

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**Physiopathologie du pancréas :
Rôle de l'inflammation dans la cancérogenèse
du pancréas exocrine**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Avril 2013

Par

LAVERDET Betty

Née le 18 Octobre 1989 à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Alexis DESMOULIEREPrésident

Mme le Docteur Jeanne MOREAUDirectrice de thèse et juge

Mme le Docteur Catherine BESSE-GOURBIERE..... Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**Physiopathologie du pancréas :
Rôle de l'inflammation dans la cancérogenèse
du pancréas exocrine**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Avril 2013

Par

LAVERDET Betty

Née le 18 Octobre 1989 à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Alexis DESMOULIEREPrésident

Mme le Docteur Jeanne MOREAUDirectrice de thèse et juge

Mme le Docteur Catherine BESSE-GOURBIERE..... Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
OUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES** :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BATTU Serge

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

LIAGRE Bertrand

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

LOTFI Hayat

TOXICOLOGIE

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MILLOT Marion

PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

SIMON Alain

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

TROILLAS Patrick

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

PROFESSEUR ASSOCIE :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

Remerciements

A Monsieur le Professeur Alexis DESMOULIERE,

Professeur de Physiologie,

Faculté de Pharmacie de Limoges,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,

Pour vos conseils et votre implication auprès des étudiants,

Pour votre enseignement et le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,

Veillez trouver ici ma profonde reconnaissance et le témoignage de mon profond respect.

A Madame Jeanne MOREAU,

Maitre de Conférences en immunologie et microbiologie,

Faculté de Pharmacie de Limoges,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,

Pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre gentillesse,

Pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mes études,

Soyez assurée de ma profonde gratitude et de ma respectueuse considération.

A Madame Catherine BESSE,

Docteur en Pharmacie, Puybrun

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,

Pour m'avoir suivie pendant ces années,

Pour les bons moments passés avec toi et toute l'équipe,

Soit assurée de ma profonde reconnaissance.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours soutenu dans mes choix au cours de ces 6 années. Merci de m'avoir permis de mener à bien ces études.

A mes amis,

Charlotte, Marion, Florence, Marie-Amélie, Claire, Audrey, Evelyne, Vincent, Elsa et tous les autres qui ont rendu ces années inoubliables. Merci pour ces bons moments en espérant qu'ils soient encore nombreux.

A Franck,

Qui partage ma vie depuis toutes ces années. Merci pour m'avoir soutenu et encouragé dans mes choix. Merci aussi pour m'avoir supporté dans les moments les plus stressants.

Sommaire

Liste des Abréviations	9
Introduction	11
I- Physiologie du pancréas	12
I.1 Description du pancréas	12
I.2 Pancréas exocrine	13
I.2.1 Suc pancréatique.....	13
I.2.2 Contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine	14
I.3 Pancréas endocrine	16
I.3.1 Cellules alpha	16
I.3.2 Cellules Beta.....	16
I.3.3 Cellules Delta	17
I.3.4 Cellules PP.....	17
II- Pathologies du pancréas et leurs traitements	18
II.1 Le diabète.....	18
II.1.1 Le diabète de type 1	18
II.1.2 Le diabète de type 2	19
II.1.3 Les autres diabètes	20
II.1.4 Les symptômes et les complications	20
II.2 Les pancréatites.....	23
II.2.1 La pancréatite aigüe	23
II.2.2 La pancréatite chronique	25
II.3 Tumeurs exocrines	28
II.3.1 L'adénocarcinome canalaire pancréatique	28
II.3.3 Les autres tumeurs du pancréas exocrine	30
II.4 Tumeurs endocrines	32
II.4.1 L'insulinome.....	32
II.4.2 Le glucagonome	32

II.4.3 Le VIPome	32
II.4.4 Le gastrinome	33
II.4.5 Le somatostatinoe.....	33
III- Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) et inflammation	33
III.1 Le PDAC : une évolution progressive	34
III.2 Modifications génétiques du PDAC	35
III.2.1 Définition oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs	35
III.2.2 Mutation activatrice de Kras	36
III.2.3 Perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs	38
III.3 Inflammation	40
III.3.1 Inflammation et immunité en dehors du cancer	40
III.3.2 L'inflammation associée au PDAC	47
III.3.3 Communication entre les cellules immunes et la cellule tumorale : rôle des modèles animaux	51
IV. Immunothérapie et cancer	55
IV.1 Stratégies d'immunothérapie	55
IV.1.1 Traitements à base de cytokines	55
IV.1.2 L'immunothérapie passive	57
IV.1.3 L'immunothérapie active.....	65
IV.2 Essais cliniques d'immunothérapie dans le traitement du cancer du pancréas.....	66
IV.2.1 Essais cliniques utilisant les anticorps monoclonaux.....	66
IV.2.2 Essais cliniques utilisant le transfert lymphocytes T	69
IV.2.3 Essais cliniques utilisant une approche vaccinale	69
Conclusion.....	77
BIBLIOGRAPHIE	78
TABLE DES MATIERES	89
TABLE DES FIGURES	96
TABLE DES TABLEAUX.....	97
SERMENT DE GALIEN	98

Liste des Abréviations

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AKT : v-akt murine thymoma viral oncogene homologue 1

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMP : Adenosine monophosphate

BAD : Bcl-2 antagonist of cell death

BAX : Bcl-2 associated X protein

Bcl-2 : B-cell lymphoma 2

BRCA2 : Breast cancer susceptibility protein 2

CCK : Cholecystokinine

CD : Cluster de différenciation

CDK : Cyclin-dependent kinase

CEA : Carcinoembryonic antigen

COX-2 : Cyclo-oxygenase 2

CTFR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

ECG : Electrocardiogramme

EGFR : Epithelial growth factor receptor

ERK : Extracellular signal-regulated kinases

FOLFIRI : 5-fluoro-uracile + acide folique + irinotecan

FOLFOX : 5-fluoro-uracile + acide folique + oxaliplatine

GM-CSF : Granulocyte macrophage colony-stimulating factor

GRB2 : Growth factor receptor-bound protein 2

HER2 : Human epithelial growth factor receptor 2

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

IFN : Interféron

IKK2 : IκB kinase

IL- : Interleukine

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue

LMC : Leucemie myeloide chronique

MAPK : Mitogen-activated protein kinase

MEK : MAPK Erk Kinase

MUC-1 : Mucine-1

NF- κ B : Nuclear factor kappa B

NK : Cellule natural killer

OMS : Organisation mondiale de la santé

PanIN: Pancreatic intraepithelial neoplasia

PDAC : Pancreatic ductal adenocarcinoma

PDK1 : Phosphoinositide dependent kinase 1

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PIP2 : Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

PIP3 : Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate

PP : Polypeptide pancréatique

RAF : raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1

Rb : Rétinoblastome

SH2 : Src homology 2

SH3 : Src homology 3

SMAD4 : Small body size, mothers against decapentaplegic homologue 4

SNC : Système nerveux central

SOS : Son of sevenless

SPINK1 : Serine protease inhibitor Kazal-type 1

TGF- β : Transforming growth factor beta

TIPMP : Tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses pancréatiques

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VEGFR : VEGF receptor

VIP : Vasoactive intestinal peptide

Introduction

Le pancréas est un organe dont les fonctions sont essentielles au bon fonctionnement du corps humain. Cet organe se compose de deux parties : la partie exocrine et la partie endocrine. La partie exocrine est responsable de la synthèse et de la sécrétion des enzymes pancréatiques digestives alors que la partie endocrine secrète des hormones importantes dans la régulation de la glycémie.

Comme la majorité des organes, le pancréas peut être atteint par différentes pathologies. La plus commune d'entre elles est le diabète qui se caractérise par un défaut dans la régulation de la glycémie. Ceci peut être provoqué par un déficit en insuline (diabète de type 1) ou une diminution de la sensibilité à l'insuline (diabète de type 2). Le pancréas peut aussi être atteint par une inflammation, appelée alors pancréatite, qui peut être aigüe ou chronique. Le pancréas est également un organe où peut se développer une tumeur. Cette tumeur sera dite exocrine ou endocrine en fonction de la partie pancréatique qui est atteinte. Le plus fréquent et le plus grave des tumeurs du pancréas est l'adénocarcinome canalaire pancréatique. Cette pathologie est de très mauvais pronostic du fait de la détection tardive et de l'inefficacité des traitements actuels. Ce cancer se caractérise par une forte réaction inflammatoire et fibrotique et une destruction des acini.

De nombreuses études ont montré le rôle prépondérant de l'inflammation dans le développement de ce cancer. En effet, la réaction inflammatoire et immune est au départ antitumorale. Cependant, en présence d'une mutation oncogénique, l'inflammation amplifie ce signal oncogénique créant ainsi un cercle vicieux favorisant la prolifération cellulaire et l'instabilité génétique. Les cellules cancéreuses sont également capables de modifier le microenvironnement en sécrétant différentes cytokines et chimiokines. Ceci permet de détourner cette réaction inflammatoire vers un phénotype pro-tumoral et amplifie ainsi la croissance tumorale. Il semble donc important, de s'intéresser à cette réaction inflammatoire.

A l'heure actuelle, différentes immunothérapies existent pour contrer les cellules immunitaires et inflammatoires pro-tumorales. Cependant, peu d'entre elles sont utilisées dans le traitement du cancer du pancréas. Pour répondre à la nécessité du développement de nouvelles thérapies pour l'adénocarcinome canalaire pancréatique, différents essais cliniques à base d'immunothérapies sont en cours.

I- Physiologie du pancréas

I.1 Description du pancréas

Le pancréas est un organe situé dans la cavité abdominale en arrière de l'estomac, devant et au dessus des reins (cf figure 1). Chez l'Homme, il mesure environ 15 cm de long pour une masse allant de 70 à 100 g [1][2]. Le pancréas est composé de 3 parties [3]:

- la tête qui représente la partie la plus volumineuse de cet organe et qui s'insère dans le cadre du duodénum
- le corps
- la queue qui se termine au contact de la rate.

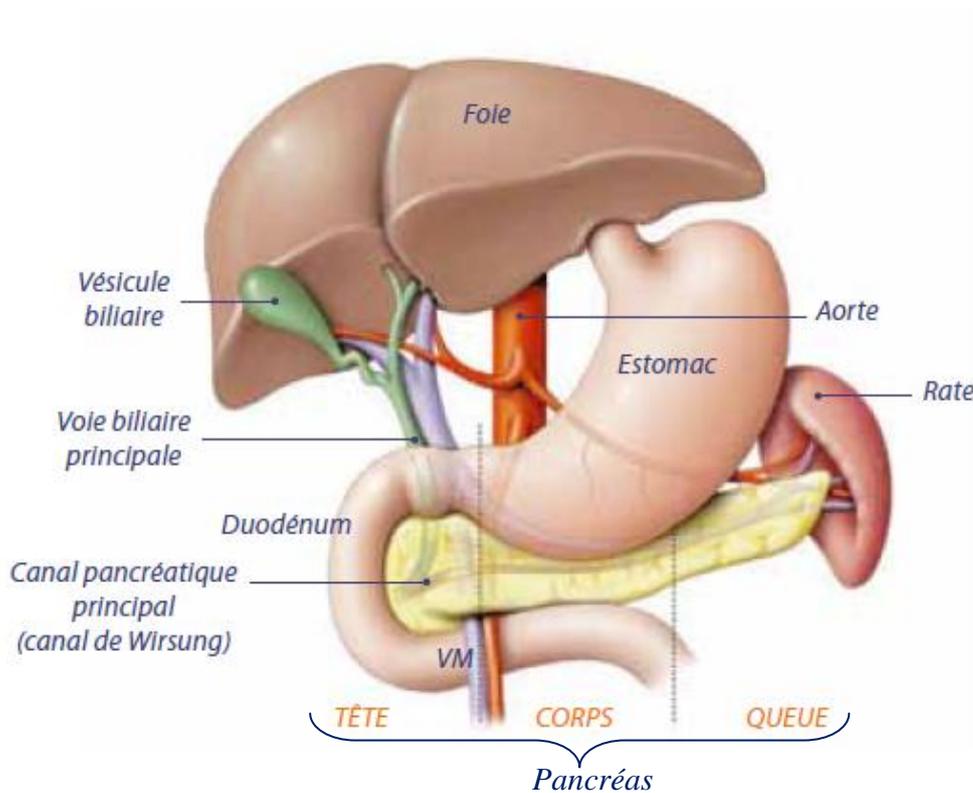


Figure 1 : Anatomie du pancréas [4]

Le pancréas possède deux parties fonctionnelles distinctes : la partie exocrine qui participe à la digestion en produisant le suc pancréatique et la partie endocrine qui produit des hormones impliquées notamment dans le métabolisme glucidique.

I.2 Pancréas exocrine

L'unité fonctionnelle du pancréas exocrine est l'acinus composé de cellules regroupées en « grappes de raisin ». Il se compose de cellules acineuses, de cellules centro-acineuses, de cellules canalaire et de cellules stellaires (fibroblastes) (cf figure 2) [2][5]. Les cellules acineuses représentent la majorité des cellules de la glande exocrine (80%) [6].

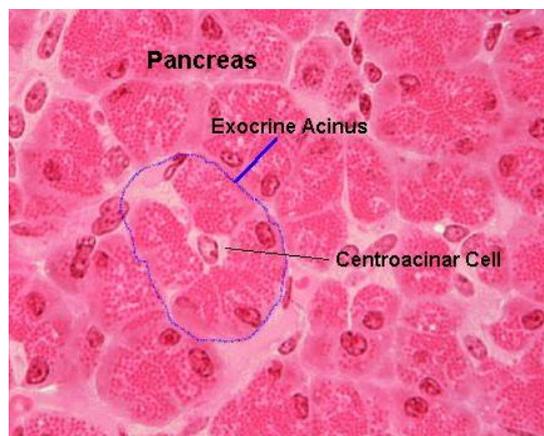


Figure 2: Composition d'un acinus [7]

I.2.1 Suc pancréatique

Les cellules acineuses produisent le suc pancréatique composé de pro-enzymes (trypsinogène, chymotrypsinogène), de lipases, d'amylases ainsi que de nucléases mais également d'une solution hydro électrolytique [1]. La quantité de suc pancréatique produit par jour est de l'ordre de 2 L [8].

1.2.1.a Enzymes

Les enzymes du suc pancréatique sont secrétées par les cellules acineuses sous forme inactive pour éviter une autodigestion du pancréas. Ces enzymes sont ensuite déversées dans la lumière des acini et sont acheminées jusqu'au duodénum via des canaux excréteurs dont le principal est le canal de Wirsung. Ces enzymes seront ensuite activées par clivage protéolytique principalement dans le duodénum. L'entérokinase active le trypsinogène en trypsine et c'est la trypsine qui active les autres pro-enzymes (chymotrypsinogène et chymotrypsine, phospholipase A2 en phospholipase A2) [6].

1.2.1.b Solution hydro électrolytique

Cette solution est composée d'eau (97 %) et de concentrations importantes d'ions tels que Na^+ , K^+ , HCO_3^- , Cl^- et Ca^{2+} [2]. Elle est secrétée par les cellules canalaire et cette solution alcaline permet de neutraliser l'acidité gastrique [3].

1.2.2 Contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine

La sécrétion pancréatique exocrine dépend principalement de facteurs hormonaux stimulateurs ou inhibiteurs mais elle est également régulée par le système nerveux parasympathique. La stimulation de la branche vagale du pancréas augmente le taux de sécrétion du suc pancréatique alors que l'activation des fibres sympathiques l'inhibe.

1.2.2.a Facteurs hormonaux stimulants

Deux hormones duodénales sont impliquées majoritairement dans cette stimulation : la sécrétine et la cholécystokinine (CCK) [2].

La sécrétine est produite par les cellules endocrines S du duodénum et agit en stimulant les cellules épithéliales des canaux excréteurs entraînant ainsi la production de la solution hydro-électrolytique. La libération de sécrétine par le duodénum est déclenchée par l'arrivée du chyme gastrique acide. Les récepteurs de cette hormone, situés sur la membrane basale des cellules épithéliales des canaux, sont des récepteurs couplés à une protéine G et la stimulation de ces récepteurs induit l'activation de l'adénylate cyclase intracellulaire. Ceci

entraîne donc l'augmentation de l'AMP cyclique cytosolique permettant la sécrétion d'ions bicarbonates et d'eau dans la lumière pancréatique [6].

La cholécystokinine est, quant à elle, produite par les cellules I du duodénum et agit sur les cellules acineuses entraînant la libération d'enzymes pancréatiques. La libération de la CCK est induite par l'arrivée de lipides et d'acides-aminés dans le duodénum. Les récepteurs membranaires à la CCK situés sur les cellules acineuses sont couplés à un deuxième type de protéine G. La stimulation de ces récepteurs provoque l'augmentation de Ca^{2+} cytosolique permettant l'exocytose des granules contenant les enzymes du suc pancréatique.

En plus, de ces deux hormones, la neurotensine est libérée par les cellules endocrines de l'iléon en réponse à l'arrivée de lipides non digérés et cette hormone renforce l'action de la sécrétine et de la cholécystokinine sur la sécrétion du suc pancréatique.

1.2.2.b Facteurs hormonaux inhibiteurs

La somatostatine est une hormone produite en partie par les cellules endocrines δ du pancréas. Cette hormone inhibe la sécrétion du suc pancréatique de façon indirecte en inhibant la sécrétion de sécrétine et de cholécystokinine par le duodénum [6]. La sécrétion de cette hormone est induite notamment en présence de glucagon, de sécrétine, de CCK ou par une déficience en insuline ce qui permet d'arrêter le processus de digestion.

I.3 Pancréas endocrine

Les cellules endocrines pancréatiques constituent 2 % du volume du pancréas total. L'unité fonctionnelle du pancréas endocrine est l'îlot de Langerhans. Chez l'homme, 1 à 2 millions d'îlots sont retrouvés dans le pancréas. Ces îlots sont localisés au sein du parenchyme exocrine pancréatique et sont composés de 4 types cellulaires (cf figure 3)[9].

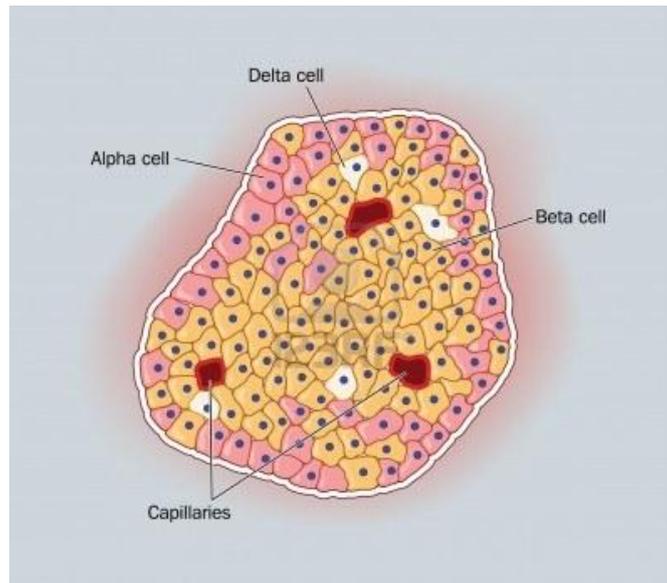


Figure 3 : Composition d'un îlot de Langerhans [10]

I.3.1 Cellules alpha

Les cellules α représentent 15 à 20 % des cellules d'un îlot et secrètent le glucagon qui est une hormone hyperglycémiant [11]. Elle permet donc de faire remonter la glycémie lorsque celle-ci devient inférieure à la normale. Le tissu cible de cette hormone est le foie en activant la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

I.3.2 Cellules Beta

Les cellules β représentent la majorité des cellules d'un îlot (70%) et sont responsables de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline, hormone hypoglycémiant [1]. Le pancréas secrète environ 2 mg d'insuline par jour en réponse à l'augmentation de la glycémie. L'insuline permet donc la glycogénèse au niveau du foie et l'accélération du transport du

glucose sanguin vers les muscles squelettiques. L'insuline possède un effet anabolisant en accélérant la synthèse protéique, elle augmente la lipogenèse et diminue la glycogénolyse.

En plus de l'insuline, ces cellules produisent le peptide VGF (a nerve growth factor) et l'oxerine. Le VGF semble impliqué dans la régulation de la balance énergétique. L'oxerine, elle, semble réguler la sécrétion d'insuline de façon autocrine.

Ces cellules produisent également d'autres peptides tels que la leptine, la ghréline et l'obestatine qui sont impliqués dans la régulation de l'appétit et de la prise alimentaire.

I.3.3 Cellules Delta

Comme nous l'avons vu précédemment, les cellules δ produisent la somatostatine. Ces cellules représentent seulement 5 % des cellules d'un îlot de Langerhans. La somatostatine inhibe les sécrétions endocrines et exocrines comme celles du glucagon, de la sécrétine, de la CCK, du suc pancréatique, mais également celle de l'hormone de croissance sécrétée par l'anté-hypophyse.

I.3.4 Cellules PP

Les cellules PP sont minoritaires au sein de l'îlot car elles ne représentent que 1 % des cellules de l'îlot. Elles sont stimulées par les repas, l'exercice physique et le nerf vague. Elles sécrètent le polypeptide pancréatique en réponse à cette stimulation. Ce peptide inhibe la sécrétion exocrine pancréatique, la contraction vésiculaire, la motilité gastro-intestinale, module la sécrétion gastrique acide et inhibe ainsi la prise alimentaire.

II- Pathologies du pancréas et leurs traitements

Différentes pathologies ont été attribuées à un dysfonctionnement du pancréas. Parmi elles, on retrouve le diabète, les pancréatites mais aussi les cancers qui peuvent atteindre la partie exocrine ou endocrine du pancréas.

II.1 Le diabète

Le diabète sucré est une maladie métabolique qui se caractérise par une hyperglycémie chronique. Les critères de l'OMS pour établir le diagnostic du diabète sont :

- glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L à 2 reprises
- glycémie ≥ 2 g/L quelque soit l'heure
- glycémie ≥ 2 g/L 2 heures après une HGPO (Hyperglycémie provoquée par voie orale avec une charge de 75 g de glucose).

Cette pathologie atteint 1 à 2 % de la population.

On distingue deux groupes de diabète en fonction de l'origine de l'hyperglycémie [9].

II.1.1 Le diabète de type 1

Le diabète de type 1, ou insulino-dépendant, représente 15% de l'ensemble de diabètes et se développent chez des patients de moins de 40 ans. On dénombre 7 nouveaux cas /an pour 100 000 habitants en France. Ce diabète résulte d'un déficit primaire en insuline qui s'explique par la destruction auto-immune des cellules β du pancréas.

Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'injection d'insuline en sous cutanée soit plusieurs fois par jour, soit de façon continue (cf tableau I) [9].

