

CANCER DU PANCRÉAS

DES PROGRÈS QUI DONNENT ESPOIR

Relativement rare, le cancer du pancréas a un pronostic plutôt sombre. Mais les récents progrès dans la prise en charge de cette pathologie et de ses complications améliorent significativement la qualité autant que l'espérance de vie des malades.



Dossier parrainé par le
**Pr Philippe
Rougier,**

chef du service d'hépatogastro-entérologie et d'oncologie digestive à l'hôpital Ambroise-Paré de Boulogne-Billancourt (Hauts-de-Seine).

En France, le cancer du pancréas représente 10 % des tumeurs digestives et 2 % de l'ensemble des cancers. Chaque année, on compte environ 5 000 nouveaux cas. Des hommes principalement, avec un pic d'incidence entre 60 et 70 ans. Sous le terme générique de cancer du pancréas cohabitent en fait deux grandes pathologies, selon le type de cellule touchée. Dans 90 à 95 % des cas, il s'agit d'un adénocarcinome se développant aux dépens des cellules exocrines – productrices d'enzymes digestives. L'autre forme, le carcinome endocrine, est beaucoup plus rare et généralement moins grave; elle touche les cellules endocrines qui sécrètent des hormones telles que l'insuline et le glucagon, régulatrices du taux de sucre dans le sang (glycémie). Ces populations de cellules – exocrine et endocrine – étant étroitement imbriquées au sein du pancréas, l'un ou l'autre cancer peut survenir sur toutes les zones de l'organe : tête, corps ou queue du pancréas (cf. infographie p. 16).

CHAQUE ANNÉE, ON COMPTE 5 000 NOUVEAUX CAS DE CANCERS DU PANCRÉAS.

Des facteurs de risque mal cernés

Régime trop riche en graisses animales, alcool, tabac, diabète : de nombreux facteurs environnementaux sont soupçonnés d'augmenter le risque de cancer du pancréas mais seule la respon- ●●●



La responsabilité du tabac dans le cancer du pancréas est avérée : il multiplie par deux ou trois le risque de ce cancer.

DIAGNOSTIC

À la recherche de marqueurs biologiques

L'identification des marqueurs spécifiques du cancer du pancréas permettrait de le détecter grâce à une simple prise de sang, de suivre son évolution, ou encore d'évaluer l'effet de différents traitements. Actuellement, on utilise le dosage sanguin d'une molécule appelée CA9-19. « Ce test est très sensible :

si le taux de CA9-19 augmente, c'est forcément qu'il se passe quelque chose. Malheureusement, il est très peu spécifique, autrement dit cette augmentation n'est pas synonyme de cancer, elle peut aussi avoir lieu lors de maladies bénignes comme des calculs biliaires ou un dysfonctionnement du foie »,

explique le Pr Christophe Louvet, oncologue à l'hôpital Saint-Antoine (Paris). Des recherches sont en cours sur la détection dans le sang de cellules cancéreuses ou même d'ADN porteur de mutations spécifiques du cancer du pancréas. Mais rien n'est probant pour le moment.

FORMES FAMILIALES

Quand la génétique s'en mêle

Lorsqu'on diagnostique deux ou trois cas de cancer du pancréas chez des apparentés au premier degré (parents-enfants ou frère-sœur), on parle de forme familiale. 5 à 10 % des cancers du pancréas seraient concernés. Mais le ou les gènes impliqués n'ont pas encore été clairement identifiés. Par ailleurs, on sait que certaines mutations génétiques liées à d'autres cancers héréditaires jouent aussi un rôle dans les formes familiales du cancer du pancréas. C'est le cas notamment du gène BRCA2 (lié à certains cancers du sein et/ou de l'ovaire) ou du gène MMR (cancers colorectaux appelés HNPCC ou syndrome de Lynch). On trouve aussi le gène PRSS1, responsable de pancréatite chronique familiale, qui augmente de 40 % le risque de cancer du pancréas. Enfin, le cancer du pancréas se trouve parfois associé à d'autres tumeurs comme

