



**HAL**  
open science

# Facteurs pronostiques d'efficacité de la chimiothérapie dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique chez la personne âgée de plus de 70 ans

Juliette Laveissiere

## ► To cite this version:

Juliette Laveissiere. Facteurs pronostiques d'efficacité de la chimiothérapie dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique chez la personne âgée de plus de 70 ans. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02993299

**HAL Id: dumas-02993299**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02993299>**

Submitted on 6 Nov 2020

**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.



UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE



# **FACTEURS PRONOSTIQUES D'EFFICACITE DE LA CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DU PANCREAS LOCALEMENT AVANCE OU METASTATIQUE CHEZ LA PERSONNE AGE E DE PLUS DE 70 ANS**

Thèse d'exercice de Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2020

Par

**Juliette LAVEISSIERE**

Née le 19 novembre 1992 à Lyon

Discipline : Hépatogastroentérologie

## **Jury de la thèse :**

Monsieur le Professeur Xavier HEBUTERNE – Président du Jury

Madame le Docteur Rabia BOULAHSSASS – Assesseure

Monsieur le Docteur Éric FRANCOIS – Assesseur

Madame le Docteur Anne-Claire FRIN – Directrice de thèse

Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER – Assesseur

Monsieur le Professeur Geoffroy VANBIERVLIET – Assesseur

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr DELLAMONICA Jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN**

**Robin Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS**

**Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE

Danièle Directrice administrative des services

Mme CALLEA

Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)  
Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)  
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)  
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème  
membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury

#### **A Monsieur le Professeur Xavier HEBUTERNE**

Merci d'avoir accepté de présider ce jury ! Merci pour votre enseignement en gastro-entérologie et en nutrition, pour nos mardis matin en endoscopie, pour votre engagement dans la formation des internes, pour votre contact avec les patients que j'ai pris en modèle.

#### **A Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER**

Merci pour cette année entière à tes côtés dans le service de Nutrition où j'ai beaucoup appris, en nutrition certes, mais aussi en humour graveleux. C'était un plaisir de faire équipe avec quelqu'un d'aussi jovial et bienveillant que toi !

#### **A Monsieur le Professeur Geoffroy VANBIERVLIT**

Un grand merci pour avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ton enseignement en endoscopie, tu m'as fait plus qu'aimer cette discipline. Merci pour ta rigueur, ton soutien, ta disponibilité, ta confiance. Tu es une personne sur qui l'on peut compter, c'est précieux ! Reçois ici toute ma reconnaissance et ma gratitude.

#### **A Monsieur le Docteur Éric FRANCOIS**

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour avoir formé le brillant médecin qu'est Anne-Claire, sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour.

#### **A Madame le Docteur Rabia BOULAHSSASS**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, merci pour vos avis d'oncogériatrie, ô combien utiles et précieux pour les patients de cancérologie, et pour avoir défini bon nombre des scores de Balducci de cette cohorte.

#### **A Madame le Docteur Anne-Claire FRIN**

Merci de tout cœur Anne-Claire, pour avoir piloté la rédaction de cette thèse d'une main de maître. Merci pour ton enseignement en cancérologie, pour ta rigueur dans le travail que j'ai pris en exemple, mais surtout merci pour ta bonne humeur, ton rire communicatif et ton soutien indéfectible. Tu es quelqu'un de confiance !

### A mes chefs

**A Monsieur le Professeur TRAN**, pour votre esprit de synthèse, qualité indispensable à la pratique de la médecine.

**A Monsieur le Professeur ANTY**, pour ton enseignement en hépatologie.

**A Monsieur le Pr PICHE**, pour votre encadrement de notre groupe d'internes.

**Au Docteur Jérôme FILIPPI**, pour tous ces cafés partagés à papoter de tout sauf de médecine, un plaisir ! Et pour toutes ces blagues en-dessous de la ceinture, un sas de décompression ! Une vraiment belle personne !

**Au Docteur Eve GELSI**, pour ton enseignement en pancréatologie, pour ton accueil chaleureux et ta bienveillance aux soins intensifs, pour ta grande culture, que ce soit littéraire, musicale mais surtout...vestimentaire, même si tu n'as pas toujours validé mes choix de chaussures (#Cristina Cordula) !

**Au Docteur Cécile GOMERCIC**, pour ton encadrement rigoureux et constructif aux soins intensifs, un plaisir que ce stage-ci ! Merci pour ta patience lors de mes débuts à la pose de VVC ! Tu démontres tous les jours que la persévérance est une grande qualité médicale.

**Au Docteur Delphine OUVRIER**, pour ta générosité envers les patients mais aussi envers tes internes, ton calme et ta patience légendaire, et pour t'être tant moqué de mon mot de passe Orbis.

**Au Docteur Kamel ARAB**, merci pour ton encadrement en Hôpital de semaine, et pour toutes ces endoscopies avec toi.

**Au Docteur Marie-Lise MONTOYA**, pour ton précieux encadrement en Hôpital de semaine à mes débuts d'interne.

**Au Docteur Ophélie ANTUNES**, pour ta rigueur, et ton dévouement envers les patients. Merci pour ton débit de parole et ton éloquence, j'ai passé 6 mois à me demander si je n'étais pas complètement sourde. :)

**Au Docteur Julie LAME BENARD**, merci de voir toujours tout du bon côté, merci pour ton enseignement en MICI, merci pour ta capacité à rendre simple des choses compliquées, merci pour ta bonne humeur !

**Au Docteur Franck AMOROS**, pour m'avoir si bien accueillie et intégrée dans votre service à Cannes où il fait bon travailler, pour votre enseignement en échographie abdominale, pour nos discussions d'anciens expatriés. Un plaisir que ce dernier stage d'interne à vos côtés.

**Au Docteur Delphine HEPAKCIN**, un véritable plaisir que ce stage cannois à tes côtés. Tu as été un véritable modèle sur le plan professionnel ! Tu es toujours de bon conseil ! Merci pour toutes ces après-midis chantantes dans le service (parce qu'il n'y a pas que Maude qui sait faire du bruit !).

**Au Docteur Mariem CHEIKH**, pour ta gentillesse infinie et ton enseignement en proctologie.

### A mes co-internes

**A Adrien**, pour tes petites blagues toujours bien placées qui font mouche à chaque fois, pour t'être moqué de mes expressions pendant 4 ans, mais surtout pour ta gentillesse, et ta bienveillance. Ravie d'avoir été ta co-interne de promo !

**A Clémence**, pour ton enseignement lors de mon début de stage en hépatologie, tu ferais aimer cette discipline même aux plus réfractaires. Un merci tout particulier pour ton aide précieuse dans la rédaction de mon mémoire. Enfin, pour ta bonne humeur, pour nos fous-rires, à l'hôpital ou autour d'un bon mojito.

**A Audrey**, pour ton calme olympien, ta rigueur et ton professionnalisme. Un plaisir d'avoir été ta co-interne.

**A Clément**, mon compatriote lyonnais (#parce que râler est un art de vivre là-haut), pour ta patience et ta pédagogie avec mes débuts en endoscopie.

**A Maude**, plus qu'une co-interne, une véritable amie. Merci pour ces 3 ans passées à tes côtés en tant que co-interne où ton rire, ta spontanéité, ta gentillesse rendaient les journées plus douces. Merci aussi pour ces 5 mois à Cannes où tu as été une chef merveilleuse, rassurante pour mes premières astreintes. Et surtout merci pour tous ces Spritz/Caipirinhas que l'on a partagés ensemble !! Reste toujours comme tu es !

**A Edouard**, pour ton humour pince-sans rire, ton côté loubard, et tes vanes bien grasses dont je suis fan !

**A Dann**, pour ton soutien lors de nos nombreux semestres en binôme.

**A Morgane**, pour ton accent chantant, ton optimisme, mais aussi pour ton franc caractère, tant appréciable !

**A Wulfran**, pour ces 6 mois de cancérologie à tes côtés, où il m'était souvent nécessaire d'ouvrir les fenêtres pour pouvoir supporter ta présence.

**A Léa**, pour ton côté pile électrique **et à Marie**, pour ton flegme légendaire.

**A Thomas et Anaïs**, les jeunes rouquins !

**A Thibaut, Grégoire, Perrine, Margaux, Théo, Corentin, Ibra, et Ramy.**

#### **Aux équipes de soins de l'Archet :**

**Aux infirmières (et infirmiers !) de tous les services :** Eva, Laura, Najouah, Rabeb, Céline, Elisabeth, Claude, Sabino, Véro, Juliette, Audrey, Vanessa, Laure, Marie, Roukia, Carole, Alexia, Aude, Arielle, Nathan, Noelle, Alicia, un immense merci pour votre aide, votre dévouement auprès des patients !

Naaaaath répondant aussi au nom de Barbier, tu es la taulière de l'USN, tes immenses compétences en nutrition ont sauvé la mise à bon nombre d'internes ! Stéphanie Guyard, tu es en très grande partie responsable du fait que j'ai beaucoup apprécié mon stage au STC, merci pour tout...sauf pour mon surnom, sois maudite à jamais. Floriane, merci pour nos vies qu'on se racontait sur le brancard du STC à 3h du matin ! Carine, parce que je ne sais pas si tu es plus, ou moins folle que Stéphanie. Olivier, pour ton humour et ta bonne humeur, j'ai toujours pu compter sur toi !

**Aux AS**, Jocelyne, Christine, Sylvie, Marlène, Brigitte, Anais, Madie, Marilyne, Sandrine, Claire, Nadège, Eric, Laurent, Fabienne, Véro, Valérie, Valentina, Rhéda, Alain, Rémi, Frank, Paolo ...

**Aux diététiciennes**, pour votre aide si précieuse, Evelyne (ton sourire constant et ta bonne humeur ont été si appréciables pendant cette année à l'USN), Mégane, Isa.

**A l'endoscopie**, Mathilde, Georgiana, Alexandra, Elodie, Marion, Emilie, Jean-Yves, Gérard (je me souviendrai toujours de ce plaquage en toute délicatesse sur le brancard en fin de stage au STC), Bernard, JP...

**Aux secrétaires**, Sandrine, Diane, Flo (merci de m'avoir supportée pendant 1 an, et notamment lors de mon douloureux passage aux CRH informatisés), Laetitia, Rose, Grazie, Brigitte, Christine, Christelle, Megan, Virginie, Domi, et Corinne.

**A l'URC**, Aarona (mon compatriote sénégalais, #Dakar), Joris, Virginie, Hélène.

**A Sarah**, pour avoir été une cadre top niveau et pour ton maniement expert de Word !

**Au département de statistique de l'Archet :**

**Au Docteur Eugenia MARINE BARJOAN**, merci d'avoir supervisé les analyses statistiques de ce travail.

**A Amel CHAARANA**, pour les analyses statistiques ! Un grand merci ! Pour ta disponibilité, ta patience et tes précieux conseils.

### **A ma merveilleuse famille :**

**A mon père**, d'être une personne formidable, la plus drôle au monde, merci pour toutes ces bêtises partagées ensemble, pour avoir été ma soupape de décompression pendant ces 10 années, pour ces matchs du LOU (AAAAAAOOOOOUUUHHHHH !!!). #The Body !

**A ma mère**, pour m'avoir véritablement coachée et motivée pendant ces 6 années d'externat, parce que sans toi, je n'en serai pas là aujourd'hui. Merci pour ton calme, ta patience, ton écoute. J'ai beaucoup de chance de t'avoir petit suri !!

**A ma sœur, Anne**, d'être la plus incroyable et la plus courageuse des sœurs, toujours une oreille attentive. Merci pour avoir été à la fois, mon partenaire de jeu, mon réconfort, ma confidente, ma complice ! Tu m'as beaucoup manquée à Nice !

**A ma famille marseillaise, Éric et Martine**, merci de m'avoir accueillie chez vous 6 mois comme votre propre fille, **Marion, et Thibault** d'être des supers cousins depuis toujours !

**A ma famille parisienne, Sylvie, Thierry, Etienne et Anne-Laure**, pour votre soutien malgré la distance !

**A ma marraine Claire, et à Yves** d'être juste super ! Parce que s'il y a des gens sur qui l'on peut compter, c'est sur vous !

### **A ma belle-famille brésilienne :**

**A Cassia**, obrigada pelo seu entusiasmo, seu bom humor, seu « pensamento positivo » e a nossa contagem regressiva dos plantões !!

**A André**, obrigada por sua calma, sua paciência, e pela aula de « jacarés » nas ondas de Camburizinho !

### **A ma belle-famille italienne :**

**A Fabio et Michèle** pour tous ces merveilleux repas partagés face à la mer à Cap d'Ail. Vous êtes la générosité même ! Grazie !

