non spécifique, et une composante adaptative (acquise), spécifique (figure 20).

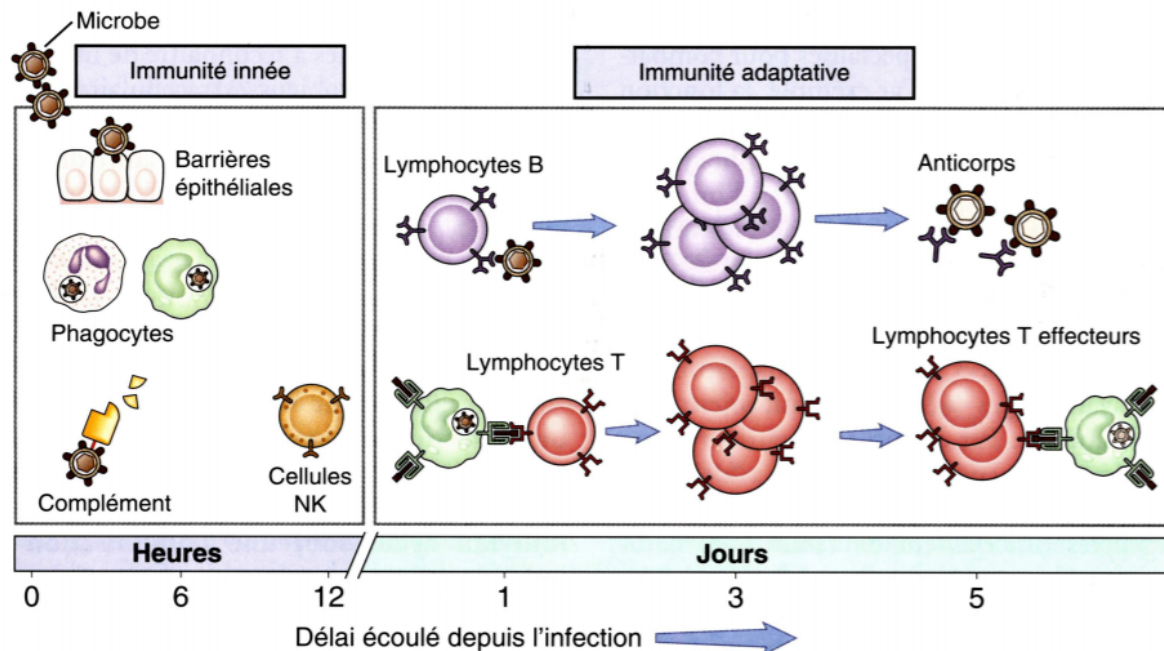


Figure 20 : L'immunité innée et l'immunité adaptative⁷²

3.1.1 La réponse immunitaire innée ou naturelle

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme face aux agents pathogènes : elle est immédiate et fonctionnelle.

L'immunité innée regroupe :

- des barrières physiques telles que le pH acide de l'estomac et de la peau, et des barrières anatomiques (peau et muqueuses)
- des mécanismes cellulaires, impliquant les cellules à capacité phagocytaire (macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires) ou cytolytique (cellules NK, polynucléaires)
- des mécanismes humoraux, impliquant des molécules solubles (cytokines, complément)

Les barrières de l'organisme sont censées empêcher la pénétration d'agents pathogènes extérieurs dans l'organisme. Dans le cas où ces dernières échoueraient, ou dans le cas où l'agent ne viendrait pas de l'extérieur, la réponse immunitaire innée est activée par un signal de danger, qui correspond à l'interaction entre les récepteurs des cellules de l'immunité innée nommés PRR pour « Pattern Recognition Receptor » et :

- des molécules du non-soi, possédant des motifs dits « PAMP » (Pathogen Associated Molecular Patterns)
- des molécules associées aux dégâts, possédant des motifs dits « DAMPs » (Danger Associated Molecular Pattern)

Les PRR sont des groupes de récepteurs dont les gènes sont invariables au sein d'une espèce. Parmi les PRR, on distingue :

- Les PRR de localisation membranaire, qui reconnaissent les dangers extracellulaires ou endosomaux, tels que les TLR (Toll-Like Receptors) et les CLR (C-type Lectin receptors)
- Les PRR de localisation cytoplasmique, qui reconnaissent les dangers intracellulaires, tels que les RLR (*RIG-I like Receptors*) et les NLR (*NOD-Like Receptors*).

L'activation de la réponse immunitaire constitue la réponse inflammatoire, caractérisée par douleur, chaleur, rougeur et gonflement au niveau du site où elle a lieu, et qui sont le résultat de plusieurs étapes (figure 21).

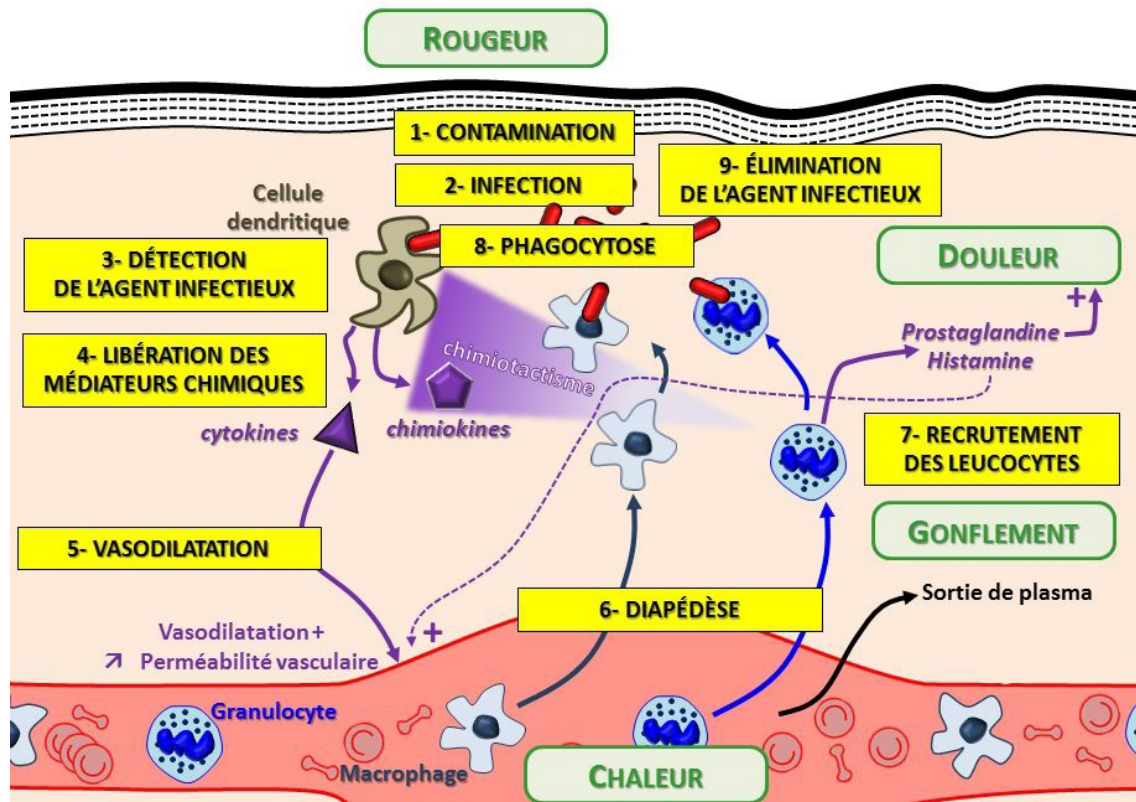


Figure 21 : La réponse inflammatoire⁷³

On décrit 4 phases pour la réponse inflammatoire :

- 1- La phase tissulaire, qui est la reconnaissance d'un signal de danger par les cellules immunitaires locales
- 2- La phase vasculaire, qui correspond au recrutement de cellules immunitaires du sang vers le site d'inflammation
- 3- La phase effectrice, au cours de laquelle le produit phagocytose et migration des cellules dendritiques vers les organes lymphatiques secondaire afin d'activer la réponse immunitaire adaptative, plus puissante et plus spécifique
- 4- La réparation du tissu lésé.

3.1.2 La réponse immunitaire adaptative ou acquise

La seconde ligne de défense de l'organisme est la réponse immunitaire adaptative. Elle est spécifique et survient plus tardivement que la réponse immunitaire innée (quelques jours).

Ses acteurs principaux sont :

- les lymphocytes T (Ly T), responsables de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, et qui possèdent des TCR (T Cell Receptor)
- les lymphocytes B (Ly B), responsables de la réponse immunitaire à médiation humorale, qui possèdent des BCR (B Cell Receptor)

La réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative collaborent étroitement afin de maintenir l'intégrité de l'organisme. En effet, ce sont les CPA activées lors de la réponse innée et qui vont migrer dans les ganglions lymphatiques et activer les lymphocytes B et T qui vont déclencher la réponse adaptative.

Afin de rendre la réponse immunitaire plus rapide si l'organisme est de nouveau exposé à cet antigène, une fraction des lymphocytes T et B activés survit. Ces clones à durée de vie longue sont conservés afin d'induire le phénomène de mémoire (figure 22).

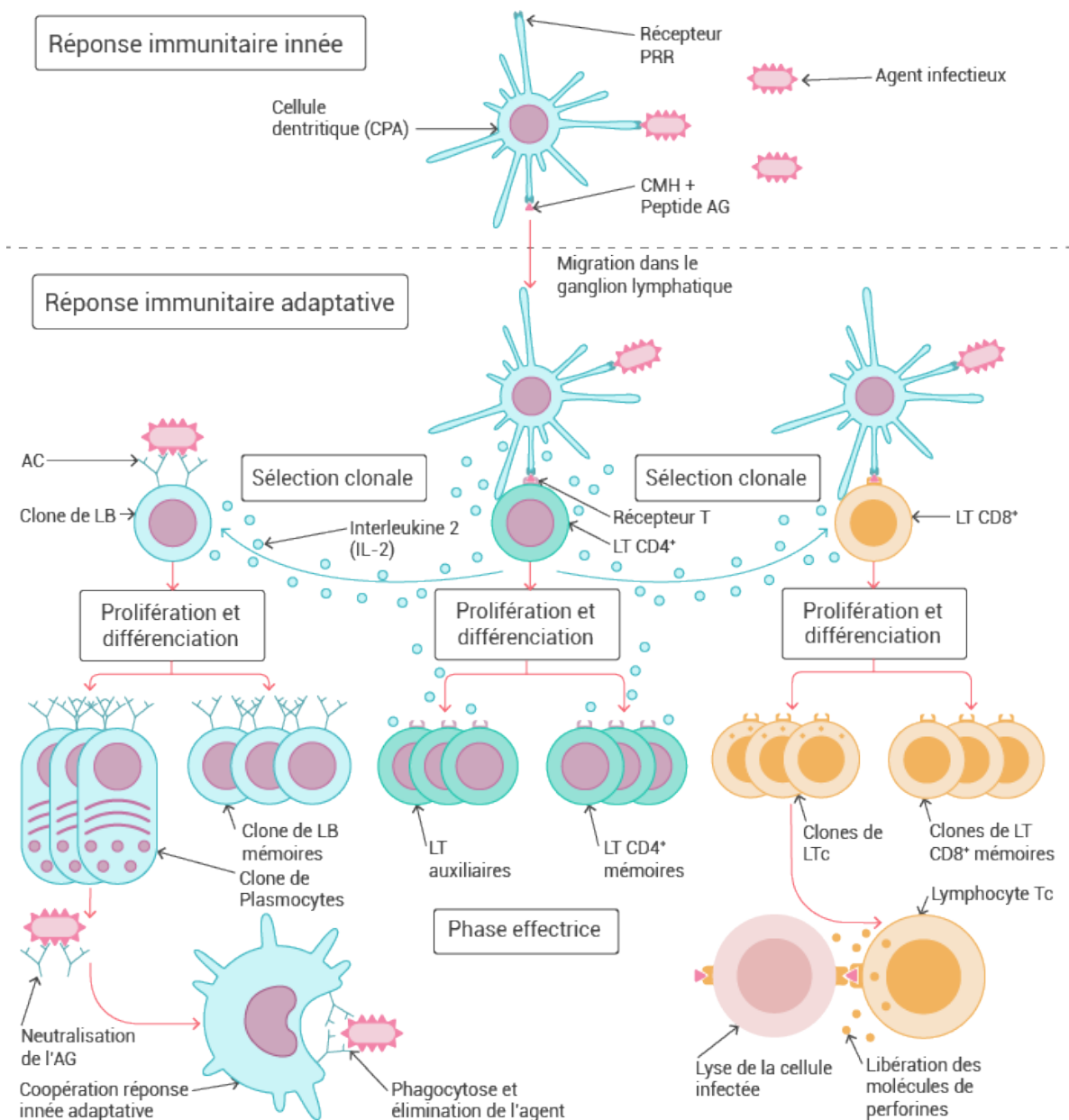


Figure 22 : Vue d'ensemble de la collaboration entre l'immunité innée et l'immunité adaptative⁷⁴

3.1.2.1 Les lymphocytes T et la réponse cellulaire

Les lymphocytes prennent leur origine dans la moelle osseuse puis mûrissent dans le thymus, où ils subissent la « sélection thymique » visant à s'assurer que les lymphocytes T qui rejoignent le sang sont capables de reconnaître le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de l'hôte et qu'ils ne sont pas auto-réactifs.

Dans la circulation sanguine, les lymphocytes T représentent 80% des lymphocytes.

Tous les lymphocytes T possèdent un TCR, en plus duquel d'autres marqueurs membranaires permettent de distinguer les sous-population lymphocytaires principales :

- le Cluster de Différenciation 4 (CD4) pour les lymphocytes T CD4+, qui se lie au CMH de classe II présent à la surface des cellules présentatrice de l'antigène (cellules dendritiques, macrophages)
- le Cluster de Différenciation 8 (CD8) pour les lymphocytes T CD8+ dits cytotoxiques, qui se lie au CMH de classe I présent à la surface des cellules nucléées et des cellules présentatrices de l'antigène (CPA).

(1) Les lymphocytes T CD4+

Après maturation dans le thymus, les lymphocytes T transitent dans la zone T des ganglions lymphatiques où ils seront activés lorsqu'une CPA leur présentera un antigène spécifique (fixé à au CMH II) capable de se fixer aux régions hypervariables du TCR : cela sera la première étape de leur activation, le signal de reconnaissance qui entrainera la transcription du gène codant pour l'interleukine-2 (IL-2). Une 2^e étape est alors nécessaire : le signal de costimulation, consistant en la liaison du CD28 à la surface du Ly T CD4+ avec B7 (ou CD80/86) de la cellule dendritique (CD), et entrainera la transcription du gène CD25 qui code pour la chaîne alpha du récepteur de l'IL-2 (CD25). Une fois transcrite, la fixation de l'IL-2 à son récepteur constitue la 3^e et dernière étape de l'activation des Ly T CD4+, ce qui déclenche leur prolifération (figure 23).

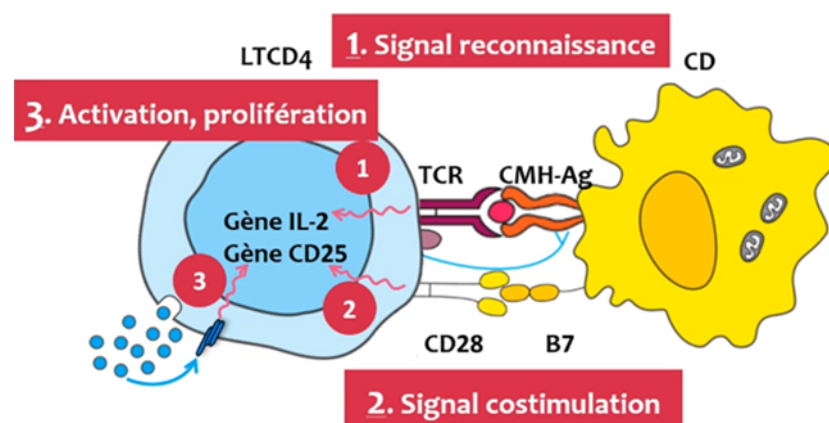


Figure 23 : Etapes de l'activation et la prolifération des lymphocytes T CD4+ ⁷⁵

Après leur activation et leur prolifération, les Ly T CD4⁺ se différencient en fonction des cytokines polarisantes présentes dans le milieu. Les différentes sous populations ainsi obtenues auront des marqueurs cellulaires différents et sécréteront des cytokines effectrices différentes avec des fonctions différentes selon les besoins de l'organisme (figure 24).

La cytokine la plus fréquemment sécrétée est l'interleukine 2, puissant facteur de croissance des lymphocytes, et les lymphocytes T principaux sont les lymphocytes T helper 1 et les Th2.

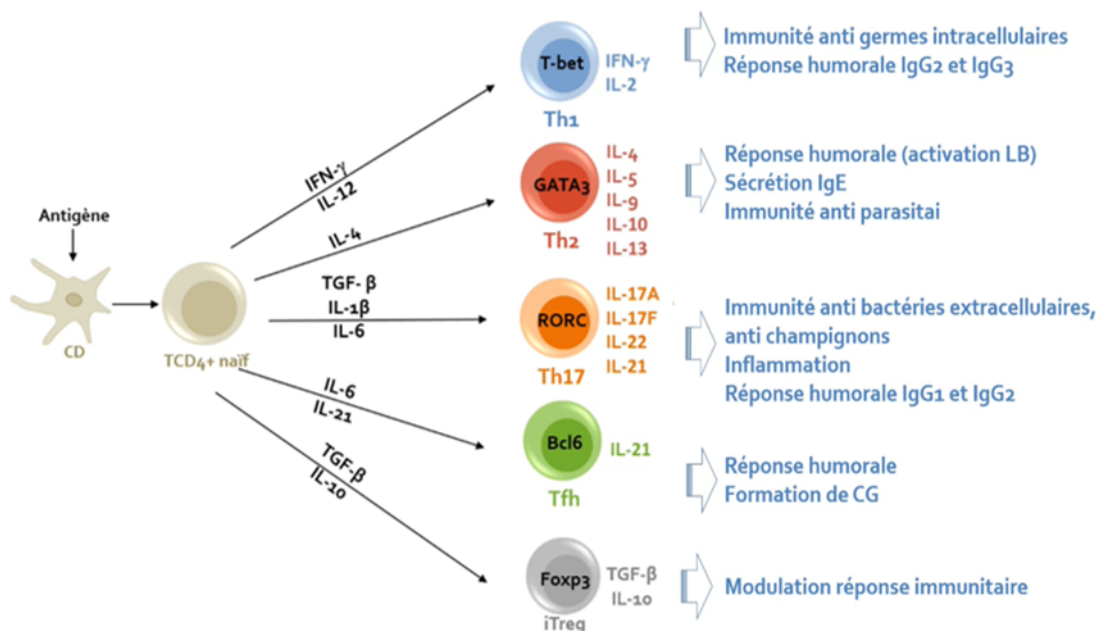


Figure 24 : Différenciation des lymphocytes T CD4⁺⁷⁵

(2) Les lymphocytes T CD8⁺ ou lymphocytes T cytotoxiques

Les lymphocytes T CD8⁺ naïfs, une fois activés, se différencient en lymphocyte T CD8⁺ cytotoxiques par les signaux d'activation fournis par les cellules dendritiques et les lymphocytes T helpers (figure 25).

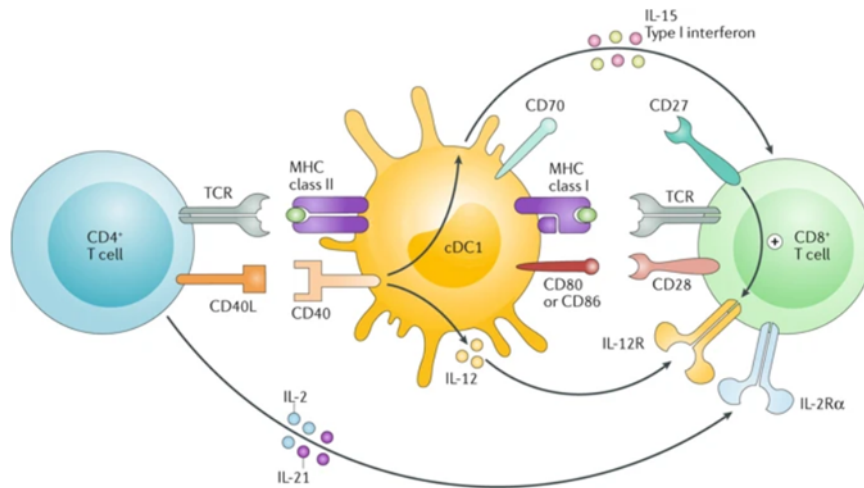


Figure 25 : Activation des lymphocytes T CD8+ par les cellules dendritiques et les Th1⁷⁶

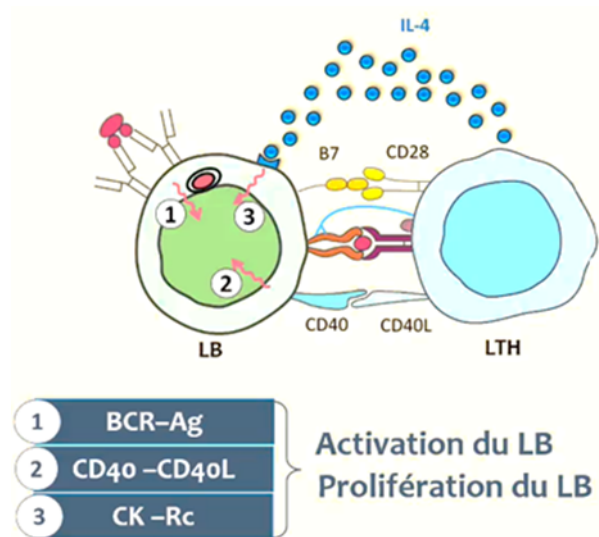
Les lymphocytes cytotoxiques réagissent avec les cellules exprimant le CMH de classe I uniquement. Les lymphocytes T cytotoxiques attaquent directement les cellules non-présentatrices d'antigènes si les points de contrôles immunitaires empêchant leur destruction ne sont pas activés et les détruisent par cytolysse ou en envoyant des signaux déclenchant leur apoptose.

3.1.2.2 Les lymphocytes B et l'immunité à médiation humorale

Les lymphocytes B se développent dans la moelle osseuse, puis circulent dans le sang où ils représentent environ 10% des lymphocytes.