dans les néoplasies endocrines multiples (voir encadré p. 17), qui sont des maladies génétiques rares mettant en cause les gènes NEM 1 et 2. Face à ce tableau complexe, les *oncogénétiiciens* peuvent réaliser différents tests génétiques. Mais identifier un gène de susceptibilité ne suffit pas, encore faut-il ensuite mettre en place une stratégie de surveillance pour les personnes concernées. Or, pour l'instant, il n'existe aucun consensus quant à la fréquence et aux méthodes à employer, ni au choix des personnes à surveiller. C'est pourquoi les chercheurs appellent à la création d'un registre français des cancers familiaux du pancréas, qui leur permettrait de mener des études plus précises.

Oncogénétiicien : cancérologue spécialisé dans les formes héréditaires de cancers, il peut réaliser des tests génétiques et met en place des protocoles particuliers de surveillance pour les patients prédisposés.



L'existence de prédispositions génétiques au cancer du pancréas est clairement avérée. Mais les chercheurs s'attendent encore à déterminer les gènes impliqués.

Jupiter Images

●●● sabilité du tabac est établie. « Il multiplie par deux ou trois le risque de cancer du pancréas, favorise son développement à un âge plus jeune de dix ans en moyenne que chez les non-fumeurs et serait en cause dans 30 % de ces cancers, explique le Pr Pascal Hammel, responsable du Centre expert en oncologie digestive à l'hôpital Beaujon, à Clichy (Hauts-de-Seine). On sait aussi que les pancréatites chroniques, souvent dues à une intoxication alcoolique, peuvent augmenter le risque de survenue de cette tumeur. »

Une prédisposition génétique est retrouvée dans 5 à 10 % des cancers du pancréas (voir encadré ci-dessus). « Elle est évoquée lorsque plusieurs cancers du pancréas surviennent dans une même famille, mais aucun gène précis n'a encore pu être incriminé », poursuit le Pr Hammel.

Certaines familles à risque bénéficient d'un dépistage de lésions pancréatiques connues pour favoriser le développement cancéreux : c'est le cas d'une prolifération des cellules qui tapissent les canaux pancréatiques. Celle-ci est responsable

d'un risque de cancer qui peut atteindre 15 à 50 % selon l'étendue de cette prolifération et, surtout, sa localisation : les formes touchant à la fois le canal pancréatique principal et les canaux secondaires sont les plus agressives. Des kystes muqueux (cystadénome) du pancréas seraient quant à eux impliqués dans 10 % des cancers. Ces lésions peuvent être retirées chirurgicalement à titre préventif.

In fine, plus du tiers des cancers du pancréas survient en l'absence de tout facteur de risque connu. Difficile, alors, d'envisager une prévention efficace...

Une maladie généralement sournoise

Les symptômes de ce cancer, en particulier exocrine, sont plus ou moins discrets et rarement spécifiques. Altération de l'état général (fatigue, amaigrissement, perte d'appétit), ictère (jaunisse) s'il y a compression des voies biliaires, douleurs abdominales aiguës, urines foncées ou selles décolorées, ●●●

