

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Perspectives et limites de l'innovation thérapeutique dans le cancer du pancréas

Auteur : Mehdi Ben M'Rad

Promoteur(s) : Patrick Jacquemin

Année académique 2025-2026

Master en sciences pharmaceutiques finalité spécialisée

REMERCIEMENTS

À mon promoteur, Pr. Patrick Jacquemin,

Je souhaite exprimer mes remerciements les plus sincères, pour sa disponibilité, son exigence, son implication et l'honneur qu'il m'a fait en encadrant ce travail.

Il m'a permis par sa collaboration et le modèle qu'il constitue d'avoir le souci d'un travail minutieux.

Au comité d'évaluation,

Je remercie le comité d'évaluation pour le temps passé à la lecture de ce mémoire.

À mon père,

Je tiens à lui dédier ce modeste travail.

De toi me vient tout ce que je suis : tu as donné sans compter, sans attendre en retour, et le langage des hommes demeure impuissant à embrasser la grandeur d'un tel être. Il est des existences qui se tiennent au-dessus du commun destin ; la tienne fut de celles-ci.

Tu fus, en toute chose, un exemple. Dans le courage qui t'habitait, dans cet espoir de vivre que tu portais avec une force douce et lumineuse, se révélait une beauté rare.

Ta droiture, et tes valeurs morales, demeurées intactes face aux épreuves, ont tracé pour nous un cadre de vie élevé, presque sacré, où l'âme apprenait à se tenir face aux épreuves de la vie.

L'amour qu'il a porté aux siens n'a jamais cherché à paraître. Il s'exprimait dans les actes, dans la présence, dans le soin continu porté à sa famille. Cet amour, d'une force si profonde, a façonné nos vies.

C'est un grand Homme, par ses actes, par ses paroles et par les valeurs qu'il a incarnées.

Il est des hommes qui laissent derrière eux une trace qui ne s'efface pas.

Nous ne cesserons jamais de t'honorer !

À ma mère,

Je t'admire !

Tu mets en moi, par ta confiance et par ce regard qui voit toujours plus loin que moi-même, cette sève indispensable grâce à laquelle un être ose devenir ce qu'il est. Ton amour immense, et cette ambition ardente que tu portes pour tes enfants, sont le moteur discret et constant de nos vies.

Ton amour inconditionnel me porte, me soutient, m'élève. Il me tient droit sans jamais m'alourdir, il me pousse sans me contraindre.

Je t'admire pour ton allégresse intacte, pour ta force sans dureté, pour ta passion rare. Tu aimes la vie et tu nous y engages avec toi, naturellement, comme si cela allait de soi.

Tout l'élan qui me permet d'avancer, d'oser, de me tenir debout, vient de toi. Si je m'élève chaque jour, c'est à toi que je le dois.

À ma grand-mère Nana,

Je la remercie pour son soutien constant et ardent, pour l'amour qu'elle donne sans relâche, et pour cette fidélité au travail qu'elle incarne avec une abnégation exemplaire. Par sa constance, sa patience et la tenue qu'elle impose aux jours ordinaires, elle m'a transmis une manière droite de persévérer et de durer. Elle est pour moi un exemple, un pilier, une école.

À mon grand-père Azizi,

Je tiens à le remercier pour sa bienveillance et pour le soutien qu'il m'a toujours accordé. Par des gestes simples et des actes souvent silencieux, il a su être présent avec constance et attention. Cette manière droite et fidèle d'accompagner a compté, et continuera de compter.

À ma sœur Emna,

Je te remercie pour ta présence fidèle et ton soutien. Ton intelligence, ta sensibilité et ta force m'accompagnent et m'inspirent. Tes conseils, ton écoute et ta manière d'être là comptent profondément pour moi.

Partager avec toi ce chemin donne à ce parcours une résonance particulière. Avancer côte à côte, avec cette complicité, renforce le lien qui nous unit depuis toujours. Je suis fier de la personne que tu es et de ce que tu deviens

À ma sœur Kenza,

Je la remercie pour la belle personne qu'elle est et pour l'évolution qu'elle poursuit avec ambition et ardeur. Sa douceur et sa bienveillance se manifestent avec constance dans sa manière d'être. Je lui exprime ici mes remerciements, mon soutien indéfectible et ma fierté.

À mon beau-frère Maher,

Je le remercie pour sa gentillesse, sa force tranquille et son courage, ainsi que pour sa bienveillance constante. Par sa présence fidèle et rassurante en toutes circonstances, il a pris naturellement la place d'un grand frère, et s'y tient avec une noblesse rare.

À mon oncle Hedi,

Je le remercie pour son soutien constant et sa présence. Par son engagement et par ses actions, il a accompagné mon parcours constamment. Je lui adresse mes remerciements.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toute les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

LISTE DES ABREVIATIONS

- **PDAC** : Adénocarcinome pancréatique (*Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*) - Forme la plus fréquente et agressive de cancer du pancréas, représentant la majorité des cas diagnostiqués.
- **TNEP** : Tumeurs neuroendocrines pancréatiques (*Pancreatic Neuroendocrine Tumors*) – Sous-type distinct du PDAC, caractérisé par une évolution généralement plus lente et une prise en charge différente.
- **PFS** : Survie sans progression (*Progression-Free Survival*) – Période pendant laquelle la maladie ne progresse pas sous traitement, critère clé dans les essais cliniques.
- **OS** : Survie globale (*Overall Survival*) – Durée totale de vie à partir du diagnostic ou du début du traitement, indicateur principal de l'efficacité thérapeutique.
- **PS** : Statut de performance (*Performance Status*) – Évaluation de la capacité physique du patient à supporter un traitement, souvent mesurée par des échelles standardisées.
- **ECOG** : Score utilisé pour évaluer l'état général du patient, allant de 0 (asymptomatique) à 5 (décès).
- **KPS** : Indice de performance de Karnofsky (*Karnofsky Performance Status*) – Échelle de 0 à 100 évaluant l'autonomie et l'état fonctionnel du patient.
- **BRPC** : Cancer du pancréas borderline résécable (*Borderline Resectable Pancreatic Cancer*)
- Tumeur potentiellement opérable, mais avec un risque élevé de marges positives ou de complications chirurgicales.
- **LAPC** : Cancer du pancréas localement avancé (*Locally Advanced Pancreatic Cancer*) – Tumeur infiltrant les structures vasculaires ou les organes adjacents, non résécable d'emblée.
- **UR-LA** : Cancer localement avancé non résécable (*Unresectable Locally Advanced*) – Stade où la tumeur ne peut être enlevée chirurgicalement en raison de son extension locale.
- **UR-M** : Cancer métastatique non résécable (*Unresectable Metastatic*) – Maladie disséminée à d'autres organes, excluant toute option de chirurgie curative.
- **R0** : Résection complète sans résidu tumoral microscopique – Objectif chirurgical idéal pour maximiser les chances de guérison.
- **CA 19-9** : Antigène cancéreux 19-9 (*Cancer Antigen 19-9*) – Marqueur sérique utilisé pour le suivi du PDAC, bien que non spécifique.
- **SBRT** : Radiothérapie stéréotaxique corporelle (*Stereotactic Body Radiation Therapy*) – Technique de radiothérapie hautement ciblée, délivrant une dose élevée en quelques séances.
- **ESMO** : Société européenne d'oncologie médicale (*European Society for Medical Oncology*)
- Organisation de référence pour les recommandations et guidelines en oncologie en Europe.
- **NCCN** : Réseau national complet du cancer (*National Comprehensive Cancer Network*, États-Unis) – Source majeure de protocoles et de guidelines en cancérologie.
- **JPS** : Société japonaise du pancréas (*Japan Pancreas Society*).
- **NICE** : Institut national pour l'excellence en santé et en soins (*National Institute for Health and Care Excellence*, Royaume-Uni)
- **ASCO** : Société américaine d'oncologie clinique (*American Society of Clinical Oncology*) – Principale organisation professionnelle en oncologie aux États-Unis.
- **FDA** : Agence américaine du médicament (*Food and Drug Administration*) – Autorité réglementaire approuvant les médicaments et dispositifs médicaux aux États-Unis.

- **FOLFIRINOX** : Combinaison chimiothérapeutique associant 5-fluorouracile, leucovorine, irinotécan et oxaliplatine – Protocole de référence pour le traitement du PDAC métastatique en première ligne.
- **FOLFIRI** : Association de 5-fluorouracile, leucovorine et irinotécan – Utilisée seule ou en combinaison dans divers cancers digestifs.
- **mFOLFIRI.3** : Variante modifiée du FOLFIRI, adaptée spécifiquement pour le PDAC, avec des ajustements de posologie et de calendrier.
- **FOLFOX** : Protocole combinant 5-fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine – Alternative au FOLFIRINOX dans certains contextes.
- **mFOLFOX** : Variante modifiée du FOLFOX, souvent utilisée pour réduire la toxicité ou adapter le traitement aux patients fragiles.
- **GN** : Gemcitabine + nab-paclitaxel – Association standard en première ligne pour les patients non éligibles au FOLFIRINOX.
- **S-1** : Association orale de tégafur, gimeracil et oteracil – Alternative au 5-FU, particulièrement utilisée en Asie pour le cancer gastrique et pancréatique.
- **5-FU** : 5-fluorouracile – Antimétabolite largement utilisé en chimiothérapie, bloquant la synthèse de l'ADN.
- **LV** : Leucovorine (acide folinique) – Potentialise l'effet du 5-FU en stabilisant son métabolite actif.
- **Oxa** : Oxaliplatine – Agent alkylant utilisé dans les protocoles FOLFIRINOX et FOLFOX, responsable de neurotoxicité cumulative.
- **SN-38** : Métabolite actif de l'irinotécan – Responsable de l'activité cytotoxique et de la toxicité digestive de l'irinotécan.
- **FdUMP** : 5-fluoro-2'-désoxyuridine-5'-monophosphate – Métabolite du 5-FU inhibant la thymidylate synthétase.
- **DPD** : Dihydropyrimidine déshydrogénase – Enzyme clé du catabolisme du 5-FU ; un déficit génétique peut entraîner une toxicité sévère.
- **CDHP** : 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine – Composant du S-1, modulant l'activité du tégafur.
- **NALIRIFOX** : Combinaison de nal-IRI (irinotécan liposomal), 5-FU, leucovorine et oxaliplatine – Protocole récent pour le PDAC métastatique après échec du FOLFIRINOX.
- **Nal-IRI** : Irinotécan liposomal nanocolloïdal – Formulation améliorant la pharmacocinétique et réduisant la toxicité de l'irinotécan.
- **KRAS** : Oncogène majeur du PDAC, muté dans environ 90 % des cas – Cible thérapeutique historique difficile à inhiber directement.
- **MDM2** : Inhibiteur de p53 – Surexprimé dans certains cancers, représentant une cible pour restaurer la fonction de p53.
- **SHP2** : Phosphatase activant la voie RAS via les récepteurs tyrosine kinase (RTK) – Cible émergente pour bloquer la signalisation oncogénique.
- **SOS1** : Facteur d'échange GDP/GTP – Active RAS en favorisant son état lié au GTP, essentiel pour la prolifération cellulaire.
- **RTK** : Récepteur à activité tyrosine kinase – Active les voies de signalisation prolifératives et de survie, souvent surexprimé ou muté dans les cancers.
- **MAPK** : Voie de signalisation mitogène (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) – Impliquée dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.
- **ERK** : Kinase régulée par des signaux extracellulaires - Effecteur final de la voie MAPK, cible potentielle en thérapie ciblée.

- **PI3K/AKT/mTOR** : Voie de signalisation critique pour la croissance, la survie et le métabolisme cellulaire - Fréquemment activée dans le PDAC.
- **PTEN** : Suppresseur de tumeur inhibant la voie PI3K/AKT – Perte de fonction dans de nombreux cancers.
- **NF-κB** : Facteur de transcription pro-inflammatoire – Favorise la résistance aux traitements et la progression tumorale.
- **JAK/STAT3** : Voie de signalisation liée à l'inflammation et à la prolifération – Cible pour moduler l'immunité et la croissance tumorale.
- **CXCR2/IL-8** : Récepteur et cytokine recrutant les cellules myéloïdes et favorisant l'angiogenèse et la métastase.
- **TGF-β** : Facteur de croissance transformant bêta – Rôle dual dans la suppression tumorale précoce et la promotion de l'invasion et de la fibrose à un stade avancé.
- **LOX/TG2** : Enzymes impliquées dans le remodelage et la rigidification du stroma tumoral, contribuant à la progression et à la résistance aux traitements.
- **YAP/TAZ** : Effecteurs mécanosensibles – Activés par la rigidité du stroma, ils promeuvent la prolifération et la survie cellulaire.
- **DUSP6** : Phosphatase déphosphorylant ERK – Régulateur négatif de la voie MAPK, potentiellement impliqué dans la résistance aux thérapies ciblées.
- **HER2** : Récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 – Surexprimé dans certains sous-types de cancer, cible des anticorps monoclonaux comme le trastuzumab.
- **BRCA1/2** : Gènes de réparation de l'ADN par recombinaison homologue – Mutations prédisposant au cancer et sensibilisant aux inhibiteurs de PARP.
- **PALB2** : Partenaire et localisateur de BRCA2 – Essentiel pour la réparation de l'ADN et la stabilité génomique.
- **PARP** : Enzyme de réparation de l'ADN – Cible des PARP inhibiteurs (ex. olaparib) dans les tumeurs BRCA-mutées.
- **HRR** : Réparation par recombinaison homologue – Mécanisme de réparation des cassures double-brin de l'ADN, défectueux dans les tumeurs BRCA-mutées.
- **HR** : Rapport de risque (*Hazard Ratio*) – Mesure statistique comparant le risque d'événement (décès, progression) entre deux groupes en essai clinique.
- **ORR** : Taux de réponse objective (*Objective Response Rate*) – Proportion de patients présentant une réduction mesurable de la tumeur sous traitement.
- **TME** : Microenvironnement tumoral (*Tumor Microenvironment*) – Ensemble des cellules non tumorales (fibroblastes, cellules immunitaires, matrice extracellulaire) influençant la progression et la réponse au traitement.
- **CAFs** : Fibroblastes associés au cancer (*Cancer-Associated Fibroblasts*) – Cellules stromales favorisant la fibrose, l'immunosuppression et la résistance aux thérapies.
- **TAMs** : Macrophages associés à la tumeur (*Tumor-Associated Macrophages*) – Cellules immunitaires pro-tumorales, promouvant l'angiogenèse et la suppression immune.
- **MDSCs** : Cellules suppressives dérivées des myéloïdes (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*) – Inhibent la réponse immune anti-tumorale et favorisent la progression métastatique.
- **Tregs** : Lymphocytes T régulateurs (*Regulatory T cells*) – Suppriment l'immunité anti-tumorale et sont associés à un mauvais pronostic.
- **IFN-γ/TNF-α/IL-10** : Cytokines modulant la réponse immune – IFN-γ et TNF-α sont pro-inflammatoires, tandis que IL-10 est immunosuppresseur.

- **GM-CSF** : Facteur stimulant les colonies de granulocytes et macrophages – Peut favoriser ou inhiber la croissance tumorale selon le contexte.
- **TMB** : Charge mutationnelle tumorale (*Tumor Mutational Burden*) – Nombre de mutations par mégabase d’ADN, biomarqueur prédictif de réponse à l’immunothérapie.
- **PD-1/PD-L1** : Récepteur de mort programmée 1 et son ligand – Cibles majeures de l’immunothérapie (ex. pembrolizumab, nivolumab).
- **PROTAC** : Molécule bifonctionnelle induisant la dégradation ciblée de protéines via le système ubiquitine-protéasome (*Proteolysis Targeting Chimera*).
- **UPS** : Système ubiquitine-protéasome (*Ubiquitin-Proteasome System*) – Voie principale de dégradation des protéines intracellulaires, cible des PROTACs.
- **E3 ligase** : Enzyme recrutée par les PROTACs pour ubiquitiner et marquer les protéines cibles pour la dégradation.
- **RNAi** : Interférence par ARN (*RNA interference*) – Mécanisme cellulaire de silencement génique, utilisé en recherche et en thérapie.
- **siRNA/shRNA/miRNA** : Petit ARN interférent, ARN en épingle à cheveux court, microARN – Outils pour inhiber l’expression de gènes spécifiques.
- **EPR effect** : Phénomène d’accumulation préférentielle des nanomédicaments dans les tumeurs en raison de leur vascularisation perméable (*Enhanced Permeability and Retention*).
- **ATTEC** : Molécule favorisant la dégradation autophagique de protéines cibles – Approche émergente en thérapie ciblée.
- **EUS** : Échographie endoscopique (*Endoscopic Ultrasound*) – Technique d’imagerie et de biopsie pour les lésions pancréatiques et digestives.
- **EUS-FNI** : Injection à l’aiguille fine guidée par échoendoscopie (*Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Injection*) – Méthode pour administrer des agents thérapeutiques localement.
- **CHST15** : Enzyme de sulfotransférase impliquée dans le remodelage du stroma tumoral – Cible du STNM01.
- **STNM01** : Oligonucléotide double brin inhibant CHST15, administré par voie EUS – En développement pour modifier le microenvironnement tumoral.
- **P-32/32P** : Isotope radioactif du phosphore – Utilisé pour la radiothérapie intratumorale dans certains cancers.
- **hENT1/hCNT1/3** : Transporteurs de nucléosides – Impliqués dans l’entrée cellulaire de la gemcitabine et du 5-FU, influençant leur efficacité.
- **dCK** : Désoxycytidine kinase – Enzyme activant la gemcitabine en son métabolite actif.
- **UGT1A1** : UDP-glucuronosyltransférase 1A1 – Enzyme métabolisant le SN-38 (métabolite actif de l’irinotécan) ; des polymorphismes peuvent augmenter la toxicité.
- **DPYD** : Dihydropyrimidine déshydrogénase – Enzyme catabolisant le 5-FU ; un déficit entraîne un risque accru de toxicité sévère.
- **ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité – Critères essentiels pour l’évaluation préclinique et clinique des médicaments.
- **bRo5** : Espace chimique au-delà des règles de Lipinski (*Beyond Rule of Five*) – Décrit les molécules complexes (ex. macromolécules, peptides) avec des propriétés pharmacocinétiques atypiques.
- **CypA** : Cyclophiline A – Chaperonne impliquée dans la formation de tri-complexes avec les inhibiteurs de RAS et RAS(ON).

- **ASP3082** : PROTAC ciblant spécifiquement la mutation KRAS G12D – En développement préclinique ou clinique.
- **RMC-6236** : Inhibiteur pan-RAS formant un tri-complexe avec CypA et RAS(ON) – Approche innovante pour bloquer RAS indépendamment de son état mutationnel.
- **HRS-4642/HRS-7058** : Inhibiteurs alléliques de KRAS développés par Hansoh Pharma – Ciblent des mutations spécifiques de KRAS.
- **MRTX1133/MRTX849 (adagrasib)** : Inhibiteurs non covalents de KRAS G12D et G12C – En essai clinique pour les tumeurs KRAS-mutées.
- **AMG-510 (sotorasib)** : Premier inhibiteur covalent de KRAS G12C approuvé par la FDA – Marque une avancée majeure dans le ciblage de KRAS.
- **RMC-9805/RMC-6291** : Inhibiteurs de KRAS de nouvelle génération – Basés sur le mécanisme de tri-complexe pour une inhibition plus large.
- **ProAgio** : Anticorps monoclonal ciblant l'intégrine $\alpha V\beta 3$ – Modifie le stroma tumoral pour améliorer la pénétration des traitements.
- **Olaparib** : Inhibiteur de PARP – Approuvé pour les tumeurs avec déficit de réparation de l'ADN (ex. mutations BRCA).
- **Pembrolizumab** : Anticorps anti-PD-1 – Immunothérapie approuvée pour les tumeurs MSI-H/dMMR ou exprimant PD-L1.
- **MSI-H/dMMR** : Instabilité des microsatellites élevée/déficience du système de réparation des mésappariements (*Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient*) – Biomarqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie.
- **NTRK** : Récepteur tyrosine kinase neurotrophique – Fusion génique cible des inhibiteurs de TRK (ex. larotrectinib).
- **HER2+** : Surexpression ou amplification du récepteur HER2 – Cible thérapeutique dans les cancers du sein, gastriques et autres.
- **BRAF V600E** : Mutation activatrice du gène BRAF – Cible des inhibiteurs spécifiques (ex. vemurafenib) dans plusieurs types de cancer.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	14
Partie I : Situation actuelle des thérapies pharmaceutiques	17
A- Panorama des approches thérapeutiques utilisées actuellement	17
a. Guidelines de la prise en charge des PDAC	17
i. Guideline de l'ESMO (European Society For Medical Oncology)	17
ii. Guideline de NCCN (National Comprehensive Cancer Network, USA)	18
iii. Guideline de JPS (Japan Pancreas Society), Japon	19
iv. Guideline de NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Royaume Uni	19
v. Bilan des Guidelines	20
b. Chimiothérapies de première ligne standard des PDAC	21
i. FOLFIRINOX	21
ii. Gemcitabine + nab-paclitaxel	22
iii. Gemcitabine en monothérapie	22
c. Chimiothérapies de seconde ligne des PDAC	23
i. Stratégies de seconde ligne	23
ii. FOLFIRI	23
iii. Autres traitements	24
d. Thérapies ciblées standardisées et validées des PDAC	24
i. Pembrolizumab	24
ii. Olaparib	25
B. Mécanismes d'action et cibles moléculaires	26
a. Chimiothérapies	26
i. FOLFIRINOX	26
ii. NALIRIFOX	26
iii. Gemcitabine	27
iv. Gemcitabine + nab-paclitaxel (GN)	27
v. 5-fluorouracile (5-FU)	27

vi. FOLFIRI	28
vii. S-1	28
b. Thérapies ciblées et immunothérapies	29
i. Olaparib	29
ii. Pembrolizumab	29
Partie II : Innovations thérapeutiques actuelles.....	30
A. Ciblage direct de KRAS	30
a. Fondements et enjeux du ciblage.....	30
i. KRAS comme oncogène majeur du PDAC	30
ii. KRAS longtemps considéré comme une cible « undruggable »	31
iii. Évolution des approches : de l’inhibition allélique à la dégradation ciblée.....	31
b. Inhibiteurs alléliques de KRAS	32
i. KRAS G12C : inhibiteurs covalents de première génération.....	32
ii. KRAS G12D : inhibiteurs non covalents de nouvelle génération	33
iii. Limites translationnelles et spécificités du PDAC	35
c. Dégradation ciblée de KRAS	35
i. Technologie PROTAC : concept, mécanisme et intérêt en oncologie	35
ii. Application aux variants KRAS G12D : preuves de concept et signaux précliniques/clinique	36
iii. Perspectives de développement et contraintes pharmacocinétiques.....	37
d. Modulateurs pan-RAS et cofacteurs d’activation	38
i. Inhibition de SHP2 : blocage amont de la signalisation RAS-MAPK	38
ii. Inhibition de SOS1 : modulation de l’échange GDP/GTP	40
iii. Approches combinées et stratégies multi-cibles	41
B. Contournement des résistances et ciblage des voies en aval	42
a. Réactivation de la voie MAPK après inhibition de KRAS	42
b. Activation compensatoire des voies PI3K/AKT/mTOR et RTK.....	42
C. Modulation du microenvironnement tumoral	44
a. Rôle du stroma dans la résistance thérapeutique.....	44
i. Composition, rigidité et pression interstitielle du stroma pancréatique.....	44
ii. Barrière à la perfusion et interactions cellule–matrice	45
b. Approches pharmacologiques ciblant le stroma.....	45

i. Dégradation de l'acide hyaluronique : rationnel et données cliniques	45
ii. Ciblage des intégrines $\alpha V\beta 3$: modulation du stroma et de l'angiogenèse	46
D. Nouvelles modalités d'administration intratumorale	47
a. Administration locale guidée par échoendoscopie	47
i. Justification clinique et principe de l'administration locale guidée par échoendoscopie	47
ii. Résultats cliniques et profil de tolérance de l'implantation intratumorale	48
iii. Applications émergentes et perspectives méthodologiques	49
b. Thérapies géniques et oligonucléotides localisés	50
i. Cibler CHST15 par thérapie génique localisée : fondement et principe d'action	50
ii. Données cliniques et tolérance observée	50
iii. Limites actuelles et orientations de recherche : potentialités et défis de la délivrance	51
Partie III : Perspectives et défis futurs	52
A. Évaluation des hypothèses thérapeutiques actuelles prometteuses	52
a. Protocole méthodologique poursuivi pour la conception des tableaux	52
b. Identification des cibles thérapeutiques et des populations concernées dans le PDAC	55
c. Appréciation de la valeur thérapeutiques et du profil de tolérance des approches évaluées	56
d. Analyse du niveau et de la robustesse de la preuve	60
e. Evaluation des obstacles à la mise en pratique des approches évaluées	61
f. Evaluation du potentiel innovant	64
B. Analyse critique des défis scientifiques et méthodologiques associés	66
a. Défis méthodologiques	66
b. Défis scientifiques	68
C. Discussion des perspectives et leurs limites potentielles	70
a. Médecine de précision dans le PDAC : avancées et fragmentation structurelle	70
b. Combinaisons thérapeutiques et immuno-oncologie : potentiel et limites	71
c. Intelligence artificielle : un levier transversal aux défis persistants	72
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE	75
DÉMARCHE DES RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUE	92

INTRODUCTION

Le cancer du pancréas constitue le principal défi de l'oncologie contemporaine. En effet, par sa violence, sa complexité et sa discrétion, il est l'un des cancers présentant le plus mauvais pronostic. Chaque année, 500 000 nouveaux cas de cancer du pancréas sont diagnostiqués, avec moins de 10 % de survie à 5 ans, ce qui donne l'ampleur majeure de ce problème de santé publique. Ainsi, cela soulève plusieurs interrogations. Quelles sont les causes de l'échec thérapeutique actuel ? Quelles innovations et perspectives thérapeutiques permettraient d'endiguer ces échecs ?