La réponse immunitaire humorale commence lorsque qu'un antigène naïf est reconnu par le BCR à la surface des lymphocytes B. S'en suit l'activation du lymphocyte ayant reconnu l'antigène et son expansion clonale.

Les lymphocytes T helper jouent un rôle important dans l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes par des interactions ligand-récepteur clés.



Ag = BCR ; CK = Cytokine ; Rc = Récepteur ; LB = Lymphocyte B ; LTH = Lymphocyte T helper

Figure 26 : Activation et prolifération des lymphocytes B

Les plasmocytes produiront ensuite des anticorps spécifiques à cet antigène de façon massive (figure 27). Ces anticorps seront de type IgM lors de la première exposition à l'antigène, puis de type IgG si l'infection est répétée.

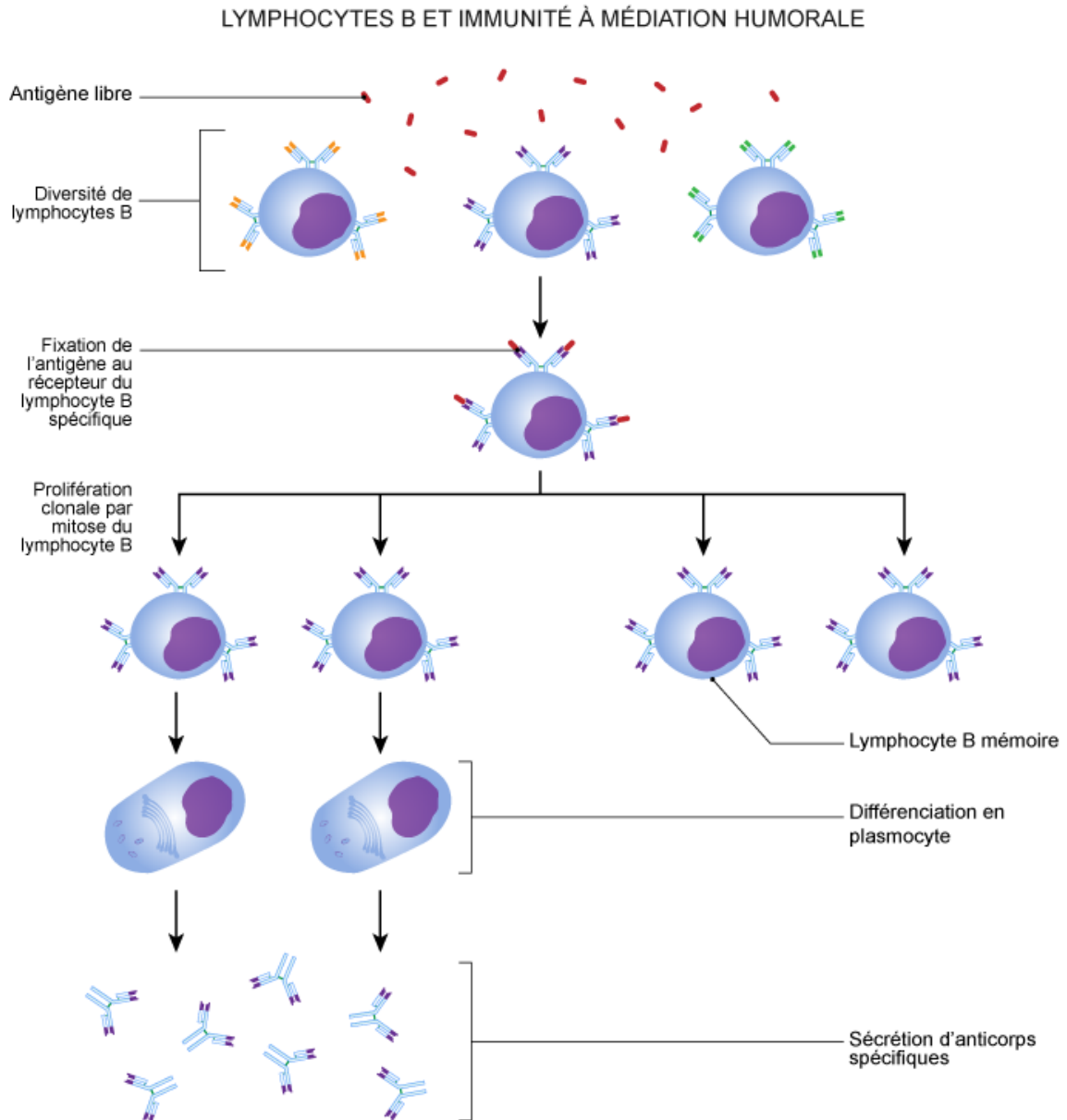


Figure 27 : Les lymphocytes B et l'immunité à médiation humorale⁷⁷

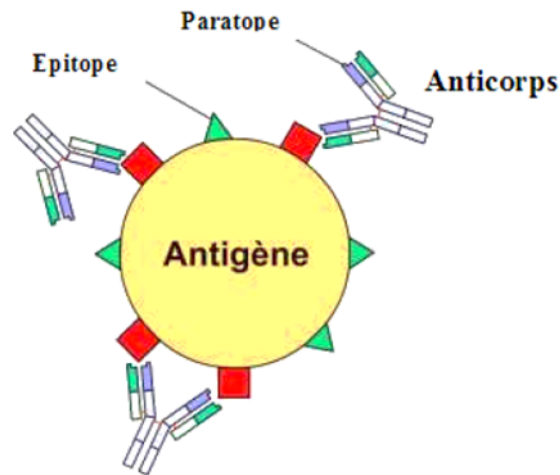


Figure 28 : Complémentarité anticorps – antigène⁷⁸

3.2 Principes de l'immunothérapie en oncologie

L'immunothérapie est une stratégie visant à stimuler le système immunitaire afin de lutter contre une maladie.

Le système immunitaire a un rôle ambivalent en oncologie. D'un côté, l'inflammation, associée à l'instabilité génomique, participe à l'acquisition par les tissus pré-cancéreux des caractéristiques qui en font des cancers avérés. D'un autre côté, une composante de l'immunité est l'immunité anti-tumorale qui reconnaît les cellules tumorales et les détruit.

Le but de l'immuno-oncologie est d'utiliser le système immunitaire de l'hôte pour lutter contre son cancer.

3.2.1 L'immunité anti-tumorale

Les anomalies génétiques et cellulaires qui caractérisent le cancer offrent au système immunitaire les moyens de générer une réponse immunitaire.

Pour que le système immunitaire détruise effectivement les cellules cancéreuses, une série d'étapes doit être initiée, constituant le cycle cancer-immunité (figure 29).

Les étapes du cycle cancer-immunité sont :

- 1- La libération de néo-antigènes (antigènes résultant de l'oncogenèse) et leur capture par les cellules dendritiques
- 2- La présentation des néo-antigènes par les cellules dendritiques au niveau des CMH de classe I et de classe II de sa surface
- 3- La reconnaissance des néo-antigènes portés par le CMH I (Ly T CD8+) ou le CMH II (Ly T CD4+) et l'activation de la réponse spécifique par les lymphocytes effecteurs au niveau des ganglions lymphatiques
- 4- La migration des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) vers la tumeur
- 5- L'infiltration de la tumeur par les CTL
- 6- La reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T cytotoxiques et la liaison de leur TCR au complexe CMH I, antigène présent à leur surface
- 7- La destruction des cellules tumorales et la libération de plus de néo antigènes, amplifiant la diversité de la réponse immunitaire et recommençant le cycle

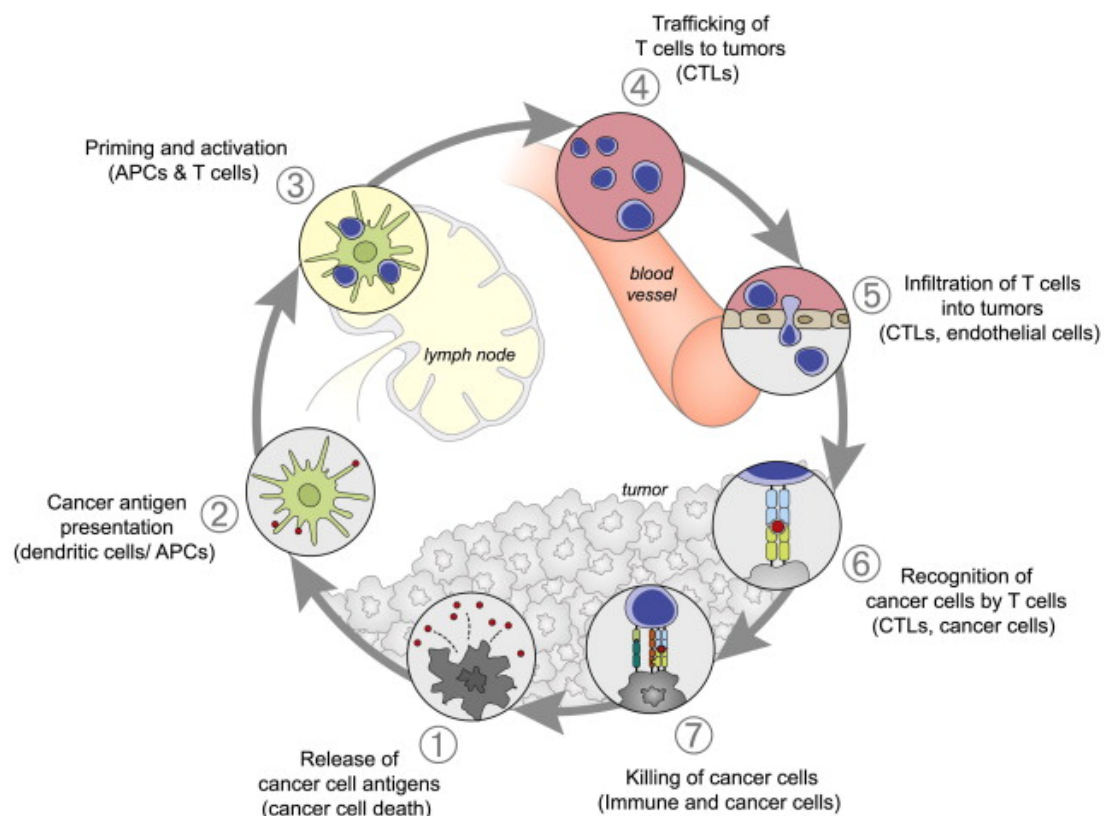


Figure 29 : Le cycle cancer-immunité⁷⁹

3.2.2 L'inflammation pro-tumorale

Parmi les cellules recrutées dans le stroma des carcinomes, il a été mis en évidence que les cellules immunitaires peuvent être représentées en infiltrats de densités variables selon les cancers.⁸⁰ L'étude de la nature et du rôle de ces cellules immunitaires a suscité beaucoup d'intérêt. Historiquement, il était assumé que ces cellules n'étaient que le reflet de la tentative du système immunitaire d'éradiquer une tumeur. Cependant, il a progressivement été découvert que le rôle de l'inflammation dans le processus de néoplasie est beaucoup plus complexe et il a ainsi été démontré qu'en bien des aspects, les cellules immunitaires contribuent à la progression tumorale.⁸¹

L'établissement de la liste des caractéristiques clés à la transformation d'un tissu néoplasique en cancer⁸² a mis en lumière le rôle que joue l'inflammation dans l'acquisition de ces propriétés. L'inflammation peut en effet:

- Fournir des signaux moléculaires, dont des facteurs de croissances contribuant au maintien des signaux prolifératifs et des facteurs de survie limitant la mort cellulaire (EGF, VEGF, Fibroblast Growth Factor 2, chimiokines, cytokines)⁸³
- Secréter des enzymes modifiant la matrice extra-cellulaire (Matrix Métallo-Peptidases, cystéine cathepsine protéases, et héparanases) et qui facilitent l'angiogenèse, l'invasion, et la formation de métastases⁸⁴
- Induire des signaux d'activation du micro-environnement tumoral⁸⁵
- Participer à l'instabilité génétique des cellules tumorales par la libération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), particulièrement mutagènes.

Dans le cas d'une blessure ou d'une infection classique, les cellules inflammatoires sont censées agir puis disparaître. Un tissu néoplasique agressif pourrait être considéré comme une blessure qui ne guérit pas (car la source est principalement génomique et le taux de division cellulaire important) et où l'inflammation deviendrait chronique, s'éloignant de son but initial de guérison puis disparition. L'inflammation chronique est associée à fibrose, angiogenèse anormale, et cancer⁸⁶.

Les cellules immunitaires ayant été identifiées comme ayant un rôle pro-tumoral, et dont la densité dans les infiltrats varie selon les tumeurs mais qui augmentent avec la progression de la maladie et le maintien de l'inflammation chronique, sont :

- Pour l'immunité innée : les macrophages M2, les cellules dendritiques immatures, les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) et les polynucléaires éosinophiles N1, mastocytes et neutrophiles de sous-types pro tumoraux
- Pour l'immunité adaptative : les lymphocytes T régulateurs, Th2 et Th17 ainsi que les lymphocytes B régulateurs qui diminuent l'action des autres acteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale (sécrétion de cytokines et induction d'un phénomène de tolérance aux cellules anormales)

3.2.3 Principe de l'immuno-oncologie

Le rôle conflictuel du système immunitaire dans sa réaction au développement tumoral n'est pas le même d'un type de tumeur à un autre, d'un patient à un autre, et varie au cours de développement de la maladie chez un même patient. Le rôle du système immunitaire en oncologie est donc très complexe, mais présent dès les stades les plus précoces du développement tumoral.

Le but de l'immunothérapie est de faire pencher la balance anti-tumorale/ pro-tumorale de l'immunité vers une dominante anti-tumorale, en redirigeant la réponse immunitaire et/ou en restaurant sa capacité à détruire les tumeurs.

3.3 Les immunothérapies utilisées en immuno-oncologie

Au cours des deux dernières décennies, les progrès importants dans la compréhension de l'interaction complexe entre immunologie et cancer et les progrès techniques survenus dans le domaine des biotechnologies ont contribué à établir l'immunothérapie comme un nouveau pilier du traitement de certains cancers, tels que le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) ou encore les lymphomes⁸⁷. Les progrès apportés par l'immunothérapie dans le domaine de la lutte contre le cancer ont donné lieu en 2018, à l'attribution du Prix Nobel aux scientifiques James P. Allison et Tasuku Honjo pour leur découverte des points de contrôles immunitaires CTLA-4 et PD-1/PD-L1 dont les tumeurs malignes tirent avantage pour éviter la destruction par le système immunitaire⁸⁸.

Dans cette partie, seront détaillées les principaux types de stratégies d'immunothérapie développées dans la lutte contre le cancer, qui peuvent être :

- des immunothérapies actives, qui visent à mobiliser le système immunitaire de façon spécifique ou non et qui nécessitent un délai entre leur administration et l'apparition d'une réponse : vaccins thérapeutiques, adjuvants non-spécifiques
- des immunothérapies passives, qui agissent directement sur le système immunitaire, sans délai : anticorps, transfert adoptif de cellules

3.3.1 Les vaccins thérapeutiques

Les vaccins thérapeutiques sont différents des vaccins prophylactiques dont le but est de générer des lymphocytes mémoires grâce à l'exposition à des antigènes de l'agent dont on veut protéger l'organisme. Les vaccins thérapeutiques ont pour objectif d'induire une réponse de la part du système immunitaire contre des éléments déjà présents dans l'organisme, éléments ou marqueurs d'éléments que l'on voudrait éliminer afin d'améliorer la condition du patient.

Les vaccins thérapeutiques utilisés contre le cancer, aussi appelés vaccins anticancéreux thérapeutiques, peuvent être composés de cellules complètes, de parties de cellules ou d'antigènes purs et sont le plus souvent associés à un adjuvant comme le Bacille de Calmette-Guérin par exemple, dont le but est de booster la réponse immune aux épitopes administrés.

3.3.1.1 *Les vaccins à cellules complètes*

Les vaccins à cellules complètes autologues sont préparés à partir de cellules tumorales prélevées chez le patient qui sont typiquement irradiées et associées à un adjuvant immunostimulant avant d'être réadministrées au patient afin d'induire une réponse spécifique contre les antigènes des cellules tumorales. L'avantage principal de cette méthode est que la cellule tumorale irradiée présente toute une variété d'antigènes (Tumor Associated Antigens) et peut donc induire une réponse immunitaire tout aussi variée. Un des inconvénients principaux est la difficulté technique de production personnalisée et la limitation causée par le

besoin d'extraire suffisamment de cellules tumorales, ce qui peut être difficile selon le stade de la maladie et sa localisation.

Afin de répondre aux limitations de production des vaccins à cellules complètes autologues, les vaccins à cellules complètes allogéniques ont été développés et suivent le même principe de fabrication, même s'ils ne sont pas préparés à partir des cellules du patient mais à partir de cellules tumorales d'un autre patient contenant 2 ou 3 lignées de cellules tumorales établies.

3.3.1.2 *Les vaccins à base de peptides*

Les vaccins à bases de peptides sont composés de Tumor Associated Antigens (TAA), dans le but d'immuniser l'hôte contre ces antigènes et de déclencher une réponse immunitaire spécifique contre les cellules les exprimant, dont les cellules tumorales. L'avantage de ces vaccins par rapport aux types précédents est qu'ils sont beaucoup moins chers à produire. Un inconvénient est que ces vaccins sont susceptibles de déclencher une réaction immunitaire beaucoup plus limitée à cause du moindre nombre d'épitopes.

Etant donné la faible immunogénicité des TAA, il est essentiel de les associer à des adjuvants immunostimulants. De nombreuses recherches sont faites en vue de trouver les adjuvants optimaux. Le plus souvent, les adjuvants immunostimulants sont des ligands des PRR, mais ils peuvent aussi stimuler l'immunité via activation de sécrétion de cytokines. Les sels d'aluminium et les dérivés microbiens sont des adjuvants également fréquemment utilisés.

3.3.1.3 *Les vaccins génétiques*

Afin d'immuniser le patient contre certains antigènes, il est aussi possible de produire les antigènes *in vivo*, en utilisant des vecteurs viraux ou plasmidiques pour transporter l'ADN codant pour l'antigène ou ses fragments.

Une fois administrés, les vecteurs transfectent des cellules de l'hôte telles que les kératinocytes, myocytes ou cellules dendritiques du muscle ou de la peau, résultant en

l'activation de la réponse immunitaire. L'administration simple d'une multitude d'antigènes par ces méthodes et la possibilité d'activer plusieurs bras de l'immunité ont été décrites comme des avantages majeurs pour ces vaccins.⁸⁹

3.3.1.4 Effets indésirables des vaccins thérapeutiques

Les effets indésirables dépendent du type de vaccin, de sa cible, du patient et de son état. Cependant, lors de l'administration d'un vaccin, des effets indésirables de type douleur au point d'injection, fièvre, anorexie, fatigue/malaise, syndrome grippal, migraine myalgie et nausées, le plus souvent transitoires, peuvent être attendus⁹⁰.

3.3.2 Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI)

Le principe des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ou *Immune Checkpoint Inhibitors* (ICI) est l'inhibition des voies de signalisation de l'immunotolérance, afin de maintenir une réponse immunitaire envers les cellules tumorales.

Physiologiquement, ces signaux visent à stopper la réaction immunitaire lorsque qu'elle n'est plus nécessaire et d'éviter la destruction des CPA. Il a été montré que les cellules tumorales expriment des molécules capables de stimuler ces signaux de tolérance, ce qui représente un mécanisme majeur d'évasion de la tumeur au système immunitaire, en particulier contre les lymphocytes T spécifiques des TAA.⁹¹

Il existe une multitude d'interactions ligand-récepteur entre les CPA et les lymphocytes T. Ces interactions peuvent stimuler ou inhiber l'action des cellules immunitaires et représentent des cibles thérapeutiques potentielles (figure 30).

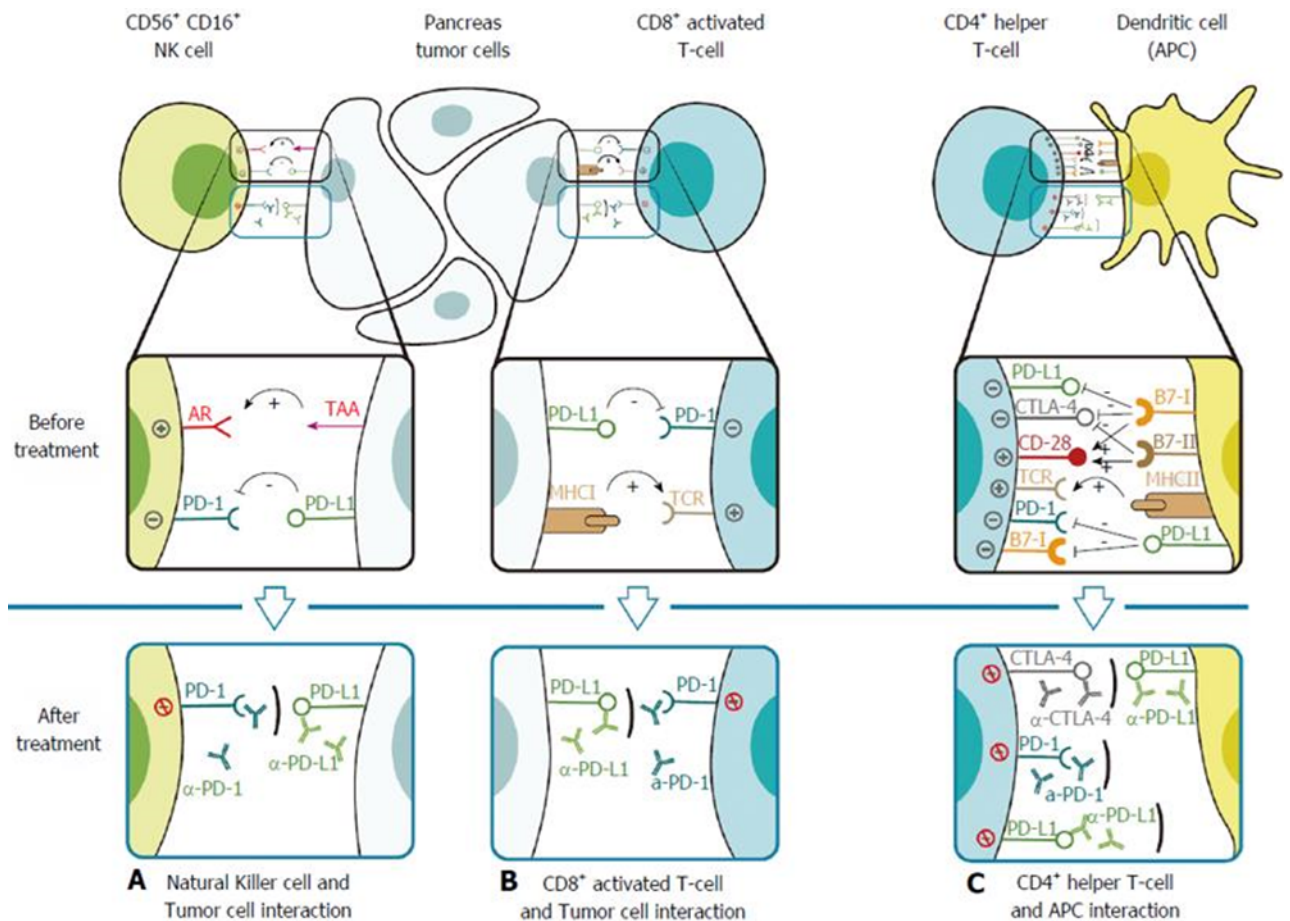


Figure 31 : L'inhibition de points de contrôle immunitaire par anti-CTLA-4, anti-PD1 ou anti-PD-L1⁹³

Les ICI ont fait preuve d'une efficacité remarquable dans certains cancers comme par exemple le mélanome métastatique et de nombreux ICI sont aujourd'hui autorisés sur le marché contre différents cancers (tableau 8). L'efficacité démontrée de cette approche suscite un intérêt particulier pour les stratégies agissant sur ces points de contrôle immunitaire, et des antagonistes de LAG-3, TIM-3, TIGIT, VISTA, ou encore B7/H3 sont en cours de développement, tout comme des agonistes des points de contrôles stimulants OX40, ICOS, GITR, 4-1BB et CD40.