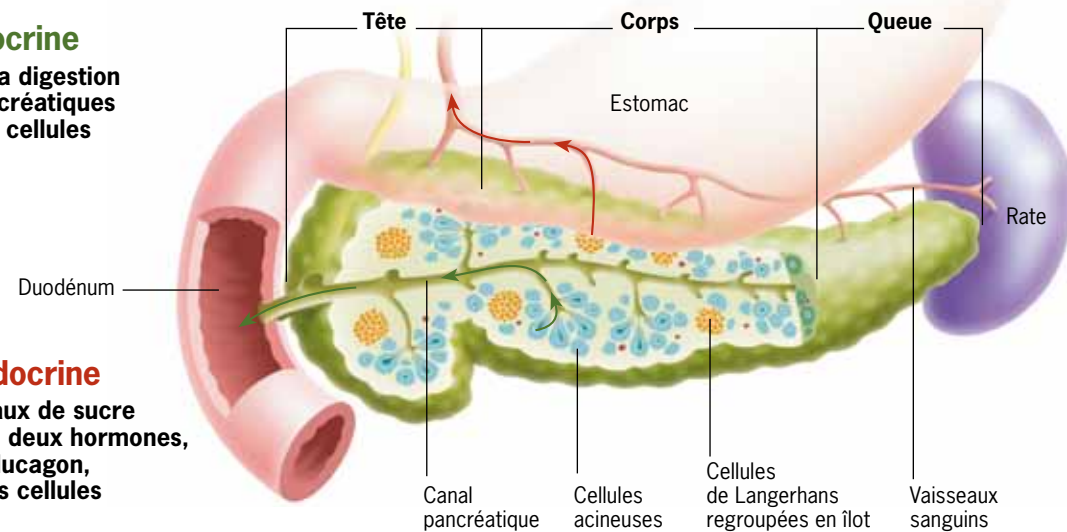
La double mission du pancréas

Fonction exocrine

Participation à la digestion via les sucs pancréatiques sécrétés par les cellules acineuses.

Fonction endocrine

Régulation du taux de sucre dans le sang via deux hormones, l'insuline et le glucagon, produites par les cellules de Langerhans.

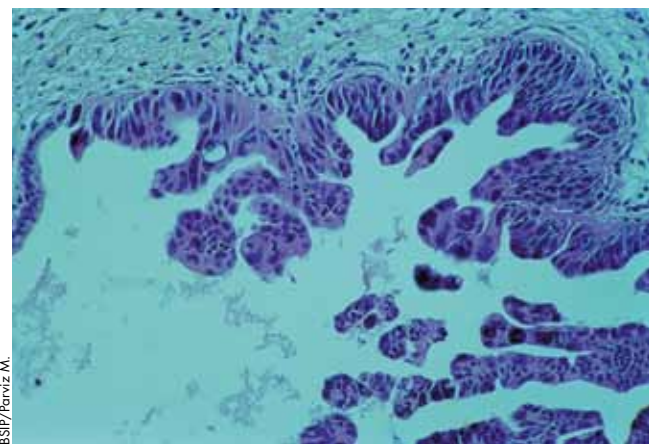


●●● phlébite, apparition ou aggravation d'un diabète associé à des douleurs abdominales... Isolés ou combinés, ces signes doivent alerter.

Le cancer touchant la queue du pancréas est plus sournois, car il ne provoque pas de jaunisse, véritable « signature » de la pathologie. Parfois, on le découvre à l'occasion d'une analyse sanguine révélant un excès de sucre dans le sang (hyperglycémie) ou d'un examen d'imagerie abdominale prescrit pour un autre motif. Aucun marqueur tumoral n'est aujourd'hui validé pour dépister le

cancer du pancréas avant l'apparition des symptômes. Conséquence : le diagnostic est posé dans 85 % des cas à un stade déjà avancé de la maladie. Les examens d'imagerie médicale se trouvent en première ligne pour poser ce diagnostic. Le scanner s'impose comme l'examen de référence. Il peut déceler des augmentations de volume localisées, préciser si la tumeur est en contact avec des vaisseaux sanguins et rechercher d'éventuelles métastases. Mais, « seule l'analyse anatomopathologique d'un prélèvement (biopsie) est à même de confirmer le diagnostic. On pratique cette biopsie à l'aide d'une sonde écho-endoscopique introduite par la bouche, sous anesthésie générale », explique le Pr Philippe Rougier, chef du service d'hépatogastro-entérologie et oncologie digestive à l'hôpital Ambroise-Paré, à Boulogne-Billancourt (Hauts-de-Seine).