**A Carole**, pour avoir ciré les bancs de la fac à mes côtés pendant toutes ces années, d'avoir été un soutien moral inconditionnel, mais surtout merci pour nos moments de décompression que ce soit à buller au bord du lac d'Annecy ou dans un café-théâtre lyonnais !

**A Luca**, d'être mon soleil ! Ton soutien a été sans faille, ta gentillesse est infinie, ton ouverture d'esprit m'est si chère, ta bonne humeur est une constante (c'est ton côté brésilien !), ta gourmandise est immense (c'est ton côté français !), e grazie di esistere (c'est ton côté italien !). Meu sapinho, te amo ! Je t'aime !

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>1. MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>3</b>
1.1 Recueil des données.....	3
1.2 Analyse statistique .....	5
<b>2. RESULTATS</b> .....	<b>6</b>
2.1 Données descriptives .....	6
2.1.1 Concernant les caractéristiques des patients .....	6
2.1.2 Concernant les caractéristiques de la tumeur .....	6
2.1.3 Concernant les traitements administrés.....	7
2.2 Réponse à la chimiothérapie.....	11
2.3 Analyses de survie .....	11
2.4 Facteurs pronostiques de réponse à la chimiothérapie.....	12
2.5 Facteurs pronostiques de survie globale.....	16
2.6 Facteurs pronostiques de survie sans progression .....	21
2.7 Tolérance des traitements .....	23
<b>3. DISCUSSION</b> .....	<b>25</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>33</b>

## INTRODUCTION

L'adénocarcinome du pancréas est une tumeur dont l'incidence est croissante dans le monde et en Europe. En France, il se place au 7<sup>ème</sup> rang des cancers chez l'homme et au 8<sup>ème</sup> chez la femme. Il est le deuxième cancer digestif le plus fréquent après le cancer colorectal. Entre 1982 et 2012, son incidence a doublé chez l'homme et triplé chez la femme. [1]

Par ailleurs, le cancer du pancréas est une maladie du sujet âgé. En effet, en France plus de la moitié des patients a au moins 70 ans, et plus de 1/5<sup>ème</sup> a plus de 80 ans. Aux Etats-Unis, l'âge moyen au diagnostic est de 72 ans et un tiers des patients a plus de 75 ans.

En termes de mortalité, il s'agit du 4<sup>ème</sup> cancer dans les pays occidentaux (2<sup>ème</sup> prévisible en 2030)[1]. Son pronostic est défavorable avec une survie à 5 ans de 7 à 8% tous stades confondus.[1] Ces chiffres s'expliquent par les 80% de formes avancées au diagnostic (environ 50% de maladie métastatique et 30% de maladie localement avancée). La survie médiane des patients atteints d'un cancer métastatique est de 2 à 3 mois sans traitement [2]. La chirurgie avec marges R0 est le seul traitement potentiellement curatif pour les formes résécables d'emblée qui ne représentent que 15 à 20% des patients au diagnostic. Même en cas de résection, les récives post-opératoires sont fréquentes (plus de 80% des cas). En 2016, même après résection curative, la survie à 5 ans est à peine supérieure à 20%.

Un traitement palliatif systémique est donc nécessaire pour la grande majorité des patients. La chimiothérapie reste le traitement de référence, que ce soit en situation localement avancée ou métastatique. A partir de 1997, la Gemcitabine devient le standard de traitement des patients atteints d'adénocarcinome localement avancé ou métastatique et le reste jusqu'en 2011, faute de nouveaux traitements efficaces [3]. En 2011 puis en 2013, deux polychimiothérapies : le régime FOLFIRINOX puis l'association Gemcitabine/Nab-paclitaxel, ont permis l'amélioration significative du pronostic des patients atteints de maladie métastatique. La survie médiane a donc pu passer de 6,8 mois avec la Gemcitabine seule à 11,1 mois et 8,5 mois respectivement avec les polychimiothérapies citées [4] et [5].

Malheureusement, la population de patients âgés est sous-représentée et probablement sur-sélectionnée dans ces essais cliniques. En effet, l'étude PRODIGE 4 prouvant la supériorité du FOLFIRINOX comparativement à la Gemcitabine, excluait les patients de plus de 75 ans [4]. De même, la phase III de l'étude portant sur l'association Gemcitabine + Nab-paclitaxel versus Gemcitabine seule, ne posait pas de limite d'âge, mais l'âge médian de 63 ans suggère que peu de patients avaient plus de 75 ans [5].



Cette sous-représentation des patients âgés dans les études est expliquée par plusieurs éléments : l'hétérogénéité des patients de cette population, la présence de comorbidités et de polymédications conférant un risque d'interactions médicamenteuses plus important et également la pharmacocinétique différente des médicaments suscitant un risque de toxicités accrues.

Les seules études s'intéressant à la tolérance et à l'efficacité des chimiothérapies chez les patients âgés atteints de cancer du pancréas métastatique sont des travaux rétrospectifs. Les résultats qui en ressortent s'avèrent discordants. Certaines études suggèrent une survie nettement moins favorable chez les patients âgés [6]. D'autres au contraire, évoquent un bénéfice des chimiothérapies palliatives conservé dans tous les groupes d'âges, sans différence significative sur le plan des toxicités [7]. Deux études rétrospectives françaises ont notamment suggéré l'efficacité du FOLFIRINOX chez les patients de plus de 70 ans [8][9]. De même, une méta analyse évoque un bénéfice des polychimiothérapies chez les patients âgés [10].

Il est important de noter, que même dans ces travaux, la barrière d'âge pour définir les sujets âgés reste très variable, de 60 à 75 ans, avec souvent une proportion de patients de plus de 75 ans très faible [11]. Pour l'OMS, la barrière d'âge pour définir un patient âgé reste assez basse, fixée à 65 ans.

D'autre part, du fait du design rétrospectif de ces travaux, aucun ne mentionne de données d'évaluation oncogériatrique ni de qualité de vie, et très peu de travaux se sont attachés à la recherche de facteurs pronostiques de survie ou de réponse au traitement. Les quelques facteurs pronostiques évoqués sont : le PS, l'albuminémie, la combinaison de chimiothérapies et la présence de métastases hépatiques [7] [12].

Malheureusement, en pratique clinique, le manque de facteurs prédictifs de réponse et de tolérance de la chimiothérapie, amène à un recours aux soins de support plus important dans la population âgée comparativement à la population plus jeune, parfois pour des raisons discutables (souhait des proches, choix du médecin uniquement par rapport l'âge) [13].

Dans ce contexte, nous avons décidé de mener une étude rétrospective chez des patients de plus de 70 ans présentant un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Les objectifs principaux étaient d'une part, la description des caractéristiques de notre population et d'autre part, l'identification de facteurs pronostiques d'efficacité de la chimiothérapie, tant en termes de réponse au traitement que de survie globale. Les objectifs secondaires de l'étude étaient de mettre en évidence des facteurs pronostiques de survie sans progression et d'évaluer la tolérance de la chimiothérapie.

## **1. MATERIEL ET METHODES**

### **1.1 Recueil des données**

Il s'agit d'une étude monocentrique ayant inclus des patients pour qui un diagnostic histologique d'adénocarcinome du pancréas a été posé au CHU de Nice, sur biopsies ou pièces opératoires. En effet, le recrutement s'est appuyé sur la base de données anatomopathologiques du CHU de Nice (recherche basée sur la classification ADICAP).

Seuls étaient conservés dans l'étude les patients pour qui les données de suivi étaient disponibles (c'est-à-dire les patients suivis par la suite au sein du service d'oncologie digestive du CHU, ou bien au sein du centre anticancéreux de Nice : le Centre Antoine Lacassagne).

Les patients inclus devaient avoir au moins 70 ans lors du diagnostic de cancer du pancréas. Par ailleurs, la maladie devait être métastatique ou localement avancée (cette dernière étant définie comme ayant un contact avec l'artère mésentérique supérieure ou le tronc coélique supérieur à 180° ou une atteinte de l'aorte ou une atteinte de la veine mésentérique supérieure ou du tronc porte non reconstituable). Enfin, le patient devait avoir bénéficié d'au moins une ligne de chimiothérapie palliative.

Étaient exclus de l'étude les patients présentant un cancer du pancréas dont l'histologie ne correspondait pas à un adénocarcinome (ampullome dégénéré, tumeur neuroendocrine, carcinome peu différencié, tumeur acineuse...), les patients de moins de 70 ans et ceux n'ayant pu bénéficier d'au moins une cure de chimiothérapie.

Notre recueil de données s'est effectué de façon rétrospective sur la période de janvier 2008 à décembre 2019, sur la base de l'analyse des dossiers médicaux (dossiers archivés ou dossiers informatisés).

Nous avons recueilli pour chaque patient inclus 25 données, considérées au moment du diagnostic de maladie localement avancée ou métastatique : des données relatives aux patients (âge, sexe, PS, état nutritionnel, score de Balducci, qualité de l'entourage, comorbidités), des données relatives à la tumeur (localisation, différenciation, stade localement avancé ou métastatique, sites métastatiques, chirurgie antérieure, dérivations biliaires et digestives, taux de bilirubine, marqueurs tumoraux) et des données relatives aux traitements réalisés.

#### Concernant les données relatives aux patients :

- L'évaluation oncogériatrique a été pratiquée par des oncogérites du CHU de Nice et a permis d'attribuer un score de Balducci aux patients ayant eu un diagnostic de cancer du pancréas à

partir de l'année 2012. En effet, aucune évaluation oncogériatrique systématique n'était pratiquée auparavant.

- L'évaluation diététique a été pratiquée par des diététiciennes du CHU ou du Centre Antoine Lacassagne de Nice et définie comme suit : absence de dénutrition, dénutrition modérée ou dénutrition sévère en respectant les critères de dénutrition HAS de la personne âgée.

- L'évaluation de l'entourage du patient a été estimée de façon rétrospective comme suit : entourage absent si le patient vivait seul et n'avait ni famille, ni ami ; entourage faible si le patient vivait seul mais avait de la famille ou des amis présents à ses côtés ; et entourage fort si le patient vivait en couple ou avec un membre de sa famille.

Concernant les données relatives à la tumeur : il a été parfois nécessaire de réaliser un drainage biliaire en raison d'une tumeur obstructive, soit par voie rétrograde endoscopique avec pose de prothèse biliaire, soit par voie radiologique, soit chirurgicalement par dérivation cholédoco-digestive. Dans certains cas, une dérivation digestive a été nécessaire, soit par pose de prothèse endoscopique duodénale, soit en réalisant une gastro-entéro-anastomose chirurgicale.

Concernant les traitements réalisés : nous nous sommes attachés à détailler les traitements de première ligne : mono ou polychimiothérapie, protocole précis de chimiothérapie, durée de traitement, réalisation d'un traitement d'entretien et réponse à la chimiothérapie. Nous avons également recueilli les données sur le recours à une nutrition artificielle (nutrition entérale, parentérale, ou mixte avec réalisation des deux techniques pendant la période d'intérêt) et le recours éventuel à une équipe de soins de support. Pour l'analyse de la tolérance de la chimiothérapie en première ligne, nous avons relevé les principaux effets secondaires cliniques et hématologiques notifiés dans les dossiers, en nous basant sur la classification CTCAE v5.0.

La survie globale a été définie comme le temps qui sépare la date du diagnostic de maladie localement avancée ou métastatique de la date du décès. La survie sans progression a été définie comme le temps qui sépare la date du diagnostic de maladie localement avancée ou métastatique de la date de première progression de la maladie, celle-ci étant évaluée sur des critères radiologiques (critères RECIST).

**Les objectifs principaux** de l'étude étaient les suivants :

- Effectuer une analyse descriptive des patients inclus en termes de caractéristiques à la baseline, de réponse au traitement et de survie ;
- Mettre en évidence des facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie ;
- Mettre en évidence des facteurs pronostiques de survie globale.

**Les objectifs secondaires** étaient :

- De mettre en évidence des facteurs pronostiques de survie sans progression ;
- D'évaluer la tolérance de la chimiothérapie.

### **1.2 Analyse statistique**

Des statistiques descriptives ont été réalisées pour décrire notre cohorte. Les valeurs absolues et pourcentages ont été utilisés pour décrire les variables qualitatives. La médiane associée à l'intervalle interquartile a été utilisée pour décrire les variables quantitatives.

Les données recueillies ont été analysées grâce aux logiciels SAS Enterprise Guide 7.1 et R (version 4.0.2).