Types d'insulines	Noms commerciaux
Insulines rapides	Actrapid® Umuline®
Analogues de l'insuline à action rapide	Apidra® Humalog®
Insulines de durée d'action intermédiaire	Insulatard® Umuline NPH®
Analogues de l'insuline d'action intermédiaire à début d'action rapide	Humalog Mix® Novomix®
Insulines d'action intermédiaire à début d'action rapide	Mixtard® Umuline profil®
Analogues lents de l'insuline	Lantus® Levemir®

Tableau I : Différentes catégories d'insulines utilisées dans le traitement du diabète de type 1

II.1.2 Le diabète de type 2

Le diabète de type 2, ou non insulino-dépendant, représente 80 % des formes de diabète et atteint environ 2 millions de personnes en France. La prévalence de cette pathologie augmente avec l'âge et atteint principalement les sujets en surcharge pondérale. Lors de cette pathologie, on observe une sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques en réponse à une hyperglycémie mais la sensibilité à l'insuline est réduite. L'hyperglycémie devient chronique et les cellules pancréatiques ne cessent de produire de l'insuline et finissent par s'épuiser [9]. Cela conduit ainsi à un déficit de la sécrétion de l'insuline.

Le traitement de ce diabète repose sur des mesures hygiéno-diététiques, des antidiabétiques oraux tels que les biguanides pour réduire la résistance à l'insuline et des sulfamides hypoglycémisants pour stimuler la sécrétion d'insuline (cf tableau II).

Classes Médicamenteuses	Principe actif	Spécialités
Biguanides	Metformine	Glucophage®
Glitazones	Pioglitazone	Actos®
	Rosiglitazone	Avandia®
Sulfamides hypoglycémisants	Glimepiride	Amarel®
	Glibenclamide	Daonil®
	Gliclazide	Diamicron®
Glinides	Repaglinide	Novonorm®
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose	Glucor®
	Miglitol	Disatabol®

Tableau II : Différentes classes médicamenteuses utilisées dans le traitement du diabète de type 2

II.1.3 Les autres diabètes

Le diabète peut également être provoqué par un défaut de fonctionnement des cellules β d'origine génétique, par des endocrinopathies comme l'acromégalie. Certains médicaments sont connus pour être responsables de certains diabètes comme les corticoïdes surtout lors d'une utilisation au long cours.

Un diabète peut également apparaître lors de la grossesse, il est alors appelé diabète gestationnel. Ce diabète disparaît à l'accouchement mais il est un facteur de risque important dans le développement ultérieur d'un diabète.

II.1.4 Les symptômes et les complications

II.1.4.a Les symptômes

Les 3 signes majeurs lors du développement du diabète sont la polyurie, la polydipsie et une polyphagie [12]. Les modifications métaboliques survenant au cours d'un diabète déséquilibré sont l'hyperglycémie, l'oxydation des acides gras et la production de corps cétoniques. On note également une glycosurie.

II.1.3.b Les complications

II.1.3.b.a Les complications aigües

Lorsque ces désordres métaboliques ne sont pas traités et deviennent chroniques ceci peut provoquer différents types de complications comme des rétinopathies, des neuropathies périphériques ou encore des néphropathies.

Des complications aigües et graves peuvent se développer si le diabète est mal équilibré [13]. La complication commune aux 2 types de diabètes est l'hypoglycémie. On parle d'hypoglycémie chez le diabétique lorsque la glycémie $\leq 0,6$ g/L. Celle-ci peut être provoquée par une quantité trop importante d'insuline injectée ou par les sulfamides hypoglycémiantes. Le traitement de cette hypoglycémie chez le diabétique de type 1 se fait par l'apport de boissons sucrées si le patient est conscient ou par l'utilisation de glucagon en SC ou IM ou d'une solution glucosé en IV si le patient est inconscient.

Le traitement de cette hypoglycémie chez le diabétique de type 2 se fait par l'administration en IV d'une solution glucosée hypertonique. L'utilisation de glucagon est quant à elle à éviter. En effet, le glucagon va stimuler la sécrétion d'insuline et donc aggraver le coma hypoglycémique (cet effet n'est pas observé chez le diabétique de type 1 car le patient est incapable de produire de l'insuline). L'utilisation des sulfamides hypoglycémiant sera la plupart du temps arrêtée et remplacée par une insulinothérapie.

Une autre complication aigüe qui apparaît principalement chez le diabétique de type 1 est le coma acidocétosique. Il se définit par une réserve alcaline plasmatique ≤ 10 mmol/L. Cette acidocétose est la conséquence d'une carence profonde en insuline. L'acidocétose se caractérise par une hyperglycémie (3 à 5 g/L), une cétonurie et une glycosurie, une acidose et une hyperkaliémie. Le traitement consiste à corriger la déshydratation et l'hypovolémie en administrant du sérum physiologique. De façon simultanée, on utilise une insuline d'action courte à des doses de 8 à 15 U/heure. Pour prévenir l'hypokaliémie induite lors de la correction des autres paramètres, on administre au patient du chlorure de potassium. Ces patients doivent être suivis de façon rigoureuse avec une vérification toutes les 2 heures de la glycémie, des gaz du sang et de la kaliémie.

Le diabétique de type 2 quant à lui peut être exposé à un coma hyperosmolaire. Cette hyperosmolarité est associée à une hyperglycémie importante (≥ 6 g/L), une glycosurie massive et une absence de cétonurie. Le traitement sera identique à celui du coma acidocétosique, c'est-à-dire une insuline d'action rapide associée à une réhydratation. Une des complications du coma hyperosmolaire est le développement de thromboses vasculaires. Pour prévenir celles-ci, l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire est systématique.

La dernière complication aigüe à laquelle le diabétique de type 2 peut être exposé est l'acidose lactique. Cette complication est due à l'utilisation de biguanides qui bloquent la production de glucose à partir des lactates entraînant ainsi leur accumulation. D'un point de vue biologique, on retrouve une acidose métabolique, un trou anionique élevé (≥ 16 mmol/L) et un taux de lactate ≥ 5 mmol/L. Le traitement débute par l'arrêt immédiat des biguanides couplé à une diurèse massive (à l'aide de furosémide) pour éliminer cette drogue et à une alcalinisation pour lutter contre l'acidose. A noter qu'à l'heure actuelle, cette complication n'est plus observée en France.

II.1.3.b.b Les complications chroniques

Les complications chroniques du diabète sont responsables de cécité, d'amputations ou encore de décès suite à une atteinte cardiovasculaire.

Un diabétique peut développer une rétinopathie, première cause de cécité en France. Cette pathologie est asymptomatique au début de son développement, c'est pourquoi les diabétiques doivent faire un examen de la rétine tous les ans.

Un diabétique est également exposé à une néphropathie. Elle aussi est asymptomatique dans les stades précoces et lorsque les premiers symptômes apparaissent le malade est au stade d'insuffisance rénale. C'est pourquoi l'utilisation de médicaments néphrotoxiques est à éviter chez les diabétiques.

Le patient présentant un diabète peut également être sujet aux neuropathies. Cela peut être une polynévrite sensitivomotrice. Elle est bilatérale et symétrique et atteint au départ les membres inférieurs. Si cette pathologie est prise en charge tardivement, on observe fréquemment une déformation des pieds avec une perte de sensibilité. C'est pour cela que le diabétique doit apprendre à regarder, toucher ces pieds pour éviter l'aggravation d'une plaie.

La cardiopathie est également fréquente chez les diabétiques. La coronaropathie est silencieuse ce qui explique son danger. Elle peut évoluer en infarctus du myocarde c'est pour cela que l'on demande aux diabétiques de faire un ECG / an.

Enfin, les diabétiques peuvent être exposés aux ACOMI (Artériopathie chronique obstructive des membres inférieurs). Cette pathologie entraîne un risque d'amputation important si elle n'est pas prise en charge rapidement. Cette artérite peut évoluer vers une diminution du périmètre de marche, on parle alors de claudication intermittente.

II.2 Les pancréatites

Le développement de pancréatites aiguës ou chroniques peut être provoqué par différents mécanismes mais elles aboutissent toutes à un dysfonctionnement du pancréas.

II.2.1 La pancréatite aiguë

II.2.1.a Définition

La pancréatite aiguë est une inflammation aiguë du pancréas. L'incidence est en moyenne de 30 cas pour 100 000 habitants chez l'homme et de 20 cas pour 100 000 habitants chez la femme. Elle est la conséquence de l'activation prématurée des enzymes du suc pancréatique entraînant une autodigestion du pancréas. Deux types de pancréatites aiguës existent : la pancréatite aiguë œdémateuse et la pancréatite aiguë nécrosante. Elles représentent respectivement 80 % et 20 % des pancréatites aiguës. La pancréatite aiguë œdémateuse a une évolution bénigne alors que la forme nécrosante est mortelle dans 1/3 des cas [14].

II.2.1.b Etiologies

Les principales causes de la pancréatite aiguë sont la lithiase biliaire (40 %) et l'alcool (40 %).

La pancréatite aiguë d'origine biliaire intervient chez des femmes de plus de 50 ans en surcharge pondérale. A partir d'une lithiase vésiculaire, un calcul migre dans les voies biliaires entraînant un spasme ou un œdème dans la région du Sphincter d'Oddi. Ceci se traduit par un reflux bilio-pancréatique et duodeno-pancréatique ce qui aboutit à l'activation enzymatique intra pancréatique.

La pancréatite aiguë d'origine alcoolique, elle, survient principalement chez l'homme de 40 ans sujet à un alcoolisme prolongé et important.

Il existe d'autres causes de pancréatites aiguës : une infection (virus, parasites et bactéries), une origine médicamenteuse (acide valproïque, cotrimoxazole, erythromycine paracétamol, prednisone...), une tumeur comprimant le canal pancréatique principal, une hypertryglycémie ou après une chirurgie biliaire ou gastrique.

II.2.1.c Diagnostic

Le diagnostic de certitude est posé en présence d'une douleur abdominale transfixiante intense, calmée en position du chien de fusil, associée à une lipasémie supérieure à 3 fois la normale [15]. Les vomissements sont également présents chez 50 % des patients.

Pour déterminer la sévérité de la pancréatite aigüe, différents marqueurs sont utilisés. Le plus fiable d'entre eux est une concentration en protéine C réactive ≥ 150 mg/L. Des scores clinico-biologiques pronostiques ont également été développés comme le score de Ranson et le score de Glasgow (cf figure 4).

À l'admission	
Âge	> 55 ans
Leucocytes	> 16 000/mm ³
LDH	> 1,5xN
ASAT	> 6xN
Glycémie	> 11 mmol/L
Entre l'admission et la 48^e heure	
Chute de l'hématocrite	> 10 points
Élévation de l'urée sanguine	> 1,8 mmol/L
Calcémie	< 2 mmol/L
PaO ₂	< 60 mmHg
Chute des Bicarbonates	> 4 meq/L
Séquestration liquidienne	> 6 L*

* : cela signifie qu'il a fallu perfuser plus de 6 litres de soluté dans les 48 premières heures pour maintenir un équilibre hydro-électrolytique satisfaisant.

Nombre de signes	Risque de mortalité (%)
0-2	0,9
3-4	16
5-6	40
7-8	100

Figure 4 : Calcul du score de Ranson (pancréatite considérée sévère si score =3)[14]

II.2.1.d Traitement

Le traitement de la pancréatite aigüe bénigne consiste en une mise à jeun stricte, une perfusion de solutés hydro-électrolytiques et l'administration d'antalgiques.

Pour ce qui est du traitement de la pancréatite aigüe sévère, en plus de ce qui est mis en place pour la pancréatite aigüe bénigne, des IPP (Inhibiteurs de la pompe à protons)

peuvent être prescrits pour prévenir les ulcérations de stress en cas de défaillance viscérale. Une nutrition entérale sera également mise en place pour pallier au jeun.

En plus de ces traitements, la cause doit également être recherchée. Si la pancréatite est d'origine alcoolique, le patient sera pris en charge par un centre de désintoxication. Si elle est d'origine biliaire, une cholécystectomie devra être effectuée avec l'exploration de la voie biliaire principale.

II.2.2 La pancréatite chronique

II.2.2.a Définition

La pancréatite chronique est une inflammation chronique du pancréas aboutissant à une fibrose du pancréas et *in fine* à une destruction de la glande pancréatique. Elle atteint en premier le pancréas exocrine puis s'étend au tissu endocrine. Dès les stades précoces, cette pathologie se manifeste par des crises de poussées de pancréatite aiguë et des douleurs chroniques [16]. La prévalence de la pancréatite chronique est de 25 cas pour 100 000 habitants ce qui représente 15000 patients en France.

II.2.2.b Etiologies

La pancréatite chronique peut être provoquée dans différentes conditions. Dans la majorité des cas, cette pathologie est retrouvée chez des patients alcooliques depuis plus de 10 ans et buvant plus de 10 verres d'alcool / jour (cf figure 5) [17].

Cependant d'autres causes existent comme l'hypercalcémie (si $\geq 3\text{mmol/l}$) ou l'hyperparathyroïdie.

Cette pathologie peut également être d'origine génétique. La pancréatite chronique héréditaire a une transmission de type autosomique dominante et se manifeste avant l'âge de 15 ans. Ce type de pancréatite peut être du à différentes mutations. La principale d'entre elles est la mutation du gène PRSS1 (protéase serine 1 (trypsine 1)) qui est impliqué dans l'inactivation du trypsinogène. En présence de cette mutation, le trypsinogène est constitutivement actif, ce qui induit l'activation prématurée des enzymes du suc pancréatique et une autodigestion du pancréas. D'autres mutations ont également été démontrées comme

pouvant favoriser le développement d'une pancréatite chronique comme la mutation du gène SPINK1 (serine protease inhibitor kazal-type 1 : gène inhibiteur de la trypsine) ou le gène CTFR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) impliqué dans la mucoviscidose. Dans ces deux derniers cas, la transmission se fait de façon récessive et la maladie se révèle vers 35 ans.

Enfin, la pancréatite chronique peut être d'origine obstructive et provient alors d'un obstacle tumoral ou d'une sténose du canal de Wirsung.

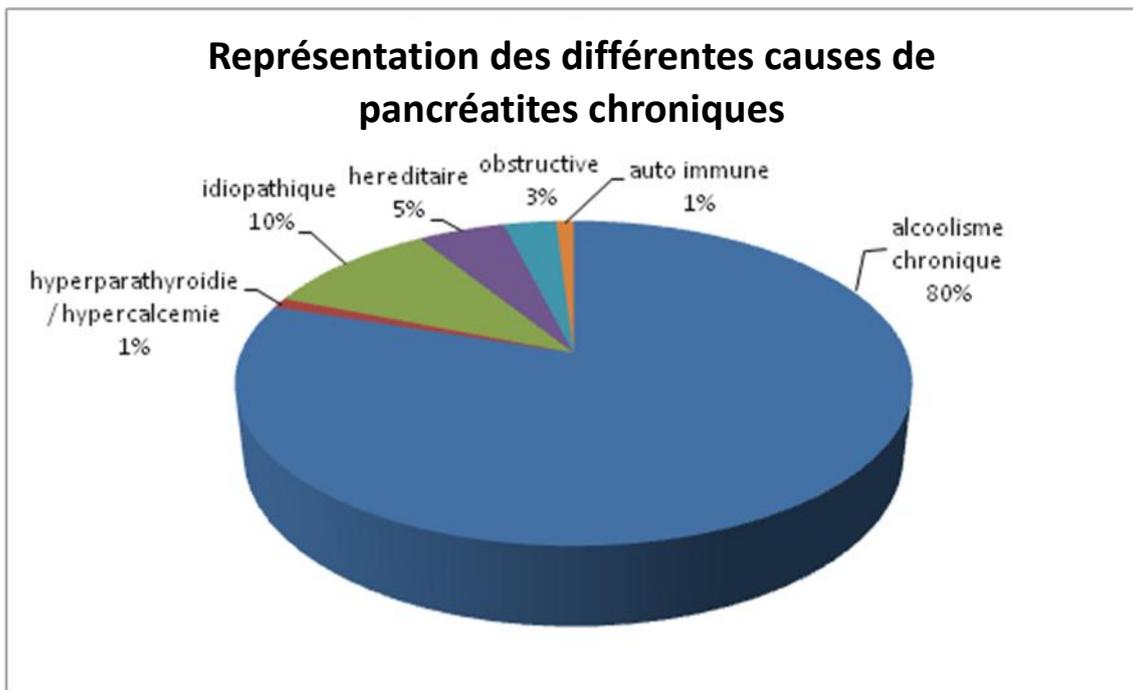


Figure 5 : Représentation de la proportion des différentes étiologies des pancréatites chroniques [16]

II.2.2.c Diagnostic

Différents signes cliniques peuvent être révélateurs d'une pancréatite chronique. Le patient se plaint de douleurs épigastriques qui surviennent par crises et qui sont déclenchées par l'alimentation ou la prise d'alcool. Le malade montre également un amaigrissement du à l'appréhension de la prise alimentaire [15]. Pour poser le diagnostic, l'utilisation de l'imagerie est nécessaire. Cela permet de visualiser les kystes, les calcifications au niveau pancréatique.

II.2.2.d Complications de la pancréatite chronique

Différentes complications peuvent apparaître au cours de la pancréatite chronique et peuvent déjà être présentes si la pancréatite chronique est diagnostiquée tardivement. Ces complications peuvent être aiguës ou chroniques.

II.2.2.d.a Les complications aiguës

La complication aiguë la plus représentée est la présence de pseudokystes. Ces pseudokystes sont des collections de liquide contenant soit du suc pancréatique soit de la nécrose pancréatique liquéfiée. Ils peuvent eux-mêmes se compliquer en comprimant un organe proche, en s'infectant ou en provoquant une hémorragie [15].

On retrouve également des sténoses cholédociennes responsables d'une cholestase ou encore des hémorragies digestives chez 10% des malades.

II.2.2.d.b Les complications chroniques

La pancréatite chronique provoque la destruction du tissu endocrine du pancréas à long terme. De ce fait cela induit un diabète chez la majorité des patients.

La stéatorrhée (selles graisseuses abondantes) est également très fréquente. En effet, lors de la pancréatite chronique, une insuffisance pancréatique exocrine se développe. Ceci induit une moindre sécrétion de lipase par le pancréas et provoque ainsi le syndrome de mal absorption [15].

Enfin, la pancréatite chronique augmente le risque de développer un adénocarcinome pancréatique.

II.2.2.e Traitement

La prise en charge de la pancréatite chronique se fait par une association de traitements. Il faut tout d'abord traiter la cause, ce qui implique un sevrage alcoolique lorsque la pancréatite chronique est due à l'alcool.

Il est également nécessaire de calmer la douleur. Pour cela des antalgiques de palier 1,2 ou 3 peuvent être utilisés.

Les insuffisances pancréatiques doivent également être corrigées. Pour cela, des gélules d'enzymes pancréatiques existent pour pallier l'insuffisance exocrine et doivent être prises en début de repas pour qu'elles puissent se mélanger au bol alimentaire. Pour corriger l'insuffisance pancréatique exocrine et le diabète, une insulinothérapie est mise en place [16].

Enfin, les complications, et les pseudokystes particulièrement, doivent être éliminées. Pour cela, un drainage de ces pseudokystes est possible par endoscopie.

II.3 Tumeurs exocrines

Les tumeurs du pancréas exocrine, bénignes ou malignes, présentent des caractéristiques différentes associées à un pronostic plus ou moins favorable.

II.3.1 L'adénocarcinome canalaire pancréatique

II.3.1.a Définition

L'adénocarcinome canalaire pancréatique ou PDAC est la tumeur du pancréas exocrine la plus fréquente et la plus grave. Il représente la quatrième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux et touche environ 8000 personnes par an en France [18]. Il survient principalement entre 60 et 70 ans avec une incidence plus élevée chez l'homme. Son pronostic est très sombre avec une survie à 5 ans inférieure à 5 % [19]. La physiopathologie de ce cancer sera décrite de façon plus détaillée dans la partie III.

II.3.1.b Etiologies

A l'heure actuelle, certains facteurs de risques ont pu être mis en évidence. Parmi eux le tabagisme augmente par trois le risque de développer ce cancer [20].

La présence d'une pancréatite chronique favorise également le développement du PDAC. Si cette pancréatite est sporadique, l'incidence est multipliée par 20 et si elle est d'origine génétique cette incidence est multipliée par 50.

Environ 10 % des cancers du pancréas sont héréditaires mais les gènes impliqués ne sont pas encore élucidés. Cependant ces cancers sont associés à certaines maladies familiales

comme le cancer du sein avec la mutation du gène BRCA2 ou le mélanome d'origine familiale avec la mutation du gène INK4A [21].

II.3.2.c Diagnostic

Le diagnostic du PDAC est en général tardif ce qui explique son sombre pronostic. Le diagnostic sera différent selon la situation du cancer (dans la tête du pancréas ou dans la partie du corps et de la queue du pancréas).

La manifestation commune aux deux localisations est la douleur épigastrique transfixiante souvent associée à un amaigrissement [15].

Si le cancer se situe dans la tête du pancréas, un ictère nu sera souvent retrouvé dû à une compression du canal cholédoque. Il est associé à un prurit important et à une vésicule tendue et palpable chez la majorité des patients. Les cancers du corps du pancréas sont quant à eux principalement douloureux [21].

La plupart des patients (80 %) présentent également une intolérance au glucose principalement dû à un retard de la libération d'insuline en réponse à une arrivée glucidique.

D'autres signes peuvent également être présents comme une dépression, une thrombophlébite migratrice, une cholestase (principalement lors de cancer de la tête du pancréas) ou une poussée de pancréatite aiguë au moment du diagnostic.

Le diagnostic se fait principalement par des techniques d'imagerie. La première d'entre elle est l'échographie qui permet de repérer par exemple une vésicule biliaire dilatée et/ou une masse hypodense. Le scanner pourra être utilisé chez des sujets corpulents ou lorsque l'échographie abdominale est suspecte [15].

L'imagerie permet aussi de rechercher la présence d'éventuelles métastases : pour cela, une radiographie pulmonaire peut être effectuée.

Une écho-endoscopie sera également réalisée pour confirmer le diagnostic chez des patients ayant des tumeurs non métastatiques. Cela permet également d'évaluer la résecabilité d'une tumeur de la tête du pancréas.

II.3.2.d Traitement

Le seul traitement curatif de ce cancer est la chirurgie. Cependant seulement 20% de ces tumeurs sont résécables. Il s'agira d'une duodeno-pancréatectomie céphalique si la tumeur se situe au niveau de la tête du pancréas ou d'une spleno-pancréatectomie gauche si la tumeur se situe au niveau du corps ou de la queue du pancréas. Cette chirurgie peut être complétée par une chimiothérapie à base de gemcitabine si le patient ne présente aucune contre-indication [21].

De plus, ces patients peuvent présenter une obstruction sur les voies biliaires. Ces patients bénéficieront alors de la pose d'une prothèse biliaire permettant de faire régresser l'ictère.