Le point délicat : discerner les 5 % de tumeurs endocrines. Cela se fait parfois d'après leurs manifestations biologiques particulières (hypoglycémie, diabète, troubles du transit...). En leur absence, le diagnostic s'appuiera sur l'imagerie par scanner-TDM, qui permet d'identifier certaines particularités de ces tumeurs, notamment leur vascularisation, souvent plus importante que celle de leurs homologues exocrines. À cet examen s'ajoute quasi systématiquement ●●●



L'analyse anatomopathologique d'un échantillon prélevé par biopsie est un élément clé du diagnostic.

CANCER RARE

Le cas particulier des tumeurs endocrines

Les tumeurs se développant au détriment des cellules endocrines (celles qui produisent les hormones) sont plutôt rares, elles représentent entre 5 et 10 % des cancers du pancréas. La moitié de ces tumeurs sont dites fonctionnelles, et conduisent à une hypersécrétion d'hormones. Il s'agit le plus souvent d'insulinomes et de gastrinomes (tumeurs conduisant à une surproduction d'insuline ou de gastrine), facilement détectables grâce aux symptômes liés aux hormones produites en trop grande quantité. Ces tumeurs endocrines fonctionnelles peuvent être associées à des tumeurs affectant d'autres glandes endocrines comme l'hypophyse ou la thyroïde. On parle alors de néoplasie endocrine multiple (NEM), une pathologie d'origine génétique (voir encadré p. 15). Dans l'autre moitié des cas, ces tumeurs sont non fonctionnelles, et plus difficiles à détecter.

Si les insulinomes ont de très bonnes chances de guérison (plus de 90 %), le pronostic est plus sombre pour les autres tumeurs endocrines du pancréas (20 à 40 %). Dans tous les cas, la chirurgie est le traitement de référence. On cherche alors à enlever le maximum de volume tumoral (résection complète). Si la totalité n'a pu être ôtée, ou si des métastases sont déjà présentes, un traitement complémentaire par radiothérapie ou chimiothérapie peut être envisagé, même si aucun standard de prise en charge n'existe pour ces cas.

●●● une **scintigraphie** des récepteurs de la somatostatine, détectables plus de huit fois sur dix sur ces tumeurs. « Il faut également inclure le recours au dosage sanguin de la chromogranine A, un marqueur tumoral susceptible d'être élevé dans les tumeurs endocrines », précise le Pr Rougier.

La prise en charge

Le principal traitement du cancer du pancréas exocrine est la chirurgie, pour ôter la tumeur. « Elle s'adresse uniquement aux petites tumeurs n'ayant pas envahi les gros vaisseaux artériels ●●●

Scintigraphie : technique d'imagerie diagnostique basée sur l'injection d'une substance faiblement radioactive se fixant dans l'organe à examiner. Le rayonnement émis par l'organe est enregistré à l'aide d'une caméra dite à scintillation.

Point de vue

Pr Philippe Rougier, CHEF DU SERVICE D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE ET D'ONCOLOGIE DIGESTIVE DE L'HÔPITAL AMBROISE-PARÉ, À BOULOGNE-BILLANCOURT (HAUTS-DE-SEINE).

Quelles sont les passerelles entre recherche clinique et fondamentale ?

Dans tous les domaines, les essais cliniques enrichissent la recherche fondamentale, et réciproquement ! Mais le passage de la recherche fondamentale à la clinique est compliqué. En matière de cancer du pancréas, les chercheurs testent leurs hypothèses sur des milliers de prélèvements de tumeurs, disponibles dans des « tumorothèques ». Si la fiche de renseignements propre à chaque échantillon n'est pas assez précise, on ne pourra pas tirer de conclusions fiables sur la relation entre la réponse au traitement et le profil biologique des patients. D'où la nécessité d'essais cliniques couplés aux tumorothèques, ce qu'on appelle la « recherche de transfert » : ils permettent d'évaluer, sur les patients eux-mêmes et avec leur autorisation bien sûr, les hypothèses biologiques établies à partir des données issues des prélèvements de tumeur. Dans la mesure où ces patients participent à des essais cliniques, leur dossier est très bien renseigné et de très bonne qualité. De ce fait, les recherches biologiques peuvent être adossées à des données cliniques précises. Malheureusement, cette synergie n'est pas toujours mise en valeur et exploitée.