Le modèle de Cox a été utilisé afin de mettre en évidence des facteurs pronostiques de survie globale et de survie sans progression. Concernant la recherche de facteurs pronostiques de réponse à la chimiothérapie, un test du Chi<sup>2</sup> a été pratiqué pour les analyses univariées, ou un test de Wilcoxon pour les données non paramétriques ( $N \leq 5$ ) et une régression logistique pour les analyses multivariées. Seules les variables ayant montré une différence statistiquement significative ( $p\text{-value} \leq 0.05$ ) dans l'analyse univariée ont été testées en analyse multivariée. Les résultats ont été exprimés en Hazard Ratio (HR) avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

Les courbes de survie ont été réalisées grâce à la méthode de Kaplan-Meier, et comparées grâce au test du Log-rank.

## **2. RESULTATS**

### **2.1 Données descriptives**

#### **2.1.1 Concernant les caractéristiques des patients**

Nous avons inclus dans notre étude 87 patients dont l'âge médian était de 76 ans, avec quasiment autant d'hommes (52.9%) que de femmes (47.1%).

Nous avons scindé cette cohorte en 3 catégories d'âge : 70-74, 75-80 et > 80 ans. Les deux tiers des patients avaient 75 ans et plus, dont un tiers âgé de plus de 80 ans.

Au début de la chimiothérapie palliative, la majorité des patients présentait un bon état général (PS 0 ou 1 pour 80,4% des patients). En revanche, on déplorait un état de dénutrition modéré ou sévère chez 80 % des patients, dont 49.4% de dénutrition sévère.

La plupart des patients (49.4%) présentait plus de 3 comorbidités, principalement cardiovasculaires. Le score d'évaluation oncogériatrique (ou score de Balducci) n'était disponible que pour la moitié des patients. Environ 38% d'entre eux présentait un score de Balducci à 2, attestant de fragilités gériatriques. Très peu de patients présentaient un score de Balducci à 3.

Une majorité de patients (58.6%) avait un fort entourage, c'est-à-dire vivait en couple ou avec un membre de la famille.

#### **2.1.2 Concernant les caractéristiques de la tumeur**

Environ trois quarts des patients présentaient une tumeur localisée au niveau de la tête du pancréas.

L'histologie de ces tumeurs se répartissait de manière assez homogène entre tumeur bien différenciée pour 23% d'entre elles, moyennement différenciée (37.9%) et peu différenciée (18.4%).

Presque 30% des patients ont pu bénéficier d'une chirurgie antérieure à visée curative, dont une très grande majorité de duodéno-pancréatectomie céphalique, avant que la maladie ne rechute localement ou à distance. La majorité des patients opérés avaient reçu une chimiothérapie adjuvante (84.6%).

La plupart des patients inclus dans notre étude présentait une maladie métastatique (57.5%), alors que 42.5% d'entre eux avait uniquement une maladie localement avancée.

Le site métastatique au diagnostic le plus fréquemment rencontré était le foie (32.2% des patients).

Concernant les marqueurs tumoraux, environ les deux tiers des patients (67.8%) présentaient un taux de CA19.9 augmenté au moment du diagnostic de maladie localement avancée ou métastatique.

Plus de la moitié des patients avait un taux normal de bilirubine totale au moment du diagnostic de cancer localement avancé ou métastatique.

Un drainage biliaire a été nécessaire au moment du diagnostic de maladie localement avancée ou métastatique dans 47.1% des cas, dont une majorité de drainage biliaire endoscopique rétrograde.

Une dérivation digestive (endoscopique ou chirurgicale) a été beaucoup plus rarement nécessaire (10.3% des cas).

### **2.1.3 Concernant les traitements administrés**

Une majorité de malades (52.9%) a reçu une monochimiothérapie, alors que 47.1% des patients ont reçu une chimiothérapie combinée. Si l'on détaille les régimes de chimiothérapies administrées, on constate que la majorité des patients a bénéficié d'une monochimiothérapie par Gemcitabine, alors que 27.6% des malades ont bénéficié d'un traitement par FOLFIRINOX. Ceci sous-tend le fait que 23% des patients se sont vu administrer un autre régime de chimiothérapie (de type FOLFOX dans la plupart des cas).

La durée médiane de traitement de première ligne était de 84 jours. Un traitement d'entretien de la chimiothérapie de première ligne a été possible pour 20.7% des patients (uniquement des patients qui avaient reçu une polychimiothérapie).

Moins de la moitié (43.6%) des malades ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne et seulement 12.6% des patients ont eu accès à une troisième ligne de chimiothérapie.

Pendant la durée des différents traitements palliatifs, il a été engagé une nutrition artificielle pour 40.2% des patients (13.8% de nutrition entérale, 18.4% de nutrition parentérale et 8% de nutrition mixte, c'est-à-dire de patients qui ont bénéficié des deux types de nutrition artificielle, soit concomitamment, soit consécutivement).

Seulement 37.9% des patients ont bénéficié des conseils d'une équipe mobile de soins palliatifs (EMSP).

Les différentes données concernant les caractéristiques de la population, de la tumeur et des traitements sont résumées respectivement dans les **Tableaux 1, 2 et 3**.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients**

Variables	Données N total = 87 (%)
<b>Age médian (intervalle)</b>	76 (70 - 90)
<b>Groupes d'âge</b>	
70-74 ans	33 (37,9)
75-80 ans	30 (34,5)
> 80 ans	24 (27,6)
<b>Sexe</b>	
Homme	46 (52,9)
Femme	41 (47,1)
<b>Performans status</b>	
0	23 (26,4)
1	47 (54,0)
2	16 (18,4)
3	1 (1,1)
4	0 (0,0)
<b>Evaluation nutritionnelle</b>	
Absence de dénutrition	18 (20,7)
Dénutrition modérée	18 (20,7)
Dénutrition sévère	43 (49,4)
Valeurs manquantes	8 (9,2)
<b>Albuminémie médiane en g/L (intervalle)</b>	32 (20 - 46)
<b>Albuminémie</b>	
Normale ( $\geq 35$ g/L)	33 (37,9)
Basse ( $< 35$ g/L)	44 (50,6)
Valeurs manquantes	10 (11,5)
<b>Score de Balducci</b>	
1	6 (6,9)
2	33 (37,9)
3	5 (5,7)
Valeurs manquantes	43 (49,4)
<b>Entourage du patient</b>	
Absent	4 (4,6)
Faible	32 (36,8)
Fort	51 (58,6)
<b>Comorbidités</b>	
0	1 (1,1)
1 à 3	41 (47,1)
>3	43 (49,4)
Valeurs manquantes	2 (2,3)

**Tableau 2 : Caractéristiques de la tumeur**

Variables	Données N total = 87 (%)
<b>Localisation tumorale</b>	
Tête	65 (74,7)
Corps	14 (16,1)
Queue	8 (9,2)
<b>Grade histologique de différenciation</b>	
Bien différencié	20 (23,0)
Moyennement différencié	33 (37,9)
Peu différencié	16 (18,4)
Non défini	18 (20,7)
<b>Stade de la maladie</b>	
Localement avancé	37 (42,5)
Métastatique	50 (57,5)
<b>Site métastatique</b>	
Pas de métastase	37 (42,5)
Foie	28 (32,2)
Poumon	1 (1,2)
Péritoine	9 (10,3)
Cerveau	0 (0)
Autre (os, ganglion)	5 (5,7)
Plus d'un site métastatique	7 (8,1)
<b>Chirurgie antérieure à visée curative</b>	
Aucune	61 (70,1)
Duodéno-pancréatectomie céphalique	21 (24,1)
Spléno-pancréatectomie gauche	4 (4,6)
Pancréatectomie totale	1 (1,1)
<b>Chimiothérapie adjuvante en cas de chirurgie</b>	<b>N = 26</b>
Oui	22 (84,6)
Non	4 (15,4)
<b>Drainage biliaire</b>	
Aucun	46 (52,9)
Endoscopique	32 (36,8)
Radiologique	8 (9,2)
Chirurgical	1 (1,1)
<b>Dérivation digestive</b>	
Aucune	78 (89,7)
Endoscopique	5 (5,7)
Chirurgicale	4 (4,6)
<b>Taux de CA19.9</b>	
Normal	14 (16,1)
Augmenté	59 (67,8)
Valeurs manquantes	14 (16,1)
<b>Taux médian de CA 19.9 en UI/ml (intervalle)</b>	424.2 (1.0 – 400 000)
<b>Taux d'ACE</b>	
Normal	31 (35,6)
Augmenté	12 (13,8)
Valeurs manquantes	44 (50,6)
<b>Taux médian d'ACE en µg/L (intervalle)</b>	3.0 (0.5 – 93.3)



Variables	Données N total = 87 (%)
<b>Bilirubinémie totale</b>	
Normale	48 (55,2)
Augmentée	31 (35,6)
Valeurs manquantes	8 (9,2)
<b>Taux médian de bilirubine totale en <math>\mu\text{mol/L}</math> (intervalle)</b>	10.0 (2 -707)

**Tableau 3 : Caractéristiques des traitements**

Variables	Données N total = 87 (%)
<b>Type de chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne</b>	
Monochimiothérapie	46 (52,9)
Polychimiothérapie	41 (47,1)
<b>Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne</b>	
Gemcitabine	43 (49,4)
FOLFIRINOX	24 (27,6)
Autres régimes	20 (23,0)
<b>Durée médiane du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en jours (intervalle)</b>	84 (1-551)
<b>Traitement d'entretien en 1<sup>ère</sup> ligne</b>	
Oui	18 (20,7)
Non	69 (79,3)
<b>Chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne</b>	
Aucune	45 (51,7)
Gemcitabine	13 (14,9)
FOLFIRINOX	2 (2,3)
Autres	23 (26,4)
Valeurs manquantes	4 (4,6)
<b>Chimiothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus</b>	
Oui	11 (12,6)
Non	72 (82,8)
<b>Support nutritionnel</b>	
Aucun	52 (59,8)
Nutrition entérale	12 (13,8)
Nutrition parentérale	16 (18,4)
Mixte	7 (8,0)
<b>Suivi EMSP</b>	
Oui	33 (37,9)
Non	54 (62,1)

## 2.2 Réponse à la chimiothérapie

Le taux de contrôle de la maladie en première ligne était de 60 % : on comptait 16 patients (18.4%) en réponse partielle et 37 patients (42.5%) dont la maladie était stabilisée par la chimiothérapie.

En revanche, on comptait 27.6% des patients en progression malgré le traitement.

Les différents taux de réponse à la chimiothérapie sont présentés dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 : Taux de réponse à la chimiothérapie de première ligne**

	Population totale N = 87 (%)
<b>Taux de réponse en L1</b>	
Totale	0 (0,0)
Partielle	16 (18,4)
Stabilité	37 (42,5)
Progression	24 (27,6)
Non évalué	4 (4,6)
VM	6 (6,9)
<b>Taux de contrôle de la maladie en L1</b>	53 (60,9)
<b>Taux de progression en L1</b>	24 (27,6)

VM : Valeurs manquantes

## 2.3 Analyses de survie

A la fin du suivi, tous les patients étaient décédés. La survie médiane de notre population globale était de 12.1 mois et la survie sans progression médiane n'était que de 4.2 mois.

La survie globale médiane des patients ayant une maladie localement avancée était presque la même que celle des patients métastatiques, respectivement 12 et 12.1 mois.

## **2.4 Facteurs pronostiques de réponse à la chimiothérapie**

Le **Tableau 5** résume les facteurs pronostiques de réponse à la chimiothérapie, en analyse univariée et multivariée.

En analyse univariée, parmi les caractéristiques des patients : un bon état général (PS 0) ressortait comme un facteur de bon pronostic de réponse à la chimiothérapie et inversement, un PS à 2 était de moins bon pronostic. De même, on retrouvait un taux médian d'albumine significativement plus élevé dans le groupe des répondeurs au traitement.

Par ailleurs, on relevait la présence d'un plus grand nombre de patients Balducci 3 et d'un moins grand nombre de patients porteurs d'un taux de CA 19.9 normal chez les non répondeurs au traitement, mais ces paramètres ne ressortaient pas de manière significative.

Concernant les régimes de traitements administrés, on notait significativement plus de patients traités par polychimiothérapie dans le groupe des répondeurs et notamment plus de patients traités par FOLFIRINOX. En effet, le taux de contrôle de la maladie en L1 était de 87,5% avec un régime de type FOLFIRINOX contre 48,8% avec un régime de type Gemcitabine (**Tableau 6**). A fortiori, la réalisation d'un traitement d'entretien était un facteur pronostique de réponse au traitement. Par ailleurs, les répondeurs à la chimiothérapie étaient traités significativement plus longtemps en première ligne (médiane de 109 jours vs 67.5 jours).