Pour les tumeurs non résécables, le traitement sera palliatif et sera envisagé chez des patients présentant un bon état général. La chimiothérapie de référence est la gemcitabine en traitement hebdomadaire qui améliore les conditions de vie des patients mais seulement 1/3 des tumeurs répondent à ce traitement [15].

En plus de ces traitements spécifiques, la douleur sera prise en charge par l'utilisation d'antalgiques et le malade et sa famille feront l'objet d'une prise en charge psychologique.

II.3.3 Les autres tumeurs du pancréas exocrine

D'autres tumeurs du pancréas exocrines existent mais sont beaucoup plus rares que le PDAC. Ce sont des tumeurs micro ou macro-kystiques et sont diagnostiquées par imagerie. Parmi elles, on retrouve l'adénome séreux (micro-kystique) considéré comme bénin et les adénomes macro-kystiques comme le cystadénome et cystadénocarcinome mucineux qui peuvent dégénérer [15].

II.3.3.a Le cystadénome séreux

Cette tumeur est asymptomatique même si on peut noter l'apparition de signes fonctionnels dans 1/3 des cas comme des douleurs abdominales ou une dyspepsie. Il se développe principalement chez la femme de 60 ans mais ne présente aucun risque de dégénérescence [22]. De ce fait, si le diagnostic est certain aucun traitement ne sera fait. Par

contre si la tumeur est symptomatique ou si le diagnostic est incertain, l'exérèse chirurgicale s'impose.

II.3.3.b Le cystadénome mucineux

Cette tumeur se manifeste par une douleur abdominale à irradiation postérieure et un inconfort abdominal. Elle apparaît dans 90% des cas chez des femmes entre 40 et 60 ans. Sa taille peut atteindre 10 cm et elle se localise préférentiellement dans le corps ou la queue du pancréas. Contrairement à la précédente, cette tumeur dégénère dans la moitié des cas ce qui impose une exérèse totale [22].

II.3.3.c Le cystadénocarcinome

Le cystadénocarcinome est principalement mucineux et se loge au niveau de la tête du pancréas. La tumeur est volumineuse et provoque différents symptômes comme une douleur abdominale, une altération de l'état général, un ictère, une pancréatite ou encore des hémorragies digestives. Cette tumeur survient principalement chez des femmes de 60 ans. Cette tumeur est maligne ce qui impose une exérèse chirurgicale et un curage ganglionnaire. Cependant le pronostic est moins sombre que celui du PDAC car la survie à 5 ans après exérèse totale est de 65%.

II.3.3.d Les tumeurs intra-canales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)

Les TIPMP se logent principalement au niveau de la tête du pancréas et présentent différents effets sur le pancréas. On note une dilatation des canaux, un revêtement dysplasique sécrétant du mucus et un remplissage de la lumière des canaux par une substance mucoïde. Elles se manifestent principalement chez des femmes de 65 ans par des douleurs abdominales et l'apparition d'un diabète chez 1/3 des patientes. Ces tumeurs ont un fort potentiel malin mais la réalisation d'une exérèse totale permet une survie presque totale à 5 ans (de l'ordre de 95 %) [15].

II.4 Tumeurs endocrines

Le pancréas endocrine peut également être atteint par des tumeurs même si celles-ci sont rares. Ces tumeurs peuvent être divisées en deux groupes : les tumeurs sécrétantes et les non sécrétantes. Les tumeurs sécrétantes sont plus évidentes à diagnostiquer du fait de la symptomatologie due à l'hypersécrétion hormonale. Aujourd'hui, leur détection peut être faite par écho-endoscopie ou la réalisation d'une scintigraphie aux récepteurs à la somatostatine (OctreoScan®). Parmi les tumeurs sécrétantes on retrouve les insulinomes, les glucagonomes, les VIPomes, les gastrinomes et les somatostatines [15].

II.4.1 L'insulinome

L'insulinome se développe à partir des cellules β des îlots de Langerhans qui sont les cellules sécrétant l'insuline à l'état physiologique. Il représente 1 à 2 nouveaux cas / an / 100 000 habitants et se loge principalement au niveau de la queue du pancréas. En sécrétant de l'insuline, cette tumeur provoque une hypoglycémie et les manifestations cliniques sont une hypoglycémie à jeun et des troubles neuropsychiques. Ces symptômes sont réversibles après apport de sucre (triade de Whipple) [23]. Le traitement est principalement l'exérèse de la tumeur. La survie sans récurrence à 5 ans est alors supérieure à 90 %.

II.4.2 Le glucagonome

Cette tumeur sécrète du glucagon et induit un diabète souvent associé à la présence d'un érythème migrant nécrotique [24]. Le traitement se fait par exérèse de la tumeur et la moyenne de survie des patients après chirurgie est de 3,5 ans.

II.4.3 Le VIPome

Les VIPomes sécrètent le VIP (vasoactive intestinal peptide). Ceci provoque des diarrhées importantes pouvant atteindre plusieurs litres / jour [24]. Le traitement est la chirurgie associée aux analogues de la somatostatine pour les formes métastatiques. La survie moyenne des patients est de 3,5 ans.

II.4.4 Le gastrinome

Le gastrinome sécrète de la gastrine et se caractérise par des ulcères gastro-duodénaux multiples qui résistent aux traitements actuels (Syndrome de Zollinger-Ellison). Ces tumeurs sont malignes dans 40 % des cas. Le traitement sera donc une exérèse de la tumeur et un traitement symptomatique à base d'IPP [15]. La survie sans récurrence à 5 ans est de l'ordre de 40 %.

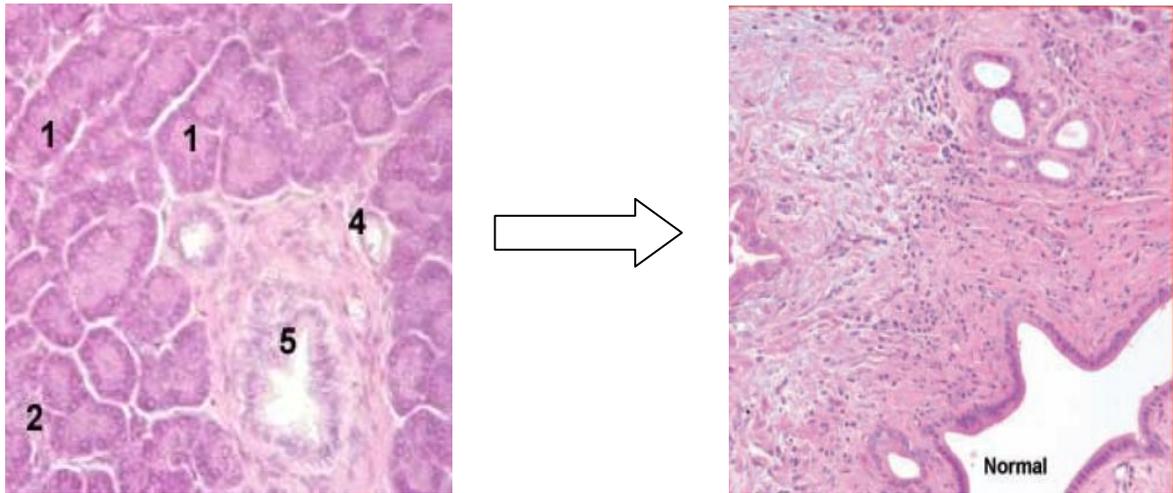
II.4.5 Le somatostatine

Les somatostatines sont des tumeurs très rares sécrétant de la somatostatine. Cette tumeur se caractérise principalement par une stéatorrhée, un diabète et une lithiase vésiculaire. Le traitement se fait par chirurgie permettant une survie à 5 ans de l'ordre de 50 %.

III- Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) et inflammation

Comme nous l'avons vu précédemment, aucun traitement n'est à l'heure actuelle efficace pour le traitement du PDAC. De ce fait, la compréhension des différentes étapes du développement de ce cancer pourrait être une clef dans la mise au point de nouvelles thérapies.

Ce cancer se caractérise par une destruction des cellules acineuses et l'apparition de cellules cancéreuses ayant un phénotype canalaire. Du fait du phénotype canalaire, les scientifiques ont longtemps pensé que ces cellules cancéreuses dérivent des cellules canaliculaires. Cependant, grâce au développement de modèles transgéniques murins reproduisant la pathologie humaine, il a été montré que ces cellules cancéreuses provenaient d'une transdifférenciation des cellules acineuses et non des cellules canaliculaires [25]. Ce cancer est également associé à une forte réaction inflammatoire et fibrotique (cf figure 6).



Normal (1, 2 : acini/ 4, 5 : canaux)

PDAC

Figure 6 : Mise en évidence de la destruction des acini et de la fibrose lors d'un PDAC [26]

III.1 Le PDAC : une évolution progressive

Le PDAC se développe à partir de lésions préneoplasiques aux nombres de trois : les PanINs (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia) les cystadenomes mucineux et les TIPMP (Tumeurs Intracanalaires Papillaires Mucineuses du Pancréas). Le processus physiologique par lequel ces lésions évoluent vers le cancer a été le mieux décrit pour les PanINs. Ces PanIns sont des lésions intracanalaires non invasives de sévérités croissantes de PanIN-1 à 3 en accord avec leur degré croissant de dysplasie (cf figure 7). Le PanIN-1 correspond à une hyperplasie papillaire canalaire, le PanIN-2 montre également cette hyperplasie mais possède en plus une atypie cellulaire et la PanIN-3 correspond au carcinome in situ [27].

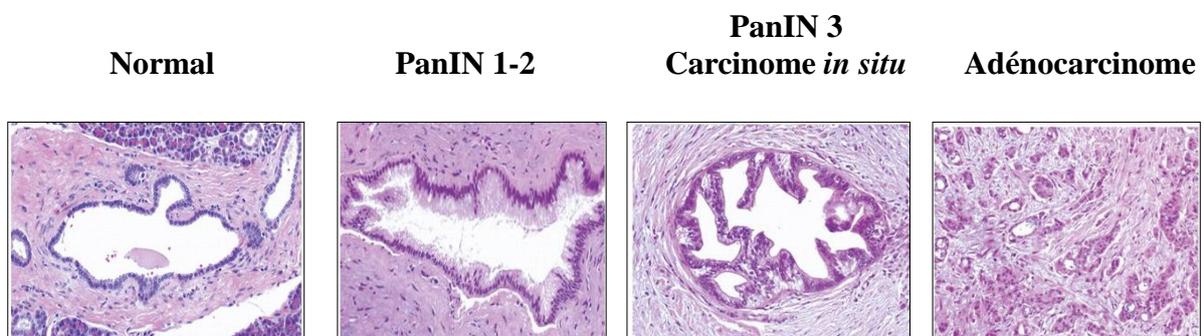


Figure 7 : Evolution de la dysplasie au cours du développement du PDAC [28]

III.2 Modifications génétiques du PDAC

Comme de nombreux cancers, le PDAC est associé à plusieurs mutations entraînant l'activation d'oncogènes ou la perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs.

III.2.1 Définition oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

III.2.1.a Un oncogène

Les oncogènes sont présents dans toutes les cellules normales sous forme de proto-oncogènes. Ils ont un rôle d'activateur du cycle cellulaire dans un tissu donné à un moment précis du développement et de la différenciation. Ils codent pour des protéines effectrices du cycle cellulaire transmettant un signal au noyau de la cellule pour entrer en mitose [29].

A la suite de modifications génétiques comme des mutations ou une augmentation de leur expression, les proto-oncogènes s'activent en oncogènes. La présence d'une seule mutation suffit pour l'activation en oncogènes. Ces oncogènes ont la propriété de transformer une cellule saine en cellule cancéreuse. Ce pouvoir transformant permet à la cellule de proliférer de manière excessive ce qui favorise le développement de tumeur.

III.2.1.b Un gène suppresseur de tumeur

Ces gènes sont capables de bloquer le cycle cellulaire et ainsi d'inhiber la prolifération cellulaire. Un seul allèle du gène est nécessaire pour assurer sa fonction mais lorsque les deux allèles sont altérés, la protéine perd son activité. Cette perte de fonction entraîne une levée du pouvoir inhibiteur de ces gènes sur le cycle cellulaire et les cellules prolifèrent ainsi sans contrôle ce qui favorise le développement de tumeurs [29].

Le développement d'un cancer résulte donc d'un déséquilibre entre les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs.

III.2.2 Mutation activatrice de Kras

La mutation activatrice de Kras est la plus précoce des modifications génétiques dans le PDAC ; elle est présente dans 90 % des cas [26]. La mutation de Kras dans le cancer du pancréas survient majoritairement sur le codon 12 par le remplacement d'une glycine par un acide aspartique ou par une valine. Les gènes de la famille de Ras codent pour des petites protéines G possédant une activité GTPasique intrinsèque. La présence de cette mutation inhibe l'activité GTPasique ce qui entraîne une liaison constante de Ras au GTP et donc son activation constitutive [30].

III.2.2.a Voie Ras à l'état physiologique

A l'état physiologique Ras est activé par liaison de facteurs de croissance sur un récepteur à activité tyrosine kinase (RTK). La fixation d'un ligand sur son RTK entraîne la dimérisation de ce récepteur (homo- ou hétérodimerisation en fonctions des ligands) ce qui permet une interaction entre les domaines cytoplasmiques à activité catalytique de ces récepteurs. Ceci permet l'autophosphorylation des résidus tyrosines présents sur les domaines cytoplasmiques et ainsi l'activation des récepteurs. Ces récepteurs activés peuvent interagir avec leurs protéines cibles impliquées dans la transduction du signal. Ces protéines possèdent un domaine SH2 capable de reconnaître la tyrosine à l'état phosphorylé présente sur le RTK et, ces protéines, en se fixant sur cette phosphotyrosine, déclenchent des activités enzymatiques de types kinase, phosphatase ou phospholipase. Cette activation peut être directe quand la protéine possédant le domaine SH2 a une activité enzymatique intrinsèque ou indirecte par l'intermédiaire de protéines adaptatrices comme Grb2. Dans le cas de la voie Ras, la protéine Grb2 se fixe via son domaine SH2 sur la phosphotyrosine des RTK activés, et via son domaine SH3 à la protéine SOS. Ceci permet ainsi l'activation de la protéine d'échange SOS qui active Ras en favorisant le remplacement du GDP par un GTP [31] (cf figure 8).

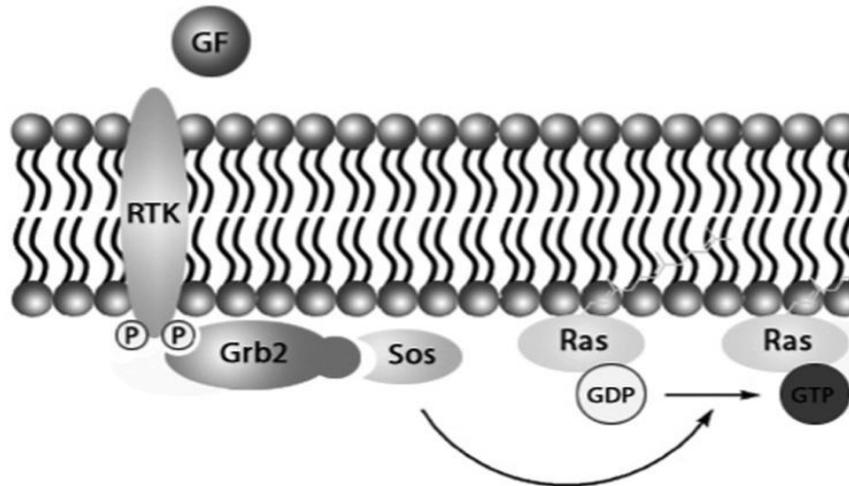


Figure 8 : Mécanisme d'activation de Ras [32]

La voie Ras ainsi activée permet l'activation de nouvelles voies par une cascade de phosphorylation (cf figure 9). La plus connue d'entre elles est la voie des MAP kinases [34]. Une fois Ras activée, il fixe la kinase Raf ce qui la rend active et lui permet à son tour d'activer la kinase MEK. MEK phosphoryle à son tour ERK et ERK ainsi activé peut phosphoryler différentes cibles dans le cytoplasme. Il peut également être transloqué au noyau et phosphoryler le facteur de transcription ELK. ELK ainsi activé permet la transcription de différents gènes de la phase S du cycle cellulaire. Ras permet donc la transmission du signal mitotique et ainsi la prolifération cellulaire.

La voie Ras permet également d'activer la voie PI3K/AKT [31][34]. En effet, Ras activé peut activer la sous unité catalytique p110 des PI3K ce qui active les PI3K. Les PI3 kinases actives permettent la formation d'un second messager : le phosphatidylinositol triphosphate (PIP3) à partir du PIP2. Le PIP3 permet l'activation de PDK1 qui en phosphorylant AKT sur la thréonine 308 permet son activation. La voie PI3K-AKT promeut la croissance, la survie cellulaire en inhibant par exemple les protéines pro-apoptotiques de la famille de Bcl-2 comme BAX et BAD et stimule également l'angiogenèse et la synthèse protéique.

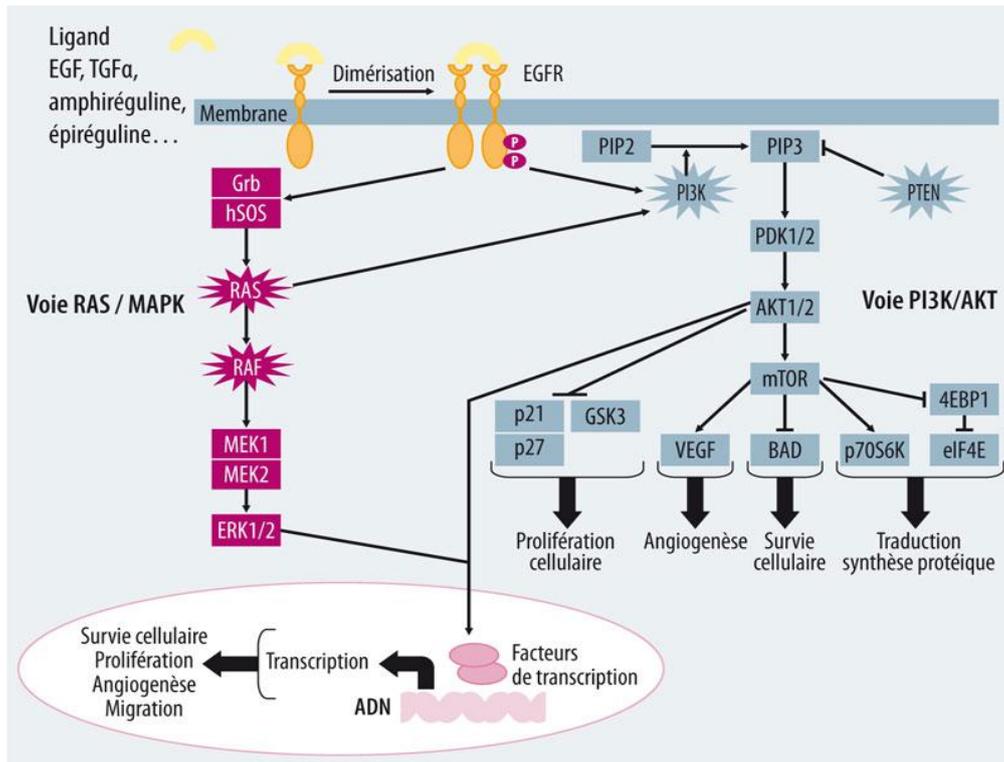


Figure 9 : Différentes voies en aval de l'activation de Ras [33]

III.2.2.b Effet de la mutation activatrice de Kras

La présence de la mutation activatrice de Kras permet l'activation constitutive de Kras et ainsi une activation de la voie des MAP kinases et de la voie PI3K-AKT. Cette activation constitutive favorise le développement de tumeurs par les signaux de croissance et de survie cellulaire.

III.2.3 Perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs

Différents gènes suppresseurs de tumeurs sont atteints par cette perte de fonction lors du développement d'un PDAC. Les principaux d'entre eux sont p16, SMAD4, p53 et sst2 (cf figure 10).

III.2.3.a Le gène p16

La perte de fonction de p16 survient dès les stades précancéreux du PDAC et est retrouvé dans 80 % des PDAC [35]. Le gène p16 est impliqué dans le cycle cellulaire en

inhibant CDK 4/6 ce qui bloque le cycle cellulaire en phase G1/S (via l'inhibition de la phosphorylation de Rb) [36].

III.2.3.b Le gène Smad4/DPC4

Le gène Smad4 code pour un facteur de transcription essentiel dans la voie du TGF β [37] ; il est retrouvé inactivé dans 50 % des PDAC [35]. Cette perte de fonction est retrouvée dans les stades PanINs avancés ce qui induit une levée de l'effet inhibiteur du TGF β sur la prolifération de cellules cancéreuses du PDAC.

III.2.3.c Le gène p53

Le gène p53 est connu pour être le gardien du génome mais il est retrouvé muté dans 50 % des PDAC [35]. Ces mutations apparaissent dans les stades avancés des PanINs. Le gène p53 est activé à l'état physiologique lors d'altérations génétiques. Il permet d'arrêter le cycle cellulaire en phase G1/S via p21 (inhibiteur de CDK2) et permet ainsi de laisser le temps de réparer le dommage à l'ADN [38]. Si ce dommage est trop important, p53 permet d'orienter la cellule vers l'apoptose [39]. En présence de cette perte de fonction, les dommages à l'ADN ne sont pas réparés ce qui induit l'accumulation d'altérations génétiques et favorise le développement de tumeurs.

III.2.3.d Le gène sst2

Le récepteur sst2 est un des 5 récepteurs à la somatostatine et fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Son expression est perdue dans 90 % des PDAC [40]. Dans un pancréas sain, ce récepteur se trouve sur la membrane des cellules acineuses. La somatostatine, en se fixant sur ce récepteur, inhibe les sécrétions pancréatiques et possède également un effet antiprolifératif et anti-inflammatoire. Lors du PDAC, la perte d'expression de ce récepteur favorise la prolifération des cellules cancéreuses et la mise en place de l'inflammation. La réexpression de ce récepteur dans des lignées cellulaires cancéreuses pancréatiques entraîne une inhibition de la prolifération en inhibant la voie PI3K ce qui induit une hypophosphorylation de 4E-BP1 inhibant ainsi la traduction cap dépendante. En effet 4E-BP1 hypophosphorylé permet la séquestration de eIF4E, un facteur essentiel à l'initiation de la traduction des protéines. La réexpression de sst2 permet également d'inhiber NF- κ B qui

III.3.1.a.a La réaction vasculo-exsudative

Cette phase se traduit par les 4 signes cardinaux de la réaction inflammatoire : la rougeur, la chaleur, la tuméfaction et la douleur [45]. Cette réaction peut elle-même être divisée en 3 phases.