Les ICI peuvent aussi être responsables de toxicités médiées par l'immunité. Avec les ICI, l'immunotoxicité peut prendre la forme d'inflammations respiratoires, d'hépatites auto-immunes, de colites, d'endocrinopathies, de néphrites, d'infections et de réactions liées à la perfusion⁹⁴.

3.3.3 Anticorps anti-TAA

Cette forme d'immunothérapie passive vise à administrer des anticorps ciblant les épitopes à la surface des cellules impliquées dans la croissance tumorale et d'induire leur destruction par des mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (figure 32) ou de cytotoxicité dépendante du complément (CDC) (figure 33).

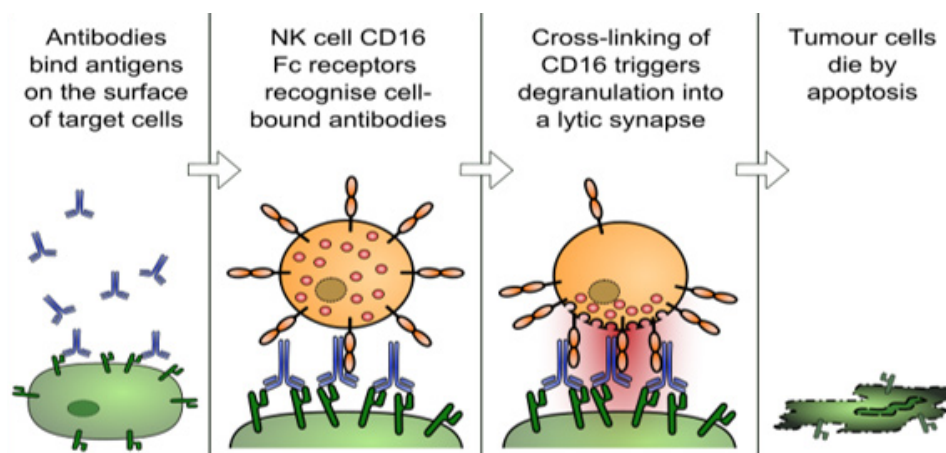


Figure 32 : Mécanisme cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps⁹⁵

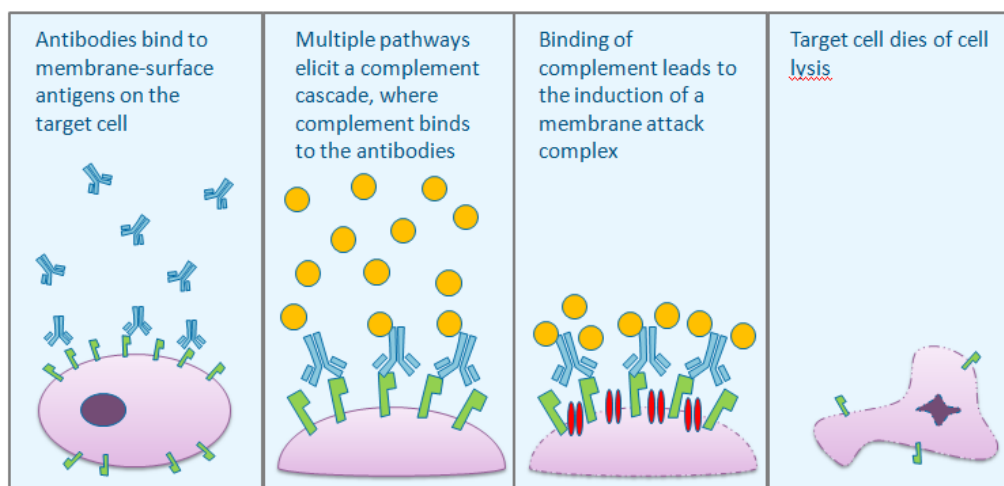
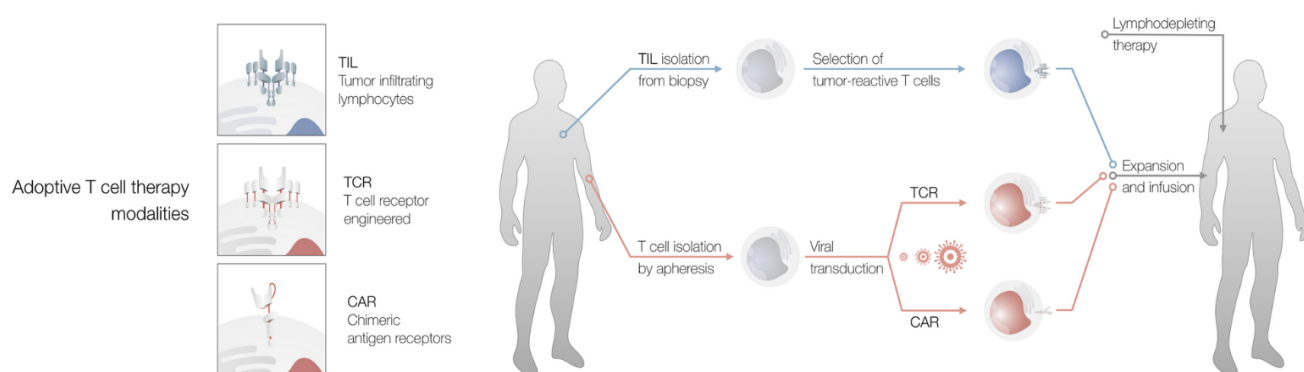


Figure 33 : Cytotoxicité dépendante du complément⁹⁴

3.3.4 Thérapies par transfert adoptif de lymphocytes

La thérapie par transfert de lymphocytes consiste à prélever des lymphocytes de la tumeur ou du sang périphérique du patients, puis à sélectionner les lymphocytes spécifiques de la tumeur (dans le cas des techniques par lymphocytes infiltrant la tumeur) ou les modifier de sorte que les Ly T reconnaissent la tumeur (techniques TCR/CAR), *ex vivo*, et enfin, à les réinjecter au patient (figure 34).



CAR: chimeric antigen receptor, TCR: T cell receptor, TIL: tumor infiltrating lymphocytes

Figure 34 : Les différentes thérapies par transfert adoptif de lymphocytes⁹⁶

Cette stratégie immunothérapeutique passive est intéressante par sa grande spécificité potentielle, son absence de résistance croisée avec les thérapies conventionnelles, et la possible protection immune de longue durée (lymphocytes mémoires)⁹⁷.

Les inconvénients majeurs de cette approche sont les difficultés et les coûts de production de cette thérapie personnalisée, et leur toxicité, pouvant prendre la forme de syndrome de relargage des cytokines et de neurotoxicité⁹⁸.

PARTIE 3 : Revue des essais cliniques évaluant l'immunothérapie dans le PDA

3.1 Objectifs et Méthodes

3.1.1 Objectifs

Cette revue a pour objectif de recenser les essais cliniques ayant évalué ou évaluant les stratégies immunothérapeutiques, seules ou en association avec d'autres modalités, dans le contexte de l'adénocarcinome canalaire pancréatique puis d'analyser les résultats en termes d'effets indésirables et d'efficacité, lorsque disponibles, obtenus dans ces essais cliniques, et enfin d'identifier les barrières aux stratégies immunothérapeutiques et les pistes envisagées pour les surmonter.

3.1.2 Méthodes

- 1) Recensement des essais cliniques ayant évalué ou évaluant les stratégies immunothérapeutiques, seules ou en association avec d'autres modalités, dans le contexte de l'adénocarcinome canalaire pancréatique

Une recherche de tous les essais cliniques prospectifs, interventionnels, dans le contexte de l'adénocarcinome canalaire pancréatique, a été réalisée le 18 Novembre 2019, à partir de la base de données d'essais cliniques disponible sur le site de la Librairie Nationale de Médecine des Etats-Unis : clinicaltrials.gov⁹⁹ (critère de recherche «pancreatic adenocarcinoma»). Toutes les phases d'essais cliniques et tous les stades d'adénocarcinome pancréatique canalaire ont été sélectionnés pour cette recherche. Ont été exclus, les essais cliniques retirés par les investigateurs (« withdrawn »), ceux dont le statut est inconnu, ceux qui ne sont pas encore à un stade de recrutement, ceux qui ne sont pas prospectifs et interventionnels.

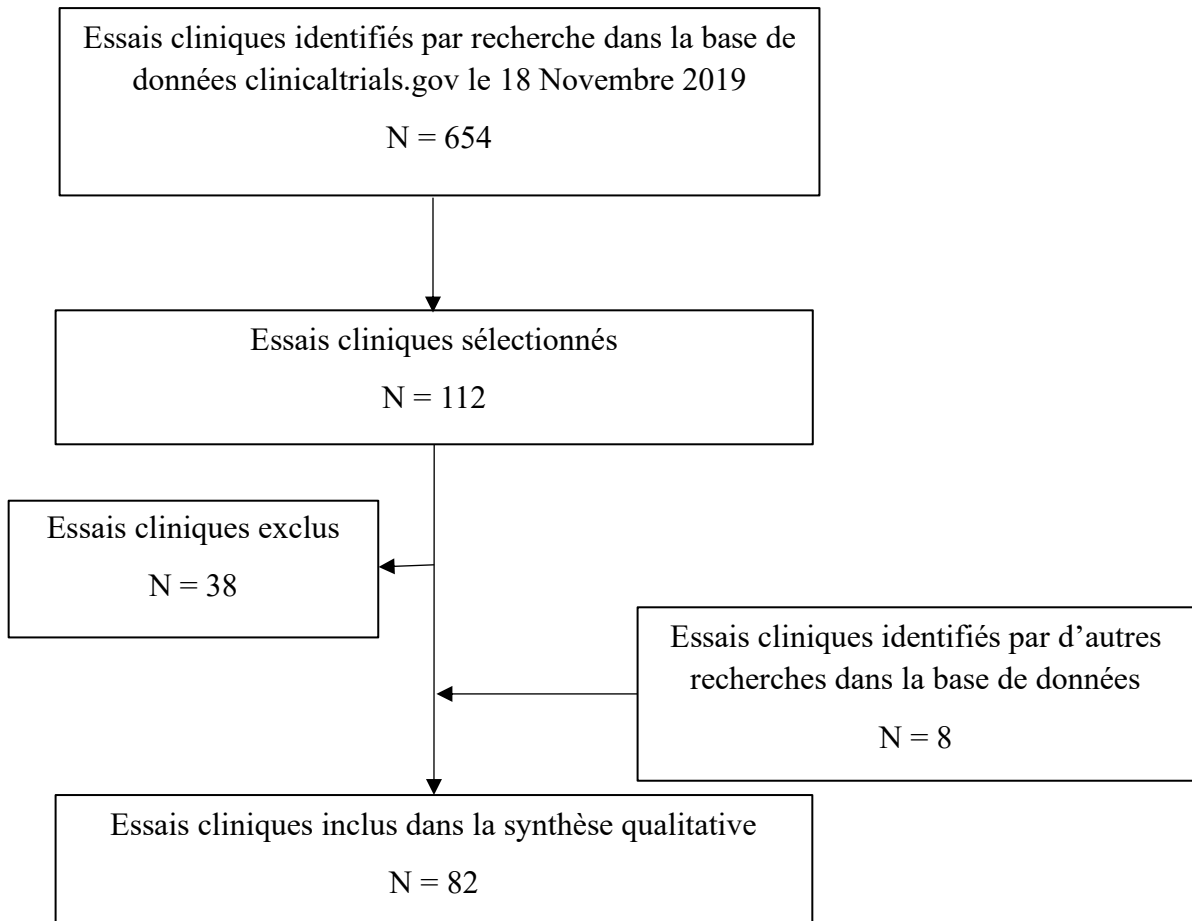


Figure 35 : Organigramme de sélection

Après sélection et exclusion à partir des 654 résultats correspondant à cette recherche, et après addition de 8 autres essais identifiés à travers d'autres sources (PubMed, ASCO, ESMO), 82 ont été retenus comme évaluant une immunothérapie (inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, vaccins, transferts adoptifs de cellules, et immunomodulateurs, autres anticorps monoclonaux), seule ou en association avec d'autres modalités (chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées, ou une combinaison de plusieurs immunothérapies).

- 2) Analyser les résultats en termes d'effets indésirables et d'efficacité, lorsque disponibles, obtenus dans ces essais cliniques.

Une recherche bibliographique (PubMed, AACR, ASCO¹⁰⁰, ESMO) a été réalisée afin d'obtenir les résultats des essais cliniques complétés, lorsque que publiés.

Au total, 23 essais cliniques évaluant des stratégies immunothérapeutiques dans le cas de l'adénocarcinome canalaire pancréatique avaient des résultats publiés et ont été inclus dans cette analyse.

- 3) Identifier les barrières aux stratégies immunothérapeutique et les pistes envisagées pour les surmonter

Les 59 essais cliniques restants, en cours, ont ensuite été classés en fonction des stratégies thérapeutiques à l'épreuve. Cette classification mécanistique, et une recherche bibliographique, constituent la base de l'analyse du rationnel de ces nouvelles approches.

3.2 Analyse des essais cliniques ayant évalué des immunothérapies dans le PDA

3.2.1 Stratégies basées sur les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ayant été évaluées dans le PDA

Etant donné les succès observés avec l'administration d'ICI résultant en leur autorisation de mise sur le marché dans d'autres cancers tels que les cancers de la peau et le cancer du poumon, il était naturel d'avoir de hautes espérances de voir le traitement du cancer du pancréas subir une révolution lui aussi. Malheureusement, jusqu'à présent, l'adénocarcinome canalaire pancréatique semble résistant aux ICI, en particulier lorsqu'ils sont administrés en monothérapie.

DCI	Nom commercial	Cible	Caractéristiques
Ipilimumab	YERVOY® AMM dans mélanomes et carcinomes à cellules rénales	Anti-CTLA4	Anticorps monoclonal humain IgG1
Tremelimumab	Pas d'AMM	Anti-CTLA4	Anticorps monoclonal humain IgG2
Nivolumab	OPDIVO® AMM dans mélanomes, cancers bronchiques non à petites cellules, carcinomes à cellules rénales, lymphomes de Hodgkin	Anti-PD-1	Anticorps monoclonal humain IgG4
Pembrolizumab	KEYTRUDA® AMM dans mélanomes, cancers bronchiques non à petites cellules, lymphomes de Hodgkin	Anti-PD-1	Anticorps monoclonal humanisé IgG4
Durvalumab	IMFINZI® AMM dans cancers bronchiques non à petites cellules	Anti-PD-L1	Anticorps monoclonal humain IgG1κ

Tableau 8 : Caractéristiques des ICI déjà testés dans le contexte du PDA

3.2.1.1 *Ipilimumab*

L'ipilimumab est un ICI anti-CTLA-4 déjà autorisé sur le marché sous le nom commercial YERVOY®, indiqué en France dans la prise en charge des mélanomes en monothérapie ou associé au nivolumab et dans le traitement du carcinome à cellules rénales en association au nivolumab.

Contre l'adénocarcinome canalaire pancréatique, l'ipilimumab a été évalué dans un essai clinique de phase 2 en monothérapie (3 mg/kg toutes les 3 semaines, 4 cures par cycle avec un maximum de 2 cycles) chez 27 patients atteints de PDA avancé (20 patients) à métastatique (7 patients) d'âge médian 55 ans. Les résultats ont été décevants car aucun des patients n'a eu de réponse répondant aux critères d'évaluation des tumeurs solides RECIST¹⁰¹. Néanmoins 1 patient a répondu au traitement tardivement (progression puis régression de la tumeur primaire et de 20 métastases hépatiques). Les auteurs de cette étude ont donc conclu à l'inefficacité de l'ipilimumab en monothérapie contre le PDA avancé à métastatique.¹⁰².

L'ipilimumab a également été testé en association avec GVAX (vaccin thérapeutique à cellule tumorale sécrétant GM-CSF, détaillé dans la partie suivante) dans un essai clinique de phase 1 randomisé (bras 1 : Ipilimumab (10mg/kg) seul vs bras 2 : Ipilimumab (10mg/kg) + GVAX) comprenant une phase d'induction avec une administration du traitement toutes les 3 semaines pour un total de 4 cures, suivie d'une maintenance avec une administration du traitement toutes les 12 semaines. Les 30 patients atteints de PDA avancé à métastatique (87%) préalablement prétraités par au moins une ligne de chimiothérapie ont expérimenté un taux d'effets indésirables attribuables à l'ipilimumab similaire à ce qui a été observé dans d'autres études à ce dosage (20% d'EI de grade 3-4). Pour ce qui est de l'efficacité, une augmentation non statistiquement significative de la médiane de survie a été observée en faveur de la combinaison GVAX + ipilimumab (3,6 mois vs 5,7 mois, $p=0,072$). Néanmoins, 3 patients ayant reçu la combinaison ont vu leur cancer se stabiliser radiographiquement et biochimiquement (CA19-9) contre 2 pour l'ipilimumab seul, avec une prolongation de la réponse plus longue pour la combinaison (31, 71 et 81 semaines contre 7 et 22 semaines). De plus, 7 patients ayant reçu la combinaison ont vu leur taux de CA19-9 chuter, et pour 2 d'entre eux, le cancer s'est stabilisé après une période de progression. Il a été également montré dans cette étude que les patients ayant survécu le plus longtemps (OS > 4,3 mois) sont ceux qui ont eu une augmentation du taux de lymphocytes T spécifiques de la mésothéline ($p = 0,014$) et un élargissement du répertoire en lymphocyte T ($p = 0,0031$), montrant le potentiel de cette approche thérapeutique.^{103,104}

3.2.1.2 Tremelimumab

Le tremelimumab est un ICI anti-CTLA-4 en stade de développement clinique.

Un essai clinique de phase 1 visant à déterminer sa dose maximale tolérée en association avec 1000 mg de gemcitabine à J1, J8, J15 d'un cycle de 28 jours et son profil de tolérance a été menée chez 34 patients atteints de PDA métastatique. Le tremelimumab a été administré avec des doses croissantes (6, 10 ou 15 mg/kg) à J1 d'un cycle de 84 jours. Aucun effet indésirable limitant le dosage n'a été reporté, même pour les patients ayant reçu la plus forte dose. Les effets indésirables les plus sévères (grade 3-4) observés étaient : asthénie (11,8%) et nausée (8,8%). Deux patients ont répondu partiellement au traitement, tous deux dans le groupe ayant reçu 15 mg/kg.¹⁰⁵

Le tremelimumab a ensuite été évalué en monothérapie dans un essai clinique de phase 2, chez 20 patients atteints de PDA métastatique ayant progressé sous chimiothérapie à base de 5-FU ou de gemcitabine. Les patients ont reçu du tremelimumab 750 mg IV pour un total de 9 doses pendant 12 mois ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les résultats ont été négatifs, tous les patients évaluable ayant vu leur cancer progresser radiographiquement dès la 6^e semaine après la première dose.¹⁰⁶.

3.2.1.3 *Durvalumab*

Le durvalumab est un ICI anti-PD-L1 déjà autorisé sur le marché sous le nom commercial IMFINZI® et indiqué notamment pour la prise en charge des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules.

Le durvalumab a été évalué en monothérapie ou en combinaison avec le tremelimumab dans un essai randomisé multicentrique de phase 2 comprenant 65 patients (randomisé 1:1) à PDA métastatique ayant progressé sous chimiothérapie à base de 5-FU ou gemcitabine, d'âge médian 61 ans. Les patients ont reçu 1500 mg de durvalumab et 75 mg de tremelimumab toutes les 4 semaines pendant 4 cycles puis poursuite du traitement ou monothérapie par durvalumab pendant 1 an ou progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Au total, des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été retrouvés chez 22% des patient et 6% d'entre eux ont dû interrompre le traitement à cause d'effets indésirables liés au traitement. Seuls 3,1% des patients ayant reçu la combinaison durvalumab-tremelimumab et 0% des patients ayant reçu du durvalumab seul ont eu une réponse objective au traitement, cet essai clinique n'a pas été poursuivi.¹⁰⁷

3.2.1.4 *Nivolumab*

Le nivolumab, ICI anti-PD-1 autorisé sur le marché sous le nom commercial OPDIVO® et est indiqué dans la prise en charge de nombreux cancers comme le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules, le lymphome de Hodgkin et le carcinome à cellules rénales.