En analyse multivariée, seule la durée de traitement de première ligne restait un facteur pronostique statistiquement significatif (OR = 0,9 [0,90 – 0,97] avec p-value = 0.001).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de réponse à la chimiothérapie selon l'âge des patients, ni entre les différentes classes d'âges. On notera néanmoins la présence de plus de patients âgés de 70 à 74 ans dans le groupe des répondeurs (résultat non significatif).

**Tableau 5 : Facteurs pronostiques de réponse à la chimiothérapie : Résultats de l'analyse univariée et multivariée**

	Patients répondeurs N = 53 (%)	Patients non répondeurs N = 24 (%)	P – value en univarié	P-value en multivarié
<b>Sexe</b>				
Homme	30 (56,6)	12 (50,0)	0.5	
Femme	23 (43,4)	12 (50,0)		
<b>Age médian</b>	76	77	0.2	
<b>Classes d'âge</b>				
70-74 ans	23 (43,4)	8 (33,3)	0.4	
75-80 ans	14 (26,4)	8 (33,3)	0.5	
> 80 ans	16 (30,2)	8 (33,3)	0.7	
<b>PS</b>				
0	19 (35,8)	3 (12,5)	<b>0.03</b>	0.1
1	29 (54,7)	13 (54,2)	0.9	
2	5 (9,4)	8 (33,3)	<b>0.009</b>	
<b>Albuminémie médiane (g/L)</b>	35.0	31.0	<b>0.03</b>	0.1
<b>Albuminémie</b>				
Normale (≥ 35 g/L)	23 (43,4)	7 (29,2)	0.4	
Basse (< 35 g/L)	30 (56,6)	17 (70,8)		
<b>Dénutrition</b>				
Absente	10 (18,9)	6 (25,0)	0.6	
Présente	38 (71,7)	16 (66,7)		
VM	5 (9,4)	2 (8,3)		
<b>Score de Balducci</b>				
1	5 (9,4)	0 (0,0)	-	
2	18 (34,0)	11 (45,8)	0.8	
3	2 (3,8)	3 (12,5)	0.1	
VM	28 (52,8)	10 (41,7)		
<b>Comorbidités</b>				
0	0 (0,0)	1 (4,2)	-	
1-3	24 (45,3)	12 (50,0)	0.7	
> 3	28 (52,8)	10 (41,7)	0.3	
VM	1 (1,9)	1 (4,2)		
<b>Entourage</b>				
Absent	3 (5,7)	0 (0,0)	-	
Faible	19 (35,8)	8 (33,3)	0.8	
Fort	31 (58,5)	16 (66,7)	0.4	
<b>Localisation tumorale</b>				
Tête	39 (73,6)	17 (70,8)	0.8	
Corps	10 (18,9)	3 (12,5)	0.4	
Queue	4 (7,5)	4 (16,7)	0.2	
<b>Grade de différenciation</b>				
Bien différencié	13 (24,5)	3 (12,5)	0.2	
Moyennement différencié	24 (45,3)	7 (29,2)	0.1	
Peu différencié	7 (13,2)	7 (29,2)	0.09	
Non défini	9 (17,0)	7 (29,2)	0.2	

	Patients répondeurs N = 53 (%)	Patients non répondeurs N = 24 (%)	P – valeur en univarié	P-value en multivarié
<b>Stade de la maladie</b>				
Localement avancé	25 (47,2)	8 (33,3)	0.2	
Métastatique	28 (52,8)	16 (66,7)		
<b>Foie comme site métastatique</b>				
Oui	17 (32,1)	7 (29,2)	0.7	
Non	36 (67,9)	17 (70,8)		
<b>Poumon comme site métastatique</b>				
Oui	1 (1,9)	0 (0,0)	0.4	
Non	52 (98,1)	24 (100,0)		
<b>Péritoine comme site métastatique</b>				
Oui	5 (9,4)	4 (16,7)	0.3	
Non	48 (90,6)	20 (83,3)		
<b>Autres sites métastatiques</b>				
Oui	3 (5,7)	2 (8,3)	0.6	
Non	50 (94,3)	22 (91,7)		
<b>CA19.9 médian (UI/ml)</b>	196 625	60 219	0.9	
<b>Taux de CA19.9</b>				
Normal	10 (18,9)	1 (4,2)	0.1	
Anormal	39 (73,6)	15 (62,5)		
VM	4 (7,5)	8 (33,3)		
<b>ACE médian (µg/L)</b>	3.0	2.3	0.9	
<b>Taux d'ACE</b>				
Normal	19 (35,8)	8 (33,3)	0.5	
Anormal	8 (15,1)	2 (8,4)		
VM	26 (49,1)	14 (58,3)		
<b>Bilirubinémie totale médiane (µmol/L)</b>	8.5	12.0	0.3	
<b>Taux de bilirubine totale</b>				
Normal	31 (58,5)	11 (45,8)	0.2	
Anormal	17 (32,1)	10 (41,7)		
VM	5 (9,4)	3 (12,5)		
<b>Chirurgie antérieure à visée curative</b>				
Aucune	34 (64,2)	17 (70,8)	0.7	
DPC	14 (26,4)	5 (20,8)	0.5	
SPC	2 (3,8)	2 (8,3)	0.4	
Pancréatectomie totale	1 (1,9)	0 (0,0)	-	
<b>Chimiothérapie adjuvante antérieure</b>				
Oui	15 (28,3)	5 (20,8)	0.4	
Non	38 (71,7)	19 (79,2)		
<b>Drainage biliaire</b>				
Oui	26 (49,1)	9 (37,5)	0.3	
Non	27 (50,9)	15 (62,5)		
<b>Dérivation digestive</b>				
Oui	4 (7,6)	4 (16,7)	0.2	
Non	49 (92,4)	20 (83,3)		

	Patients répondeurs N = 53 (%)	Patients non répondeurs N = 24 (%)	P – valeur en univarié	P-value en multivarié
<b>Gemcitabine en 1<sup>ère</sup> ligne</b>				
Oui	21 (39,6)	16 (66,7)	<b>0.02</b>	0.3
Non	32 (60,6)	8 (33,3)		
<b>FOLFIRINOX en 1<sup>ère</sup> ligne</b>				
Oui	21 (39,6)	3 (12,5)	<b>0.01</b>	0.09
Non	32 (60,4)	21 (87,5)		
<b>Autres régimes en 1<sup>ère</sup> ligne</b>				
Oui	11 (20,8)	5 (20,8)	0.9	
Non	42 (79,2)	19 (79,2)		
<b>Régime chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne</b>				
Monochimiothérapie	23 (43,4)	17 (70,8)	<b>0.05</b>	
Polychimiothérapie	30 (56,6)	7 (29,2)		
<b>Durée du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (jours)</b>	109	67.5	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.001</b>
<b>Traitement d'entretien en L1</b>				
Oui	17 (32,1)	0 (0,0)	<b>0.001</b>	0.9
Non	36 (67,9)	24 (100,0)		
<b>Support nutritionnel</b>				
Oui	19 (35,8)	11 (45,8)	0.4	
Non	34 (64,2)	13 (54,2)		
<b>Type de support nutritionnel</b>				
Aucun	34 (64,2)	13 (54,2)	0.4	
Nutrition entérale	5 (9,4)	5 (20,8)	0.1	
Nutrition parentérale	9 (17,0)	5 (20,8)	0.6	
Mixte	5 (9,4)	1 (4,2)	0.4	
<b>Suivi EMSP</b>				
Oui	19 (35,8)	9 (37,5)	0.8	
Non	34 (64,2)	15 (62,5)		

VM : Valeurs manquantes, PS : Performans status, DPC : Duodéno-pancréatectomie céphalique, SPC : Spléno-pancréatectomie caudale, EMSP : Equipe mobile de soins palliatifs

**Tableau 6 : Taux de réponse à la chimiothérapie de première ligne selon le protocole utilisé**

	Mono- chimiothérapie N = 47 (%)	Poly- chimiothérapie N =40 (%)	Gemcitabine N = 43 (%)	FOLFIRINOX N =24 (%)
<b>Taux de réponse en L1</b>				
Totale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Partielle	4 (8,5)	12 (30,0)	4 (9,3)	11 (45,8)
Stabilité	19 (40,4)	18 (45,0)	17 (39,5)	10 (41,7)
Progression	17 (36,2)	7 (17,5)	16 (37,2)	3 (12,5)
Non évalué	3 (6,4)	1 (2,5)	2 (4,7)	0 (0,0)
VM	4 (8,5)	2 (5,0)	4 (9,3)	0 (0,0)
<b>Taux de contrôle de la maladie en L1</b>	23 (48,9)	30 (75,0)	21 (48,8)	21 (87,5)
<b>Taux de progression en L1</b>	17 (36,2)	7 (17,5)	16 (37,2)	3 (12,5)

VM : Valeurs manquantes

## 2.5 Facteurs pronostiques de survie globale

Le **Tableau 7** résume les facteurs pronostiques de survie globale.

En analyse univariée, concernant les caractéristiques des patients, un mauvais état général (PS 3) est ressorti comme une variable associée à une moins bonne survie globale : en effet, le fait d'être PS 3 exposait à un risque de décès dix fois supérieur comparativement aux patients PS 0 (HR = 10.1). Mais ce résultat est à relativiser car notre cohorte ne comprenait qu'un seul patient PS 3.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents groupes d'âges. Néanmoins, comme cela est illustré par la **Figure 1**, nous avons mis en évidence une tendance à une bonne survie globale dans le groupe de patients âgés de plus de 80 ans, mais cette différence était à la limite de la significativité statistique. De la même façon, lorsque les patients sont comparés à la classe d'âge la plus avancée, il existe une tendance à une meilleure survie globale pour les patients les plus jeunes (âgés de 70 à 74 ans).

Le taux de CA 19.9 est revenu associé à la survie, mais nous n'avons pas recherché de seuil déterminant.

En revanche, concernant les caractéristiques des traitements, la polychimiothérapie de première ligne ressortait comme un facteur de bon pronostic de survie globale : en effet, les patients traités par monochimiothérapie avaient une survie globale médiane de 8.7 mois, quand ceux traités par chimiothérapie combinée avaient une survie significativement augmentée à 16 mois (**Figure 2**). De manière similaire, les patients traités par FOLFIRINOX avaient une meilleure survie globale et les patients traités par Gemcitabine, une survie globale moins bonne (survie globale médiane respectivement de 17.5 et 8,1 mois), comme l'illustre la **Figure 3**.

De même que pour la réponse au traitement, une durée prolongée de chimiothérapie de première ligne, la réalisation d'un traitement d'entretien, et le fait d'avoir bénéficié d'une deuxième et troisième ligne de chimiothérapie étaient associés à une meilleure survie globale en analyse univariée.

Par ailleurs, les patients ayant bénéficié d'une chirurgie antérieure par DPC, et ceux qui avaient bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante post opératoire, présentaient une survie globale plus longue que les autres patients.

En analyse multivariée, les variables qui restaient significatives étaient le taux de CA19.9, la durée du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, et l'administration d'une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne.