La première d'entre elles est la **phase de congestion active** qui est déclenchée par des mécanismes nerveux et chimiques. Cette phase correspond à une vasodilatation qui fait suite à une brève vasoconstriction dans la zone atteinte. Cette vasodilatation permet alors d'augmenter l'apport sanguin et de ralentir la circulation [45] [47].

A la suite de la phase de congestion active, un **œdème inflammatoire** apparaît. Il est provoqué par le passage d'un exsudat composé d'eau et de protéines plasmatiques dans le tissu conjonctif. Le passage de l'exsudat est possible par la vasodilatation qui augmente la pression hydrostatique et par une augmentation de la perméabilité vasculaire induite par différents messagers tels que l'histamine [44] [45].

Cet œdème permet de limiter le foyer inflammatoire par l'apport de fibrine, d'apporter les médiateurs chimiques impliqués dans l'inflammation et de ralentir la circulation pour favoriser la dernière phase.

Cette dernière phase correspond à la **diapédèse leucocytaire**. Elle correspond à la migration et à l'accumulation des leucocytes au niveau de la lésion. Les premiers à arriver sont les polynucléaires puis à partir de 24 h, les monocytes et les lymphocytes rejoindront ce foyer. Pour que ces cellules traversent les vaisseaux, on observe en premier lieu une margination des leucocytes à proximité des cellules endothéliales. Ces leucocytes adhèrent ensuite aux cellules endothéliales puis, par l'émission de pseudopodes, traversent la membrane basale et rejoignent la lésion [47] [48].

III.3.1.a.b La réaction cellulaire

A la suite de cette phase vasculaire on observe la formation du granulome inflammatoire composé des cellules sanguines comme les polynucléaires, les monocytes, les lymphocytes et de cellules du tissu conjonctif local comme les fibroblastes, les mastocytes, les cellules endothéliales et les macrophages résidents [44]. Ces différentes cellules vont alors pouvoir se transformer. Les monocytes deviennent des macrophages capables de phagocytose,

de sécréter de nombreux médiateurs et coopèrent avec les lymphocytes pour la réponse immunitaire. Les lymphocytes B s'activent en plasmocytes capables de sécréter des immunoglobulines. Les lymphocytes T s'activent ce qui leur permet de sécréter de nombreux facteurs mais également d'acquérir leur propriété cytotoxique et de coopérer avec les lymphocytes B. Les fibroblastes s'activent également en myofibroblastes.

La composition de ce tissu de granulation évolue au cours du temps. Il est d'abord composé majoritairement de polynucléaires puis au fil des jours, on observe une accumulation de macrophages et de cellules immunitaires au dépend des polynucléaires. Progressivement ce tissu s'enrichit en fibroblastes et en cellules endothéliales permettant la formation de nouveaux vaisseaux [45] [48] [49].

III.3.1.a.c La détersion

Cette phase est contemporaine à la phase cellulaire et elle correspond à l'élimination des tissus nécrosés, des agents pathogènes et de l'exsudat. Cette détersion prépare à l'étape finale de réparation/ cicatrisation et si cette détersion est incomplète, l'inflammation évoluera vers une inflammation chronique.

Si les dégâts produits par l'agresseur sont mineurs la détersion sera interne et sera réalisée par les macrophages. Les tissus nécrosés seront éliminés par phagocytose et le liquide de l'œdème sera drainé dans la circulation lymphatique et résorbé par les macrophages.

Si les dégâts sont beaucoup plus importants, la détersion sera externe avec une liquéfaction des tissus nécrosés qui seront éliminés par expectorations ou par des écoulements cutanés. Si les lésions sont trop étendues ou infectées la pose d'un drain ou un acte chirurgical seront nécessaires [44].

III.3.1.a.d La réparation et la cicatrisation

La dernière étape de la réaction inflammatoire est la réparation. Si la détersion a été complète, la réparation est appelée restitution tissulaire alors que si la détersion est incomplète, on aura une simple réparation.

La réparation est possible par la formation d'un nouveau tissu conjonctif (bourgeon charnu) qui va remplacer les tissus détruits. Ce bourgeon est constitué de leucocytes, de

fibroblastes, de myofibroblastes et de nouveaux vaisseaux sanguins. La proportion de chaque constituant évolue au cours du temps. En effet, au début le bourgeon charnu prend progressivement la place du granulome inflammatoire. Il est alors constitué principalement de leucocytes et possède une matrice extracellulaire peu organisée composée de collagène de type III, de fibronectine et de glycosaminoglycanes. Au cours du temps, le bourgeon charnu s'appauvrit en fibroblastes, néo-vaisseaux et leucocytes au profit d'un enrichissement en fibres de collagène de type I. Ce bourgeon évolue progressivement vers une cicatrice ou une réparation tissulaire totale [44] [45].

La cicatrice est composée d'un tissu conjonctif fibreux et représente la marque définitive laissée par le foyer inflammatoire après le bourgeon charnu.

Pour ce qui est de la régénération épithéliale, la prolifération des cellules endothéliales autour du foyer inflammatoire permet de remplacer les cellules endothéliales détruites. Si l'inflammation a atteint la peau ou les muqueuses, l'épithélium se régénère de la périphérie jusqu'au centre dès que le bourgeon charnu comble le foyer inflammatoire. Si l'inflammation touche un parenchyme, la régénération dépend de l'étendue des lésions et de la capacité des cellules épithéliales à se diviser [44].

III.3.1.b Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire fait intervenir différents types cellulaires à différentes étapes (cf figure 11). Les cellules seront ici étudiées en fonction de la réponse immunitaire à laquelle elles appartiennent : la réponse immunitaire innée ou adaptative.

III.3.1.b.a Les cellules de l'immunité innée

L'immunité innée fonctionne indépendamment de l'antigène (Ag) et est toujours prête à agir. Ce type d'immunité ne possède cependant aucune mémoire immunologique. Les cellules impliquées dans l'immunité innée sont les polynucléaires, les mastocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules NK.

❖ Les polynucléaires

Ces cellules ont une origine myéloïde et peuvent être divisées en trois sous groupes : les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles.

Les polynucléaires neutrophiles représentent la majeure partie des leucocytes circulants (60 à 70%). La durée de vie de ces cellules est très courte (entre 4 à 6h) ce qui nécessite une production continue. Ils sont impliqués dans la réponse de l'organisme lors d'une infection ou d'une inflammation. Leur fonction principale est la phagocytose des petits débris. Ces cellules contiennent de nombreuses granules cytoplasmiques remplies de différents types d'enzymes impliquées dans la dégradation des débris (lysozyme, collagénase, phosphatase alcaline..) [45].

Les polynucléaires éosinophiles sont quant à eux principalement tissulaires et ne représentent seulement que 3% des leucocytes totaux. Ces cellules sont impliquées lors d'infections parasitaires ou d'une réaction allergique. En effet, ils contiennent des granules remplies d'enzymes qui sont toxiques pour les parasites et peuvent libérer différents médiateurs de la réaction allergique [50].

Enfin, les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux et jouent un rôle majeur lors de réaction allergique. En effet, après contact avec l'allergène, ils déversent le contenu de leurs granules, dont l'histamine qui active la réaction inflammatoire.

❖ Les mastocytes

Ce type cellulaire se retrouve au niveau tissulaire et joue un rôle dans la réaction allergique et l'inflammation. Ils possèdent des granules contenant de l'histamine qui est impliquée dans l'allergie et une fois activés, ils produisent des métabolites de l'acide arachidonique favorisant ainsi la réaction inflammatoire [45].

❖ Les monocytes / macrophages

Ces cellules sont appelées monocytes lorsqu'elles sont dans le sang circulant puis lors d'une stimulation physiologique, elles quittent le sang et rejoignent un tissu et sont alors appelés macrophages. Les macrophages ont une activité phagocytaire et permettent ainsi de nettoyer l'organisme des corps apoptotiques ou nécrotiques et des agents pathogènes [45].

❖ Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques peuvent se localiser dans le sang ou les tissus. Elles sont capables d'endocytose et jouent le rôle de cellules présentatrices d'Ag ce qui permet l'activation des lymphocytes B et T. De part cette propriété, elles jouent un rôle important dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative [50].

❖ Les cellules NK

Les cellules NK représentent 5 % des lymphocytes sanguins. Cependant, ils ne possèdent ni de BCR ni de TCR ce qui les empêchent de reconnaître les antigènes. Ces cellules sont caractérisées par la protéine CD56 exprimée à leur surface. Ces cellules sont cytotoxiques et sont impliquées dans la lutte contre les cellules tumorales et les cellules infectées. Ces cellules sont également capables de lyser des cellules recouvertes par des immunoglobulines.

Une autre population de cellules NK existe : ce sont les NKT. Ces cellules possèdent un TCR invariant à leur surface contrairement aux cellules NK et portent également CD3 caractéristique de lymphocytes T. Ces cellules sont activées via leur TCR en reconnaissant des lipides d'origine bactérienne ou ceux produits par l'organisme pour lutter contre une infection bactérienne [50].

III.3.1.b.a Les cellules de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative est une réponse spécifique de l'antigène. Elle nécessite donc un délai entre la mise en évidence d'un corps étranger et la production d'anticorps ou une réaction à médiation cellulaire. Cependant, cette immunité possède une mémoire qui lui permet de réagir plus rapidement lorsque ce même corps étranger est réintroduit dans l'organisme. Les cellules impliquées dans cette réponse immunitaires sont les lymphocytes.

❖ Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont produits par la moelle osseuse puis migrent au niveau de la rate pour poursuivre leur maturation terminale. Ils représentent 5 à 15% des lymphocytes sanguins et sont responsables de l'immunité humorale car ils sont capables de produire des anticorps (Ac). Ces cellules expriment à leur surface un récepteur spécifique : le BCR (B cell

receptor) qui leur permet de reconnaître les Ag. Une fois activé par un Ag, le lymphocyte se différencie. Il peut se différencier en plasmocyte lui permettant alors la synthèse et la sécrétion d'anticorps solubles qui en allant se fixer sur l'antigène facilitera son élimination par phagocytose.

Le lymphocyte B peut également se différencier en lymphocyte B mémoire exprimant à sa surface le BCR spécifique d'un antigène. Ceci permettra une réponse plus rapide lors d'une prochaine entrée de cet antigène dans l'organisme [45].

❖ Les lymphocytes T

Ces lymphocytes T sont produits par la moelle osseuse et se différencient au niveau du thymus. Ils représentent 70% des lymphocytes sanguins et sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire. En effet ils sont responsables de la destruction des bactéries et des cellules cancéreuses. Ces lymphocytes sont caractérisés par la présence de leur récepteur : le TCR et de l'expression de CD3 à leur surface.

Au sein de cette population, il est possible de distinguer plusieurs sous types :

- Les lymphocytes T exprimant CD4 aussi appelés lymphocytes T helpers qui ont un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire adaptative par l'activation d'autres cellules immunitaires. Parmi cette sous population, on distingue essentiellement les lymphocytes Th1 responsables de l'immunité cellulaire et qui luttent ainsi contre les pathogènes intracellulaires et les lymphocytes Th2 responsables de l'immunité humorale et permettent ainsi de se défendre contre les pathogènes extracellulaires. On peut différencier également les lymphocytes Th17 qui secrètent l'IL-17. Ces lymphocytes sont impliqués dans la régulation du recrutement et de l'activation des leucocytes [45]. Enfin, un autre profil de lymphocytes T CD4+ a été décrit. Il s'agit des lymphocytes T CD4+ folliculaires qui sont impliqués dans la différenciation et la maturation des lymphocytes B par la sécrétion d'IL-4 et d'IL-21 [46].

- Les lymphocytes T exprimant CD8 et qui représentent la population de lymphocytes T cytotoxiques. Ils sont impliqués dans l'élimination de cellules infectées par des pathogènes et dans l'élimination de cellules transplantées.

- Les lymphocytes T régulateurs qui sont caractérisés par la présence du facteur de transcription Foxp3 et qui possèdent une activité suppressive et luttent principalement contre les lymphocytes T autoréactifs [45].

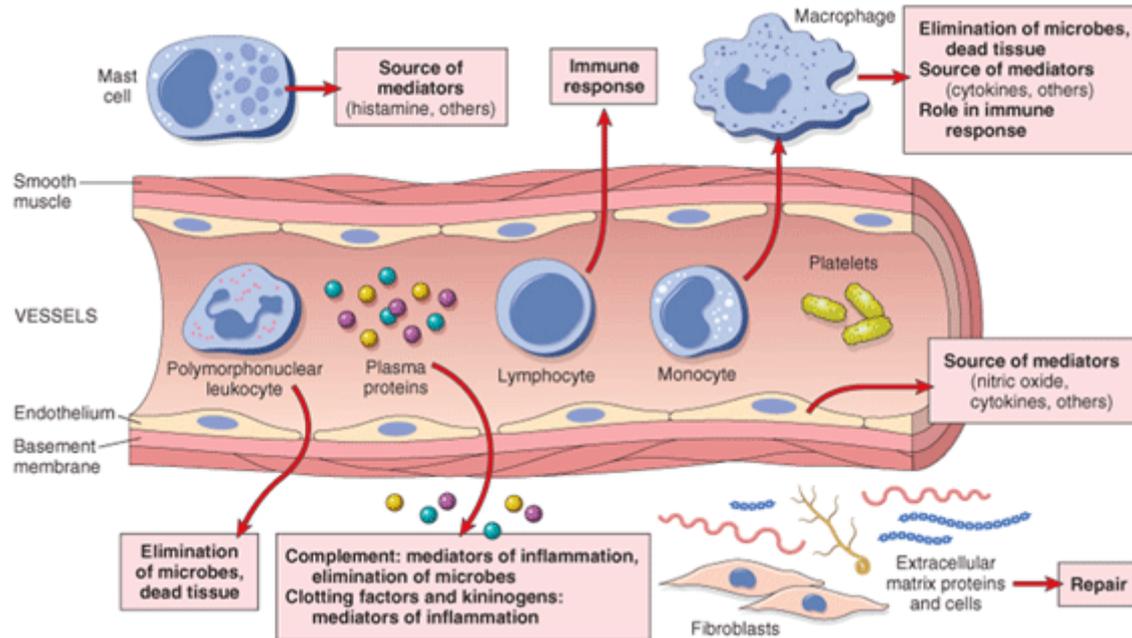


Figure 11 : Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire [51]

III.3.2 L'inflammation associée au PDAC

Lorsque l'on s'intéresse à la réaction inflammatoire associée au PDAC, de nouvelles cellules sont présentes. Les cellules impliquées dans cette réaction inflammatoire ont un comportement pro-tumoral et prennent la place des cellules immunitaires antitumorales.

III.3.2.a Les étapes de la réponse immunitaire aux tumeurs

La réponse immunitaire vis-à-vis des tumeurs permet de distinguer 3 étapes : l'élimination, l'équilibre puis l'échappement (cf figure 12).

III.3.2.a.a L'élimination

Lorsque la tumeur se développe, elle envahit les tissus environnants. Cela déclenche la secretion de cytokines permettant d'attirer des cellules immunitaires non spécifiques (macrophages, cellules dendritiques, cellules NK...). Ces cellules sont capables de

reconnaitre les cellules tumorales et de produire de l'interféron γ (IFN) qui entraîne une apoptose des cellules tumorales [52]. Les débris des cellules cancéreuses sont ingérés par les cellules dendritiques qui migrent ensuite vers les ganglions. A ce niveau, elles peuvent activer les lymphocytes Th1 CD4+ qui permettent à leur tour le développement des lymphocytes T CD8+. Ces lymphocytes T migrent ensuite vers la tumeur et sont capables de détruire les cellules tumorales exprimant les antigènes tumoraux [52].

III.3.2.a.b L'équilibre

Lors de cette phase, le système immunitaire exerce une pression suffisante sur la tumeur pour limiter sa croissance. Les cellules tumorales présentant les antigènes tumoraux, pour lesquels étaient activés les lymphocytes T, sont détruites mais de nouvelles cellules tumorales possédant de nouveaux antigènes apparaissent [52] [53].

III.3.2.a.c L'échappement

Les cellules tumorales possédant les nouveaux variants antigéniques réussissent à échapper au système immunitaire. Ceci est réalisé soit en échappant à la détection soit en devenant résistant au système immunitaire [52]. Les cellules tumorales peuvent alors proliférer de manière importante ce qui conduit à une croissance tumorale importante et à une tumeur cliniquement détectable [53] [54].

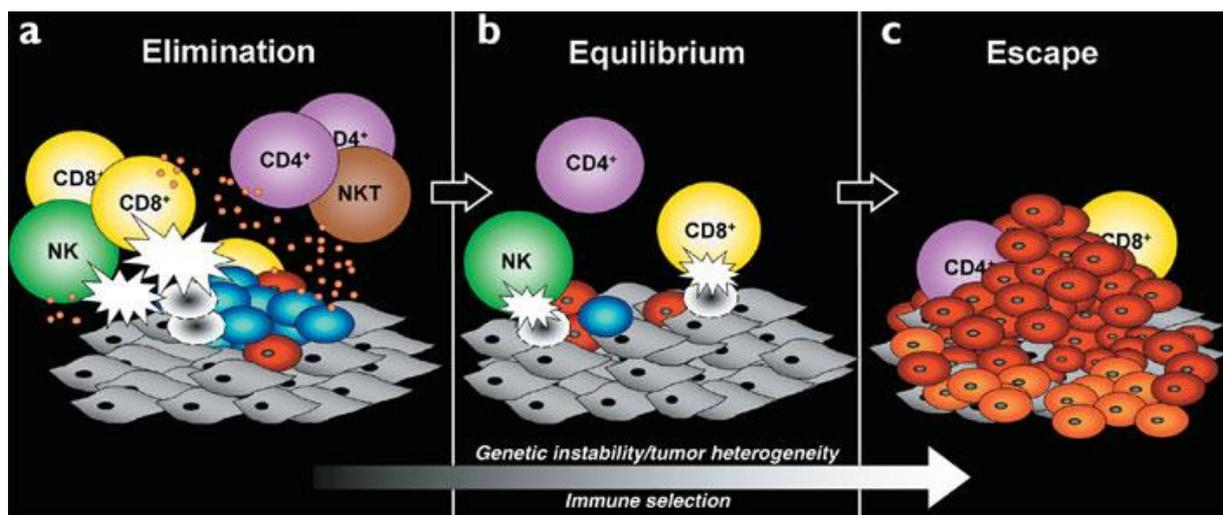


Figure 12: Etapes de l'immunoediting [55]

III.3.2.b Cellules impliquées dans l'échappement tumoral

Trois types cellulaires ont été décrits comme impliqués dans l'échappement tumoral par leurs fonctions immunosuppressives : les MDSCs, les lymphocytes T régulateurs et les macrophages associés aux tumeurs [56]

III.3.2.b.a MDSCs

Parmi les cellules impliquées dans l'inflammation protumorale associée au PDAC, on retrouve la présence de MDSCs (Myeloid-Derived Suppressor Cells). Cette population cellulaire est hétérogène et est constituée de progéniteurs myéloïdes et de cellules myéloïdes immatures. Ces cellules s'accumulent au cours du développement tumoral et contribuent au développement de tumeurs en inhibant les fonctions des lymphocytes T. Chez l'Homme, ces cellules expriment toutes le marqueur myéloïde CD33. Ces cellules peuvent être divisées en deux populations : la population granulocytaire qui exprime CD15 et la population monocyttaire qui exprime CD66b [57] [58].

L'inhibition des fonctions des lymphocytes T peut se faire de manière directe ou indirecte. En effet, l'activation des lymphocytes T est dépendante de la présence de la L-arginine. Les MDSCs sont capables de séquestrer l'arginine de l'environnement empêchant ainsi l'activation des lymphocytes T. Cette séquestration d'arginine est possible par la présence de NO synthase inductible et d'arginase qui dégradent l'arginine. Ce mécanisme induit l'apoptose des lymphocytes T et la production d'espèces réactives de l'oxygène par les MDSCs inhibent les lymphocytes T CD8. L'inhibition des fonctions des lymphocytes T peut également être réalisée de manière indirecte. En effet, les MDSCs secrètent du TGF- β et de l'IL-10 ce qui induit les lymphocytes T régulateurs qui exercent eux aussi une activité suppressive sur les lymphocytes T [57] [58] [59].

III.3.2.b.b Lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs possèdent également une activité protumorale en inhibant les fonctions des lymphocytes T effecteurs. Cette population de lymphocytes T régulateurs peut être divisée en deux sous populations : les lymphocytes T régulateurs naturels produits par le thymus et les lymphocytes T régulateurs induits produits en périphérie [60] [61].

Les lymphocytes T régulateurs naturels expriment le facteur de transcription FoxP3, le CD4 et le CD25 [60] [61] [61]. FoxP3 est essentiel pour l'activité suppressive des lymphocytes T régulateurs naturels. En effet ce facteur inhibe la prolifération des lymphocytes T effecteurs via contact cellulaire [61].

Les lymphocytes T régulateurs induits sont quant à eux retrouvés au niveau des sites inflammatoires et expriment CD4 et FoxP3. Les lymphocytes T régulateurs induits de type 1 (Tr1) sont produits lors d'une stimulation par IL-10. Ils sont capables de sécréter de l'IL-10 qui est une cytokine inhibitrice empêchant la différenciation et la maturation des cellules dendritiques. Les lymphocytes T régulateurs induits sont également capables de produire du TGF- β qui inhibe la prolifération des lymphocytes T effecteurs. Ils possèdent également une forme membranaire du TGF- β qui joue son rôle d'immunosuppresseur par contact cellulaire entre les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes T effecteurs [60] [61] [62].

III.3.2.b.c Macrophages associés aux tumeurs

Les macrophages associés aux tumeurs ou TAM ont un phénotype M2. Ces cellules, comme les cellules cancéreuses, produisent des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 ou le TGF- β . La production d'IL-10 inhibe la production de la cytokine pro inflammatoire IL-12 ce qui prive les lymphocytes T naïfs d'un facteur de différenciation nécessaire à la production de cytokines pro inflammatoires comme l'interféron γ . Comme décrit dans le paragraphe précédent, l'IL-10 prévient également la maturation des cellules dendritiques [63] [64].

Ces macrophages possèdent également une arginase qui prive l'environnement de L-arginine qui est indispensable à l'activité anti-tumorale des lymphocytes T.

Ces TAM sont également capables de favoriser l'angiogenèse et la réparation tissulaire ce qui favorise la croissance tumorale [63] [64] [65].

III.3.3 Communication entre les cellules immunes et la cellule tumorale : rôle des modèles animaux

De nombreux modèles animaux ont été développés pour comprendre les étapes du développement du PDAC. Ces modèles ont également permis de mettre en évidence le rôle de l'inflammation dans l'évolution des PanINs en lésions cancéreuses.