Est-ce difficile d'obtenir des financements ?

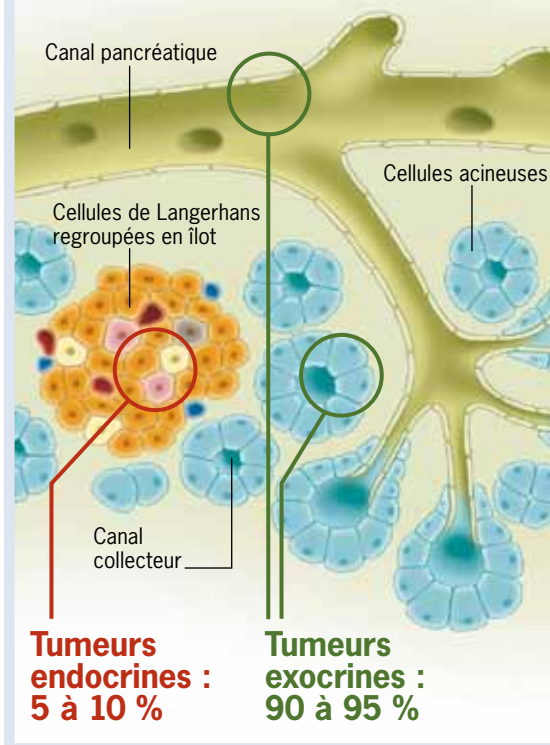
Oui ! Surtout si l'on veut associer, à chaque nouvel essai thérapeutique, une recherche biologique portant sur les aspects génétiques, cellulaires, moléculaires de la tumeur soumise au traitement. Or les sources financières et l'effort national sont encore trop faibles en ce qui concerne le cancer du pancréas... Cette situation est d'autant plus dommageable que toute découverte dans un cancer spécifique bénéficie à la prise en charge des autres tumeurs.

••• *autour du pancréas. Or ce dernier phénomène est très fréquent du fait de l'agressivité de ce cancer* », souligne le Pr Hammel. Il s'agit d'une intervention lourde, non exempte de complications postopératoires (diarrhée, gêne à l'alimentation...). De fait, les obstacles à la chirurgie sont fréquents : présence de métastases, âge avancé, état de santé général altéré... Seuls 15 % des patients sont ainsi opérables au moment du diagnostic initial et 5 % le sont après un traitement préalable (chimiothérapie et/ou radiothérapie) pour réduire la tumeur. Dans tous les cas, la chirurgie est suivie d'une chimiothérapie postopératoire afin d'atténuer le risque de récurrence. Quid de la radiothérapie? Seule ou le plus souvent associée à une chimiothérapie, sa place n'est pas consensuelle. Divers essais thérapeutiques en cours devraient permettre de trancher.

Dans les cas où la tumeur ne peut être retirée, le traitement de référence repose sur la chimiothérapie « à condition que le patient, et d'autant plus s'il est âgé, présente un bon état général. Nous prescrivons la gemcitabine en première intention depuis 1997, mais son efficacité est limitée du fait de la chimiorésistance de ce cancer », explique le Pr Hammel. L'arsenal thérapeutique devrait bientôt s'élargir avec de nouvelles associations de molécules, en particulier de thérapies ciblées capables de bloquer la prolifération des cellules cancéreuses (voir encadré ci-dessous). La radiothérapie peut être utilisée pour des tumeurs non métastatiques. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie en contrôlant aussi longtemps que possible la croissance tumorale. •••

Quand le cancer frappe le pancréas

Les tumeurs du pancréas sont classées en fonction des cellules qu'elles touchent. Elles sont le plus souvent malignes, c'est-à-dire cancéreuses.