**Tableau 7 : Facteurs pronostiques de survie globale**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (IC95%)	p	HR	p
<b>Sexe</b>				
Masculin	1			
Féminin	0,95 (0,62 – 1,47)	0.84		
<b>Age</b>				
70 – 74 ans	1			
75 – 80 ans	1,15 (0,68 – 1,94)	0.59		
> 80 ans	1,66 (0,97 – 2,83)	0.06		
<b>PS</b>				
0	1			
1	0,98 (0,58 – 1,64)	0.94		
2	1,77 (0,92 – 3,40)	0.08		
3	<b>10,16</b> (1,24 – 82,95)	<b>0.035</b>	0.0000009	0.99
<b>Dénutrition</b>				
Absente	1			
Modérée	0,81 (0,41 – 1,61)	0.55		
Sévère	0,79 (0,45 – 1,39)	0.41		
<b>Albuminémie médiane (g/L)</b>	0,99 (0,96 – 1,03)	0.88		
<b>Albuminémie</b>				
Normale	1			
Inférieure à la norme	0,98 (0,61 – 1,56)	0.95		
<b>Balducci</b>				
1	1			
2	1,93 (0,78 – 4,77)	0.15		
3	1,31 (0,39 – 4,35)	0.65		
<b>Comorbidités</b>				
0	1			
1 – 3	0,62 (0,14 – 2,61)	0.51		
>3	0,59 (0,14 – 2,51)	0.48		
<b>Entourage</b>				
Absent	1			
Faible	1,15 (0,40 – 3,28)	0.78		
Fort	1,01 (0,36 – 2,81)	0.98		
<b>Localisation tumorale</b>				
Céphalique	1			
Corporéale	1,50 (0,80 – 2,78)	0.19		
Caudale	1,15 (0,55 – 2,42)	0.70		
<b>Différenciation tumorale</b>				
Bien différenciée	1			
Moyennement différenciée	1,07 (0,58 – 1,99)	0.99		
Peu différenciée	1,02 (0,49 – 2,02)	0.99		
Non définie	1,05 (0,73 – 1,97)	0.99		
<b>Stade</b>				
Localement avancé	1			
Métastatique	1,01 (0,65 – 1,55)	0.96		



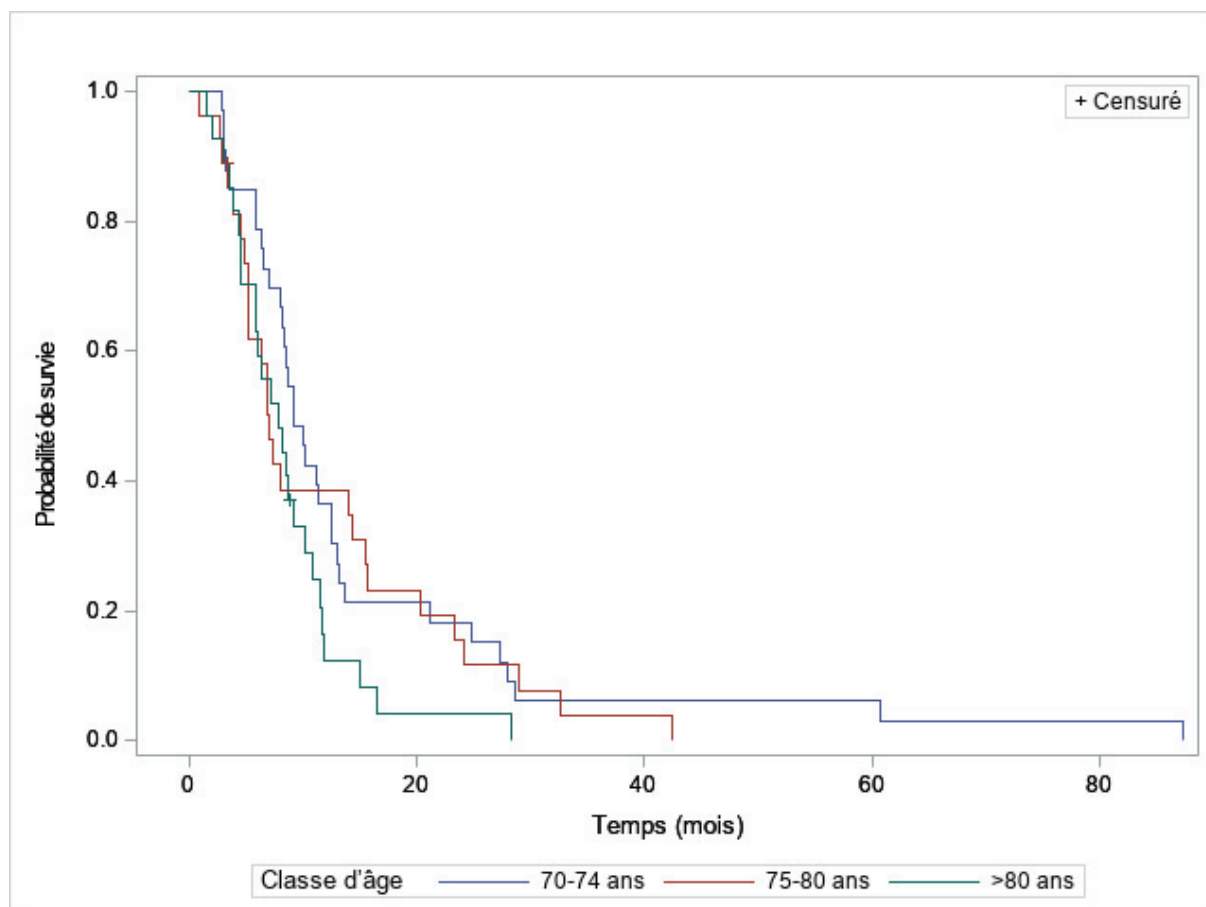
	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (IC95%)	p	HR	p
<b>Site métastatique</b>				
Aucun	1			
Foie	0,87 (0,54 – 1,37)	0.55		
Poumon	0,63 (0,08 – 4,55)	0.64		
Péritoine	1,08 (0,54 – 2,17)	0.82		
Autres sites	0,95 (0,38 – 2,36)	0.91		
<b>Chirurgie antérieure à visée curative</b>				
Absence	1			
DPC	<b>0,56</b> (0,32 – 0,98)	<b>0.043</b>	0,75	0.81
SPC	1,99 (0,71 – 5,56)	0.18		
Pancréatectomie totale	3,21 (0,43 – 24,00)	0.25		
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>				
Non	1			
Oui	<b>0,57</b> (0,33 – 0,98)	<b>0.044</b>	1,03	0.97
<b>Drainage biliaire</b>				
Aucun	1			
Radiologique	1,34 (0,63 – 2,88)	0.44		
Endoscopique	0,91 (0,57 – 1,45)	0.71		
Chirurgicale	0,31 (0,04 – 2,35)	0.26		
<b>Dérivation digestive</b>				
Aucune	1			
Endoscopique	1,31 (0,52 – 3,28)	0.55		
Chirurgicale	1,21 (0,43 – 3,34)	0.70		
<b>Taux de CA19.9 médian (UI/ml)</b>	<b>1,0000081</b> <b>(1,0000034 – 1,000012)</b>	<b>0.00068</b>	<b>1.00</b>	<b>0.007</b>
<b>CA19.9</b>				
Normal	1			
Supérieur à la norme	1,48 (0,80 – 2,75)	0.20		
<b>Taux d'ACE médian (µg/L)</b>	1,003 (0,98 – 1,02)	0.68		
<b>ACE</b>				
Normal	1			
Supérieur à la norme	0,85 (0,42 – 1,71)	0.65		
<b>Bilirubinémie médiane (µmol/L)</b>	1,001 (0,99 – 1,002)	0.15		
<b>Bilirubine</b>				
Normale	1			
Supérieure à la norme	1,18 (0,73 – 1,89)	0.48		
<b>Gemcitabine</b>				
Non	1			
Oui	<b>2,07</b> (1,30 – 3,28)	<b>0,0018</b>	0,52	0.43
<b>FOLFIRINOX</b>				
Non	1			
Oui	<b>0,54</b> (0,33 – 0,88)	<b>0.014</b>	1,70	0.32
<b>Type de chimiothérapie</b>				
Mono chimiothérapie	1			
Chimiothérapie combinée	<b>0,52</b> (0,33 – 0,82)	<b>0.0049</b>	0,21	0.10
<b>Durée de la 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie</b>	<b>0,991</b> (0,987 – 0,995)	<b>0.00017</b>	<b>0,991</b>	<b>0.000291</b>

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (IC95%)	p	HR	p
<b>Chimiothérapie d'entretien</b>				
Non	1			
Oui	<b>0,55</b> (0,32 – 0,95)	<b>0.032</b>	0,71	0.41
<b>Chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne</b>				
Non	1			
Oui	<b>0,32</b> (0,20 – 0,51)	<b>0.0000022</b>	<b>0,32</b>	<b>0.009</b>
<b>Chimiothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus</b>				
Non	1			
Oui	<b>0,46</b> (0,24 – 0,88)	<b>0.019</b>	0,55	0.17
<b>Support nutritionnel</b>				
Non	1			
Oui	1,04 (0,67 – 1,62)	0.82		
<b>Suivi EMSP</b>				
Non	1			
Oui	0,74 (0,47 – 1,16)	0.19		

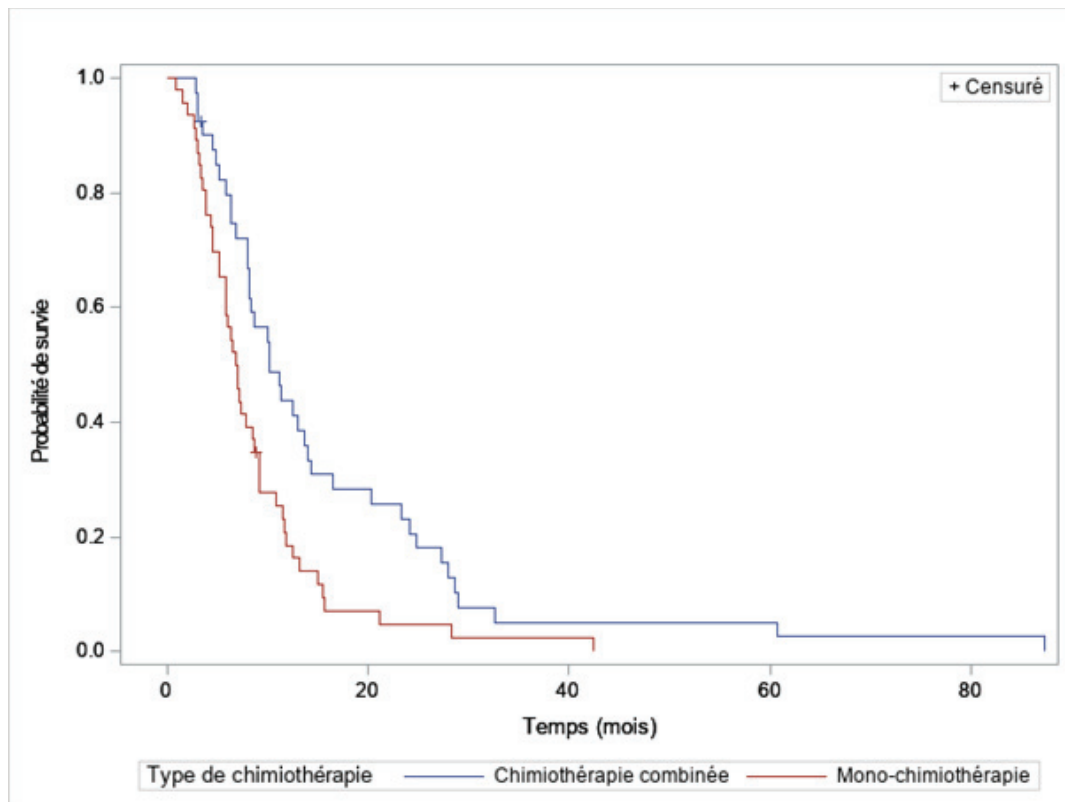
PS : Performans status, DPC : Duodéno-pancréatectomie céphalique, SPC : Spléno-pancréatectomie caudale, EMSP : Equipe mobile de soins palliatifs

**Figure 1 : Survie globale selon les classes d'âge**

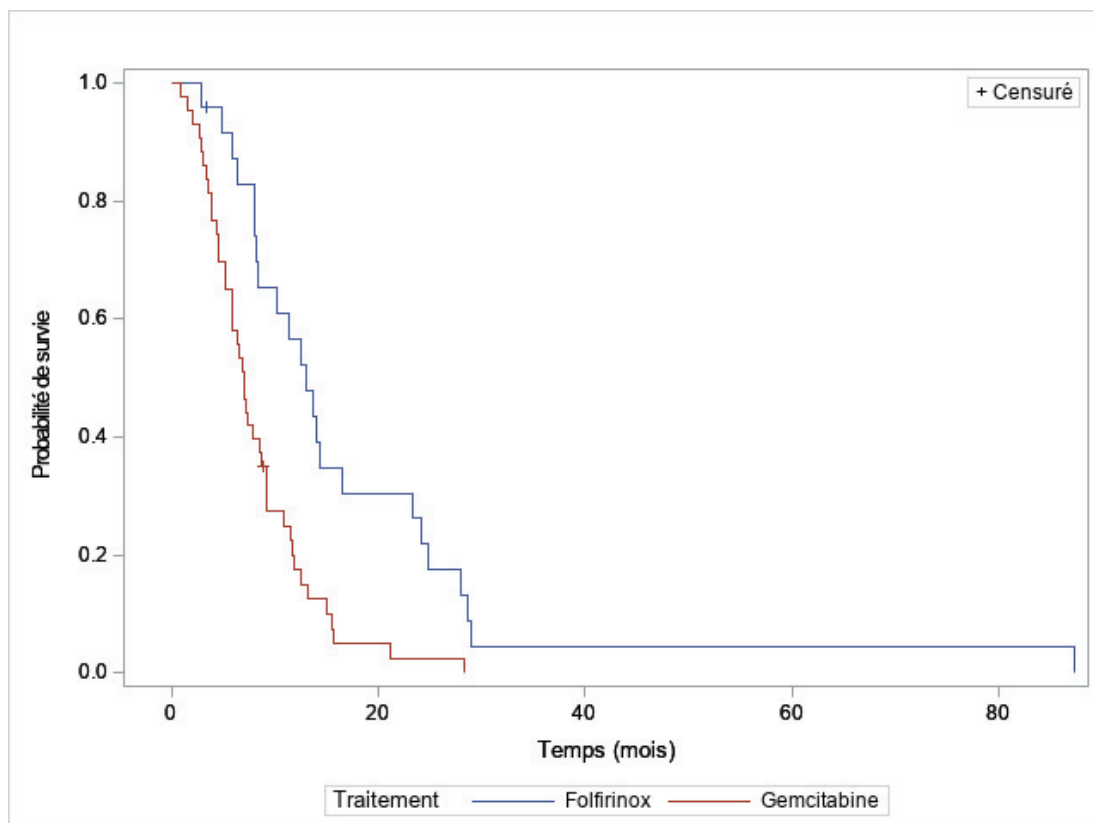
(Test Log-rank : p = 0.1)