III.3.3.a Modèle murin exprimant la mutation activatrice de Kras dans le pancréas

Parmi ces modèles murins transgéniques, il a été montré que la présence de la mutation activatrice de Kras dans les cellules canaliculaires ne provoquait aucun développement de lésions précancéreuses ni de PDAC [65]. De plus, la présence de la mutation activatrice de Kras dans les acini, dès l'état embryonnaire, provoque l'apparition de PanINs avec une pénétrance totale mais une très faible proportion de souris développant un PDAC à long terme (1 an) [66] [26]. Cependant lorsque l'expression de la mutation activatrice de Kras dans les acini n'est produite qu'à l'état adulte, aucune lésion pancréatique n'est observée [66]. Il semble donc que la présence de la mutation activatrice de Kras ne soit pas suffisante pour induire le PDAC.

III.3.3.b Modèle murin exprimant la mutation activatrice de Kras et soumis à une inflammation

Lorsque l'on reprend les modèles précédents et que l'on induit en plus une inflammation via l'injection de céroléine (analogue de la Cholécystokinine), ceci permet de faire évoluer les lésions [66]. En effet, lorsque la mutation activatrice de Kras est présente dans les acini dès l'état embryonnaire et que l'on induit une inflammation, cela permet le développement de PDAC.

Ceci est également retrouvé dans un modèle où la mutation activatrice de Kras ne s'exprime qu'à l'état adulte. En effet, l'ajout d'une inflammation permet un développement de PanINs pour la totalité des souris et 1/3 d'entre elles développent un PDAC [66].

Il semble donc que l'inflammation joue un rôle important dans la mise en place de la cancérogenèse pancréatique.

III.3.3.c Rôle de NF- κ B dans l'amplification de la réaction inflammatoire tumorale

Ces modèles murins transgéniques ont permis de comprendre pourquoi l'inflammation, en présence de la mutation activatrice de Kras dans les acini, favorise le développement de PDAC.

En effet, la mutation activatrice de Kras est nécessaire pour le développement du PDAC mais non suffisante et il semble que ce soit l'activité de Kras qui soit importante [26] [68] [69]. Cette mutation empêche l'inactivation de Kras mais il faut au préalable qu'il ait été activé. En présence seulement de la mutation activatrice de Kras, l'activité de Kras est trop faible pour atteindre le seuil d'activation et permettre de faire évoluer les lésions précancéreuses en PDAC. Cependant, lorsque l'on ajoute une inflammation, celle-ci augmente l'activité Kras permettant d'atteindre le seuil d'activation et l'évolution des PanINs en cancer [67].

La voie Kras ainsi activée permet l'activation de différentes voies et de différents facteurs de transcription. Parmi eux, il a été montré que l'activation de Kras dans la cellule tumorale induit une activation de NF- κ B.

En absence de stimulation, NF- κ B est séquestré dans le cytoplasme par I κ B et est donc inactif. L'activation de Kras conduit à l'activation d'AKT. AKT permet alors l'activation de NF- κ B en activant la kinase IKK2 qui phosphoryle I κ B ce qui induit sa dégradation par le protéasome. Les sous unités fonctionnelles de NF- κ B sont alors transloquées dans le noyau et NF- κ B peut jouer son rôle de facteur de transcription. NF- κ B est impliqué dans la transcription de nombreux gènes pro inflammatoires [70]. Un des gènes dont la transcription est activée par NF- κ B est celui de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2). Cette enzyme est impliquée dans le métabolisme de l'acide arachidonique et la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes.

Dans le cancer du pancréas, il a été montré que l'activation de NF- κ B induisait la synthèse et la sécrétion de prostaglandine E2 qui est pro inflammatoire [67]. Cette prostaglandine peut amplifier le signal de la voie Kras en se fixant sur son récepteur EP4 qui est présent sur la cellule cancéreuse.

Le rôle de NF- κ B et de COX-2 dans le développement du cancer du pancréas a été montré à plusieurs reprises. En effet, l'inflammation accélère le développement du PDAC en présence de la mutation activatrice de Kras. Lorsque ces modèles animaux sont traités avec un inhibiteur de COX-2 ou qu'ils sont knock out pour IKK2 (NF- κ B inactif), les lésions précancéreuses de grades élevés régressent au stade de PanIN-1 [67] [71] [72].

L'inflammation est donc prépondérante dans le développement du PDAC en présence de la mutation activatrice de Kras. Cette inflammation agit sur la cellule cancéreuse en activant la voie Kras et en aval NF- κ B, facteur pro inflammatoire.

III.3.3.d Molécules immunosuppressives sécrétées par la tumeur

Les cellules tumorales sont capables de sécréter de nombreuses molécules influençant la composition du microenvironnement [73]. En effet, ces sécrétions favorisent la mise en place de conditions pro tumorales au dépend de l'immunité antitumorale.

III.3.3.d.a IL-10

Comme de nombreuses cellules tumorales, les cellules du PDAC sécrètent de l'IL-10. Cette interleukine est une protéine possédant de nombreux effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. L'IL-10 exerce ces effets en inhibant l'activation et la prolifération des lymphocytes Th1 [74] [75]. Ceci supprime donc la production de cytokines par ces lymphocytes conduisant à une diminution du taux d'IL-2, de TNF et d'interféron γ (IFN). Cet environnement conduit à l'inactivation des macrophages et inhibe donc leur capacité de présentation des antigènes. L'IL-10 prévient également la maturation des cellules dendritiques [74].

Cette cytokine promeut aussi le développement des lymphocytes Th2. L'IL-10 est également impliqué dans l'activation des lymphocytes T régulateurs de type 1 (cellules immunosuppressives) [74] [75].

L'ensemble des propriétés de l'interleukine-10 conduit à une inhibition de la réponse immune et favorise ainsi la croissance tumorale.

III.3.3.d.b TGF- β

Le TGF- β (Transforming growth factor) sécrété par les cellules tumorales possède de nombreuses propriétés immunosuppressives. Une partie d'entre elles s'effectue de manière identique à celle de l'IL-10. En effet, le TGF- β inhibe le développement, la prolifération et l'action cytotoxique des lymphocytes T (via une inhibition de la production d'IL-2) ce qui favorise la progression tumorale. Le TGF- β favorise également le développement des lymphocytes T régulateurs et des lymphocytes Th17 [73] [76].

Le TGF- β inhibe aussi la prolifération et la fonction des cellules NK. Cette protéine est également capable d'inactiver spécifiquement les macrophages M1 anti-tumoraux et d'activer les macrophages M2 pro-tumoraux. Il favorise aussi l'action immunosuppressive des MDSCs [73] [77].

L'ensemble des actions du TGF- β favorise le développement tumoral et de nombreuses études ont montré le rôle de cette protéine dans le processus métastatique.

III.3.3.d.c VEGF

Le VEGF (Vascular endothelial growth factor) est connu pour son implication dans le processus d'angiogenèse. Ce mécanisme est nécessaire à l'oxygénation de la tumeur lorsque le volume tumoral est supérieur 2 mm³. Cependant le VEGF est également impliqué dans l'inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale [78]. En effet, le VEGF est capable d'inhiber la fonction des cellules dendritiques. Cette action serait médiée par la fixation du VEGF sur un de ces récepteurs : le VEGFR-1 et impliquerait le facteur de transcription NF- κ B. Cette inactivation des cellules dendritiques provoque une inactivation des lymphocytes T et ainsi une diminution de la production d'IL-2 [79].

III.3.3.d.d MIF

MIF (Macrophage migration inhibitory factor) est une cytokine proinflammatoire. MIF est impliqué dans la croissance tumorale et la formation de métastases. Il semble que ces effets impliquent le recrutement des MDSCs qui provoquent une immunosuppression au niveau tumoral. MIF est également capable d'induire la production de COX-2 et de prostaglandine E2. Cette cytokine est également capable d'activer la voie ERK favorisant ainsi la prolifération cellulaire [80] [81] [82].

IV. Immunothérapie et cancer

L'inflammation et l'immunité associée jouent un rôle important dans le développement du PDAC. Ceci est également le cas dans de nombreux cancers comme le cancer du sein, de l'estomac, du col de l'utérus, du colon ou encore le mélanome malin. Les scientifiques se sont donc intéressés au développement de nouvelles méthodes permettant de rétablir une surveillance et une activité antitumorale du système immunitaire.

L'ensemble des stratégies immunothérapeutiques ne seront efficaces qu'en association avec de la chimiothérapie, radiothérapie et/ou de la chirurgie. En effet, ces thérapies permettront une réduction de la masse tumorale et l'immunothérapie ciblera les masses tumorales primaires plus faibles ou les micrométastases.

IV.1 Stratégies d'immunothérapie

A l'heure actuelle aucune immunothérapie ne possède d'AMM pour le traitement du cancer du pancréas. Cependant certains cancers bénéficient d'une immunothérapie efficace. Ces différents médicaments immunotherapeutiques seront détaillés dans les paragraphes suivants.

IV.1.1 Traitements à base de cytokines

Ces traitements permettent une action antitumorale de manière indépendante des antigènes tumoraux. Les deux principales cytokines utilisées en clinique sont l'interféron (IFN) et l'interleukine-2 (IL-2) [83] [84].

IV.1.1.a Traitement par l'interféron

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques (15 000 -21 000 daltons). Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales. Les interférons, en se fixant sur la membrane cellulaire, possèdent une activité inhibitrice de la prolifération cellulaire. Ils permettent également d'activer les cellules NK et les macrophages augmentant ainsi l'activité cytotoxique et phagocytaire [85].

IV.1.1.a.a Indications des interférons

Le traitement par les interférons s'applique à différentes pathologies en cancérologie [86].

L'Introna ® (Interféron α -2b) est indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, la leucémie myéloïde chronique (LMC), le myélome multiple, les lymphomes folliculaires, le mélanome malin et les tumeurs carcinoïdes.

Le Roferon-A ® (Interféron α -2a) est quant à lui indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, la LMC, le lymphome cutané à cellules T, les lymphomes folliculaires non hodgkinien, le mélanome malin de stade II et le cancer du rein à un stade avancé.

IV.1.1.a.b Effets indésirables des interférons

Les interférons peuvent provoquer un syndrome pseudo-grippal lors de l'injection, une anorexie et des nausées. D'autres effets indésirables moins fréquents ont également été observés comme une atteinte de la fonction hépatique nécessitant un arrêt du traitement ou une apparition d'effets secondaires pulmonaires graves. Ces médicaments peuvent entraîner une atteinte du SNC provoquant des crises d'épilepsie, une dépression ou une réactivation d'un psoriasis [86].

IV.1.1.b Traitement par l'IL-2

L'IL-2 ou aldesleukine est une protéine d'un poids moléculaire de 15 600 daltons. L'IL-2 à de fortes doses stimule les cellules T préexistantes et activent les cellules NK.

IV.1.1.b.a Indication de l'IL-2

Le Proleukin ® (aldesleukine) est indiqué aujourd'hui dans le traitement d'une seule pathologie : l'adénocarcinome rénal métastatique [86].

IV.1.1.b.b Effets indésirables du Proleukin ®

Les effets indésirables rapportés pour ce traitement sont principalement des infections des voies respiratoires, une anorexie, une dépression ou des confusions. On retrouve également une atteinte du SNC avec des céphalées ou des vertiges, des nausées et des atteintes cardiovasculaires [86].

IV.1.2 L'immunothérapie passive

L'immunothérapie passive consiste à administrer au patient des éléments du système immunitaire dirigés contre la tumeur. Ces éléments peuvent être divisés en 2 catégories : les anticorps monoclonaux et l'immunothérapie adoptive.

IV.1.2.a L'immunothérapie à base d'anticorps

Cette immunothérapie est basée sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes tumoraux. Ces antigènes doivent être relativement spécifiques de la cellule tumorale : expression ou surexpression par rapport à la cellule saine, être présentés de façon stable par la cellule tumorale et avoir un rôle dans la croissance tumorale. Ces anticorps peuvent agir directement sur la cellule tumorale en inhibant sa prolifération ou en induisant l'apoptose. Ils agissent également en recrutant des cellules immunitaires effectrices telles que les cellules NK ou les macrophages [83] [87].

IV.1.2.a.a Mabcampath ® (Alemtuzumab)

L'alemtuzumab est un anticorps dirigé contre le CD52. Cette protéine est exprimée par la majorité des lymphocytes B et T, les monocytes, les macrophages et les thymocytes. En se liant sur le CD52, cet anticorps entraîne la lyse des lymphocytes cependant il ne semble pas atteindre les cellules souches hématopoïétiques ni les progéniteurs [86].

❖ Indication du Mabcampath®

Au vu de ces effets cellulaires, ce médicament est utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B. Cependant ce traitement ne doit pas être associé à une chimiothérapie à base de fludarabine [86].

❖ Effets indésirables du Mabcampath®

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le Mabcampath® sont des infections à cytomégalovirus, des nausées et un syndrome pseudo-grippal lors de l'injection.

On retrouve également une atteinte hématologique, cardiaque et respiratoire [86].

IV.1.2.a.b Mabthera® (Rituximab)

Le rituximab est un anticorps dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 présents sur les lymphocytes pré-B et B matures. Le fragment Fab de l'anticorps reconnaît le CD20 et le fragment Fc génère des fonctions d'effecteurs immunitaires provoquant la lyse de ces lymphocytes [86].

❖ Indications du Mabthera®

Du fait de l'expression du CD20 sur plus de 95% des cellules B des lymphomes non hodgkinien, ce médicament est utilisé dans le traitement de cette pathologie. Il est également utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en association avec de la chimiothérapie [86].

❖ Effets indésirables du Mabthera®

Les principaux effets indésirables observés lors de l'utilisation du Mabthera® sont des réactions liées à la perfusion, des infections et des atteintes cardiovasculaires [86].

IV.1.2.a.c Arzerra® (Ofatumumab)

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le CD20. La fixation de cet anticorps sur sa cible induit le recrutement et l'activation du complément à la surface de la cellule. Ceci conduit à la lyse des cellules cancéreuses par un mécanisme de cytotoxicité dépendante du complément [86].

❖ Indication de l'Arzerra®

Du fait de sa cible, l'ofatumumab est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. En effet, les cellules cancéreuses de cette pathologie sont des lymphocytes B et expriment donc le CD20 [86].

❖ Effets indésirables de l'Arzerra®

Les principaux effets indésirables décrits lors de l'utilisation de l'Arzerra® sont des infections des voies respiratoires basses, des réactions d'hypersensibilités et des atteintes cutanées [86].

IV.1.2.a.d Zevalin® (Ibritumomab tiuxétan+ radio-isotope)

L'ibritumomab est un anticorps dirigé contre le CD20. Cette protéine est située à la surface des lymphocytes B. L'utilisation d'une combinaison avec un radio-isotope permet au Zevalin® de tuer les cellules sur lesquelles il se fixe mais également les cellules voisines (dans un rayon de 5mm) [86].

❖ Indications du Zevalin®

Ce médicament est indiqué dans la consolidation d'une rémission des patients atteints d'un lymphome folliculaire. Il est également indiqué dans le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire non hodgkinien à cellules B CD20+ lors d'une rechute ou d'une inefficacité du rituximab [86].

❖ Effets indésirables du Zevalin®

Les effets indésirables du Zevalin® sont très nombreux. Les plus fréquents sont des infections, une atteinte hématologique, des nausées et un syndrome pseudo-grippal. D'autres effets, moins fréquents ont également été rapportés comme des pneumopathies, une anorexie ou une atteinte de l'appareil respiratoire [86].

IV.1.2.a.e Brentuximab Vedontin

Ce médicament est composé d'un anticorps monoclonal conjugué à un antinéoplasique. L'anticorps est dirigé contre le CD30 et la liaison Ac-Ag provoque la mort apoptotique de la cellule [86].

❖ Indications du Brentuximab Vedontin

Le Brentuximab Vedontin est indiqué pour le traitement des lymphomes de Hodgkin CD30+ après au moins deux lignes de traitements. Ce médicament est également indiqué dans le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques CD30+ après au moins deux lignes de traitements. Ce médicament doit être utilisé en monothérapie [86].

❖ Effets indésirables du Brentuximab Vedontin

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation de ce médicament sont des infections, une atteinte du système nerveux qui se traduit par une neuropathie périphérique sensitive. On peut également retrouver une atteinte gastro intestinale, des myalgies ou encore un prurit [86].

IV.1.2.a.f Avastin® (Bevacizumab)

Le bevacizumab est un anticorps qui se lie au VEGF. Le VEGF est impliqué dans le processus d'angiogenèse nécessaire à une bonne oxygénation et irrigation de la tumeur. La fixation de cet anticorps sur le VEGF empêche la fixation du VEGF sur ces récepteurs (VEGFR-1 et 2) ce qui provoque la régression des vaisseaux tumoraux et inhibe la croissance tumorale. Cependant ceci provoque une hypoxie de la tumeur et de nombreuses études ont montré que l'hypoxie tumorale augmentait l'agressivité tumorale. De plus, la régression de la vascularisation tumorale provoque une moindre quantité de chimiothérapie délivrée sur le site tumoral. L'utilisation du bevacizumab sur un temps court serait donc bénéfique mais au long cours ceci provoquerait l'effet inverse de celui attendu [88].

Depuis sa mise sur le marché, ce médicament a été fortement utilisé en association avec de la chimiothérapie mais ces dernières avancées dans la compréhension du mécanisme d'hypoxie tumorale pourrait à l'avenir limiter son utilisation.

❖ Indications de l'Avastin®

Le processus d'angiogenèse étant indispensable lors du développement des tumeurs solides, ce produit est utilisé dans de nombreux cancers [86]. Il est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Il est également indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique en association au paclitaxel ou à la capecitabine en première ligne.

L'AMM permet son utilisation dans le traitement de première ligne des cancers du poumon non à petites cellules avancés en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Il est également utilisé dans le traitement du cancer du rein avancé ou métastatique en association avec l'interféron α -2a.

Enfin, il est utilisé dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif en association avec du carboplatine et du paclitaxel en première ligne ou avec du carboplatine et de la gemcitabine en rechute.

❖ Effets indésirables de l'Avastin®

Les effets indésirables principaux observés lors de l'administration d'Avastin® sont des atteintes hématologiques, des nausées et des vomissements. On retrouve également une hypertension et l'apparition de neuropathie sensorielle périphérique. Les effets les plus graves sont des perforations gastro-intestinales, des hémorragies et des thromboembolies artérielles [86].

IV.1.2.a.g Erbitux® (Cetuximab)

Le cetuximab est un anticorps dirigé spécifiquement contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) [86]. L'activation de ce récepteur active de nombreuses voies favorisant la croissance tumorale. En effet, il est impliqué dans le contrôle de la survie cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de la migration et de l'invasion cellulaire.

❖ Indications de l'Erbitux®

Etant donné que l'activation de l'EGFR est responsable, entre autre, de l'activation de la voie Kras, les traitements à base de cetuximab ne pourront être effectués que pour des tumeurs ne présentant pas de mutation de Kras (Kras sauvage). Ce médicament est prescrit lors du traitement de cancer colorectal métastatique en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan ou avec du FOLFOX (5-Fluorouracile+ acide folique + oxaliplatine).

Ce médicament est également utilisé dans le traitement de carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association avec de la radiothérapie ou de la chimiothérapie à base de sels de platine [86].

❖ Effets indésirables de l'Erbitux®

Les principaux effets secondaires observés lors de l'utilisation du cetuximab sont une hypomagnésémie, des réactions cutanées et des réactions liées à la perfusion. On retrouve également des diarrhées, nausées, vomissements et des maux de tête [86].

IV.1.2.a.h Vectibix® (Panitumumab)

Le panitumumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'EGFR. Comme cela a été décrit pour l'Erbitux®, ce médicament ne pourra être utilisé que chez patients présentant la forme sauvage de Kras [86].

❖ Indications du Vectibix®

Le Vectibix® est utilisé dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Il sera associé en première ligne au FOLFOX, en deuxième ligne au FOLFIRI (5-fluoro-uracile+ acide folique + irinotecan). Il pourra également être utilisé en monothérapie lors d'échecs des protocoles FOLFOX et FOLFIRI [86].

❖ Effets indésirables du Vectibix®

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du Vectibix® sont des réactions cutanées, des troubles gastro-intestinaux, une anorexie et une fatigue. Il a été également décrit une atteinte respiratoire et des insomnies [86].

IV.1.2.a.i Herceptin® (Trastuzumab)

Le trastuzumab est un anticorps qui reconnaît le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). En se fixant sur ce récepteur, l'Herceptin® inhibe la prolifération des cellules cancéreuses [86]. De plus, ce médicament est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante.

❖ Indications de l'Herceptin®

Du fait de la surexpression de HER2 dans 30% des cancers du sein, le trastuzumab sera indiqué dans le traitement de cette pathologie [86]. Il peut être utilisé en traitement d'un cancer du sein précoce surexprimant HER2. Dans ce cas, il est prescrit après un traitement permettant la réduction de la masse tumorale (chirurgie, chimiothérapie néo-adjuvante). Il peut également être utilisé en association avec une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine.

Ce médicament peut également être utilisé chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique. Il peut alors être associé au paclitaxel ou docetaxel chez des patientes non préalablement traitées par de la chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Il peut également être associé aux inhibiteurs de l'aromatase chez des patientes ménopausées étant positives aux récepteurs hormonaux.

Enfin, il peut être utilisé en monothérapie lorsque la patiente est en échec thérapeutique d'au moins deux protocoles de chimiothérapie et qu'elle ne répond plus à l'hormonothérapie.

Le trastuzumab est également indiqué dans le traitement de cancer gastrique métastatique positif pour HER2. Il est alors associé à la capécitabine ou au 5 fluoro-uracile et au cisplatine pour des patients non préalablement traités pour leur maladie métastatique [86].

❖ Effets indésirables de l'Herceptin®

Les principaux effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du trastuzumab sont une cardiotoxicité, une hématotoxicité, une réaction lors de l'injection et une atteinte pulmonaire. On note également une atteinte du SNC avec des tremblements, des céphalées et des étourdissements et des troubles gastro-intestinaux [86].

IV.1.2.a.j Removab® Catumaxomab

Le catumaxomab est un anticorps dirigé contre la molécule d'adhésion cellulaire épithéliale (EpCAM) et contre l'antigène CD3. EpCAM est retrouvé surexprimé dans de nombreux carcinomes et CD3 est exprimé sur les lymphocytes T matures. Il existe un troisième site de liaison au niveau du fragment Fc qui permet à l'anticorps d'interagir avec les cellules immunitaires accessoires. Cette molécule permet ainsi de mettre en contact la cellule tumorale, le lymphocyte T et les cellules immunitaires accessoires ce qui facilite la destruction des cellules cancéreuses [86].

❖ Indication du Removab®

Ce médicament est utilisé dans le traitement intrapéritonéal de l'ascite maligne chez des patients présentant un carcinome EpCAM+ et lorsque l'utilisation du traitement standard est impossible [86].