Sylvie Dessert

TRAITEMENTS

De la chimiothérapie aux thérapies ciblées

La chimiothérapie de référence du cancer du pancréas repose sur la gemcitabine. « Depuis quinze ans, de nombreuses études essaient d'améliorer les résultats obtenus avec la gemcitabine en la combinant avec d'autres médicaments, décrit Christophe Louvet, oncologue à l'hôpital Saint-Antoine, mais sans grand succès. » Récemment, des recherches ont démontré l'intérêt de l'erlotinib, qui bloque la multiplication et la dissémination des cellules

cancéreuses. « Les instances européennes l'ont autorisé pour traiter les cancers pancréatiques métastatiques, mais l'Assurance maladie, elle, n'a pas jugé ses bénéfices suffisants pour le rembourser. Son utilisation est donc limitée dans notre pays », confie le Pr Louvet. D'autres recherches évaluent l'intérêt des molécules dites antiangiogéniques, qui empêchent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et conduisent ainsi à l'étouffement

de la tumeur, ou bien des inhibiteurs de mTor, une molécule impliquée dans la croissance tumorale. Les chercheurs développent également de nouvelles formes de chimiothérapie, notamment des molécules encapsulées, qui délivreraient le traitement uniquement au niveau de la tumeur, permettant ainsi d'augmenter les doses sans accroître les effets toxiques. Certains résultats préliminaires sont encourageants. À suivre.

Recherche

Thérapie génique et immunothérapie

Le cancer du pancréas est une tumeur très agressive, capable d'emporter rapidement des vies même en cas de tumeurs de petite taille. C'est pourquoi toutes les pistes thérapeutiques doivent être exploitées! Au CHU de Toulouse, des chercheurs testent chez l'animal différentes stratégies de *thérapie génique*, sous la direction de Louis Buscail : l'une vise à augmenter la sensibilité de la tumeur à la gemcitabine, la chimiothérapie de référence pour ce cancer, une autre à administrer des cellules génétiquement modifiées pour produire de l'interleukine 2, une substance qui

stimule le système immunitaire contre les cellules cancéreuses. Pour l'instant, aucune de ces approches n'a été testée chez l'homme. En parallèle, des recherches ont lieu en immunothérapie, une approche qui consiste à attaquer la tumeur grâce aux armes du système immunitaire. On teste ainsi des *anticorps monoclonaux* dirigés contre les récepteurs EGFR et HER situés à la surface de nombreuses cellules cancéreuses, dont celles de certains cancers du pancréas. Ces récepteurs sont en effet impliqués dans la croissance tumorale et la prolifération

cellulaire. En les bloquant grâce à des anticorps, on espère freiner voire inverser la croissance de la tumeur. Cette approche, utilisée couramment depuis quelques années pour traiter certains cancers du sein ou du côlon, est actuellement à l'essai contre le cancer du pancréas.

Thérapie génique : stratégie thérapeutique qui consiste à introduire un ou plusieurs gènes dans des cellules ou un organisme afin de corriger une anomalie génétique ou de provoquer la production d'une protéine utile.
Anticorps monoclonaux : molécules participant à la défense de l'organisme, toutes identiques et dirigées contre une cible bien précise car produites en laboratoire par les mêmes « clones » de cellules immunitaires.

Une chimiothérapie peut être indiquée avant la chirurgie, en post-opératoire ou quand la tumeur ne peut être retirée. De nouvelles associations de médicaments devraient bientôt voir le jour.