**Figure 2 : Survie globale selon le type de chimiothérapie administrée en 1<sup>ère</sup> ligne**  
(Test Log-rank :  $p = 0.005$ )



**Figure 3 : Survie globale selon le régime de chimiothérapie administrée en 1<sup>ère</sup> ligne**



## **2.6 Facteurs pronostiques de survie sans progression**

Nous nous sommes également attachés à rechercher des facteurs pronostiques de survie sans progression. Nous avons choisi de détailler uniquement les résultats qui se sont avérés significatifs comme l'illustre le **Tableau 8**.

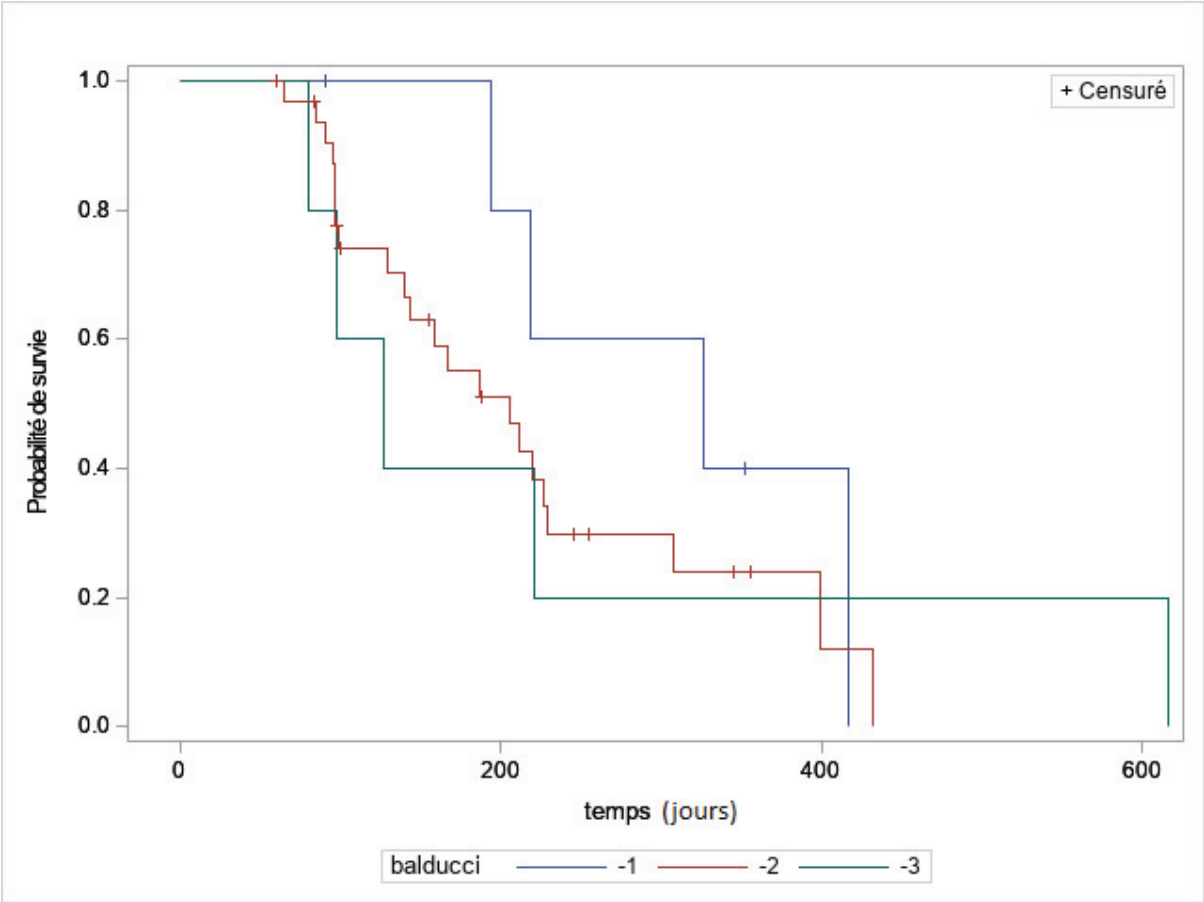
Les facteurs pronostiques d'une moins bonne survie sans progression étaient : un PS2, un score de Balducci 3, la localisation caudale de la tumeur, le stade métastatique, une dérivation digestive endoscopique, une chimiothérapie par Gemcitabine. A l'inverse, une polychimiothérapie et la réalisation d'une chimiothérapie d'entretien se sont avérées à nouveau prédictifs d'une meilleure survie sans progression. Il est à noter cependant que ces variables étaient significatives seulement en analyse univariée.

La **Figure 4** illustre la survie sans progression en fonction du score de Balducci.

**Tableau 8 : Facteurs pronostiques de survie sans progression**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (IC95%)	P - Value	HR (IC95%)	P -Value
PS 2	<b>2,38 (1,07-5,25)</b>	<b>0.031</b>		
Balducci 3	<b>5,62 (1,39-22,66)</b>	<b>0.015</b>	3,28	0.175
Tumeur de la queue du pancréas	<b>2,17 (1,008-4,672)</b>	<b>0.047</b>	3,36	0.095
Stade métastatique	<b>1,68 (0,98-2,86)</b>	<b>0.056</b>		
Dérivation digestive endoscopique	<b>3,42 (1,33-8,79)</b>	<b>0.010</b>	2,77	0.227
Gemcitabine en 1 <sup>ère</sup> ligne	<b>2,18 (1,27-3,76)</b>	<b>0.004</b>	1,77	0.680
Chimiothérapie combinée	<b>0,57 (0,34-0,95)</b>	<b>0.033</b>	0,85	0.919
Chimiothérapie d'entretien	<b>0,54 (0,30-0,98)</b>	<b>0.044</b>	0,68	0.610

Figure 4 : Survie sans progression selon le score de Balducci



## 2.7 Tolérance des traitements

Nous avons comparé les tolérances clinique et hématologique des patients traités par poly ou mono chimiothérapie. Ces résultats sont présentés respectivement dans les **Tableaux 9 et 10**.

Sur le plan clinique, les patients traités par polychimiothérapie ont présenté plus fréquemment des diarrhées et une neuropathie périphérique de grade  $\geq 2$  que les patients sous monochimiothérapie, et ce de façon statistiquement significative.

En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les deux groupes en termes d'effets secondaires hématologiques.

**Tableau 9 : Effets secondaires cliniques des chimiothérapies**

	Monochimiothérapie N = 47 (%)	Polychimiothérapie N = 40 (%)	P-value
Asthénie			
<b>0-1</b>	25 (53,2)	18 (45,0)	0.4
<b><math>\geq 2</math></b>	22 (46,8)	22 (55,0)	
Diarrhées			
<b>0-1</b>	42 (89,4)	22 (55,0)	<b>&lt;0.001</b>
<b><math>\geq 2</math></b>	5 (10,6)	18 (45,0)	
Nausées/Vomissements			
<b>0-1</b>	42 (89,4)	31 (77,5)	0.1
<b><math>\geq 2</math></b>	5 (10,6)	9 (22,5)	
Neuropathie périphérique			
<b>0-1</b>	45 (95,7)	24 (60,0)	<b>&lt;0.001</b>
<b><math>\geq 2</math></b>	2 (4,3)	16 (40,0)	
Mucite			
<b>0-1</b>	44 (93,6)	37 (92,5)	0.8
<b><math>\geq 2</math></b>	3 (6,4)	3 (7,5)	
Alopécie			
<b>0-1</b>	44 (93,6)	36 (90,0)	0.5
<b><math>\geq 2</math></b>	3 (6,4)	4 (10,0)	
Trouble cutané			
<b>0-1</b>	45 (95,7)	37 (92,5)	0.5
<b><math>\geq 2</math></b>	2 (4,3)	3 (7,5)	
Anorexie			
<b>0-1</b>	30 (83,8)	24 (60,0)	0.7
<b><math>\geq 2</math></b>	17 (36,2)	16 (40,0)	

**Tableau 9bis : Analyse multivariée des effets secondaires cliniques**

	p	OR	IC 95%
Diarrhées	<b>0.01</b>	<b>4.2</b>	[1.2 ; 14.3]
Neuropathie périphérique	<b>0.005</b>	<b>9.9</b>	[2.0 ; 49.4]

**Tableau 10 : Effets secondaires hématologiques des chimiothérapies**

	Monochimiothérapie N = 47 (%)	Polychimiothérapie N = 40 (%)	P-value
Anémie			<b>0.3</b>
<b>0-1</b>	32 (68,1)	31 (77,5)	
<b>≥ 2</b>	15 (31,9)	9 (22,5)	
Thrombopénie			<b>0.6</b>
<b>0-1</b>	42 (89,4)	37 (92,5)	
<b>≥ 2</b>	5 (10,6)	3 (7,5)	
Neutropénie			<b>0.3</b>
<b>0-1</b>	40 (85,1)	31 (77,5)	
<b>≥ 2</b>	7 (19,9)	9 (22,5)	
Neutropénie fébrile			<b>0.6</b>
<b>0-1</b>	45 (95,7)	39 (97,5)	
<b>≥ 2</b>	2 (4,3)	1 (2,5)	

### 3. DISCUSSION

Le cancer du pancréas est une pathologie qui affecte en grande majorité les sujets âgés, avec un âge médian au diagnostic de 70 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme (chiffres pour la population française en 2018). Le taux d'incidence de la maladie ne cesse d'augmenter à partir de 50 ans et atteint une valeur maximale entre 85 et 89 ans selon les estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Notre cohorte, avec un âge médian à 76 ans et un âge maximum à 90 ans, s'avère donc représentative de la population générale selon le critère d'âge.

Malgré la fréquence plus importante du cancer du pancréas dans la population âgée, il n'existe pas de recommandations nationales ou internationales spécifiques à la prise en charge de cette catégorie de patients. Même la définition du patient âgé reste floue et n'est pas la même dans toutes les études (pour l'OMS, la barrière est à 65 ans, ce qui semble constituer un seuil relativement bas). Par ailleurs, la population âgée participe rarement aux essais cliniques comme le démontre l'étude de Li et al [7] et est sous-représentée dans les études randomisées. En guise d'exemple, les études qui ont établi la supériorité du FOLFIRINOX sur la Gemcitabine (PRODIGE4) d'une part, et de l'association Gemcitabine/Nab-paclitaxel sur la Gemcitabine seule (MPACT) d'autre part, comprenaient très peu de patients âgés. Dans la phase 3 de l'étude PRODIGE4, l'âge médian de la cohorte était de seulement 61 ans et aucun patient n'avait plus de 76 ans. Dans la phase 3 de l'étude MPACT, l'âge médian de la population était de 63 ans et la majorité des malades avait moins de 65 ans. Ainsi, les rares informations disponibles relatives au traitement des personnes âgées atteintes d'un cancer du pancréas avancé proviennent de séries rétrospectives à faibles effectifs.

Devant l'absence de données robustes s'appliquant à la population âgée dans le cancer du pancréas, certains malades ne se voient administrer aucune chimiothérapie sur la seule décision du médecin ou même selon la seule volonté de la famille du patient. Ceci illustre la réticence des cliniciens à proposer des chimiothérapies aux personnes âgées atteintes de cancer du pancréas avancé, en basant parfois leur choix uniquement sur le critère d'âge et/ou sur la peur des familles, comme le développe Kuroda et al dans une revue multicentrique réunissant 895 patients [13].