❖ Effets indésirables du Removab®

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez des patients traités au catumaxomab sont de la fièvre, des frissons qui sont dus à la libération de cytokines et des réactions gastro-intestinales. On retrouve également des infections, des céphalées, des vertiges et des tachycardies [86].

IV.1.2.b L'immunothérapie adoptive

Cette immunothérapie utilise les lymphocytes T du patient qui ont été activés *in vitro*. Pour cela, à partir d'une biopsie, les lymphocytes T spécifiques de la tumeur sont sélectionnés *in vitro*. Ces lymphocytes, après s'être multipliés, sont réinjectés au patient. Ceci permet d'obtenir une quantité élevée de lymphocytes capables d'exercer une immunité antitumorale. Cependant, cette technique ne semble pas très efficace et coûte cher. Les stratégies actuelles concernent le développement de lymphocytes T génétiquement modifiés pour optimiser leur activité ; ou encore de combiner cette immunothérapie avec une approche vaccinale, une chimiothérapie ou une radiothérapie [83] [89].

IV.1.3 L'immunothérapie active

L'immunothérapie active correspond à une vaccination du patient présentant une néoplasie. Cette vaccination permet de stimuler la réponse immunitaire afin de contrecarrer les mécanismes d'échappement mis en œuvre par les cellules tumorales. Le principe de la vaccination thérapeutique anti-tumorale date de plusieurs siècles. Dès la fin du XIX siècle, le docteur Coley s'est aperçu que l'inoculation de streptocoques à des patients cancéreux permettait une régression tumorale [83].

Le principal vaccin thérapeutique utilisé en France est l'instillation intravésicale de BCG pour les traitements des formes superficielles du cancer de la vessie [86].

D'autres approches utilisant des vecteurs viraux recombinants avec des ADNc codant pour des antigènes tumoraux ont également émergées. Cependant ces stratégies se sont révélées peu efficaces. En effet les réponses lymphocytaires observées étaient de faible intensité [84].

Les cellules dendritiques étant impliquées dans la présentation d'antigènes nécessaires à l'activation des lymphocytes T, de nouvelles études se sont tournées vers l'utilisation de ces cellules. Il est possible d'obtenir ces cellules dendritiques *in vitro* à partir des monocytes du patient. Ces cellules dendritiques sont ensuite chargées avec les antigènes tumoraux (peptides dérivant d'antigène tumoraux, cellules tumorales apoptotiques, vecteurs viraux exprimant l'ADN ou l'ARN tumoral). Une fois le chargement effectué, ces cellules sont injectées au patient et vont permettre l'activation des lymphocytes T. Même si l'initiative paraissait intéressante, les effets thérapeutiques ne sont pas au rendez-vous. En effet, il semble que les cellules dendritiques restent au niveau des ganglions (sites d'injection) ce qui limite l'activation des lymphocytes T au niveau de la tumeur [83] [87].

La combinaison des différents types d'immunothérapies entre elles ou associées à de la chimiothérapie ou à la radiothérapie pourrait permettre d'obtenir des résultats significatifs.

IV.2 Essais cliniques d'immunothérapie dans le traitement du cancer du pancréas

Bien qu'aucun médicament immunothérapeutique n'ait d'AMM dans le traitement du cancer du pancréas de nombreux essais cliniques utilisant l'immunothérapie sont en cours pour le traitement de ce cancer. Les différentes stratégies s'appuient sur les différentes méthodes décrites dans le chapitre précédent.

IV.2.1 Essais cliniques utilisant les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux utilisés ciblent des antigènes exprimés ou surexprimés par les cellules cancéreuses pancréatiques.

IV.2.1.a Anticorps anti-mésothéline

La mésothéline est une protéine exprimée par les cellules normales mésothéliales du péricarde, de la plèvre et du péritoine. Cependant, cette protéine est surexprimée dans la majorité des cas de cancer du pancréas. Différents anticorps ciblant cette protéine ont été développés [90]:

- le SS1P qui est un anticorps murin dirigé contre la mésothéline humaine et couplé au PE38, une portion de l'endotoxine A du *Pseudomonas*. Des essais cliniques de phase I ont été réalisés avec cet anticorps chez des patients atteints de cancer du pancréas non résecable ou après une rechute. L'anticorps était administré en intraveineuse continue pendant 10 jours et cette injection était répétée avec des cycles de 4 semaines d'intervalles. Ces essais ont permis de montrer la bonne tolérance de cet anticorps avec un effet thérapeutique modéré [91] [92].
- Le MORAb-009 a également fait l'objet d'un essai clinique de phase I. Parmi les 3 patients atteints d'adénocarcinome pancréatique et progressant sous gemcitabine, un patient a montré une stabilisation de la maladie lors de l'administration de cet anticorps [93].

Le ciblage de la mésothéline dans le traitement du cancer du pancréas semble être une bonne stratégie mais ces effets doivent être confirmés par des essais cliniques de phases II puis III.

IV.2.1.b Anticorps anti-mucine

La mucine-1 (MUC-1) est une protéine présente à la surface des cellules épithéliales glandulaires du pancréas, du poumon et du sein. Cette protéine est retrouvée surexprimée dans la plupart des adénocarcinomes pancréatiques. Les essais chez l'animal sont prometteurs puisque l'administration d'anticorps anti-MUC1, chez des souris greffées avec des lignées cellulaires cancéreuses pancréatiques, permet une diminution de la prolifération de ces cellules [94]. Un essai de phase I est actuellement en cours chez des patients atteints de cancer du pancréas à un stade avancé.

IV.2.1.c Anticorps anti-HER2

Le récepteur HER2 est retrouvé surexprimé dans près de la moitié des cancers du pancréas. Des études chez l'animal ont été réalisées pour étudier l'effet du trastuzumab chez des souris nude greffée avec des cellules cancéreuses pancréatiques. L'utilisation du trastuzumab permet d'augmenter la survie des souris et diminue le développement de métastases hépatiques. Cet effet est amplifié lorsque l'on associe le trastuzumab avec du 5-fluoro-uracile [95]. Ces résultats doivent à présent être confirmés chez l'homme.

IV.2.1.d Anticorps anti-CEA

L'antigène carcino-embryonnaire (CEA) est une protéine de surface impliquée dans l'adhésion cellulaire. Cet antigène est retrouvé surexprimé dans de nombreux cancers comme le cancer du pancréas. Différents anticorps ciblant cette protéine ont été développés. Parmi eux, le hMN-14 (labetuzumab) a fait l'objet d'un essai clinique de phase I/II chez des patients atteints de cancer du pancréas mais les résultats n'ont pas été publiés [96].

IV.2.1.e Anticorps anti-EGFR

L'EGFR est également un récepteur retrouvé surexprimé dans la majorité des tumeurs pancréatiques. Différents anticorps ont été développés et testés en clinique chez des patients atteints de cancer du pancréas. Parmi eux, l'Erbix® (Cetuximab) a fait l'objet d'un essai clinique de phase III en association avec la gemcitabine. La médiane de survie était de 6 mois dans le bras gemcitabine contre 6,5 mois dans le bras recevant la combinaison. La survie sans progression était quant à elle de 3 mois contre 3,5 mois respectivement. L'association

gemcitabine+cetuximab ne possède donc pas un effet thérapeutique supérieur à la gemcitabine seule [97].

Un autre anticorps anti-EGFR a également été développé : le matuzumab. Il a été testé dans un essai de phase I en combinaison avec la gemcitabine. Parmi les 12 patients de l'étude, 8 ont montré une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie [98]. Cette association semble donc plus efficace que l'association cetuximab + gemcitabine mais cela reste à confirmer lors d'essais de phases II et III.

IV.2.1.f Anticorps anti-VEGF

Comme nous l'avons vu, le VEGF est impliqué dans l'angiogenèse et possède des activités immunosuppressives. Il paraît donc intéressant de bloquer son action dans le traitement du cancer. Pour ce qui est de l'utilisation de l'Avastin® (Bevacizumab) dans le cancer du pancréas, différents essais ont été réalisés [90]. Un essai pilote utilisant la combinaison bevacizumab + gemcitabine dans le traitement des patients atteints de cancer du pancréas métastatique montre une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale [99]. Cependant, ces effets n'ont pas été retrouvés lors de l'essai de phase III qui suivit [100].

Un autre essai de phase III a été réalisé pour comparer l'effet de l'ajout du bevacizumab à l'association gemcitabine + erlotinib (anti-EGFR). L'ajout du bevacizumab a montré un effet dans le traitement palliatif des patients résistants à la chimiothérapie [101].

Parmi les anticorps développés, certains semblent avoir des effets thérapeutiques intéressants. Cependant cela doit être confirmé avec des études de phases II ou III.

IV.2.2 Essais cliniques utilisant le transfert lymphocytes T

L'utilisation de lymphocytes T autologues peut également être une approche. Il est possible de diriger ces lymphocytes contre la mucine-1. Pour cela, les cellules T du patient sont cultivées avec des lignées cellulaires présentant cet antigène puis sont réinjectées au patient. Un essai clinique a été réalisé en utilisant cette stratégie chez des patients atteints de cancer du pancréas. La médiane de survie chez les patients non resecables était de 5 mois. Cependant, chez des patients ayant reçu une chirurgie, cette médiane de survie était de 17,8 mois avec une survie à 1 an de 83,3 % [102].

Une étude similaire utilisant des cellules dendritiques chargées avec le peptide MUC-1 a été réalisée. Dans cette étude, ces cellules dendritiques ont été administrées avec les lymphocytes T autologues dirigés contre MUC-1. Un des patients de l'étude présentant des métastases pulmonaires a montré une réponse complète. La médiane de survie du groupe était de 9,8 mois ce qui suggère que l'ajout des cellules dendritiques chargées peut améliorer la survie des patients [103].

IV.2.3 Essais cliniques utilisant une approche vaccinale

Des efforts importants ont été faits pour développer des stratégies de vaccination thérapeutique pour le traitement du cancer du pancréas [90] [104].

IV.2.3.a Vaccin utilisant des cellules entières

IV.2.3.a.a Essais utilisant l'algenpantucel-L

L'algenpantucel-L est le vaccin le plus avancé dans les essais cliniques pour le traitement du cancer du pancréas. Ce vaccin est constitué des 2 lignées cellulaires cancéreuses pancréatiques humaines qui ont été irradiées. Ces lignées cellulaires expriment une enzyme : l' α -1,3-galactosyl-transferase (α CT) qui permet la synthèse d' α -galactosyl (α -Gal) et son expression à la surface cellulaire. Les anticorps anti- α Gal humains vont reconnaître l'antigène présent dans le vaccin et ainsi activer le complément. Cette activation permet de déclencher une réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses pancréatiques [104].

Différents essais cliniques ont été réalisés avec ce vaccin dans le traitement de l'adénocarcinome pancréatique. Parmi eux, un essai de phase II utilisant l'algenpantucel-L en

combinaison avec la gemcitabine, le 5-FU et la radiothérapie chez des patients résectionnés. Lors de cet essai, des doses de 100 ou 300 millions de cellules ont été injectées en intradermique. La survie sans progression à 1 an était de 62 % et la survie globale à 1 an était de 83 % [105]. Ces résultats sont supérieurs à ceux de l'essai de référence (RTOG-9704 : essai de phase III utilisant la radiothérapie, le 5-FU et la gemcitabine [106]). En effet la survie globale à 1 an était de 69 % dans l'essai RTOG-9704. L'utilisation de l'algenpantucel-L en plus du traitement standard chez les patients résectionnés apporte donc un avantage significatif avec peu d'effets indésirables. Pour confirmer ces résultats, un essai de phase III est en cours depuis 2010 [107].

IV.2.3.a.b Essais utilisant le GM-CSF

Il est également possible d'utiliser des lignées de cellules cancéreuses pancréatiques qui ont été irradiées et transduites pour permettre l'expression du GM-CSF. Un essai de phase I a été réalisé chez 14 patients atteints de cancer du pancréas. Ces patients ont reçu des doses croissantes de vaccin qui ont débuté 8 semaines après leur chirurgie. Parmi les 8 patients qui ont reçu des doses de vaccin supérieures à 10^8 cellules vaccinales, 3 ont bien répondu et ne présentaient aucune récurrence 25 mois après le diagnostic [108].

Un essai de phase II a ensuite été réalisé. Cet essai a recruté 60 patients résectionnés de cancer pancréatique. Ces patients ont reçu 5 traitements vaccinaux de $2,5 \times 10^8$ cellules associés au 5-FU et à la radiothérapie. La survie sans progression à 1 an est de 67 %, la médiane de survie est de 26 mois avec une survie à 1 an de 86 % et à 2 ans de 76 % [109].

L'utilisation de ce vaccin en combinaison avec la chimiothérapie et la radiothérapie semble améliorer le pronostic des patients atteints de cancer du pancréas ayant subi une chirurgie. Différents essais cliniques de phase II/III sont actuellement en cours pour étudier l'effet de ce vaccin en combinaison avec les traitements standards chez des patients dont la tumeur est non résectable ou qui sont déjà à un stade métastatique [110] [111] [112].

IV.2.3.b Vaccins utilisant des peptides ou de l'ADN

L'administration de vaccins thérapeutiques à base de peptides correspondant à des antigènes tumoraux permet d'améliorer la réponse immunitaire des lymphocytes T.

IV.2.3.b.a Vaccin contre ras muté

Kras étant muté dans la majorité des cancers du pancréas, les scientifiques ont développé des vaccins ciblant la mutation de Kras. Un essai de phase I/II utilisant ce type de vaccin a permis de montrer son innocuité [113]. Un autre de phase I/II a testé l'effet de la combinaison de ce vaccin avec du GM-CSF. Les patients présentant une réponse immunitaire en réponse à l'administration du vaccin montrent une survie supérieure par rapport aux non-répondeurs (148 jours contre 61 jours respectivement) [114]. Un essai réalisé chez des patients ayant reçu une chirurgie puis traités avec ce vaccin confirme l'efficacité de ce dernier. En effet les patients ayant reçu ce vaccin ont une médiane de survie de 27,5 mois. La survie à 5 ans est de 22% mais celle-ci atteint 29% lorsque l'on prend seulement en compte les patients répondeurs (c'est-à-dire présentant une réponse immune en réponse à l'administration du vaccin). A 10 ans, 4 patients sur les 20 de l'étude sont en vie alors que la totalité des 87 patients non traités par le vaccin sont décédés [115].

L'utilisation de ce vaccin semble donc être une bonne stratégie thérapeutique dans le traitement du cancer du pancréas.

IV.2.3.b.b Vaccin contre la télomérase

Le télomérase est une enzyme non exprimée dans les cellules saines mais elle est exprimée dans la majorité des cellules cancéreuses. Cette enzyme permet le maintien des télomères à l'extrémité des chromosomes et ainsi l'immortalité des cellules cancéreuses. La sous-unité catalytique de cette enzyme est hTERT (Human telomerase reverse transcriptase) est a fait l'objet d'un développement vaccinal. Ce vaccin, le GV1001, a fait l'objet de différents essais cliniques. Un essai de phase I/II a été réalisé chez 48 patients atteints de cancer du pancréas non résecables [116]. Ce vaccin a été injecté en intradermique à des doses de 60, 300 ou 1000 nmol en combinaison avec du GM-CSF pendant 10 semaines. Parmi les 27 patients qui ont pu terminer l'étude, la médiane de survie de ceux ayant reçu la dose de 300 nmol était de 8,6 mois. Cette valeur est supérieure à celles des groupes ayant reçu les

doses de 60 et de 1000 nmol. La survie à 1 an dans le groupe de la dose intermédiaire est de 25 %.

Deux essais cliniques de phase III ont ensuite été développés. L'essai Primo Vax compare l'effet du vaccin en monothérapie versus gemcitabine. Cet essai a été arrêté car aucun avantage en terme de survie n'a pu être mis en évidence. L'autre essai de phase III est le Telo Vac [117]. Dans cet essai, 3 bras ont été comparés :

- Gemcitabine + capecitabine
- Gemcitabine + capecitabine + GV1001 séquentiel
- Gemcitabine + capecitabine + GV1001 concomitant

Cet essai est terminé mais les résultats ne sont pas encore publiés. Un autre essai est actuellement en cours chez des patients présentant une tumeur du pancréas non résecables. Cet essai évalue l'association radiothérapie + GM-CSF + gemcitabine + GV1001 + tadalafil [118].

IV.2.3.b.c Vaccin contre le CEA

Comme cela a été décrit plus haut, le CEA est surexprimé dans la majorité des cancers du pancréas. Différents essais cliniques ont été réalisés en utilisant un vaccin contre le CEA.

Parmi ces essais, un essai de phase I associant ce vaccin et le TRICOM (vaccin à base de poxvirus exprimant 3 molécules de costimulation des lymphocytes T) a été effectué chez des patients présentant un cancer métastatique [119]. Parmi eux, un seul était atteint d'un cancer du pancréas métastatique. Lors de cette étude, l'association des vaccins a été testée avec ou sans GM-CSF. Le seul patient atteint d'un cancer du pancréas métastatique montre un soulagement de la douleur sur une durée d'un an. Un autre essai de phase I a été réalisé chez des patients présentant un cancer du pancréas avancé. Dans cette étude, les patients ont été traités avec un vaccin dirigé contre le CEA et MUC-1. Une augmentation significative de la survie globale a pu être observée chez les patients montrant une réponse immunitaire anti-CEA ou anti-MUC-1 après vaccination [120].

Cependant un essai de phase III utilisant ces mêmes vaccins n'a pas permis de démontrer la supériorité des vaccins par rapport à la chimiothérapie standard en terme de survie[121].

IV.2.3.b.d Vaccin contre MUC 1

L'antigène MUC-1 est également surexprimé dans de nombreux cancers. En plus des essais cliniques utilisant un vaccin dirigé contre le CEA et MUC-1, d'autres essais ont été développés utilisant seulement un vaccin anti-MUC-1. Lors d'un essai de phase I, l'utilisation d'un vaccin anti-MUC-1 chez 15 patients atteints de cancer du pancréas a permis la survie de 2 patients à 61 mois [122].

IV.2.3.b.e Vaccin contre la survivine

La survivine est un inhibiteur de l'apoptose. Elle est retrouvée fortement surexprimée dans de nombreux cancers. Les études sur l'effet d'un vaccin anti-survivine ont été principalement réalisées chez l'animal. Cependant un « case report » montre qu'un homme de 72 ans atteint d'un cancer du pancréas métastatique et non répondeur à la gemcitabine, a vu une amélioration de son état lors de l'utilisation d'un vaccin anti-survivine [123]. En effet, une rémission partielle à 6 mois est observée au niveau des ces métastases hépatiques et à 8 mois il présente une rémission complète. Cependant dès l'arrêt du traitement, le patient a rechuté.

IV.2.3.b.f Vaccin contre le VEGFR-2

Le VEGF, comme cela a été décrit plus haut, joue un rôle important dans le développement du cancer. Cette action est possible par son interaction avec ses différents récepteurs. Pour l'un d'entre eux, le VEGFR-2, un vaccin a été développé. Un essai de phase I utilisant ce traitement en association avec la gemcitabine chez des patients atteints d'un cancer du pancréas à un stade avancé a montré des effets non négligeables sur la survie des patients [124]. Ces patients ont reçu le vaccin à des doses croissantes avec des injections hebdomadaires. Les patients présentant une réponse immunitaire anti-VEGFR-2 après vaccination montrent une survie globale de 8,7 mois avec très peu d'effets indésirables. Un

essai de phase II/III est actuellement en cours chez le même type de patients et avec le même schéma thérapeutique [125].

IV.2.3.c Vaccins utilisant les cellules dendritiques chargées

Les cellules dendritiques sont connues pour être des cellules présentatrices d'antigènes. Il semble alors intéressant de développer des vaccins composés de ces cellules dendritiques. Ces cellules sont au préalable, *in vitro*, chargées avec des antigènes tumoraux permettant ainsi l'activation des lymphocytes T contre les antigènes tumoraux après l'administration du vaccin.

IV.2.3.c.a Cellules dendritiques chargées avec l'antigène du CEA

Le CEA étant surexprimé par les cellules cancéreuses, un vaccin a été développé utilisant les cellules dendritiques chargées avec cet antigène. Ce vaccin a été testé chez 3 patients ayant subi une chirurgie pancréatique pour un cancer. L'administration du vaccin est réalisée une fois par mois pendant 6 mois. L'ensemble de ces patients ne présentaient aucune pathologie 30 mois après le diagnostic [126].

IV.2.3.c.b Cellules dendritiques chargées avec l'antigène de MUC-1

MUC-1 est également surexprimé par les cellules cancéreuses pancréatiques. La même stratégie que précédemment a donc été envisagée. Un essai de phase I, utilisant un vaccin composé de cellules dendritiques chargées avec l'antigène MUC-1, a été réalisé chez 6 patients atteints d'un cancer du pancréas à un stade avancé. Cet essai a permis de montrer l'innocuité et la faisabilité de cette vaccination [127]. Plus récemment, un autre essai de phase I a été réalisé chez 7 patients atteints d'un cancer du pancréas à un stade avancé voire métastatique. Aucun bénéfice clinique n'a pu être observé, excepté une diminution de la douleur, malgré la présence d'une réponse immune en réponse à l'injection du vaccin [128]. Deux essais cliniques de phase I/II ont également été réalisés [129] [130]. Un de ces essais a été réalisé chez 12 patients atteints de cancer du pancréas. Quatre d'entre eux étaient en vie 4 ans après le diagnostic et ne présentaient aucun signe de rechute [130].

IV.2.3.c.c Cellules dendritiques modifiées pour sécréter IL-

12

Les cellules dendritiques sont capables de produire de l'IL-12 qui possède un effet anti-tumoral en activant les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK. Un vaccin a donc été développé pour amplifier la sécrétion d'IL-12 par les cellules dendritiques et ainsi augmenter la stimulation des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK. Une étude utilisant ce type de vaccin a été réalisée chez 17 patients atteints de cancers gastriques dont 3 étaient atteints de cancer du pancréas [131]. Des doses croissantes de vaccin (de 10^6 à $50 \cdot 10^6$ cellules) ont été injectées en intratumoral avec une périodicité de 21 jours. Une réponse immune a été observée chez la majorité des patients après administration du vaccin. Cependant, un seul patient atteint d'un cancer du pancréas métastatique montre une réponse partielle avec une régression de ces métastases hépatiques.

IV.2.3.d Vaccin à base de protéines de choc thermique

Les protéines de choc thermique sont des protéines chaperonnes impliquées, entre autres, dans la régulation de l'apoptose. Dans le cancer, ces protéines, en inhibant l'apoptose, favorise la prolifération et la croissance tumorale. Ces protéines étant surexprimées par les cellules cancéreuses, des vaccins à base de ces antigènes ont été développés. Le premier d'entre eux est le HSPPC-96 qui a été produit à partir d'une tumeur réséquée de cancer du pancréas [132]. Un essai de phase I utilisant cette technique a été réalisé chez 10 patients. Ces patients ont reçu $5\mu\text{g}$ de ce vaccin de façon hebdomadaire pendant 4 semaines. Trois de ces patients étaient en vie et sans signe de maladie à 2,6, 2,7 et 5 ans après le diagnostic.