••• D'autres interventions non chirurgicales sont souvent nécessaires pour pallier certaines complications de la maladie. En effet, la plupart des personnes dont la tumeur est avancée présentent un ictère (jaunisse) à cause de la compression des voies biliaires ou encore une infection de la bile (angiocholite), si les canaux biliaires sont obstrués. L'une des solutions consiste à poser par voie endoscopique une prothèse dans la voie biliaire principale. Il est possible aussi, en cas d'obstruction du *duodénum* liée à la forte compression de la tumeur, d'installer une prothèse duodénale, également par voie endoscopique sous courte anesthésie générale. Ces techniques sont aujourd'hui parfaitement maîtrisées et très efficaces. Loin d'être négligée, la prise en charge de la douleur repose quant à elle sur les substances antalgiques de type morphinique. Il s'agit d'un cancer grave mais des progrès significatifs ont été accomplis au cours de la dernière



BSIP/Beimonte

décennie, pour rendre la chirurgie plus sûre, perfectionner les chimiothérapies, la radiothérapie ou bien encore la prise en charge des complications. Ces progrès indéniables contribuent à améliorer le quotidien et à allonger l'espérance de vie des patients. ■

Duodénum : partie initiale de l'intestin grêle (débutant à la sortie de l'estomac) et siège de l'absorption des aliments.

LIRE

- « **Le cancer du pancréas en questions** »

est un guide édité par la Fondation Arcad (Aide et recherche en cancérologie digestive) sous la direction des Pr Thierry André, oncologue à la Pitié-Salpêtrière à Paris, et Pascal Hammel, gastro-entérologue à l'hôpital Beaujon de Clichy. Il a pour objectif de fournir aux patients et à leurs proches la réponse aux principales questions qu'ils se posent.

Il est téléchargeable sur le site :

www.fondationarcad.org

Ou peut être commandé à l'adresse suivante :

Fondation Arcad

22, rue Malher, 75004 Paris

Tél. : 01 40 29 83 90

S'INFORMER

- **La Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE)** est une société savante qui rassemble les experts de la discipline. Sur son site Web, elle propose de nombreuses fiches d'information sur diverses maladies du système digestif, et notamment une fiche détaillée à propos du cancer du pancréas. Cette fiche est disponible sur le site :

www.snfge.asso.fr

S'ENTRAIDER

- On suspecte certaines formes de cancers du pancréas héréditaires d'appartenir à la famille plus large des cancers colorectaux héréditaires non polyposiques (HNPCC ou syndrome de Lynch).

L'association HNPCC France regroupe des familles confrontées à la maladie et propose de nombreuses aides :

- Une question sur l'association :

E-mail : contact@hnpcc-lynch.com

- Une question sur la prise en charge,

une infirmière qui connaît les problèmes paramédicaux liés au syndrome HNPCC répond à vos questions :

E-mail : hnpcc.infirmiere@wanadoo.fr

- Une question médicale,

le Dr Sylviane Olschwang ou un membre du conseil scientifique vous répondra :

E-mail : sylviane.olschwang@inserm.fr

Association HNPCC France

56, avenue Bosquet

75007 Paris

Tél./fax : 01 47 53 80 26

Web : www.hnpcc-lynch.com

- Les néoplasies endocrines multiples sont des maladies génétiques rares et complexes. La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1 ou syndrome de Wermer) peut notamment se traduire par des tumeurs du pancréas.

L'association NEM France rassemble tous les malades concernés par ces néoplasies endocriniennes multiples et leurs familles.

Elle propose une fiche d'information sur la NEM1 :

Web : <http://nemfrance.fr/NEM1.aspx>

Association NEM France

Tél. : 01 64 77 55 92

Web : <http://nemfrance.fr>

E-mail : contact@nemfrance.fr

- La maladie de von Hippel-Lindau est une maladie génétique qui entraîne le développement de tumeurs diverses, notamment dans le pancréas. Une association rassemble les malades concernés en France et leurs familles :

Association VHL France

Les Ancolies ANGON

74290 Talloires

Site Internet : <http://vhlfrance.org>

E-mail : france@vhl.org

Tél./fax : 04 50 64 15 65