Devant ce contexte, nous avons décidé de réunir une cohorte comprenant uniquement des patients âgés d'au moins 70 ans. Nous rappelons que plus d'un quart d'entre eux avait plus de 80 ans. La majorité des patients présentait une maladie métastatique et 8,1% d'entre eux présentaient plus d'un site métastatique au début de la période d'intérêt. Nos patients étaient globalement fragiles avec plus de la moitié qui présentait un état de dénutrition, une majorité qui avait plus de 3



comorbidités et moins de 10% des malades qui affichaient un score de Balducci à 1. Notre cohorte était donc représentative de la pratique clinique.

Le bénéfice de la chimiothérapie palliative dans le cancer du pancréas avancé du sujet âgé est encore débattu car les études sur le sujet sont discordantes. En effet, l'équipe de Tas rapporte une moins bonne survie globale médiane chez la personne âgée (>60 ans) atteinte d'une maladie métastatique par rapport au sujet jeune (<60 ans) (148 vs 198 jours,  $P = 0.039$ ), avec des taux de survie à 1 an respectivement de 3% et 10% [6]. Il en va de même dans l'étude néerlandaise de Geest (survie médiane plus courte chez les plus de 75 ans comparativement à leurs homologues plus jeunes) [2].

D'autres études au contraire, soutiennent le fait que la chimiothérapie est aussi efficace pour les patients jeunes que pour les patients âgés. Par exemple, Kuroda et al rapporte que la survie globale médiane n'est pas différente entre les sujets âgés et les sujets jeunes (274 jours vs 333 jours,  $P = 0.09$ ). Ces résultats restaient vrais que la limite d'âge entre les groupes soit positionnée à 70, 75 ou 80 ans [13]. Dans l'étude de Li et al, bénéficier d'une chimiothérapie palliative est associé à une meilleure survie chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans (survie de 7,9 mois), comparativement aux patients non traités (survie de 2,3 mois). Nos résultats plaident également pour un net bénéfice de la chimiothérapie dans le cancer du pancréas chez le sujet âgé. En effet, la survie globale médiane de notre cohorte est de 12.1 mois ce qui est comparable aux survies globales médianes exposées dans la littérature chez une population plus jeune [13]. Notre taux de réponse à la chimiothérapie était de 18,4% ce qui est comparable aux données de la littérature [14]. La chimiothérapie semble donc efficace chez les patients âgés atteints d'un cancer du pancréas non résécable.

Si l'on accepte d'admettre l'intérêt de la chimiothérapie palliative chez le sujet âgé atteint d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique, la question de l'intérêt d'une polychimiothérapie reste entière. Dans son article paru en 2015 (recueil de données effectué entre 2005 et 2013), l'équipe de Li montre que la Gemcitabine seule était le traitement le plus utilisé en première ligne dans le cancer du pancréas métastatique du sujet de  $\geq 75$  ans [7]. Ceci se vérifie dans notre étude puisque la moitié des patients a bénéficié d'une chimiothérapie par Gemcitabine en première ligne malgré un recueil de données plus tardif (2008 à 2019). Les cliniciens semblent donc moins enclins à proposer des régimes combinés de chimiothérapie aux patients âgés probablement en raison de changements physiologiques relatifs à l'âge et affectant le métabolisme de la chimiothérapie, tels qu'une altération d'absorption des produits per os, une diminution des capacités hépatiques et rénales, une diminution des réserves de moelle osseuse, une poly médication plus fréquente, etc. [15].

Concernant l'intérêt des poly chimiothérapies, la méta-analyse de Jin publiée en 2018 démontre qu'une chimiothérapie combinée augmente significativement la survie globale des patients âgés (> 65 ans) atteints d'un cancer du pancréas, en comparaison à la Gemcitabine en monothérapie [10]. Notre étude confirme ces résultats positifs en faveur des chimiothérapies combinées tant pour la réponse à la chimiothérapie (taux de réponse à 30% vs 8,5% pour les monochimiothérapies) que pour la survie globale (16 mois vs 8,7 mois pour les monochimiothérapies).

De manière plus précise, deux études rétrospectives françaises se sont intéressées à l'utilisation du FOLFIRINOX chez le sujet de plus de 70 ans[8] [9]. Mais ces études ne comprenaient respectivement que 42 et 18 patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique ou localement avancé. La survie globale médiane était respectivement de 11,6 et 12,5 mois, ce qui représente un réel gain par rapport à la Gemcitabine. De même l'étude allemande de Berger, qui avait colligé les données de 88 patients traités par FOLFIRINOX entre 2010 et 2014, concluait qu'un âge  $\geq$  65 ans n'était pas associé à une moins bonne survie globale ou survie sans progression [14].

Les résultats de notre étude vont également dans ce sens. En effet, le FOLFIRINOX semble apporter un bénéfice supplémentaire chez le sujet âgé puisque nous avons objectivé une survie globale médiane de 17,5 mois avec ce régime, alors même que la survie globale médiane des patients traités par Gemcitabine était de 8,1 mois.

Concernant la tolérance des traitements, il y a également très peu de données dans la littérature. L'équipe de Berger dans son recueil de données de 88 patients traités par FOLFIRINOX, dont seulement 15 avaient plus de 65 ans, a montré que 43% des patients n'ont pas eu besoin d'adaptation de doses de la chimiothérapie et qu'une réduction de dose ne conduisait pas à une survie inférieure [16]. Dans notre étude, sous réserve du caractère rétrospectif du recueil de données, nous confirmons que la tolérance des chimiothérapies par les sujets âgés semble globalement bonne, notamment pour les polychimiothérapies. En effet, seule la survenue de diarrhées et de neuropathies périphériques était significativement plus fréquente avec les régimes de chimiothérapies combinés comparativement aux monochimiothérapies. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes d'effets secondaires hématologiques (cytopénies).

En somme, il semblerait que les régimes combinés de chimiothérapies, et le FOLFIRINOX en particulier, conduisent à une amélioration de la survie globale chez la personne âgée comparativement à une monochimiothérapie, sans problème majeur de tolérance. Néanmoins, il semble évident que le caractère rétrospectif des données citées précédemment ait induit un biais de sélection évident, avec l'administration de polychimiothérapies chez des patients probablement en

meilleur état général que ceux n'ayant reçu qu'une monochimiothérapie. C'est dans ce contexte de besoin de sélection des patients que nous nous sommes attachés à rechercher d'autres facteurs pronostiques d'efficacité de la chimiothérapie dans la population âgée, en recueillant 25 variables au moment du diagnostic et du suivi. Ces variables étaient relatives aux thérapeutiques engagées (sans se restreindre seulement au régime de chimiothérapie), à l'état général du patient et à la tumeur elle-même.

Jusqu'à présent, la plupart des études qui ont tenté de mettre en évidence des facteurs pronostiques dans le cancer du pancréas évolué ne portaient pas spécifiquement sur la population âgée. Par exemple, l'équipe de Kim, dans sa cohorte de 343 patients (âge médian de 67 ans) atteints de cancer du pancréas localement avancé ou métastatique a montré que les facteurs suivants étaient associés à une survie globale plus courte : un PS  $\geq 2$ , une albuminémie  $< 35$  g/L, une CRP  $> 10$  mg/L, un ratio PNN/Lymphocytes  $> 5$ , un statut métastatique et l'absence d'administration de chimiothérapie [17]. Les rares études s'étant focalisées sur la population âgée parviennent à prouver qu'un PS élevé et la présence de métastases hépatiques sont des facteurs de mauvais pronostic, alors que le fait de recevoir une chimiothérapie combinée était un facteur de bon pronostic de survie globale [12] [7].

Dans notre travail, nous avons pu mettre en évidence quelques facteurs pronostiques de réponse au traitement et de survie globale, même si tous ne restaient pas significatifs en analyse multivariée.

**Concernant les caractéristiques des patients**, nous avons confirmé l'importance du PS tant pour la réponse au traitement que pour la survie globale, ce qui confirme les données citées précédemment. Par exemple, l'équipe de Jain montre qu'un PS  $\geq 2$  est associé à une survie globale plus courte (HR 2.37,  $p = 0.08$ )[12]. Il en était de même dans l'étude de Kim avec un HR à 3.2 ( $p < 0.001$ ) [17]. L'étude de Kuroda, quant à elle, comparait un groupe de patients jeunes à un groupe de patients plus âgés et montrait qu'un PS élevé était un facteur de mauvais pronostic de survie dans la population jeune, mais elle ne parvenait pas à le mettre en évidence dans la population âgée [13].

L'état nutritionnel du patient au diagnostic, via l'albuminémie, est également ressorti comme un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie, soulevant une nouvelle fois la problématique de l'association dénutrition et cancer. Dans notre étude, il est à noter que nous comptons environ 70% de patients dénutris au diagnostic dont 50% de dénutrition sévère. Cette donnée est concordante avec la littérature qui décrit une prévalence de la dénutrition dans le cancer du pancréas de 80-85%, avec une perte de poids moyenne de 5.5 kg et une perte de poids de plus de 10% du poids corporel chez 30% des patients [16]. D'autres études ont fait ressortir l'albuminémie comme étant un facteur pronostique dans le cancer du pancréas avancé [17] [18]. Par exemple, dans son étude rétrospective

portant sur 94 patients dont l'âge médian n'est que de 61 ans, Wang montre qu'un taux d'albumine inférieur à la norme est un facteur de mauvais pronostic de survie globale. Nous nous sommes également attachés à rechercher l'impact de la prise en charge nutritionnelle des patients en recueillant les données de mise en place de nutrition artificielle (nutrition entérale et/ou parentérale). Malheureusement, ces facteurs ne sont pas ressortis comme pronostiques de la réussite du traitement. Une des explications à ce point est probablement le manque de puissance de l'étude, mais aussi possiblement le caractère tardif de la prise en charge nutritionnelle dans l'histoire de la maladie.

Concernant le score de Balducci, dont on connaît l'importance en oncologie de par sa sensibilité importante à détecter des fragilités comme le rapporte l'équipe de Rojas [18], celui-ci ne ressort dans notre étude, que dans l'analyse de survie sans progression. Il n'apparaît pas comme facteur pronostique de survie globale ou de réponse à la chimiothérapie dans notre travail, probablement en raison d'un grand nombre de valeurs manquantes (presque 50% de l'effectif). Pourtant, la collaboration médicale entre les oncologues et les oncogéiatres est importante à double titre : contrôler le cancer de la façon la plus efficace possible et préserver au maximum l'autonomie des patients âgés. Cette double prise en charge devrait toujours être encouragée lorsque cela est possible. En effet, tous les centres d'oncologie médicale ne disposent malheureusement pas d'oncogéiatres.

Tout comme dans l'étude de Li [7], nous n'avons pas montré de différence significative en termes de survie globale ou de réponse à la chimiothérapie entre les différentes classes d'âge de patients. Néanmoins, nos courbes de survie globale pourraient laisser penser que les patients de plus de 80 ans présenteraient un moins bon pronostic. L'équipe de Geest avait quant à elle mis en évidence une diminution de la survie globale proportionnellement à l'augmentation de l'âge [2].

**Concernant les caractéristiques tumorales**, le taux de CA 19.9 est ressorti comme pronostique pour la survie globale. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature à l'instar de l'étude de Maisey et al qui objective une survie globale significativement plus courte chez les patients affichant un taux élevé de CA19.9 [19].

Tout comme l'équipe de Berger [14], nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les patients métastatiques et ceux ayant une maladie localement avancée en termes de survie globale ou de réponse à la chimiothérapie. Ceci sous-entend que le caractère métastatique de la maladie ne devrait pas être un frein à la mise en place d'une chimiothérapie palliative dans la population âgée.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, une tumeur peu différenciée ne semble pas grever le pronostic ou la réponse à la chimiothérapie des patients. En effet, le grade de différenciation n'apparaissait pas comme facteur pronostique significatif de réponse à la chimiothérapie ou de survie globale.

**Concernant les traitements**, nous ne reviendrons pas sur l'intérêt des chimiothérapies combinées par rapport aux mono-chimiothérapies, dont nous avons déjà parlé.

Le fait de recevoir un traitement d'entretien de la première ligne de chimiothérapie ressortait comme un facteur de bon pronostic de survie globale. Ceci est cohérent avec l'étude rétrospective niçoise de Reure et al portant sur l'efficacité de la Capécitabine en entretien du FOLFIRINOX qui concluait que ce traitement d'entretien était efficace et permettait d'obtenir une survie globale et une survie sans progression très prometteuses [20].