Les tumeurs pancréatiques se divisent en plusieurs catégories, chacune présentant des caractéristiques biologiques, cliniques et évolutives distinctes. Parmi ces catégories, les tumeurs neuro-endocrines pancréatiques (TNEP) et l'adénocarcinome pancréatique (PDAC) sont les plus répandus. Bien que ces deux types de tumeurs partagent le même organe d'origine, ils diffèrent considérablement par leur nature histologique, leur évolution, leur réponse au traitement, leur impact sur la survie des patients.

L'adénocarcinome pancréatique, aussi dit PDAC, représente la forme la plus fréquente et agressive du cancer du pancréas. Ainsi, il sera donc l'objet unique de cette étude. En effet, le PDAC est une tumeur très agressive qui représente 90 % des cas diagnostiqués de cancer du pancréas.

Les défis thérapeutiques posés par cette pathologie soulignent la nécessité de développer des stratégies innovantes tant sur le point diagnostique que thérapeutique afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

Le PDAC est souvent diagnostiqué à un stade avancé en raison de la discrétion de ses symptômes initiaux, tels que des douleurs abdominales ou une perte de poids, qui peuvent être attribuées à des affections bénignes plus fréquentes. Ces signes non spécifiques retardent la suspicion clinique et, par conséquent, la confirmation diagnostique.

Bien que des techniques d'imagerie comme l'échographie endoscopique (EUS) et l'IRM améliorent la détection des lésions pancréatiques, leur performance dépend fortement de l'expérience de l'opérateur et de la qualité des prélèvements. Ainsi, seulement 20 à 30 % des patients sont identifiés à un stade résécable réduisant drastiquement les chances de traitement curatif.

L'absence de biomarqueurs fiables, couplée à la difficulté de différencier précocement le PDAC de pathologies inflammatoires du pancréas, tel que la pancréatite chronique, aboutit ainsi à une prise en charge majoritairement tardive, où les possibilités de traitement curatif sont déjà réduites. [16]

Le cancer du pancréas avancé est principalement traité par des protocoles de chimiothérapie standard, tels que le FOLFIRINOX, l'association gemcitabine + nab-paclitaxel, ou la gemcitabine seule ou combinée à des fluoropyrimidines. Ces schémas améliorent modestement la survie globale par rapport à la gemcitabine seule dont la survie médiane se situe entre 6,8 et 7,4 mois (Conroy et al., NEJM, 2011) : +4,3 mois pour le FOLFIRINOX (acide folinique, 5-fluorouracile, irinotécan et oxaliplatine), (Conroy et al., NEJM, 2011), +1,8 mois pour la gemcitabine + nab-paclitaxel (Von Hoff et al., NEJM, 2013), et environ +1 mois pour les combinaisons avec fluoropyrimidines (Haggstrom et al., Cochrane Database Syst Rev, 2024). Leur efficacité relative, ces traitements entraînent une toxicité hématologique, neurologique et digestive marquée, justifiant le besoin de stratégies plus efficaces et mieux tolérées. [15]

Dans le cancer du pancréas (PDAC), l'environnement autour de la tumeur (appelé microenvironnement tumoral) est marqué dès les premiers stades par un affaiblissement des défenses immunitaires. Cela est dû à l'accumulation de cellules qui bloquent la réponse immunitaire, comme les lymphocytes T régulateurs (Treg) et les cellules myéloïdes suppressives (MDSC), tandis que les cellules immunitaires capables d'attaquer la tumeur (lymphocytes effecteurs) sont peu nombreuses et peu actives (Ho et al., Nat Rev Clin Oncol, 2020). Ces cellules immunosuppressives agissent en produisant des molécules (arginase, NO synthase, IL-10, TGF- β) qui paralysent l'action des lymphocytes protecteurs. [5], [8], [12].

Cette immunosuppression est aggravée par la formation d'un tissu fibreux dense (réaction desmoplastique), typique du PDAC, qui isole les cellules cancéreuses en limitant l'apport sanguin et l'accès des cellules immunitaires (Ho et al., Nat Rev Clin Oncol, 2020). Par ailleurs, la plupart des tumeurs pancréatiques portent une mutation du gène KRAS, qui favorise le recrutement de macrophages et renforce cet environnement favorable à la progression tumorale (Farhangnia et al., J Hematol Oncol, 2024 ; Ho et al., Nat Rev Clin Oncol, 2020).

Enfin, afin de permettre une vue éclairée de l'enjeu majeur de santé publique que représente le traitement du PDAC, ce mémoire adoptera une approche rationnelle et méthodique. Il s'attachera à explorer les causes de l'échec thérapeutique actuel pour poser les jalons intellectuels nécessaires à l'analyse des innovations actuellement à l'étude dans ce champ. Dans un second temps, il évaluera de manière raisonnée la faisabilité et le potentiel thérapeutique de ces approches, afin d'ouvrir une vision sur les défis et les perspectives du traitement du PDAC.

Partie I : Situation actuelle des thérapies pharmaceutiques

A- Panorama des approches thérapeutiques utilisées actuellement

a. Guidelines de la prise en charge des PDAC

i. *Guideline de l'ESMO (European Society For Medical Oncology)*

Les guidelines de l'ESMO (mis à jour en avril 2025) pour le cancer du pancréas métastatique précisent les choix thérapeutiques selon le score de performance (ECOG, prend en compte la capacité du patient à mener des activités quotidiennes et à tolérer les traitements anticancéreux), le taux de bilirubine et l'absence de comorbidités majeures.

En première ligne, chez les patients avec un ECOG PS 0-1 et une bilirubinémie $< 1,5$ fois la limite supérieure de la normale, deux régimes sont recommandés : FOLFIRINOX ou NALIRIFOX (irinotécan liposomal, 5-FU, leucovorine et oxaliplatine). Le gemcitabine-nab-paclitaxel (GN) peut également être utilisé. Pour les patients avec un ECOG PS 2 et un Karnofsky performance status (KPS) ≥ 70 , le GN est une option. Chez ceux avec un ECOG PS 2 et un KPS < 70 ou une bilirubinémie $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale, la gemcitabine en monothérapie est indiquée. Pour les patients avec un ECOG PS 3-4, une prise en charge symptomatique est recommandée.

En deuxième ligne, après échec du FOLFIRINOX, l'association gemcitabine-paclitaxel est proposée aux patients avec un ECOG PS 0-2. Après échec du NALIRIFOX, un régime à base de gemcitabine est suggéré. [17], [18]

ii. *Guideline de NCCN (National Comprehensive Cancer Network, USA)*

Les guidelines du NCCN (février 2025) pour l'adénocarcinome du pancréas définissent les choix thérapeutiques selon le statut de résecabilité, le score d'état général du patient (ECOG PS) et le profil moléculaire de la tumeur.

En première ligne, pour les patients avec un ECOG PS 0-1, les régimes recommandés pour le stade métastatique ou localement avancée sont le FOLFIRINOX (ou modifié), la gemcitabine + nab-paclitaxel, et le NALIRIFOX. Pour les patients avec un ECOG PS 2, la gemcitabine + nab-paclitaxel ou la gemcitabine seule sont indiquées. Pour les patients avec un ECOG PS 3, une prise en charge symptomatique est privilégiée.

Pour les tumeurs localement avancées, une chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie ou d'une SBRT est envisagée chez les patients en bon état général.

Pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, une chimioradiothérapie ou une SBRT peut être proposée.

En deuxième ligne, après échec du FOLFIRINOX, les options incluent la gemcitabine + nab-paclitaxel, le 5-FU + leucovorine + irinotécan liposomal (si pas d'irinotécan antérieur), ou des régimes comme le FOLFIRI ou le FOLFOX. Pour les patients porteurs de mutations BRCA1/2 ou PALB2, un régime gemcitabine + cisplatine est recommandé. Pour les tumeurs avec certaines altérations génétiques (ex. : fusions NTRK, mutations BRAF V600E, HER2+), des thérapies ciblées spécifiques sont indiquées.

Pour les tumeurs résécables, une chimiothérapie adjuvante par FOLFIRINOX modifié ou gemcitabine + capecitabine est recommandée. Pour les tumeurs borderline résécables, une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chimioradiothérapie peut être envisagée.

En cas de récurrence locale ou métastatique, les options dépendent des traitements antérieurs et de l'état général du patient. Une réintroduction de la chimiothérapie précédente ou une thérapie alternative peut être proposée. Pour les patients avec un PS 3, une prise en charge palliative est recommandée. [19]

iii. *Guideline de JPS (Japan Pancreas Society), Japon*

Les guidelines de la Japan Pancreas Society (JPS, 2022) pour l'adénocarcinome du pancréas structurent la prise en charge selon le statut de résecabilité et l'âge du patient, en intégrant des traitements spécifiques comme le S-1 (association orale de tégafur, gimeracil et oteracil), un régime largement utilisé au Japon.

En situation localement avancée (UR-LA), la chimioradiothérapie peut être proposée en première intention, tandis que la chimiothérapie reste le traitement de référence. Pour les patients non âgés, les options de première ligne incluent le FOLFIRINOX, la gemcitabine + nab-paclitaxel, ou le S-1. Chez les patients âgés, le S-1 ou la gemcitabine en monothérapie sont privilégiés pour leur tolérance. En cas d'échec ou d'inadaptation aux schémas intensifs, la gemcitabine ou le S-1 sont proposés en alternatives.

En situation métastatique (UR-M), la chimiothérapie est centrale. Pour les patients non âgés, le FOLFIRINOX et la gemcitabine + nab-paclitaxel sont recommandés en première ligne, avec le S-1 ou la gemcitabine comme options secondaires. Chez les patients âgés, la gemcitabine + nab-paclitaxel ou le S-1 sont préférés, en adaptant selon la tolérance.

En deuxième ligne, après un traitement initial à base de gemcitabine, le -5-FU + leucovorine + irinotécan liposomal- ou un régime à base de fluorouracile (comme le FOLFIRI ou le S-1) peut être proposé. Après un traitement initial à base de fluorouracile, un régime à base de gemcitabine est recommandé. Pour les tumeurs avec des profil génomiques spécifiques (ex.: MSI-H, TMB-H, fusions NTRK), des thérapies ciblées comme le pembrolizumab, l'entrectinib, ou le larotrectinib sont indiquées. [20]

iv. *Guideline de NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Royaume Uni*

La guideline NICE NG85 (2018, mise à jour en septembre 2025) pour le cancer du pancréas chez l'adulte au Royaume-Uni recommande, en première ligne, pour les tumeurs résécables, une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine plus capécitabine après récupération postopératoire, ou gemcitabine seule en cas d'intolérance à la combinaison, la néoadjuvance n'étant envisagée que dans le cadre d'essais cliniques. Pour les cancers localement avancés, une chimiothérapie de

combinaison est proposée si l'état général le permet, sinon la gemcitabine seule, avec la capécitabine comme radiosensibilisant en chimioradiothérapie. En situation métastatique, le FOLFIRINOX est offert en première ligne pour les patients avec un statut ECOG 0 à 1, tandis qu'une combinaison à base de gemcitabine (incluant le nab-paclitaxel plus gemcitabine si les autres options sont inappropriées) est considérée pour les autres ; en deuxième ligne, une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est envisagée si non utilisée précédemment, ou une gemcitabine après progression sous FOLFIRINOX. Les inhibiteurs de NTRK (entrectinib, larotrectinib) sont recommandés pour les tumeurs NTRK fusion-positives en l'absence d'alternatives satisfaisantes. [21]

v. *Bilan des Guidelines*

En 2025, les guidelines internationales (ESMO, NCCN, JPS, NICE) s'accordent sur des traitements de référence pour le cancer du pancréas : en première ligne, le FOLFIRINOX (ou sa version modifiée) et la gemcitabine + nab-paclitaxel dominent pour les patients en bon état général, tandis que la gemcitabine seule est réservée aux cas plus fragiles ou en cas de contre-indication. En deuxième ligne, après progression, on privilégie la gemcitabine + nab- paclitaxel (si non utilisée auparavant) ou des régimes à base de 5-FU (FOLFIRI, NALIRIFOX). Les thérapies ciblées (pembrolizumab pour les tumeurs MSI-H/dMMR, inhibiteurs de TRK pour les fusions NTRK, platine + olaparib pour les mutations BRCA/PALB2) sont systématiquement proposées quand le profil moléculaire le permet.

Pour les tumeurs localement avancées, une chimiothérapie intensive suivie d'une radiothérapie (chimioradiothérapie ou SBRT) est souvent recommandée chez les patients éligibles. Au Japon, le S-1 (traitement oral) est une alternative fréquente, surtout chez les personnes âgées. Enfin, les soins palliatifs restent la seule option pour les patients en très mauvais état général (ECOG PS 3-4). L'approche est donc personnalisée, basée sur l'état du patient, la résécabilité de la tumeur et son profil génétique. [17], [18], [19], [20], [21].

b. Chimiothérapies de première ligne standard des PDAC

i. FOLFIRINOX

Le FOLFIRINOX (combinaison de 5-fluorouracile, leucovorine, irinotécan et oxaliplatine) constitue l'un des protocoles de référence dans le traitement du cancer du pancréas métastatique, localement avancé ou borderline résécable, selon les données disponibles.

Dans le contexte métastatique, le FOLFIRINOX permet une survie globale médiane de 11,7 mois et une survie sans progression de 7,3 mois, avec un taux de réponse objective de 31,6%, des chiffres comparables à ceux observés avec le NALIRIFOX, mais supérieurs à ceux de la gemcitabine associée au nab-paclitaxel. Pour les stades localement avancés ou borderline résécables, le FOLFIRINOX permet une amélioration de la résécabilité (34,3%) et une survie prolongée (22,0 mois pour les tumeurs borderline résécables, 17,1 mois pour les localement avancées), bien que ces bénéfices s'accompagnent d'une toxicité notable, incluant des épisodes de neutropénie sévère (45,7%), de diarrhée (12,7%), et de vomissements (10–15%). [22], [23].

Le schéma thérapeutique standard repose sur l'administration bihebdomadaire d'oxaliplatine (85 mg/m²), irinotécan (180 mg/m²), leucovorine (400 mg/m²), et de 5- fluorouracile (400 mg/m² en bolus suivi de 2400 mg/m² en perfusion sur 46 heures). Cependant, ce protocole est souvent adapté (réduction des doses d'irinotécan ou suppression du bolus de 5-FU) pour atténuer les effets indésirables, en particulier chez les patients présentant un état général altéré ou des comorbidités. Les précautions d'emploi incluent une évaluation pré-thérapeutique des enzymes DPYD et UGT1A1, en raison du risque accru de toxicités sévères liées au métabolisme du 5-FU et de l'irinotécan. L'efficacité relative du FOLFIRINOX n'est pas dénué de limites : son profil de tolérance défavorable et la nécessité d'une sélection rigoureuse des patients en restreignent l'utilisation, tandis que des alternatives thérapeutiques (comme le NALIRIFOX ou des versions modifiées du FOLFIRINOX) peuvent être envisagées en fonction du contexte clinique et des caractéristiques individuelles. [22], [23].

ii. Gemcitabine + nab-paclitaxel

Le gemcitabine + nab-paclitaxel (GEM-NABP) est un protocole de chimiothérapie utilisé dans le cancer du pancréas métastatique, dont l'efficacité et le profil de tolérance ont été évalués dans plusieurs essais cliniques de phase 3. Ce régime offre une survie globale médiane de 10,4 mois et une survie sans progression de 5,7 mois dans le contexte métastatique, des résultats inférieurs à ceux du FOLFIRINOX (11,7 mois) et du NALIRIFOX (11,1 mois). Cependant, il se distingue par un profil de tolérance plus favorable : une incidence plus faible de neutropénie sévère (38 % contre 45,7 % pour le FOLFIRINOX) et de thrombopénie (13 %), mais une incidence plus élevée d'anémie (13 %) et de neuropathie périphérique (17 %), ce qui peut influencer le choix thérapeutique en fonction du profil du patient.

Dans les stades localement avancés et borderline résécables, le GEM-NABP permet d'atteindre une survie globale médiane de 16,9 mois pour les tumeurs borderline résécables et de 12,5 mois pour les tumeurs localement avancées. Les taux de résécabilité s'élèvent à 55 % pour les tumeurs borderline résécables (BRPC) et à 19 % pour les cancers localement avancés (LAPC). Parmi les cas opérés, les taux de résection avec marges microscopiquement saines (R0) atteignent respectivement 75 % et 71 %.

Le schéma posologique standard inclut gemcitabine 1000 mg/m² et nab-paclitaxel 125 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Ce protocole est souvent privilégié pour les patients présentant un état général altéré ou des comorbidités, en raison de sa tolérance relative et de sa facilité d'administration. Cependant, son efficacité reste inférieure à celle des combinaisons plus intenses comme le FOLFIRINOX, notamment chez les patients éligibles à des traitements plus agressifs. [22], [23]

iii. Gemcitabine en monothérapie

Dans le traitement du PDAC métastatique, la gemcitabine en monothérapie a longtemps constitué une référence historique, mais son efficacité reste modeste comparée aux régimes combinés actuels. La gemcitabine seule offre une survie globale médiane de 6,8 mois et une survie sans progression de 3,7 mois, des résultats significativement inférieurs à ceux des protocoles

FOLFIRINOX (11,7 mois) ou GEM-NABP (10,4 mois). Dans les stades localement avancés (LAPC) et borderline résécables (BRPC), l'efficacité est limitée avec une survie globale médiane de 9,4 mois pour les LAPC et de 10,1 mois pour les BRPC. Son impact sur la résécabilité tumorale est marginal par rapport aux protocoles combinés, ne permettant qu'exceptionnellement une conversion chirurgicale dans les stades localement avancés.

En raison de ce bénéfice modeste en survie par rapport aux protocoles FOLFIRINOX ou GN, l'usage de la gemcitabine en monothérapie est aujourd'hui restreint aux contextes palliatifs ou aux patients inéligibles aux chimiothérapies intensives.[22], [23].

c. Chimiothérapies de seconde ligne des PDAC

i. Stratégies de seconde ligne

Comme évoqué dans le bilan des recommandations internationales, le choix en seconde ligne dépend principalement du traitement initial et du profil moléculaire. Le FOLFIRI représente une option pertinente après échec du FOLFIRINOX ou de la gemcitabine + nab-paclitaxel. Les thérapies ciblées (pembrolizumab pour MSI-H/dMMR, inhibiteurs de TRK pour NTRK, olaparib pour BRCA/PALB2) et les adaptations pour les patients fragiles (gemcitabine en monothérapie, S-1) ou en situation palliative complètent cette approche, qui reste avant tout guidée par l'évaluation individuelle du patient. [17], [18], [19], [20], [21].

ii. FOLFIRI

Le mFOLFIRI.3 (irinotecan, 5-fluorouracil [5-FU], leucovorin [LV]) a été testé en seconde ligne après échec d'un traitement par gemcitabine dans l'étude randomisée de phase 2 de Yoo et al. (2009). Les résultats montrent une survie globale médiane de 3,8 mois (16,6 semaines) et une survie sans progression de 1,9 mois (8,3 semaines), sans différence significative par rapport au mFOLFOX (oxaliplatine + 5-FU/LV). Ces données, issues d'une étude monocentrique et de petite taille, révèlent une efficacité limitée du mFOLFIRI.3 dans ce contexte, avec un taux de réponse objective faible et une tolérance marquée par des toxicités hématologiques (neutropénie) et digestives (diarrhée). Contrairement à d'autres régimes comme le nal-IRI + 5-FU/LV (NAPOLI-

1), qui a démontré une amélioration plus nette de la survie, le mFOLFIRI.3 ne se distingue pas comme une option privilégiée en seconde ligne. Son utilisation reste donc restreinte, principalement en l'absence d'alternatives plus efficaces ou chez des patients pour lesquels les autres traitements sont contre-indiqués. [25].

iii. Autres traitements

En seconde ligne, des protocoles comme le mFOLFOX (oxaliplatine, 5-FU, leucovorin) ou d'autres combinaisons à base de 5-FU (hors FOLFIRI/NALIRIFOX) ont été explorés, mais leur efficacité reste limitée et leur tolérance souvent défavorable (neutropénie, neuropathie, toxicité digestive). Ces régimes, moins étudiés que les standards actuels, sont généralement réservés aux situations où les options prioritaires (thérapies ciblées, réintroduction de protocoles de première ligne) ne sont pas applicables, en raison de leur bénéfice clinique modeste et de leur profil de toxicité. Leur utilisation reste donc exceptionnelle, souvent en dernier recours ou dans des contextes spécifiques où les traitements de référence sont contre-indiqués.

d. Thérapies ciblées standardisées et validées des PDAC

i. Pembrolizumab

Le pembrolizumab est actuellement approuvé dans le cancer du pancréas uniquement pour les tumeurs MSI-H/dMMR (environ 1 % des cas), où son efficacité est documentée par des réponses durables. L'essai KEYNOTE-158, une étude de phase II, a montré une durée médiane de réponse de 47,5 mois chez les patients atteints de cancers MSI-H/dMMR (instabilité microsatellitaire élevée / déficit du système de réparation des mésappariements) traités par pembrolizumab, incluant des cas de cancer du pancréas (Maio et al., 2022), traduisant une persistance prolongée des réponses chez les patients répondeurs, avec une survie globale médiane de 20,1 mois – presque deux fois plus que les 10–11 mois observés sous chimiothérapie standard. Malgré l'identification fréquente d'altérations ciblables (46 % des patients), seulement 12 % des patients avec des altérations génomiques ciblables ont effectivement reçu un traitement ciblé, dont le pembrolizumab pour les

tumeurs MSI-H/dMMR. Cette disparité reflète les défis logistiques, l'hétérogénéité des approches thérapeutiques, et la rareté des phénotypes MSI-H/dMMR dans le cancer du pancréas.

Les données disponibles indiquent que le pembrolizumab reste une option thérapeutique très spécifique et limitée à ce sous-groupe moléculaire, sans preuve d'efficacité généralisable à d'autres contextes génomiques. Les essais cliniques randomisés, n'ont pas démontré de bénéfice significatif en termes d'infiltration lymphocytaire CD8+ ou de survie globale lorsque le pembrolizumab est ajouté à une chimiothérapie néoadjuvante standard, confirmant la résistance intrinsèque du microenvironnement tumoral pancréatique. Ainsi, son utilisation reste réservée aux tumeurs MSI-H/dMMR, dans un cadre souvent compassionnel ou d'essais cliniques, en attendant des preuves supplémentaires pour une intégration plus large. [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32].

ii. Olaparib

L'olaparib est un inhibiteur de PARP approuvé dans le cancer du pancréas métastatique porteur de mutations germinales BRCA1/2, sur la base de l'essai POLO (Golan et al., 2019).