Dans un essai clinique de phase 2 similaire à celui mené avec l'ipilimumab, l'association d'un ICI avec GVAX a été évaluée. Ici, le nivolumab était associé à GVAX/Cyclophosphamide (cyclophosphamide administré à faible dose afin d'inhiber les lymphocytes T régulateurs) et CRS-207 (*Listeria monocytogenes* vivant atténué ciblant les cellules tumorales exprimant la mésothéline) dans un bras composé de 18 patients atteints de PDA métastatique ayant progressé sous chimiothérapie, et comparé à un bras de contrôle sans le nivolumab (n = 14). Aucune efficacité liée à l'administration du nivolumab n'a été démontrée en termes de survie, ce qui était le critère d'évaluation principal de l'étude.^{108,109,110}

Dans un autre essai clinique de phase 1 comprenant 50 patients, la toxicité de l'association du nivolumab (3 mg/kg) à une chimiothérapie à base de Gemcitabine (1000 mg/m²) et de nab-paclitaxel (125 mg/m²) a été le critère d'évaluation principal. Bien que des effets indésirables de sévérité variable soient survenus : 96% des patients ont expérimenté des effets indésirables de grade 3-4 (anémie, neutropénie, problèmes digestifs, toxicité hépatique, neuropathies périphériques) et 14% ont dû arrêter le traitement du fait de sa toxicité, aucun d'entre eux n'étaient inattendus, et ces effets indésirables correspondaient à ce qui est déjà un risque lors du traitement standard du PDA avancé à métastatique. De plus, l'efficacité de l'association a été explorée en critère d'évaluation secondaire et le taux de contrôle du cancer a atteint 64%, avec 18% de réponse objective (16% réponse partielle et 2% réponse complète).^{111, 112}

3.2.1.5 Pembrolizumab

Le pembrolizumab est un autre ICI anti-PD-1 autorisé sur le marché. Son nom commercial est KEYTRUDA® et cet ICI est disponible pour la prise en charge de certains mélanomes, des cancers bronchiques non à petites cellules, des lymphomes de Hodgkin, des carcinomes urothélial, des cancers ORL et des carcinomes à cellules rénales.

Dans un essai clinique de phase 1, la sécurité de l'association du pembrolizumab avec différentes chimiothérapies et dans différents types de cancers a été évaluée. Au total, sur les 81 patients recrutés dans l'étude, 11 étaient atteints de PDA. Sur les 10 patients évaluable, la meilleure réponse observée a été une réponse partielle pour 2 patients, une stabilisation de la

maladie pour 6 autres et 2 patients ont vu leur cancer progresser. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la toxicité de l'association de pembrolizumab avec différents protocoles de chimiothérapies, et déterminer quels étaient les effets indésirables très probablement dus au pembrolizumab. Sur les 80 patients inclus dans l'étude, ces effets indésirables ont été évalués comme survenant chez jusqu'à 100% des patients avec pour effets indésirables de grade 3-4 : hypoxie, nausées et vomissements, rash et œdèmes. Après un amendement du protocole rendant une prémédication au dexaméthasone obligatoire, le nombre de ces effets indésirables a été réduit considérablement : 0,75 effets indésirables de grade 3-4 par patient contre 1,1 sans dexaméthasone et une incidence des effets indésirables immunologiques probablement liés au pembrolizumab ayant décliné de 54,1% à 33,3%.¹¹³

Dans un autre essai clinique de phase 2, le pembrolizumab a été évalué dans plusieurs cancers de localisation primaires différentes, en tenant compte des caractéristiques de la tumeur et non de sa localisation. Les résultats très positifs de cet essai ont ainsi conduit la FDA à autoriser le pembrolizumab dans le traitement de toutes les tumeurs arborant une instabilité micro-satellitaire (mutation du gène de Mismatch Repair), cette instabilité étant présente dans 2% des PDA avancés. Les patients ayant un cancer autre que colorectal (dont le PDA) ayant une forte instabilité micro-satellitaire ont eu un taux de réponse objective de 37.7% et un taux de survie à 6 mois de 73%.¹¹⁴

NCT#	Traitement	Statut	Stade	Phase	N	Publication	Toxicité	Efficacité
NCT00112580	Ipilimumab (anti-CTLA4)	Complété	PDA localement avancé à métastatique	Phase 2	27	Royal et al. (2010) ¹⁰²	EI de grade 3 chez 3 pts (colite :1, encéphalite :1, hypophysite:1)	ORR=0% 1 réponse retardée
NCT02558894	Durvalumab (anti-PD-L1) +/- Tremelimumab (anti-CTLA4)	Complété	2e ligne PDA métastatique	Phase 2	65	O'Reilly et al. (2019) ¹⁰⁷	EI grades 3-4 chez 22% ; 6% d'arrêts de ttt dû aux EI	D+T ORR=3,1%D seul ORR=0%
NCT00556023	Tremelimumab + gemcitabine	Complété	PDA métastatique	Phase 1	34	Aglietta et al. (2014) ¹⁰⁵	EI grades 3-4 : asthénie : 12% et nausée 9%	Médiane de survie : 7,4 mois ; 2 PR
NCT02527434	Tremelimumab	Actif, ne recrutant plus	PDA métastatique progressant sous chimiothérapie	Phase 2	20	Sharma et al. (2018) ¹⁰⁶	EI chez 70%, EI grade ≥3 : 30%	ORR=0%

NCT02331251	Pembrolizumab + chimiothérapies (PembroPlus)	Terminé	Cancers avancés (dont PDA)	Phase 1 Phase 2	81 (11)	Weiss et al. (2017) ¹¹³	Avec dexaméthasone E I grade 3-4 chez 75% et irAE chez 33% des pts	NR
NCT02628067	Pembrolizumab	Recrute encore	Tumeurs solides avancée, avec instabilité micro-satellitaire (MSI high)	Phase 2	9	Diaz et al. (2017) ¹¹⁴	NR	NR mais autorisation FDA accélérée (tumeurs MSI High)
NCT02243371	GVAX + Cy + CRS-207 (vaccin mésothéline) +/- nivolumab (anti-PD1)	Complété	PDA métastatique ayant progressé sous chimiothérapie	Phase 2	32	Le et al (2015) ^{108, 109,110}	20% EI grades 3-4	Nivolumab n'augmente pas la survie
NCT00836407	Ipilimumab (bras 1) vs. Ipilimumab + GVAX (bras 2)	Complété	PDA avancé (13%) à métastatique (87%), prétraité par gemcitabine	Phase 1	30	Le et al. (2014) ^{103, 104} Erreur ! Signet non défini.	20% d'irAE de grade 3-4 seul ou en association	Survie médiane : 3,6 mois vs. 5,7 mois, $p=0,072$
NCT02309177	Nivolumab + Gemcitabine + Nab-Paclitaxel	Complété	PDA avancé à métastatique	Phase 1	50	Wainberg et al. (2019) ^{111, 112}	EI grade 3-4 : 96% des patients	ORR=18% SD=64%

N = nombre de patients participant à l'essai clinique ; SD : maladie stable ; ORR = objective response rate ; PR= réponse partielle resp : respectivement, NR : non renseigné ; D = durvalumab ; T = tremelimumab, EI = effets indésirables ; irAE = effets indésirables liés à l'administration d'une immunothérapie, ttt = traitement

Tableau 9 : Essais cliniques évaluant les ICI dans le PDA ayant publié des résultats

3.2.2 Stratégies basées sur les vaccins thérapeutiques ayant été évaluées dans le PDA

3.2.2.1 **GVAX et CRS-207**

Le GVAX est un vaccin thérapeutique expérimental comprenant des cellules tumorales complètes qui ont été irradiées et génétiquement modifiées pour produire GM-CSF (Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor = facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages). Ces cellules, lorsqu'injectées sous la peau, vont recruter et activer les cellules dendritiques. En résultera une réponse immune adaptative dirigée contre les cellules tumorales (figure 36).

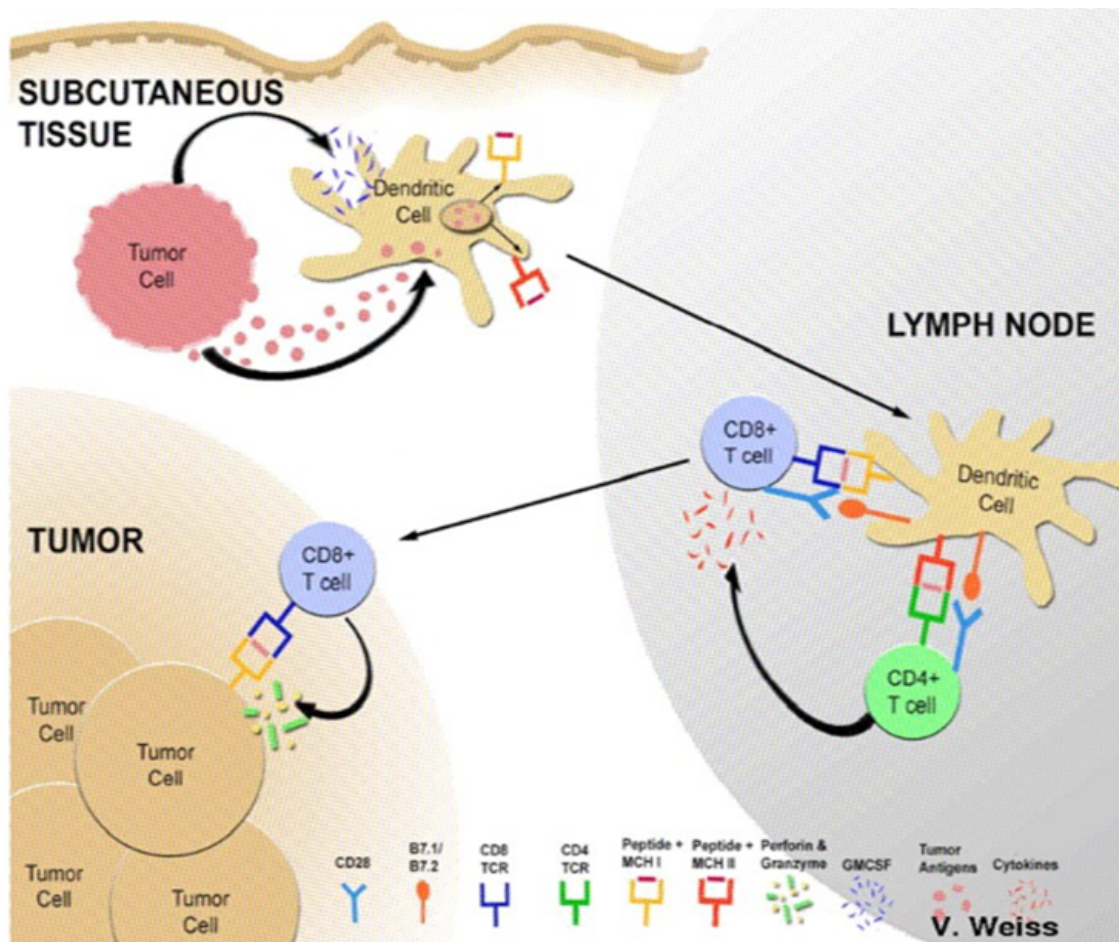


Figure 36 : Mécanisme d'action supposé du GVAX¹¹⁵

Le CRS-207 est une plateforme expérimentale formée de bactéries *Listeria monocytogenes* vivantes atténuées recombinantes préparées pour exprimer la protéine de mésothéline humaine, protéine surexprimée dans les canaux pancréatiques cancéreux mais pas dans les tissus normaux. L'action du CRS-207 (LAAD) est basée sur sa capacité à délivrer la mésothéline sous forme antigénique dans les voies de présentation des antigènes de classe I et de classe II et en stimulant à la fois la réponse immunitaire innée et adaptative (figure 37).

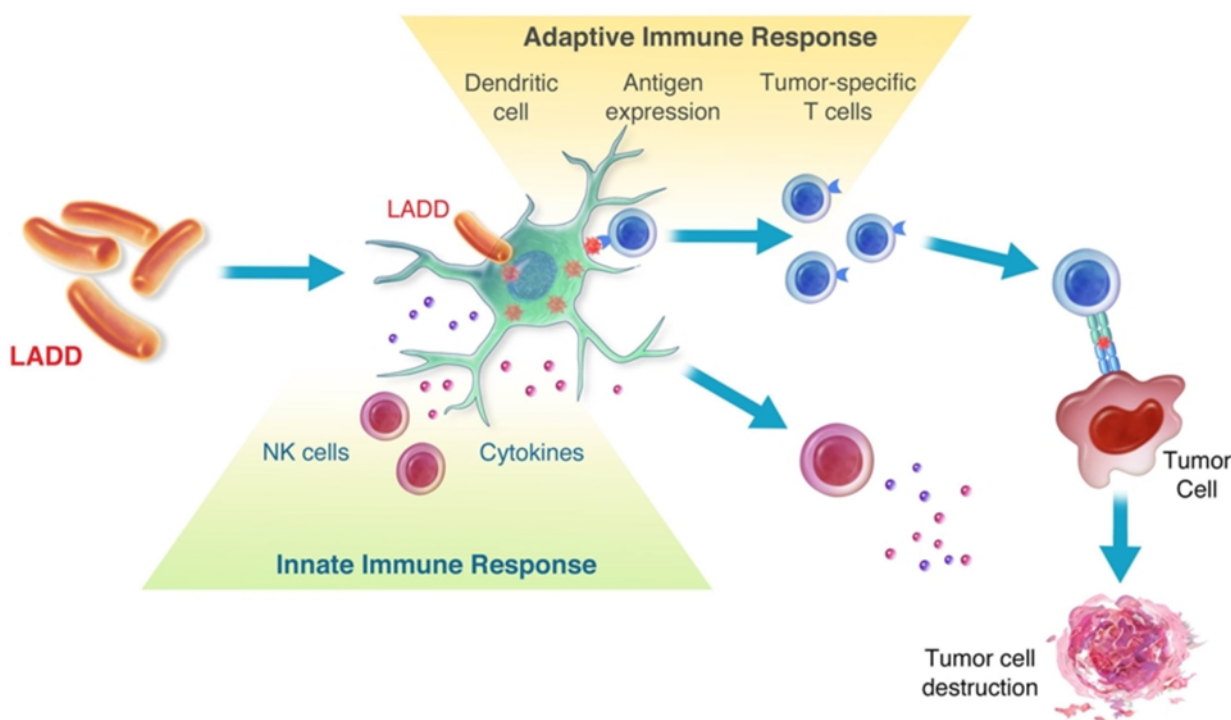


Figure 37 : Mécanisme d'action supposé du CRS-207 (d'après Aduro Biotech©¹¹⁶)

Après que sa sécurité ait été validée dans un essai clinique de phase 1¹¹⁷, le GVAX a d'abord été testé sans le CRS-207, dans un contexte post-résection, et en administration avec un protocole de chimio-radiothérapie adjuvante. 60 patients ont ainsi reçu 5×10^8 cellules irradiées, administrées d'abord 8 à 10 semaines après la résection puis ont reçu des rappels chaque mois pendant 3 mois après radio-chimiothérapie si la tumeur n'avait pas récidivé. Un 5^e et dernier rappel était administré 6 mois après la 4^e immunothérapie. Les résultats de cette étude non comparative ont montré une médiane de survie sans récurrence (PFS) de 17,3 mois (CI 95%, 14,6–22,8) et une médiane de survie de 24,8 mois (CI 95%, 21,2–31,6). L'administration du vaccin a été bien tolérée avec aucun effet indésirable sévère reporté, et une corrélation entre l'induction d'une réponse spécifique envers la mésothéline par les lymphocytes T CD8⁺ et la survie sans récurrence, a été montrée et est donc un facteur prédictif d'efficacité à explorer.¹¹⁸.

Le GVAX a aussi été évalué sans le CRS-207 dans un essai de phase 2 comprenant 39 patients, en combinaison avec cyclophosphamide. Ici, les patients étaient randomisés 1 : 1 : 1 en 3 bras où ils recevaient soit GVAX seul (A), soit GVAX + 1 dose IV de cyclophosphamide

200 mg/m² un jour avant chaque vaccination (B), soit GVAX + 100 mg de cyclophosphamide par voie orale chaque jour, une semaine sur 2 (C). Le rationnel justifiant l'exploration de cette association est que cyclophosphamide à faible dose aurait une activité immunomodulatrice qui causerait une déplétion en lymphocytes T CD4⁺ CD25⁺ régulateur et stimulerait l'activité effectrice des lymphocytes T et l'activité des cellules NK¹¹⁹. Dans cette étude, les patients recevaient GVAX pour la première fois 2 semaines avant la résection de leur tumeur et jusqu'à 4 fois après chirurgie, en plus d'une chimiothérapie ou chimio radiothérapie adjuvante standard. Les résultats des analyses statistiques de survie ne sont pas disponibles mais cette étude a décrit pour la première fois la présence d'agrégats lymphoïdes tertiaires infiltrant la tumeur. Le rôle dans la progression et/ou la lutte antitumorale, ainsi que la source de ces infiltrats restent à explorer. Dans cette étude, le cyclophosphamide, quelle que soit la forme de son administration a diminué les taux en lymphocytes T régulateurs dans le microenvironnement tumoral et dans la tumeur.¹²⁰

GVAX en combinaison avec le cyclophosphamide a ensuite été évalué en combinaison avec le CRS-207 dans un essai clinique de phase 2 comprenant 90 patients atteints de PDA métastatique, prétraités par chimiothérapie +/- chirurgie. Les patients étaient randomisés 2 : 1 pour recevoir soit 2 doses de cyclophosphamide /GVAX puis 4 doses de CRS-207 (bras A), soit 6 doses de cyclophosphamide /GVAX (bras B). La comparaison de la survie entre les 2 bras a montré une augmentation significative pour les patients ayant reçu la combinaison cyclophosphamide /GVAX + CRS-207 comparé à cyclophosphamide /GVAX seul (6,1 mois vs 3,9 mois, $p=0,02$). De plus, pour la sous-catégorie de patients ayant reçu au moins la moitié des doses mentionné dans le protocole, la survie été encore plus longue, avec 9,7 mois (A) vs 4,6 mois ($p=0,02$). Une fois de plus, il a été montré qu'une augmentation de la réponse spécifique envers la mésothéline de la part des lymphocytes T CD8⁺ était associée à une survie plus longue, quel que soit le traitement reçu par le patient (taux de survie > 6 mois vs < 6 mois significativement différent : $p=0,0033$).¹²¹.

Après les résultats prometteurs obtenus dans l'essai clinique précédent, un 2^e essai clinique de phase 2 a visé à comparer 213 patients atteints de PDA métastatique ayant progressé sous 2 lignes de chimiothérapie, de façon randomisée cyclophosphamide /GVAX + CRS-207 (bras A) ou CRS-207 seul (bras B) avec un protocole de chimiothérapie (monothérapie) à

l'appréciation du médecin (bras C). Dans cette population, cyclophosphamide /GVAX + CRS-207 n'a pas amélioré la survie par rapport au contrôle (médiane de survie de A : 3,7 mois ; B : 5,4 mois, et C : 4,6 mois ; $p=0,73$ pour A vs C, et $p=0,24$ pour B vs C).¹²²

3.2.2.2 *Algenpantucel-L*

Algenpantuceul-L est un vaccin consistant en l'administration de cellules humaines pancréatiques irradiées génétiquement modifiées de façon à exprimer alpha-1,3 galactosyl, qui correspond à la version murine du carbohydrate endogène, et à générer une réponse immunitaire envers ce carbohydrate. Les anticorps produits vont ensuite attaquer l'alpha-gal endogène¹²³. Son mécanisme d'action théorique est représenté en figure 38.

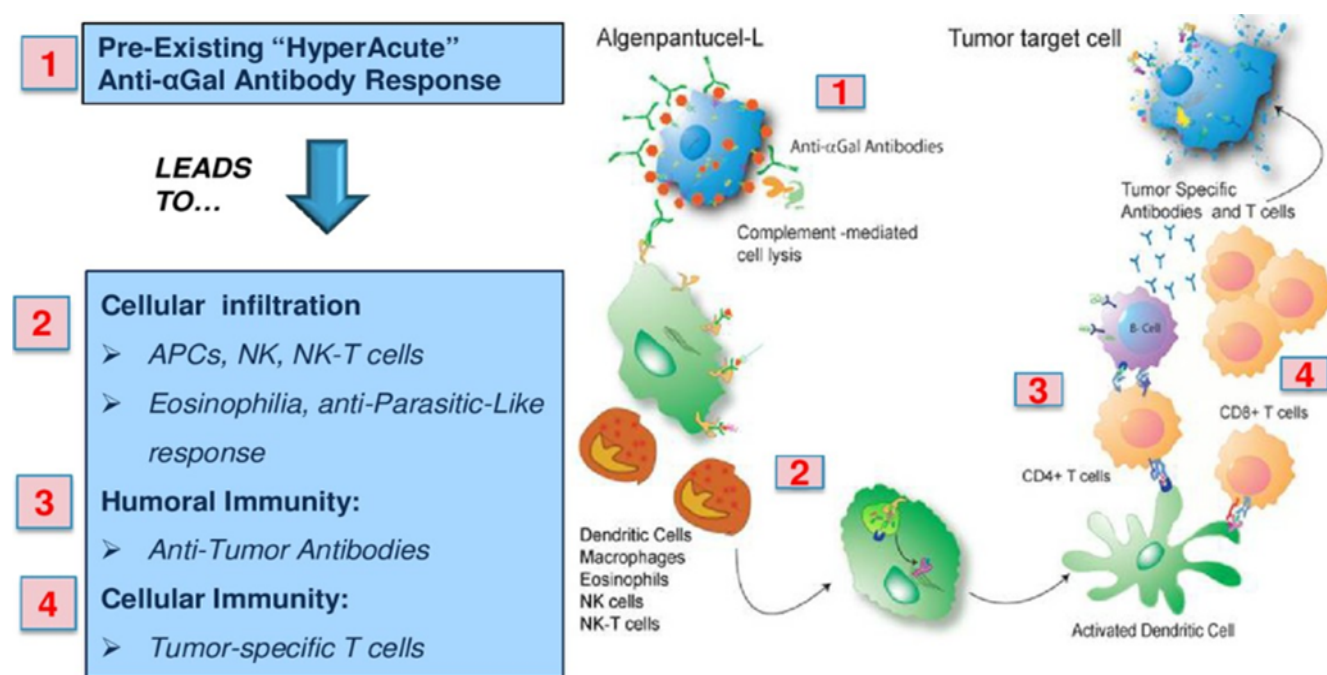


Figure 38 : Mécanisme d'action proposé pour l'algenpantucel-L¹²⁴

L'efficacité de l'Algenpantucel-L a été évaluée dans un essai clinique de phase 2. Sur les 64 patients évaluable ayant reçu l'Algenpantucel après résection de leur tumeur en plus du traitement adjuvant standard, la survie sans récurrence à 1 an a été évaluée à 62% et la survie à 1 an à 86%. La survie sans récurrence à 3 ans était de 26% et la survie générale à 3 ans était de

39%. Les effets indésirables les plus fréquents étaient douleur au point d'injection (environ 20%) et induration (10%).¹²⁵

Fort de ces résultats prometteurs, un essai clinique de phase 3 a suivi, mais les résultats n'ont pas été confirmés, résultant en l'arrêt du développement clinique de ce vaccin par le laboratoire.¹²⁶

3.2.2.3 CAP1-6D

Le CAP1-6D est un vaccin thérapeutique en cours de développement clinique et correspond à un résidu d'antigène carcino-embryonnaire (CEA) utilisé comme vaccin en vue de déclencher une réponse immunitaire contre les cellules tumorales exprimant le CEA.