La durée du traitement de première ligne et les chimiothérapies de lignes ultérieures se positionnaient également comme des facteurs de bon pronostic de survie globale. Avec toute la réserve liée au faible effectif de patients ayant bénéficié d'une deuxième, voire d'une troisième ligne de chimiothérapie, nous pensons qu'il est tout à fait justifié de réaliser plusieurs lignes de traitement chez le patient âgé en bon état général.

Nous notons que le suivi par une Equipe Mobile de Soins Palliatifs (EMSP) n'a pas d'incidence sur la réponse à la chimiothérapie, la survie globale ou la survie sans progression. Nous avançons l'hypothèse que le recours à une EMSP survient plus tardivement dans l'histoire de la maladie du patient, lorsque celui-ci n'est plus en état de recevoir une chimiothérapie, ou du moins une chimiothérapie de première ligne. Selon nous, il serait donc judicieux d'encourager le développement de soins de support plus précoces qui viseraient à atténuer les effets secondaires de la chimiothérapie et donc à améliorer sa tolérance, et pas seulement à gérer les symptômes de maladie très avancée ou de fin de vie.

Même si notre étude s'est attachée à recueillir et à analyser une grande diversité de variables, peu d'entre elles sont ressorties comme des facteurs pronostiques, notamment en analyse multivariée : nous avons bien conscience que le petit nombre de patients a certainement induit un manque de puissance pour certaines analyses. De même, son caractère rétrospectif a impliqué un certain nombre de données manquantes ayant pu impacter la pertinence des résultats. D'autre part, le caractère monocentrique de l'étude peut rendre certaines conclusions difficilement extrapolables à de plus petits centres de cancérologie. En effet, le diagnostic de cancer a été posé dans un Centre Hospitalier Universitaire (CHU), puis les patients ont été pris en charge soit dans ce même centre, soit au Centre Antoine Lacassagne de Nice, qui sont deux structures particulièrement spécialisées

dans la prise en charge des patients cancéreux, tant au niveau nutritionnel que chirurgical ou endoscopique (drainages biliaires). Enfin, en raison du recueil de données rétrospectif de notre travail, nous n'avons pas pu recueillir de données relatives à la qualité de vie des patients. Cet aspect de la prise en charge est néanmoins fondamental dans un contexte de traitement palliatif, de surcroît dans une population de patients âgés et fragiles.

Ainsi, des études de plus grande ampleur, multicentriques et prospectives qui focaliseraient sur les patients de plus de 70 ans atteints d'un cancer du pancréas évolué seraient souhaitables. Dans un tel contexte, des analyses de qualité de vie, d'importance fondamentale, pourraient être envisageables.

## CONCLUSION

Notre travail a permis d'étudier une population de patients âgés et fragiles, représentative de la pratique clinique. Nos résultats nous amènent donc à conclure que les patients âgés atteints de cancer du pancréas localement avancé ou métastatique peuvent tirer un réel bénéfice d'une chimiothérapie palliative. L'administration d'une polychimiothérapie, en particulier d'un régime de type FOLFIRINOX semble être prédictif d'un meilleur taux de réponse, d'une meilleure survie globale et sans progression par rapport à une monochimiothérapie. D'autre part, nous avons mis en évidence que l'administration d'un traitement d'entretien et de lignes ultérieures de chimiothérapie pourraient être bénéfiques également dans la population âgée. Néanmoins, il semble indispensable pour le clinicien de baser sa décision et son choix de traitement sur d'autres caractéristiques liées aux patients. Nous avons donc mis en évidence que des paramètres comme le PS, l'état nutritionnel (via l'albuminémie) et le taux de CA 19.9 pourraient être des facteurs prédictifs d'une réussite du traitement de première ligne. En revanche, il n'y avait pas de différence significative en termes de réponse ou de survie entre les différents sous-groupes d'âge.

Une étude prospective multicentrique comprenant un échantillon plus large de patients serait souhaitable afin de vérifier nos résultats, de mettre en évidence d'autres facteurs pronostiques potentiels d'efficacité de la chimiothérapie et de vérifier le maintien de la qualité de vie.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Neuzillet *et al.*, « Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC) », *Digestive and Liver Disease*, vol. 50, n° 12, p. 1257-1271, déc. 2018, doi: 10.1016/j.dld.2018.08.008.
- [2] L. G. M. van der Geest *et al.*, « Nationwide trends in chemotherapy use and survival of elderly patients with metastatic pancreatic cancer », *Cancer Medicine*, vol. 6, n° 12, p. 2840-2849, 2017, doi: 10.1002/cam4.1240.
- [3] H. A. Burris *et al.*, « Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. », *JCO*, vol. 15, n° 6, p. 2403-2413, juin 1997, doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.
- [4] T. Conroy *et al.*, « FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 364, n° 19, p. 1817-1825, mai 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
- [5] D. Goldstein *et al.*, « nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer: Long-Term Survival From a Phase III Trial », *J Natl Cancer Inst*, vol. 107, n° 2, févr. 2015, doi: 10.1093/jnci/dju413.
- [6] F. Tas, F. Sen, S. Keskin, L. Kilic, et I. Yildiz, « Prognostic factors in metastatic pancreatic cancer: Older patients are associated with reduced overall survival », *Molecular and Clinical Oncology*, vol. 1, n° 4, p. 788-792, juill. 2013, doi: 10.3892/mco.2013.131.
- [7] D. Li, M. Capanu, K. H. Yu, M. A. Lowery, D. P. Kelsen, et E. M. O'Reilly, « Treatment, Outcomes, and Clinical Trial Participation in Elderly Patients With Metastatic Pancreas Adenocarcinoma », *Clinical Colorectal Cancer*, vol. 14, n° 4, p. 269-276.e1, déc. 2015, doi: 10.1016/j.clcc.2015.05.005.
- [8] C. Baldini *et al.*, « Safety and efficacy of FOLFIRINOX in elderly patients with metastatic or locally advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective analysis », *Pancreatology*, vol. 17, n° 1, p. 146-149, janv. 2017, doi: 10.1016/j.pan.2016.12.009.
- [9] J.-F. Guion-Dusserre *et al.*, « Folfirinox in elderly patients with pancreatic or colorectal cancer-tolerance and efficacy », *World J Gastroenterol*, vol. 22, n° 42, p. 9378-9386, nov. 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i42.9378.
- [10] J. Jin, C. Teng, et T. Li, « Combination therapy versus gemcitabine monotherapy in the treatment of elderly pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials », *Drug Des Devel Ther*, vol. 12, p. 475-480, mars 2018, doi: 10.2147/DDDT.S156766.
- [11] M. Macchini *et al.*, « Chemotherapy in elderly patients with pancreatic cancer: Efficacy, feasibility and future perspectives », *Cancer Treatment Reviews*, vol. 72, p. 1-6, janv. 2019, doi: 10.1016/j.ctrv.2018.10.013.
- [12] R. Jain *et al.*, « Chemotherapy use and survival in older adults with metastatic pancreatic cancer in the combination therapy era », *Journal of Geriatric Oncology*, vol. 11, n° 4, p. 640-646, mai 2020, doi: 10.1016/j.jgo.2019.12.013.
- [13] T. Kuroda *et al.*, « Efficacy of chemotherapy in elderly patients with unresectable pancreatic cancer: a multicenter review of 895 patients », *BMC Gastroenterol*, vol. 17, n° 1, p. 66, mai 2017, doi: 10.1186/s12876-017-0623-8.
- [14] T. Conroy et E. Mitry, « Chimiothérapie de l'adénocarcinome du pancréas métastatique : défis et espoirs », *Bulletin du Cancer*, vol. 98, n° 12, p. 1439-1446, déc. 2011, doi: 10.1684/bdc.2011.1494.
- [15] G. Garcia et M. Odaimi, « Systemic Combination Chemotherapy in Elderly Pancreatic Cancer: a Review », *J Gastrointest Canc*, vol. 48, n° 2, p. 121-128, juin 2017, doi: 10.1007/s12029-017-9930-0.
- [16] A. K. Berger, G. M. Haag, M. Ehmann, A. Byl, D. Jäger, et C. Springfield, « Palliative chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort analysis of efficacy and



- toxicity of the FOLFIRINOX regimen focusing on the older patient », *BMC Gastroenterol*, vol. 17, n° 1, p. 143, déc. 2017, doi: 10.1186/s12876-017-0709-3.
- [17] H. W. Kim, J. Lee, K. Paik, Y. S. Lee, J.-H. Hwang, et J. Kim, « Initial Metastatic Site as a Prognostic Factor in Patients With Stage IV Pancreatic Ductal Adenocarcinoma », *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, n° 25, juin 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000001012.
- [18] V. Rojas, M. P. Pablo, M. E. Herrera, M. Carrasco, C. Bartolotti, et H. Galindo, « Are the diagnostic tools of ECOG, VES-13 and scales of frailty of Balducci and Rockwood useful to investigate the vulnerability in the older people with cancer? », *Journal of Geriatric Oncology*, vol. 4, p. S85-S86, oct. 2013, doi: 10.1016/j.jgo.2013.09.144.
- [19] N. R. Maisey, A. R. Norman, A. Hill, A. Massey, J. Oates, et D. Cunningham, « CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials », *British Journal of Cancer*, vol. 93, n° 7, Art. n° 7, oct. 2005, doi: 10.1038/sj.bjc.6602760.
- [20] J. Reure *et al.*, « Effectiveness and Tolerability of Maintenance Capecitabine Administrated to Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Treated with First-Line FOLFIRINOX », *Oncology*, vol. 90, n° 5, p. 261-266, 2016, doi: 10.1159/000444854.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## RESUME

### **Introduction :**

L'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique est une tumeur de mauvais pronostic dont l'incidence est croissante dans le monde. Il s'agit d'une maladie du sujet âgé, mais cette population est sous-représentée dans les essais cliniques. Le but de notre étude était de décrire une population de patients âgés de plus de 70 ans ayant reçu une première ligne de chimiothérapie palliative pour un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique et de déterminer des facteurs pronostiques d'efficacité du traitement.

### **Méthode :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, menée de janvier 2008 à décembre 2019, incluant des patients d'au moins 70 ans ayant eu un diagnostic histologique d'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique et ayant bénéficié d'au moins une ligne de chimiothérapie. Nous avons colligé un total de 25 variables relatives au patient, à la tumeur et aux traitements réalisés. Un modèle de Cox a été pratiqué afin de mettre en évidence des facteurs pronostiques d'efficacité de la chimiothérapie. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée afin de construire les courbes de survie.

### **Résultats :**

Quatre-vingt-sept patients ont été inclus (âge médian de 76 ans). La moitié d'entre eux étaient métastatiques au début de la période d'intérêt. Un tiers avait plus de 80 ans. La majorité des patients présentait un PS 0 ou 1. En revanche, 80% présentaient une dénutrition modérée ou sévère et la moitié présentait plus de 3 comorbidités. Sur le plan thérapeutique, la moitié de la population a bénéficié d'une monochimiothérapie de première ligne (Gemcitabine pour 49,4% des patients) et l'autre moitié une polychimiothérapie, le plus souvent du FOLFIRINOX (27,6%). Peu de facteurs pronostiques sont revenus significatifs en analyse multivariée. Néanmoins, en analyse univariée, l'administration d'une polychimiothérapie et en particulier, d'un régime par FOLFIRINOX, sont revenus prédictifs d'une meilleure réponse et d'une meilleure survie globale que la monochimiothérapie. Les autres facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie étaient : le PS, l'albuminémie, la durée de chimiothérapie, et l'administration d'une chimiothérapie d'entretien. Concernant la survie globale, nous avons mis en évidence les facteurs pronostiques suivants : le PS, le taux de CA19.9, la réalisation d'une DPC antérieure à visée curative, la chimiothérapie adjuvante post opératoire, la durée du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, l'administration d'une 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie. Aucune différence significative de survie n'a été mise en évidence entre les différents sous-groupes d'âge (70-74 ans, 75-80 ans et > 80 ans).

### **Conclusion :**

Une polychimiothérapie palliative, notamment un traitement par FOLFIRINOX, semble pouvoir être bénéfique chez le patient âgé atteint de cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Néanmoins, d'autres facteurs prédictifs d'efficacité et de tolérance des traitements doivent être mis en évidence par des études prospectives afin d'aider au mieux les cliniciens dans leurs choix de prise en charge.