Cet essai de phase III a démontré une amélioration significative de la survie sans progression (PFS) avec l'olaparib en maintenance (7,4 mois vs 3,8 mois sous placebo ; HR = 0,53, p = 0,004) chez des patients stabilisés après une chimiothérapie à base de platine.

Aucun bénéfice en survie globale (OS) n'a été observé (18,9 mois vs 18,1 mois), mais l'essai n'était pas conçu pour évaluer ce critère.

Les recommandations actuelles (ASCO, NCCN) limitent son usage aux patients BRCA1/2 germinaux, avec un test génomique systématique avant traitement. Les limites incluent la rareté des mutations BRCA1/2 (5–9 % des PDAC) et l'absence de bénéfice démontré au-delà de ce sous-groupe. Les essais en cours (ex. APOLLO) explorent son rôle en situation adjuvante. [31], [32].

B. Mécanismes d'action et cibles moléculaires

a. Chimiothérapies

i. *FOLFIRINOX*

Le FOLFIRINOX exerce son effet antitumoral dans le cancer du pancréas en ciblant de manière complémentaire trois voies critiques de la stabilité génomique. Le 5-fluorouracile (5-FU) inhibe la thymidylate synthétase, bloquant la synthèse des pyrimidines et arrêtant la réplication de l'ADN. La leucovorine (acide folinique) potentialise l'action du 5-FU en stabilisant son complexe avec la thymidylate synthétase, renforçant ainsi l'inhibition de la synthèse d'ADN. L'oxaliplatine (Oxa), en formant des ponts ADN intra- et interbrins, empêche la réparation des lésions et induit une apoptose via l'accumulation de cassures double-brin. Le SN-38 (7-éthyl-10-hydroxycamptothécine), la forme active de l'irinotécan obtenu suite à la métabolisation enzymatique (par la carboxylestérase), est un inhibiteur de la topoisomérase I qui piège les complexes de clivage.

ADN-topoisomérase, amplifiant les dommages à l'ADN et la mort cellulaire. L'effet synergique, notamment entre Oxa et SN-38, résulte de leur action conjointe sur la réparation de l'ADN : l'inhibition de la topoisomérase I par le SN-38 augmente la vulnérabilité aux adduits platinés de l'Oxa, tandis que le 5-FU, en appauvrissant le pool de nucléotides, limite les capacités de réparation cellulaire. Ainsi, la leucovorine renforce l'effet cytotoxique global du schéma en optimisant la contribution du 5-FU à cette synergie. Cette convergence mécanistique potentialise la cytotoxicité, justifiant l'efficacité clinique de la combinaison malgré des interactions parfois antagonistes selon les contextes tumoraux. [33], [34], [35], [36].

ii. *NALIRIFOX*

Le NALIRIFOX utilise les mêmes mécanismes cytotoxiques que le FOLFIRINOX. La seule différence réside dans la formulation liposomale de l'irinotécan (nal-IRI), métabolisé en SN-38, qui inhibe la topoisomérase I et provoque des cassures simple brin de l'ADN.

Cette encapsulation liposomale optimise la pharmacocinétique et la pharmacodynamie : elle favorise l'accumulation tumorale du SN-38 via l'effet EPR, réduit les pics toxiques et augmente

l'exposition intratumorale. Les autres agents (5-FU/LV, oxaliplatine) restent inchangés et agissent en synergie pour bloquer la réparation de l'ADN et induire l'apoptose [37].

iii. *Gemcitabine*

Le mécanisme d'action de la gemcitabine repose sur son incorporation dans les cellules cancéreuses via les transporteurs hENT1 et hCNT1/3, suivie de sa phosphorylation en gemcitabine monophosphate par la désoxycytidine kinase (dCK), puis en diphosphate et triphosphate. Le gemcitabine diphosphate inhibe la ribonucléotide réductase, réduisant la synthèse des

désoxynucléotides, tandis que le gemcitabine triphosphate s'incorpore à l'ADN, bloquant la polymérase et provoquant une terminaison masquée de la chaîne. Cette incorporation empêche la réparation de l'ADN et induit l'apoptose. De plus, la gemcitabine inhibe la désoxycytidylate déaminase, limitant sa propre dégradation et prolongeant son effet cytotoxique. [38].

iv. *Gemcitabine + nab-paclitaxel (GN)*

Le nab-paclitaxel, en exploitant les transporteurs d'albumine, améliore la pénétration intratumorale du paclitaxel, qui a pour effet de perturber la dynamique des microtubules et d'induire l'apoptose. En combinaison avec la gemcitabine, il réduit l'activité de la cytidine déaminase, limitant ainsi la dégradation de la gemcitabine et potentialisant son incorporation dans l'ADN, ce qui bloque la réplication cellulaire. Cette synergie optimise l'efficacité cytotoxique dans le PDAC.

v. *5-fluorouracile (5-FU)*

Le 5-fluorouracile (5-FU) agit dans le cancer du pancréas en inhibant la thymidylate synthétase via son métabolite actif, le 5-fluoro-2'-désoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP), bloquant ainsi la synthèse de la thymidine. Ce blocage perturbe la réplication de l'ADN et arrête spécifiquement le cycle cellulaire en phase S, empêchant la progression vers la mitose. L'incorporation du 5-FU dans l'ARN et l'ADN amplifie son effet cytotoxique, conduisant à une apoptose dans les cellules tumorales pancréatiques. [40].

vi. *FOLFIRI*

Dans le cadre du protocole FOLFIRI, l'efficacité repose sur la synergie entre le 5-FU (dont le mécanisme d'inhibition de la thymidylate synthétase a été détaillé précédemment) et l'irinotécan. L'irinotécan induisant des cassures de l'ADN et potentialisant l'apoptose cellulaire.

Ensemble, ces mécanismes perturbent la réplication de l'ADN et déclenchent une mort cellulaire programmée dans les cellules tumorales pancréatiques. [41].

vii. *S-1*

Le S-1 est un dérivé oral de fluoropyrimidine utilisé dans le cancer du pancréas, combinant tégafur (prodrogue du 5-fluorouracile, 5-FU), 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP) – inhibiteur de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) – et acide oxonique (réducteur de la toxicité digestive). Le 5-FU libéré inhibe la thymidylate synthétase, bloquant la

synthèse de l'ADN et induisant l'apoptose, tandis que le CDHP prolonge son effet en inhibant sa dégradation, et l'acide oxonique limite sa toxicité gastro-intestinale. Cette formulation optimise l'efficacité cytotoxique tout en réduisant les effets indésirables, offrant une alternative thérapeutique mieux tolérée que le 5-FU intraveineux. [42].

b. Thérapies ciblées et immunothérapies

i. Olaparib

L'olaparib est un inhibiteur sélectif de PARP-1/2 utilisé dans le cancer du pancréas chez les patients porteurs d'une mutation germline BRCA1/2. Son mécanisme repose sur l'inhibition de la réparation des cassures simple-brin de l'ADN par PARP-1, entraînant le piégeage covalent de l'enzyme sur l'ADN et bloquant son cycle catalytique. Dans les cellules tumorales déficientes en réparation par recombinaison homologue (HRR) (comme les mutations BRCA), ce blocage provoque l'accumulation de lésions irréparables, conduisant à des cassures double-brin létales et à l'apoptose. [43].

ii. Pembrolizumab

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur PD-1 (Programmed Death-1), conçu pour bloquer son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2. En se liant à PD-1, le pembrolizumab empêche l'inhibition des lymphocytes T, restaurant ainsi leur activité cytolytique contre les cellules tumorales. Cette inhibition levée favorise la prolifération des lymphocytes T CD8+, l'augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN- γ , et la réduction de l'apoptose des lymphocytes T activés.

Dans le contexte du cancer du pancréas, le pembrolizumab agit en ciblant la voie PD-1/PD-L1, souvent surexprimée dans le microenvironnement tumoral. Cependant, son efficacité en monothérapie se heurte à la faible immunogénicité du PDAC et à l'architecture immunosuppressive de son microenvironnement, déjà décrite précédemment, limitant l'impact du blocage de PD-1. [44].

Partie II : Innovations thérapeutiques actuelles

A. Ciblage direct de KRAS

a. Fondements et enjeux du ciblage

i. KRAS comme oncogène majeur du PDAC

Le PDAC est marqué par une signature génétique dominée par quatre mutations récurrentes, dont l'activation mutationnelle de l'oncogène KRAS constitue l'événement initiateur et le pilier moléculaire. Avec une prévalence atteignant 95 à 99 % des cas, les mutations de KRAS ne se limitent pas à un simple marqueur associatif, mais jouent un rôle causal dans l'oncogenèse pancréatique. Leur implication a été rigoureusement validée par des modèles expérimentaux, notamment murins : l'expression conditionnelle de la forme mutée KRASG12D au sein des cellules progénitrices pancréatiques suffit à déclencher la formation de lésions précancéreuses (PanIN), reproduisant fidèlement la progression histologique observée en clinique humaine. Chez l'humain, la détection de ces mutations dès les stades précoces de PanIN confirme leur caractère précoce et fondateur dans la séquence tumorale.

Découvert en 1982, KRAS s'est imposé comme un oncogène driver du PDAC, à la fois suffisant pour initier la tumorigenèse et nécessaire à son maintien. Cette dualité fonctionnelle est illustrée par des études d'inactivation génétique : la suppression de KRAS muté entraîne une régression des lésions tumorales primaires et métastatiques, soulignant sa dépendance oncogénique (oncogene addiction).[8] .

Ainsi, KRAS n'induit pas seulement la transformation épithéliale et la prolifération cellulaire, mais représente aussi potentiellement la vulnérabilité thérapeutique majeure de ce cancer, en raison de son importance dans la signalisation proliférative, la survie cellulaire et l'échappement aux mécanismes suppressifs.

Cette convergence de données positionne KRAS comme la cible thérapeutique prioritaire du PDAC. [45].

ii. KRAS longtemps considéré comme une cible « undruggable »

Pendant plusieurs décennies, la protéine KRAS a été classée parmi les cibles dites « undruggable », en raison de contraintes structurelles et biochimiques majeures. D'une part, son affinité exceptionnellement élevée pour le GTP (de l'ordre du picomolaire) rendait la conception d'inhibiteurs réversibles, capables de rivaliser avec ce nucléotide, particulièrement ardue. D'autre part, l'absence de poches allostériques profondes au sein de sa structure limitait drastiquement les possibilités d'inhibition indirecte. Ces défis, exacerbés par l'échec des premières stratégies thérapeutiques, telles que les inhibiteurs de la farnésyltransférase, ont contribué à perpétuer l'idée selon laquelle KRAS demeurerait une cible réfractaire à toute modulation pharmacologique efficace. Ainsi, malgré son implication centrale dans l'oncogenèse, cette protéine a longtemps échappé aux approches thérapeutiques conventionnelles, consolidant son statut de cible réputée « undruggable ». [46].

iii. Évolution des approches : de l'inhibition allélique à la dégradation ciblée

L'évolution des stratégies thérapeutiques ciblant KRAS dans le PDAC illustre une transition, passant d'une inhibition allélique spécifique à des approches de dégradation ciblée. Initialement, les recherches se sont concentrées sur le développement d'inhibiteurs dirigés contre les mutations ponctuelles de KRAS, notamment G12C et G12D. Parmi ces molécules, le sotorasib (AMG 510), décrit comme le premier inhibiteur oral, sélectif et irréversible de la mutation KRAS G12C (Khan et al., 2025), ainsi que l'adagrasib (MRTX849), caractérisé par une demi-vie prolongée, ont marqué une avancée significative. Parmi ces avancées, l'émergence d'inhibiteurs non covalents comme le MRTX1133 a ouvert la voie au ciblage spécifique de la mutation G12D.

Cependant, l'efficacité de ces approches s'est révélée limitée, particulièrement dans le contexte du PDAC et du cancer colorectal. Les réponses thérapeutiques observées restent souvent transitoires, avec une progression rapide de la maladie. Les mécanismes de résistance identifiés incluent l'émergence de mutations secondaires au sein de KRAS, altérant soit sa capacité de liaison aux médicaments, soit sa fonctionnalité signalétique, ainsi que l'apparition de mutations additionnelles dans d'autres régions du génome tumoral. D'autres phénomènes contribuent à cette résistance, tels

que l'amplification du gène KRAS muté ou la réactivation de la voie MAPK, reflétant la plasticité génétique des tumeurs et leur aptitude à contourner les pressions thérapeutiques.

Face à ces défis, l'innovation thérapeutique s'est orientée alors vers des stratégies de dégradation protéique ciblée, notamment à travers l'utilisation des PROTACs (Proteolysis Targeting Chimeras). Ces composés exploitent le système ubiquitine-protéasome pour induire une dégradation protéique sélective, une approche détaillée plus loin dans ce mémoire. Parmi les candidats prometteurs, l'ASP3082, spécifiquement dirigé contre KRAS G12D, a montré des résultats précliniques encourageants dans la suppression de la prolifération des cellules de PDAC. Parallèlement, des molécules comme le RMC-6236, un inhibiteur tricomplexe multi-sélectif agissant sur RAS sous sa forme active, et le YL-17,231, un inhibiteur pan-RAS aux propriétés antiprolifératives, élargissent le spectre des approches disponibles, en allant vers une inhibition plus large ou une dégradation systématique des protéines RAS. [45], [46], [47].

b. Inhibiteurs alléliques de KRAS

i. KRAS G12C : inhibiteurs covalents de première génération

Le PDAC ne présente la mutation KRAS G12C que dans environ 1 à 2 % des cas, ce qui limite d'emblée l'impact clinique des inhibiteurs covalents de première génération dans cette indication. Malgré cette faible prévalence, le développement des inhibiteurs sotorasib et adagrasib a permis de démontrer une faisabilité thérapeutique pour les tumeurs porteuses de cette mutation, bien que les données spécifiques portant sur le PDAC restent principalement issues d'analyses multi-tumorales.

Le mécanisme d'action de ces inhibiteurs repose sur l'établissement d'une liaison covalente irréversible avec le résidu cystéine muté (G12C) dans la poche Switch II de KRAS, stabilisant la protéine dans sa conformation inactive liée au GDP et bloquant ainsi son interaction avec les effecteurs en aval. Leur développement a conduit à une approbation accélérée par la FDA en 2021–2022 pour le cancer bronchique non à petites cellules, ouvrant une nouvelle ère en médecine de précision.

Dans le PDAC, les résultats cliniques disponibles montrent une efficacité modérée mais encourageante : les essais CodeBreaK et KRYSTAL-1 rapportent des taux de réponse objective de

21 % à 33 %, un disease control rate de 84 à 100 %, une survie sans progression médiane de 4 à 5,4 mois et une survie globale de 6,9 à 8 mois. Leur profil de tolérance est globalement acceptable, avec 16 à 27 % d'effets indésirables de grade 3–4, principalement digestifs ou liés à la fatigue.

Tout récemment, une étude de phase I multicentrique (Abstract 914O, ESMO Congress 2025) a évalué le HRS-7058, un inhibiteur de KRAS G12C. L'étude a rapporté un ORR de 75,0 % et un DCR de 100 % chez seulement 4 patients atteints de PDAC. Le profil de sécurité était gérable, sans toxicité limitante de dose observée. Le HRS-7058 a aussi montré une activité encourageante chez des patients atteints de cancer du poumon (CBNPC) qui avaient déjà progressé sous un autre inhibiteur de G12C (sotorasib ou adagrasib), ce qui pourrait indiquer des mécanismes de résistance distincts. Les données sont très préliminaires et des preuves supplémentaires sont nécessaires avant de tirer des conclusions fermes sur la supériorité du traitement. [50]

Des composés émergents, tels que le RMC-6291, explorent une stratégie de tri-complexe ciblant KRAS G12C sous sa forme liée au GTP, via la protéine chaperonne cyclophiline A. Cette approche doit permettre une inhibition plus rapide, plus puissante et plus sélective que les inhibiteurs actuels.

En résumé, ces inhibiteurs covalents de première génération constituent une preuve de concept clinique solide pour le ciblage direct de KRAS dans le PDAC. Leur efficacité reste cependant limitée par la rareté de la mutation G12C et par l'émergence de mécanismes de résistance. Néanmoins, leurs résultats cliniques et leur mécanisme d'action covalent représentent une avancée majeure pour une pathologie jusqu'alors dépourvue de thérapies ciblées efficaces. [46], [48].

ii. KRAS G12D : inhibiteurs non covalents de nouvelle génération

Au sein du PDAC, la mutation KRAS G12D occupe une place centrale, représentant près de 40 % des altérations du gène KRAS observées dans ce cancer. Cette mutation confère une activation constitutive des voies RAF-MEK-ERK et PI3K-AKT-mTOR, promouvant ainsi la prolifération cellulaire, la survie tumorale, l'angiogenèse et les mécanismes d'évasion immunitaire, contribuant à l'agressivité et à la résistance thérapeutique caractéristiques de ce cancer.

L'émergence d'inhibiteurs non covalents ciblant spécifiquement KRAS G12D marque une avancée significative dans le domaine. Parmi ceux-ci, MRTX1133 se distingue par sa capacité à se lier avec une haute affinité ($K_d = 0,8 \text{ nM}$) aux formes GDP- et GTP-liées de la protéine mutée. Les études précliniques révèlent que ce composé induit une régression tumorale complète dans des modèles murins de PDAC KRAS G12D, accompagnée d'une inhibition marquée de la prolifération cellulaire et d'une réduction substantielle de la masse tumorale, et ce, sans altérer l'activité de KRAS sauvage, attestant de sa sélectivité et de son profil de tolérance encourageant.

Tout récemment, les inhibiteurs KRAS G12D HRS-4642 et INCB161734 ont été évalués. Le HRS-4642, qui cible la poche Switch II de KRAS G12D avec une affinité très élevée ($K_d = 0,083 \text{ nM}$), a montré dans les modèles expérimentaux de PDAC une inhibition marquée de la croissance tumorale. Son association avec le carfilzomib (inhibiteur sélectif du protéasome) a permis une modulation du microenvironnement tumoral, renforçant l'infiltration immunitaire et la sensibilité à la cytotoxicité. En clinique, cette molécule a induit une activité précoce (ORR $\approx 20 \%$), bien que limitée par 23,8 % d'effets indésirables $\geq$ grade 3. À l'inverse, INCB161734 a présenté une tolérance supérieure et une réduction du KRAS muté jusqu'à 90 %, marquant une avancée vers un ciblage G12D plus sélectif et plus sûr dans le PDAC [50].

D'autres molécules, telles que RMC-9805, agissant via la formation d'un complexe ternaire impliquant KRAS, la cyclophiline A et l'inhibiteur, ont démontré une efficacité remarquable, avec une diminution significative du volume tumoral dans les modèles de PDAC porteurs de la mutation KRAS G12D.

Ces résultats, issus d'études précliniques, démontrent que les inhibiteurs non covalents de nouvelle génération - incluant MRTX1133, HRS-4642, RMC-9805 et ASP3082 (voir ci-dessous) - valident la faisabilité d'un ciblage direct de KRAS G12D dans le PDAC. Ils ouvrent ainsi la voie à des stratégies thérapeutiques innovantes pour une pathologie historiquement réfractaire aux approches ciblées. [49].

iii. Limites translationnelles et spécificités du PDAC

Malgré des résultats précliniques encourageants, l'efficacité clinique de molécules telles que le sotorasib et l'adagrasib (KRAS G12C), ou le MRTX1133, le HRS-4642 et l'INCB161734 (KRAS G12D) reste limitée par les particularités biologiques de cette tumeur, illustrant les défis translationnels spécifiques aux inhibiteurs de KRAS G12D et G12C dans le PDAC. [46], [49].

Ce cancer se caractérise par un stroma fibrotique dense, composé de fibroblastes associés au cancer (CAFs) et d'une matrice extracellulaire rigide, qui entrave la diffusion des inhibiteurs et favorise un microenvironnement immunosuppresseur. Ce dernier, marqué par l'infiltration de cellules myéloïdes suppressives et de lymphocytes T régulateurs, est entretenu par la surexpression de COX-2, IL-6 et GM-CSF, ainsi que par l'activation des voies JAK/STAT3, NF- κ B et CXCR2/IL-8. Ces mécanismes, combinés à une reprogrammation métabolique KRAS-dépendante (lipogenèse, macropinocytose, autophagie), réduisent la sensibilité des cellules tumorales aux inhibiteurs de KRAS G12D et G12C.

Ainsi, l'efficacité clinique de ces thérapies ciblées est compromise par des barrières propres au PDAC : un stroma protecteur, une faible immunogénicité et l'émergence de résistances adaptatives, soulignant les limites de leur transposition thérapeutique dans ce contexte. [46], [49].

c. Dégradation ciblée de KRAS

i. Technologie PROTAC : concept, mécanisme et intérêt en oncologie

La dégradation ciblée de protéines s'appuie sur un modèle dit « event-driven », dans lequel l'élimination d'une protéine d'intérêt est initiée par le recrutement d'une E3 ubiquitine ligase. Ce recrutement induit la polyubiquitination de la cible, puis sa dégradation par le système ubiquitine-protéasome (UPS), permettant une inhibition fonctionnelle prolongée sans nécessiter l'occupation permanente de son site actif. [51].

La technologie PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) incarne cette approche innovante. Elle repose sur des molécules bifonctionnelles associant un ligand spécifique de la protéine cible à un ligand d'une E3 ligase, favorisant ainsi la formation d'un complexe ternaire. Contrairement aux

inhibiteurs classiques, dont l'efficacité dépend d'une occupation continue du site actif (« occupancy-driven »), une seule molécule PROTAC peut induire la dégradation répétée de plusieurs copies de la protéine cible, conférant un effet thérapeutique durable. [51].

Dans le contexte du PDAC, cette stratégie revêt un intérêt particulier. En ciblant KRAS, acteur oncogénique central de cette pathologie, les PROTAC permettent une inactivation soutenue de la protéine par dégradation irréversible, sans risque de réexpression génique. Cette approche aboutit à une inhibition prolongée de la voie de signalisation RAS/RAF/MEK/ERK, essentielle à la progression tumorale.

ii. Application aux variants KRAS G12D : preuves de concept et signaux précliniques/clinique

Les preuves de concept et signaux précliniques/clinique relatifs à la dégradation ciblée de KRAS G12D par PROTAC ont récemment été appuyés par les données préliminaires (septembre 2024) de l'essai de phase 1 (NCT05382559) rapportent, pour l'ASP3082 (PROTAC ciblant KRAS G12D), un taux de réponse objective de 18,5 % chez les patients atteints de cancer du pancréas (PDAC, n=74) et de 23,1 % pour le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), aux doses de 300–600 mg. Le traitement était globalement bien toléré, les événements indésirables les plus fréquents étant la fatigue et les réactions liées à la perfusion (principalement grade 1–2). [64].