Un essai de phase 1 visant à déterminer la dose tolérable la plus efficace de ce vaccin a été conduit sur 19 patients atteints de PDA. La dose de 1 mg a résulté en une réponse des lymphocytes T chez 100% des patients et aucune toxicité significative n'a été observée. De plus, 7 patients (37%) atteints de PDA avancé ou métastatique ayant une survie prolongée (> 3 ans) ont été observés. D'autres essais sont donc à suivre.¹²⁷

3.2.2.4 G17DT

Le G17DT est une immunotoxine contenant un épitope de gastrine-17 humaine conjugué à la toxine diphtérique. La vaccination par G17DT pourrait stimuler la sécrétion d'anticorps dirigés contre les facteurs de croissance tumoraux formés de gastrine-17 amidée et glycinée.

Le G17DT a été évalué dans un essai clinique de phase 2 comprenant 30 patients atteints de PDA avancé à métastatique, et a démontré que la vaccination à G17DT était suivie d'une production d'anticorps chez 67% des patients évalués et que ces patients répondeurs avaient une médiane de survie depuis la première injection significativement supérieure à ceux qui n'en produisaient pas (217 contre 121 jours ; $p=0,0023$). Il est important de noter néanmoins

que les patients à un stade métastatique étaient plus fréquents chez les non répondeurs (70%) que chez les répondeurs (30%), ce qui pourrait expliquer la différence en termes de survie. Supposant que l'avancement de la maladie altère la capacité du patient à produire ces anticorps, la production ou non de ces anticorps en réponse au traitement pourrait être un facteur de pronostic.¹²⁸

Le GDT17 a ensuite été évalué dans un essai clinique de phase 3 randomisé en double aveugle chez 154 patients atteints de PDA avancé dont l'état ne permettait pas d'administrer une chimiothérapie ou qui refusaient la chimiothérapie. Les patients recevaient le vaccin (n=79) ou un placebo (n=7) aux semaines 1, 3, 24 et 52. Le G17DT fut bien toléré. De même qu'en phase 2, les patients répondeurs, c'est-à-dire capable de produire des anticorps, ont eu une survie significativement plus longue (176 jours) que les non répondeurs (63 jours) ou que les patients du groupe placebo (83 jours) ($p=0,003$). Néanmoins la médiane de survie du groupe ayant reçu le G17DT incluant les non répondeurs (26,2%) et les répondeurs (73,8%) n'était pas significativement différente du groupe placebo ($p=0,138$). Faute de pouvoir prédire quels seront les patients répondeurs, cet essai n'a pas suffi à obtenir une autorisation sur le marché.¹²⁹

NCT#	Traitement	Statut	Stade	Phases	N	Publication	Toxicité	Efficacité
NR	GVAX	Complété	PDA non métastatique	Phase 1	14	Jaffee et al. (2001) ¹¹⁷	Pas de DLT	NR
NCT00084383	GVAX + chimio-radiothérapie adjuvante	Complété	PDA réséqué	Phase 2	60	Lutz et al. (2011) ¹¹⁸	Aucun EI grave	Médiane de survie = 17,3 mois, DFS = 24,8 mois
NCT00727441	GVAX +/- (Cy) cyclophosphamide	Actif ne recrutant plus	PDA résécable	Phase 2	39	Lutz et al. (2014) ¹²⁰	NR	Cy diminue taux Ly Treg
NCT01417000	Combination CRS-207/ GVAX + cyclophosphamide	Complété	PDA métastatique prétraité	Phase 2	90	Le et al. (2015) ¹²¹	Pas de toxicité notable	OS > avec CRS : 6,1 mois vs 3,9 mois ($p=0,02$)
NCT02004262	GVAX/ cyclophosphamide et CRS-207 vs. Chimiothérapie	Complété	PDA métastatique post chimio	Phase 2	303	Lutz et al. (2019) ¹²²	Pas de toxicité notable	Pas de différence significative en termes de survie
NCT00203892	CAP1-6D	Complété	PDA réséqué ou localement avancé	Phase 1 Phase 2	23	Geynisman et al. (2017) ¹²⁷	Pas de toxicité notable	Dose 1mg : 100% réponse Ly T

NCT00569387	Traitement adjuvant standard +/- Algenpantucel-L	Complété	PDA réséqué	Phase 2	73	Hardacre et al. (2013) ¹²⁵	Douleur pt d'injection (20%), induration (10%)	Résultats prometteurs justifiant Phase 3
NCT01072981	Traitement adjuvant standard +/- Algenpantucel-L	Complété	PDA réséqué	Phase 3	722	Newlink Genetics (2016) ¹²⁶	NR	NR. Pas efficace, arrêt du dév.
NCT02098291	G17DT (vaccin anti-gastrine 17)	Complété	PDA avancé à métastatique	Phase 2	30	Brett et al (2002) ¹²⁸	10% d'abcès locaux +/- fièvre	Les pts produisant des Ac ont une OS supérieure $p=0,0023$
NCT02118077	G17DT (vaccin anti-gastrine 17) vs. placebo	Complété	PDA avancé à métastatique	Phase 3	154	Gilliam et al. (2012) ¹²⁹	NR	Médiane de survie : 151 jours et 82 jours pour placebo ($p = 0.03$)

DFS : disease free Survival ; OS : overall survival ; Ac : Anticorps, Cy : Cyclophosphamide, Ly T : Lymphocyte T, DLT= toxicité limitant la dose

Tableau 10 : Résumé des essais cliniques évaluant les vaccins thérapeutiques dans le PDA ayant publié des résultats

3.2.3 Stratégies basées sur les immunomodulateurs ayant été évaluées dans le PDA

3.2.3.1 **PF-04136309 (anti-CCR2)**

Le PF-04136309 est un antagoniste du CCR2 (human chemokine receptor 2) en voie de développement clinique, avec activité immunomodulatrice et possédant une activité antinéoplasique potentielle. En se fixant spécifiquement sur le CCR2, le PF-04136309 est capable d'empêcher la fixation du ligand endogène CLL2 (MCP 1: monocyte chemoattractant protein-1) à son récepteur CCR2, bloquant l'activation de cette protéine G exprimée à la surface des monocytes et macrophages. Ce blocage des signaux de transduction pourrait bloquer des processus inflammatoires, l'angiogenèse, la migration tumorale et la prolifération des cellules tumorales.

Dans un essai clinique de phase 1, la combinaison du PF-04136309 à FOLFIRINOX a été étudiée chez 33 patients atteints de PDA borderline résécable à avancé. L'addition du PF-

04136309 à FOLFIRINOX ne semble pas augmenter la toxicité par rapport à FOLFIRINOX seul : les effets indésirables non-hématologiques de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient diarrhée et hypokaliémie, présentes chez 33 et 50% des patients recevant FOLFIRINOX seul, et chez 14,4 et 18% des patients recevant l'association. Concernant les toxicités hématologiques de grade ≥ 3 , l'anémie était la plus fréquente (100% des patients recevant FOLFIRINOX seul et 69% des patients recevant FOLFIRINOX + PF-04136309. Pour ce qui est de l'exploration de l'efficacité de l'association comparée au FOLFIRINOX seul, des résultats prometteurs pour la combinaison ont été rapportés. En effet, cette association a engendré une réponse objective chez 49% des patients (16/33) et le contrôle de la tumeur chez 97% des patients (32/33), contre 0% de réponse objective et 80% de contrôle de la tumeur pour FOLFIRINOX seul. En plus de ces réponses selon RECIST, l'analyse des échantillons prélevés chez les patients a montré des résultats intéressants avec une réduction des taux d'agents immunitaires pro-tumoraux et une augmentation de ceux qui sont antitumoraux.¹³⁰

Dans un autre essai clinique de phase 1, le PF-04136309 a été évalué cette fois-ci en 1^{ère} ligne du PDA métastatique, en combinaison avec Gemcitabine + Nab-Paclitaxel. Dans une première partie d'intensification de doses, cet essai a recensé un nombre important d'effets indésirables : 100% des patients recevant 750 mg de PF-04136309 ont eu des effets indésirables de grade 3 entraînant une réduction de dose à 500 mg pour le reste de l'étude. Après cette réduction de doses, les effets indésirables de grade 3 ont été réduits à 70,6% mais des effets indésirables de grade 4 (17,6%) et la mort d'un patient (pneumonie) ont été observés. La part de toxicité attribuable à PF-04136309 est difficile à établir à partir de cet essai. Le taux de réponse objective fut de 29%.¹³¹

3.2.3.2 Indoximod

L'indoximod est un immunomodulateur sous forme de tryptophane méthylé qui inhibe l'indolamine-2,3-dioxygénase (IDO), enzyme responsable de la dégradation de l'acide aminé essentiel tryptophane, ce qui pourrait augmenter ou maintenir les taux en tryptophane nécessaire à la fonction des lymphocytes T, une déplétion en tryptophane étant associée à une immunosuppression impliquant un arrêt de fonction des lymphocytes T. (figure 39)

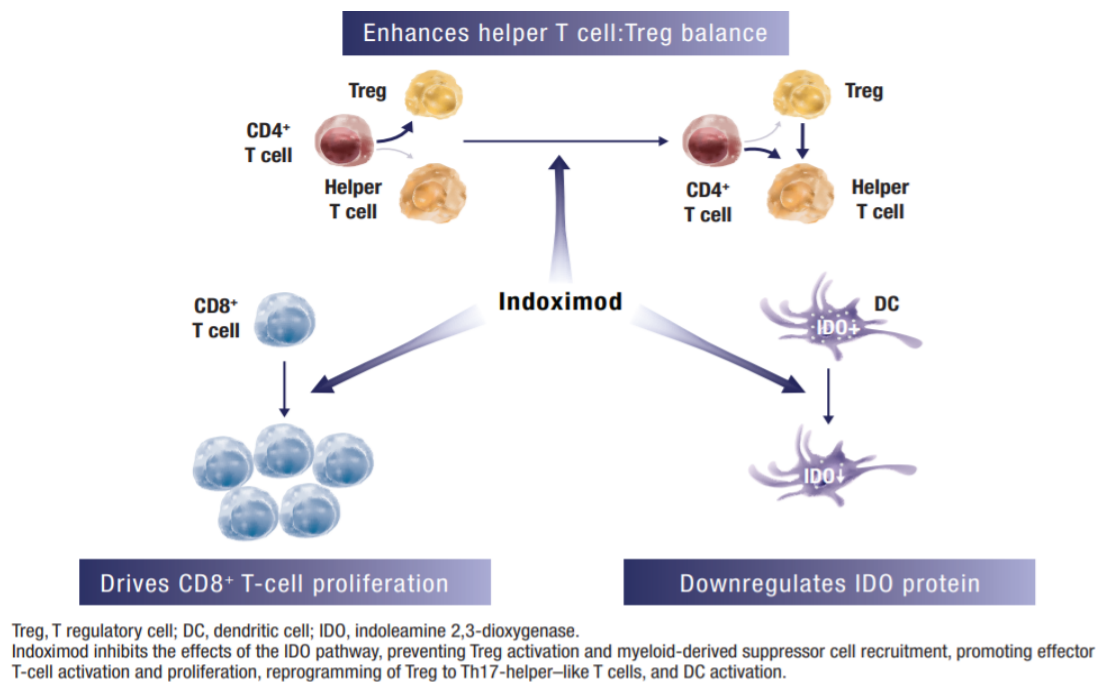


Figure 39 : Mécanisme d'action supposé d'indoximod¹³²

L'indoximod a été testé en association avec gemcitabine + nab-paclitaxel dans un essai clinique de phase I/II, comptant 150 patients atteints de PDA métastatique. L'association s'est révélée tolérable pour la plupart des patients avec comme effets indésirables les plus fréquents fatigue (59,3%), nausée (42,7%) et anémie (32%). 12,7% des patients ont eu des effets indésirables liés au traitement nécessitant son interruption, le plus souvent pour cause de toxicité pulmonaire (environ 7%). Par ailleurs, des réponses au traitement intéressantes ont été observées : une survie de 10,9 mois, un taux de réponse de 46% et la mise en évidence d'une augmentation de la densité intra-tumorale en lymphocytes T CD8+ dans la tumeur et du ratio T CD8+/FOX3.¹³³

3.2.3.3 CP-870, 873 (agoniste CD40)

Le CP-870,873 est un anticorps monoclonal agoniste du récepteur CD40. De la même façon que le ligand endogène, cet anticorps monoclonal se fixe au CD40 à la surface de plusieurs types de cellules immunitaires et déclenche la prolifération et l'activation des cellules présentatrices d'antigène dont résulte l'activation des lymphocytes T et B. Le CP-870,873 pourrait aussi avoir une activité antitumorale directe en se fixant à la surface des cellules tumorales et en déclenchant leur apoptose.

Dans un essai clinique de phase 1 ayant recruté 22 patients atteints de PDA avancé n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie, le CP-870,873 a été administré à une dose de 0,1 ou 0,2 mg/kg au 3^e jour de chaque cycle de gemcitabine. L'effet indésirable le plus commun fut un syndrome de relargage de cytokine de grade 1-2 (67% avec 0,1 mg/kg et 100% avec 0,2 mg/kg), preuve de l'activité immunomodulatrice du traitement. Ces patients ont été suivis par imagerie, et une réponse partielle a été observée chez 4 patients sur 21 et 7 patients de plus ont vu leur cancer se stabiliser (dont 2 ayant une régression entre 25% et 30%, juste en dessous du seuil RECIST pour réponse partielle). La médiane de survie sans progression observée fut 6,6 mois et la médiane de survie générale de 7,4 mois ce qui correspond à des chiffres intéressants, justifiant la réalisation d'autres essais cliniques.¹³⁴

NCT#	Traitement	Statut	Stade	Phase	N	Publication	Toxicité	Efficacité
NCT01413022	PF-04136309 (antagoniste CCR2) + FOLFIRINOX vs. FOLFIRINOX seul	Complété	PDA borderline résécable à localement avancé	Phase 1	38	Nywenning et al. (2017) ¹³⁰	EI Grade 3 dans asso (38%) FOLFI. seul (33%) ; grade 4 dans asso. (31%), seul (67%)	PF-0413609 + FOLFIRINOX (OR = 16/33, DC = 32/33) ; FOLFIRINOX seul (ORR= 0/5, DC=4/5)
NCT02732938	PF-04136309 + Gemcitabine /Nab-Paclitaxel	Terminé	1 ^{ère} ligne, PDA métastatique	Phase 1b	22	Noel et al. (2019) ¹³¹	EI de grade 3 (70,6 %), 4 (17,6%), 5 (5,9 %) = 1 pneumonie létale	ORR = 23,8% Pas d'efficacité supérieure à Gem/Nab-P
NCT02077881	Indoximod (inhibiteur de l'IDO) + Gemcitabine et Nab-Paclitaxel	Complété	PDA métastatique	Phase 1 Phase 2	150	Bahary et al. (2018) ¹³³	Fatigue (59,3%), nausée (42,7%) et anémie (32%). EI causant arrêt du ttt (12%)	Sur 104 pts évaluables : ORR = 45%
NCT00711191	CP-870, 873 0,1 vs. 0,2 mg/kg (agoniste CD40) + gemcitabine	Complété	PDA localement avancé à métastatique	Phase1	22	Beatty et al. (2013) ¹³⁴	Syndrome de relargage des cytokines 67% et 100%	PFS=6,6 mois. Survie=7,4 mois Efficacité validant passage en phase 2

OR : réponse objective ; DC : disease control ; pts = patients, CR = réponse complète, PR = réponse partielle, ORR= Taux de réponse objective = CR + PR ; IDO : indoleamine 2,3-dioxygenase ; ttt : traitement

Tableau 11 : Résumé des essais cliniques évaluant des immunomodulateurs dans le PDA et ayant publié des résultats

3.3 Analyse des succès et des échecs

3.3.1 Analyse des succès de l'immunothérapie dans le PDA

Si dans la plupart des essais ayant évalué des stratégies d'immunothérapie chez les patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique, ces dernières ont montré des résultats bien loin d'être à la hauteur des espérances qui ont suivi la révolution du traitement du mélanome ou du cancer du poumon, ces approches ne sont pour le moins pas des échecs complets dans le PDA.

En effet, lorsque administrées seules ou en associations, les immunothérapies ont été bien tolérées. Bien que leur toxicité puisse avoir été plus importante lorsque administrées en association avec une chimiothérapie, il faut noter que les chimiothérapies administrées dans le PDA qui constituent actuellement le standard de traitement sont lourdes de toxicités. L'association d'une immunothérapie à ces régimes relativement toxiques n'a pas causé d'augmentation des toxicités justifiant de ne pas poursuivre les essais à la phase suivante, ou de terminer un essai. Les raisons en cause lorsque cela a été le cas ont été le manque de démonstration d'efficacité ou des décisions stratégiques de la part des laboratoires.^{105,118,126,130,131,134}

D'autre part, à plusieurs reprises, des réponses ont été observées au niveau histochimique. Critique a été faite que les critères d'évaluation RECIST utilisés classiquement pour étudier la réponse des tumeurs aux traitements administrés ne sont pas complètement adaptés lorsqu'il s'agit d'évaluer des immunothérapies¹³⁵. Afin d'identifier ces réponses particulières, ont d'ailleurs été développés de nouveaux critères : iRECIST¹³⁶. En effet, à plusieurs reprises des changements en termes de clonalité et/ou de recrutement des lymphocytes dans la tumeur ou son micro-environnement ont été mis en évidence, ce qui correspond à une réponse intéressante en soi^{118,120,121,130,133}. L'étude de ces réponses en termes de bénéfices cliniques peut être différente et/ou retardée par rapport à ce qui est classiquement évalué et nécessite de repenser les stratégies d'évaluation de l'efficacité dans les essais cliniques comprenant ces nouvelles stratégies thérapeutiques. Les réponses immunologiques du patient à l'immunothérapie qui leur a été administrée ont été également associées à plusieurs reprises avec des modifications en termes de survie, comme par exemple dans les essais

cliniques évaluant le G17DT^{128,129}. Il reste à déterminer comment stratifier ces patients et prédire quels seront les patients répondeurs.

Enfin, il est important de noter la première mondiale que constitue l'autorisation de mise sur le marché du pembrolizumab sur le marché américain¹³⁷ pour les patients présentant des mutations génétiques responsables d'une haute instabilité micro-satellitaire. Cette réussite accentue l'intérêt de développer des marqueurs prédictifs de réponse et la nécessité de considérer les particularités histochimiques de la tumeur du patient pour maximiser les réponses observées.

3.3.2 Analyse des échecs et théories explicatives

Beaucoup considèrent le PDA comme l'un des cancers les plus difficiles à traiter. Le PDA a ainsi été décrit comme « *une devinette emballée dans un mystère, à l'intérieur d'une énigme* »¹. Plusieurs hypothèses ont été proposées afin d'expliquer pourquoi le PDA est si résistant aux traitements, dont l'immunothérapie, comparé à d'autres cancers. Les principaux facteurs identifiés comme pouvant expliquer pourquoi les immunothérapies manquent d'efficacité dans le PDA sont liés aux spécificités de cette tumeur : son micro-environnement desmoplastique, la faible immunogénicité de ses cellules tumorales, la faible densité en cellules immunitaires anti-tumorales dans la tumeur et leur faible activité (figure 40).

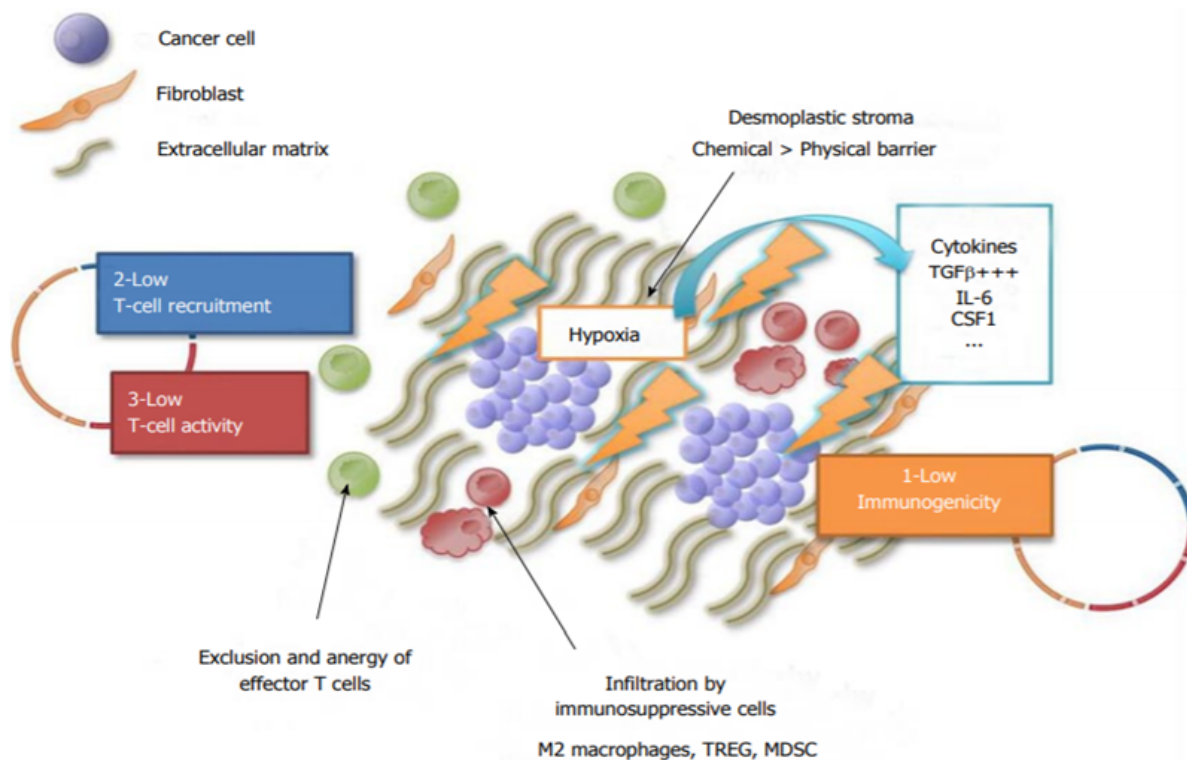


Figure 40 : Résumé des mécanismes responsables de la résistance du PDA aux immunothérapies¹³⁸.

3.3.2.1 Faible immunogénicité du PDA

Pour que les cellules immunitaires détruisent les cellules tumorales, il faut d'abord que les cellules tumorales soient immunogènes c'est-à-dire qu'elles expriment un ou des néo-épitopes à leur surface, capables d'être reconnus par les cellules immunitaires. Le nombre et la qualité des néo-antigènes sont importants pour que les cellules tumorales soient immunogènes. Il faut ainsi que les antigènes soient présents, mais aussi qu'ils soient suffisamment anormaux pour déclencher la réponse immunitaire.

Or, pour ce qui est du nombre, il s'avère que le PDA est un cancer arborant moins de mutations génétiques et par conséquent ayant une plus faible probabilité de produire des néo-antigènes, que d'autres cancers répondant particulièrement bien aux immunothérapies, tels que le mélanome et les cancers du poumon. Il a été décrit que le nombre de mutations génétiques somatiques moyen dans le cancer du pancréas (1 mutation par mégabase) est 11 fois moins élevé que celui du mélanome¹³⁹ (figure 41).

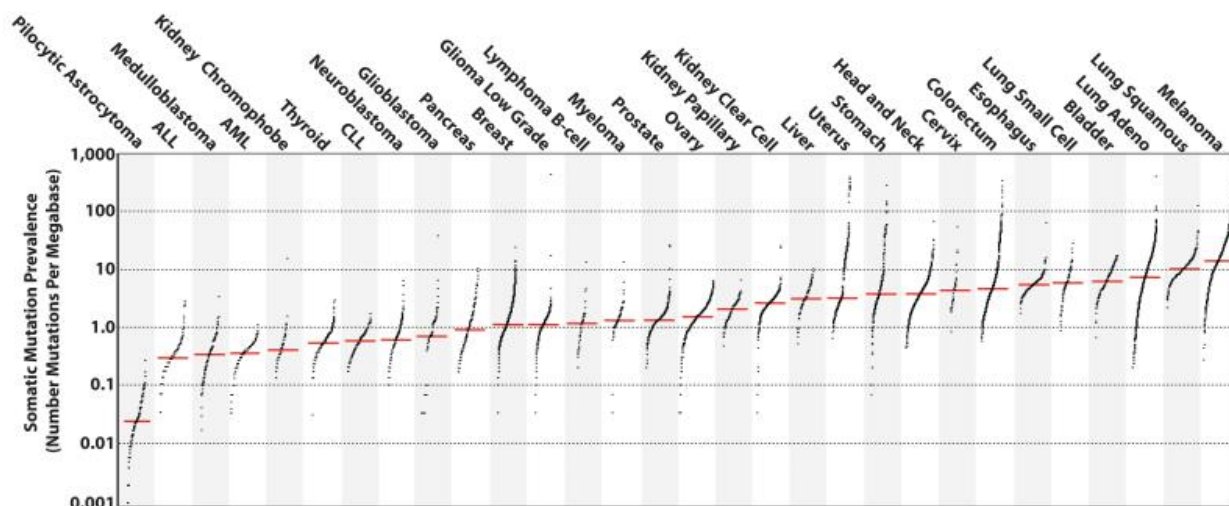


Figure 41 : Comparaison de la prévalence des mutations somatiques entre plusieurs types de tumeurs (*Alexandrov et al. Nature 2013*)¹³⁹

De plus, toutes les mutations génétiques ne sont pas traduites en molécules aberrantes : les mutations dites « silencieuses » ne créent pas de néo-antigènes. Un exemple de mutation « non-silencieuse » est celui des mutations sur les gènes codants pour le Mismatch Repair (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), qui altèrent la capacité de la cellule à corriger les erreurs de réplication du génome et qui, par conséquent, augmentent la probabilité que la cellule soit immunogène. Il a été démontré que la perte de fonction de Mismatch Repair prédisait une réponse positive aux ICI, mais que cette fonction n'est déficiente que dans moins de 2% des patients atteints de PDA, et survient à un stade tardif incurable¹⁴⁰. Ces données ont été exploitées et le résultat fut l'autorisation de mise sur le marché du pembrolizumab pour les patients à haute instabilité micro-satellitaire.

La quantité des néo-antigènes n'est pas le seul facteur nécessaire à la détection des cellules tumorales par les cellules immunitaires. En effet, la qualité des néo-antigènes est importante car tous les néo-épitopes prédits comme pouvant se lier au CMH I ne conduisent pas forcément à une réponse immune, et parce que en réalité, seule une minorité de ces épitopes semble capable d'induire une action cytotoxique de la part des lymphocytes T CD8⁺¹⁴¹. Plus le néo-antigène diffère de la molécule dite « wild-type », plus il est probable que le néo-antigène déclenche une réponse immunitaire contre la cellule tumorale. Les qualités des néo-

antigènes des patients survivant le plus longtemps au PDA sont une probabilité importante de réactions croisées avec des épitopes microbiens, et une présence de clones néo-antigéniques de MUC16. Par ailleurs, une perte sélective des néo-antigènes de haute qualité et des néo-antigènes MUC16 a été observée lors de la progression métastatique du PDA, suggérant de l'immunoediting¹⁴².

Enfin, un autre composant essentiel de la présentation de néo-antigènes reste le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, responsable de porter les néo-épitopes à la surface de la cellule tumorale pour détection par les lymphocytes T cytotoxiques. Il a été montré que les anomalies d'expression du CMH I sont une cause d'évasion de la tumeur au système immunitaire et un facteur de mauvais pronostic^{143 144}. Dans le cas du PDA, le locus spécifique d'expression du CMH I est réduit dans 61% des tumeurs primaires et 93% des métastases, et 6% des tumeurs primaires et 33% des métastases sont CMH I négatives¹⁴⁵.

3.3.2.2 Faible taux de Lymphocytes Infiltrant la Tumeur (TIL) dans le PDA

L'immunogénicité de la tumeur est nécessaire à sa destruction par le système immunitaire mais n'est pas suffisante. Il faut en effet aussi que les cellules présentatrices d'antigène jouent leur rôle et que les lymphocytes soient activés et recrutés ; or, ce n'est pas le cas de toutes les tumeurs. Le PDA en particulier, a été mis en évidence comme un type de tumeur particulièrement « froid », c'est-à-dire dans lequel les lymphocytes T sont peu présents voire absents et dans lequel PD-L1 est peu exprimé (« faible TIL »)¹⁴⁶.

Ce faible taux de TIL peut être causé à plusieurs niveaux : par un déficit en cellules présentatrices d'antigènes (telles que les cellules dendritiques) dont résulte une faible activation des lymphocytes T effecteurs au niveau des ganglions lymphatiques, et/ou par un défaut de circulation des lymphocytes du sang vers la tumeur, dans le cas où ils auraient été activés. La rareté des cellules dendritiques et des lymphocytes T dans le PDA, ainsi que , lorsque présents, leur localisation périphérique comparée à la tumeur ont été mises en évidence¹⁴⁷ et témoignent d'un véritable obstacle au phénomène d'immuno-surveillance et à l'activité des immunothérapies. La faible efficacité des immunothérapies dans le PDA démontrée jusqu'à présent, souligne l'importance de mieux comprendre cet environnement immunologique tumoral complexe pour augmenter les bénéfices cliniques de ces stratégies. Ces dernières

années, le rôle du micro-environnement tumoral comme barrière immunosuppressive a été étudié et offre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

La figure 42 résume les points critiques à rétablir dans une tumeur non-inflamée comme le PDA pour la rendre « hot », c'est-à-dire dans laquelle le système immunitaire est capable d'agir dans un but de destruction de la tumeur. Il faut que la tumeur soit « chaude » pour que les immunothérapies, en particulier les ICI, puissent être efficaces¹⁴⁸.

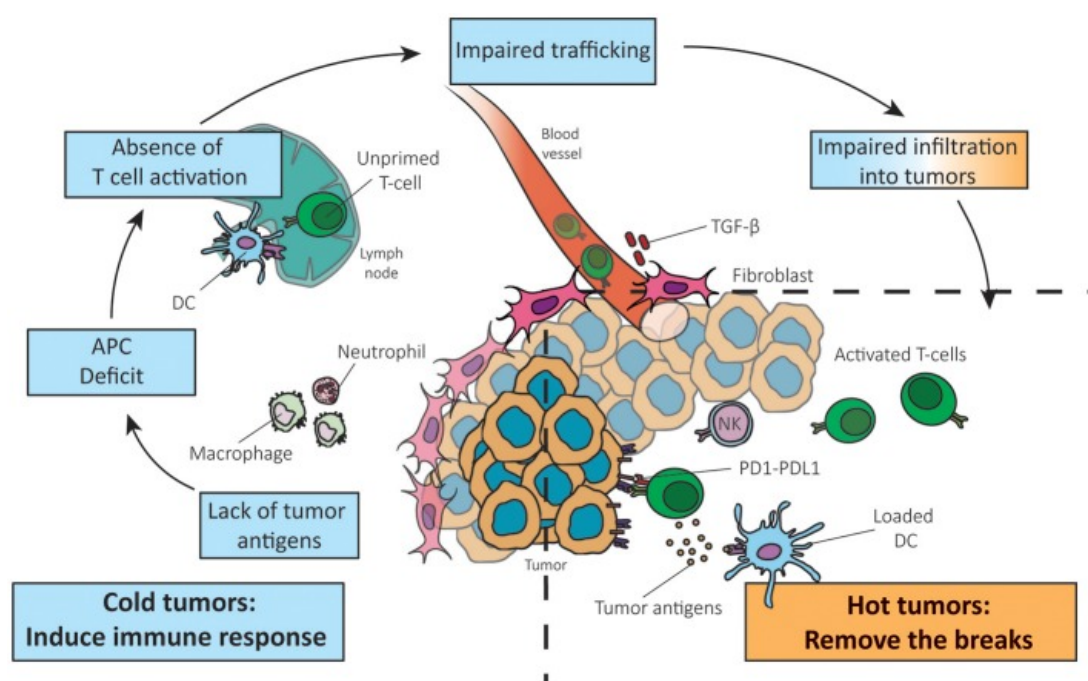


Figure 42 : Etapes du cycle d'immuno-surveillance à rétablir afin de convertir une tumeur froide en tumeur chaude, dans laquelle les ICI peuvent être efficaces¹⁴⁹

3.3.2.3 Le micro-environnement tumoral du PDA

Un micro-environnement tumoral (TME) desmoplastique et hypovascularisé est une caractéristique du PDA et son volume est très souvent plus important que celui occupé par les cellules tumorales (>70% de la masse tumorale). Le rôle du TME dans la résistance du PDA aux immunothérapies est complexe, tout comme sa composition, car il est à la fois inflammatoire et immunosuppresseur, et car cette balance pro/anti-inflammatoire évolue avec la progression de la maladie.

En effet, dès les premières étapes du développement du PDA, telles que l'expression oncogénique de Kras, les cellules des canaux pancréatiques accumulent des mutations génétiques menant au développement de cellules anarchiques qui peuvent être détectées par le système immunitaire. Une phase d'élimination des cellules tumorales est initiée par les réponses innée et adaptative, générant l'activation des lymphocytes CD4⁺ et une accumulation de lymphocytes T CD8⁺, de cellules dendritiques, de cellules NK (Natural Killer), de macrophages pro-inflammatoires (M1), et de cellules stellaires pancréatiques. Avec le temps, l'inflammation devient chronique, des clones résistants sont peu à peu sélectionnés, la transformation des cellules stellaires pancréatiques en fibroblastes associés au cancer (CAF) est activée, les macrophages initialement M1 sont convertis en macrophages immunosuppresseurs M2, la polarisation des lymphocytes T CD4⁺ passe de Th1 à Th2, et des lymphocytes T régulateurs, des neutrophiles pro-tumoraux et des cellules myéloïdes suppressives (MDSC) sont recrutés. Cette conversion en un TME immunosuppresseur est résumée en figure 43.

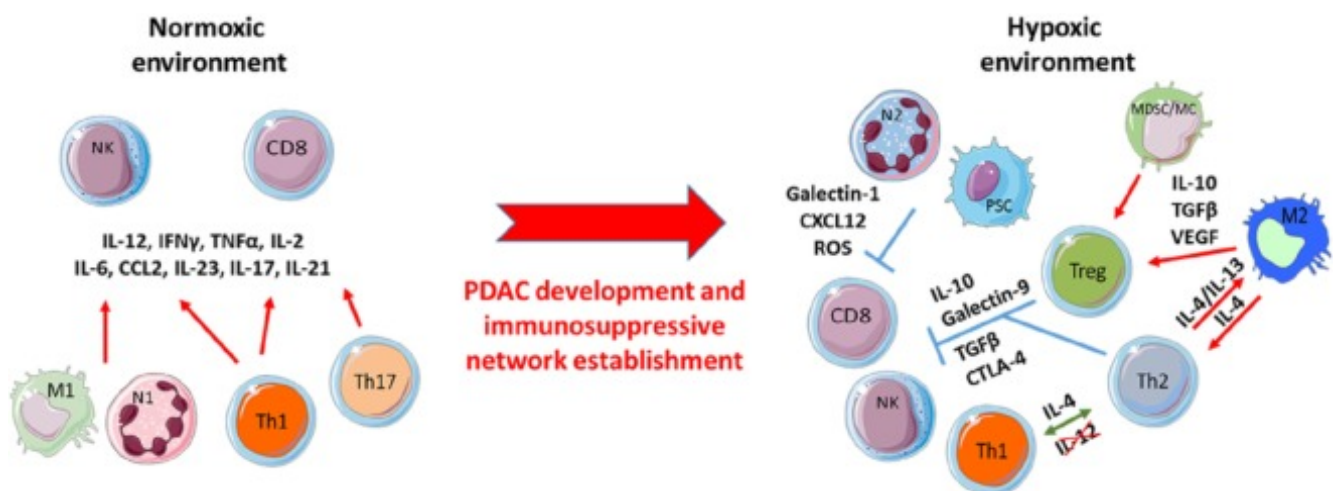


Figure 43 : Le développement du PDA induit une conversion des cellules immunitaires d'un phénotype pro-inflammatoire à anti-inflammatoire¹⁵⁰

Ainsi, il faut prendre en compte le contexte du TME lorsque l'on met en place des stratégies immunothérapeutiques. Les cellules immunitaires antitumorales, telles que les lymphocytes T CD8⁺ (cytotoxiques), les Th1 et les cellules NK, dont on veut théoriquement augmenter le taux et l'activité, font partie du micro-environnement tumoral qui contient également des cellules

diminuant leur action et favorisant le développement tumoral. Le tableau 12 résume l'influence anti ou pro-tumorale des cellules présentes dans la TME et les ganglions proches.

Cellules anti-tumorales		Cellules pro-tumorales	
Cellules	Rôles	Cellules	Rôles
Macrophages M1	Pro-inflammatoire, phagocytose, favorisent l'action des Th1	Macrophages M2	Pro-angiogenèse (IL-6, VEGF, MMP), anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- β)
Ly T CD4+ Th1	Favorisent la réponse immunitaire cellulaire (via sécrétion d'IL-2 et INF γ , qui active les macrophages et la prolifération des Ly T CD8+)	LyT CD4+ Th2	Produit de la conversion Th1 (Ly T CD4+ anti-tumorales) en Ly T anti-inflammatoires, inhibant l'action des cellules cytotoxiques
Ly T CD8+	Action cytotoxique ciblant les cellules tumorales, par sécrétion de perforines et granzymes	Ly T régulateurs	Inhibent l'action des Ly T CD8+ et des cellules NK
Cellules NK	Cellules cytotoxiques de la réponse immunitaire innée	MDSC : Cellules myéloïdes suppressives	Cellules myéloïdes immatures immunosuppressives qui inhibent la prolifération et fonction des Ly T effecteurs, et la sécrétion d'INF γ ; et favorisent l'action des Treg (via sécrétion de ROS, Arginase-1, iNOS) et la croissance tumorale (via sécrétion de VEGF et MMP9)
Cellules dendritiques	Présentation des néo antigènes, activation des cellules effectrices et différenciation des lymphocytes T par sécrétion de cytokines	Polynucléaires neutrophiles N2	Prolifération tumorale et inflammation chronique via sécrétion de MMP-8, MMP-9, élastase, ROS, VEGF, TNF- α et GM-CSF
		Mastocytes	Favorisent l'angiogenèse et le développement de métastases via sécrétion de VEGF, IL-8, PDGF et protéases

NK : Natural Killer ; VEGF : Vascular Endothélium Growth Factor ; TGF : Tumor Growth Factor ; Ly T : Lymphocyte T ; IFN : Interféron ; MMP : Matrix Metallo Peptidase ; ROS : Reactive Oxygen Species ; iNOS : inducible Nitrite Oxyde synthétase ; TNF : Tumor Necrosis Factor ; GM-CSF : Granulocytes and Macrophages Colonies Stimulating Factor

Tableau 12 : Les cellules immunitaires pro-tumorales et anti-tumorales. Adapté depuis Foucher et al. 2018¹³³

De plus, le TME participe à la résistance aux traitements du PDA par sa qualité de barrière physique qui lui est conférée par l'abondante présence de fibronectine, protéoglycane et acide hyaluronique sécrétés par les fibroblastes¹⁵¹. Cet environnement très dense génère une forte pression interstitielle et cause une hypovascularisation, ce qui rend le recrutement des cellules immunitaires effectrices difficile, tout comme la délivrance de la plupart des médicaments¹⁵².

L'hypoxie résultant de l'hypovascularisation est aussi un facteur d'évasion au système immunitaire car elle participe à l'immunosuppression en activant les CAF qui sécrètent des cytokines immunosuppressives telles que CXCL12 et IL-6 et recrutent ainsi des MDSC et inhibent les lymphocytes T effecteurs¹⁵³.

3.4 Stratégies thérapeutiques envisagées pour surmonter les défis que pose le PDA à l'immunothérapie

3.4.1 Association thérapeutiques synergiques contenant des ICI

Tirant des leçons des essais cliniques dont les résultats ont été publiés et des découvertes scientifiques améliorant notre connaissance du PDA et du système immunitaire, de nouvelles approches sont en cours d'essai clinique afin d'essayer d'améliorer le pronostic de ces patients.

Les essais cliniques en cours traités dans cette partie sont soit des combinaisons visant à potentialiser l'action des immunothérapies ayant jusque-là montré des résultats décevants, soit de nouvelles immunothérapies.

L'efficacité des ICI en monothérapie dans le PDA a été décevante. Afin de réduire les phénomènes de résistance du PDA aux ICI, une stratégie est donc de les associer à d'autres molécules ou modalités. Les stratégies principales visant à potentialiser l'action des ICI sont de :

- 1- Les associer avec des agents augmentant l'activation et/ou le nombre des lymphocytes, tels que :
 - Les vaccins thérapeutiques
 - La gemcitabine
 - Les immunomodulateurs stimulant, tels que les agonistes CD40
 - Les transferts adoptifs de lymphocytes
 - La radiothérapie (SBRT)¹⁵⁴

- 2- Les associer avec des thérapies ciblant le micro-environnement tumoral immunosuppresseur, tels que :
 - La radiothérapie (SBRT)
 - Les inhibiteurs de JAK, PI3, BTK (Ibrutinib)

- 3- Les associer avec des agents ciblant la barrière desmoplastique, tels que PEGPH20 (hyaluronidase pégylée recombinante) ou les analogues de la vitamine D

Le tableau 13 et la figure 44 résument les différentes combinaisons en cours d'essai clinique, visant à augmenter l'efficacité des immunothérapies.

NCT#	Traitement	Stade du PDA	Phases	N	Date de complétion
NCT03816358	Nivolumab, Ipilimumab + Anetumab Ravtansine + Gemcitabine	PDA, tous les stades, pts mésothéline+	Phase 1 Phase 2	64	Apr-21
NCT03404960	Niraparib + Ipilimumab ou Nivolumab	PDA ne progressant pas post-chimio aux sels de platine	Phase 1 Phase 2	84	Jun-21
NCT03373188	Ipilimumab, Nivolumab, VX15/2503 (Ac anti-SEMA4D)	PDA résécables	Phase 1	32	Dec-22
NCT03190265	CRS-207, Nivolumab, Ipilimumab +/- GVAX (avec Cy)	NR	Phase 2	63	Oct-23
NCT01896869	FOLFIRINOX puis Ipilimumab + GVAX	PDA métastatique	Phase 2	83	Jan-21
NCT02879318	Gemcitabine + Nab-P vs Gemcitabine + Nab-P + Durvalumab + tremelimumab	PDA métastatique, première ligne	Phase 2	180	Dec-20
NCT04098432	Nivolumab + SBRT	PDA localement avancé	Phase 1 Phase 2	20	Dec-22

NCT03970252	Nivolumab + FOLFIRINOX	PDA résécable et borderline résécable (néoadjuvant)	Phase 1 Phase 2	36	Apr-22
NCT03806309	Vaccin OSE2101 +/- Nivolumab ou FOLFIRINOX	PDA localement avancé à métastatique après FOLFIRINOX	Phase 2	156	Dec-23
NCT03496662	BMS-813160 + Nivolumab + Gemcitabine / Nab-paclitaxel	PDA borderline résécable ou localement avancé	Phase 1 Phase 2	53	Jan-25
NCT03245541	Durvalumab + SBRT	PDA avancé	Phase 1 Phase 2	30	Sep-22
NCT03161379	GVAX /Cy + Nivolumab + SBRT	PDA borderline résécable	Phase 2	50	Jan-23
NCT03080974	Nivolumab + Electroporation irréversible	PDA avancé	Phase 2	10	Apr-22
NCT02754726	Nivolumab + Nab-Paclitaxel + Paricalcitol + cisplatine + gemcitabine	PDA métastatique non traité	Phase 2	10	Jul-20
NCT02451982	GVAX/Cy +/- Nivolumab et Urelumab	PDA résécable (néoadjuvant ou néoadjuvant)	Phase 1 Phase 2	62	Feb-23
NCT04060342	GB1275 +/- Pembrolizumab ou gemcitabine/ nab-placitaxel	NR	Phase 1 Phase 2	202	Mar-23
NCT03871959	Pembrolizumab + Debio 1143	NR	Phase 1	51	May-21
NCT03727880	Pembrolizumab +/- Defactinib	PDA résécable, post chimiothérapie (néoadjuvant ou adj.)	Phase 2	36	May-23
NCT03723915	Pembrolizumab + Pelareorep	PDA avancé	Phase 2	30	Jun-21
NCT03634332	PEGPH20 + Pembrolizumab	PDA métastatique, 2 ^e ligne patients HA-high	Phase 2	35	Jan-21
NCT03153410	Pembrolizumab + GVAX/Cy + IMC-CS4 (mAb anti-CSF-1-R)	PDA borderline résécable	Phase 1	12	Sep-20
NCT03095781	Pembrolizumab + XL888	Tous les stades de PDA	Phase 1	50	Jun-23
NCT03006302	, Pembrolizumab + Epacadostat + CRS- 207 +/- CY/GVAX	PDA métastatique	Phase 2	70	Jun-23
NCT02907099	Pembrolizumab + Antagonist CXCR4 (BL-8040)	PDA avancé ou métastatique	Phase 2	23	Dec-20
NCT02826486	BL-8040 + Pembrolizumab	PDA métastatique	Phase 2	80	Dec-21
NCT02757391	Pembrolizumab + Thérapie adoptive de CD8 ⁺	PDA métastatique	Phase 1	1	Aug-25
NCT02648282	Pembrolizumab, GVAX/Cy + SBRT	PDA localement avancé	Phase 2	54	Jul-20
NCT02620423	Pembrolizumab + REOLYSIN® + FOLFIRINOX	PDA métastatique	Phase 1	11	Aug-18
NCT02376699	Pembrolizumab + SEA-CD40 + gemcitabine/ Nab-P	PDA	Phase 1	135	Feb-22
NCT02600949	Pembrolizumab + imiquimob + Vaccin peptidique personnalisé	PDA avancé	Phase 1	60	May-21
NCT03331562	Pembrolizumab +/- paricalcitol	PDA métastatique	Phase 2	24	Jun-21
NCT03821935	ABBV-151 +/- ABBV-181	PDA avancé	Phase 1	184	Jul-22
NCT02988960	ABBV-927 + ABBV-181	PDA avancé	Phase 1	180	Jul-22
NCT03193190	Essai multi-combinaisons : FOLFIRINOX, Gemcitabine/ Nab-P Atezolizumab. Cobimetinib, PEGPH20,	PDA métastatique	Phase 1 Phase 2	205	Sep-20

	BL-8040, Bevacizumab Emactuzumab RO6874281				
NCT03851614	Durvalumab, Olaparib (anti-PARP), Cediranib	PDA avancé	Phase 2	90	Mar-22
NCT03611556	MEDI9447 (Oleclumab) + FOLFIRINOX	PDA métastatique	Phase 1 Phase 2	309	Dec-21
NCT03490760	Durvalumab + Radiation "Booster"	PDA métastatique	Phase 2	39	Jul-20
NCT03376659	Durvalumab + CV301 + capécitabine + bevacizumab	PDA métastatique	Phase 1 Phase 2	54	Dec-23
NCT03257761	Guadecitabine + Durvalumab	PDA avancé	Phase 1	90	Feb-22
NCT02583477	Durvalumab + Gem/ Nab-paclitaxel ou Durvalumab + AZD5069 (antagoniste- CXCR2)	PDA métastatique	Phase 1 Phase 2	23	-
NCT02403271	Ibrutinib (anti-Btk) + Durvalumab	NR	Phase 1 Phase 2	124	-
NCT03451773	M7824 + Gemcitabine	PDA localement avancé, 2 ^e ligne et +	Phase 1 et 2	41	Dec-22

Tableau 13 : Essais cliniques en cours, évaluant des combinaisons
immunothérapeutiques contenant des ICI dans le traitement du PDA

L'ABBV-151 est un anticorps monoclonal anti-PD-1 et l'atezolizumab, un anti-PD-L1.

L'Anetumab Ravtansine est un anticorps monoclonal dirigé contre la mésothéline (glycoprotéine surexprimée dans le PDA).

Le niraparib et l'olaparib sont des inhibiteurs de la PARP (ADP-ribose polymérase), enzyme de réparation de l'ADN, dont l'inhibition cause une instabilité génomique et l'accumulation de brins d'ADN dans la cellule et son apoptose.

Le VX15/2503 est un anticorps monoclonal dirigé contre la sémaphorine 4D, dont l'inhibition bloque des signaux d'activation et de migration des cellules endothéliales, inhibant donc angiogenèse et prolifération des cellules cancéreuses.

Le SEA-CD40, l'APX005M, l'ABBV-927, selicrelumab et le CDX-1140 sont des agonistes CD40.

Le paricalcitol est un analogue de la vitamine D luttant contre la desmoplasie.

Le BMS-813160 est un antagoniste des récepteurs aux chimiokines CCR2 et CCR5 présents à la surface des monocytes et macrophages. En inhibant l'activation de ces protéines G, BMS-813160 bloque l'angiogenèse, et l'invasion et la migration des cellules tumorales.

L'urelumab est un mAb anti CD127-R. En activant ce récepteur, l'urelumab active les cellules immunitaires qui l'expriment et stimule la réponse immunitaire, en particulier celle des T CD8+.

L'épacadostat est un inhibiteur de l'IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase).

Le BL-8040 est un antagoniste du récepteur aux chimiokines CXCR4, dont l'inhibition pourrait empêcher l'angiogenèse et la migration tumorale.

Le GB1275 est une molécule agoniste du CD11b. L'activation de CD11b promeut la polarisation des macrophages en M1 par rapport aux M2, réduit le nombre de macrophages et MDSC dans le TME et induit la réponse par les lymphocytes T CD8+.

Le Debio-1143 est un inhibiteur de l'IAP (Protéine Inhibitrice de l'Apoptose).

Le defactinib est un inhibiteur de la FAK, et inhibe donc potentiellement les voies de signalisation RAS/MEK/ERK et PI3K/Akt, inhibant donc la prolifération et la migration tumorale ainsi que l'angiogenèse.

L'oleclumab augmente l'activité des lymphocytes T CD8+ en se liant au CD73 (mAb)

Le pelareorep ou REOLYSIN® est un virus oncotique infectant les cellules à protéine Ras activée et induisant leur apoptose.

IMC-CS4 et Emactuzumab sont des mAb anti-CSF-1-R (colony stimulating factor-1-receptor), récepteur surexprimé sur les cellules tumorales et jouant un rôle majeur dans la prolifération tumorale et le développement de métastases. La fixation du mAb sur sa cible a pour but de déclencher la destruction des cellules l'exprimant par mécanisme ADCC.

XL888 est un inhibiteur de la protéine chaperonne Hsp90, qui stimule la dégradation de nombreuses protéines oncogéniques telles que HER-2 et Met.

L'imiquimob est un agoniste du TCR-7.

Le cobimetinib est un inhibiteur de la MAP2K1 (ou MEK1) est inhibe la voie de transduction RAS/RAF/MEK/ERK, impliquée dans la croissance tumorale.

Le bevacizumab est un mAb anti-VEGF.

Le RO6874281 est une protéine de fusion recombinante comprenant un mAb anti FAPα (Fibroblast Activation Protein) et une forme modifiée d'Il-2 (Il-2v). Cette molécule permet de concentrer de l'IL-2 dans le TME et ainsi d'activer la réponse immune locale (Il-2v ne peut pas activer les lymphocytes T reg)

Le cediranib est un inhibiteur des récepteurs au VEGF, bloquant l'angiogenèse.

La guadécitabine est une chimiothérapie de de la classe des antimétabolites.

Le M7824 est un anticorps bispécifique composé d'une partie anti-PD-L1 et d'une partie anti-TGFβ-R2.

Le vaccin OSE2101 contient des épitopes dérivés de 4 TAA : CEA, HER2/neu, p53 et MAGE2/3, ainsi que CAP1-6D.

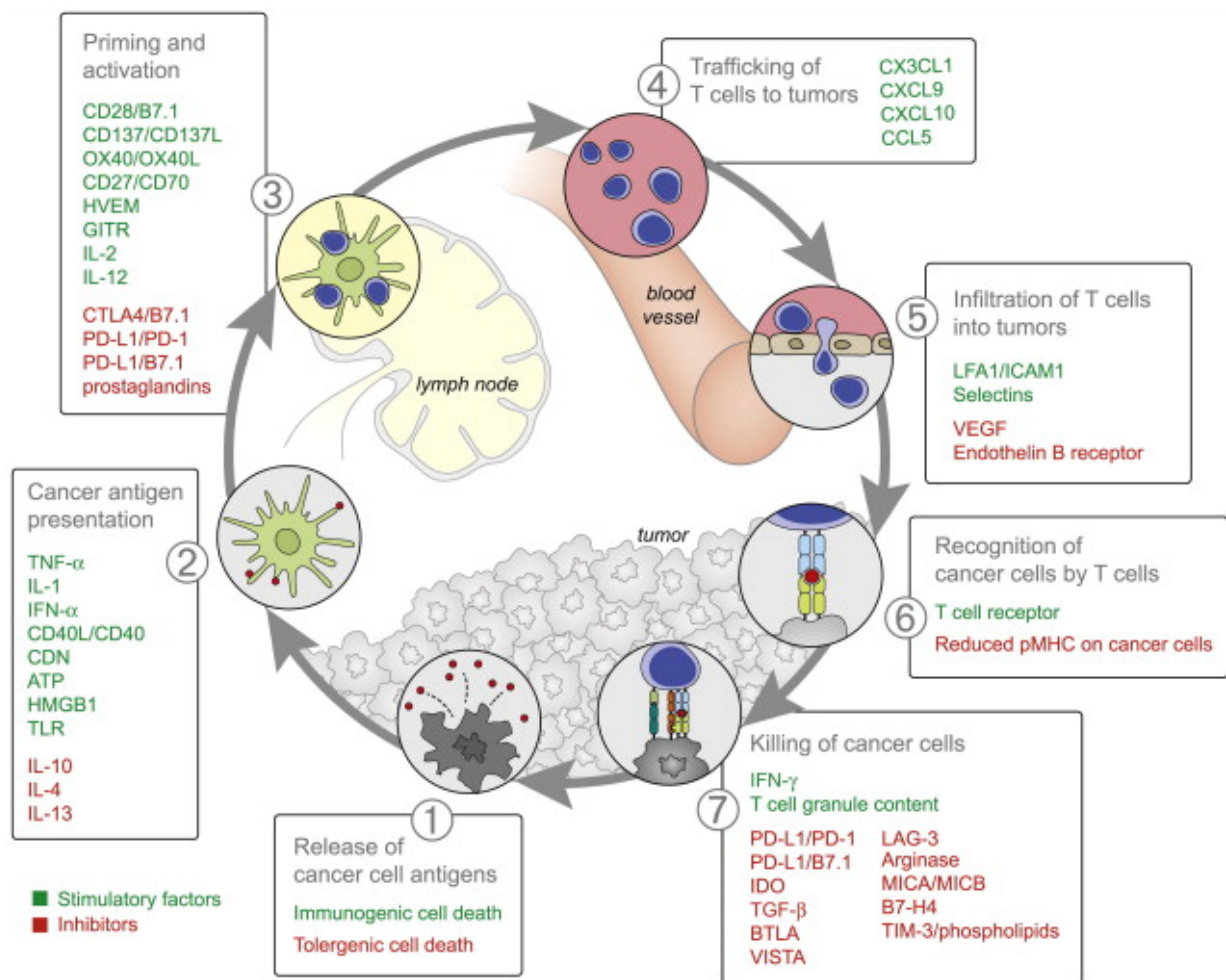


Figure 44 : Facteurs stimulants et inhibant le cycle cancer-immunité, potentielles cibles des immunothérapies.

3.4.2 Essais cliniques en cours évaluant des vaccins thérapeutiques (sans ICI)

D'autres essais cliniques sont également en cours et ont pour objectif d'évaluer l'efficacité des vaccins thérapeutiques sans ICI.

NCT#	Traitement	Stade du PDA	Phases	N	Date de complétion
NCT03592888	Vaccin à cellules dendritiques	NR	Phase 1	12	Oct-21
NCT03468244	Vaccin personnalisé à mRNA codant pour des néo-antigènes	PDA avancé	-	24	Dec-21
NCT01342224	Vaccin anti-téломérase (GV001) + Tadalafil (anti-PDE5) + Sagamostim (GM-CSF)	PDA localement avancé	Phase 1	11	Apr-18
NCT00389610	Cellules pancréatiques allogéniques transfectées par un plasmide afin d'exprimer GM-CSF	PDA réséqué	Phase 2	56	Jul-21

Tableau 14 : Essais cliniques en cours évaluant des vaccins thérapeutiques dans le PDA

3.4.3 Immunothérapies à transfert adoptif de lymphocytes (sans ICI) en cours d'essais cliniques

Plusieurs essais d'immunothérapies à transfert adoptif de lymphocytes sont également en cours. Ces essais restent encore à un stade peu avancé et les premiers résultats ne sont pas attendus avant plusieurs années. (Tableau 15)

RCT#	Traitement	Stade du PDA	Phase	N	Date de complétion
NCT04137536	Lymphocytes T activés armés d'anticorps bispécifiques anti-EGFR	PDA avancé	Phase 1	25	Apr-21
NCT03890198	Cellules LCAR-C182A	NR	Phase 1	18	Dec-23

NCT03159819	CAR-T cells : CAR-CLD18	NR	-	24	Dec-21
NCT03323944	Cellules huCAR-T-meso (human CAR)	NR	Phase 1	18	Sep-21
NCT02744287	Lymphocytes T autologues ciblant PSCA	NR	Phase 1 et 2	151	Feb-37
NCT02620865	Lymphocytes T armés d'anticorps bispécifiques + Aldesleukin (analogue IL-2) + Sargramostim (GM-CSF)	PDA métastatique	Phase 1 et 2	2	Dec-20
NCT03610490	TIL autologue (MDA-TIL)	PDA avancé	Phase 2	60	Sep-21

Tableau 15 : Essai cliniques en cours visant à évaluer des immunothérapies par transfert adoptif de lymphocytes dans le PDA

3.4.4 Autres essais cliniques en cours évaluant des immunothérapies dans le traitement du PDA

Enfin, de nouvelles immunothérapies sont actuellement en cours d'étude. Parmi celles-ci, un anticorps expérimental ciblant CD40 appelé APX005M a montré des premiers résultats prometteurs puisque chez 20 des 24 patients évaluable atteints de PDA métastatique qui n'avaient pas été traités auparavant ont vu leur tumeur diminuer.¹⁵⁵

NCT#	Traitement	Stade PDA	Phase	N	Date de complétion
NCT03329950	CDX-1140 (agoniste CD40) +/- CDX-301 (ligand Flt3, recrute des cellules dendritiques et des CD34+)	PDA avancé	Phase 1	180	Dec-20
NCT03214250	APX005M (agoniste CD40) + Gemcitabine/Nab-P +/- Nivolumab	PDA métastatique (première ligne)	Phase 1 & 2	129	Sep-22
NCT03277209	Plerixafor (recrute des cellules souches hématopoïétiques par inhibition de SDF-1 α au CXCR4)	NR	Phase 1	2	Dec-20
NCT02550327	Anakinra (antagoniste de l'IL1-R) + Gemcitabine, Nab-Paclitaxel, Cisplatine	NR	Phase 1	20	Aug-23
NCT02345408	CCX872-B (antagoniste CCR2 des monocyte et macrophages)	NR	Phase 1	54	Dec-20
NCT02261714	TG01 (anti COX-2) + Gemcitabine	PDA réséqué	Phase 1 & 2	32	May-19

Tableau 16 : Immunomodulateurs en cours d'essais cliniques dans le cas du PDA

3.4.5 Adaptation du design des essais cliniques

Des leçons que l'on peut tirer des échecs des essais cliniques passés dans le contexte du PDA, il est clair que l'évaluation des immunothérapies doit prendre en compte les spécificités de ce cancer, et les spécificités de ces thérapies nécessitent peut-être d'élaborer des protocoles d'évaluation différents (délai de réponse et nature de la réponse mesurée)^{135,136}.

La sélection des patients est un autre aspect majeur à améliorer si l'on veut observer des résultats positifs. Cette meilleure sélection des patients devra prendre en compte le fait que la résistance du PDA aux immunothérapies augmente avec la progression de la maladie (pression sélective, immunosuppression par le TME) et qu'il faut probablement évaluer ces thérapies chez des patients à un stade plus précoce, au moins dans un premier temps.

Une meilleure sélection des patients passera aussi par le développement de marqueurs permettant de prédire quels seront les patients susceptibles de répondre au traitement (PDA de sous-type immunogénique par exemple). Cela permettra aux essais cliniques de présenter une véritable chance de montrer une efficacité thérapeutique significative et permettra également d'éviter de recruter des patients dans des essais cliniques qui ne leur apporteront aucun bénéfice dans le meilleur des cas, et des toxicités et une perte d'opportunité dans le pire des cas.

Enfin, l'utilisation de biomarqueurs et des techniques de séquençage génétiques sont des pistes en cours de développement dans le but de mieux stratifier les patients et de développer des protocoles de médecine de précision pour les essais cliniques à venir.

Conclusion

L'adénocarcinome canalaire pancréatique représente plus de 95% des cancers du pancréas et est un cancer particulièrement difficile à diagnostiquer et dont le pronostic est très sombre (médiane de survie post-résection de 20 mois et de 11 mois sans résection). Le seul traitement à visée curative est la résection chirurgicale, qui n'est possible que dans 20% des cas car le diagnostic se fait généralement à un stade trop tardif. De plus, 80% des patients dont la tumeur a été réséquée verront leur cancer récidiver dans l'année qui suit la chirurgie. La chimiothérapie est la seule approche systémique ayant démontré des résultats dans le cas du PDA, cependant, même les protocoles de chimiothérapie les plus efficaces ne permettent de prolonger la vie du patient que de quelques mois.

Beaucoup de tentatives de répondre aux besoins diagnostiques et thérapeutiques des patients ont échoué : de nombreux agents cytotoxiques et thérapies ciblées font l'objet de forte résistance de la part de ce cancer si particulier. Parallèlement, la prise en charge de nombreux cancers a subi une révolution lorsque l'on a réussi à mettre en place des thérapies tirant avantage de notre meilleure compréhension du système immunitaire et de son rôle en oncologie. Les immunothérapies, ces thérapies utilisant le système immunitaire pour détruire les cellules tumorales, telles que les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, les vaccins thérapeutiques, immunomodulateurs ou encore le transfert adoptif de cellule, se sont établies comme un nouveau pilier de la prise en charge du cancer.

L'adénocarcinome canalaire pancréatique étant en grand besoin de progrès thérapeutiques, et l'immunothérapie ayant fait preuve d'une remarquable efficacité dans de nombreux cancers, il était logique que des essais cliniques aient été mis en place afin d'évaluer le potentiel de ce type de traitement dans le contexte du PDA. Malheureusement, les résultats ont majoritairement été décevants : une fois de plus, le PDA s'est montré résistant à la plupart des stratégies mises en place pour le détruire. La plus grande déception correspond à l'échec des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires en monothérapie.

Il faut néanmoins pondérer ces échecs car, outre les leçons apprises grâce à ces essais cliniques, le potentiel de ces thérapies a été observé au niveau histochimique chez certains patients même si cela ne s'est pas toujours traduit en bénéfice clinique selon les critères d'évaluation classique (RECIST). Des théories expliquant la cause de ces échecs offrent une

meilleure compréhension des défis qui sont propres à la mise en place d'immunothérapies efficaces dans la prise en charge du PDA.

En effet, le PDA est un cancer particulier, et ses spécificités génétiques, qui en font un cancer faiblement immunogène, ainsi que les particularités de la réaction stromale menant à l'établissement d'un micro-environnement tumoral fortement desmoplastique, hypovascularisé, hypoxique et à prédominance immunosuppressive sont des obstacles au bon déroulement du cycle-cancer immunité et sont donc des causes importantes de résistance aux immunothérapies.

Les perspectives d'avenir dans le traitement du PDA sont donc de combiner les immunothérapies entre elles, ou de les associer à d'autres molécules et d'autres modalités dans l'espoir que de rétablir les différentes étapes du cycle cancer immunité et d'observer une synergie. Il est aussi nécessaire de mettre en place des protocoles d'évaluation de ces thérapies qui tiennent compte de la complexité histochimique de ce cancer et de la variabilité du taux et de la nature de la réponse à rechercher chez les patients évalués. A ces fins, de nombreux essais cliniques sont en cours, avec l'espoir de maximiser le potentiel thérapeutique de l'immunothérapie dans la prise en charge du PDA et d'observer une amélioration de la survie de ces patients.

Bibliographie

1. Borazanci E, Dang CV, Robey RW, et al. Pancreatic Cancer: "A Riddle Wrapped in a Mystery inside an Enigma." Clin Cancer Res. 2017;23(7):1629-1637. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2070
2. Mahadevan V. Anatomy of the pancreas and spleen. Surgery (Oxford). 2019;37(6):297-301. doi:10.1016/j.mpsur.2019.04.008
3. Terese Winslow LLC Medical Illustration, pour le National Cancer Institute, 2009
4. Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. Nat Rev Cancer. 2002;2(12):897-909. DOI:10.1038/nrc949
5. Pandol SJ. The Exocrine Pancreas. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. Digestive Enzymes. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54127/>
6. Adapté à partir d'un schéma du Pr Serge Nataf, Université de Lyon/Hospices Civils de Lyon « Le Tissu Epithélial »
7. Bowen R, Colorado State Univ. Disponible à http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/pancreas/histo_exo.html
8. Thomas D. 2011. HistoQuarterly: Pancreas. Disponible à <https://histologyblog.com/2011/10/22/histoquarterly-pancreas/>.
9. Longnecker D. Anatomy and Histology of the Pancreas. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, 2014. DOI: 10.3998/panc.2014.3
10. Baskin DG. A Historical Perspective on the Identification of Cell Types in Pancreatic Islets of Langerhans by Staining and Histochemical Techniques. J Histochem Cytochem. 2015;63(8):543-558. DOI:10.1369/0022155415589119
11. American Gastroenterological Association. Cross section of the upper abdomen at the level of the pancreas. Disponible à <https://pancreapedia.org/?q=node/8098>
12. Définition du terme « cancer » par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Disponible à <https://www.who.int/topics/cancer/fr/>
13. Institut National du Cancer. Classification des cancers Disponible à <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>
14. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3). Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Disponible à <https://www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/>
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
16. Institut National du Cancer, Cancers et tumeurs du pancréas. Disponible à <https://e-cancer.fr>
17. American Society of Clinical Oncology 2019, Disponible à <https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer/introduction>

18. Institut National du Cancer, L'essentiel des chiffres en France Disponible à <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-edition-2019>
19. National Cancer Institute, Pancreas Stats, 2013. Disponible à <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
20. Drouillard A, Manfredi S, Lepage C, et al. Épidémiologie du cancer du pancréas. *Bulletin du Cancer*. 2018;105(1):63-69. doi:10.1016/j.bulcan.2017.11.004
21. He J, Edil BH, Cameron JL, et al. Young Patients Undergoing Resection of Pancreatic Cancer Fare Better than their Older Counterparts. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(2):339-344. doi:10.1007/s11605-012-2066-4
22. Solomon S, Das S, Brand R, et al. Inherited Pancreatic Cancer Syndromes. *Cancer J*. 2012;18(6):485-491. doi:10.1097/PPO.0b013e318278c4a6
23. Brune KA, Lau B, Palmisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *JNCI*. 2010;102:119–126
24. Klein AP. Genetic Susceptibility to Pancreatic Cancer. *Mol Carcinog*. 2012;51(1):14-24. doi:10.1002/mc.20855
25. Dindyal S, Spalding D. Pancreatic cancer Medicine. 2019;47(7):433-439. doi:10.1016/j.mpmed.2019.04.008
26. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. *NEJM*. 1993;328(20):1433-1437. doi:10.1056/NEJM199305203282001
27. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(2):197-209. doi:10.1016/j.bpg.2005.10.001
28. Drouillard A, Manfredi S, Lepage C, et al. Épidémiologie du cancer du pancréas. *Bulletin du Cancer*. 2018;105(1):63-69. doi:10.1016/j.bulcan.2017.11.004
29. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112:580–93
30. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer : A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-83
31. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*. 2008;321(5897):1801-1806. doi:10.1126/science.1164368
32. Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(12):897-909. DOI:10.1038/nrc949
33. Morris JP, Wang SC, Hebrok M. KRAS, Hedgehog, Wnt and the twisted developmental biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(10):683-695. doi:10.1038/nrc2899
34. Suehara N, Mizumoto K, Muta T, et al. Telomerase elevation in pancreatic ductal carcinoma compared to nonmalignant pathological states. *Clin Cancer Res*. 1997;3(6):993-998
35. Yun JY, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* 2009;325(5947):1555–1559

36. Adapté de DeVita, Hellman, Rosenberg. Principles & practice of oncology 11th Edition. 2018.
37. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant Metastasis Occurs Late during the Genetic Evolution of Pancreatic Cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1114-1117. doi:10.1038/nature09515
38. Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(12):897-909. DOI:10.1038/nrc949
39. Neesse A, Michl P, Frese KK, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. *Gut*. 2011;60(6):861-868. doi:10.1136/gut.2010.226092
40. Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Devita, Hellman, Rosenberg Principles & practice of oncology 11th Edition. 2018.
41. Orth M, Metzger P, Gerum S, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):141. doi:10.1186/s13014-019-1345-6
42. Nielsen MFB, Mortensen MB, Detlefsen S. Key players in pancreatic cancer-stroma interaction: Cancer-associated fibroblasts, endothelial and inflammatory cells. *World J Gastroenterol*. 2016;22(9):2678-2700. doi:10.3748/wjg.v22.i9.2678
43. Izuishi K, Kato K, Ogura T, et al. Remarkable tolerance of tumor cells to nutrient deprivation: possible new biochemical target for cancer therapy. *Cancer research*. 2000;60(21):6201-6207.
44. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev*. 2006;20(10):1218-1249. doi:10.1101/gad.1415606
45. Ren B, Cui M, Yang G, et al. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer. *Mol Cancer*. 2018;17. doi:10.1186/s12943-018-0858-1
46. Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA, et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. *Pancreas*. 2015;44(5):693-712. doi:10.1097/MPA.0000000000000368
47. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339-347. doi:10.1136/gutjnl-2012-303108
48. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide ALD 30 – Cancer du pancreas (2010). Disponible à https://www.has-sante.fr/jcms/c_1005133/fr/ald-n-30-cancer-du-pancreas
49. Ducreux M, Seufferlein T, Van Laethem J-L, et al. Systemic treatment of pancreatic cancer revisited. *Seminars in Oncology*. 2019;46(1):28-38. doi:10.1053/j.seminoncol.2018.12.003
50. Site de l'Union Internationale pour le Control du Cancer (UICC). Disponible à <https://www.uicc.org/resources/tnm>
51. Kakar S. In AJCC Cancer Staging Manual. ed 8. New York, NY: Springer, 2017. pp. 337-347
52. Adapté de Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Devita, Hellman, Rosenberg Principles & practice of oncology 11th Edition. 2018.
53. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(8):1035-1046. doi:10.1245/ASO.2006.08.011

54. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Natl Compr Canc Netw. 2017;15(8):1028-1061. doi:10.6004/jnccn.2017.0131
55. Ren B, Liu X, Suriawinata AA. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Precursor Lesions: Histopathology, Cytopathology, and Molecular Pathology. Am J Pathol. 2019;189(1):9-21. doi:10.1016/j.ajpath.2018.10.004
56. Fonds anticancer, guide ESMO pour les patients (2013). Disponible à <https://www.esmo.org/content/download/6624/115167/file/FR-Cancer-du-Pancreas-Guide-pour-les-Patients.pdf>
57. Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. HPB (Oxford). 2009;11(4):282-289. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00055.x
58. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655
59. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 15, 8; DOI 10.6004/jnccn.2017.0131
60. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(5):v56-v68. doi:10.1093/annonc/mdv295
61. John Hopkins Medicine. Disponible à <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/pancreatic-cancer/whipple-procedure>
62. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disponible à <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/about-your-distal-pancreatectomy>
63. Onco PACA-Corse. Disponible à <https://www.oncopaca.org/fr/page/prise-en-charge-cancers-du-pancreas>
64. Groot VP, Gemenetzi G, Blair AB, et al. Implications of the Pattern of Disease Recurrence on Survival Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2018;25(8):2475-2483. doi:10.1245/s10434-018-6558-7
65. D'après l'Institut National du Cancer. Les traitements du cancer du pancréas, collection Guides patients Cancer info. Décembre 2012.
66. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15(6):2403-2413. doi:10.1200/JCO.1997.15.6.2403
67. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. NEJM. 2013;369(18):1691-1703. doi:10.1056/NEJMoa1304369
68. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. NEJM. 2011;364(19):1817-1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923
69. Evans D. American Society of Clinical Oncology Educational Book 38 (May 23, 2018) 300-305. DOI: 10.1200/EDBK_200861

70. Bakens MJ, van der Geest LG, van Putten M, et al. The use of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer varies widely between hospitals: a nationwide population-based analysis. *Cancer Med*. 2016;5(10):2825-2831. doi:10.1002/cam4.921
71. Chuong MD, Boggs DH, Patel KN, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic cancer: what does the evidence tell us? *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(3):166-177. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.025
72. D. Lakomy Laboratoire d'Immunologie CHU Dijon 2015 Disponible à www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2015/10/2016-Rappel-immunologique.pdf
73. Académie de Besancon. Disponible à <https://leshaberges.ac-besancon.fr/wordpress/svt/terminale-s/ts-chap-11-la-reaction-inflammatoire-2/?ticket=>
74. Banque de schémas SVT Dijon Disponible à <https://www.afterclasse.fr/fiche/43/l-immunite-adaptative-et-son-evolution/schema>
75. Mellal Y. L'activation et la prolifération des lymphocytes T CD4+. Disponible à <https://www.youtube.com/watch?v=FCfqHuyC6cA>
76. Borst J., Ahrends T., Bąbała N. et al. CD4+ T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 18, 635–647 (2018) doi:10.1038/s41577-018-0044-0
77. Espacesoignant.com. Les lymphocytes B et immunité à médiation humorale Disponible à <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/systeme-immunitaire>
78. Futura Science. Complémentarité Anticorps-antigène Disponible à <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-anticorps-93/>
79. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology : the cancer-immunology cycle, *Immunity*. 2013; doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012.
80. Pagès F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, et al. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene* 2010;29(8):1093–1102.
81. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140(6):883-899.
82. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–674.
83. Karnoub AE, Weinberg RA. Chemokine networks and breast cancer metastasis. *Breast Dis* 2006–2007;26:75–85.
84. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010;141(1):39–51.
85. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012;21(3):309–322.
86. Multhoff G, Molls M, Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Front Immunol*. 2012;2:98. Published 2012 Jan 12. doi:10.3389/fimmu.2011.00098
87. Kruger S., Ilmer M., Kobold S. et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 – latest trends. *J Exp Clin Cancer Res* 38, 268 (2019) doi:10.1186/s13046-019-1266-0

88. Altmann DM. A Nobel prize-worthy pursuit: cancer immunology and harnessing immunity to tumour neoantigens. *Immunology*. 2018;155(3):283–4
89. Aurisicchio L, Ciliberto G. Genetic cancer vaccines: current status and perspectives. *Expert Opin Biol Th*. 2012;12:1043–1058.
90. Cancer Research Institute. Cancer Vaccines. Disponible à www.cancerresearch.org
91. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264. Published 2012 Mar 22. doi:10.1038/nrc3239
92. Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, et al. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):39. Published 2018 Mar 15. doi:10.1186/s13045-018-0582-8
93. Johansson H, Andersson R, Bauden M, et al. Immune checkpoint therapy for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(43): 9457-9476
94. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treatment Reviews*. 2016;44:51-60. doi:10.1016/j.ctrv.2016.02.001
95. Genscript. ADCC mechanism Disponible à <https://www.genscript.com/ADCC-and-CDC-assay-services.html>
96. Kruger, S., Ilmer, M., Kobold, S. et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 – latest trends. *J Exp Clin Cancer Res* 38, 268 (2019) doi:10.1186/s13046-019-1266-0
97. Yee C. The use of endogenous T cells for adoptive transfer. *Immunological Reviews*. 2014;257(1):250-263. doi:10.1111/imr.12134
98. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-638. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758
99. National Institute of Health, National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov. Disponible à https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Pancreatic+Adenocarcinoma&Search=Apply&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=g&recrs=h&recrs=e&age_v=&gndr=&type=Intr&rslt=
100. American Society of Clinical Oncology, Meeting Library. Disponible à <https://meetinglibrary.asco.org/>
101. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132–137. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.081
102. Royal R, Levy C, Turner K, et al. Phase 2 Trial of Single Agent Ipilimumab (Anti-CTLA-4) for Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Immunother*. 2010;33(8):828-833. doi:10.1097/CJI.0b013e3181eec14c
103. Le DT, Lutz E, Uram JN, et al. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J Immunother*. 2013;36(7):382–389. doi:10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2
104. Le DT, Lutz E, Huang L, et al. Phase Ib study of ipilimumab alone or in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene (vaccine) in pancreatic cancer. ASCO Poster 2012. Disponible à <https://meetinglibrary.asco.org/record/67449/poster>

105. Aglietta M, Barone C, Sawyer MB, et al. A phase I dose escalation trial of tremelimumab (CP-675,206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1750-1755. doi:10.1093/annonc/mdl205
106. Sharma P, Dirix L, De Vos FYFL, et al. Efficacy and tolerability of tremelimumab in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *JCO.* 2018;36(4):470-470. doi:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.470
107. O'Reilly EM, Oh D, Dhani N, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab for Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(10):1431–1438. doi:https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1588
108. Le DT, Crocenzi TS, Uram JN, et al. Randomized phase II study of the safety, efficacy, and immune response of GVAX pancreas vaccine (with cyclophosphamide) and CRS-207 with or without nivolumab in patients with previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (STELLAR). *JCO.* 2015;33(15):TPS4148-TPS4148. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps4148
109. Hopkins AC, Yarchoan M, Durham JN, et al. T cell receptor repertoire features associated with survival in immunotherapy-treated pancreatic ductal adenocarcinoma. *JCI Insight.* 2018;3(13):e122092. doi:10.1172/jci.insight.122092
110. Le DT, Crocenzi TS, Uram JN et al. Randomized Phase 2 study of the safety, efficacy and immune response of GVAX pancreas vaccine (with cyclophosphamide) and CRS-207 with or without nivolumab in patients with previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (STELLAR). *ASCO poster.* Disponible à https://media4.asco.org/176/11338/135734/135734_poster_big_1.jpg
111. Wainberg ZA, Hochster HS, Kim EJ-H, et al. Phase I study of nivolumab (Nivo) + nab-paclitaxel (nab-P) + gemcitabine (Gem) in advanced pancreatic cancer (APC). *JCO.* 2019;37(4):298-298. doi:10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.298
112. Firdaus I, Waterhouse D, Gutierrez M, et al. Nab-paclitaxel + Nivolumab +/- Gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *ASCO Poster 2016.* Disponible à https://media4.asco.org/173/11053/120880/120880_poster_big_1.jpg
113. Weiss GJ, Waypa J, Blaydorn L, et al. A phase Ib study of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with advanced cancer (PembroPlus). *Br J Cancer.* 2017;117(1):33–40. doi:10.1038/bjc.2017.145
114. Diaz L, Marabelle A, Kim TW et al..Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers. *Annals of Oncology.* 2017;28(5): v122-v141. doi 10.1093/annonc/mdx367
115. Le DT Lutz E, Huang L et al. Phase Ib study of ipilimumab alone or in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene (vaccine) in pancreatic cancer. *ASCO 2012* Disponible à <https://meetinglibrary.asco.org/record/67449/poster>
116. Aduro Biotech. Engineered Immunotherapy for Cancer. Disponible à <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1435049/000119312516425866/d120999dex991.htm>
117. Jaffee EM, Hruban RH, Biedrzycki B, et al. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol.* 2001;19(1):145-156. doi:10.1200/JCO.2001.19.1.145

118. Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg.* 2011;253(2):328–335. doi:10.1097/SLA.0b013e3181fd271c
119. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56:641–8
120. Lutz ER, Wu AA, Bigelow E, et al. Immunotherapy Converts Nonimmunogenic Pancreatic Tumors into Immunogenic Foci of Immune Regulation. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(7):616–631. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0027
121. Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria Monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(12):1325–1333. doi:10.1200/JCO.2014.57.4244
122. Lutz ER, Wu AA, Bigelow E, et al. Immunotherapy Converts Nonimmunogenic Pancreatic Tumors into Immunogenic Foci of Immune Regulation. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(7):616–631. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0027
123. Gunturu KS, Rossi GR, Saif MW. Immunotherapy updates in pancreatic cancer: are we there yet ? *Ther Adv Med Oncol.* 2013;5(1):81–89. doi:10.1177/1758834012462463
124. Rossi GR, Rocha Lima CMS, Hardacre JM et al. Correlation of anti-calreticulin antibody titers with improved overall survival in a phase 2 clinical trial of algenpantucel-L immunotherapy for patients with resected pancreatic cancer. ASCO 2014 Poster. <https://meetinglibrary.asco.org/record/94974/poster>
125. Hardacre JM, Mulcahy M, Small W, et al. Addition of Algenpantucel-L Immunotherapy to Standard Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: a Phase 2 Study. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(1):94–101. doi:10.1007/s11605-012-2064-6
126. NewLinks Genetics Press Release. May 9, 2016 Results from Phase 3 IMPRESS Trial of Algenpantucel-L for Patients with Resected Pancreatic Cancer Disponible à <http://investors.linkp.com/index.php/news-releases/news-release-details/newlink-genetics-announces-results-phase-3-impress-trial>
127. Geynisman DM, Zha Y, Kunnavakkam R, et al. A randomized pilot phase I study of modified carcinoembryonic antigen (CEA) peptide (CAP1-6D)/montanide/GM-CSF-vaccine in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother Cancer.* 2013;1:8. Published 2013 Jun 27. doi:10.1186/2051-1426-1-8
128. Brett BT, Smith SC, Bouvier CV, et al. Phase II study of anti-gastrin-17 antibodies, raised to G17DT, in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(20):4225–4231. doi:10.1200/JCO.2002.11.151
129. Gilliam AD, Broome P, Topuzov EG, et al. An international multicenter randomized controlled trial of G17DT in patients with pancreatic cancer. *Pancreas.* 2012;41(3):374–379. doi:10.1097/MPA.0b013e31822ade7e
130. Nywening TM, Wang-Gillam A, Sanford DE, 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. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):651–662. doi:10.1016/S1470-2045(16)00078-4

131. Noel M, O'Reilly EM, Wolpin BM, et al. Phase 1b study of a small molecule antagonist of human chemokine (C-C motif) receptor 2 (PF-04136309) in combination with nab-paclitaxel/gemcitabine in first-line treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Invest New Drugs.* July 2019:1-12. doi:10.1007/s10637-019-00830-3
132. Bahary N, Wang-Gillam A, Haraldsdottir S et al. Phase 2 Trial of the IDO Pathway Inhibitor Indoximod Plus Gemcitabine/Nab-paclitaxel for the Treatment of Patients With Metastatic Pancreas cancer ASCO 2018 Poster. Disponible à <http://investors.linkp.com/static-files/ec7084f0-d1d3-4c6a-b7ec-daf4c784ecde>
133. Bahary N, Garrido-laguna I, Cinar P et al. Phase 2 trial of the indoleamine2,3-dioxygenase pathway (IDO) inhibitor indoximod plus gemcitabine / nab-paclitaxel for the treatment of metastatic pancreas cancer:interimanalysisASCO 2016 Poster. Disponible à <http://investors.linkp.com/static-files/68679b46-6cd0-42b1-800c-bd76f1e65993>
134. Beatty GL, Torigian DA, Chiorean EG, et al. A phase I study of an agonist CD40 monoclonal antibody (CP-870,893) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(22):6286–6295. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1320
135. Inno A, Lo Russo G, Salgarello M, et al. The evolving landscape of criteria for evaluating tumor response in the era of cancer immunotherapy: From Karnofsky to iRECIST. *Tumori.* 2018;104(2):88-95. doi:10.1177/0300891618766173
136. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2019;20(5):e242]. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):e143–e152. doi:10.1016/S1470-2045(17)30074-8
137. Food and Drug Administration. New Drug Approval for Pembrolizumab. Disponible à https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/125514Orig1s014.pdf
138. Hilmi M, Bartholin L, Neuzillet C. Immune therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: Where are we now?. *World J Gastroenterol.* 2018;24(20):2137–2151. doi:10.3748/wjg.v24.i20.2137
139. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer [published correction appears in *Nature.* 2013 Oct 10;502(7470):258. Imielinsk, Marcin [corrected to Imielinski, Marcin]]. *Nature.* 2013;500(7463):415–421. doi:10.1038/nature12477
140. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409–413. doi:10.1126/science.aan6733
141. Łuksza M, Riaz N, Makarov V, et al. A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nature.* 2017;551(7681):517–520. doi:10.1038/nature24473
142. Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature.* 2017;551(7681):512–516. doi:10.1038/nature24462

143. Natali PG, Nicotra MR, Bigotti A, et al. Selective changes in expression of HLA class I polymorphic determinants in human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(17):6719–6723. doi:10.1073/pnas.86.17.6719
144. Goeppert, B., Frauenschuh, L., Zucknick, M. et al. Major histocompatibility complex class I expression impacts on patient survival and type and density of immune cells in biliary tract cancer. *Br J Cancer* 113, 1343–1349 (2015) doi:10.1038/bjc.2015.337
145. Ryschich E, Nötzel T, Hinz U, et al. Control of T-cell-mediated immune response by HLA class I in human pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005;11(2 Pt 1):498-504.
146. Bonaventura P, Shekarian T, Alcazer V, et al. Cold Tumors: A Therapeutic Challenge for Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:168. doi:10.3389/fimmu.2019.00168
147. Dallal RM, Christakos P, Lee K, Egawa S, Son Y-I, Lotze MT. Paucity of dendritic cells in pancreatic cancer. *Surgery*. 2002;131(2):135-138. doi:10.1067/msy.2002.119937
148. Hegde PS, Karanikas V, Evers . The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition, *Clin Cancer Res* April 15 2016 (22) (8) 1865-1874; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1507
149. Bonaventura P, Shekarian T, Alcazer V, et al. Cold Tumors: A Therapeutic Challenge for Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:168. doi:10.3389/fimmu.2019.00168
150. Foucher ED, Ghigo C, Chouaib S, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Strong Imbalance of Good and Bad Immunological Cops in the Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2018;9:1044. doi:10.3389/fimmu.2018.01044
151. Ducreux M, Seufferlein T, Van Laethem JL, et al. Systemic treatment of pancreatic cancer revisited. *Seminars in Oncology*. 2019;46(1):28-38. doi:10.1053/j.seminoncol.2018.12.003
152. Neesse A, Bauer CA, Öhlund D, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: ready for clinical translation? *Gut*. 2019;68(1):159-171. doi:10.1136/gutjnl-2018-316451
153. Chouaib S, Noman MZ, Kosmatopoulos K, et al. Hypoxic stress: obstacles and opportunities for innovative immunotherapy of cancer. *Oncogene* 2017; 36: 439-445 doi: 10.1038/onc.2016.225
154. Gajiwala S, Torgeson A, Garrido-Laguna I, et al. Combination immunotherapy and radiation therapy strategies for pancreatic cancer-targeting multiple steps in the cancer immunity cycle. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(6):1014–1026. doi:10.21037/jgo.2018.05.16
155. EurekaAlert. CD40 combination therapy can shrink pancreatic tumors Disponible à https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2019-03/uops-cct032519.php

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.