Les résultats obtenus lors de ces essais cliniques sont prometteurs. Certains sont capables d'augmenter la durée de vie des malades de plusieurs mois voire de plusieurs années. Un des plus avancé et des plus prometteurs est l'algenpantucel-L qui augmente de façon non négligeable la survie des patients. L'utilisation de vaccin à base de cellules sécrétant du GM-CSF semble également montré des effets bénéfiques sur la survie des patients. D'autres essais, comme celui utilisant un vaccin dirigé contre Ras muté ou celui utilisant des cellules dendritiques dirigées contre le CEA ont permis d'obtenir des résultats

prometteurs. La stratégie utilisant le transfert de lymphocytes T est encore peu développée mais l'essai clinique utilisant le transfert de lymphocytes T dirigés contre MUC-1 apporte des résultats encourageants. L'utilisation de l'immunothérapie dans le cancer du pancréas pourrait donc être une stratégie thérapeutique non négligeable dans les années à venir.

Conclusion

Le pancréas est un organe important du corps humain mais peut être atteint par différentes pathologies. Les plus bénignes d'entre elles ont des traitements efficaces permettant de contrecarrer les effets de la maladie (médicaments ou chirurgies). Cependant, pour ce qui est de la plus grave, à savoir l'adénocarcinome canalaire pancréatique, aucun traitement n'est efficace. Le seul qui possède un effet thérapeutique majeur est la chirurgie mais celle-ci n'est réalisable que sur une faible proportion de patients.

Il est donc urgent de développer de nouveaux médicaments permettant d'améliorer la survie des patients atteints par ce cancer. Pour cela, différentes équipes se sont intéressées au rôle prépondérant de l'inflammation dans le développement de ce cancer. Ceci a conduit au développement de différentes molécules immunothérapeutiques permettant d'amplifier la réaction immunitaire antitumorale. Les premiers résultats des essais cliniques réalisés semblent prometteurs et encourageants quant à l'amélioration de la survie de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PAPIN Julien, LANG Jochen (dir.). *Bases moléculaires des défauts sécrétoires des cellules β pancréatiques lors de la glucotoxicité*. 192 p. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé. Bordeaux : Bordeaux 1 : 2009
- [2] LAFITTE Marie, MOREAU-GAUDRY François (dir.) *Adénocarcinome canalaire pancréatique : mécanisme moléculaire et approche thérapeutique*. 220 p. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé. Bordeaux : Bordeaux 2 : 2012
- [3] POCOCK Gillian, D.RICHARDS Christopher. Fonction exocrine du pancréas. *Physiologie humaine : les fondements de la médecine*. Paris : Masson, 2004, p. 422-426
- [4] ANDRE T., HAMMEL P. *Le cancer du pancréas en questions*. [en ligne]. Paris : fondation ARCAD, 2012. Disponible sur : http://www.fondationarcad.org/sites/default/files/LIVRET_PANCREAS%202012.pdf > (consulté le 10.12.2012)
- [5] WACK Severine, APRAHAMIAN Marc (dir.). *Etude de modalités multi thérapeutiques et diagnostiques appliquées au cancer du pancréas*. 197 p. Thèse de doctorat : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. Strasbourg : Strasbourg 1 : 2005
- [6] BOULLU Sandrine, BATTEUX Frederic, BRIET Marie et al. Physiologie pancréatique. *Physiologie humaine*. Ruel-Malmaison : Editions Pradel, 2009, p. 348-351
- [7] NORTH SEATTLE COMMUNITY COLLEGE. *Graphics for lectures and lab*. [en ligne]. Seattle. Disponible sur : < <http://facweb.northseattle.edu/estavney/Bio242/Lab/Graphics%20for%20Lectures%20and%20Lab/> > (consulté le 15.12.2012)
- [8] COURS MEDECINE. Partie 5 : le pancréas. [en ligne]. Paris, 2010. Disponible sur : < <http://www.cours-medecine.info/physiologie/pancreas.html> > (consulté le 20.12.2012)
- [9] BOULLU Sandrine, BATTEUX Frederic, BRIET Marie et al. Pancréas endocrine et régulation de la glycémie. *Physiologie humaine*. Ruel-Malmaison : Editions Pradel, 2009, p. 575-584
- [10] 123RF. Dessin d'un ilots de Langerhans du pancréas.[en ligne].Disponible sur : < http://fr.123rf.com/photo_14192066_dessin-d-39-un-ilot-de-langerhans-du-pancreas-indiquant-l-39-alpha-beta-delta-et-l-39-hormone-de-cel.html> (consulté le 20.12.2012)
- [11] ANNICOTTE Jean-Sébastien, AUWERK Johan (dir.). *Etude des fonctions pancréatiques du récepteur nucléaire orphelin Liver Receptor Homolog-1 (LRH-1) et du facteur de transcription E2F1*. 115 p. Thèse de doctorat : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. Strasbourg : Strasbourg 1 : 2004

- [12] POCOCK Gillian, D.RICHARDS Christopher. Régulation de la glycémie. *Physiologie humaine : les fondements de la médecine*. Paris : Masson, 2004, p. 565-573
- [13] UNIVERSITE PAUL SABATIER. *Complications métaboliques aiguës du diabète* [en ligne]. Toulouse : faculté de médecine. Disponible sur : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap07_COMPLIC_METAB_AIG_DIAB.pdf> (consulté le 28.12.2012)
- [14] COLLEGIALE DES UNIVERSITAIRES EN HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE. Pancréatite aiguë. *Hépatogastro-entérologie* .Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 245-256
- [15] BUSCAIL Louis, ESCOURROI Jean. *Pathologie pancréatique*. [en ligne].Toulouse : faculté de médecine, 2009. Disponible sur : < <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module16/chap%204-Pancreas.2008-09.pdf> > (consulté le 05.01.2013)
- [16] COLLEGIALE DES UNIVERSITAIRES EN HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE. Pancréatite chronique. *Hépatogastro-entérologie* .Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 257-265
- [17] DAGORN Jean-Charles. Physiopathologie de la pancréatite chronique : Aspects moléculaires et génétiques. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2002,vol 26, n° sup 5, p.95-102
- [18] HAUTE AUTORITE DE SANTE. *ALD n°30 - Cancer du pancréas* [en ligne]. Nanterre : Haute autorité de santé,2004. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1005133/ald-n-30-cancer-du-pancreas> (consulté le 08.01.2013)
- [19] SIELEZNEFF I. , COWEN D., PAYAN M.J. *Tumeurs du pancréas (155)*. [en ligne]. Marseille : université de la timone, 2005. Disponible sur : < <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite-etudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Item155/leconimprim.pdf>> (consulté le 08.01.2013)
- [20] COLLEGIALE DES UNIVERSITAIRES EN HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE. Tumeurs du pancréas. *Hépatogastro-entérologie* .Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 134-142
- [21] JAERK, DUFOUR, BAUMANN. *Tumeurs exocrines du pancréas*. [en ligne]. Strasbourg : faculté de médecine, 2006. Disponible sur : <http://www.ulpmmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/cancero/module10_item155.pdf> (consulté le 09.01.2013)
- [22] AGOSTINI S. *Pathologie du pancréas* . [en ligne].Marseille : hopital Sainte Marguerite. Disponible sur : <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/DIGESTIF/14DG.html> >. (consulté le 09.01.2013)

- [23] SOCIETE FRANCAISE D'ENDOCRINOLOGIE. *Item 206-Hypoglycémie*. [en ligne]. Paris, 2010. Disponible sur : < <http://www.sfendocrino.org/article/390/item-206-ndash-hypoglycemie> > (consulté le 13.01.2013)
- [24] CHAUFFERT B., MORNEX F., BEDENNE L. *Tumeurs du pancréas*. [en ligne]. Dijon : université médicale, 2005. Disponible sur : < <http://cancero.unice.fr/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/cancerologie/numlecon155/lecon1mprim.pdf> > (consulté le 14.01.2013)
- [25] BREMBECK F., SCHREIBER F., DERAMAUBT T., et al. The Mutant K-ras Oncogene Causes Pancreatic Periductal Lymphocytic Infiltration and Gastric Mucous Neck Cell Hyperplasia in Transgenic Mice. *Cancer Research*, 2003, vol.63, 2005-2009.
- [26] HINGORANI S., PETRICOIN E., MAITRA A. et al. Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse. *Cancer Cell*, 2003, vol.4, 437-450.
- [27] HIDALGO M. Pancreatic Cancer . *New England Journal of Medicine* , 2010, vol.362, 1605-1617.
- [28] HEZEL A., KIMMELMAN A., STRANGER B., and al. Genetics and Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma . *Genes & Development* , 2006, vol 20, n° 10, 1218-1249.
- [29] FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE. *Partie I - Cancérologie générale Chapitre 3 - Biologie du cancer*. [en ligne]. Paris. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.3.5.html> > (consulté le 18.01.2013)
- [30] JACKSON E. L. Analysis of lung tumor initiation and progression using conditional expression of oncogenic K-ras . *Genes & Development*, 2001, vol.15, 3243-3248.
- [31] PEREZ Yvan, CAUBIT Xavier. *Communication cellulaire et voies de signalisation*. [en ligne]. Marseille : université de Provence, 2010. Disponible sur : < <http://perezzyvan.free.fr/biocellulaire/MenuBioC2007.html> > (consulté le 20.01.2013)
- [32] YAP J., WORLIKAR S., MACKERELL A., and al. Small-Molecule Inhibitors of the ERK Signaling Pathway: Towards Novel Anticancer Therapeutics. *ChemMedChem* , 2011, vol 6, n° 1, 38-48.
- [33] LIEVRE A. *La lettre de l'hépatogastroentérologue*. [en ligne]. Courbevoie : Edimark Santé, 2010. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/publications/LGA/la-lettre-de-l-hepatogastroentérologue/1773#> (consulté le 20.01.2013)
- [34] CAPEAU Jacqueline. *La communication cellulaire, les récepteurs tyrosine kinase, signalisation par l'insuline*. [en ligne]. Paris : faculté de médecine Saint Antoine, 2005. Disponible sur : < http://www.chusa.jussieu.fr/disc/bio_cell/LMD/signalis/cours/Capeau-UE%20signal.pdf > (consulté le 20.01.2013)

- [35] DELPU Y., HANOUN N., LULKA H. Genetic and Epigenetic Alterations in Pancreatic Carcinogenesis. *Current Genomics*, 2011, vol.4 ,15-24.
- [36] LEBART M.C., MARIANI J. *La régulation du cycle cellulaire*. [en ligne]. Paris : université Pierre et Marie Curie, 2004. Disponible sur : < <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/02CDK.htm> > (consulté le 22.01.2013)
- [37] MOUSTAKAS A., SOUCHELNYTSKYI S., HELDIN C. Smad Regulation in TGF- β Signal Transduction . *Journal of Cell Science*, 2001, vol.114, 4359-4369.
- [38] DAHMANI O., BELCAID A. EL AZZOUZI O. *Régulation de la prolifération cellulaire*. [en ligne]. Fès. Disponible sur : < www.chufes.ma/amirf/Cours/biologie/47.pdf > (consulté le 22.01.2013)
- [39] CORDONNIER A. *Réponse cellulaire aux lésions de l'ADN et aux défauts de la réplication*. [en ligne]. Strasbourg. Disponible sur : < irebs.u-strasbg.fr/IMG/pdf/ACordonnier_checkpoint-3.pdf > (consulté le 22.01.2013)
- [40] PYRONNET S., BOUSQUET C, NAJIB S et al. Antitumor effects of somatostatin. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2008, vol.286, 230-237
- [41] DELESQUE N., BUSCAIL L., ESTEVE J.P. et al. Sst2 Somatostatin Receptor Expression Reverses Tumorigenicity of Human Pancreatic Cancer Cells . *Cancer Research* , 1997, vol.57, 956-962.
- [42] BOUSQUET C, GUILLERMET-GUIBERT J., SAINT LAURENT N. et al. Direct Binding of P85 to Sst2 Somatostatin Receptor Reveals a Novel Mechanism for Inhibiting PI3K Pathway. *The EMBO Journal*, 2006, vol.25, 3943-3954.
- [43] BARDEESY N., DEPINHO R. Pancreatic Cancer Biology and Genetics . *Nature Reviews Cancer*, 2002, vol 2, n° 12, 897-909.
- [44] ROUSSELET M.C., VIGNAUD J.M., HOFMAN P. Inflammation et pathologie inflammatoire. [en ligne]. Marseille : faculté de médecine de la timone. 2005. Disponible sur : <<http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/umvf/anapath/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/chapitre3/chapitre3.htm>> (consulté le 28.01.2013)
- [45] VERGNIER. L'inflammation [en ligne]. 2011. Disponible sur : < <http://www.fichier-pdf.fr/2011/04/13/p2-biopatho-inflammation-0104> > (consulté le 28.01.2013)
- [46] COLLEGE FRANÇAIS DES PATHOLOGISTES. La réaction inflammatoire. Les inflammations. [en ligne]. Marseille : université de médecine. 2012. Disponible sur : < http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/cours.pdf > (consulté le 29.01.2013)
- [47] KINDT T ., GOLDSBY R., OSBORNE B. Activation des leucocytes et migration : processus inflammatoire. Immunologie : le cours de Janis Kuby avec questions de révision. Paris : Dunod, 2008 p. 343-350

- [48] DELVES P., MARTIN S., BURTON D., ROITT I. La confrontation des stratégies au cours des infections. Fondements de l'immunologie. Bruxelles : De Boeck, 2008, p.256-260
- [49] SIMON M. Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes. [en ligne]. 2009. Disponible sur : < <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html> > (consulté 02.02.2013)
- [50] FACULTE DE MEDECINE DE NICE. Cancer et système immunitaire. [en ligne]. Nice. 2011. Disponible sur : < www.carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=353 > (consulté le 02.02.2013)
- [51] WALL C. *Inflammation*. [en ligne]. Call Me The Doctor , 2012. Disponible sur : < <http://callmethedoctor.co.uk/immunology/inflammation/> > (consulté le 02.02.2013)
- [52] EL HAGE F., ABOUZAH R., MESLIN F and al. Réponse immunitaire et cancer. *Bulletin du Cancer*, 2008, vol.95, n°1, 57-67.
- [53] POUL M.A. *Réponses immunitaires et progression tumorale* [en ligne]. Montpellier, 2012. Disponible sur : < http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Immunopathologie/Reponses_immunitaires_et_progression_tumorale.pdf > (consulté le 05.02.2013)
- [54] MARTIN A., JEANNIN J.F (dir). Immunothérapie par l'OM-174 seul ou en combinaison avec l'oxaliplatine dans un modèle de cancer colique chez le rat. 52p. Thèse de doctorat : Sciences de la vie. Dijon : Ecole pratique des hautes études : 2011
- [55] DUNN G., BRUCE A., IKEDA H., and al. Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape . *Nature Immunology* , 2002, vol 3, n° 11, 991-998.
- [56] CLARK C., HINGORANI S., MICK R., and al. Dynamics of the Immune Reaction to Pancreatic Cancer from Inception to Invasion. *Cancer Research*, 2007, vol. 67, n° 19, 9518-9527.
- [57] LADOIRE S., GHIRINGHELLI F. (dir). Aspects fonctionnels et pronostiques des cellules myéloïdes suppressives et de FOXP3 dans le cancer. 248p.Thèse de doctorat : Sciences de la vie. Dijon : 2011.
- [58] CALMELS B. Immunologie et cancer: mécanismes d'échappement tumoraux. *Oncologie* 2004, vol.6, 525-533.
- [59] ESQUERRE M., VALITUTTI S. (dir). Influence des lymphocytes T CD4+ CD25+ régulateurs sur la dynamique de formation de la synapse immunologique entre un lymphocyte T CD4+ effecteur et une cellule présentatrice d'antigène. 183p. Thèse de doctorat : Science de la vie. Toulouse : Toulouse III : 2007.
- [60] LEMOINE F., LEBRANCHU Y., BOYER O. and al. Immunité adaptative : Lymphocytes T régulateurs et notion de tolérance. [en ligne]. Disponible sur : <

http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-13.-t-regulateurs-et-tolerance.pdf >
(consulté le 10.02.2013)

- [61] NUTTIN L., VELU T.(dir). Etude du rôle des lymphocytes T régulateurs dans la régulation des réponses immunes antitumorales induites par vaccination. 149p. Thèse de pharmacie. Bruxelles : faculté de médecine : 2011
- [62] SHIH J.,YUAN A., CHEN J. and al. Tumor-Associated macrophage : its role in cancer invasion and metastasis. *Journal of cancer molecules*, 2006, vol.2, n°3, 101-106.
- [63] DIRAT B., VALET P.(dir). Les adipocytes associés au cancer : nouveaux acteurs de la progression tumorale : un lien entre obésité et cancer.182p. Thèse de doctorat : oncologie. Toulouse : Toulouse III :2010.
- [64] DUFRESNE M., REYES-MORENO C.(dir). Les macrophages de type M1 et M2 régulent différemment l'invasion et la prolifération de cellules tumorales de la vessie. 107p. Mémoire de maîtrise : biophysique et biologie cellulaire. Québec : Trois rivières : 2010.
- [65] BREMBECK F.H., SCHREIBER F.S., DERAMAUDT T.B.,and al. The mutant K-ras oncogene causes pancreatic periductal lymphocyticinfiltration and gastric mucous neck cell hyperplasia in transgenic mice. *Cancer Research*, 2003, vol.63, 2005–2009
- [66] GUERRA C., SCHUHMACHER A., CANAMERO M., and al. Chronic Pancreatitis Is Essential for Induction of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by K-Ras Oncogenes in Adult Mice. *Cancer Cell*, 2007, vol.11, 291-302.
- [67] DANILUK J., LIU Y., DENG D., and al. An NF- κ B pathway–mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, vol.122, n° 4, 1519-1528.
- [68] HINGORANI S., WANG L., MULTANI A., and al . Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell*, 2005, vol.7, n° 5, 469-483.
- [69] JI B., TSOU L.,WANG H., and al. Ras Activity Levels Control the Development of Pancreatic Diseases. *Gastroenterology*, 2009, vol.137, n° 3, 1072-1082.
- [70] BALDWIN . The NF- κ B AND I κ B proteins: New Discoveries and Insights . *Annual Review of Immunology*, 1996, vol.14, n° 1, 649-681.
- [71] LING J., YA'AN K., RUIYING Z., and al. KrasG12D-Induced IKK2/ β /NF- κ B Activation by IL-1 α and p62 Feedforward Loops Is Required for Development of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma . *Cancer Cell*, 2012, vol 21, n° 1, 105-120.
- [72] FUNAHASHI H., SATAKE M., DAWSON D., and al. Delayed Progression of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia in a Conditional KrasG12D Mouse Model by a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *Cancer Research*, 2007, vol.67, n° 15, 7068-7071.

- [73] BASSO D., PLEBANI M. Cytokines and exocrine pancreatic cancer: is there a link? [en ligne]. *Journal of the pancreas*, 2000, vol.1, 19-23.
- [74] MOCELLIN S., MARINCOLA F., YOUNG H. Interleukin-10 and the Immune Response Against Cancer: a Counterpoint. *Journal of Leukocyte Biology*, 2005, vol.78, n° 5, 1043-1051.
- [75] ASADULLAH K., STERRY W., VOLK H. Interleukin-10 Therapy—Review of a New Approach. *Pharmacological Reviews*, 2003, vol.55, n° 2, 241-269.
- [76] YANG L., PANG Y., MOSES H. TGF- β and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends in Immunology*, 2010, vol.31, n° 6, 220-227.
- [77] MASSAGUE J. TGF β in Cancer. *Cell*, 2008, vol.134, n° 2, 215-230.
- [78] JOHNSON B., CLAY T., HOBEIKA A., and al. Vascular endothelial growth factor and immunosuppression in cancer: current knowledge and potential for new therapy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2007, vol.7, n° 4, 449-460.
- [79] TERME M., COLUSSI A., MARCHETEAU E., and al. Modulation of Immunity by Antiangiogenic Molecules in Cancer. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, 1-8.
- [80] SIMPSON K., TEMPLETON D., CROSS J.. Macrophage Migration Inhibitory Factor Promotes Tumor Growth and Metastasis by Inducing Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *The Journal of Immunology*, 2012, vol.189, n° 12, 5533-5540.
- [81] FUNAMIZU N., HU C., LACY C., and al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Induces Epithelial to Mesenchymal Transition, Enhances Tumor Aggressiveness and Predicts Clinical Outcome in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*, 2013, vol.132, n° 4, 85–794.
- [82] CONROY H., MAWHINNEY L., DONNELLY S.. Inflammation and Cancer: Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF)—the Potential Missing Link. *QJM*, 2010, vol.103, n° 11, 831-836.
- [83] BELLET D., DANGLES-MARIE V. Immunothérapie des cancers : des mécanismes de défense contre les tumeurs aux applications cliniques. *Elsevier*, 2004, vol.8, n°22, 34-48.
- [84] CHOUAIB S., EL HAGE F., BENLALAM H., and al. Immunothérapie du cancer : espoirs et réalités. *M/S : médecine sciences*, 2006, vol.22, n° 8-9, 755-759.
- [85] PEUVREL L., DRENO B.. *Interférons*. [en ligne]. Paris : Fondation René Touraine. 2005. Disponible sur : < <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1368> > (consulté le 20.02.2013)
- [86] Vidal 2012 : le dictionnaire. 88ième éd. Paris : Ed. du Vidal, 2012, 3024 p.