Ces données constituent la première démonstration clinique d'un PROTAC dirigé contre KRAS G12D appliqué au PDAC, validant expérimentalement le principe de dégradation ciblée de la protéine mutée plutôt que son inhibition, et illustrant la faisabilité translationnelle de cette approche dans un cancer longtemps considéré comme réfractaire aux thérapies dirigées [47], [64].

iii. Perspectives de développement et contraintes pharmacocinétiques

Le développement des PROTACs apparaît fortement limité par leurs contraintes pharmacocinétiques liées à leur nature hétérobifonctionnelle et à leur taille élevée, les plaçant dans le « beyond rule of five » (bRo5) chemical space, rendant difficile l'estimation précise de leurs propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity). Leur comportement « chameleonic », oscillant entre solubilité aqueuse et perméabilité membranaire, complique la prédiction de leur absorption et leur optimisation. L'absence de corrélation directe entre liaison et dégradation impose la réalisation précoce d'essais cellulaires pour évaluer leur efficacité, tandis que le manque de données expérimentales fiables freine les approches de modélisation et d'apprentissage automatique, rendant essentielle l'intégration de données expérimentales, de biophysique structurale et de modélisation computationnelle pour améliorer la prédictibilité et le design rationnel des PROTACs. [52], [53]

Dans le PDAC, ces obstacles se conjuguent à des défis spécifiques de délivrance et de stabilité. Ainsi, la transition vers l'application clinique se heurte à des difficultés de stabilité, d'effets secondaires potentiels et de modes d'administration. Les approches de nano-PROTACs constituent une perspective majeure : l'intégration de la nanotechnologie permet d'améliorer la stabilité, la pénétration cellulaire et la libération contrôlée, comme démontré avec CM8988-PIPD et ARV-NP, qui combinent propriétés pharmacocinétiques optimisées et tolérance physiologique accrue. Ces avancées ouvrent la voie à des PROTACs de nouvelle génération, plus stables et mieux adaptés à la complexité pharmacologique du cancer pancréatique. [52], [53].

d. Modulateurs pan-RAS et cofacteurs d'activation

i. Inhibition de SHP2 : blocage amont de la signalisation RAS-MAPK

Dans le PDAC, les mutations de KRAS (et en particulier la mutation G12D) constituent l'événement initiateur et le moteur principal de la tumorigenèse. Dans ce contexte, l'inhibition de SHP2 (Src homology region 2-containing phosphatase 2) émerge comme une stratégie thérapeutique visant à bloquer la signalisation RAS–MAPK en amont, une voie essentielle à la survie et à la prolifération des cellules tumorales.

SHP2, encodée par PTPN11, est impliqué de façon importante dans l'activation de la voie RAS/ERK par les récepteurs tyrosine kinase (RTK). En agissant comme un médiateur entre les signaux extracellulaires et l'activation intracellulaire de RAS, SHP2 facilite, via le complexe GRB2–SOS1, la conversion de RAS-GDP en RAS-GTP, sa forme active. Cette phosphatase est également impliquée dans les mécanismes de résistance adaptative, notamment en réactivant la signalisation ERK après inhibition de MEK, un phénomène récurrent dans les cancers KRAS-mutés. L'utilisation de l'inhibiteur sélectif SHP099 permet de bloquer cette réactivation, d'inhiber la phosphorylation de MEK et ERK, et de réduire significativement la croissance tumorale dans plusieurs modèles de PDAC. De plus, la combinaison de SHP099 avec le tramétinib induit des régressions tumorales majeures *in vivo*, confirmant qu'un blocage en amont de SHP2 peut prévenir ou contourner les résistances aux inhibiteurs de MEK. [54].

Il a été mis en évidence un mécanisme de dépendance du PDAC à SHP2, soulignant le rôle favorisant de SHP2 dans la stabilisation du complexe GRB2–SOS1, nécessaire à la conversion de KRAS en sa forme active GTP-liée. Cette interaction entretient une activation soutenue de la voie RAS–MAPK, favorisant la prolifération et la survie tumorale. Dans des lignées de PDAC mutées KRAS G12D, la dégradation sélective de SHP2 par le composé expérimental 11n, un ATTEC dégradant, a permis de rompre cette boucle d'activation, entraînant une diminution de la phosphorylation d'ERK1/2 et une réduction du pool de KRAS actif. [55].

Cette inhibition en cascade s'accompagne d'une réactivation des voies apoptotiques, marquée par l'augmentation de Bax et de la caspase-3 clivée, et la diminution de Bcl-2. Ces résultats démontrent que la dégradation de SHP2 ne se limite pas à bloquer un relais de signalisation, mais qu'elle inverse directement le phénotype de résistance apoptotique caractéristique du PDAC. L'étude souligne ainsi la pertinence thérapeutique du ciblage de SHP2 : en désorganisant l'axe GRB2–SOS1–KRAS, cette stratégie pourrait restaurer la vulnérabilité des cellules pancréatiques résistantes à la mort cellulaire, ouvrant la voie à de nouvelles approches combinatoires pour surmonter la résistance aux inhibiteurs classiques de la voie MAPK. [55].

Daraxonrasib (RMC-6236), actuellement en phase III chez des patients atteints de PDAC métastatique, est un inhibiteur oral non covalent de RAS(ON) qui agit en formant un tri-complexe avec Cyclophiline A (CypA) et les régions witch de RAS, empêchant la liaison des protéines effectrices telles que RAF. Dans les modèles précliniques de PDAC portant des mutations KRAS G12C et KRAS G12D, il a été montré une inhibition dose-dépendante de la voie MAPK et une activité antitumorale notable, tout en gardant une bonne tolérance. Ces données suggèrent que RMC-6236 pourrait constituer une approche prometteuse pour le traitement du PDAC, en ciblant plusieurs variants de KRAS et en offrant une alternative potentielle aux inhibiteurs alléliques existants. [56].

Ainsi, les inhibiteurs de SHP2, tels que SHP099 et RMC-4630 (évalué dans un essai clinique de phase I, NCT03634982), ciblent spécifiquement l'initiation du signal RAS–MAPK, avant sa transmission à MEK et ERK, offrant ainsi une voie thérapeutique prioritaire pour réduire la dépendance du PDAC à KRAS, bloquer les mécanismes de résistance adaptative et restaurer la sensibilité des tumeurs aux thérapies ciblées. [47].

ii. Inhibition de SOS1 : modulation de l'échange GDP/GTP

L'inhibition de SOS1 représente une approche exploratoire visant à perturber l'activation de KRAS dans le PDAC, en ciblant le mécanisme d'échange GDP/GTP nécessaire à sa mise en activité. En agissant comme facteur d'échange de guanine (GEF), SOS1 favorise le passage de KRAS à son état actif lié au GTP, ce qui déclenche la cascade RAS–MAPK impliquée dans la croissance tumorale. Son inhibition cherche donc à freiner cette activation en amont et à limiter la signalisation proliférative dépendante de KRAS. Le composé BI1701963, dérivé du scaffold BI-3406, a été le premier inhibiteur de SOS1 évalué cliniquement, avec une liaison sélective à la région catalytique de SOS1 sans interférence avec SOS2. [65], [66] [67], [68]. .

Les premiers résultats ont montré une tolérance globalement acceptable et une stabilisation de la maladie chez environ 23 % des patients porteurs de tumeurs KRAS mutées, ainsi qu'une inhibition sûre et mesurable de la voie RAS en monothérapie ou en association avec des inhibiteurs de MEK, conduisant à un meilleur contrôle tumoral dans les tumeurs RAS mutées [68]

Toutefois, des toxicités limitantes de dose ont entraîné l'arrêt de plusieurs essais cliniques, et certaines mutations comme KRAS G12R ou KRAS Q61 présentent une réponse réduite à cette approche. Des PROTACs ciblant SOS1 sont en développement afin de mieux maîtriser la toxicité et d'optimiser la sélectivité de l'inhibition. [70].

iii. Approches combinées et stratégies multi-cibles

Les combinaisons thérapeutiques ciblant plusieurs nœuds de la voie RAS-MAPK dans le PDAC visent à renforcer l'inhibition de la signalisation oncogénique et à limiter la résistance adaptative. Des études précliniques ont montré des bénéfices synergiques en associant des inhibiteurs de KRAS avec des inhibiteurs de MEK, PI3K ou CDK4/6, actuellement évalués en clinique (Khan et al., 2025). L'efficacité des inhibiteurs de SOS1 et SHP2 est optimisée dans des stratégies combinées, notamment par l'inhibition simultanée de KRAS G12C et SHP2, qui supprime fortement le signal RAS et améliore les résultats thérapeutiques (Khan et al., 2025). Les inhibiteurs de SOS1, comme BI 1701963, ont également été étudiés en association avec des inhibiteurs de MEK pour accroître l'efficacité contre les tumeurs RAS-mutées. Enfin, l'association d'inhibiteurs de KRAS ou MEK avec d'autres cibles, telles que mTORC1/2, a montré une amélioration de la cytotoxicité et une régression tumorale dans les modèles de PDAC, confirmant l'intérêt des approches multi-cibles pour contrer la réactivation adaptative de la voie MAPK. [46], [47], [71], [72].

B. Contournement des résistances et ciblage des voies en aval

a. Réactivation de la voie MAPK après inhibition de KRAS

Dans le PDAC, la réactivation de la voie MAPK après inhibition de KRAS constitue un mécanisme adaptatif majeur, mais aussi une cible exploitable. [57]. L'inhibition de KRAS ou de MAPK entraîne la dégradation de la phosphatase DUSP6, normalement chargée de déphosphoryler ERK. La perte de DUSP6 conduit indirectement à une activation persistante de HER2, rétablissant la signalisation MAPK et favorisant la survie tumorale malgré le blocage initial. Ce phénomène explique la résistance observée avec les inhibiteurs de MEK ou d'ERK seuls, tels que trametinib et ulixertinib, qui ne parviennent pas à induire de régression tumorale significative. En revanche, l'étude montre que l'association de ces inhibiteurs ou de bloqueurs de KRAS (AMG-510, MRTX1133) avec l'anticorps conjugué anti-HER2 trastuzumab deruxtecan DS-8201a (combine l'anticorps trastuzumab avec un agent chimiothérapeutique via un lien clivable) induit des régressions tumorales prolongées dans huit modèles PDX sur neuf, sans toxicité notable. Ces résultats soulignent l'intérêt de tirer parti de cette réactivation de la voie MAPK pour concevoir des combinaisons thérapeutiques plus efficaces et durables dans le PDAC. [57].

b. Activation compensatoire des voies PI3K/AKT/mTOR et RTK

L'activation compensatoire de la voie de signalisation phosphatidylinositol-3-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin (PI3K-AKT-mTOR) et des récepteurs tyrosine kinase (RTK) représente un mécanisme de survie et de résistance cellulaire dans le PDAC. Ainsi, l'inhibition de PI3K/mTOR par Omipalisib entraîne une activation soutenue d'AKT, illustrant un mécanisme de contournement où la cellule tumorale réactive cette voie pour maintenir sa prolifération. [57]. Ces résultats soulignent une dépendance adaptative à la signalisation PI3K/AKT/mTOR, favorisant la résistance thérapeutique et la progression tumorale.

De plus, l'inhibition de PI3K réduit la phosphorylation d'AKT, levant ainsi son inhibition sur le facteur de transcription FOXO (Forkhead box O), relais négatif de cette voie. [58]. La translocation nucléaire de FOXO induit alors la transcription de RTK, restaurant partiellement la production de PIP3 et l'activité de PI3K/AKT/mTOR malgré le traitement. Cette boucle de rétroactivation est

renforcée par des mutations de PTEN, NF- κ B ou mTOR, qui perturbent le contrôle négatif du signal et soutiennent la survie cellulaire.

Pour surmonter ces mécanismes de résistance, plusieurs combinaisons thérapeutiques ont été testées pour bloquer simultanément PI3K/AKT/mTOR et d'autres cibles, comme le sotorasib (inhibiteur de KRAS G12C) associé à l'everolimus (inhibiteur de mTOR), ou l'adagrasib combiné à l'INCB099280 (inhibiteur de PI3KCA). L'objectif est de limiter la réactivation adaptative de la voie PI3K et d'améliorer la durabilité des réponses antitumorales.

Les inhibiteurs PI3K/mTOR, tels qu'Omipalisib, apitolisib ou gedatolisib, ne sont pas encore approuvés par la FDA . La réactivation des RTK et la redondance des isoformes p110 α/β peuvent également réduire l'efficacité de ces traitements. Les approches combinatoires restent donc à valider en clinique pour évaluer leur sélectivité, leur tolérance et leur bénéfice réel dans le PDAC. [58],[59].

C. Modulation du microenvironnement tumoral

a. Rôle du stroma dans la résistance thérapeutique

i. Composition, rigidité et pression interstitielle du stroma pancréatique

Le stroma associé au PDAC se distingue par une réaction desmoplasique massive, où les cellules étoilées pancréatiques et les fibroblastes associés au cancer (CAFs) sont activés pour produire une matrice extracellulaire (ECM) anormalement dense. Cette matrice est constituée principalement de collagènes de type I et III, d'hyaluronane, mais aussi de protéoglycanes et de glycoprotéines, qui interagissent avec les cellules tumorales et façonnent la structure du tissu tumoral. Dans cette organisation fibreuse, les collagènes dominent largement, et leur accumulation constitue un marqueur de la fibrose caractéristique du PDAC. L'hyaluronane (acide hyaluronique), fortement déposée dès les stades précoces accentue encore la densité du stroma et a un rôle essentiel dans la régulation de l'hydratation du fluide interstitiel, donc de la pression interstitielle. [60], [61], [62].

Cette composition matricielle s'accompagne d'une rigidité tissulaire extrême, conséquence directe du pontage des fibres de collagène sous l'action d'enzymes telles que la lysyl oxydase (LOX) et la transglutaminase 2 (TG2). Ces enzymes, surexprimées dans le contexte tumoral et stimulées par l'hypoxie et le TGF β , stabilisent la matrice et accentuent la rigidité du microenvironnement pancréatique. L'alignement des fibres de collagène, observé dans les zones tumorales, est corrélé à un pronostic défavorable après résection. Ce durcissement structurel du stroma active à son tour la voie de signalisation YAP/TAZ, véritable capteur de contraintes mécaniques, contribuant à la localisation nucléaire accrue de YAP/TAZ, et une stimulation de la prolifération cellulaire et une augmentation de la survie tumorale. [60], [61], [62].

En parallèle, cette densité matricielle entraîne une augmentation de la pression interstitielle dans le microenvironnement tumoral. Les protéoglycanes, en interagissant avec l'hyaluronane, modulent l'hydratation du stroma et contribuent à ce déséquilibre mécanique. [60], [61], [62].

ii. Barrière à la perfusion et interactions cellule–matrice

Dans le PDAC, la densité extrême du stroma fibrotique s'accompagne d'une diminution marquée de la perfusion tumorale. L'ECM, en exerçant une pression interstitielle élevée et en réduisant la densité des vaisseaux sanguins, constitue une barrière physique limitant la diffusion des agents thérapeutiques. L'hyaluronane y joue un rôle important en provoquant l'effondrement vasculaire, tandis que la combinaison d'un réseau collagénique compact et d'une rigidification accrue du stroma empêche la délivrance efficace des traitements. Ces contraintes mécaniques, renforcées par l'activité de LOX et TG2, s'accompagnent d'interactions spécifiques entre collagènes et intégrines (notamment $\alpha2\beta1$) qui stimulent la prolifération et la migration des cellules tumorales. L'ensemble forme ainsi une double barrière (mécanique et fonctionnelle) où les interactions cellule–matrice entretiennent à la fois la résistance thérapeutique et la dynamique de croissance du PDAC. [62].

b. Approches pharmacologiques ciblant le stroma

i. Dégradation de l'acide hyaluronique : rationnel et données cliniques

La dégradation de l'acide hyaluronique dans le traitement de l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) repose sur un raisonnement biologique, lié à son implication majeure dans la formation de la barrière stromale. En s'accumulant massivement dans la matrice extracellulaire de la tumeur, ce glycosaminoglycane induit une élévation de la pression interstitielle et une compression des vaisseaux sanguins, limitant ainsi la perfusion tumorale et la diffusion des agents thérapeutiques. Pour surmonter cet obstacle, des approches pharmacologiques ciblées ont été explorées, parmi lesquelles l'utilisation du PEGPH20, une hyaluronidase modifiée. Les études précliniques ont mis en évidence une réduction significative du contenu tumoral en acide hyaluronique sous l'effet du PEGPH20, accompagnée d'une diminution de la pression interstitielle et d'une amélioration de la vascularisation intratumorale, suggérant un potentiel synergique avec les chimiothérapies conventionnelles. [73], [74], [75].

Cependant, les essais cliniques de phase IB/II et III, évaluant l'association du PEGPH20 au nab-paclitaxel/gemcitabine ou au FOLFIRINOX, n'ont pas validé ces hypothèses. [75]. Bien qu'une

augmentation du taux de réponse objective ait été observée dans certains cas, cette amélioration ne s'est pas traduite par un bénéfice clinique durable : la survie globale et la survie sans progression sont restées similaires, voire inférieures, à celles des bras contrôles (par exemple, 7,7 mois avec PEGPH20 + FOLFIRINOX contre 14,4 mois avec FOLFIRINOX seul). Par ailleurs, le profil de tolérance s'est révélé défavorable, avec une incidence accrue d'effets indésirables de grade 3–4, notamment des épisodes de fatigue sévère et des spasmes musculaires. Ainsi, malgré un fondement scientifique cohérent et des résultats précliniques prometteurs, l'absence de bénéfice clinique tangible et la toxicité associée ont conduit à la remise en question de cette stratégie thérapeutique. [75], [76].

ii. Ciblage des intégrines $\alpha V\beta 3$: modulation du stroma et de l'angiogenèse

Dans le PDAC, l'intégrine $\alpha V\beta 3$ (dont la sous-unité αV (ITGAV) représente un élément central) se trouve fortement exprimée à la surface des fibroblastes associés au cancer ainsi que des cellules endothéliales néoangiogéniques. Cette surexpression contribue à la formation d'un stroma dense et hypovasculaire, limitant ainsi la perfusion des agents thérapeutiques et piégeant les facteurs proangiogéniques. [63]

Sur le plan fonctionnel, ITGAV intervient dans l'activation du TGF- β latent au sein de la matrice extracellulaire. Ce processus stimule la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes, favorisant ainsi la progression tumorale. Des études précliniques [63] ont révélé qu'un knockdown d'ITGAV dans des modèles murins de PDAC entraînait une réduction significative de la croissance tumorale primaire, de la carcinomatose péritonéale et des métastases pulmonaires, tout en prolongeant la survie des sujets. Ces résultats soulignent l'importance d'ITGAV dans la régulation du stroma et de l'angiogenèse tumorale.

D'un point de vue clinique, l'anticorps monoclonal ProAgio, ciblant spécifiquement l'intégrine $\alpha V\beta 3$, a démontré sa capacité à induire l'apoptose des cellules exprimant ce marqueur. Actuellement, ProAgio fait l'objet d'un essai clinique de phase I/Ib en association avec la gemcitabine et le nab-paclitaxel chez des patients atteints de PDAC métastatique (NCT06182072).

Cet essai évalue principalement la sécurité et les paramètres pharmacologiques du traitement, sans que des données d'efficacité n'aient encore été publiées. Bien que cette approche thérapeutique repose sur des fondements précliniques solides, son efficacité clinique reste à ce jour exploratoire et nécessite des preuves complémentaires. [47]. [63].

D. Nouvelles modalités d'administration intratumorale

a. Administration locale guidée par échoendoscopie

i. Justification clinique et principe de l'administration locale guidée par échoendoscopie

Le PDAC se distingue par un stroma fibreux dense et un phénotype hypovasculaire, qui entravent la perfusion et la distribution homogène des chimiothérapies. Cette organisation anatomique complexe crée une barrière physique et fonctionnelle limitant la concentration intratumorale des agents cytotoxiques. Ces particularités expliquent en partie la résistance thérapeutique du PDAC et justifient la recherche de voies d'administration capables de contourner les contraintes du microenvironnement tumoral. [45]. [64].

L'administration locale guidée par échoendoscopie (EUS) permet une visualisation directe et en temps réel du pancréas, offrant la possibilité d'une injection ciblée au cœur du tissu tumoral. Cette modalité favorise une meilleure concentration régionale des agents thérapeutiques tout en limitant la toxicité. L'EUS-guided fine-needle injection (EUS-FNI) de gemcitabine a démontré une bonne tolérance et une faisabilité technique confirmée, notamment chez les patients inopérables ou refusant la chirurgie. Cependant, les auteurs soulignent que ces résultats doivent encore être validés par des essais randomisés de grande ampleur, ce qui positionne cette approche comme exploratoire mais prometteuse. [45]. [64].

ii. Résultats cliniques et profil de tolérance de l'implantation intratumorale

Une étude pilote évaluant l'implantation intratumorale de phosphore-32 (P-32) sous guidage échoendoscopique, en association avec une chimiothérapie conventionnelle, chez douze patients atteints de PDAC localement avancé non résécable a démontré une réussite technique de 100 %, sans complication procédurale immédiate. Après douze semaines, les auteurs ont observé une réduction médiane du volume tumoral de 8,2 cm³ ($p = 0.003$) et une réduction métabolique du 18FDG dans 75 % des cas. Une régression tumorale a été obtenue chez 50 % des patients, permettant une résection chirurgicale dans 42 %, dont quatre sur cinq avec marges négatives. [45]. [64].

Ces résultats confirment que le dispositif contenant du P-32, encapsulé dans des particules de silicium inactif, endommage directement l'ADN tumoral, inhibant la prolifération cellulaire. Le traitement a été globalement bien toléré, avec des effets indésirables modérés tels que fièvre (37 %), inconfort abdominal (33 %), vomissements (11 %) ou troubles du transit (11 %), et des complications plus rares comme la pancréatite (11 %), une infection (6 %) ou la migration des implants (2 %). Ces données démontrent une faisabilité clinique robuste et un profil de sécurité acceptable, mais nécessitent une confirmation dans des essais multicentriques randomisés avant une intégration standardisée dans la prise en charge du PDA. [45]. [64].

iii. Applications émergentes et perspectives méthodologiques

L'échoendoscopie offre également un vecteur pour des agents biologiques ciblant le stroma tumoral, notamment par le biais de thérapies géniques localisées comme le STNM01, détaillé dans la section suivante [45]. [64].

Outre l'administration d'agents thérapeutiques, l'échoendoscopie a permis le placement de marqueurs fiduciaires destinés à guider la radiothérapie stéréotaxique (CyberKnife). Cette technique a montré un taux de réussite de 98 % et une faible migration des marqueurs (3 %), améliorant la précision du ciblage tumoral tout en réduisant l'exposition des tissus sains. Dans l'ensemble, l'administration intratumorale guidée par EUS s'impose comme une approche complémentaire, particulièrement adaptée aux formes localement avancées non résécables, permettant d'associer traitement localisé, modulation du microenvironnement tumoral et amélioration du contrôle locorégional. Néanmoins, son rôle thérapeutique définitif dans le PDAC reste à préciser par des études comparatives et de suivi prolongé. [45]. [64].

b. Thérapies géniques et oligonucléotides localisés

i. Cibler CHST15 par thérapie génique localisée : fondement et principe d'action

En s'appuyant sur les avantages de l'administration locale par EUS détaillés précédemment, le STNM01 a été évalué comme une stratégie de rupture du stroma chez des patients réfractaires.

Le STNM01 est un oligonucléotide ARN double brin dirigé contre le carbohydre sulfotransferase 15 (CHST15), a été évalué chez des patients atteints de PDAC non résécable et réfractaire à la gemcitabine+nab-paclitaxel. CHST15 est une enzyme clé du remodelage stromal, et son expression élevée est corrélée à une moindre infiltration des lymphocytes CD3⁺/CD8⁺ dans la tumeur. L'inhibition de CHST15 par STNM01 a conduit à une suppression significative de son expression tumorale, accompagnée d'une accumulation rapide de lymphocytes T infiltrants et d'une prolongation de la survie globale, proportionnelle à l'ampleur de l'infiltration observée à quatre semaines. [45], [46], [47].

Ces résultats suggèrent que le cibler localement le stroma tumoral par un oligonucléotide injecté sous contrôle EUS pourrait réactiver la réponse immunitaire intratumorale, en modifiant un microenvironnement souvent immunosuppresseur. L'approche illustre un nouveau paradigme : plutôt que de viser la tumeur par voie systémique, il s'agit de moduler directement le stroma et l'immunité au niveau local, là où les barrières physiques et biologiques entravent habituellement l'efficacité thérapeutique. Ainsi, le STNM01 s'inscrit dans la recherche de stratégies combinant thérapie génique ciblée et administration locale pour surmonter les limites propres au PDAC. [45], [46], [47].

ii. Données cliniques et tolérance observée

L'injection EUS-FNI de STNM01 est ainsi techniquement faisable et cliniquement bien tolérée, sans complications majeures rapportées. L'essai de phase I/IIa ouvert a observé une corrélation entre l'accumulation de lymphocytes T intratumoraux et la survie globale, soutenant un effet immunomodulateur plausible. Néanmoins, aucune randomisation n'a été réalisée, et aucune évaluation comparative ne permet encore de conclure à un bénéfice clinique certain en termes de réduction tumorale, survie ou récurrence. Les résultats doivent donc être considérés comme

exploratoires, et leur interprétation limitée à un signal biologique favorable, non à une preuve d'efficacité thérapeutique confirmée. [45], [46], [47].

Cette réserve rejoint l'observation selon laquelle les essais d'injection intratumorale de chimiothérapie (comme la gemcitabine) ont montré des signes de faisabilité, mais nécessitent eux aussi des études randomisées de grande ampleur pour valider leur impact réel. En l'état, la voie locale guidée par EUS apparaît comme une plateforme expérimentale prometteuse pour les thérapies géniques, mais non encore validée sur le plan clinique pour le PDAC. [45], [46], [47].

iii. Limites actuelles et orientations de recherche : potentialités et défis de la délivrance

Dans une perspective plus large, les approches fondées sur l'interférence par l'ARN (RNAi) incluant siRNA, miRNA et shRNA permettent de réprimer sélectivement l'expression de gènes pathogènes en dégradant les ARNm cibles, mais leur instabilité dans les fluides biologiques et la faible efficacité de délivrance en limitent encore l'usage clinique. Pour pallier ces obstacles, des nanovecteurs (lipidiques, polymériques ou inorganiques) ont été conçus afin d'assurer une délivrance plus sûre et plus ciblée. Ces technologies ont notamment permis la mise au point d'anti-miR-21 nanoparticulaires (TPN-21), capables de réduire l'expression de miR-21, de restaurer l'activité de protéines suppresseurs tumoraux comme PTEN et PDCD4, et de ralentir la croissance tumorale et la formation de métastases en modèles précliniques. [45], [46], [47].

Ces données expérimentales témoignent d'un potentiel croissant des thérapies géniques dans le PDAC, à condition de résoudre les défis d'acheminement et de stabilité. Combinées à la voie d'administration localisée par EUS-FNI décrite par Schepis et al., ces innovations pourraient offrir à terme un moyen de concentrer les oligonucléotides au sein même du microenvironnement tumoral, tout en limitant leur toxicité. Toutefois, les résultats actuellement disponibles demeurent préliminaires, sans démonstration clinique solide. L'ensemble de ces travaux place donc les thérapies géniques et oligonucléotidiques localisées à un stade précoce, prometteur sur le plan biologique mais encore en transition vers la preuve clinique. [45], [46], [47].

Partie III : Perspectives et défis futurs

A. Évaluation des hypothèses thérapeutiques actuelles prometteuses

a .Protocole méthodologique poursuivi pour la conception des tableaux

Identification des cibles thérapeutiques et des populations concernées dans le PDAC :

La cible, correspondant à l'entité ou au processus biologique explicitement visé ; la population, circonscrite par des critères (stade tumoral, ligne thérapeutique, biomarqueur et, le cas échéant, fréquence associée) ; et le besoin, défini comme un manque clinique objectivé, apparié à une hypothèse mécanistique visant à y répondre.

Appréciation de la valeur thérapeutiques et du profil de tolérance des approches évaluées :

La qualification de l'efficacité :

Les critères (survie globale, survie sans progression, qualité de vie, réponse objective et biomarqueurs...) sont évalués dans cet ordre de priorité. Une valeur thérapeutique ajoutée n'est reconnue qu'en présence d'une comparaison directe avec un traitement de référence dans le même contexte clinique, sur la base du critère le plus pertinent pour le patient ; à défaut, tout signal d'activité, même marqué, reste non comparatif et ne permet pas de conclure à une supériorité.

L'analyse intégrée de la tolérance :

Les toxicités (grade élevé, dose-limitantes, interruptions) et les contraintes d'administration sont appréciées dans leur contexte d'utilisation (durée, schéma thérapeutique, ligne de traitement). En cas de données limitées, une approche conservatrice est adoptée (scénario le plus défavorable), et aucune compensation n'est admise entre efficacité et tolérance : un bénéfice clinique ne saurait occulter une toxicité limitante, ni inversement.

Analyse du niveau et de la robustesse de la preuve :

L'évaluation des données thérapeutiques dans le PDAC s'appuie sur une méthodologie en deux étapes.

Le niveau de preuve initial est défini par le design de l'étude : essai randomisé de phase III pour un ancrage élevé, phase II randomisée pour un ancrage intermédiaire, essai monobras pour un ancrage faible, tandis que les données précliniques sont exclues.

La robustesse est ensuite ajustée selon des critères normatifs précis : pertinence du comparateur, rigueur méthodologique (randomisation, aveugle, gestion des biais), adéquation de l'effectif, maturité des critères de jugements cliniques, cohérence des résultats et maîtrise des données manquantes. La classification finale distingue cinq niveaux de robustesse : élevé, modéré, faible, très faible ou non caractérisable.

Des facteurs de déclassement (effectif insuffisant, critères de jugements intermédiaires, population non isolée) ou de renforcement (cohérence clinique, maturité des données) sont appliqués de manière conditionnelle, sans équivalence entre ces paramètres.

Évaluation des obstacles à la mise en pratique des approches évaluées :

Le Tableau détaille les obstacles à l'intégration clinique des innovations dans le PDAC. Les freins majeurs identifiés incluent l'absence de comparatif, l'absence de durabilité, une toxicité incompatible, l'impossibilité d'association thérapeutique, le manque de données spécifiques au PDAC, la nécessité de valider un biomarqueur, ou un accès tumoral insuffisant. L'évaluation se concentre sur un verrou dominant par innovation (celui dont la persistance invalide toute progression ultérieure) et formule les conditions requises pour passer d'un signal préclinique à une application clinique (preuve comparative, durabilité, fenêtre thérapeutique, validation PDAC, etc.). Une distinction claire est établie entre les limites structurelles, irréversibles (signal négatif confirmé, niche trop étroite, toxicité intrinsèque), et les verrous techniques, surmontables (réalisation d'un comparatif, stabilisation d'un biomarqueur, démonstration de l'exposition ou de l'accessibilité tumorale). Cette approche permet une priorisation objective des axes de développement.

Évaluation du potentiel innovant :

Ce tableau est fondé sur l'articulation systématique de quatre dimensions critiques précédentes. Chaque innovation y est classée selon une échelle catégorielle reflétant sa capacité à répondre à un besoin clinique non couvert, la solidité de ses preuves d'efficacité et de tolérance, ainsi que la nature des obstacles à son développement. Ainsi, une approche est jugée :
— « Élevée » si elle repose sur un signal cliniquement interprétable, une preuve méthodologiquement robuste et un obstacle surmontable ;

- « Prometteuse » lorsque le signal, bien qu'incomplet (manque de comparatif ou de durabilité), reste crédible et le verrou identifié susceptible d'être levée ;
- « Incertaine » en cas de preuve fragile ou de verrou majeur non résolu ;
- « Conceptuelle » si elle en est au stade préclinique ou mécanistique, sans validation clinique ;
- « Invalidée » lorsque les données comparatives infirment tout bénéfice ;
- « Non jugeable » en l'absence de données suffisantes.

b . Identification des cibles thérapeutiques et des populations concernées dans le PDAC

Sous-groupe	Innovation	Cible	Population cible	Besoin thérapeutique
KRAS G12D - inhibition directe	MRTX1133, RMC-9805, ASP3082, HRS-4642, INCB161734	KRAS G12D (inhibiteurs sélectifs, non covalents ou covalents)	PDAC avancé/métastatique, KRAS G12D (≈40% des PDAC)	Mécanistique : Inhibition directe de KRAS G12D, synergie immunitaire préclinique. Prise en charge : Absence de traitement ciblé validé ; besoin élevé en contrôle durable/OS après échec des standards
KRAS G12C - inhibition directe	Adagrasib, Sotorasib, HRS-7058, RMC-6291	KRAS G12C (inhibiteurs covalents ou tri-complexes)	PDAC avancé/métastatique, KRAS G12C (≈1–2% des PDAC)	Mécanistique : Ciblage spécifique de KRAS G12C. Prise en charge : Option tardive après chimios ; activité antitumorale en fin de parcours, mais portée populationnelle limitée.
Pan-RAS	RMC-6236	Mutation RAS (ciblage large)	PDAC avancé/métastatique après ≥1 ligne	Mécanistique : Ciblage large des mutations RAS. Prise en charge : Impasse fréquente post-1re ligne
Barrières d'accès intratumoral/stroma	EUS-FNI, PEGPH20, ProAgio	Stroma (hyaluronane, intégrine $\alpha v \beta 3$)	PDAC localement avancé non résécable ou métastatique	Mécanistique : Amélioration de la pénétration intratumorale ($\uparrow$ perfusion, $\downarrow$ pression interstitielle). Prise en charge : Conversion potentielle à la résécabilité, contrôle locorégional.
Régulation amont RAS–ERK (SHP2/SOS1)	SHP099, RMC-4630, BI-1701963, BI-3406	SHP2 ou SOS1 (inhibition ou dégradation)	PDAC KRAS muté	Mécanistique : Blocage de la réactivation adaptative de RAS–ERK. Prise en charge : Impasse liée aux résistances adaptatives
PROTAC/nano-PROTAC	CM8988-PIPD, ARV-NP	PDE δ ou BRD4 (dégradation ciblée)	PDAC avancé/métastatique	Mécanistique : Contournement de KRAS via dégradation de PDE δ ou BRD4 ; inhibition de MYC.
Voie PI3K/AKT/mTOR	Omipalisib, Alpelisib, Buparlisib, etc.	PI3K, AKT, mTOR (inhibiteurs simples ou doubles)	PDAC avancé/métastatique	Mécanistique : Ciblage des voies de survie/prolifération en aval de KRAS. Prise en charge : Option post-standard ; besoin de contrôle durable dans les PDAC de pronostic défavorable.
Stratégie d'adaptation (HER2)	Trastuzumab (ADC) + inhibiteurs KRAS/MEK/ERK	HER2 (cyotoxicité dirigée)	PDAC avancé/non résécable	Mécanistique : Conversion de l'adaptation HER2 en régressions durables. Prise en charge : Obtenir des régressions/contrôle durable en avancé/non résécable.

c . Appréciation de la valeur thérapeutiques et du profil de tolérance des approches évaluées

Innovation	Stade	Valeur thérapeutique ajoutée	Toxicité	Références
KRAS (pan-RAS)				
Signal clinique fort,				
- DARAXONRASIB / RMC-6236	Clinique	- Supériorité vs standards non démontrée (pas de comparateur). - ORR 29–35 % ; DCR 92–95 % ; PFS 8,1–8,5 mois ; OS 13,1–15,6 mois (bras unique). - 1L métastatique : ORR 47 % (mono), 55 % (combo).	Non évaluée en PDAC	[77],[78],[79],[80],[81],[82],[83]
KRAS G12D				
- ASP3082 / SETIDEGRASIB	Clinique	Signal réel, mais valeur ajoutée non démontrée - (pas de PFS/OS/QoL) ; ORR 18,5 % (dose-dépendant : 0–33,3 % ; n=74).	Tolérance globalement acceptable mais non consolidé : EI fréquents : fatigue, réactions perfusion. DLT hépatique (doses 450–600 mg). Administration IV hebdomadaire (contrainte).	[84],[85],[86],[87],[88],[89],
- RMC-9805 / ZOLDONRASIB	Clinique	Signal crédible mais immature - (pas de PFS/OS/QoL) ; ORR 30 % ; DCR 80 % (n=40).	Tolérance globalement acceptable mais non consolidé : Aucun EI G4–5. EI GI fréquents (nausées/diarrhées/vomissements, G1–2). G3 rares : diarrhée, ↑ enzymes hépatiques	[90],[91]
- MRTX1133	Préclinique	Valeur clinique non démontrée. - Régressions tumorales complètes murines (PDAC G12D) ; effet plus profond/durable en combo.	Non évaluée en PDAC.	[92],[93],[94],[95],[96]
- HRS-4642	Clinique (combo)	Signal élevé, mais valeur ajoutée vs standards non démontrée. - Gemcitabine + nab-paclitaxel : ORR 60 % ; DCR 93,3 % (phase Ib/II, non comparatif).	Potentiellement limitantes : Toxicités sévères fréquentes (hématologiques).	[97],[98],[99],[100],[101],[102],[103],[104]

Innovation	Stade	Valeur thérapeutique ajoutée	Toxicité	Références
– INCB161734	Clinique	Potentielle mais non démontrée. - Réponses partielles non quantifiées ; ↓ >90 % KRAS G12D circulant (ctDNA).	Tolérance globalement acceptable mais non consolidé : Toxicités surtout G1–2 digestives ; réductions de dose à dose élevée.	[105], [106], [107]
KRAS G12C				
– SOTORASIB / AMG-510	Clinique	Activité réelle, mais valeur ajoutée non établie. - ORR 21 % ; PFS 4,0 mois ; OS 6,9 mois (bras unique).	Toxicité gérable/acceptable en ligne tardive (données limitées) : 16 % EI G≥3 ; pas d'arrêt pour toxicité.	[108],[109],[110],[111], [112],[113],[114], [115], [116]
– ADAGRASIB / MRTX849	Clinique	Potentielle mais non démontrée - Petit effectif, - Niche thérapeutique ~2 %). - ORR 50 % ; DCR 100 % ; PFS 6,6 mois (n=10).	Tolérance globalement acceptable mais non consolidé : EI GI fréquents (nausées/diarrhées/vomissements) + fatigue ; G3/4 non quantifiés.	[117],[118],[119],[120], [121],[122],[123], [124]
– HRS-7058	Clinique	Signal fort, mais valeur ajoutée non démontrée - effectif minuscule : ORR 75 % ; DCR 100 % (n=4).	Tolérance globalement acceptable mais non consolidé : G≥3 = 14,1 % (pan-tumeurs) ; aucune DLT ; profil gérable.	[125],[126],[50]
– RMC-6291 / ELIRONRASIB	Clinique (hors PDAC)	Valeur ajoutée PDAC non démontrée. - Aucune donnée PDAC ; - Hors-PDAC (NSCLC) : ORR 42 %, DOR 11,2 mois.	Non évaluée en PDAC.	[127],[128],[129]
PROTAC nano				
– NANO-PROTAC / CM8988-PIPD	Préclinique	Valeur ajoutée non démontrée. - Apoptose >50 % in vitro (2 lignées PDAC)	Non évaluée en PDAC : Aucune donnée humaine/in vivo.	[53],[133]
– ARV-NP / ARV-825	Préclinique	Valeur ajoutée non démontrée. - Cytotoxicité/apoptose in vitro 2D/3D ; inhibition clonogénique.	Non évaluée en PDAC.	[134],[135],[136]

Innovation	Stade	Valeur thérapeutique ajoutée	Toxicité	Références
SOS1				
- BI-1701963 + gem/nab-paclitaxel	Clinique	Valeur ajoutée PDAC non démontrée. - Aucun ORR/PFS/OS PDAC publié - Stabilisations ; modulation PD sur biopsies.	Potentiellement limitantes : Toxicités dose-limitantes en phase I.	[137],[138],[139]
- BI-3406 + trametinib (MEK)	Préclinique	Valeur clinique PDAC non démontrée. - Inhibition SOS1, ↓ RAS-GTP, activité antitumorale KRAS-drivés.	Toxicité préclinique uniquement.	[137],[138],[139]
- BI-1823911 + BI-1701963	Conceptuel/pré coce	Valeur ajoutée PDAC non démontrée. - Aucun résultat PDAC.	Non évaluée en PDAC	[137],[138],[139]
SHP2				
- SHP099 + trametinib (MEK)	Préclinique	Valeur ajoutée non démontrée. - Régressions tumorales (modèles KRAS mutés).	Toxicité préclinique uniquement.	[140],[141],[142], [143],[144]
- RMC-4630 + LY3214996 (ERK)	Clinique	Signal clinique négatif. - ORR = 0 % (PDAC KRAS muté).	Toxicités limitantes : Thrombopénie G3, insuffisance rénale.	[140],[141],[142], [143],[144]
PI3K/mTOR				
- OMIPALISIB	Clinique	Valeur ajoutée PDAC non démontrée. - Activité globale modeste ; réponses durables non quantifiées.	Toxicités limitantes : DLT : diarrhée G3 ; ↑ insuline/glucose. Arrêté pour toxicité.	[145],[146],[147]
- Alpelisib + gem/nab-paclitaxel	Clinique	Valeur ajoutée strictement potentielle. - Résultats à publier.	Non évaluée en PDAC. Toxicités de classe : hyperglycémie, rash, diarrhée.	[146],[148],[149]
- Buparlisib + trametinib (MEK)	Clinique	Valeur ajoutée infirmée. - Activité minimale en PDAC.	Potentiellement limitantes : Toxicité dermatologique/GI. Développement bloqué.	[146],[148],[149]

Innovation	Stade	Valeur thérapeutique ajoutée	Toxicité	Références
- Everolimus + capécitabine	Clinique	Signal fragile, non démontré. - OS 8,9 mois (non comparatif).	Potentiellement limitantes : toxicités métaboliques/hématologiques.	[146],[148],[149]
Stroma / Modalité locale				
- EUS-FNI	Clinique	Valeur ajoutée non démontrée - 1 essai randomisé négatif sur OS. - Réduction volume tumoral médiane 8,2 cm ³ ; conversion chirurgicale 42 % (n=12).	Modérée mais non consolidé : EI modérés (fièvre, inconfort) ; complications sévères possibles (pancréatite, infections).	[64],[130],[131], [132]
- PEGPH20 + gem/nab-paclitaxel	Clinique (Phase III)	Valeur ajoutée nulle (OS/PFS négatives). - OS 11,2 vs 11,5 mois (HR≈1,00) ; PFS 7,1 vs 7,1 mois.	Toxicités limitantes : Toxicité augmentée : fatigue, spasmes, hyponatrémie, signaux infectieux/hémorragiques. Bénéfice/risque défavorable.	[152], [153],[154], [155]
- ProAgio / ACT50	Clinique	Valeur clinique faible/non établie. - Phase I : stabilisation maladie (5/12), CA19-9 stabilisé (2/12).	Tolérance globalement acceptable mais non consolidé : EI sévères isolés, insuffisamment caractérisée.	[156],[157]

d . Analyse du niveau et de la robustesse de la preuve

Innovation	Niveau de la preuve	Robustesse de la preuve
PEGPH20 + nab-paclitaxel + gemcitabine	Phase III, randomisée, double-aveugle, placebo-contrôlée (HALO-301)	Élevée : randomisation, aveugle, comparateur, effectif important, critères de jugements OS/PFS préspecifiés, données consolidées et interprétables.
Everolimus + cetuximab + capécitabine	Phase I/II non randomisée, monocentrique	Faible à modérée : absence de comparateur, effectif limité, critères de jugements efficacité exploratoires.
Perifosine (ECOG-E1202)	Phase II multicentrique non comparative	Modérée mais limitée : critères de jugements cliniques pertinents, mais pas de bras contrôle ; résultats non fournis dans le corpus.
DARAXONRASIB / RMC-6236	Phase 1/1b + Phase 1/2 + étude plateforme, open-label	Faible à modérée : non comparatif ; robustesse descriptive renforcée par n PDAC élevé (~127), toxicités gradées, ORR/DCR/PFS rapportés.
RMC-9805 / Zoldonrasib	Phase I non randomisée	Faible : non comparatif, suivi court, critères de jugements durables absents.
ASP3082 / Setidegrasib	Phase I non randomisée	Faible : petits effectifs, données intermédiaires.
INCB161734	Phase I (KRAS G12D, pan-tumeurs)	Faible : PDAC non isolé, signal exploratoire.
Sotorasib (AMG-510)	Phase I–II monobras (PDAC ~38)	Faible : non comparatif, mutation rare, généralisation limitée.
Adagrasib (MRTX849)	Phase I/II monobras (PDAC ~10 évaluable)	Très faible : effectif minimal, durabilité non consolidée.
HRS-7058	Phase I (PDAC n=4)	Très faible : effectif insuffisant.
EUS-FNI	Données humaines hétérogènes, rares comparatifs	Faible : hétérogénéité agents/critères de jugements, standardisation limitée.
MRTX1133	Préclinique multi-modèles	Préclinique élevée , absence de preuve clinique.
ProAgiO/ACT50 + chimio	Préclinique + phase I monothérapie (n=28)	Clinique faible , robustesse surtout préclinique.
Trastuzumab + KRAS/MEK/ERK	Préclinique in vivo	Préclinique correcte , pas de données humaines.
SHP099, BI-3406, Omipalisib, Vistusertib	Préclinique ± clinique très précoce	Préclinique , transposition clinique non établie.
NANO-PROTAC (CM8988-PIPD)	In vitro	Très faible .
ARV-NP / ARV-825	In vitro 2D/3D	Faible .
Alpelisib + gem/nab-paclitaxel	Phase I en cours	Non évaluable .
Buparlisib ± MEK / mFOLFOX6	Phase I/Ib	Faible .
Pictilisib + cobimetinib, Uprosertib + trametinib, BEZ235 / Gedatolisib / SF1126	Essais précoces / arrêtés	Faible à nulle .

e . Evaluation des obstacles à la mise en pratique des approches évaluées

Innovation	Enjeu pour la réalisation
Ciblage de KRAS	
DARAXONRASIB / RMC-6236	Absence de preuve comparative vs standards et de durabilité en 1re ligne ; population réellement bénéficiaire non stabilisée.
RMC-9805 / ZOLDONRASIB	Durabilité clinique (DOR/PFS/OS) non démontrée ; absence de comparateur et de biomarqueur prédictif opérationnel.
HRS-4642	Bénéfice net vs toxicité hématologique non établi ; PFS/OS comparatives manquantes.
INCB161734	Durabilité clinique et positionnement (mono vs combinaison) non définis ; fenêtre thérapeutique long terme incertaine.
ASP3082 / SETIDEGRASIB	Démonstration intratumorale corrélée à la réponse manquante.
MRTX1133	Passage humain non réalisé ; formulation/exposition (biodisponibilité orale insuffisante).
HRS-7058	Signal PDAC non confirmé (n très faible) ; absence de cohorte dédiée et de durabilité.
SOTORASIB / AMG-510	Valeur ajoutée marginale sans comparateur ; durabilité limitée en niche G12C.
ADAGRASIB / MRTX849	Reproductibilité PDAC faible effectif ; bénéfice patient durable non démontré.
RMC-6291 / ELIRONRASIB	Absence totale de données PDAC ; nécessité d'un signal clinique dédié.

Innovation	Enjeu pour la réalisation
Ciblage amont / rebond RAS–ERK	
BI-1701963 + gemcitabine + nab-paclitaxel	Preuve PDAC manquante (ORR/PFS durables) et pharmacodynamie tumorale non démontrée.
BI-3406 + trametinib (MEK)	Absence totale de données humaines PDAC ; tolérance combinatoire inconnue.
BI-1823911 + BI-1701963	Données PDAC absentes ; niche G12C étroite et tolérance combinatoire incertaine.
SHP099 + trametinib (MEK)	Fenêtre thérapeutique combinatoire non démontrée ; preuve humaine PDAC manquante.
RMC-4630 + LY3214996 (ERK)	Signal clinique négatif (ORR 0 %) → verrou efficacité déjà franchi défavorablement.
Plateformes de délivrance	
EUS-FNI	Attribution causale (modalité vs agent) non démontrée ; reproductibilité multicentrique et critères de jugements durs manquants.
NANO-PROTAC / CM8988-PIPD	Limites majeurs in vivo (biodistribution, exposition intratumorale, CMC).
ARV-NP / ARV-825 / NANO-PROTAC	Accès tumoral et preuve de dégradation in situ non démontrés.
Voies PI3K–AKT–mTOR	
OMIPALISIB	Biomarqueur absent ; toxicité combinatoire déjà bloquante.
Alpelisib + gemcitabine + nab-paclitaxel	Résultats PDAC non disponibles ; niche biomarqueur non définie.
Buparlisib + trametinib (MEK)	Signal PDAC insuffisant + toxicité → limitent l'efficacité.
Buparlisib + mFOLFOX6	Fenêtre thérapeutique incompatible (toxicité élevée).
Pictilisib + cobimetinib (MEK)	Échec de faisabilité (pas de dose recommandée).
MK-2206 + selumetinib (MEK)	Essai négatif sur survie → Limite clinique définitive.
Uprosertib + trametinib (MEK)	Tolérance bloquante.

Innovation	Enjeu pour la réalisation
Everolimus + capécitabine	Comparatif PDAC et population cible non définis.
Vistusertib / INK-128	Preuve PDAC clinique absente.
BEZ235	Activation compensatoire ERK + tolérance/exposition défavorables.
Combinaisons ciblées hétérologues	
Trastuzumab (ADC anti-HER2) + inhibiteur KRAS/MEK/ERK	Données PDAC absentes ; niche HER2 non caractérisée.
Remodelage du stroma	
PEGPH20 + nab-paclitaxel + gemcitabine	Échec de démonstration de bénéfice clinique net en phase III.
ProAgio / ACT50 + gemcitabine + nab-paclitaxel	Passage comparatif PDAC non réalisé ; bénéfice durable non démontré.

f. Evaluation du potentiel innovant

Innovation	Potentiel innovant	Justification
Pan-RAS		
DARAXONRASIB / RMC-6236	Élevé	Signal clinique reproductible (ORR, DCR, PFS, OS) sur un effectif substantiel en PDAC, répondant à une impasse thérapeutique post-1re ligne, malgré l'absence de comparateur formel.
KRAS G12D – inhibition directe		
RMC-9805 / ZOLDONRASIB	Prometteur	Signal d'activité clinique crédible en PDAC KRAS G12D, mais durabilité et valeur ajoutée non démontrées faute de données comparatives.
ASP3082 / SETIDEGRASIB	Modéré	Activité clinique non consolidée par des données de survie, limitée par une administration IV et des toxicités dose-limitantes.
HRS-4642	Conditionnel	ORR élevée en combinaison, mais essai non comparatif, toxicité hématologique limitante, et absence de démonstration de bénéfice net versus standards.
INCB161734	Incertain	Signal pharmacodynamique marqué (réduction KRAS G12D circulant) non corrélé à des bénéfices cliniques durables ni à un positionnement thérapeutique clair.
MRTX1133	Théorique	Rupture mécanistique forte et régressions tumorales précliniques, mais absence de données humaines et limites majeurs de translation.
KRAS G12C – inhibition directe		
HRS-7058	Fragile	Taux de réponse élevés sur un effectif très limité, empêchant l'évaluation de la durabilité ou de la reproductibilité.
ADAGRASIB / MRTX849	Limité	Activité clinique modeste, confinée à une niche populationnelle restreinte, sans consolidation de la durabilité du bénéfice.
SOTORASIB / AMG-510	Marginal	Activité antitumorale réelle mais modeste, non comparative, et limitée à une mutation rare, sans impact démontré sur la survie à long terme.
RMC-6291 / ELIRONRASIB	Non jugeable	Aucune donnée spécifique au PDAC disponible, empêchant toute extrapolation.
Régulation amont RAS–ERK (SOS1)		
BI-1701963 + gem/nab-paclitaxel	Incertain	Aucune donnée d'efficacité clinique (ORR, PFS, OS) en PDAC publiée ; toxicités dose-limitantes non compensées par un bénéfice démontré.
BI-3406 + trametinib (MEK)	Théorique	Approche basée uniquement sur des données précliniques, sans information sur la tolérance ou l'efficacité en PDAC chez l'humain.
BI-1823911 + BI-1701963	Non évaluable	Aucune donnée PDAC disponible ; développement à un stade conceptuel/précoce.

Innovation	Potentiel innovant	Justification
Régulation amont RAS–ERK (SHP2)		
SHP099 + trametinib (MEK)	Théorique	Régressions limitées aux modèles précliniques ; fenêtre thérapeutique humaine non établie.
RMC-4630 + LY3214996 (ERK)	Négatif	Essai clinique PDAC montrant une absence totale de réponse (ORR 0 %) et des toxicités limitantes.
PROTAC / nano-PROTAC		
NANO-PROTAC / CM8988-PIPD	Conceptuel	Innovation technologique démontrée in vitro, mais limites majeures non levées (biodistribution, exposition intratumorale, CMC).
ARV-NP / ARV-825	Conceptuel	Activité cytotoxique limitée aux modèles in vitro 2D/3D, sans preuve in vivo ni humaine d'accès tumoral ou de dégradation ciblée.
Voie PI3K–AKT–mTOR		
Alpelisib + gem/nab-paclitaxel	Potentiel	Rationnel biologique clair, mais absence de données d'efficacité PDAC et population biomarqueur non définie.
OMIPALISIB	Faible	Activité clinique modeste, contrebalancée par une toxicité métabolique et digestive ayant conduit à l'arrêt du développement.
Buparlisib + trametinib (MEK)	Infirmé	Activité insuffisante en PDAC et toxicité limitante documentée.
Buparlisib + mFOLFOX6	Incompatible	Toxicité cumulée rendant la fenêtre thérapeutique cliniquement inacceptable.
Everolimus + capécitabine	Faible	Signal d'efficacité basé sur des données non comparatives fragiles, sans définition claire de la population cible ni bénéfice durable.
Stratégies HER2 hétérologues		
Trastuzumab (ADC) + inhibiteur KRAS/MEK/ERK	Hypothétique	Rationnel mécanistique sans données cliniques PDAC ni caractérisation de la niche HER2.
Remodelage du stroma / accès tumoral		
EUS-FNI	Incertain	Effets locaux non associés à un bénéfice sur des critères de jugements durs ; attribution causale non démontrée.
PEGPH20 + gem/nab-paclitaxel	Nul	Essai de phase III randomisé montrant aucun bénéfice sur OS ou PFS, avec toxicité accrue.
ProAgio / ACT50 + gem/nab-paclitaxel	Faible	Données cliniques limitées, non comparatives, sans démonstration de bénéfice durable en PDAC.

B . Analyse critique des défis scientifiques et méthodologiques associés

a . Défis méthodologiques

L'innovation thérapeutique dans le PDAC se heurte à des limites méthodologiques structurelles, dès la conception des essais cliniques. Les traitements évalués dans les formes localement avancées s'appuient souvent sur des extrapolations issues d'études menées chez des patients métastatiques, alors que ces deux contextes cliniques diffèrent tant sur le plan biologique que méthodologique. Cette absence de développement spécifique au PDAC localement avancé altère la pertinence des comparaisons et introduit une hétérogénéité de population qui complique l'interprétation des résultats [158].

La sélection et la stratification des patients, fondées sur des critères non standardisés, aggravent cette fragilité. L'évaluation de l'extension tumorale, de l'atteinte vasculaire ou des micrométastases varie selon les centres et les investigateurs, affectant la validité interne des essais et favorisant des taux élevés de discontinuation précoce, souvent liés à l'inclusion de patients atteints d'une maladie plus avancée que prévu. Ces biais initiaux compromettent les analyses en intention de traiter [158].

L'évaluation de la réponse thérapeutique est également entravée par l'imagerie conventionnelle, incapable de distinguer la progression tumorale de l'inflammation ou de la fibrose post-traitement. L'absence de critères objectifs et harmonisés pour la résecabilité, couplée à des designs ouverts sans relecture centralisée, expose les essais à des biais d'évaluation majeurs [158], [163].

L'intégration des biomarqueurs bute sur des obstacles méthodologiques : les approches transcriptomiques, bien qu'informatives, occultent l'hétérogénéité intratumorale par un effet de moyennage, tandis que les technologies à haute résolution, bien que plus précises, restent difficiles à transposer en clinique. L'immunohistochimie, plus accessible, exige des panels de biomarqueurs robustes et reproductibles, une condition rarement remplie, ce qui limite la comparabilité des études et la validité des sous-typages proposés [159].

En amont, les modèles précliniques (cellulaires bidimensionnels ou animaux) échouent à reproduire les contraintes mécaniques, liées à la pression et aux flux interstitiels, ainsi que les contraintes stromales du microenvironnement tumoral pancréatique. Même les modèles tridimensionnels statiques négligent des paramètres clés comme la rigidité matricielle, l'hypoxie

ou les flux interstitiels, réduisant leur valeur prédictive et contribuant à l'échec translationnel de stratégies prometteuses [161], [163].

Enfin, la généralisation des résultats est limitée par des populations d'étude sélectionnées selon des critères restrictifs et des contextes géographiques restreints, peu représentatifs de la diversité des patients en pratique courante. Les comparaisons indirectes entre essais, fondées sur des populations et méthodologies hétérogènes, fragilisent l'évaluation du rapport bénéfice-risque et entravent l'implémentation clinique des innovations [160].

b. Défis scientifiques

L'un des obstacles scientifiques majeurs et récurrents dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour le PDAC réside dans l'échec de la traduction des résultats précliniques en bénéfices cliniques tangibles. Les stratégies prometteuses *in vitro* ou en modèles précliniques ne se confirment que rarement en clinique, remettant en question la valeur prédictive des modèles utilisés [172]. Ce constat, reflète l'incapacité des cibles identifiées en préclinique à démontrer une efficacité chez l'humain, ainsi que les limites des approches de criblage *in vitro* dans une pathologie caractérisée par un stroma abondant, rendant les résultats peu représentatifs de la réalité *in vivo*. Ainsi, l'innovation pharmaceutique dans le PDAC se heurte moins à un manque de concepts qu'à des modèles de validation inadaptés et à une transférabilité insuffisante des signaux précliniques [164], [167].

Un second défi, directement lié au premier, concerne la qualité et la représentativité des modèles expérimentaux. Les cultures cellulaires 2D, incapables de reproduire la complexité biologique *in vivo*, les modèles murins génétiquement modifiés (GEMMs) difficiles à évaluer de manière robuste, les lignées cellulaires immortalisées altérant l'hétérogénéité tumorale et le statut de différenciation, ou encore les organoïdes, bien que prometteurs, cultivés dans des conditions non physiologiques, peinent à restituer un microenvironnement tumoral desmoplastique. Les systèmes « organ-on-chip », quant à eux, restent limités dans leur capacité à reproduire des paramètres physiques essentiels, tels que la pression interstitielle ou les contraintes de cisaillement. Le problème ne réside donc pas dans l'absence de modèles, mais dans le manque de modèles prédictifs, robustes et standardisables, capables de conserver les déterminants critiques de la réponse thérapeutique [164], [171], [172].

Un troisième enjeu scientifique porte sur la standardisation et le contrôle qualité de ces modèles, ainsi que sur la reproductibilité des résultats générés. Les organoïdes dérivés de patients, par exemple, souffrent d'un manque de standardisation des protocoles de culture et de contrôle qualité, tandis que la pression de sélection induite par la culture peut entraîner des modifications génétiques et phénotypiques. Même les systèmes de co-culture, souvent utilisés avec des ratios cellulaires non représentatifs, compromettent la comparabilité entre études et la généralisabilité des résultats.

L'absence de plateformes stabilisées et auditables limite ainsi l'agrégation et l'exploitation des données pour orienter les décisions de développement [171], [172].

Un quatrième défi relève de la validation prospective et de la stratification des patients. Les biomarqueurs et tests ex vivo, bien que conceptuellement attractifs, nécessitent une validation rigoureuse pour prédire la réponse clinique et non seulement la réponse observée dans le modèle. Les organoïdes, bien que prometteurs, se heurtent à des contraintes techniques et logistiques qui freinent leur intégration en pratique clinique, malgré leur potentiel pour individualiser les traitements en temps réel. L'enjeu central reste donc de démontrer une réelle valeur prédictive clinique, au-delà de la simple plausibilité biologique [172], [167], [165], [164].

Le design des essais cliniques et la construction d'une preuve interprétable constituent un cinquième défi. Les recommandations insistent sur l'intégration de composantes translationnelles (tissus, sang, biobanques standardisées, imagerie dynamique), la préférence pour des études de phase II randomisées avant d'envisager une phase III, et la nécessité de rapporter les résultats en intention de traiter, avec un consensus sur les définitions pathologiques clés. Les échecs répétés des stratégies ciblant le stroma ou l'angiogenèse illustrent les limites des hypothèses biologiques validées en préclinique mais infirmées en clinique, soulignant des problèmes de sélection des patients, de choix des critères d'évaluation et d'architecture des essais. L'objectif est de construire une chaîne cohérente, de l'hypothèse au biomarqueur, en passant par le modèle et l'essai, sans rupture au moment de la preuve clinique [172], [167], [165].

Enfin, pour les innovations de type nanomédecine ou anticorps conjugués (ADC), le défi scientifique se concentre sur la traduction clinique. Cela inclut la nécessité d'un ciblage précis, le contrôle du relargage, les risques de réponses immunes contre les vecteurs, l'accumulation hors cible, ainsi que des contraintes de passage à l'échelle et de viabilité économique. Pour les ADC, les obstacles majeurs (rareté des antigènes tumoraux spécifiques, hétérogénéité antigénique, pénétration limitée par le stroma, mécanismes de résistance et toxicités dose-limitantes) expliquent leur faible taux de succès clinique, la majorité des candidats n'atteignant pas la phase II. Ces critères déterminent si une innovation est réellement développable, comparable entre candidats et transposable en pratique clinique [166], [173], [168].

C . Discussion des perspectives et leurs limites potentielles

a . Médecine de précision dans le PDAC : avancées et fragmentation structurelle

L'innovation pharmaceutique dans le PDAC s'oriente désormais vers une médecine de précision, marquée par l'identification d'altérations moléculaires actionnables et l'émergence de thérapies ciblées, notamment autour de KRAS. Considéré comme non ciblable pendant des décennies, KRAS fait aujourd'hui l'objet de développements thérapeutiques actifs, incluant des inhibiteurs spécifiques de codons et des inhibiteurs pan-RAS, ouvrant des perspectives inédites pour une pathologie historiquement réfractaire aux traitements ciblés [174], [176], [177].

Cette évolution s'accompagne d'une intégration croissante du profilage moléculaire, de classifications hiérarchisées comme l'ESCAT, et du recours aux biopsies liquides pour un suivi longitudinal moins invasif [177].

Cependant, cette approche reste fragmentée. La rareté de certaines altérations, comme KRAS G12C (1–2 % des PDAC), limite l'impact populationnel des thérapies ciblées, tandis que l'extension à d'autres variants de KRAS se heurte à des contraintes pharmacologiques et biologiques spécifiques à chaque allèle [174].

Par ailleurs, l'accès au profilage moléculaire est inégal, entravé par des coûts élevés, un remboursement insuffisant, une disponibilité restreinte des traitements ou des essais cliniques, et des disparités géographiques, soulevant des enjeux éthiques lorsque des altérations actionnables sont identifiées sans option thérapeutique accessible [176], [177].

Des limites techniques persistent, notamment la sensibilité imparfaite des biopsies liquides et les biais de sélection liés au timing du séquençage, souvent réalisé chez des patients en phase avancée de la maladie [177].

Ainsi, le déploiement de la médecine de précision dans le PDAC dépendra de la standardisation des outils, de l'élargissement de l'accès aux tests et aux traitements, et de la démonstration d'un bénéfice clinique tangible en survie globale et en qualité de vie, encore non établi [176].

b. Combinaisons thérapeutiques et immuno-oncologie : potentiel et limites

Face aux limites des monothérapies, l'innovation peut reposer sur des combinaisons associant ciblage moléculaire, immunothérapie et chimiothérapie. Les inhibiteurs de KRAS, en remodelant le microenvironnement tumoral, pourraient potentialiser l'efficacité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires [174]. Des données précliniques et cliniques précoces appuient cette synergie, tandis que des stratégies combinant KRAS avec des inhibiteurs de voies amont ou aval (SHP2, SOS1, MAPK) visent à retarder les résistances acquises [174], [176].

Toutefois, ces approches restent conditionnelles : les essais cliniques révèlent des toxicités significatives, notamment hépatiques, et des mécanismes de résistance adaptatifs qui compromettent la durabilité des réponses [174]. En immuno-oncologie, malgré des signaux encourageants avec les vaccins personnalisés à ARNm ou les stratégies ciblant KRAS mutant, les réponses cliniques restent limitées par un microenvironnement immunosuppresseur et une faible charge mutationnelle [174], [176].

Les approches ciblant le stroma, bien que prometteuses en phases précoces, n'ont pas confirmé leur efficacité en phase III, soulignant la complexité des interactions tumorales [174]. L'absence de comparaisons randomisées robustes et de biomarqueurs prédictifs fiables freine également l'optimisation des séquences thérapeutique

c. Intelligence artificielle : un levier transversal aux défis persistants

L'intelligence artificielle (IA) représente un outil pertinent pour l'avenir dans le PDAC, permettant la détection précoce et l'optimisation thérapeutique. Les modèles d'IA améliorent la classification des kystes pancréatiques et des lésions précancéreuses, offrant un potentiel pour un dépistage plus précoce et un enrichissement des bases de données [175]. Leur intégration avec des données multi-omiques permet une stratification plus fine des patients et une prédiction accrue des réponses thérapeutiques [175].

Cependant, leur adoption clinique est limitée par des obstacles structurels, tels que la rareté du PDAC, l'hétérogénéité tumorale, et la difficulté à constituer des ensembles de données représentatifs. De plus, le manque d'interprétabilité des modèles et leur concentration sur des situations résécables, alors que la majorité des PDAC sont non résécables au diagnostic, restreignent leur impact clinique [175].

Leur succès futur dépendra d'une validation prospective multicentrique et d'une intégration intelligente dans les parcours de soins.

CONCLUSION

Ce mémoire s'est donné pour objectif d'analyser l'innovation pharmaceutique dans le traitement de l'adénocarcinome pancréatique (PDAC), en s'appuyant sur une revue approfondie des stratégies thérapeutiques actuelles et émergentes. L'analyse conduite met en évidence un constat central et constant : malgré une compréhension biologique de plus en plus fine du PDAC, les progrès thérapeutiques réellement transformatifs restent à ce jour limités.

L'examen des recommandations internationales et des traitements standards indique que la prise en charge actuelle du PDAC repose encore majoritairement sur des schémas de chimiothérapie cytotoxique, dont les bénéfices en survie globale demeurent modestes. Les thérapies ciblées validées, telles que les inhibiteurs de PARP ou l'immunothérapie par pembrolizumab, illustrent l'apport de la médecine de précision, mais concernent des sous-groupes moléculaires rares et n'ont pas modifié à ce stade de manière significative le pronostic global du PDAC.

L'analyse des innovations thérapeutiques actuelles, et en particulier du ciblage de KRAS, met en lumière une évolution conceptuelle majeure. Le passage d'une cible historiquement considérée comme « undruggable » à des inhibiteurs alléliques, des approches pan-RAS et des stratégies de dégradation ciblée constitue une avancée scientifique indéniable. Toutefois, les données présentées dans ce mémoire montrent que ces approches restent pour l'essentiel à un stade précoce de développement, avec des preuves cliniques encore limitées, des réponses souvent transitoires et des mécanismes de résistance rapides, particulièrement marqués dans le contexte biologique spécifique du PDAC.

De manière similaire, les stratégies visant le microenvironnement tumoral ou les modalités d'administration intratumorale proposent des solutions originales pour contourner certaines barrières physiques et biologiques propres à cette pathologie. Néanmoins, les résultats cliniques disponibles demeurent fragmentaires, hétérogènes et insuffisants pour soutenir, à ce stade, une intégration large dans la pratique clinique. Les limites méthodologiques, la faible robustesse de certaines preuves et les difficultés de transposition à grande échelle constituent des freins majeurs à leur valorisation thérapeutique.

Ainsi, ce travail met en évidence que l'innovation pharmaceutique dans le PDAC ne se heurte pas à une absence de cibles ou de concepts, mais à un décalage persistant entre la sophistication croissante des approches biologiques et leur traduction clinique effective. L'accumulation de stratégies prometteuses contraste avec l'absence actuelle de rupture thérapeutique clairement démontrée en termes de survie globale et de bénéfice clinique durable.

Ce mémoire ne met pas en évidence, à court terme, l'émergence d'une solution thérapeutique susceptible de transformer significativement la prise en charge du PDAC. Il montre en revanche que l'échec répété des stratégies innovantes tient moins à un manque d'idées ou de cibles qu'à l'incapacité persistante à convertir des avancées scientifiques en bénéfices cliniques. Cette difficulté reflète à la fois la biologie particulièrement agressive et adaptative du PDAC et les limites des cadres actuels de développement thérapeutique.

L'analyse met en évidence la nécessité de modèles de recherche plus intégrés, avec la nécessité d'outils précliniques réellement prédictifs, représentatifs et standardisés. L'amélioration de ces modèles constitue une condition essentielle pour évaluer de manière fiable les stratégies thérapeutiques et limiter les écarts entre résultats expérimentaux et efficacité clinique. Le travail incite également à un ciblage moléculaire accru, associé à une prise en compte systématique du microenvironnement tumoral, dont le rôle dans la résistance et l'adaptation du PDAC est déterminant.

Ce travail propose ainsi une lecture critique de l'innovation thérapeutique dans le PDAC, en soulignant les progrès accomplis mais aussi les limites persistantes de leur traduction clinique. Il montre que l'enjeu majeur des développements futurs réside moins dans la multiplication de nouvelles approches que dans leur adéquation aux contraintes biologiques et cliniques propres à cette pathologie, condition indispensable à tout progrès thérapeutique significatif.

BIBLIOGRAPHIE

1. Calderwood, A. H., et al. (2022). American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility. *Gastrointestinal Endoscopy*, 95(3), 454–478. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2021.12.002>
2. Hosein, A.N., Dougan, S.K., Aguirre, A.J. et al. Translational advances in pancreatic ductal adenocarcinoma therapy. *Nat Cancer* 3, 272–286 (2022). <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00349-2>
3. POST'U 2019 – Philippe Ruszniewski (Paris), Tumeurs neuroendocrines pancréatiques, FMC HGE.
4. Del Chiaro M, Sugawara T, Karam SD, Messersmith WA. Advances in the management of pancreatic cancer. *BMJ*. 2023 Dec 13;383:e073995. doi: 10.1136/bmj-2022-073995. PMID: 38164628.
5. Farhangnia P, Khorramdelazad H, Nickho H, Delbandi AA. Current and future immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer treatment. *J Hematol Oncol*. 2024 Jun 4;17(1):40. doi: 10.1186/s13045-024-01561-6. PMID: 38835055; PMCID: PMC11151541.
6. Jiang S, Fagman JB, Ma Y, Liu J, Vihav C, Engstrom C, Liu B, Chen C. A comprehensive review of pancreatic cancer and its therapeutic challenges. *Aging (Albany NY)*. 2022 Sep 28;14(18):7635-7649. doi: 10.18632/aging.204310. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36173644; PMCID: PMC9550249.
7. Sally Á, McGowan R, Finn K, Moran BM. Current and Future Therapies for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 May 13;14(10):2417. doi: 10.3390/cancers14102417. PMID: 35626020; PMCID: PMC9139531.
8. Cowzer D, Zameer M, Conroy M, Kolch W, Duffy AG. Targeting KRAS in Pancreatic Cancer. *J Pers Med*. 2022 Nov 8;12(11):1870. doi: 10.3390/jpm12111870. PMID: 36579598; PMCID: PMC9692903.
9. Wang Y, Bui TA, Yang X, Hutvagner G, Deng W. Advancements in gene therapies targeting mutant KRAS in cancers. *Cancer Metastasis Rev*. 2025 Jan 17;44(1):24. doi: 10.1007/s10555-025-10243-9. PMID: 39820726; PMCID: PMC11748474.
10. Zhu H, Li T, Du Y, Li M. Pancreatic cancer: challenges and opportunities. *BMC Med*. 2018 Nov 22;16(1):214. doi: 10.1186/s12916-018-1215-3. PMID: 30463539; PMCID: PMC6249728.
11. Singh RR, Goldberg J, Varghese AM, Yu KH, Park W, O'Reilly EM. Genomic profiling in pancreatic ductal adenocarcinoma and a pathway towards therapy individualization: A scoping review. *Cancer Treat Rev*. 2019 May;75:27-38. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.03.003. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30927677; PMCID: PMC6504563.

12. Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Sep;17(9):527-540. doi: 10.1038/s41571-020-0363-5. Epub 2020 May 12. PMID: 32398706; PMCID: PMC7442729.
13. Liu, J., Zhang, B., Huang, B., Zhang, K., Guo, F., Wang, Z., & Shang, D. (2025). A stumbling block in pancreatic cancer treatment: drug resistance signaling networks. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, Article 1462808. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1462808>
14. Hessmann, E., Buchholz, S. M., Demir, I. E., Singh, S. K., Gress, T. M., Ellenrieder, V., & Neesse, A. (2020). Microenvironmental determinants of pancreatic cancer. *Physiological Reviews*, 100(4), 1707–1751. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2019>
15. Haggstrom L, Chan WY, Nagrial A, Chantrill LA, Sim H-W, Yip D, Chin V. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024, Issue 12. Art. No.: CD011044. DOI: 10.1002/14651858.CD011044.pub3.
16. Caban M, Małecka-Wojcieszko E. Gaps and Opportunities in the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer. *Cancers*. 2023; 15(23):5577. <https://doi.org/10.3390/cancers15235577>
17. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Conroy, T. et al. . *Annals of Oncology*, Volume 34, Issue 11, 987 – 1002
18. ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of metastatic pancreatic cancer
Conroy, T. et al. *ESMO Open*, Volume 10, Issue 4, 104528
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2025. National Comprehensive Cancer Network, 3 février 2025. Disponible sur : https://www.nccn.org/guidelines/category_1
20. Okusaka T, Nakamura M, Yoshida M, et al. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2022 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. *International Journal of Clinical Oncology*. 2023;28:493-511. doi:10.1007/s10147-023-02317-x
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management (NG85). London: NICE; 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85>
22. Nichetti F, Rota S, Ambrosini P, Pircher C, Gusmaroli E, Droz Dit Busset M, Pusceddu S, Sposito C, Coppa J, Morano F, Pietrantonio F, Di Bartolomeo M, Mariani L, Mazzaferro V, de Braud F, Nigam M. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and Gemcitabine With Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.

JAMA Netw Open. 2024 Jan 2;7(1):e2350756. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.50756. PMID: 38190183; PMCID: PMC10774994.

23. Eshmuminov D, Aminjonov B, Palm RF, Malleo G, Schmocker RK, Abdallah R, Yoo C, Shaib WL, Schneider MA, Rangelova E, Choi YJ, Kim H, Rose JB, Patel S, Wilson GC, Maloney S, Timmermann L, Sahora K, Rössler F, Lopez-Lopez V, Boyer E, Maggino L, Malinka T, Park JY, Katz MHG, Prakash L, Ahmad SA, Helton S, Jang JY, Hoffe SE, Salvia R, Taieb J, He J, Clavien PA, Held U, Lehmann K. FOLFIRINOX or Gemcitabine-based Chemotherapy for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Multi-institutional, Patient-Level, Meta-analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jul;30(7):4417-4428. doi: 10.1245/s10434-023-13353-2. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37020094; PMCID: PMC10250524.

24. Vogel A, Ciardiello F, Hubner RA, Blanc JF, Carrato A, Yang Y, Patel DA, Ektare V, de Jong FA, Gill S. Post-gemcitabine therapy for patients with advanced pancreatic cancer - A comparative review of randomized trials evaluating oxaliplatin- and/or irinotecan- containing regimens. *Cancer Treat Rev*. 2016 Nov;50:142-147. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.09.001. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27676174.

25. Post-gemcitabine therapy for patients with advanced pancreatic cancer – A comparative review of randomized trials evaluating oxaliplatin- and/or irinotecan- containing regimens
Vogel, Arndt et al. *Cancer Treatment Reviews*, Volume 50, 142–147

26. Patel K, Siraj S, Smith C, Nair M, Vishwanatha JK, Basha R. Pancreatic Cancer: An Emphasis on Current Perspectives in Immunotherapy. *Crit Rev Oncog*. 2019;24(2):105-118. doi: 10.1615/CritRevOncog.2019031417. PMID: 31679206; PMCID: PMC8038975.

27. Das S, Berlin J, Cardin D. Harnessing the Immune System in Pancreatic Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018 Aug 20;19(10):48. doi: 10.1007/s11864-018-0566-5. PMID: 30128712; PMCID: PMC6524529.

28. Katz MHG, Petroni GR, Bauer T, Reilley MJ, Wolpin BM, Stucky CC, Bekaii-Saab TS, Elias R, Merchant N, Dias Costa A, Lenehan P, Cardot-Ruffino V, Rodig S, Pfaff K, Dougan SK, Nowak JA, Varadhachary GR, Slingsluff CL, Rahma O. Multicenter randomized controlled trial of neoadjuvant chemoradiotherapy alone or in combination with pembrolizumab in patients with resectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother Cancer*. 2023 Dec 1;11(12):e007586. doi: 10.1136/jitc-2023-007586. PMID: 38040420; PMCID: PMC10693876.

29. Lundy J, McKay O, Croagh D, Ganju V. Exceptional Response to Olaparib and Pembrolizumab for Pancreatic Adenocarcinoma With Germline BRCA1 Mutation and High Tumor Mutation Burden: Case Report and Literature Review. *JCO Precis Oncol*. 2022 Jan;6:e2100437. doi: 10.1200/PO.21.00437. PMID: 35085003; PMCID: PMC8830512.

30. Zhao K, Muralidharan V, Brown S, Upton A, Alshimirti M, Cooray PD. Neoadjuvant Pembrolizumab Enables Successful Downstaging and Resection of Borderline Resectable MSI-H/dMMR Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Case Report and Literature Review. *J*

Gastrointest Cancer. 2025 May 8;56(1):112. doi: 10.1007/s12029-025-01237-5. PMID: 40341577; PMCID: PMC12062155.

31. Meti N, Kelly D, Allen MJ, Lanys A, Fazelzad R, Ramjeesingh R, Zogopoulos G, Notta F, Knox JJ, Amir E, Gallinger S, O'Kane G, Grant RC. Genomic sequencing to inform therapy in advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Treat Rev.* 2021 Dec;101:102310. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102310. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34757307.

32. Mouawad A, Habib S, Boutros M, Attieh F, Kourie HR. How to find a needle in a haystack: a systematic review on targeting KRAS wild-type pancreatic cancer. *Future Oncol.* 2024 Dec;20(40):3539-3547. doi: 10.1080/14796694.2024.2355078. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38861291; PMCID: PMC11776852.

33. Matsuoka T, Yashiro M. Molecular targets for the treatment of pancreatic cancer: Clinical and experimental studies. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 14;22(2):776-89. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.776. PMID: 26811624; PMCID: PMC4716076.

34. Mustafa M, Abbas K, Alam M, Habib S, Zulfareen, Hasan GM, et al. Investigating underlying molecular mechanisms, signaling pathways, emerging therapeutic approaches in pancreatic cancer. *Front Oncol.* 2024;14:1427802. doi:10.3389/fonc.2024.1427802

35. Mustafa M, Abbas K, Alam M, Habib S, Zulfareen, Hasan GM, et al. Investigating underlying molecular mechanisms, signaling pathways, emerging therapeutic approaches in pancreatic cancer. *Front Oncol.* 2024;14:1427802. doi:10.3389/fonc.2024.1427802

36. Allen-Coyle TJ, Niu J, Welsch E, Conlon NT, Garner W, Clynes M, et al. FOLFIRINOX pharmacodynamic interactions in 2D and 3D pancreatic cancer cell cultures. *AAPS J.* 2022;24(108):1-14. doi:10.1208/s12248-022-00752-8

37. Paul SJ, Lalaji AN, Saha SS, Patel V, Arvind CS, Bairagi T, et al. Nalirifox in the Treatment of Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (mPDAC): A Comprehensive Review. *J Neonatal Surg.* 2025;14(7s):175-182.

38. Natu J, Nagaraju GP. Gemcitabine effects on tumor microenvironment of pancreatic ductal adenocarcinoma: Special focus on resistance mechanisms and metronomic therapies. *Cancer Lett.* 2023;573:216382. doi:10.1016/j.canlet.2023.216382

39. Chen N, Li Y, Ye Y, Palmisano M, Chopra R, Zhou S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nab-paclitaxel in patients with solid tumors: disposition kinetics and pharmacology distinct from solvent-based paclitaxel. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(10):1097-1107. doi:10.1002/jcph.304

40. Lemaitre F, Goirand F, Launay M, Chatelut E, Boyer JC, Evrard A, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe

STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer. Bull Cancer. 2018;105(9):790-803. doi:10.1016/j.bulcan.2018.06.008

41. Zhang X, Duan R, Wang Y, Liu X, Zhang W, Zhu X, et al. FOLFIRI (folinic acid, fluorouracil, and irinotecan) increases not efficacy but toxicity compared with single- agent irinotecan as a second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients: a randomized clinical trial. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359211068737. doi:10.1177/17588359211068737

42. Chhetri P, Giri A, Shakya S, Shakya S, Sapkota B, Pramod KC. Current Development of Anti-Cancer Drug S-1. J Clin Diagn Res. 2016;10(11):XE01–XE05. doi:10.7860/JCDR/2016/19345.8776

43. Zhu H, Wei M, Xu J, Hua J, Liang C, Meng Q, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications. Mol Cancer. 2020;19:49. doi:10.1186/s12943-020-01167-9

44. Feng M, Xiong G, Cao Z, Yang G, Zheng S, Song X, et al. PD-1/PD-L1 and immunotherapy for pancreatic cancer. Cancer Lett. 2017;407:57–65. doi:10.1016/j.canlet.2017.08.006

45. Schepis T, De Lucia SS, Pellegrino A, del Gaudio A, Maresca R, Coppola G, Chiappetta MF, Gasbarrini A, Franceschi F, Candelli M, Nista EC. *State-of-the-Art and Upcoming Innovations in Pancreatic Cancer Care: A Step Forward to Precision Medicine*. Cancers. 2023 Jun 30;15(13):3423. doi:10.3390/cancers15133423.

46. Khan, N., Raza, U., Zaidi, S. A. A., Nuer, M., Abudurousuli, K., Paerhati, Y., Aikebaier, A., & Zhou, W. (2025). Drugging the ‘undruggable’ KRAS: Breakthroughs, challenges, and opportunities in pancreatic cancer. *Cancer Biology & Medicine*, 22(7), 762–783. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2025.0122>

47. Malla, M., Sakr, Y., Gupta, G., Akce, M., & El-Rayes, B. (2025). *Emerging therapeutic advancements in pancreatic cancer: a contemporary review*. *Discover Oncology*, 16, 1885. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-03027-8>

48. Ostrem JML, Shokat KM. Targeting KRAS G12C with covalent inhibitors. Annual Review of Cancer Biology. 2022;6:49–64. doi:10.1146/annurev-cancerbio-041621-012549;

49. Sobhani N, Pittacolo M, D’Angelo A, Marchegiani G. Recent Anti-KRASG12D Therapies: A “Possible Impossibility” for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2025 Feb 19;17(4):704. doi: [10.3390/cancers17040704](https://doi.org/10.3390/cancers17040704).

50. ESMO. *Novel KRAS G12C and G12D inhibitors show early signs of activity in advanced solid tumours*. ESMO Daily Reporter. 2025 Oct 19. Available from: <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2025/emerging-targets/novel-kras-g12c-and-g12d-inhibitors-show-early-signs-of-activity-in-advanced-solid-tumours>

51. Azuaga Moreso M, Bertrand C, Duffrene J, Dumont M, Lecouffe A, Muller C, Arrighi N, Onesto C. *La technologie PROTAC : une approche thérapeutique prometteuse en oncologie*. Med Sci (Paris). 2024 Mar;40(3):304-307. doi:[10.1051/medsci/2024020](https://doi.org/10.1051/medsci/2024020).

52. Mostofian B, Martin HJ, Razavi A, Patel S, Allen B, Sherman W, Izaguirre JA. *Targeted Protein Degradation: Advances, Challenges, and Prospects for Computational Methods*. J Chem Inf Model. 2023 Aug 21;63(17):5408–5432. doi:[10.1021/acs.jcim.3c00603](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00603). PMID: 37643338; PMCID: PMC10461268.
53. Sharma, R., Sharma, R., Kumar, S., Ghosh, R., Komal, K., & Kumar, M. (2025). *PROTACs in action: a novel strategy for pancreatic cancer*. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 25(10), 1121–1124. <https://doi.org/10.1080/14737140.2025.2531235>
54. Fedele C, Ran H, Diskin B, Wei W, Jen J, Geer M, Araki K, Ozerdem U, Simeone DM, Miller G, Neel BG, Tang KH. *SHP2 Inhibition Prevents Adaptive Resistance to MEK inhibitors in Multiple Cancer Models*. Cancer Discov. 2018 Oct;8(10):1237-1249. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0444.
55. Zhong Y, Lu Y, Li J, Ren Q, Fan Y, Meng X, Shao J, Qian H. Discovery of Novel SHP2 ATTEC Degraders against Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Harboring KRAS(G12D) Mutations. J Med Chem. 2025 Apr 15;68(8):8143-8162. doi:10.1021/acs.jmedchem.4c02682.
56. Cregg J, Edwards AV, Chang S, Lee BJ, Knox JE, Tomlinson ACA, Marquez A, Liu Y, Freilich R, Aay N, Wang Y, Jiang L, Jiang J, Wang Z, Flagella M, Wildes D, Smith JAM, Singh M, Wang Z, Gill AL, Koltun ES. Discovery of Daraxonrasib (RMC-6236), a Potent and Orally Bioavailable RAS(ON) Multi-selective, Noncovalent Tri-complex Inhibitor for the Treatment of Patients with Multiple RAS-Addicted Cancers. J Med Chem. 2025 Mar 8;68(6):6064-6083. doi:10.1021/acs.jmedchem.4c02314.
57. Bulle A, Liu P, Seehra K, et al. Combined KRAS–MAPK pathway inhibitors and HER2-directed drug conjugate is efficacious in pancreatic cancer. Nat Commun. 2024;15:2503. doi:10.1038/s41467-024-46811-w.
58. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. Mol Cancer. 2023;22:138. doi:10.1186/s12943-023-01827-6.
59. Bye BA, Jack J, Pierce A, Walsh RM, Eades A, Chalise P, Olou A, VanSaun MN. Combined PI3K and MAPK inhibition synergizes to suppress PDAC. *bioRxiv*. 2023 Aug 17;2023.08.15.553438. doi: [10.1101/2023.08.15.553438](https://doi.org/10.1101/2023.08.15.553438).
60. Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer: clinical challenges and opportunities. Nat Rev Clin Oncol. 2020 Sep;17(9):527-540. doi:10.1038/s41571-020-0363-5.
61. Liot S, Balas J, Aubert A, Prigent L, Mercier-Gouy P, Verrier B, Bertolino P, Hennino A, Valcourt U, Lambert E. *Stroma Involvement in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: An Overview Focusing on Extracellular Matrix Proteins*. Frontiers in Immunology. 2021 doi: [10.3389/fimmu.2021.612271](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.612271).
62. Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer: clinical challenges and opportunities. Nat Rev Clin Oncol. 2020 Sep;17(9):527-540. doi:10.1038/s41571-020-0363-5.

63. Kemper M. et al., “Integrin α -V is an important driver in pancreatic adenocarcinoma progression”, *J Exp Clin Cancer Res* (2021) 40:214. doi:[10.1186/s13046-021-01946-2]
64. Naidu J, Bartholomeusz D, Zobel J, Safaeian R, Hsieh W, Crouch B, Ho K, Calnan D, Singhal N, Ruszkiewicz A, Chen JW, Tan CP, Dolan P, Nguyen NQ. Combined chemotherapy and endoscopic ultrasound-guided intratumoral 32P implantation for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a pilot study. *Endoscopy*. 2022;54(1):75–80. doi:10.1055/a-1353-0941.
64. Astellas Pharma Inc. A Phase 1 Study of ASP3082 in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies With KRAS G12D Mutation. ClinicalTrials.gov; 2022 May 19 [updated 2025 Sep 22; cited 2025 Dec 26]. Identifier: NCT05382559. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05382559>
65. Buday L, Downward J. Many faces of Ras activation. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1786(2):178–187.
66. Hofmann MH, Gmachl M, Ramharter J, et al. BI-3406, a potent and selective SOS1–KRAS interaction inhibitor, is effective in KRAS-driven cancers through combined MEK inhibition. *Nature*. 2021;597(7878):488–493.
67. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with BI 1701963 in patients with advanced KRAS-mutant solid tumors. *Cancer Discov*. 2023;13(1):114–125.
68. A study to test different doses of BI 1701963 alone and in combination with trametinib in patients with advanced solid tumors with KRAS mutation. Identifier: NCT04835714.
69. Johnson ML, Gort E, Pant S, Lolkema MP, Sebastian M, Scheffler M, et al. 524P A phase I, open-label, dose-escalation trial of BI 1701963 in patients (pts) with KRAS mutated solid tumours: a snapshot analysis. *Ann Oncol*. 2021; 32: S591-2.
70. Brazel D, Arter Z, Nagasaka M. A long overdue targeted treatment for KRAS mutations in NSCLC: spotlight on adagrasib. *Lung Cancer*. 2022; 13: 75-80.
71. Brown WS, McDonald PC, Nemirovsky O, Awrey S, Chafe SC, Schaeffer DF, et al. Overcoming adaptive resistance to KRAS and MEK inhibitors by co-targeting mTORC1/2 complexes in pancreatic cancer. *Cell Rep Med*. 2020; 1: 100131.
72. Ruscetti M, Morris JP 4th, Mezzadra R, Russell J, Leibold J, Romesser PB, et al. Senescence-induced vascular remodeling creates therapeutic vulnerabilities in pancreas cancer. *Cell*. 2020; 181: 424-41.e21.
73. Dougan SK. The pancreatic Cancer microenvironment. *Cancer J*. 2017;23(6):321–5.
74. Ferrara B, Pignatelli C, Cossutta M, Citro A, Courty J, Piemonti L. The extracellular matrix in pancreatic cancer: description of a complex network and promising therapeutic options. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17).4442
75. Ramanathan RK, McDonough SL, Philip PA, Hingorani SR, Lacy J, Kortmanský JS, et al. Phase IB/II randomized study of FOLFIRINOX plus pegylated Recombinant human hyaluronidase versus FOLFIRINOX alone in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S1313. *J Clin Oncol*. 2019;37(13):1062–9

76. Van Cutsem E, Tempero MA, Sigal D, Oh DY, Fazio N, Macarulla T, et al. Randomized phase III trial of pegvorhyaluronidase Alfa with Nab-Paclitaxel plus gemcitabine for patients with Hyaluronan-High metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3185–94.
77. Wolpin BM, Wainberg ZA, Garrido-Laguna I, et al. RASolute 302: phase III study of daraxonrasib (RMC-6236) versus chemotherapy in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2025. doi:10.1016/j.annonc.2025.00477.
78. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:12-49.
79. Hallbrook CJ, Lyons RJ, Hoadley KA, et al. Targeting RAS signaling: structural, biological and therapeutic insights. *Cell.* 2023;186:1729-1754.
80. Lee JK, Sivakumar S, Schrock AB, et al. Comprehensive pan-cancer genomic landscape of KRAS-altered cancers and real-world outcomes in solid tumors. *NPJ Precis Oncol.* 2022;6:91. doi:10.1038/s41698-022-00334-z.
81. American Cancer Society. Survival Rates for Pancreatic Cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
82. Puneekar SR, et al. Safety and clinical activity of daraxonrasib (RMC-6236) in RAS-mutant non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2025;20(3 Suppl):S10-S11.
83. Wasko-Kornberg UN, Lee JY, Wei X, et al. Daraxonrasib, a RAS(ON) multi-selective inhibitor, exhibits potent antitumor activity and combinatorial benefit with standard of care chemotherapy and anti-PD-1 in preclinical models of KRAS G12R pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2025;85(18 Suppl 3):A118. doi:10.1158/1538-7445.PANCREATIC25-A118.
84. Park W, Kasi A, Spira AI, Saci A, Lorusso P, Tolcher AW, et al. Preliminary safety and clinical activity of ASP3082, a first-in-class KRAS G12D selective protein degrader in adults with advanced pancreatic, colorectal, and non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2024;35(Suppl 2):S486–S487.
85. Yoshinari T, Nagashima T, Ishioka H, et al. Discovery of KRAS(G12D)-selective degrader ASP3082. *Commun Chem.* 2025;8:254. doi:10.1038/s42004-025-01662-4.
86. Tolcher AW, Park W, Wang JS, Spira AI, Jänne PA, Lee HJ, et al. Trial in progress: A phase 1, first-in-human, open-label, multicenter, dose-escalation and dose-expansion study of ASP3082 in patients with previously treated advanced solid tumors and KRAS G12D mutations. *J Clin Oncol.* 2023;41(4_suppl):TPS764. doi:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.TPS764.
87. A Study of ASP3082 in Adults With Advanced Solid Tumors. Identifier: NCT05382559. Sponsor: Astellas Pharma Inc. Last update posted September 22, 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382559>.
88. Astellas Pharma Inc. Progress on ASP3082, a first-in-class KRAS G12D selective protein degrader. Targeted Protein Degradation Online Meeting; September 27, 2024. Corporate scientific presentation.

89. Astellas Pharma Inc. Astellas to present new clinical data across its gastrointestinal cancers portfolio at the 2026 ASCO GI Cancers Symposium. Press release. December 10, 2025.
90. Revolution Medicines, Inc. Preliminary safety and antitumor activity of zoldonrasib (RMC-9805), an oral RAS(ON) G12D-selective tri-complex inhibitor, in patients with KRAS G12D-mutated non-small cell lung cancer. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2025; Abstract CT019.
91. Study of RAS(ON) Inhibitors in Patients With Advanced RAS-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. Identifier: NCT06162221.
Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06162221>.
92. Ji X, Li Y, Kong X, Chen D, Lu J. Discovery of prodrug of MRTX1133 as an oral therapy for cancers with KRAS G12D mutation. ACS Omega. 2023;8(7):7211–7221. doi:10.1021/acsomega.3c00329.
93. Wei D, Wang L, Zuo X, Maitra A, Bresalier RS. A small molecule with big impact: MRTX1133 targets the KRAS G12D mutation in pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2024;30(4):655–662. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-2098.
94. Mahadevan KK, McAndrews KM, LeBleu VS, Yang S, Lyu H, Li B, et al. KRASG12D inhibition reprograms the microenvironment of early and advanced pancreatic cancer to promote FAS-mediated killing by CD8⁺ T cells. Cancer Cell. 2023;41(9):1606–1620.e8. doi:10.1016/j.ccell.2023.07.002.
95. Shen JPYC, et al. Therapeutic effects of MRTX1133 in KRAS G12D mutant appendiceal cancer: insights from organoid and in vivo studies. Ann Oncol. 2024;35(Suppl):S218.
96. Study of MRTX1133 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring a KRAS G12D Mutation. Identifier: NCT05737706. Sponsor: Mirati Therapeutics Inc. Last update posted April 6, 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05737706>.
97. Phase I Study of HRS-4642 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring KRAS G12D Mutation. Identifier: NCT05533463. Sponsor: Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. Last update posted September 8, 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05533463>.
98. Zhou C, et al. A first-in-human phase I study of a novel KRAS G12D inhibitor HRS-4642 in patients with advanced solid tumors harboring KRAS G12D mutation. Ann Oncol. 2023;34(Suppl):S1273. Abstract LBA33.
99. Zhou C, et al. Anti-tumor efficacy of HRS-4642 and its potential combination with proteasome inhibition in KRAS G12D-mutant cancer. Cancer Cell. 2024;42(7):1286–1300.e8.
100. A Study of HRS-4642 in Combination With Antineoplastic Agents in Advanced Solid Tumors. Identifier: NCT06520488. Sponsor: Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. Last update posted September 22, 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06520488>.

101. Wang L, et al. HRS-4642 combined with gemcitabine and nab-paclitaxel in KRAS G12D-mutant advanced pancreatic cancer: a phase Ib/II study. *Ann Oncol.* 2025;36(Suppl):S1231. Abstract 2215O.
102. Leng Q, Zhou J, Wang X, Zhang P, Xu H, Cao D. HRS-4642 combined with nimotuzumab in the treatment of recurrent or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: study protocol of a single-arm, prospective phase Ib/II trial. *Front Pharmacol.* 2025;16:1562481. doi:10.3389/fphar.2025.1562481.
103. HRS-4642 With Nimotuzumab and Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced Pancreatic Cancer Patients. Identifier: NCT06770452. Sponsor: Zhejiang University. Last update posted September 23, 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06770452>.
104. HRS-4642 Injection Combined With AG Versus Placebo Combined With AG Therapy in First-line Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. Identifier: NCT07232875. Sponsor: Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. Last update posted November 18, 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07232875>.
105. A Study to Evaluate INCB161734 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors With KRAS G12D Mutation. Identifier: NCT06179160. Sponsor: Incyte Corporation. Last update posted December 18, 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06179160>.
106. Farren MR, Roman V, Gallion A, Allali-Hassani A, Sokolsky A, Kong W, et al. INCB161734: a novel, potent, and orally bioavailable KRAS G12D selective inhibitor demonstrates antitumor activity in KRAS G12D mutant tumors. *Cancer Res.* 2024;84(6_Suppl):5900. Presented at: AACR Annual Meeting 2024.
107. Desai J, Markman B, Millward M, Garralda E, Wainberg Z, Gutierrez M, et al. Preliminary phase I results of INCB161734, a novel oral KRAS G12D inhibitor, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol.* 2025;36(Suppl):S597–S598. Abstract 916O. ESMO Congress 2025.
108. Lanman BA, Allen JR, Allen JG, Amegadzie AK, Ashton KS, Booker SK, et al. Discovery of a covalent inhibitor of KRAS G12C (AMG 510) for the treatment of solid tumors. *J Med Chem.* 2020;63(1):52–65. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b02052.
109. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS G12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020;383:1207–1217. doi:10.1056/NEJMoa1917239.
110. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med.* 2021;384:2371–2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695.

111. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRAS G12C mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:115–124. doi:10.1016/S1470-2045(21)00605-7.
112. Strickler JH. Sotorasib in KRAS G12C–mutated pancreatic cancer. ASCO Plenary Series; February 2022 Session. *J Clin Oncol.* 2022;40(36_suppl):360490. doi:10.1200/JCO.2022.40.36_suppl.360490.
113. Mahalingam D, Burns MC, Kalyan A, Kircher SM, Kocherginsky M, Mulcahy MF, Benson AB. A phase Ib/II study of sotorasib combined with chemotherapy for second-line treatment of KRAS p.G12C–mutated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl). ASCO Annual Meeting Abstract.
114. Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C–mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2023;388:33–43. doi:10.1056/NEJMoa2208470.
115. Skoulidis F, Li BT, de Langen AJ, et al. Molecular determinants of sotorasib clinical efficacy in KRAS G12C–mutated non-small-cell lung cancer. *Nat Med.* 2025;31:2755–2767. doi:10.1038/s41591-025-03732-5.
116. El Zaitouni S, Laraqui A, Ennibi K, et al. Potency and safety of KRAS G12C inhibitors in solid tumors: a systematic review. *Clin Med Insights Oncol.* 2025;19:11795549251331759. doi:10.1177/11795549251331759.
117. Krupa K, Fudalej M, Włoszek E, Miski H, Badowska-Kozakiewicz AM, Mękal D, Budzik MP, Czerw A, Deptała A. Treatment of KRAS-mutated pancreatic cancer: new hope for the patients? *Cancers (Basel).* 2025;17:2453. doi:10.3390/cancers17152453.
118. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to adagrasib with cetuximab for KRAS G12C-mutated colorectal cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-adagrasib-cetuximab-kras-g12c-mutated-colorectal-cancer>. Accessed April 1, 2025.
119. Ou S-HI, Jänne PA, Leal TA, et al. First-in-human phase I/IB dose-finding study of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced KRAS G12C solid tumors (KRYSTAL-1). *J Clin Oncol.* 2022;40:2530–2538. doi:10.1200/JCO.21.02752.
120. Yaeger R, Uboha NV, Pelster MS, Bekaii-Saab TS, Barve M, Saltzman J, Sabari JK, et al. Efficacy and safety of adagrasib plus cetuximab in patients with KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer. *Cancer Discov.* 2024;14(6):982–993. doi:10.1158/2159-8290.CD-24-0217.
121. Sabari JK, et al. KRYSTAL-2: a phase I/II trial of adagrasib (MRTX849) in combination with TNO155 in patients with advanced solid tumors harboring a KRAS G12C mutation. Presented at international oncology meeting; phase I/II study description.

122. Muller M, Tougeron D. KRAS G12C inhibitors: also a new promising targeted therapy in advanced pancreatic adenocarcinoma? *Transl Cancer Res.* 2023;12(12):3227–3232. doi:10.21037/tcr-23-1629.
123. Bekaii-Saab TS. KRYSTAL-1: updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer and other gastrointestinal tumors harboring a KRAS G12C mutation. Abstract presented at international oncology congress.
124. Fell JB, Fischer JP, Baer BR, Blake JF, Bouhana K, Briere DM, et al. Identification of the clinical development candidate MRTX849, a covalent KRAS G12C inhibitor for the treatment of cancer. *J Med Chem.* 2020;63(13):6679–6693. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b02043.
125. A Phase II Clinical Study of HRS-7058 in Combination With Antitumor Drugs in Patients With Advanced Malignant Tumour. Identifier: NCT06915142. Sponsor: Shandong Suncadia Medicine Co., Ltd. Last update posted May 28, 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06915142>.
126. A Phase I Clinical Study of HRS-7058 in Patients With Advanced Malignant Tumour. Identifier: NCT06383871. Sponsor: Shandong Suncadia Medicine Co., Ltd. Last update posted May 31, 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383871>.
127. Revolution Medicines, Inc. Revolution Medicines to present updated elironrasib safety and efficacy data in patients with KRAS G12C non-small cell lung cancer following treatment with a KRAS(OFF) G12C inhibitor. Press release. October 22, 2025. Redwood City, CA.
128. Dose Escalation and Dose Expansion Study of RMC-6291 Monotherapy in Subjects With Advanced KRAS G12C Mutant Solid Tumors. Identifier: NCT05462717. Sponsor: Revolution Medicines, Inc. Last update posted November 7, 2024. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05462717>.
129. Cregg J, Pota K, Tomlinson ACA, Yano J, Marquez A, Liu Y, et al. Discovery of elironrasib (RMC-6291), a potent and orally bioavailable RAS(ON) G12C-selective, covalent tricomplex inhibitor for the treatment of patients with RAS G12C-addicted cancers. *J Med Chem.* 2025;68(6). Published February 24, 2025.
130. Harne PS, Harne V, Wray C, Thosani N. Endoscopic innovations in diagnosis and management of pancreatic cancer: a narrative review and future directions. *Ther Adv Gastroenterol.* 2024;17. doi:10.1177/17562848241297434.
131. Matsumoto K, Kato H, Tsutsumi K, Otsuka M. Current status of endoscopic ultrasound-guided antitumor treatment for pancreatic cancer. *Dig Endosc.* 2025;37(1):1–134. doi:10.1111/den.14815.

132. Kaur J, Jaruvongvanich V, Chandrasekhara V. Endoscopic ultrasound-guided injectable therapy for pancreatic cancer: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2022;28(21):2383–2395. doi:10.3748/wjg.v28.i21.2383.
133. Fan R, He S, Wang Y, Qiao J, Liu H, Galstyan L, Ghazaryan A, Cai H, Feng S, Ni P, Dong G, Li H. Targeted delivery of a PROTAC induced PDE δ degrader by a biomimetic drug delivery system for enhanced cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Am J Cancer Res.* 2022 Mar 15;12(3):1027-1041. PMID: 35411249; PMCID: PMC8984894.
134. Minko T. Nanoformulation of BRD4-degrading PROTAC: improving druggability to target the “undruggable” MYC in pancreatic cancer. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(10):684–686. doi:10.1016/j.tips.2020.08.008.
135. Sharma R, Sharma R, Kumar S, Ghosh R, Komal K, Kumar M. PROTACs in action: a novel strategy for pancreatic cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2025;25(10):1121–1124. doi:10.1080/14737140.2025.2531235.
136. Saraswat A, Patki M, Fu Y, Barot S, Dukhande VV, Patel K. Nanoformulation of PROteolysis targeting chimera targeting “undruggable” c-Myc for the treatment of pancreatic cancer. *Nanomedicine.* 2020;15(18):1761–1777. doi:10.2217/nnm-2020-0156.
137. Gerlach D, Gmachl M, Ramharter J, et al. BI-3406 and BI-1701963: potent and selective SOS1::KRAS inhibitors induce regressions in combination with MEK inhibitors or irinotecan. *Cancer Res.* 2020;80(16 Suppl):1091. doi:10.1158/1538-7445.AM2020-1091.
138. Johnson ML, et al. A phase I, open-label, dose-escalation trial of BI-1701963 in patients with KRAS-mutated solid tumours: a snapshot analysis. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl):S591–S592.
139. Hofmann MH, Gmachl M, Ramharter J, et al. BI-3406, a potent and selective SOS1–KRAS interaction inhibitor, is effective in KRAS-driven cancers through combined MEK inhibition. *Cancer Discov.* 2021;11(1):142–157. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0142.
140. Liu J, Zhou L, Li W, Li X. SHP2-PROTAC unleashes potent antitumor efficacy against KRAS-mutant pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2025;85(18 Suppl 3):B024. doi:10.1158/1538-7445.PANCREATIC25-B024.
141. Chen X, Keller SJ, Das T, et al. Adaptive resistance to SHP2-based vertical RAS-pathway inhibition in pancreatic cancer involves multifaceted routes towards dedifferentiation. *medRxiv.* 2025. doi:10.1101/2025.09.09.25335395.
142. Kanhailal AC, et al. Phase I/Ib study of SHP2–ERK inhibition in KRAS-mutant pancreatic cancer (SHERPA trial) and preclinical identification of potential resistance markers. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl):S902–S903. Abstract 1630P.

143. Fedele C, Ran H, Diskin B, et al. SHP2 inhibition prevents adaptive resistance to MEK inhibitors in multiple cancer models. *Cancer Discov.* 2018;8(10):1237–1249. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0444.
144. Grimaldi N, Darman L, Ramos M, Schwarz M, Awasthi N. SHP2 inhibition with RMC4630 demonstrates antitumor efficacy and potentiates nanoparticle-paclitaxel response in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2025;85(8 Suppl 1):3053. doi:10.1158/1538-7445.AM2025-3053.
145. Bye BA, Jack JL, Pierce A, Walsh RM, Eades AE, Chalise P, Olou A, VanSaun MN. Combined omipalisib and MAPK inhibition suppress PDAC growth. *Cancers (Basel).* 2025;17(7):1152. doi:10.3390/cancers17071152.
146. Stanciu S, Ionita-Radu F, Stefani C, Miricescu D, Stanescu-Spinu II, Greabu M, Ripszky Totan A, Jinga M. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in pancreatic cancer: from molecular to clinical aspects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10132. doi:10.3390/ijms231710132.
147. Munster P, Aggarwal R, Hong D, Schellens JHM, van der Noll R, Specht J, et al. First-in-human phase I study of GSK2126458, an oral pan-class I phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res.* 2016;22(8):1932–1939. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1665.
148. Zhang Y, Xu X, Yang K, Wang S, Zhang T, Hui F, Zheng F, Geng H, Xu C, Xun F, Xu Z, Wang C, Hou S, Song A, Ren T, Zhao Q. The efficacy and safety of PI3K and AKT inhibitors for patients with cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Pharmacol.* 2024;983:176952. doi:10.1016/j.ejphar.2024.176952.
149. Iriana S, Ahmed S, Gong J, Annamalai AA, Tuli R, Hendifar AE. Targeting mTOR in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2016;6:99. doi:10.3389/fonc.2016.00099.
150. Bulle A, Liu P, Seehra K, Bansod S, Chen Y, Zahra K, et al. Combined KRAS–MAPK pathway inhibitors and HER2-directed drug conjugate is efficacious in pancreatic cancer. *Nat Commun.* 2024;15:2503. doi:10.1038/s41467-024-46811-w.
151. Zhang JL, Zhu LW, Ji J, Tang TM, Zhu MJ, Yao HP. Antibody–drug conjugates specifically regulate tumor microenvironment: a promising strategy for pancreatic cancer treatment. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2025. In press.
152. Ko AH, Lee J, Alsina M, Ajani JA, Bang YJ, Chung HC, Lacy J, et al. Phase Ib/II open-label, randomized evaluation of second-line atezolizumab plus PEGPH20 versus control in MORPHEUS–pancreatic ductal adenocarcinoma and MORPHEUS–gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):4540. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4540.
153. Hingorani SR. PEGPH20 in pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(15_suppl):4006. Presented at the 2015 ASCO Annual Meeting. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4006.

154. Zhen DB, Whittle M, Ritch PS, Hochster HS, Coveler AL, George B, Hendifar AE, Chiorean EG, et al. Phase II study of PEGPH20 plus pembrolizumab for patients with hyaluronan-high refractory metastatic pancreatic adenocarcinoma (PCRT16-001). *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):576. doi:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.576.
155. Van Cutsem E, Tempero MA, Sigal D, Oh DY, Fazio N, Macarulla T, Hitre E, et al. Randomized phase III trial of pegvorhyaluronidase alfa with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with hyaluronan-high metastatic pancreatic adenocarcinoma (HALO 109-301). *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3185–3194. doi:10.1200/JCO.20.005.
156. Turaga RC, Sharma M, Mishra F, Krasinskas A, Yuan Y, Yang JJ, Wang S, Liu C, Li S, Liu ZR. Modulation of cancer-associated fibrotic stroma by an integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ -targeting protein for pancreatic cancer treatment. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(1):161–179. doi:10.1016/j.jcmgh.2020.08.004.
157. Skorupan N, Schmidt KT, Koehler E, Lee MJ, Steinberg SM, Figg WD, Liu ZR, Alewine C. Phase I study of ProAgiO, an $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin cytotoxin, in patients with previously treated advanced pancreatic cancer and other solid tumors. *J Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):e16336. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16336.
158. Babiker HM, Picozzi V, Chandana SR, Melichar B, Kasi A, Gang J, Gallego J, et al. Tumor Treating Fields with gemcitabine and nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: randomized, open-label, pivotal phase III PANOVA-3 study. *J Clin Oncol*. 2025;43(21):2350–2360. doi:10.1200/JCO-25-00746.
159. Delgado-Coka LA, Roa-Peña L, Flescher A, Escobar-Hoyos LF, Shroyer KR. Advancing precision medicine in PDAC: an ethical scoping review and call to action for IHC implementation. *Cancers (Basel)*. 2025;17(12):1899. doi:10.3390/cancers17121899.
160. Cockrum P, Dennen S, Brown A, Briggs J, Paluri R. Real-world clinical outcomes and economic burden of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Future Oncol*. 2025;21(2):241–260. doi:10.1080/14796694.2024.2435253.
161. Kpeglo D, Haddrick M, Knowles MA, Evans SD, Peyman SA. Modelling and breaking down the biophysical barriers to drug delivery in pancreatic cancer. *Lab Chip*. 2024;24(4).
162. The Landmark Series: The future of pancreatic cancer clinical trials. *Ann Surg Oncol*. 2025;32:2777–2785.
163. Philip PA, Mooney M, Jaffe D, Eckhardt G, Moore M, Meropol N, Emens L, Tepper J, et al. Consensus report of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5660–5669. doi:10.1200/JCO.2009.21.9022.
164. Xu J, Pham MD, Corbo V, Ponz-Sarvise M, Oni T, Öhlund D, Hwang CI. Advancing pancreatic cancer research and therapeutics: the transformative role of organoid technology. *Exp Mol Med*. 2025;57:50–58.

165. Than MT, Stanger BZ. Pancreatic ductal adenocarcinoma: the Everest of cancer biology. *J Clin Invest*. 2025. doi:10.1172/JCI191936.
166. Liu X, Shao Y, Li Y, Chen Z, Shi T, Tong Q, et al. Extensive review of nanomedicine strategies targeting the tumor microenvironment in PDAC. *Int J Nanomedicine*. 2025;20:3379–3406. doi:10.2147/IJN.S504503.
167. Hosein AN, Brekken RA, Maitra A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(8):487–505. doi:10.1038/s41575-020-0300-1.
168. Michetti F, Cirone M, Strippoli R, D’Orazi G, Cordani M. Mechanistic insights and therapeutic strategies for targeting autophagy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Discov Oncol*. 2025;16(1):592. doi:10.1007/s12672-025-02400-x.
169. Tonini V, Zanni M. Pancreatic cancer in 2025: have we found a solution? *World J Gastroenterol*. 2025;31(43):111433. doi:10.3748/wjg.v31.i43.111433.
170. Kowal M, Smith A, Pandanaboyana S, Pathak S. Editorial: Technological innovations and pancreatic cancer. *Front Oncol*. 2024;14:1497367. doi:10.3389/fonc.2024.1497367.
171. Lencioni G, Gregori A, Toledo B, Rebelo R, Immordino B, Amrutkar M, et al. Unravelling the complexities of resistance mechanisms in pancreatic cancer: insights from in vitro and ex vivo model systems. *Semin Cancer Biol*. 2024. doi:10.1016/j.semcancer.2024.09.002.
172. Van Laethem JL, Verslype C, Iovanna JL, Michl P, Conroy T, Louvet C, et al. New strategies and designs in pancreatic cancer research: consensus guidelines report from a European expert panel. *Ann Oncol*. 2012;23(3):570–576.
173. Liu X, Liu W, Wu C, Yuan Y, Chang A, Hao J. Research on precision treatment of pancreatic cancer targeted by antibody–drug conjugates. *Biosci Trends*. 2025. doi:10.5582/bst.2025.01271.
174. Peng C, Oberstein PE. Emerging therapeutic approaches to pancreatic adenocarcinoma: advances and future directions. *Curr Treat Options Oncol*. 2025;26:841–865. doi:10.1007/s11864-025-01352-2.
175. Mukund A, Afridi MA, Karolak A, Park MA, Permeth JB, Rasool G. Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): a review of recent advancements enabled by artificial intelligence. *Cancers (Basel)*. 2024;16(12):2240. doi:10.3390/cancers16122240.
176. Reiss KA, Soares KC, Torphy RJ, Gyawali B. Treatment innovations in pancreatic cancer: putting patient priorities first. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2025;45:e473204. doi:10.1200/EDBK-25-473204.

177. Tarabay A, Swales L, Smolenschi C, Akoury E, Valéry M, Fuerea A, et al. Precision medicine strategy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *ESMO Open*. 2025;10(12):10589

DÉMARCHE DES RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUE

La recherche bibliographique a été menée de manière progressive et sélective, sans visée d'exhaustivité, pour analyser les innovations thérapeutiques dans le PDAC.

L'objectif était de confronter les innovations principales identifiées aux traitements de référence, à leurs limites et au cadre physiopathologique, en privilégiant la validité clinique et la compréhension des échecs thérapeutiques.

L'approche a débuté par une analyse ciblée de la littérature de synthèse (revues, méta-analyses, articles fondateurs) afin d'identifier les concepts clés, les mécanismes de résistance et les stratégies émergentes. Les recommandations internationales (ESMO, NCCN, etc.) ont servi de référence pour définir le cadre actuel de prise en charge selon les stades et les lignes de traitement, tout en soulignant les limites des standards existants. Ce cadre a permis de structurer l'évaluation des innovations.

Le corpus a été construit par référencement en cascade : exploration des bibliographies, identification des essais pivots et intégration des travaux récents ou critiques. Une recherche complémentaire a été effectuée dans PubMed et MEDLINE, en utilisant des requêtes restreintes au PDAC et aux mécanismes spécifiques. Les publications récentes et les mises à jour critiques ont été priorisées.

Chaque innovation a été analysée individuellement, en distinguant clairement les données cliniques des données précliniques. L'évaluation s'est appuyée sur des critères homogènes : population étudiée, phase et design des essais, critères d'efficacité, tolérance et applicabilité. Les registres d'essais cliniques ont été consultés pour évaluer la maturité des stratégies émergentes.

La synthèse finale repose sur une hiérarchisation explicite des niveaux de preuve. Aucun bénéfice clinique n'est retenu sans données cliniques solides, et les conclusions ne s'appuient pas uniquement sur le rationnel biologique. Les résultats démontrés, en cours d'évaluation et hypothétiques sont clairement différenciés.

RÉSUMÉ

L'adénocarcinome pancréatique (PDAC), qui représente près de 90 % des cancers du pancréas, demeure l'un des échecs thérapeutiques majeurs de l'oncologie contemporaine, avec une survie à cinq ans inférieure à 10 % malgré des décennies de recherche. Ce mémoire propose une analyse critique des déterminants de cet échec, évalue les avancées thérapeutiques récentes et examine les perspectives et défis actuels dans le PDAC.

L'échec thérapeutique du PDAC ne résulte ni d'un manque de cibles ni d'un déficit d'innovation conceptuelle, mais d'une inadéquation persistante entre ses spécificités biologiques et les stratégies développées. La desmoplasie, l'immunosuppression précoce du microenvironnement tumoral et la prédominance des mutations de KRAS en constituent les limites majeures. À partir d'une analyse critique des recommandations internationales, des essais cliniques et des approches émergentes (thérapies ciblées, immuno-oncologie, combinaisons, nanomédecine, PROTACs, outils d'intelligence artificielle), ce travail évalue la portée réelle des traitements standards et des innovations en cours.

Le constat est net : malgré la diversification des approches, les bénéfices cliniques restent limités, souvent transitoires, et généralement restreints à des sous-groupes spécifiques.

Cette situation reflète un échec translationnel systémique, alimenté par des modèles précliniques peu prédictifs, une hétérogénéité tumorale insuffisamment intégrée et des méthodologies d'essais cliniques souvent inadéquates à la réalité biologique et clinique de cette pathologie.

En conclusion, le progrès thérapeutique dans le traitement du PDAC ne viendra pas de la multiplication de nouvelles molécules ou de concepts isolés, mais d'une refondation des cadres de développement thérapeutique. Le développement de modèles précliniques réellement prédictifs, l'intégration accrue du microenvironnement tumoral et du ciblage moléculaire, ainsi qu'une restructuration méthodologique rigoureuse des essais cliniques constituent des conditions sine qua non pour espérer transformer l'innovation scientifique en bénéfice clinique réel. Sans cette réorientation stratégique, l'innovation dans le PDAC restera in fine fragmentée, coûteuse et cliniquement décevante.

ABSTRACT

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) remains one of the deadliest solid tumors, with survival outcomes that have changed only marginally over the past decades. Accounting for approximately 90% of pancreatic cancers, PDAC is associated with a five-year survival rate below 10%, despite extensive clinical development and major advances in the understanding of its molecular and biological features. This work examines the reasons underlying the limited therapeutic progress in PDAC and evaluates the actual contribution of current and emerging pharmacological strategies.

Therapeutic failure in PDAC reflects less a lack of molecular targets or innovative concepts than a persistent mismatch between tumor biology and therapeutic development. Key biological constraints (including extensive desmoplasia, early establishment of an immunosuppressive tumor microenvironment, and the central role of KRAS-driven signaling) continue to limit treatment efficacy. Through a critical review of international guidelines, clinical trial data, and emerging therapeutic approaches, this work assesses the clinical relevance of standard treatments and ongoing innovations, including targeted therapies, immunotherapy-based strategies, combination regimens, nanomedicine, PROTACs, and artificial intelligence-supported approaches.

Overall, the available evidence shows that the expansion of therapeutic strategies has not translated into sustained and clinically meaningful improvements in PDAC outcomes. Reported benefits remain modest, short-lived, and restricted to selected patient subsets. These observations highlight persistent translational limitations, related in particular to insufficiently predictive preclinical models, incomplete integration of tumor heterogeneity, and clinical trial designs that do not adequately capture the biological and clinical complexity of PDAC.

This work concludes that further progress in PDAC is unlikely to result from the incremental addition of new agents alone. Meaningful therapeutic advances will require improved biological alignment between preclinical models, molecular stratification, and clinical trial methodology, with greater emphasis on disease-specific constraints. Without such adjustments, therapeutic innovation in PDAC is expected to remain limited in its clinical impact.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

Avenue Mounier, 73 bte B 1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/fasb