- [87] QUINTIN-COLONNA F., MONTIER Y., PERE H., and al. *Cancer immunotherapy*, 2009.
- [88] WU J., STATON C.. Anti-angiogenic drug discovery: lessons from the past and thoughts for the future. *Expert Opinion on Drug Discovery* , 2012, vol.7, n° 8, 723-743.
- [89] AMEDEI A., NICCOLAI E., D'ELIOS M. T Cells and Adoptive Immunotherapy: Recent Developments and Future Prospects in Gastrointestinal Oncology. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011,1-17.
- [90] NICCOLAI E., PRISCO D., D'ELIOS M., and al. What Is Recent in Pancreatic Cancer Immunotherapy?. *BioMed Research International*, 2013, 1-14.
- [91] HASSAN R., BULLOCK S., PREMKUMAR A., and al. Phase I Study of SS1P, a Recombinant Anti-Mesothelin Immunotoxin Given as a Bolus I.V. Infusion to Patients with Mesothelin-Expressing Mesothelioma, Ovarian, and Pancreatic Cancers. *Clinical Cancer Research*, 2007, vol.13, n° 17, 5144-5149.
- [92] KREITMAN R., HASSAN R., FITZGERALD D, and al. Phase I Trial of Continuous Infusion Anti-Mesothelin Recombinant Immunotoxin SS1P. *Clinical Cancer Research*, 2009, vol.15, n° 16, 5274-5279.
- [93] ARMSTRONG D., LAHERU D., MA W., and al. A phase 1 study of MORAb-009, a monoclonal antibody against mesothelin in pancreatic cancer, mesothelioma and ovarian adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, vol. 25, n°18S.
- [94] GOLD D., MODRAK D., SCHUTSKY K., and al. Combined 90Yttrium-Dota-Labeled PAM4 antibody radioimmunotherapy and gemcitabine radiosensitization for the treatment of a human pancreatic cancer xenograft. *International Journal of Cancer*, 2004, vol. 109, n° 4, 618–626.
- [95] SAEKI H., YANOMA S., TAKEMIYA S. and al. Antitumor activity of a combination of trastuzumab (Herceptin) and oral fluoropyrimidine S-1 on human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing pancreatic cancer. *Oncology Reports*, 2007, vol. 18, n° 2, 433–439.
- [96] A Phase I/II Study of Radioimmunotherapy with 90Y-Humanized MN-14 IgG Administered as a Single Dose to Patients with Refractory Advanced/Metastatic Pancreatic Carcinoma (NCT00041639). <http://clinicaltrials.gov/> .
- [97] PHILIP P., BENEDETTI J., Corless C., and al. Phase III Study Comparing Gemcitabine Plus Cetuximab Versus Gemcitabine in Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Southwest Oncology Group–Directed Intergroup Trial S0205. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, vol.28, n° 22, 3605-3610.
- [98] GRAEVEN U., KREMER B.,SUDHOFF T., and al Phase I Study of the Humanised anti-EGFR Monoclonal Antibody Matuzumab (EMD 72000) Combined with Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer. *British Journal of Cancer*, 2006, vol.94, n° 9, 1293-1299.

- [99] KINDLER H., FRIBERG G., SINGH D., and al. Phase II Trial of Bevacizumab Plus Gemcitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol.23, n° 31, 8033-8040.
- [100] KINDLER H., NIEDZWIECKI D., HOLLIS D., and al. Gemcitabine Plus Bevacizumab Compared With Gemcitabine Plus Placebo in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Phase III Trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *Journal of Clinical Oncology*, 2010, vol.28, n° 22, 3617-3622.
- [101] MOORE M., GOLDTEIN D., HAMM J., and al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, vol.25, n° 15, 1960-1966.
- [102] KAWAOKA T., OKA M., TAKASHIMA M, and al. Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer: Cytotoxic T lymphocytes stimulated by the MUC1-expressing human pancreatic cancer cell line YPK-1. *Oncology Reports*, 2008, vol. 20, n° 1, 155.
- [103] KONDO H., HAZAMA S., KAWAPKA T., and al. Adoptive Immunotherapy for Pancreatic Cancer Using MUC1 Peptide-pulsed Dendritic Cells and Activated T Lymphocytes. *Anticancer Research*, 2008, vol. 28, n° 1B, 379-387.
- [104] GUNTURU K., Rossi G., SAIF M. Immunotherapy updates in pancreatic cancer: are we there yet?. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2012, vol.5, n° 1, 81-89.
- [105] HARDACRE J., MULCAHY M., SMALL W., and al. Addition of Algenpantucel-L Immunotherapy to Standard Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: a Phase 2 Study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2013, vol.17, n° 1, 94-101.
- [106] REGINE W., WINTER K., ABRAMS R., and al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medicinal Association*, 2008, vol.299: 1019–1026.
- [107] Immunotherapy Study for Surgically Resected Pancreatic Cancer (NCT01072981). <http://clinicaltrials.gov/> .
- [108] JAFFEE E., HRUBAN R., BIEDRZYCKI B., and al. Novel Allogeneic Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor–Secreting Tumor Vaccine for Pancreatic Cancer: A Phase I Trial of Safety and Immune Activation. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, vol.19, n° 1, 145-156.
- [109] LUTZ E., YEO C., LILLEMOE K, and al. A Lethally Irradiated Allogeneic Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor-Secreting Tumor Vaccine for Pancreatic Adenocarcinoma. *Annals of Surgery*, 2011, vol.253, n° 2, 328-335.
- [110] Vaccine Therapy in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Has Been Removed by Surgery (NCT00389610). <http://clinicaltrials.gov/> .

- [111] Cancer Vaccines CRS-207 and GVAX Pancreas for Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (NCT01417000). <http://clinicaltrials.gov/> .
- [112] Vaccine Therapy With or Without Cyclophosphamide in Treating Patients Undergoing Chemotherapy and Radiation Therapy for Stage I or Stage II Pancreatic Cancer That Can Be Removed by Surgery (NCT00727441). <http://clinicaltrials.gov/> .
- [113] GJERTSEN M., BAKKA A., BREIVIK J., and al. Vaccination with mutant ras peptides and induction of T-cell responsiveness in pancreatic carcinoma patients carrying the corresponding RAS mutation. *Lancet*, 1995, vol.346, 1399–1400.
- [114] GJERTSEN M., BUANES T., ROSSELAND A., and al. Intradermal Ras Peptide Vaccination with Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor as Adjuvant: Clinical and Immunological Responses in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*, 2001, vol.92, n° 3, 441–450.
- [115] WEDEN S., KLEMP M., GLADHAUG I., and al. Long-term Follow-up of Patients with Resected Pancreatic Cancer Following Vaccination Against Mutant K-ras. *International Journal of Cancer*, 2011, vol.128, n° 5, 1120–1128.
- [116] BERNHARDT S., GJERTSEN M., TRASCHEL S., and al. Telomerase Peptide Vaccination of Patients with Non-resectable Pancreatic Cancer: a Dose Escalating Phase I/II Study. *British Journal of Cancer*, 2006, vol.95, n° 11, 1474-1482.
- [117] « Gemcitabine and Capecitabine With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer (NCT00425360). <http://clinicaltrials.gov/>.
- [118] Radiation Therapy, Tadalafil, Sargramostim, Gemcitabine, and Telomerase Vaccine (GV1001) in Patients With Pancreatic Cancer (NCT01342224). <http://clinicaltrials.gov/> .
- [119] MARSHALL J., GULLEY J., ARLEN P., and al. Phase I Study of Sequential Vaccinations With Fowlpox-CEA(6D)-TRICOM Alone and Sequentially With Vaccinia-CEA(6D)-TRICOM, With and Without Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, in Patients With Carcinoembryonic Antigen-Expressing Carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol.23, n° 4, 720-731.
- [120] KAUFMAN H., KIM-SCULZE S., MANSON K.. Poxvirus-based vaccine therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Translational Medicine*, 2007, vol.5, n°1, 60.
- [121] Therion Biologics. *Therion Reports Results Of Phase 3 PANVAC-VF Trial And Announces Plans For Company Sale*. [en ligne]. Bexhill-on-sea : Medical News Today. 2006. Disponible sur : < <http://www.medicalnewstoday.com/releases/46137.php>>. (consulté le 30.02.2013)

- [122] RAMANATHAN R., LEE K., McKOLANIS J., and al. Phase I Study of a MUC1 Vaccine Composed of Different Doses of MUC1 Peptide with SB-AS2 Adjuvant in Resected and Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy* , 2005, vol.54, n° 3, 254-264.
- [123] WOBSE M., KEIKAVOUSSI P., KUNZMANN V., and al. Complete Remission of Liver Metastasis of Pancreatic Cancer Under Vaccination with a HLA-A2 Restricted Peptide Derived from the Universal Tumor Antigen Survivin. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2006, vol.55, n° 10, 1294-1298.
- [124] MIYAZAWA M., OHSAWA R., TSUNODA T., and al. Phase I Clinical Trial Using Peptide Vaccine for Human Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 in Combination with Gemcitabine for Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer Science*, 2010, vol.101, n° 2, 433–439.
- [125] International Clinical Trials Registry Platorme (ICTRP).
<http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=JPRN-UMIN000001664>.
- [126] MORSE M., NAIR S., BOCZKOWSKI D., and al. The feasibility and safety of immunotherapy with dendritic cells loaded with CEA mRNA following neoadjuvant chemoradiotherapy and resection of pancreatic cancer. *International Journal of Gastrointestinal Cancer*; 2002, vol.32, 1–6.
- [127] YAMAMOTO K., UENO T., KAWAOKA T., and al. MUC1 Peptide Vaccination in Patients with Advanced Pancreas or Biliary Tract Cancer. *Anticancer Research*, 2005, vol.25, n° 5, 3575-3579.
- [128] RONG Y., QIN X., JIN D., and al. A phase I pilot trial of MUC1-peptidepulsed dendritic cells in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Clinical and Experimental Medicine*, 2012, vol.12, 173–180.
- [129] PECHER G., HARING A., KAISER L., and al. Mucin Gene (MUC1) Transfected Dendritic Cells as Vaccine: Results of a Phase I/II Clinical Trial. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2002, vol.51, n° 11-12, 669-673.
- [130] LEPISTO A., MOSER A., ZEH M., and al. A Phase I/II Study of a MUC1 Peptide Pulsed Autologous Dendritic Cell Vaccine as Adjuvant Therapy in Patients with Resected Pancreatic and Biliary Tumors. *Cancer Therapy*, 2008, vol.6, n° B, 955.
- [131] MAZZOLINI G., ALFARO C., SANGRO B., and al. Intratumoral Injection of Dendritic Cells Engineered to Secrete Interleukin-12 by Recombinant Adenovirus in Patients With Metastatic Gastrointestinal Carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol.23, n°5, 999-1010.
- [132] MAKI R., LIVINGSTON P., LEWIS J., and al. A phase I pilot study of autologous heat shock protein vaccine HSPPC-96 in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*, 2007, vol.52: 1964–1972.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Sommaire	7
Liste des Abréviations	9
Introduction	11
I- Physiologie du pancréas	12
I.1 Description du pancréas	12
I.2 Pancréas exocrine	13
I.2.1 Suc pancréatique	13
I.2.1.a Enzymes	14
I.2.1.b Solution hydro électrolytique	14
I.2.2 Contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine	14
I.2.2.a Facteurs hormonaux stimulants	14
I.2.2.b Facteurs hormonaux inhibiteurs	15
I.3 Pancréas endocrine	16
I.3.1 Cellules alpha	16
I.3.2 Cellules Beta	16
I.3.3 Cellules Delta	17
I.3.4 Cellules PP	17
II- Pathologies du pancréas et leurs traitements	18
II.1 Le diabète	18
II.1.1 Le diabète de type 1	18
II.1.2 Le diabète de type 2	19
II.1.3 Les autres diabètes	20
II.1.4 Les symptômes et les complications	20
II.1.4.a Les symptômes	20
II.1.3.b Les complications	20
II.1.3.b.a Les complications aiguës	20

II.1.3.b.b Les complications chroniques	22
II.2 Les pancréatites.....	23
II.2.1 La pancréatite aigüe	23
II.2.1.a Définition	23
II.2.1.b Etiologies	23
II.2.1.c Diagnostic	24
II.2.1.d Traitement	24
II.2.2 La pancréatite chronique	25
II.2.2.a Définition	25
II.2.2.b Etiologies	25
II.2.2.c Diagnostic	26
II.2.2.d Complications de la pancréatite chronique.....	27
II.2.2.d.a Les complications aigües	27
II.2.2.d.b Les complications chroniques.....	27
II.2.2.e Traitement	27
II.3 Tumeurs exocrines	28
II.3.1 L'adénocarcinome canalaire pancréatique	28
II.3.1.a Définition	28
II.3.1.b Etiologies	28
II.3.2.c Diagnostic	29
II.3.2.d Traitement	30
II.3.3 Les autres tumeurs du pancréas exocrine	30
II.3.3.a Le cystadénome séreux	30
II.3.3.b Le cystadénome mucineux	31
II.3.3.c Le cystadénocarcinome.....	31
II.3.3.d Les tumeurs intra-canales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP).....	31
II.4 Tumeurs endocrines	32
II.4.1 L'insulinome.....	32

II.4.2 Le glucagonome	32
II.4.3 Le VIPome	32
II.4.4 Le gastrinome	33
II.4.5 Le somatostatine	33
III- Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) et inflammation	33
III.1 Le PDAC : une évolution progressive	34
III.2 Modifications génétiques du PDAC	35
III.2.1 Définition oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs	35
III.2.1.a Un oncogène	35
III.2.1.b Un gène suppresseur de tumeur	35
III.2.2 Mutation activatrice de Kras	36
III.2.2.a Voie Ras à l'état physiologique	36
III.2.2.b Effet de la mutation activatrice de Kras	38
III.2.3 Perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs	38
III.2.3.a Le gène p16	38
III.2.3.b Le gène Smad4/DPC4	39
III.2.3.c Le gène p53	39
III.2.3.d Le gène sst2	39
III.3 Inflammation	40
III.3.1 Inflammation et immunité en dehors du cancer	40
III.3.1.a Les étapes de la réaction inflammatoire	40
III.3.1.a.a La réaction vasculo-exsudative	41
III.3.1.a.b La réaction cellulaire	41
III.3.1.a.c La détersion	42
III.3.1.a.d La réparation et la cicatrisation	42
III.3.1.b Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire	43
III.3.1.b.a Les cellules de l'immunité innée	43
❖ Les polynucléaires	44

❖ Les mastocytes	44
❖ Les monocytes / macrophages	44
❖ Les cellules dendritiques	45
❖ Les cellules NK	45
III.3.1.b.a Les cellules de l'immunité adaptative	45
❖ Les lymphocytes B	45
❖ Les lymphocytes T	46
III.3.2 L'inflammation associée au PDAC	47
III.3.2.a Les étapes de la réponse immunitaire aux tumeurs	47
III.3.2.a.a L'élimination	47
III.3.2.a.b L'équilibre	48
III.3.2.a.c L'échappement	48
III.3.2.b Cellules impliquées dans l'échappement tumoral	49
III.3.2.b.a MDSCs	49
III.3.2.b.b Lymphocytes T régulateurs	49
III.3.2.b.c Macrophages associés aux tumeurs	50
III.3.3 Communication entre les cellules immunes et la cellule tumorale : rôle des modèles animaux	51
III.3.3.a Modèle murin exprimant la mutation activatrice de Kras dans le pancréas	51
III.3.3.b Modèle murin exprimant la mutation activatrice de Kras et soumis à une inflammation	51
III.3.3.c Rôle de NF- κ B dans l'amplification de la réaction inflammatoire tumorale ..	52
III.3.3.d Molécules immunosuppressives sécrétées par la tumeur	53
III.3.3.d.a IL-10	53
III.3.3.d.b TGF- β	54
III.3.3.d.c VEGF	54
III.3.3.d.d MIF	54
IV. Immunothérapie et cancer	55
IV.1 Stratégies d'immunothérapie	55

IV.1.1 Traitements à base de cytokines	55
IV.1.1.a Traitement par l'interféron	55
IV.1.1.a.a Indications des interférons	56
IV.1.1.a.b Effets indésirables des interférons	56
IV.1.1.b Traitement par l'IL-2	56
IV.1.1.b.a Indication de l'IL-2	56
IV.1.1.b.b Effets indésirables du Proleukin ®	57
IV.1.2 L'immunothérapie passive	57
IV.1.2.a L'immunothérapie à base d'anticorps	57
IV.1.2.a.a Mabcampath ® (Alemtuzumab)	57
❖ Indication du Mabcampath®	57
❖ Effets indésirables du Mabcampath®	58
IV.1.2.a.b Mabthera® (Rituximab)	58
❖ Indications du Mabthera®	58
❖ Effets indésirables du Mabthera®	58
IV.1.2.a.c Arzerra® (Ofatumumab)	58
❖ Indication de l'Arzerra®	59
❖ Effets indésirables de l'Arzerra®	59
IV.1.2.a.d Zevalin ® (Ibritumomab tiuxétan+ radio-isotope)	59
❖ Indications du Zevalin ®	59
❖ Effets indésirables du Zevalin®	59
IV.1.2.a.e Brentuximab Vedontin	60
❖ Indications du Brentuximab Vedontin	60
❖ Effets indésirables du Brentuximab Vedontin	60
IV.1.2.a.f Avastin® (Bevacizumab)	60
❖ Indications de l'Avastin®	61
❖ Effets indésirables de l'Avastin®	61
IV.1.2.a.g Erbitux® (Cetuximab)	61

❖	Indications de l'Erbitux®.....	62
❖	Effets indésirables de l'Erbitux®.....	62
IV.1.2.a.h	Vectibix ® (Panitumumab).....	62
❖	Indications du Vectibix®.....	62
❖	Effets indésirables du Vectibix®.....	62
IV.1.2.a.i	Herceptin® (Trastuzumab)	63
❖	Indications de l'Herceptin®.....	63
❖	Effets indésirables de l'Herceptin®	63
IV.1.2.a.j	Removab® Catumaxomab.....	64
❖	Indication du Removab®	64
❖	Effets indésirables du Removab ®.....	64
IV.1.2.b	L'immunothérapie adoptive.....	64
IV.1.3	L'immunothérapie active.....	65
IV.2	Essais cliniques d'immunothérapie dans le traitement du cancer du pancréas.....	66
IV.2.1	Essais cliniques utilisant les anticorps monoclonaux.....	66
IV.2.1.a	Anticorps anti-mésothéline	66
IV.2.1.b	Anticorps anti-mucine.....	67
IV.2.1.c	Anticorps anti-HER2.....	67
IV.2.1.d	Anticorps anti-CEA	67
IV.2.1.e	Anticorps anti-EGFR	67
IV.2.1.f	Anticorps anti-VEGF.....	68
IV.2.2	Essais cliniques utilisant le transfert lymphocytes T	69
IV.2.3	Essais cliniques utilisant une approche vaccinale	69
IV.2.3.a	Vaccin utilisant des cellules entières.....	69
IV.2.3.a.a	Essais utilisant l'algenpantucel-L.....	69
IV.2.3.a.b	Essais utilisant le GM CSF	70
IV.2.3.b	Vaccins utilisant des peptides ou de l'ADN	71
IV.2.3.b.a	Vaccin contre ras muté	71

IV.2.3.b.b Vaccin contre la télomérase.....	71
IV.2.3.b.c Vaccin contre le CEA	72
IV.2.3.b.d Vaccin contre MUC 1.....	73
IV.2.3.b.e Vaccin contre la survivine	73
IV.2.3.b.f Vaccin contre le VEGFR-2	73
IV.2.3.c Vaccins utilisant les cellules dendritiques chargées	74
IV.2.3.c.a Cellules dendritiques chargées avec l'antigène du CEA.....	74
IV.2.3.c.b Cellules dendritiques chargées avec l'antigène de MUC-1	74
IV.2.3.c.c Cellules dendritiques modifiées pour sécréter IL-12	75
IV.2.3.d Vaccin à base de protéines de choc thermique.....	75
Conclusion.....	77
BIBLIOGRAPHIE	78
TABLE DES MATIERES	89
TABLE DES FIGURES	96
TABLE DES TABLEAUX.....	97
SERMENT DE GALIEN	98

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du pancréas [4]	12
Figure 2: Composition d'un acinus [7]	13
Figure 3 : Composition d'un ilot de Langerhans [10].....	16
Figure 4 : Calcul du score de Ranson (pancréatite considérée sévère si score =3)[14]	24
Figure 5 : Représentation de la proportion des différentes étiologies des pancréatites chroniques [16].....	26
Figure 6 : Mise en évidence de la destruction des acini et de la fibrose lors d'un PDAC [26]	34
Figure 7 : Evolution de la dysplasie au cours du développement du PDAC [28].....	34
Figure 8 : Mécanisme d'activation de Ras [32]	37
Figure 9 : Différentes voies en aval de l'activation de Ras [33]	38
Figure 10 : Modifications génétiques au cours du développement du PDAC [43].....	40
Figure 11 : Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire [51].....	47
Figure 12: Etapes de l'immunoediting [55]	48

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Différentes catégories d'insulines utilisées dans le traitement du diabète de type 1	19
Tableau II : Différentes classes médicamenteuses utilisées dans le traitement du diabète de type 2	19

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, 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 les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

PHYSIOPATHOLOGIE DU PANCREAS : ROLE DE L'INFLAMMATION DANS LA CANCEROGENESE DU PANCREAS EXOCRINE

RESUME

Le pancréas est un organe important dans le bon fonctionnement du corps humain. Il est impliqué principalement dans la régulation de la glycémie pour la partie endocrine et dans la sécrétion du suc pancréatique nécessaire à la digestion pour la partie exocrine.

Cet organe peut être atteint par différentes pathologies provoquant un fonctionnement anormal. Ces pathologies sont plus ou moins graves allant du diabète au cancer en passant par les pancréatites. La pathologie la plus grave est sans aucun doute l'adénocarcinome canalaire pancréatique qui représente la quatrième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux. Ce pronostic sombre s'explique par la détection tardive et une absence de thérapies efficaces.

La compréhension des mécanismes du développement de ce cancer permettront le développement de nouvelles thérapies. L'inflammation a été montrée comme jouant un rôle prépondérant dans le développement de ce cancer. Des immunothérapies existent dans le traitement du cancer mais aucune n'est efficace dans le traitement du cancer du pancréas. C'est pourquoi aujourd'hui de nouveaux essais cliniques d'immunothérapie sont en cours dans le traitement du cancer du pancréas. Ces essais ont pour but d'amplifier la réponse immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales.

MOTS-CLES

Pancréas, pathologies, cancer, inflammation, immunothérapie

PHYSIOPATHOLOGY OF THE PANCREAS : ROLE OF INFLAMMATION IN PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA

ABSTRACT

The pancreas is a vital organ which is necessary for homeostasis of the human body. The endocrine tissue is implicated in glycemia regulation and exocrine tissue synthesizes and secretes pancreatic enzymes necessary for digestion.

This organ can be affected by different pathologies which result in abnormal function. These disorders are more or less severe ranging from diabetes to cancer including pancreatitis. The most serious illness is no doubt pancreatic ductal adenocarcinoma which is ranked fourth among cancer-related deaths in western countries. This poor prognosis can be explained by late detection and a lack of effective therapies.

Understanding the mechanisms of pancreatic cancer development will lead to the development of new therapies. Inflammation has been shown to play an important role in development of this cancer. Immunotherapies exist in cancer treatment but none are effective in pancreatic cancer. Today new immunotherapy clinical trials are underway for treatment of pancreatic cancer with the objective of amplifying the immune response against cancer cells.

KEYWORDS

Pancreas, pathology, cancer, inflammation, immunotherapy.

DISCIPLINE : Pharmacie

INTITULE OU ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

UNIVERSITE DE LIMOGES, Faculté de pharmacie

2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex