

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023

N° 113

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Thibaut LEGUÉRÉ

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/12/2023

MÉDECINE STRATIFIÉE POUR AMÉLIORER MA RÉPONSE AU TRAITEMENT, EXEMPLE ACTUEL DANS LE CANCER DU SEIN ET STRATÉGIE POSSIBLE DE MISE EN PLACE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR

JURY

Président :

- Dr Pierre BREDELOUX : Maître de conférence, Pharmacologie, UFR pharmacie Tours, Pharmacien

Membres :

- Dr Stéphanie DAVID : Maître de conférence, Pharmacie galénique, UFR pharmacie Tours, Pharmacien
- Dr Lucille BOUSINIÈRE : Pharmacien Assurance Qualité, CellforCure, Laboratoire pharmaceutique, Les Ulis (91940)

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 15/12/2023

*L'étudiant
Thibaut LEGUÉRÉ*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leurs aides et qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse.

A Monsieur **Pierre BREDELOUX**, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette soutenance de thèse en tant que maître de conférences en Pharmacologie.

A Madame **Stéphanie DAVID**, pour avoir dirigé cette thèse, en tant que maître de conférences en Pharmacie galénique. Merci de m'avoir conseillé dans mes recherches et de m'avoir guidé dans la rédaction de ce manuscrit. Sa disponibilité et ses observations avisées m'ont été précieuses dans la réalisation du présent travail.

A Mademoiselle **Lucille BOUSINIERE**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury, en tant que docteur en pharmacie, travaillant dans le domaine des traitements personnalisés d'anti-cancéreux.

A **ma conjointe, Camille**, pour m'avoir soutenu et aidé tout au long de ce processus. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir motivé lorsque je ne l'étais plus. Merci de m'avoir supporté lors de mes révisions de soutenance. Tout simplement merci d'être à mes côtés au quotidien.

A **mes parents**, pour m'avoir soutenu dans tous les domaines, universitaire, professionnel ou personnel. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenu apporté votre aide, notamment pour les relectures.

A mes sœurs, **Coraline et Blandine**, pour m'avoir supporté et soutenu durant toutes ces années. Merci pour tous vos encouragements depuis le début de mes études supérieures.

A ma famille, notamment **Patrick, Annie et Marion**, pour s'être toujours intéressés à ce que je faisais et qui, à chaque réunion de famille me questionnaient sur l'avancement de ma thèse, ce qui me permettait de me remotiver après certains moments de creux.

A **mes collègues**, notamment de Arrow, pour m'avoir encouragé dans cette rédaction.

A mes amis lyonnais, **Elisabeth, Margot, Paul, Alicia**, pour ces moments de détente, et pour m'avoir soutenu tout au long de ces deux ans.

Pour finir, merci à tous ceux que j'ai pu oublier et qui ont rendu ces années d'études belles, vivantes et enrichissantes, ainsi que cette thèse possible.

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	6
Table des figures.....	8
Table des Tableaux.....	10
Table des abréviations.....	11
1 Introduction	14
2 Exemple du cancer du sein	15
2.1 Définition du cancer	15
2.2 Epidémiologie du cancer du sein	16
2.3 Définition des cancers du sein	17
2.3.1 Classification anatomo-pathologie	18
2.3.2 Classification moléculaire.....	21
2.3.2.1 Récepteurs Hormonaux	22
2.3.2.2 Récepteur HER	24
2.4 Les traitements du cancer du sein « classique ».....	26
2.4.1 La chirurgie	26
2.4.2 La radiothérapie	27
2.4.3 La chimiothérapie.....	28
2.4.3.1 Traitements les plus utilisés.....	29
2.4.4 Les premiers traitements personnalisés	41
2.4.4.1 L'hormonothérapie	42
2.4.4.2 Les traitements anti HER2.....	45
2.4.5 L'apport des traitements personnalisés.....	52
2.4.5.1 La réponse au traitement.....	52
2.4.5.2 Effets indésirables des traitements personnalisés comparés aux traitements classiques	57
2.5 Conclusion sur l'apport de la personnalisation des traitements dans le cancer du sein	62
3 Possibilités dans le traitement de la douleur	62
3.1 Définitions de la douleur	63
3.2 Mécanismes physiologiques de la douleur.	63
3.2.1 Douleur nociceptive	64
3.2.2 Douleurs neuropathiques.....	68

3.2.3	Conclusion sur les mécanisme physiologique de la douleur	69
3.3	Traitement de la douleur modérée à sévère	69
3.3.1	Mécanismes d'action des opioïdes	69
3.3.1.1	Spécificité de la Morphine	69
3.3.1.2	Spécificité de la Codéine	71
3.3.1.3	Spécificité du Tramadol	72
3.4	Variations inter-individuelles de la réponse aux traitements anti-douleur.....	74
3.4.1	Gènes incriminés	74
3.4.1.1	Cible protéique des différents traitements	74
3.4.1.2	Les transporteurs	75
3.4.1.3	Les enzymes	77
3.5	Possibilité de stratification des traitements et conclusion	78
4	Les limitations à l'évolution des traitements personnalisés	79
4.1.1	Facteur financier	80
4.1.2	Ethique, juridique et politique	80
5	Conclusion.....	81
6	Bibliographie	84

Table des figures

Figure 1: Incidence et Mortalité des cancers du sein par tranche d'âge en France en 2012 (12)	17
Figure 2 : Taux d'Incidence et de Mortalité des cancers du sein estimés de 1980 à 2012 (12)	17
Figure 3 : Schéma d'une vue latérale du sein (14)	18
Figure 4 : Schéma du système lymphatique du sein (16)	21
Figure 5 : Mécanisme d'action des Œstrogènes (19)	23
Figure 6 : Effets de la Progestérone sur le développement de la glande mammaire et le cancer du sein traduit depuis (20)	23
Figure 7 : Représentation schématique de la signalisation directe et paracrine de la Progestérone dans les cellules luminales ER+PR+ (bleu) ou ER-PR- (rouge) et les cellules mammaires basales (vert) dans la glande mammaire normale traduit depuis (20)	24
Figure 8 : Etat des récepteurs HER2 HER3, configuration ouverte et fermée (22)	25
Figure 9 : Fonctionnement d'un récepteur HER (22)	25
Figure 10: Schéma d'un port à cathéter	28
Figure 11 : Schéma moléculaire de la Doxorubicine et de l'Epirubicine	30
Figure 12 : Schéma des mécanismes d'action de la Doxorubicine	31
Figure 13 : Schéma moléculaire de l'Uracile et du 5-Fluoro-uracile	35
Figure 14: Schéma des diverses enzymes clés facilitant le mécanisme d'action (anabolisme) du 5-FU dans les cellules cancéreuses et son élimination (catabolisme) par le système hépatique.	36
Figure 15 : Structure du Paclitaxel et du Docétaxel	38
Figure 16 : Schémas de la Métaphase et de l'Anaphase (57)	39
Figure 17 : Schéma du mécanisme d'action des SERM (67)	43
Figure 18 : Structure moléculaire du Tamoxifène et de son métabolite, le 4-Hydroxytamoxifène	43
Figure 19: Schéma des mécanismes d'action du Trastuzumab et du Pertuzumab traduit depuis (72)	46
Figure 20: Structure moléculaire du Lapatinib (A) et du Neratinib (B)	50
Figure 21 : Principaux récepteurs cutanés.	64
Figure 22 : Les voies neurologiques de la douleur nociceptive (97)	65
Figure 23: Schéma de l'activation de fibre C par l'inflammation (98)	67
Figure 24 : Illustration schématique des principaux mécanismes périphériques et centraux à l'origine des douleurs des neuropathies périphériques (99)	68
Figure 25 : Métabolisme de la Morphine chez l'Homme (103)	71
Figure 26 : Métabolisme de la Codéine et de la Morphine chez l'Homme (103)	72

Figure 27 : Schémas du métabolisme de Tramadol (107,108).....	73
Figure 28 : Perméabilité membranaire indépendante du transporteur de la Morphine et de la Codéine.....	75
Figure 29 : Mutation du gène OCT1 (113).....	76

Table des Tableaux

Tableau 1 : Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC.....	20
Tableau 2 : Effets indésirables de la Doxorubicine très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (43).....	34
Tableau 3 : Effets indésirables du 5-Fluoro-uracile très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (53).....	37
Tableau 4: Effets indésirables du Paclitaxel très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (61).....	40
Tableau 5 : Effets indésirables du Tamoxifène très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (71).....	45
Tableau 6 : Effets indésirables du Trastuzumab très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (76).....	48
Tableau 7 : Effets indésirables du Lapatinib très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (78).....	51
Tableau 8 : Résumé des résultats bruts concernant la récurrence en fonction de l'association ou non à une chimiothérapie et du statut ganglionnaire tiré de (79).	53
Tableau 9 : Résultats d'un essai thérapeutique en situation néoadjuvante avec le Trastuzumab. Modifié à partir de la publication (81)	55
Tableau 10 : Principaux résultats des essais thérapeutiques en situation adjuvante avec le Trastuzumab. Modifié à partir de la publication (81)	55
Tableau 11 : Résultats des principaux essais thérapeutiques en situation métastatique avec le Trastuzumab. Modifié à partir de la publication (81)	56
Tableau 12 : Effets indésirables persistants et tardifs du Tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase.....	59
Tableau 13: Récapitulatif du nombre d'effets indésirables fréquents et très fréquents trié par système avec pour chaque médicament étudié le nombre d'effets indésirables totaux (T), graves (G) ou ayant un impact psychologique(P) (43,53,61,71,76,78).....	61
Tableau 14: Exemple d'une classification génétique possible avec les recommandations associées.....	79

Table des abréviations

5-FU	: 5-Fluoro-uracile
5-HT	: Sérotonine
ABC	: ATP-Binding Cassettes
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénosine diphosphate
AJCC	: American Joint Commission of Cancer
AMP	: Adénosine Monophosphate
ARN	: Acides ribonucléiques
ASIC-1	: Canal ionique à détection acide-1
ATP	: Adénosine triphosphate
BHE	: Barrière hématoencéphalique
BLC2	: B-cell lymphoma 2
BRCA	: Breast cancer
CAM	: Complexe d'attaque membranaire
CDK	: Kinases dépendantes des cyclines
Cellules NK	: Cellules tueuses naturelles
CMF	: Cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracil
COX-2	: Cyclo-oxygénase 2
DHFU	: 5,6-dihydro-5-fluorouracil
DOR	: Récepteur opioïde delta
DPD	: Dihydropyrimidine déshydrogénase
DPYS	: Dihydropyrimidinase
dUMP	: Désoxyuridine monophosphate
dTMP	: Désoxythymidine monophosphate
ECG	: Electrocardiographie
EEG	: Electroencéphalographie
ERE	: Estrogen response elements
ESMO	: Société européenne d'oncologie médicale
ETC	: Chaîne de transport des électrons
FBAL	: α -fluoro- β -alanine wx
FdUDP	: Fluorodéoxyuridine diphosphate
FdUMP	: Fluorodéoxyuridine monophosphate
FdUR	: Fluorodésoxyuridine

FdUTP : Fluorodéoxyuridine triphosphate
FEC : 5-fluorouracil , Epirubicine et Cyclosporine
FGF : Fibroblast growth factor
FUDP : Fluorouridine diphosphate
FUMP : Fluorouridine monophosphate
FUPA : α -fluoro- β -uréidopropionique
FUTP : Fluorouridine triphosphate
GTP : Guanosine triphosphate
H2A / H2B : Histone 2A et 2B
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IA : Inhibiteurs de l'aromatase
IASP : Association internationale pour l'étude de la douleur
Ig : Immunoglobuline
IGF1 : Insulin growth factor 1
IL : Interleukine
KOR : Récepteur opioïde kappa
LCR : Liquide céphalorachidien
LTB : Lymphotoxin beta
MAPS : Microtubule Associated Proteins
MDR1 : Multi Drug Resistance
MMTV : Mouse Mammary Tumor Virus
MOR : Récepteur opioïde mu
NADH : Nicotinamide-Adénine-Dinucléotide Hydrogéné
NAS : National Academy of Sciences
NC : Non communiqué
NGF : Facteur de croissance des nerfs
NRG : facteurs de croissance neurégulines
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORL-1 : Opioid Receptor Like type 1
OCT-1 : Organic cation transporter 1
P2X3 : Purinocepteur
pCR : Réponse pathologique complète
P-gp : Glycoprotéine P
Pg : Progestérone
PKA et PKC : Protéines-kinases A et C

RANKL : Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
RE / ER : Récepteurs aux œstrogènes
RNR : Ribonucléotide réductase
RO : Réponse objective
ROS : Dérivés réactifs de l'oxygène
RP / PR : Récepteurs à la progestérone
SERM : Modulateurs sélectifs des récepteurs de l'œstrogène
SG : Survie globale
SLT : Syndrome de lyse tumorale
SNC : Système nerveux central
SRC : Coactivateur des récepteurs stéroïdiens
SSP : Survie sans progression
SSR : Survie sans récurrence
SSRD : Survie sans récurrence à distance
TGF : Transforming growth factor
TK : Thymidine kinase
TNF : Facteur de nécrose tumorale
TNM : Tumeur primitive (T), Adénopathies régionales (N), Métastases à distance (M)
TP : Thymidine phosphorylase
TrkA : Tropomyosin receptor kinase A
TTXr : Tétrodotoxine
UDP : Uridine diphosphate
UDPK : Uridine Diphosphate Kinase
UGT : UDP-glucuronosyltransférases
UICC : Union for International Cancer Control
UMPK : Uridine monophosphate Kinase
UMPS : Uridine monophosphate synthétase
UPB1 : β -uréidopropionase-1
VR-1 : Récepteurs vanilloïdes-1
WINT4 : Wingless-type MMTV integration site family, member 4

1 Introduction

La « stratification » désigne la division des patients atteints d'une maladie particulière en sous-groupes, sur la base d'une caractéristique quelconque, qui répondent plus fréquemment à un médicament particulier ou, au contraire, qui présentent un risque moindre d'effets secondaires en réponse à un certain traitement. La stratification peut être considérée comme un élément central de la médecine personnalisée.

Le terme « médecine personnalisée » pourrait être décrit comme le fait de fournir « au bon patient le bon médicament, à la bonne dose et au bon moment », afin de maximiser les chances de guérison, de rétablissement ou de disparition des symptômes en limitant les effets indésirables (1).

Plus largement, la « médecine personnalisée » peut être considérée comme l'adaptation du traitement médical aux caractéristiques, besoins et préférences individuels d'un patient à toutes les étapes de soins, y compris la prévention, le diagnostic, le traitement et le suivi (2).

Toute bonne pratique médicale est par essence « personnalisée », le praticien cherchant toujours à s'adapter au profil de son patient. Ce colloque singulier patient-médecin, caractéristique de la médecine, est évidemment une démarche personnalisée.

Ce que nous appelons actuellement médecine personnalisée ne correspond pas vraiment à cette définition. D'ailleurs aucun consensus n'a été trouvé pour définir ce principe que ce soit par des instances scientifiques ou gouvernementales (2–5). Mais une idée ressort, au lieu de parler de médecine personnalisée, il faudrait plus parler de « médecine de précision » ou de « médecine stratifiée » ou encore de « médecine ciblée ».

Le terme de « médecine de précision » est peut-être le plus synonyme de l'idée initiale de la « médecine personnalisée » et a été défini par la National Academy of Sciences (NAS) comme « l'utilisation de données génomiques, épigénomiques, d'exposition et autres pour définir des modèles individuels de maladie, conduisant potentiellement à un meilleur traitement individuel » (6). Mais comme nous l'avons vu précédemment, cela ne représente qu'une partie de la médecine personnalisée actuelle, qui est majoritairement dominée par la médecine stratifiée.

La médecine personnalisée implique l'utilisation de deux produits médicaux - généralement un dispositif de diagnostic et un produit thérapeutique - pour améliorer les résultats des patients. Un dispositif de diagnostic est un type de dispositif médical. Les dispositifs de diagnostic comprennent à la fois les tests *in vitro*, tels que les tests utilisés pour mesurer les facteurs génétiques, et les tests *in vivo*, tels que les équipements d'imagerie diagnostique, l'électroencéphalographie (EEG) ou l'électrocardiographie (ECG) (2).

Au départ, la médecine personnalisée moderne a été développée pour les traitements de maladies lourdes et notamment les cancers. Le premier cancer ayant bénéficié d'un traitement personnalisé est le cancer du sein, avec des traitements hormonaux et anti-HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2). Ces traitements sont des traitements de médecine stratifiée. La première partie de ce manuscrit sera donc dédiée à cet exemple de médecine stratifiée et nous allons voir quel est l'impact de la médecine stratifiée appliquée au cancer du sein.

La variabilité inter-individuelle, dans la perception de la douleur et la réponse aux différents traitements de la douleur modérée à sévère, en termes d'efficacité et d'effets secondaires,

est bien connue (7,8). Pour ce qui est de l'efficacité, nous savons que la douleur non traitée ou trop peu traitée peut être associée à de graves conséquences chez les patients. Et pour les effets indésirables qui peuvent être induits par cette variabilité inter-individuelle, ils peuvent mener à des décès, c'est notamment cela qui a poussé plusieurs pays à déconseiller puis à interdire la Codéine en post-opératoire chez les enfants (9).

Il serait donc nécessaire de développer une stratégie afin d'améliorer la réponse au traitement et de diminuer les effets indésirables. Pour se faire, il serait intéressant d'envisager de développer une médecine personnalisée dans ce domaine. La médecine stratifiée semble être l'approche la plus adaptée pour répondre à cette problématique au vu de la variabilité inter-individuelle au niveau génétique. Nous regarderons dans la deuxième partie de ce manuscrit comment pourrait être mise en place une telle stratégie dans le traitement de la douleur, quels seraient les effets potentiels attendus et quels sont les facteurs limitants l'arrivée de la médecine stratifiée dans le traitement de la douleur à l'heure actuelle.

2 Exemple du cancer du sein

2.1 Définition du cancer

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le mot « cancer » est un terme générique désignant un large groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes et de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent ensuite envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes. On parle alors de métastases. La présence de métastases étendues est la principale cause de décès par cancer (10).

À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde (11). En 2020, les cancers les plus courants (en termes de nombre de cas recensés) étaient les suivants :

1. Le cancer du sein avec 2,26 millions de cas ;
2. Le cancer du poumon avec 2,21 millions de cas ;
3. Le cancer colorectal avec 1,93 million de cas ;
4. Le cancer de la prostate avec 1,41 million de cas ;
5. Le cancer de l'estomac avec 1,09 million de cas ; et
6. Le cancer du foie avec 906 mille cas.

Mais il est à noter qu'en 2020, ces cancers n'ont pas le même taux de mortalité, cela se remarque avec le classement de la mortalité :

1. Le cancer du poumon avec 1,80 million de décès ;
2. Le cancer colorectal avec 916 mille décès ;
3. Le cancer du foie avec 830 mille décès ;

4. Le cancer de l'estomac avec 769 mille décès ;
5. Le cancer du sein avec 685 mille décès ; et
8. Le cancer de la prostate avec 375 mille décès.

2.2 Epidémiologie du cancer du sein

Comme nous pouvons l'observer, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent dans le monde juste avant le cancer du poumon, avec un taux de mortalité autour des 30%.

Cependant les incidences varient de 27/100000 en Asie Centrale, en Asie de l'Est et en Afrique à 85–94/100000 en Australie, Amérique du Nord et Europe de l'Ouest. La France se situe parmi les fréquences les plus élevées d'Europe. Pour la plupart des pays, l'incidence augmente depuis plus de 40 ans, mais dans quelques pays (USA, Canada, Australie, France...), elle décroît depuis les années 2000–2005. Cette baisse pourrait être due à l'importante réduction des traitements hormonaux de la ménopause et pourrait être transitoire.

Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans presque tous les pays, sauf dans les plus économiquement développés où elle est passée au 2ème rang, après les cancers du poumon. La mortalité par cancer du sein décroît depuis une trentaine d'années dans les pays les plus industrialisés comme en France. Un diagnostic précoce et l'amélioration des traitements se partagent cette réussite. En France, la survie à 5 ans est de l'ordre de 88 % et de 78 % à 10 ans et est parmi les taux les plus élevés d'Europe de l'Ouest (12).

En France, on a estimé à plus de 48 600 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2012, ce qui correspond à un taux de 88/100 000. Cette incidence représentait 31,5 % des cancers féminins. La même année le nombre de décès était de l'ordre de 11 600 soit un taux de 15,7/100000 soit 19 % de la mortalité par cancer féminin (en 2017 l'estimation est de 13/100000) (13). Sur les données observées en 2012 (Figure 1), on remarque que les taux d'incidence des cancers du sein en fonction de l'âge augmentent de façon irrégulière, avec 3 pics : l'un vers 45 ans, un autre vers 70 ans et un troisième vers 85 ans. La mortalité augmente, régulièrement depuis l'âge de 30 ans jusqu'à 90 ans.

En ce qui concerne l'évolution temporelle (Figure 2) on peut observer que l'incidence du cancer du sein en France augmente depuis 1980 jusqu'en 2005 environ avant de subir une légère diminution. Dans le même temps, on observe une légère baisse de la mortalité depuis 1990. On peut donc en conclure que le taux de mortalité induite par le cancer du sein a grandement réduit depuis 1980.

Comme dans tous les pays industrialisés, les taux de mortalité, eux, ont une tendance régulière à la baisse depuis plus de 40 ans. Le diagnostic précoce et l'amélioration des traitements se partagent cette réussite (12).

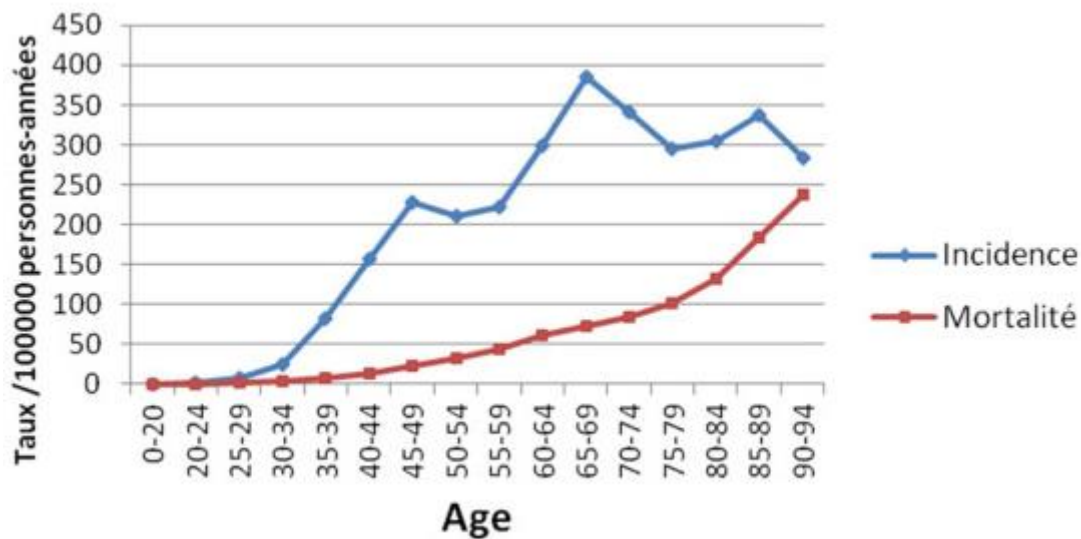


Figure 1: Incidence et Mortalité des cancers du sein par tranche d'âge en France en 2012 (12)

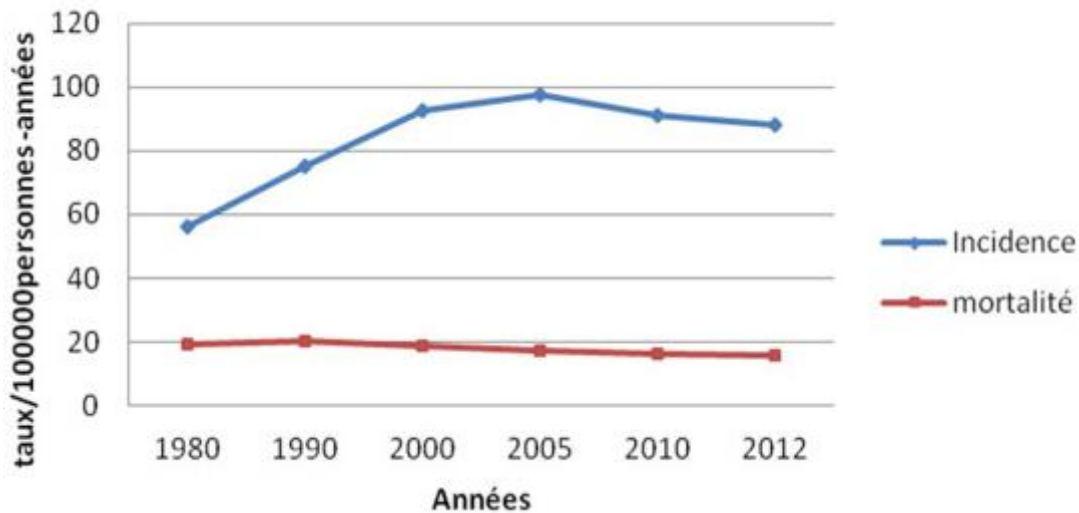


Figure 2 : Taux d'Incidence et de Mortalité des cancers du sein estimés de 1980 à 2012 (12)

2.3 Définition des cancers du sein

Le cancer du sein prend naissance dans les cellules du sein. La tumeur cancéreuse (maligne) est un groupe de cellules cancéreuses qui peuvent envahir les tissus voisins et les détruire. Elle peut également se propager (sous forme de métastases) à d'autres parties du corps.

Les cellules du sein subissent parfois des changements qui rendent leur mode de croissance ou leur comportement anormal. Ces changements peuvent engendrer des affections non cancéreuses (bénignes) du sein, comme de l'hyperplasie atypique et des kystes. Ils peuvent aussi entraîner la formation de tumeurs non cancéreuses, dont les papillomes intracanaux.

Dans certains cas, cependant, des modifications dans les cellules mammaires peuvent causer un cancer du sein. Le cancer du sein apparaît le plus souvent dans les cellules tapissant les

canaux, qui sont des tubes qui transportent le lait des glandes au mamelon (Figure 3). Ce type de cancer du sein est appelé carcinome canalaire. Le cancer peut aussi se former dans les cellules des lobules, qui sont les groupes de glandes productrices de lait. Ce type de cancer porte le nom de carcinome lobulaire.

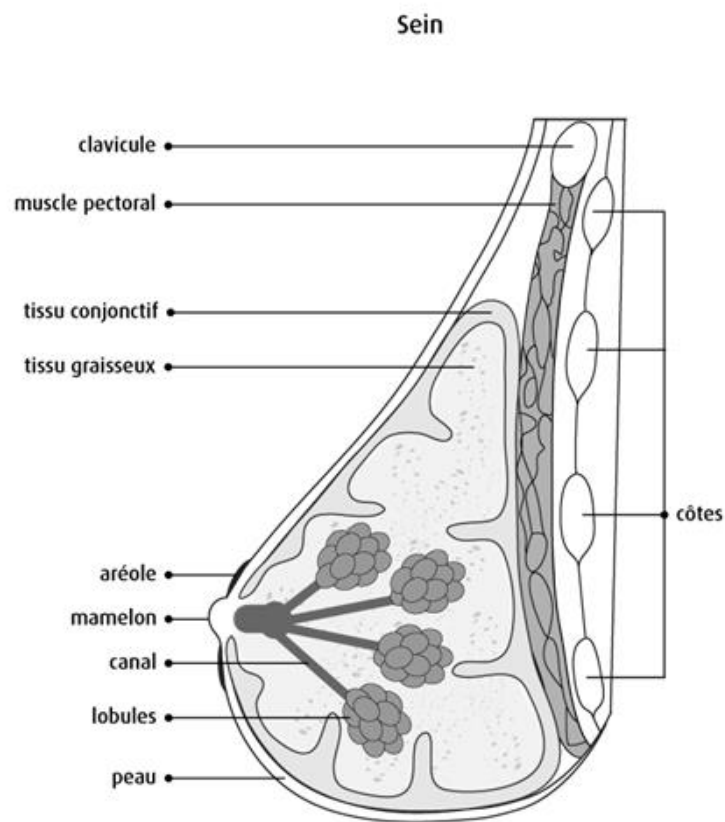


Figure 3 : Schéma d'une vue latérale du sein (14)

Le carcinome canalaire et le carcinome lobulaire peuvent être *in situ*, c'est-à-dire que le cancer reste dans son emplacement d'origine et qu'il n'a pas envahi les tissus voisins. Ils peuvent également être infiltrants, ou invasifs, c'est-à-dire qu'ils ont envahi les tissus voisins.

Des types de cancer du sein moins fréquents peuvent aussi se manifester. Le cancer inflammatoire du sein, la maladie de Paget du sein et le cancer du sein triple négatif en sont des exemples. Des types rares de cancer du sein sont entre autres le lymphome non-hodgkinien et le sarcome des tissus mous.

2.3.1 Classification anatomo-pathologie

La classification TNM est un système international de classement des cancers, proposé par le chirurgien français Dr Pierre Denoix de l'institut Gustave-Roussy dans les années 40, selon leur extension anatomique. Plusieurs révisions ont été publiées, la dernière étant la huitième édition en 2016 (15).

Depuis 2002 le stade TNM a été réactualisé avec la version VI de l'UICC (Union for International Cancer Control) avec de gros changements portant sur la classification des métastases

ganglionnaires et l'intégration de paramètres immuno-histochimiques et de biologie moléculaire liés à la généralisation de la pratique du ganglion sentinelle. La version VII de 2010 présente peu de variations (tableau 1).

Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (**T**), dans les ganglions lymphatiques voisins (**N** pour *node*) et à distance pour d'éventuelles métastases (**M**). Chaque lettre est associée à un coefficient. Chaque lettre peut être sous divisée en sous-catégories représentées par des chiffres et des lettres (Tableau 1).

La classification de la tumeur primitive se fait en mesurant la tumeur dans au moins 2 dimensions et en prenant la taille du contingent invasif seul dans sa plus grande dimension. En cas de tumeurs multiples, il faut seulement considérer la plus volumineuse. On classe les tumeurs de T0 à T3 avec ce système. En ce qui concerne les tumeurs avec extension sur la paroi thoracique ou la peau, elles sont classées en T4, peu importe la taille de la tumeur.

La classification des ganglions lymphatiques régionaux se fait en fonction du nombre et de la localisation des ganglions envahis par des cellules tumorales de N0 (absence d'envahissement) à N3 (envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous ou sus-claviculaires) (Figure 4).

Enfin on notifie la présence ou non de métastases à distance.

A partir de ces 3 données, une classification de la tumeur est octroyée. Cela va du grade 0, un carcinome *in situ* (sans que les cellules cancéreuses ne dépassent la paroi du canal ou du lobule), au grade IV, un cancer avec présence de métastases.

Classification de la tumeur primitive (pT)	Classification des ganglions lymphatiques régionaux pN (suite)																
Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable Tis : carcinome <i>in situ</i> Tis (DCIS) : carcinome canalaire <i>in situ</i> Tis (CLIS) : carcinome lobulaire <i>in situ</i> Tis (Paget)* : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein T4c : T4a + T4b T4d : cancer inflammatoire	N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b). N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire. N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm. N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire. N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux. N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires. N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique. N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.																
Classification des ganglions lymphatiques régionaux pN	Métastases à distance (M)																
Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple s'ils sont déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomo-pathologique du fait de l'absence d'évidement). N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées. N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative. N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire). N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> [RT-PCR]). N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR). N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm. N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique. N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires. N1b : envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.	Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance. M0 : absence de métastases à distance. M1 : présence de métastase(s) à distance.																
	Classification par stade de l'Union internationale contre le cancer (UICC)																
	<table> <tr> <td>0</td><td>Tis N0 M0</td></tr> <tr> <td>I</td><td>T1 N0 M0</td></tr> <tr> <td>IIA</td><td>T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0</td></tr> <tr> <td>IIB</td><td>T2 N1 M0; T3 N0 M0</td></tr> <tr> <td>IIIA</td><td>T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0</td></tr> <tr> <td>IIIB</td><td>T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0</td></tr> <tr> <td>IIIC</td><td>Tous T N3 M0</td></tr> <tr> <td>IV</td><td>Tous T Tous N M1</td></tr> </table>	0	Tis N0 M0	I	T1 N0 M0	IIA	T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0	IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0	IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0	IIIB	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0	IIIC	Tous T N3 M0	IV	Tous T Tous N M1
0	Tis N0 M0																
I	T1 N0 M0																
IIA	T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0																
IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0																
IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0																
IIIB	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0																
IIIC	Tous T N3 M0																
IV	Tous T Tous N M1																
	* La maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur.																

Tableau 1 : Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

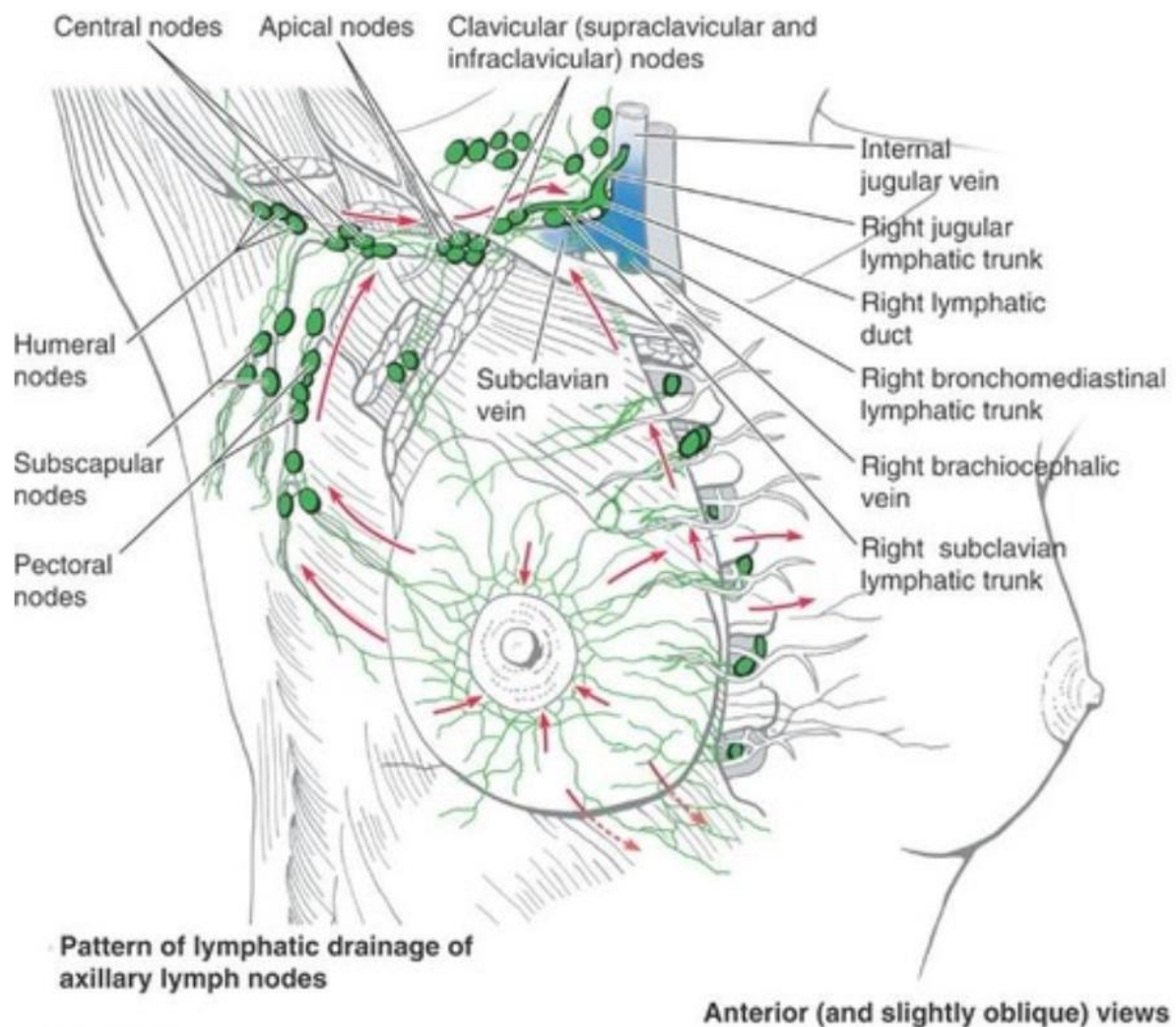


Figure 4 : Schéma du système lymphatique du sein (16)

2.3.2 Classification moléculaire

L'évolution vers l'ajout d'une classification moléculaire en plus de la classification anatomique a commencé dès le XIX^{ème} siècle, lorsque Sir George Thomas Beatson démontre que les lapines castrées développent moins de tumeurs mammaires que les autres et suggère ainsi, avant la découverte de l'œstradiol, le rôle des hormones sexuelles dans les cancers mammaires (17). En 1966, avec la découverte par Jensen des récepteurs à l'œstradiol, l'hypothèse de Sir George Thomas Beatson a pu être confirmée. C'est grâce à la découverte de ces récepteurs et à leur implication dans le cancer du sein chez une partie de la population, qu'a été mis en place le premier traitement, que l'on pourrait qualifier de stratifié, le Tamoxifène.

A la suite de cela, l'implication d'autres protéines ou gènes seront découverts, avec notamment les récepteurs de la progestérone et la sur-expression de récepteurs HER2.

Avec une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans la cancérogenèse et la tumorigenèse résultant du séquençage du génome humain, ainsi qu'avec le perfectionnement des outils de biologie moléculaire, l'étude des facteurs biologiques tissulaires s'est considérablement développée ces dernières années. Cela se ressent

notamment dans la classification TNM version VIII, par l'AJCC (American Joint Commission of Cancer) qui comporte désormais 2 grands volets :

- une classification dite purement "anatomique", correspondant à peu près à la classification TNM telle que décrit ci-dessus, avec le stade pronostique "anatomique" qui en découle (stades 0, IA/B, IIA/B, IIIA/B/C et IV) ;
- une nouvelle classification pronostique combinée, davantage concentrée sur la "biologique intrinsèque", qui associe au TNM des caractéristiques biologiques tumorales, comme le grade histologique, le statut des récepteurs hormonaux (récepteurs des œstrogènes et récepteurs de la progestérone), de HER2 et les signatures moléculaires pronostiques.

2.3.2.1 Récepteurs Hormonaux

Deux récepteurs hormonaux sont impliqués dans le cancer du sein, les récepteurs aux œstrogènes (RE) et ceux à la progestérone (RP). Parmi les différents sous-types du cancer du sein, la forme prédominante est celle caractérisée par des récepteurs hormonaux positifs avec plus de 81 % des cancers du sein (18). Parmi ces 81%, 67,2% sont positifs pour les deux récepteurs, 12,2% sont RE positifs et RP négatifs et 1,2% sont RE négatifs et RP positifs. Ces récepteurs sont présents naturellement au niveau du sein, et servent principalement à la croissance cellulaire en impliquant différentes voies.

2.3.2.1.1 Récepteurs Œstrogènes

Les œstrogènes se lient avec une haute affinité et spécificité à une protéine nucléaire : le récepteur de l'œstradiol

La liaison de l'œstrogène à son récepteur implique la dimérisation du RE et sa liaison à des séquences spécifiques de l'ADN, appelées estrogen response elements (ERE) et a pour conséquence une cascade d'événements dont l'activation ou la suppression de gènes œstrogénodépendants (Figure 5) (19).

Le complexe œstrogène / RE va notamment induire au niveau des cellules du sein la transcription de facteurs de croissance peptidiques induits par les œstrogènes, tels que le transforming growth factor (TGF), l'insulin growth factor 1 (IGF1) et fibroblast growth factor (FGF), ce qui favorise la prolifération des cellules.

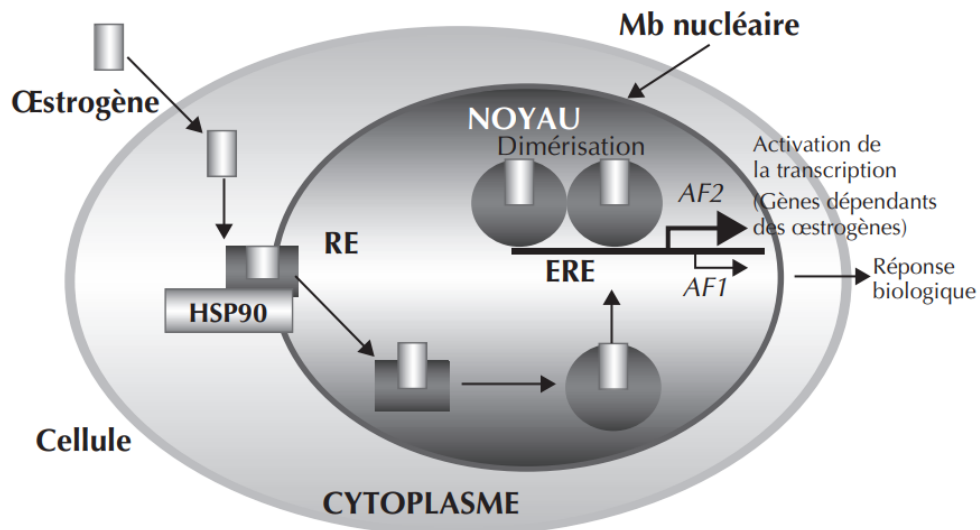


Figure 5 : Mécanisme d'action des Œstrogènes (19)

2.3.2.1.2 Récepteurs de la Progestérone

La progestérone est une hormone proliférative majeure dans l'épithélium mammaire humain normal adulte. Elle est nécessaire pour promouvoir la prolifération dans la phase lutéale du cycle reproductif et pour induire la ramification latérale du canal et l'alvéologénèse pendant le développement pubertaire et la grossesse (Figure 6) (20).

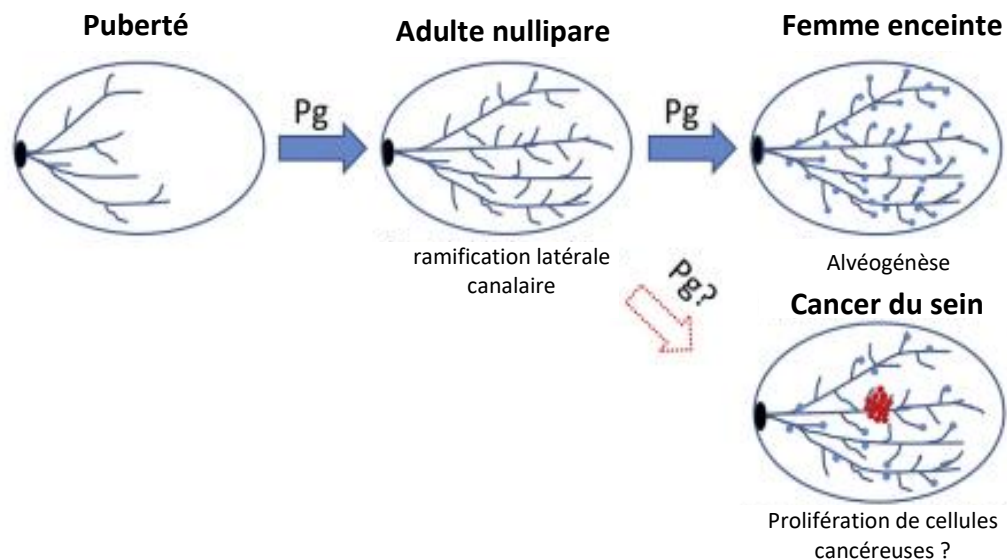


Figure 6 : Effets de la Progestérone sur le développement de la glande mammaire et le cancer du sein traduit depuis (20)

L'effet de la progestérone sur la prolifération se fait en 2 vagues, la première concerne les cellules luminales PR+ avec une activation de la Cyclin D1 qui va entraîner la prolifération de ces cellules, ainsi que la sécrétion de facteurs paracrines RANKL et WNT4. Ces protéines vont engendrer par différents mécanismes la prolifération de cellules luminales et basales voisines, ce qui représente la deuxième vague de croissance (Figure 7).

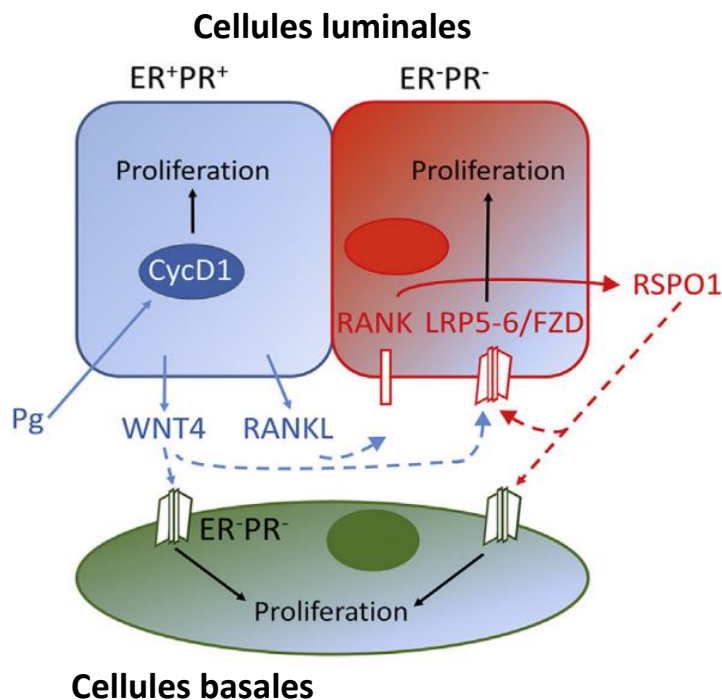


Figure 7 : Représentation schématique de la signalisation directe et paracrine de la Progestérone dans les cellules luminales ER+PR+ (bleu) ou ER-PR- (rouge) et les cellules mammaires basales (vert) dans la glande mammaire normale traduit depuis (20)

2.3.2.2 Récepteur HER

HER2 est un récepteur à activité tyrosine kinase présent de façon physiologique chez l'espèce humaine. Sa protéine est codée par un gène c-erbB2. Ce récepteur aide à la croissance cellulaire. Il est surexprimé dans environ 25% des cancers du sein (21). Cette surexpression vient principalement d'une amplification du nombre de copies du gène erbB2, normalement présent en 2 exemplaires. Cette augmentation du nombre de copies entraîne une augmentation des récepteurs HER2, provoquant une signalisation cellulaire à l'origine d'une progression tumorale.

Les récepteurs HER1 et HER3 sont naturellement en position « pliée » (Figure 8 et Figure 9). Sous cette forme, ils ne peuvent pas se dimériser pour former un hétérodimère actif. HER2, lui, n'a pas besoin de ligand pour être en position « dépliée ». Malgré l'absence de ligand, il peut se dimériser et donner un hétérodimère actif, cela lui permet de faciliter une auto-phosphorylation, ce qui lui confère une activité particulière.

Le récepteur HER2 est le partenaire de prédilection des autres récepteurs puisqu'il permet d'augmenter l'affinité du récepteur partenaire pour son ligand. Cela entraîne une activité en mode actif plus longue car l'internalisation et la dégradation des hétérodimères ralentissent, et la transduction du signal est puissante et prolongée. Ces hétéro/homo-dimères vont

ensuite permettre la prolifération cellulaire par action de leur tyrosine kinase. L'augmentation du nombre de récepteurs va donc engendrer une augmentation de la prolifération cellulaire, et ce, même sans augmentation de la quantité d'hormone de croissance.

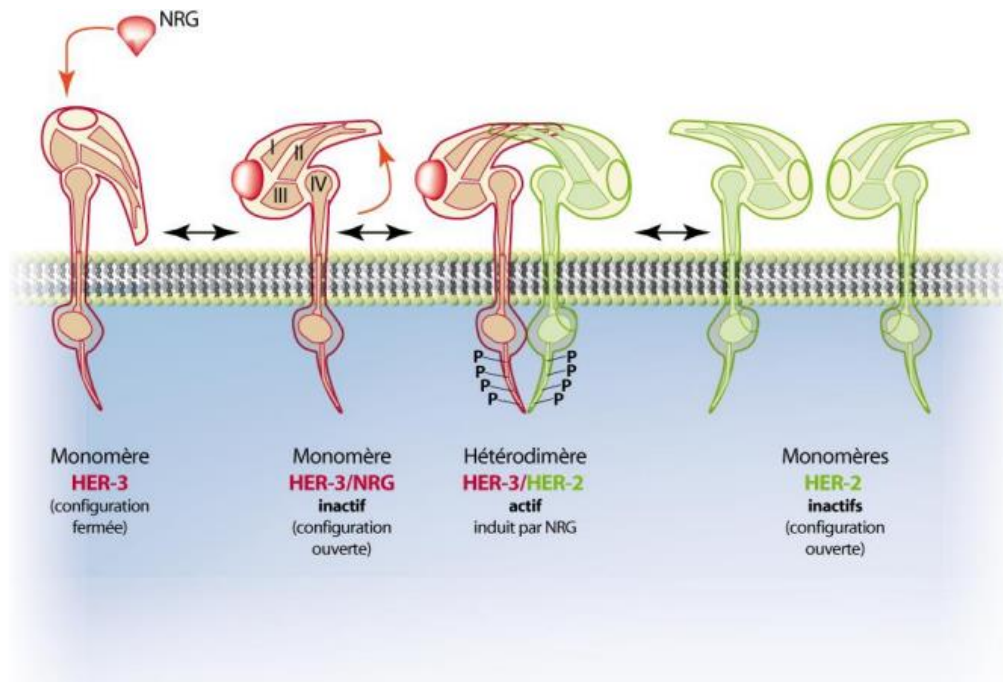


Figure 8 : Etat des récepteurs HER2 HER3, configuration ouverte et fermée (22)

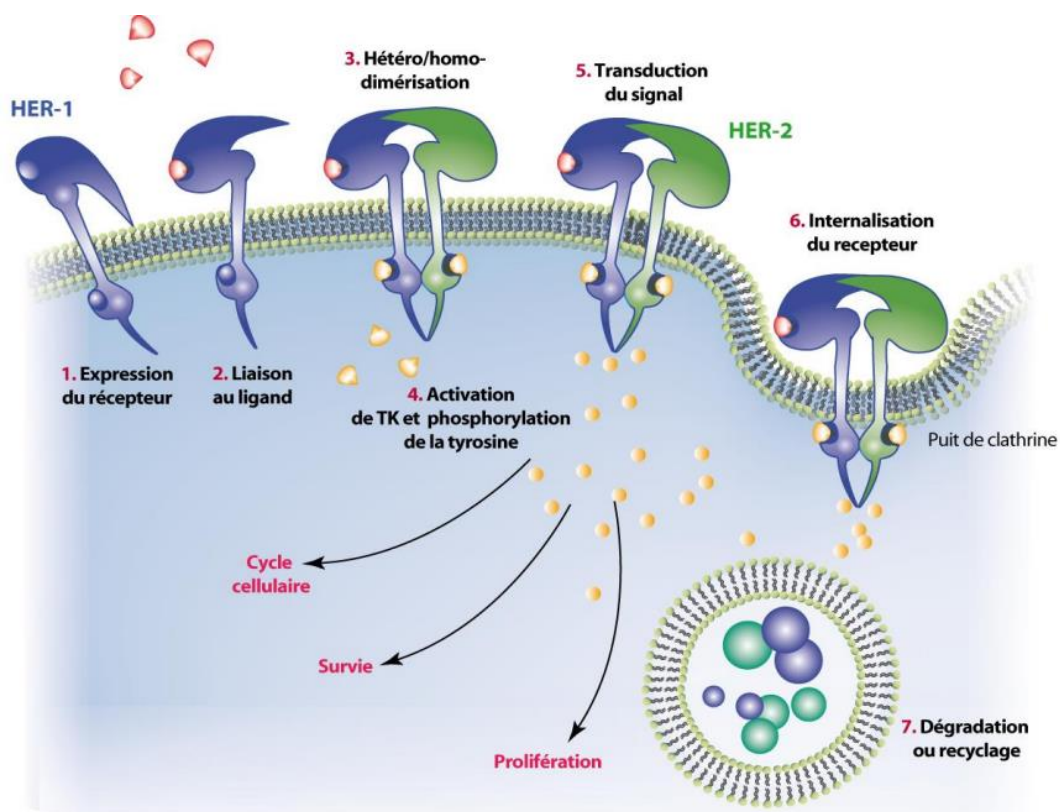


Figure 9 : Fonctionnement d'un récepteur HER (22)

2.4 Les traitements du cancer du sein « classique »

Les cancers du sein peuvent être traités grâce à différentes méthodes que l'on va pouvoir associer, dont notamment de la chirurgie, en retirant la tumeur ou en effectuant un curage lymphatique, de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Dans cette partie nous allons brièvement discuter de la chirurgie et de la radiothérapie, avant de nous concentrer sur la chimiothérapie, car c'est avec la chimiothérapie que nous allons pouvoir comparer les traitements personnalisés médicamenteux afin de voir quels sont leurs apports dans la prise en charge.

2.4.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence de la plupart des cancers du sein. Elle est employée principalement pour des cancers non métastatiques. Lorsque le cancer du sein est au stade métastatique, la chirurgie n'est pas systématique et la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont les traitements de référence, en association si besoin avec des thérapies ciblées.

La chirurgie a pour objectif d'enlever les tissus touchés par les cellules cancéreuses. Elle est le plus souvent réalisée en premier, avant les autres traitements, mais peut aussi être précédée d'un traitement « néoadjuvant » (une chimiothérapie ou une hormonothérapie) destiné à réduire la taille de la tumeur avant l'opération pour en améliorer l'efficacité.

Les traitements néoadjuvants sont constitués de chimiothérapie, de thérapie ciblée ou d'hormonothérapie en cas de tumeur hormonosensible, c'est-à-dire une tumeur présentant des récepteurs des œstrogènes ou de la progestérone.

Deux types d'interventions chirurgicales peuvent être pratiquées :

- La chirurgie mammaire conservatrice, appelée tumorectomie, qui consiste à retirer uniquement la tumeur et, par sécurité, les cellules qui l'entourent. Elle préserve le reste du sein. Elle est privilégiée aussi souvent que possible et est toujours complétée d'une radiothérapie.
- La chirurgie mammaire non conservatrice, appelée mastectomie, qui consiste à retirer la totalité du sein. Dans ce cas, une reconstruction mammaire peut être proposée (23).

La chirurgie permet d'obtenir un échantillon tumoral plus conséquent qu'une simple biopsie. Ainsi la tumeur est systématiquement analysée par l'anatomopathologiste pour en repréciser la taille, l'agressivité, la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux. Ces données sont indispensables pour orienter la suite du traitement.

En cas de ganglions palpables, il est également nécessaire de retirer un ou plusieurs ganglions lymphatiques axillaires (exérèse du ganglion sentinelle). Dans ce cas, l'objectif est de préciser si la tumeur s'étend au-delà du sein, de déterminer si un traitement complémentaire par chimiothérapie ou hormonothérapie est nécessaire ou si une radiothérapie des ganglions est justifiée. Le curage ganglionnaire, quand il est nécessaire, permet de réduire le risque de récurrence.

En l'absence de ganglion pathologique palpable ou visualisé à l'imagerie, les médecins utilisent la méthode du ganglion sentinelle pour évaluer le risque d'envahissement ganglionnaire par

des cellules cancéreuses au moment de la chirurgie de la tumeur. Le principe est le suivant : si le ou les premiers ganglions lymphatiques de la chaîne ganglionnaire qui assurent le drainage du sein ne sont pas envahis par les cellules tumorales, les autres ne le seront pas non plus. À l'inverse, s'ils contiennent des cellules cancéreuses, ces dernières peuvent être en cours de migration dans l'organisme. Cette méthode nécessite l'injection d'un marqueur (un marqueur de scintigraphie ou un colorant bleu) qui permet d'identifier les ganglions sentinelles. Ils sont alors prélevés et examinés au microscope pour y rechercher la présence éventuelle de cellules cancéreuses. L'analyse prend généralement entre dix jours et trois semaines. L'ensemble de ces informations est très important pour le choix de la stratégie thérapeutique (24).

En cas de faible envahissement ganglionnaire (faible nombre de cellules tumorales et seulement un ou deux ganglions sur trois prélevés par exemple), les médecins peuvent estimer que le traitement adjuvant sera suffisant pour détruire ces cellules cancéreuses. Si l'envahissement est plus important, ils procèdent à un curage ganglionnaire axillaire. Il consiste à retirer la chaîne de ganglions lymphatiques qui drainent la zone du sein afin d'éviter la propagation de métastases au cours d'une nouvelle intervention.

Quand des ganglions pathologiques sont palpables au moment du diagnostic et qu'une ponction a révélé leur envahissement avant la chirurgie de la tumeur, le curage est alors pratiqué simultanément à la chirurgie de la tumeur. Si à l'inverse les ganglions sentinelles ne sont pas envahis, le curage s'avère inutile, épargnant à de nombreuses femmes ce geste chirurgical qui peut avoir des effets secondaires (25).

2.4.2 La radiothérapie

La radiothérapie utilise des radiations à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et empêcher leur développement. Comme la chirurgie, il s'agit d'un traitement local. Le plus souvent, la radiothérapie est utilisée après l'opération pour détruire les cellules cancéreuses qui auraient pu échapper au geste chirurgical. Elle peut également être effectuée en fin de traitement, après la chimiothérapie adjuvante.

La radiothérapie peut être administrée de différentes façons :

- Soit à partir d'une source externe de rayonnements. Dans ce cas, le traitement consiste à apporter au niveau de la tumeur une dose définie de radiations exprimée en Gray (Gy). Cette dose est délivrée de façon fractionnée sur plusieurs semaines, à raison d'une séance par jour, quatre à cinq jours sur sept. La radiothérapie externe est le plus souvent réalisée sans hospitalisation (26).
- Soit à partir de matériaux radioactifs implantés directement au contact de la tumeur. On parle alors de curiethérapie (ou brachythérapie). Cette technique nécessite parfois une hospitalisation de courte durée, afin d'implanter le matériel (27).

Les deux méthodes peuvent être combinées. Pour certaines patientes, une dose complémentaire de rayonnements appelée « surimpression radiothérapique » peut être appliquée, dans un deuxième temps, au niveau du site tumoral. Ce complément de radiothérapie peut également être appliqué par curiethérapie. Elle permet d'optimiser l'efficacité du traitement et de limiter le risque de récurrence (28).

2.4.3 La chimiothérapie

Il s'agit d'un traitement à base de substances chimiques. Cela consiste à administrer un ou plusieurs agents chimiothérapeutiques pour combattre les cellules tumorales présentes au sein de l'organisme. Elle est entièrement adaptée à chaque patient, en fonction des caractéristiques de la tumeur à traiter.

La chimiothérapie agit sur tout l'organisme humain, contrairement aux traitements comme la chirurgie ou la radiothérapie qui agissent au niveau local. C'est ce que l'on appelle un traitement systémique. Le traitement a une action sur les cellules cancéreuses, peu importe leur localisation dans le corps humain, et leur visibilité en imagerie.

Son action ralentit et bloque la croissance et la propagation des cellules cancéreuses dans le sang. Cela permet de réduire la taille tumorale, d'éliminer les cellules cancéreuses restantes dans l'organisme après une chirurgie ou une radiothérapie et de réduire le risque de rechute du cancer. La chimiothérapie peut agir sur une tumeur primaire ou sur des métastases plus éloignées du site tumoral initial.

Cependant, les médicaments utilisés pour la chimiothérapie entraînent aussi des conséquences sur tout le corps humain, en fonction des patients et des associations médicamenteuses. Cela se traduit par la possible apparition d'effets secondaires.

La chimiothérapie est administrée soit par voie injectable (en intraveineuse), soit par prise médicamenteuse orale (per os). Quel que soit le mode d'administration, les médicaments circulent par le sang pour agir efficacement sur tout l'organisme.

La voie injectable reste cependant le mode d'administration le plus fréquent. Les injections sont alors réalisées dans un établissement de soins, en ambulatoire la plupart du temps.

Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'un cancer, plusieurs cycles de chimiothérapie sont envisagés. Le rythme est défini en amont avec les professionnels de santé, en fonction des molécules à associer.

Pour faciliter la délivrance de la chimiothérapie, la pose d'un port à cathéter est nécessaire. Cette chambre implantable est placée sous la peau, dans la région thoracique, et reliée à un cathéter dans une grosse veine. Ce système est installé sous anesthésie locale avant de démarrer les traitements. Cela permet de préserver les veines du patient qui pourraient facilement se fragiliser en cas de piqûres répétées.

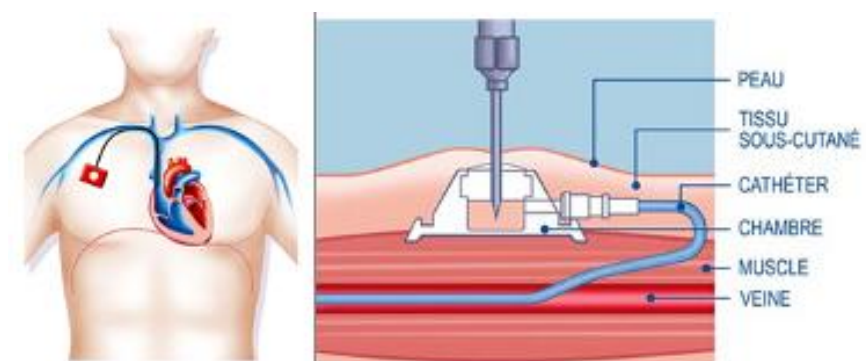


Figure 10: Schéma d'un port à cathéter

Un temps de repos est prévu entre chaque cycle de chimiothérapie. Cela permet à l'organisme de se reposer et de réduire les effets secondaires gênants. Un cycle s'étale en général sur 3 à 4 semaines. Le nombre de cycles dépend des médicaments à délivrer, du type de tumeur, mais aussi des effets secondaires observés. Avant chaque séance de chimiothérapie, on réalise un examen complet avec une prise du sang et un interrogatoire. Cela permet de contrôler l'état de santé du patient et de s'assurer de l'absence de contre-indications à la nouvelle cure.

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapie à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire. Ces essais thérapeutiques ont clairement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par Cyclophosphamide-Methotrexate-5-fluorouracil (CMF) pour les patientes à haut risque de rechute (29).

Les années 1980 ont été marquées par l'apparition des anthracyclines qui ont permis une réduction du risque de rechute de 11,2 % ($p < 0,00001$) et de décès de 16 % ($p < 0,00001$) par rapport au CMF (30).

Des essais randomisés et une méta-analyse ont démontré que six cycles d'un régime de chimiothérapie à base d'anthracycline étaient supérieurs à six cycles de CMF (29), (31), (32). La durée optimale du traitement a été évaluée dans un essai français qui a montré que six cycles de 5-fluorouracil, Epirubicine et Cyclosporine (FEC) avaient une balance bénéfices / risques supérieure à trois cycles de FEC (33).

Sur la base de ces données, dans les années 1990, un consensus a émergé sur le traitement optimal avec six cycles de chimiothérapie à base d'anthracycline pour les patientes opérées d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire.

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique a été modifié avec l'utilisation des taxanes, soit à la place des anthracyclines ou en combinaison anthracycline-taxane (concomitante ou séquentielle). Le bénéfice apporté par l'utilisation des taxanes en adjuvant a été établi dans plusieurs méta-analyses. L'analyse de 15 500 patients a montré que l'ajout des taxanes dans le schéma de chimiothérapie adjuvante permettait une augmentation significative de la survie sans récurrence (SSR) dans la population globale (risque relatif [RR] = 0,86 ; $p < 0,00001$) et dans la population avec envahissement ganglionnaire (RR = 0,84 ; $p < 0,0001$), ainsi qu'une augmentation de la survie globale (SG) dans les deux groupes (RR = 0,87 ; $p < 0,0001$ et RR = 0,84 ; $p < 0,0001$ respectivement) (34).

Pour la suite, nous allons nous intéresser dans un premier temps à différents traitements de chimiothérapie, puis à des traitements personnalisés, pour pouvoir comparer ces traitements, et ainsi voir quel a été l'apport de ces traitements personnalisés dans le cancer du sein, au niveau de la réponse au traitement et des effets indésirables et du potentiel impact que cela peut avoir sur les patientes.

2.4.3.1 Traitements les plus utilisés

Dans cette partie, nous allons parler des différentes familles de molécules (anthracycline, analogues de la pyrimidine, et taxanes) utilisées en chimiothérapie. Pour ce faire, nous allons parler de la famille, puis nous nous concentrerons sur l'une des molécules pour parler du

mécanisme d'action et des effets indésirables. Cela nous permettra par la suite de comparer ces effets, aux différents traitements personnalisés.

2.4.3.1.1 Anthracycline

On distingue 2 anthracyclines, la Doxorubicine et l'Epirubicine, qui sont des isomères. La Doxorubicine est l'un des médicaments chimiothérapeutiques le plus utilisé pour traiter une myriade de cancers. La Doxorubicine et l'Epirubicine ont le même mécanisme d'action et une efficacité similaire (35,36). La seule différence est que l'Epirubicine semble montrer un peu moins de toxicité cardiaque à forte dose. Etant donné que les 2 molécules peuvent être considérées comme similaires, nous allons nous focaliser par la suite sur la Doxorubicine tout en considérant QUEce qui sera écrit sera également vrai pour l'Epirubicine.

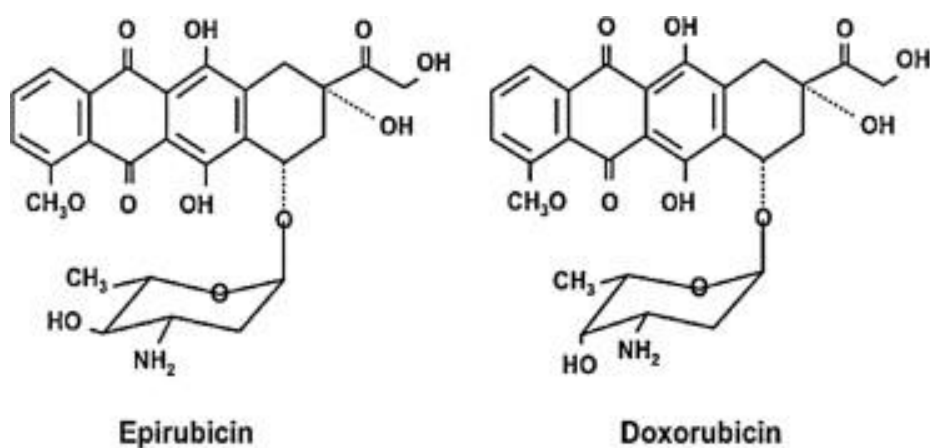


Figure 11 : Schéma moléculaire de la Doxorubicine et de l'Epirubicine

2.4.3.1.1.1 Mécanisme d'action

La Doxorubicine induit la mort cellulaire par le biais de multiples cibles intracellulaires : génération d'espèces réactives de l'oxygène, formation de produits de l'ADN, inhibition de la topoisomérase II, éviction des histones, régulation de l'hémostase du Ca²⁺ et du fer et surproduction de céramides. Les cellules mourantes traitées à la Doxorubicine subissent des modifications cellulaires qui permettent l'activation des cellules dendritiques voisines et une meilleure présentation de l'antigène tumoral. En outre, la Doxorubicine contribue également à l'élimination des cellules tumorales par le système immunitaire (

Figure 12).

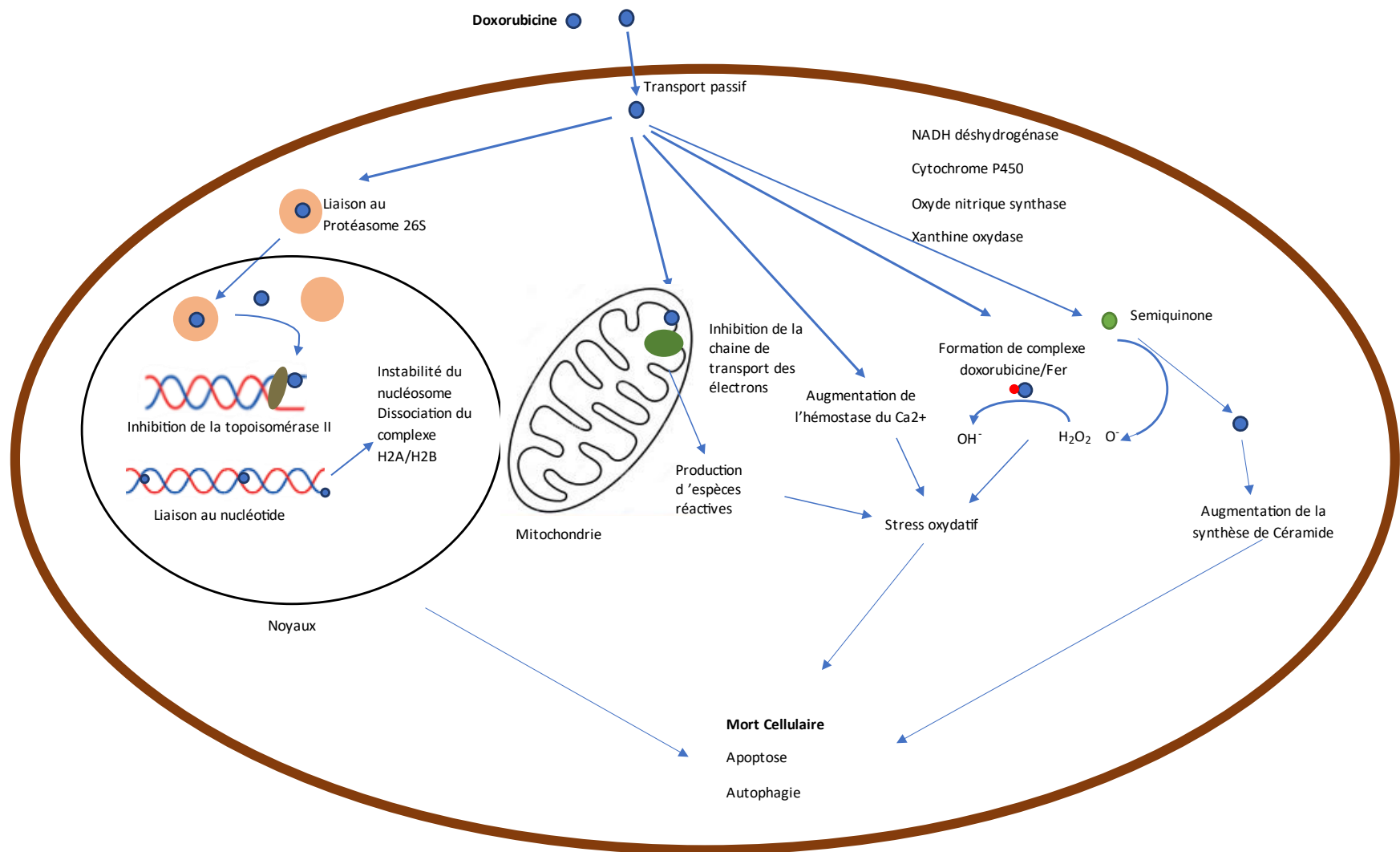


Figure 12 : Schéma des mécanismes d'action de la Doxorubicine

L'entrée cellulaire de la Doxorubicine se fait par diffusion rapide et par absorption médiée par un transporteur, dépendant fortement de la température et du pH. Une absorption cellulaire plus élevée de la Doxorubicine a été signalée dans les cellules en prolifération que dans les cellules non-proliférantes (37). La distribution intracellulaire de la Doxorubicine se fait principalement dans le noyau, à environ 80 %. Dès son entrée, la Doxorubicine a de multiples cibles dans la cellule (

Figure 12). Dans le cytoplasme, la Doxorubicine se lie aux protéasomes 26S avec une grande affinité ce qui permet l'entrée de l'anthracycline dans le noyau à travers les pores nucléaires. Cependant, la Doxorubicine a une affinité de liaison plus élevée pour l'ADN. Ainsi, dans le noyau, la Doxorubicine se dissocie du protéasome 26S et s'intercale dans l'ADN. L'intercalation entraîne une inhibition de l'enzyme Topoisomérase II et de son activité de clivage de l'ADN, ce qui finit par induire l'apoptose. De plus, la Doxorubicine entraîne une relaxation de la torsion de la double hélice de l'ADN. Ceci entraîne à son tour des changements dans la structure du nucléosome et la dissociation du dimère d'histone H2A/H2B, rendant le nucléosome moins stable.

Outre son activité nucléaire, la Doxorubicine se lie spécifiquement à la cardiolipine et aux phospholipides de la membrane mitochondriale interne, et inhibe les complexes I et II de la chaîne de transport des électrons (ETC), ce qui entraîne la production d'espèces réactives de l'oxygène. De plus, dans le cytoplasme, la Doxorubicine agit comme un accepteur d'électrons et est convertie en une forme semi-quinone instable par les enzymes oxydoréductases, telles que la NADH déshydrogénase, l'oxyde nitrique synthase et la xanthine oxydase. La semiquinone instable est reconvertie en Doxorubicine avec la libération de ROS. Cette augmentation supplémentaire des ROS entraîne une peroxydation des lipides, un stress oxydatif, des lésions membranaires, des lésions de l'ADN et l'apoptose. De plus, la Doxorubicine est un chélateur du fer, le complexe Doxorubicine-fer catalyse la conversion de H₂O₂ et O₂⁻ intracellulaires en radicaux hydroxyles réactifs (OH⁻) qui causent des dommages à l'ADN, aux lipides et aux protéines (38).

2.4.3.1.1.2 Effets indésirables

La principale toxicité des anthracyclines est la cardiotoxicité. Le traitement chimiothérapeutique par Doxorubicine entraîne une toxicité indésirable des cardiomyocytes, des fibroblastes cardiaques, des cellules progénitrices cardiaques, des cellules progénitrices endothéliales, des cellules musculaires lisses et des cellules souches mésenchymateuses. Les premiers effets observés après une dose unique de Doxorubicine sont une dysfonction ventriculaire gauche chez les patients présentant une compensation cardiaque limite et des arythmies. L'effet le plus tardif est la cardiomyopathie dose-dépendante, dont 2,2 % peuvent entraîner une insuffisance cardiaque congestive. Le développement d'une cardiotoxicité est rare (probabilité de 0,07%) chez les patients recevant une dose cumulée inférieure à 550 mg par mètre carré et une probabilité de 0,18% à la dose de 700 mg/m² (39). Le principal mécanisme de cardiotoxicité est l'oxydation du fer et la génération de radicaux libres. On a également noté une altération de l'adipogenèse et de la lipogenèse, une perturbation de la

lipolyse par une libération atténuée du glucose par les adipocytes, une réduction de l'absorption du glucose par la phosphorylation de la protéine-kinase activée par l'AMP et l'inhibition du transporteur 4 du glucose, une réduction de la production de lipase hormonosensible et de triacylglycérol lipase, ce qui entraîne une "nécrose graisseuse" (40). L'administration hebdomadaire et les schémas de perfusion continue de Doxorubicine ont été rapportés comme ayant un pic plasmatique réduit. Cela engendre une cardiotoxicité réduite, avec une réduction de l'insuffisance cardiaque congestive car ces effets indésirables sont principalement dus à un pic élevé de Doxorubicine. Cela permet aussi une dose cumulative de médicament plus élevée, car il y a moins de risque d'effets indésirables graves (41).

De plus, une chimiorésistance est aussi observée. Plusieurs facteurs sous-jacents sont impliqués dans le développement de la chimiorésistance. Quelques facteurs possibles sont énumérés ci-dessous :

- Altérations de la membrane cellulaire / des molécules de surface, qui interfèrent avec le transport des médicaments.
- Incapacité d'activation du médicament dans la cellule.
- Capacité de la cellule à réparer les dommages induits par le médicament.

Plusieurs formulations de Doxorubicine et des co-traitements avec des inhibiteurs, des microARN, des composés naturels et d'autres médicaments chimiothérapeutiques ont été essentiels pour réduire sa toxicité en fonction de la dose et combattre le développement de la résistance.

Du fait que la Doxorubicine cible préférentiellement les cellules avec une forte multiplication, elle a donc un effet sur les cellules cancéreuses, mais elle affecte aussi d'autres types de cellules du corps avec une forte croissance telles que les cellules de la moelle osseuse et les cellules des phanères. Nous retrouvons donc certains effets indésirables dus à l'impact sur les cellules sanguines tels que des diminutions pouvant toucher l'ensemble des lignées cellulaires du sang pouvant favoriser des infections. Nous retrouvons aussi des effets indésirables au niveau des phanères avec l'alopecie et la coloration des ongles par exemple (Tableau 2).

Enfin nous retrouvons des effets indésirables dus au syndrome de lyse tumorale (SLT). Ce syndrome fait suite à la lyse massive de cellules, cela entraîne une libération importante de substances intracellulaires dans le sang. Le SLT survient lorsque les cellules cancéreuses se décomposent si rapidement que les reins ne parviennent pas à évacuer ces substances du sang. Le SLT est un ensemble de problèmes affectant les taux sanguins, dont une hausse du taux d'acide urique (hyperuricémie), de potassium (hyperkaliémie) et de phosphate (hyperphosphatémie) et une baisse du taux de calcium (hypocalcémie) (42).

Les symptômes du SLT contiennent nausée, vomissement, diarrhée, crampes, fatigue, fréquence cardiaque irrégulière et confusion.

Tableau 2 : Effets indésirables de la Doxorubicine très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (43)

Systèmes	Effets indésirables
ANOMALIE DES EXAMENS DE LABORATOIRE	Très fréquents : Leucopénie Neutropénie Transaminases anormales
DERMATOLOGIE	Très fréquents : Alopécie Erythrodysesthésie palmoplantaire Mucite Fréquents : Coloration de l'ongle Eruption cutanée Hypermélanose Urticaire
DIVERS	Très fréquents : Asthénie Fièvre Frisson
HÉMATOLOGIE	Très fréquents : Anémie Thrombopénie
INFECTIOLOGIE NON PRÉCISÉE	Très fréquent : Infection Fréquent : Sepsis
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	Très fréquents : Anomalie de l'électrocardiogramme Insuffisance ventriculaire gauche Fréquents : Insuffisance cardiaque congestive Tachycardie sinusale Tachycardie ventriculaire
SYSTÈME DIGESTIF	Très fréquents : Diarrhée Nausée Vomissement Fréquents : Douleur abdominale Œsophagite

2.4.3.1.2 5-Fluoro-uracile (5-FU)

Le 5-Fluorouracile appartient à la classe des antimétabolites antipyrimidiques. Comme son nom l'indique, c'est un uracile auquel a été rajouté un fluor en position 5 du cycle uracile

(Figure 13). Le 5-FU est une prodrogue. Ses différents métabolites vont avoir plusieurs actions sur les cellules en entrant en compétition avec l'uracile.

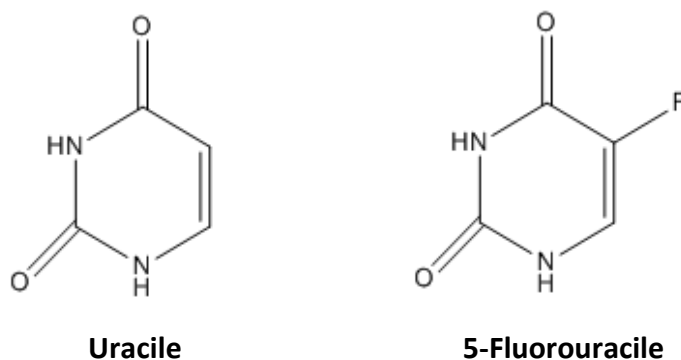


Figure 13 : Schéma moléculaire de l'Uracile et du 5-Fluoro-uracile

2.4.3.1.2.1 Mécanisme d'action

Après une injection intraveineuse, seuls 1 à 5 % du 5-FU sont métabolisés en métabolites cytotoxiques actifs, dont environ 20 % sont excrétés dans les urines, tandis que les 80 % restants sont rapidement dégradés dans le foie (44). La dégradation du 5-FU est facilitée par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase qui catabolise la conversion du 5-FU en 5,6-dihydro-5-fluorouracil, le métabolite inactif (45).

La voie anabolique commence par l'entrée rapide du 5-FU dans les cellules via un mécanisme de transport similaire à celui de l'uracile, avant sa conversion en fluorouridine monophosphate (FUMP) ou en fluorodésoxyuridine (FdUR) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Le FUMP est ensuite phosphorylé en fluorouridine diphosphate (FUDP), avant un autre processus de phosphorylation qui le convertit soit en métabolite actif fluorouridine triphosphate (FUTP), soit en fluorodésoxyuridine diphosphate (FdUDP).

En tant qu'analogue fluoré de l'uracile, nucléotide de l'ARN, le FUTP peut être mal incorporé dans l'ARN des cellules tumorales et causer des dommages à l'ARN. Étant donné le rôle central des ARN dans la traduction des protéines, l'expression protéique des cellules traitées au 5-FU tend à être gravement perturbée, ce qui favorise l'activation des mécanismes cellulaires d'autophagie et d'apoptose.

Le FdUDP, lui, est phosphorylé en un métabolite actif, le fluorodésoxyuridine triphosphate (FdUTP), et est mal incorporé dans l'ADN des cellules tumorales pour causer des dommages à l'ADN (46). La conversion de la prodrogue 5-FU en FdUR est facilitée par l'enzyme thymidine phosphorylase avant une nouvelle phosphorylation en métabolite actif fluorodésoxyuridine monophosphate (FdUMP). Le FdUMP peut ensuite former un complexe ternaire stable avec l'enzyme Thymidylate synthase et le 5,10-méthylène-tétrahydrofolate pour inhiber de manière irréversible l'activité enzymatique de la Thymidylate synthase (47). Cette inhibition empêche, à son tour, la conversion du substrat désoxyuridine monophosphate en désoxythymidine monophosphate, ce qui entraîne un déséquilibre du pool de

désoxynucléotides et en fin de compte, l'arrêt de la synthèse et de la réparation cellulaires de novo de l'ADN (Figure 14).

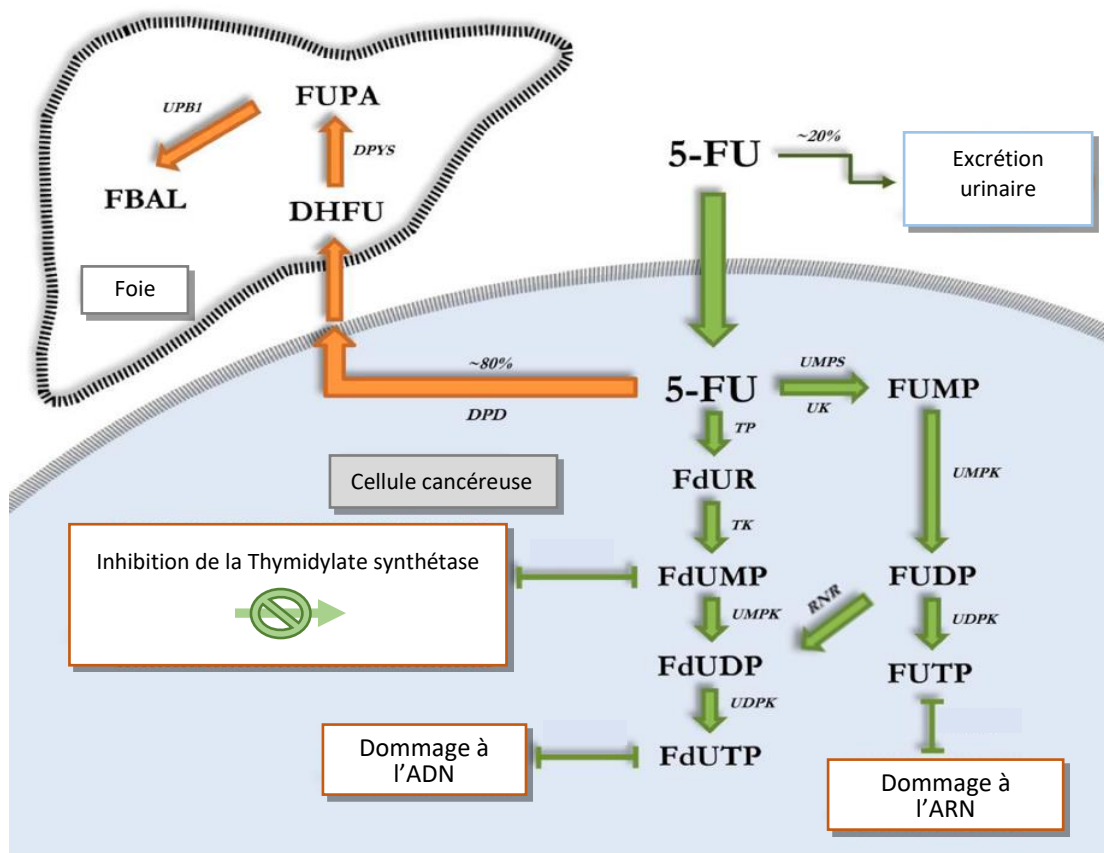


Figure 14: Schéma des diverses enzymes clés facilitant le mécanisme d'action (anabolisme) du 5-FU dans les cellules cancéreuses et son élimination (catabolisme) par le système hépatique.

5-Fluoro-uracile (5-FU), dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), 5,6-dihydro-5-fluorouracil (DHFU), dihydropyrimidinase (DPYS), α -fluoro- β -uréidopropionique (FUPA), β -uréidopropionase (UPB1), α -fluoro- β -alanine (FBAL), thymidine phosphorylase (TP), fluorodéoxyuridine diphosphate (FdUDP), thymidine kinase (TK), fluorodéoxyuridine monophosphate (FdUMP), Uridine monophosphate Kinase (UMPK), fluorodéoxyuridine diphosphate (FdUDP), Uridine Diphosphate Kinase (UDPK), fluorodéoxyuridine triphosphate (FdUTP), désoxyuridine monophosphate (dUMP), désoxythymidine monophosphate (dTMP), Uridine monophosphate synthétase (UMPS), fluorouridine monophosphate (FUMP), fluorouridine diphosphate (FUDP), fluorouridine triphosphate (FUTP), ribonucléotide réductase (RNR). Modifié à partir de la publication (46)

2.4.3.1.2.2 Effets indésirables

Les effets secondaires habituels du 5-fluorouracil (5-FU) sont hématologiques (leucopénie 54 %), digestifs (nausées, vomissements 30 %, stomatites 48 %, diarrhées 64 %), cutanés (alopécie, dermatose, acrosyndrome) et plus rarement neurologiques (ataxie cérébelleuse 3 %), oculaires et cardiaques (entre 1,6 et 9 % selon les études) (Tableau 3) (48).

Parmi les effets spécifiques au 5-FU, nous pouvons noter des symptômes beaucoup plus durables impliquant des troubles cognitifs qui persistent après la fin du traitement (49). Un petit nombre de rapports sur le 5-FU en monothérapie ont enregistré des détériorations de la cognition chez les patients (50,51), mais la plupart des comptes-rendus proviennent de patientes atteintes d'un cancer du sein qui sont généralement traitées par le 5-FU en association avec d'autres médicaments de chimiothérapie.

Les symptômes comprennent la confusion et les troubles de la mémoire qui ont un impact significatif sur la qualité de vie et la capacité à reprendre le travail. Cela a conduit à un grand nombre d'enquêtes sur le phénomène en utilisant des tests psychométriques sur les patients, qui n'ont pas tous été en mesure de démontrer un effet significatif de la chimiothérapie sur la cognition. Cependant, une série de méta-analyses a conclu qu'un nombre significatif de patients subissent un effet léger à modéré sur la mémoire spatiale et verbale et sur les fonctions exécutives. Une controverse existe quant à la proportion de patients qui souffrent de ce type d'effet indésirable et à la durée de l'effet. Certaines études ont constaté que les déficits persistaient pendant des années, tandis que d'autres ont constaté que les résultats des tests revenaient à la normale dans les 12 mois après arrêt du traitement (52).

Comme nous l'avons vu plus haut, le 5-FU est principalement éliminé par la DPD. Des mutations du gène DPD, peuvent engendrer un déficit en DPD chez certains patients. Cela peut provoquer une toxicité grave chez les patients traités par une chimiothérapie à base de 5-FU en raison d'une accumulation entraînant un surdosage. Cela provoque une augmentation des effets secondaires précédemment vu pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ce "syndrome DPD" pharmacogénétique se manifeste généralement par une diarrhée sévère ou fatale, une mucosite / stomatite, une myélosuppression et des toxicités encore plus rares, telles qu'une hépatite et une encéphalopathie (44). Des tests ont donc été mis en place pour détecter ce déficit et adapter le traitement en conséquence.

Tableau 3 : Effets indésirables du 5-Fluoro-uracile très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (53)

Systèmes	Effets indésirables (Très fréquents)
ANOMALIE DES EXAMENS DE LABORATOIRE	Hyperuricémie
DIVERS	Faiblesse Retard de cicatrisation
HÉMATOLOGIE	Agranulocytose Insuffisance de la moelle osseuse
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	Malaise
SYSTÈME DIGESTIF	Diarrhée aqueuse Trouble digestif

2.4.3.1.3 Taxanes

Les taxanes sont une classe de diterpènes qui regroupent deux molécules principales, le Paclitaxel et le Docétaxel (Figure 15), qui font partie des poisons du fuseau. Le Paclitaxel et le Docétaxel ont le même mécanisme d'action, le Paclitaxel et un peu moins efficace mais

présente moins d'effets indésirables graves que le Docétaxel (54,55). Etant donnée que la différence entre ces deux molécules n'est pas très importante, elles peuvent être considérées comme similaires. Nous allons nous focaliser par la suite sur le Paclitaxel tout en considérant que ce qui sera écrit sera également vrai pour le Docétaxel.

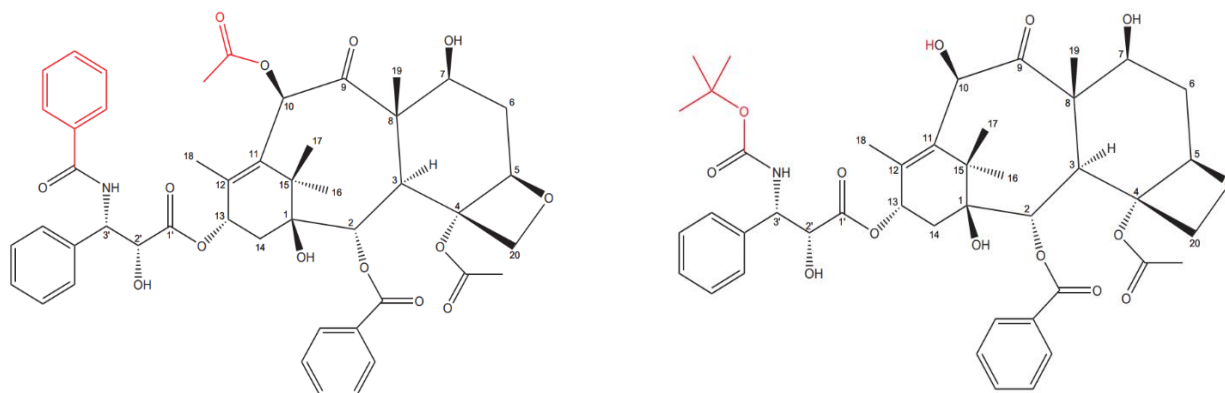


Figure 15 : Structure du Paclitaxel et du Docétaxel

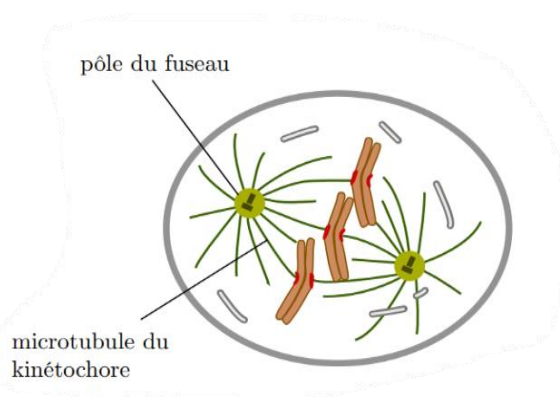
2.4.3.1.3.1 Mécanisme d'action

Les taxanes sont des stabilisateurs du fuseau de microtubules. Les microtubules ont un rôle d'organisation essentiel. Ce sont des tubes protéiques longs et relativement rigides, qui peuvent rapidement se désassembler en microtubules à un endroit et se réassembler à un autre endroit. Ils participent notamment à la division cellulaire en séparant les bras de chaque chromosome et en les ramenant à chaque extrémité de la cellule.

Les taxanes sont des promoteurs de l'assemblage des molécules de tubuline en micro-tubules et ceci même en l'absence de facteurs normalement nécessaires à la polymérisation tels que le GTP (Guanosine triphosphate) et les MAPS (Microtubule Associated Proteins). En plus de cela, les taxanes inhibent la dépolérisation des microtubules, d'où leur appellation de stabilisateur. Les microtubules ainsi formés sont rigides et non fonctionnels. Cela entraîne un arrêt mitotique suite à l'échec de la ségrégation des chromosomes entre la Métaphase et l'Anaphase (Figure 16).

De plus, le Paclitaxel est aussi capable de neutraliser, en induisant sa phosphorylation, la protéine humaine Bcl-2 qui a pour fonction d'empêcher les cellules de subir un processus d'apoptose. Ainsi, cette découverte indique que le Paclitaxel, en plus de ses activités antimitotiques, contribue à la mort cellulaire par apoptose. (56).

Métaphase



Anaphase

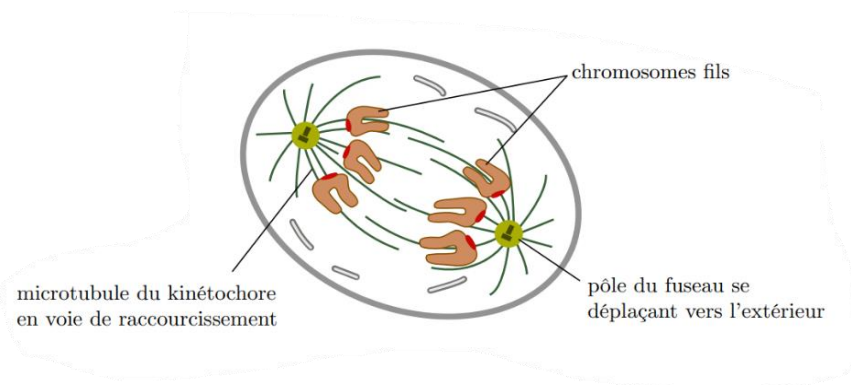


Figure 16 : Schémas de la Métaphase et de l'Anaphase (57)

2.4.3.1.3.2 Effets indésirables

Lorsque les taxanes sont utilisés en monothérapie ou dans le cadre de programmes de chimiothérapie d'association, ils peuvent entraîner des toxicités pénibles telles que de l'alopecie, des arthralgies et des myalgies avec des fréquences plus importantes que les anthracyclines ou le 5-FU, ainsi que des effets indésirables plus graves, comme des réactions d'hypersensibilité, des stomatites, des neuropathies périphériques et des suppressions de la moelle osseuse (Tableau 4).

La neuropathie périphérique induite par les taxanes se manifeste généralement par une paresthésie et, dans une moindre mesure, par des extrémités douloureuses. Cependant, dans les cas les plus graves, elle peut évoluer vers une perte de la perception sensorielle, des déficits moteurs et un dysfonctionnement autonome. Les sensations typiques sont la paresthésie, la dysesthésie, l'engourdissement, la brûlure et les sensations de tir ou de choc électrique. L'hyperalgésie et l'allodynie induites par des stimuli mécaniques et/ou thermiques peuvent également se produire (58).

Outre la neuropathie périphérique induite par les taxanes, ces derniers peuvent également induire des effets toxiques à court et à long terme sur le SNC. Une encéphalopathie aiguë, une détresse émotionnelle et une ataxie ont été décrites chez des patients ayant suivi un traitement au Paclitaxel, malgré sa faible pénétration dans la barrière hémato-encéphalique

(59). De plus, il a été observé chez les personnes plus âgées (> 60 ans) qu'une partie des patients présentent des déficits cognitifs après un an de traitement (60).

Tableau 4: Effets indésirables du Paclitaxel très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (61)

Systèmes	Effets indésirables
ANOMALIE DES EXAMENS DE LABORATOIRE	Très fréquents : Leucopénie Lymphopénie Neutropénie Fréquents : ALAT (augmentation) ASAT (augmentation) Elévation de la température corporelle Erythropénie Hématocrite (diminution) Phosphatases alcalines (augmentation)
DERMATOLOGIE	Très fréquents : Alopecie Erythème facial Fréquents : Acné Coloration de l'ongle Décoloration de l'ongle Erythème cutané Fibrose cutanée Folliculite Hypermélanose Nécrose cutanée Onycholyse Sécheresse cutanée
DIVERS	Très fréquents : Asthénie Fatigue Fièvre Fréquents : Altération de l'état général Douleur des extrémités Faiblesse Frisson Neutropénie fébrile Oedème périphérique Syndrome pseudogrippal
HÉMATOLOGIE	Très fréquents : Anémie Aplasie médullaire Hémorragie
INFECTIOLOGIE D'ORIGINE FONGIQUE	Fréquent : Candidose

Systèmes	Effets indésirables
INFECTIOLOGIE NON PRÉCISÉE	Fréquents : Infection Septicémie
PSYCHIATRIE	Fréquents : Anxiété Dépression Insomnie Léthargie Nervosité Trouble psychique
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	Fréquents : Arythmie Bouffée de chaleur Hypertension artérielle Lymphoedème Malaise Palpitation Tachycardie Vasodilatation
SYSTÈME DIGESTIF	Très fréquents : Constipation Diarrhée Nausée Vomissement Fréquents : Distension abdominale Méléna Occlusion intestinale Reflux gastro-oesophagien

2.4.4 Les premiers traitements personnalisés

Le premier traitement qui peut être considéré comme stratifié utilisé dans le cancer du sein est le Tamoxifène qui est dirigé contre les cancers exprimant des récepteurs aux œstrogènes (RE). Il a été utilisé suite à la découverte en 1971, des RE, qui ont été rapidement reliés à certains types de cancer du sein (62,63). Les RE ont permis de sélectionner des populations dont le taux de réponse à l'hormonothérapie est supérieur à 60 % (64).

A la suite de cela, l'implication d'autres protéines ou gènes a été découverte, avec notamment les récepteurs de la progestérone et la surexpression de récepteurs HER2. Suite à la découverte de la surexpression de récepteurs HER2 dans certains cancers du sein, l'immunothérapie s'est développée avec le Trastuzumab, un anticorps monoclonal murin humanisé dirigé contre les récepteurs HER2.

2.4.4.1 L'hormonothérapie

D'après l'institut national du cancer, l'hormonothérapie est définie comme un « traitement du cancer qui vise à réduire ou à empêcher l'activité ou la production d'une hormone susceptible de stimuler la croissance d'une tumeur cancéreuse. Certains cancers sont hormonosensibles : la croissance de leurs cellules est activée par une hormone. Ils peuvent donc, dans certains cas, être traités par une hormonothérapie qui va empêcher l'action de l'hormone sur les cellules cancéreuses et donc, freiner ou stopper le développement du cancer » (65).

Le Tamoxifène va avoir un effet sur l'activité des œstrogènes. Depuis d'autres médicaments ont été développés en hormonothérapie, qui ciblent plutôt la production d'hormones, comme les inhibiteurs de l'aromatase (IA). Les IA les plus utilisés sont le Létrozole, l'Anastrozole et l'Exémestane.

Nous allons nous concentrer dans cette partie sur le Tamoxifène.

2.4.4.1.1 Les modulateurs sélectifs des récepteurs de l'œstrogène (SERM).

Comme nous l'avons déjà vu au paragraphe 2.3.2.1.1, lorsque l'œstrogène se lie à son récepteur, cela engendre une dimérisation des RE qui vont ensuite se lier à des séquences spécifiques de l'ADN, les ERE, ce qui va induire, par différents mécanismes, la croissance de la cellule et des cellules alentours.

Les SERM exercent leur activité par compétition sur le site de liaison des œstrogènes au niveau des RE. Lorsque les SERM se lient au RE, ils induisent une conformation du récepteur différente de celle adoptée lorsqu'il est lié à l'œstrogène. Les SERM sont des modulateurs du RE, c'est-à-dire qu'ils induisent une conformation intermédiaire du RE entre la conformation agoniste et la conformation antagoniste. Dans cette configuration, le RE peut recruter des corépresseurs, mais aussi des coactivateurs avec différentes affinités (66) (Figure 17 : Schéma du mécanisme d'action des SERM (67)). L'effet agoniste ou antagoniste va dépendre du SERM utilisé et du tissu, car les proportions de coactivateurs et de corépresseurs qui vont pouvoir se lier au SERM sont différentes en fonction des tissus.

Les deux principaux SERM utilisés sont le Tamoxifène et le Raloxifène. Pour la suite de ce manuscrit nous allons nous concentrer sur le Tamoxifène.

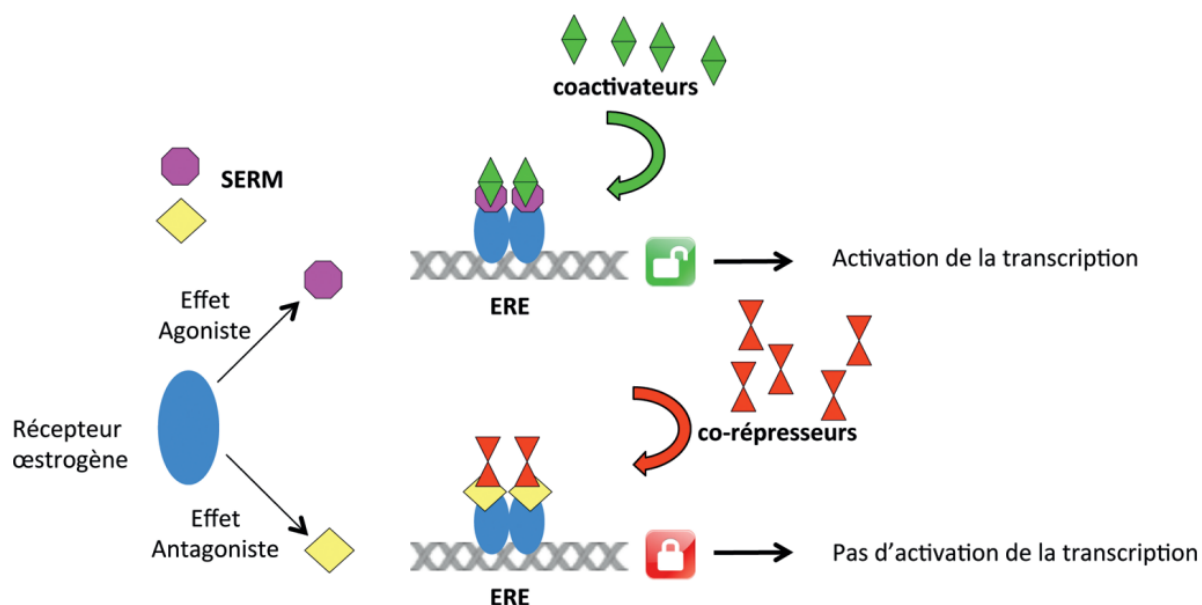


Figure 17 : Schéma du mécanisme d'action des SERM (67)

2.4.4.1.1.1 Le Tamoxifène

Le Tamoxifène est synthétisé pour la première fois en 1962 pour être utilisé en tant que contraceptif, mais il s'avère être capable d'induire l'ovulation chez la femme. Il est donc abandonné par ICI Pharmaceuticals, l'industrie l'ayant synthétisé. En 1976, V. C. JORDAN montre sur un modèle de carcinome mammaire chimiquement induit chez le rat que le Tamoxifène a des propriétés anti-cancéreuses (68). Il montre aussi que le Tamoxifène est métabolisé en 4-hydroxytamoxifène qui a une affinité plus élevée pour le récepteur des œstrogènes (Figure 18). Le Tamoxifène fait partie des modulateurs sélectifs des récepteurs de l'œstrogène (SERM).

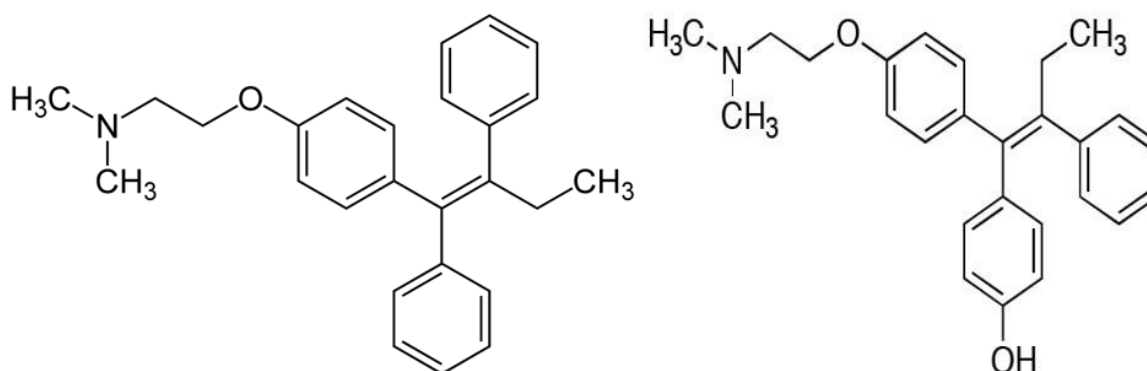


Figure 18 : Structure moléculaire du Tamoxifène et de son métabolite, le 4-Hydroxytamoxifène

2.4.4.1.1.1 Mécanisme d'action

Ce qui détermine en partie la pharmacologie du Tamoxifène dans un tissu donné est la concentration des différents corégulateurs transcriptionnels. C'est ainsi que le Tamoxifène a un effet antagoniste sur la prolifération des cellules mammaires, mais qu'il a un effet agoniste sur la prolifération des cellules de l'endomètre. Le mécanisme responsable vient d'une expression plus élevée du coactivateur SRC-1 de la famille SRC/p160, coactivateur des récepteurs stéroïdiens (Steroid Receptor Coactivator), dans les cellules de l'endomètre, ce qui provoque des effets du Tamoxifène similaires à ceux de l'œstrogène dans ce tissu (66).

2.4.4.1.1.2 Effets indésirables

Comme nous venons de le voir dans la partie mécanisme d'action, le Tamoxifène a un effet antagoniste au niveau du sein, mais il a un effet plutôt agoniste au niveau de l'endomètre notamment. Cela engendre des effets indésirables gynécologiques. En plus de l'effet de corégulateur, il est à noter que l'effet du Tamoxifène est modulé par le taux d'œstrogène présent dans le tissu, et donc du statut ménopausé de la patiente (69). Chez les femmes ménopausées, le Tamoxifène a un effet agoniste sur l'épithélium vaginal, mais pas sur la fonction sexuelle. Les utilisatrices post-ménopausées de Tamoxifène peuvent présenter une augmentation du volume de l'utérus, une croissance des myomes utérins et une endométriose. Le Tamoxifène est associé à une augmentation de l'incidence des lésions endométriales bénignes telles que les polypes et l'hyperplasie et à un risque deux à trois fois plus élevé de carcinome endométrial. L'évaluation de l'endomètre par échographie chez les femmes ménopausées asymptomatiques traitées au Tamoxifène est associée à un taux élevé de résultats faussement positifs. En cas de saignements vaginaux anormaux, indépendamment des résultats de l'échographie, la biopsie de l'endomètre pour obtenir une histopathologie est le seul outil diagnostique fiable pour exclure une néoplasie endométriale.

Chez les femmes préménopausées, le Tamoxifène peut provoquer une oligoménorrhée ou une aménorrhée et des cycles menstruels irréguliers et a un effet anti-œstrogène sur l'épithélium vaginal et l'endomètre. Le Tamoxifène n'est pas un contraceptif, car il provoque des kystes ovariens qui produisent des taux sériques élevés d'œstrogène et une polyovulation. Une contraception efficace est recommandée chez les utilisatrices préménopausées de Tamoxifène en raison des effets tératogènes sur le fœtus. Le traitement au Tamoxifène est associé à des effets secondaires psychosexuels et à une instabilité vasomotrice. Il est à noter que d'autres SERM, notamment le Raloxifène n'ont pas d'effet agoniste au niveau de l'endomètre (70). Cela met en évidence la sélectivité tissulaire que peut avoir un SERM par rapport à un autre SERM et donc que les effets indésirables gynécologiques du Tamoxifène ne sont pas communs avec l'ensemble des SERM.

Nous pouvons aussi noter quelques effets indésirables communs avec la chimiothérapie tels que la fatigue et les problèmes digestifs. Mais ces effets indésirables sont moins présents, et nous pouvons surtout observer l'absence d'effets indésirables dus à la diminution de la croissance cellulaire de l'ensemble des cellules, avec les effets sur les phanères et les problèmes sanguins notamment, ainsi que les symptômes dus au SLT (Tableau 5).

Tableau 5 : Effets indésirables du Tamoxifène très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (71)

Systèmes	Effets indésirables
ANOMALIE DES EXAMENS DE LABORATOIRE	Fréquent : Hypertriglycémie
DIVERS	Très fréquent : Fatigue
GYNÉCOLOGIE, OBSTÉTRIQUE	Fréquents : Fibrome utérin Hypertrophie de l'endomètre
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	Fréquent : Accident thromboembolique
SYSTÈME DIGESTIF	Fréquents : Constipation Diarrhée Pancréatite Vomissement
SYSTÈME NERVEUX	Fréquents : Accident vasculaire cérébral ischémique Dysesthésie Neuropathie périphérique sensitive Paresthésie Trouble neurosensoriel

2.4.4.2 Les traitements anti HER2

Il existe principalement 2 familles de molécule ciblant les récepteurs HER2. La famille la plus utilisée est celle des anticorps monoclonaux inhibant les récepteurs HER, dont fait partie le Trastuzumab et le Pertuzumab. L'autre famille est celle des inhibiteurs de la tyrosine kinase avec notamment le Lapatinib et le Neratinib.

Le Pertuzumab et le Trastuzumab ayant des mécanismes d'action quasiment similaires, et le Trastuzumab étant largement plus prescrit, nous allons plutôt nous concentrer sur le Trastuzumab pour la suite.

2.4.4.2.1 Trastuzumab

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal murin humanisé IgG1, réagissant contre le domaine extracellulaire de HER2, ce récepteur étant surexprimé dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein.

2.4.4.2.1.1 Mécanisme d'action

La protéine HER2 est le candidat idéal pour inhiber la signalisation dépendante du facteur de croissance. En effet, HER2 adopte en l'absence de ligand une conformation ouverte, ce qui augmente sa fréquence dans la formation des hétérodimères. Cette fréquence est encore augmentée lorsque HER2 est surexprimé. De plus, les hétérodimères formés avec HER2 sont plus stables à la surface des membranes cellulaires, car leur endocytose s'effectue avec une fréquence moins importante. L'épitope reconnu par le Trastuzumab se situe au niveau de la région juxtamembranaire du domaine IV. Son effet thérapeutique passe donc par plusieurs mécanismes d'action, ainsi la liaison du Trastuzumab à son épitope entraîne :

- le blocage du clivage protéolytique du récepteur ;
- l'internalisation du complexe récepteur / anticorps ;
- la stimulation de l'immunité cellulaire innée par le recrutement des cellules NK et macrophages entraînant la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ;
- enfin, comme toutes les IgG1, le Trastuzumab peut fixer le complément et déclencher une cytotoxicité médiée par le complément (Figure 19).

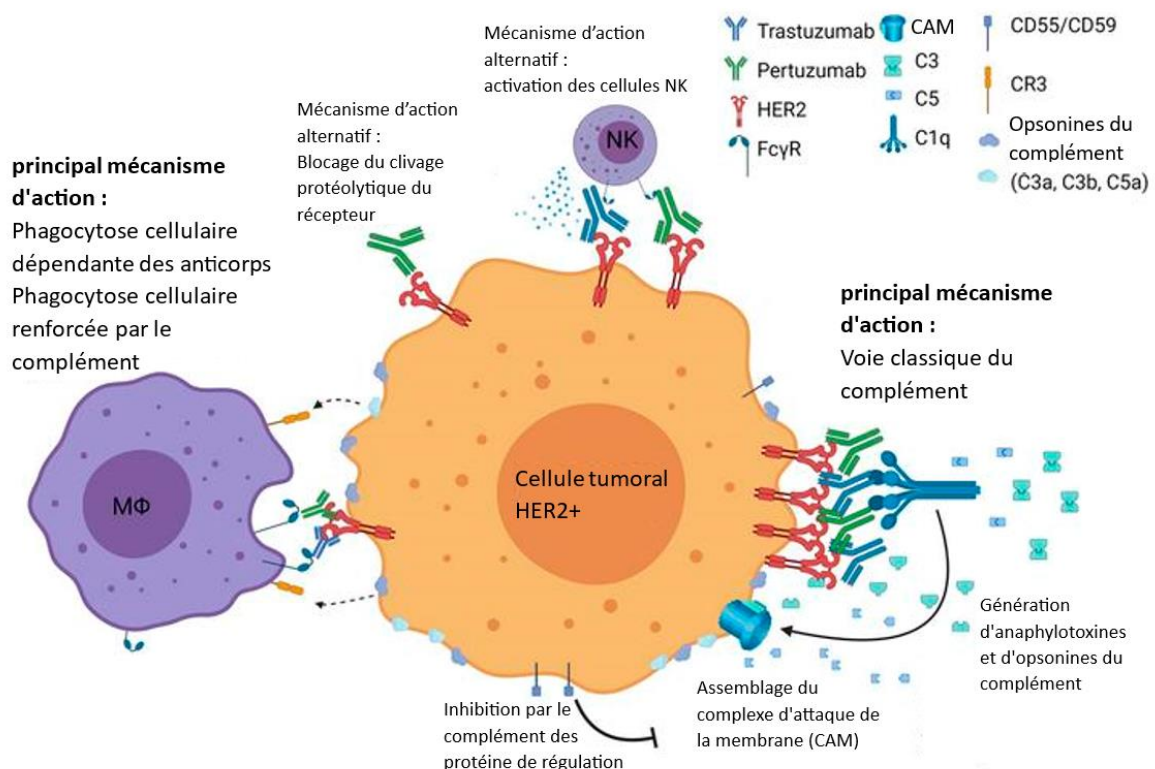


Figure 19: Schéma des mécanismes d'action du Trastuzumab et du Pertuzumab traduit depuis (72)

2.4.4.2.1.2 Effets indésirables

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les effets sur le système cardiovasculaire. L'utilisation de Trastuzumab peut être associée à la survenue d'une cardiotoxicité. Son action est particulièrement délétère lorsqu'elle est associée à une cure d'anthracyclines. Cette cardiotoxicité, estimée suite aux études de phase 3, est de 27 % lorsque le Trastuzumab est utilisé avec des anthracyclines, de 13 % lorsque le Trastuzumab est associé au Paclitaxel et de 2 % à 8 % lorsqu'il est utilisé seul (73). Les cardiomyopathies dilatées secondaires au Trastuzumab sont souvent réversibles à l'arrêt de l'exposition (74).

Le mécanisme pathologique de la toxicité cardiaque du Trastuzumab semble être lié à l'inhibition du signal cellulaire induit par la stimulation de HER2 dans les cardiomyocytes. La protéine HER2 est importante pour la cardiogénèse embryonnaire et la pathogenèse des hypertrophies cardiaques. Cette protéine est responsable de l'activation de facteurs de transcription AP-1 (liés à la pathogenèse de l'hypertrophie cardiaque) et nucléaires kappa B (responsables de la réponse cellulaire au stress). Elle semble également être nécessaire pour la réparation des dommages oxydatifs causés par les anthracyclines et son inactivation accroît la vulnérabilité cardiaque. HER2 influe également sur l'homéostasie du calcium des cardiomyocytes. Les atteintes cardiaques liées au Trastuzumab ne sont pas associées à une modification de la morphologie des cardiomyocytes (75).

Comme nous pouvons le voir avec le Tableau 6, le Trastuzumab a plusieurs effets indésirables communs avec les traitements de chimiothérapie classique tels que la fatigue, les douleurs, des déficits en certaines cellules sanguines, ainsi que des troubles digestifs, nausée, vomissement et diarrhée, principalement dus au SLT et au fait que, malgré que les récepteurs HER2 soient surexprimés sur les cellules cancéreuses, on les retrouve sur des cellules saines qui peuvent subir une lyse elles aussi. Mais il possède aussi des effets indésirables des traitements par anticorps avec des syndromes pseudogrippaux, des infections et des problèmes respiratoires.

Tableau 6 : Effets indésirables du Trastuzumab très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (76)

Systèmes	Effets indésirables
ANOMALIE DES EXAMENS DE LABORATOIRE	Très fréquents : Globules blancs diminués Leucopénie Neutropénie
DERMATOLOGIE	Très fréquents : Alopécie Eruption cutanée Erythème cutané Erythrodysesthésie palmoplantaire Mucite Ongle (modification) Onychopathie Fréquents : Acné Cellulite Dermatite Eruption maculopapuleuse Erysipèle Fragilité de l'ongle Hyperhidrose Infection cutanée Onychoclasie Prurit Sécheresse cutanée
DIVERS	Très fréquents : Asthénie Douleur Douleur thoracique Fatigue Fièvre Frisson Neutropénie fébrile Oedème de la face Oedème périphérique Syndrome pseudogrippal Fréquents : Douleur des extrémités Oedème
GYNÉCOLOGIE, OBSTÉTRIQUE	Fréquent : Mastite
HÉMATOLOGIE	Très fréquents : Anémie Thrombopénie Fréquents : Contusion Ecchymose
INFECTIOLOGIE D'ORIGINE VIRALE	Fréquents : Grippe Zona

Systèmes	Effets indésirables
INFECTIOLOGIE NON PRÉCISÉE	Très fréquent : Infection Fréquent : Sepsis neutropénique
PSYCHIATRIE	Très fréquent : Insomnie Fréquents : Anxiété Dépression Pensée anormale Trouble psychique
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	Très fréquents : Arythmie Bouffée de chaleur Flutter Fraction d'éjection diminuée Fréquence cardiaque irrégulière Hypertension artérielle Pression artérielle (augmentation) Pression artérielle (diminution) Fréquents : Hypotension artérielle Insuffisance cardiaque congestive Malaise Palpitation Tachyarythmie supraventriculaire Tachycardie supraventriculaire Vasodilatation Cardiomyopathie
SYSTÈME DIGESTIF	Très fréquents : Constipation Diarrhée Douleur abdominale Dyspepsie Nausée Vomissement Fréquents : Hémorroïde Lésion hépatocellulaire
SYSTÈME NERVEUX	Très fréquents : Céphalée Paresthésie Tremblement Fréquents : Ataxie Hypertonie Neuropathie périphérique Somnolence

2.4.4.2.2 Inhibiteur de la tyrosine kinase

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 0, les récepteurs HER possèdent au niveau de leur extrémité intra-cellulaire une tyrosine kinase qui va permettre d'enclencher toute une cascade de réactions, suite à la phosphorylation de tyrosine, responsable de leur action.

Certains inhibiteurs de la tyrosine kinase tels que le Lapatinib et le Neratinib vont donc pouvoir agir au niveau des récepteurs HER2.

2.4.4.2.2.1 Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase sont des petites molécules qui vont interagir en compétition avec l'ATP sur le site catalytique du domaine tyrosine kinase situé dans le domaine intracellulaire du récepteur, entraînant une inhibition de sa phosphorylation et de son activité. Bien que ces agents aient en commun un mécanisme d'action similaire, ils présentent de nombreuses différences sur le plan de leur spécificité vis-à-vis des différents membres de la famille HER, ainsi que sur le plan de la réversibilité de leur liaison à la poche de fixation de l'ATP. La liaison peut être définitive ou réversible. Chaque inhibiteur de la tyrosine kinase a un spectre de spécificité vis-à-vis des sous-types d'HER. Par exemple, le Lapatinib est un inhibiteur réversible de HER1 et de HER2 alors que le Neratinib, non remboursé en France, est un inhibiteur de la tyrosine kinase pan-HER qui se lie de façon irréversible aux sites catalytiques des sous-types HER1 HER2 et HER4.

Le Lapatinib est principalement utilisé pour les traitements HER2+ présentant une résistance primaire ou secondaire au Trastuzumab. Etant de petit taille il peut aussi être utilisé en cas de métastase tumorale, car il pénètre plus facilement la barrière hémato-encéphalique (77).

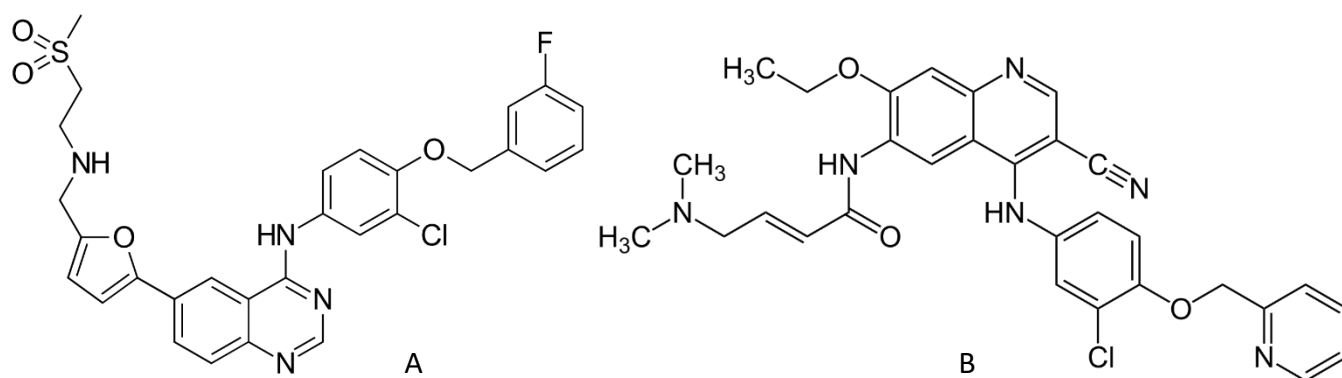


Figure 20: Structure moléculaire du Lapatinib (A) et du Neratinib (B)

2.4.4.2.2 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du Lapatinib sont des éruptions cutanées acnéiformes et des diarrhées (Tableau 7). Des effets indésirables cardiaques ont été rarement rapportés et sont souvent moins graves que ceux dus au Trastuzumab.

Tableau 7 : Effets indésirables du Lapatinib très fréquents et fréquents des principaux systèmes impactés par les traitements du cancer du sein (78)

Systèmes	Effets indésirables
ANOMALIE DES EXAMENS DE LABORATOIRE	Fréquent : Hyperbilirubinémie
DERMATOLOGIE	Très fréquents : Alopécie Eruption cutanée Erythrodysesthésie palmoplantaire Mucite Prurit Sécheresse cutanée Fréquent : Onychopathie
DIVERS	Très fréquents : Asthénie Douleur des extrémités Fatigue
PSYCHIATRIE	Très fréquent : Insomnie
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	Très fréquent : Bouffée de chaleur Fréquent : Insuffisance ventriculaire gauche
SYSTÈME DIGESTIF	Très fréquents : Diarrhée Douleur abdominale Dyspepsie Nausée Vomissement

2.4.5 L'apport des traitements personnalisés

Dans cette partie, nous allons voir quels ont été les apports de l'hormonothérapie, avec principalement celui du Tamoxifène, et du Trastuzumab dans le traitement du cancer du sein. En abordant dans une première partie l'apport de ces traitements au niveau de la réponse au traitement, que ce soit en comparant le taux de survie, le taux de réponse complète ou objective, ou le taux de récurrence.

Dans une deuxième partie nous rediscuterons des effets indésirables de ces traitements en les comparant à une chimiothérapie plus classique et voir quel impact cela peut avoir chez les patientes qui suivent ces traitements

2.4.5.1 La réponse au traitement

2.4.5.1.1 Hormonothérapie

Une méta-analyse, regroupant les données provenant de 20 études (n=214567) comparant l'évolution des cancers au stade précoce traités pendant 5 ans avec du Tamoxifène par rapport à l'absence de Tamoxifène adjuvant, a été menée (79).

Dans un premier temps nous allons étudier l'apport du Tamoxifène chez des patientes ayant un cancer au stade précoce afin de déterminer son impact en fonction de la présence ou de l'absence des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Chez les patientes RE+, l'attribution du Tamoxifène a permis de réduire en moyenne de 45% par an le taux de récurrence au cours des années 0 à 4 et de le réduire en moyenne de 26% par an au cours des années 5 à 9 (avec peu d'effets supplémentaires après l'année 10), de sorte que sur toutes les périodes, la réduction du taux de récurrence était en moyenne de 39 %. A 10 ans, le taux de récurrence chez le groupe témoins était de 39.1% alors que chez le groupe traité par Tamoxifène durant environ 5 ans, ce taux était de 25,7%. En revanche, dans les cas de maladie pauvre en RE, il n'y avait pas d'effet apparent sur la récurrence (79).

Il est aussi à noter que le statut RP des patientes a peu d'impact sur la diminution du taux de récurrence. Ces premiers résultats nous permettent de conclure que le Tamoxifène a bien un apport au niveau de la diminution des récurrences pour les cancers du sein RE+ au stade précoce.

Les résultats suivants résumés dans le Tableau 8 ne vont donc pas tenir compte du statut des RP et se limitent aux femmes ayant une maladie à RE+ afin de mesurer la pertinence du statut ganglionnaire et de la chimiothérapie de fond.

Tableau 8 : Résumé des résultats bruts concernant la récurrence en fonction de l'association ou non à une chimiothérapie et du statut ganglionnaire tiré de (79).
0* représente une non diminution du taux de récurrence, pouvant être une augmentation ou une stagnation.

0-4 ans				5-9 ans			>10ans		
	Nombre de patientes	Nombre de récurrences	Taux de récurrence (%)	Nombre de patientes	Nombre de récurrences	Taux de récurrence (%)	Nombre de patientes	Nombre de récurrences	Taux de récurrence (%)
Pas de chimiothérapie / pas de propagation dans les ganglions									
Tamoxifène	9916	254	2,6	8326	152	1,8	11018	183	1,7
Contrôle	9154	508	5,5	6968	218	3,1	8954	174	1,9
Diminution du taux de récurrence (%)	53,8			41,6			14,5		
Pas de chimiothérapie / propagation dans les ganglions									
Tamoxifène	2008	121	6,0	1363	68	5,0	1214	37	3,0
Contrôle	1580	193	12,2	888	50	5,6	821	18	2,2
Diminution du taux de récurrence (%)	50,7			11,4			0*		
Chimiothérapie / pas de propagation dans les ganglions									
Tamoxifène	3775	86	2,3	2991	54	1,8	1667	24	1,4
Contrôle	3681	133	3,6	2829	54	1,9	1610	15	0,9
Diminution du taux de récurrence (%)	36,9			5,4			0*		
Chimiothérapie / propagation dans les ganglions									
Tamoxifène	8108	429	5,3	4624	180	3,9	1777	64	3,6
Contrôle	7440	632	8,5	3728	177	4,7	1273	43	3,4
Diminution du taux de récurrence (%)	37,7			18,0			0*		

Comme nous pouvons le voir, que ce soit avec ou sans chimiothérapie et avec ou sans invasion ganglionnaire, le Tamoxifène a un apport un bénéfice au niveau des récurrences et ce, au moins jusqu'à 10 ans.

Cet apport est plus important sans chimiothérapie, mais cela s'explique facilement par le fait que la chimiothérapie a déjà diminué elle-même le taux de récurrence, ce taux est d'ailleurs plus bas avec une association chimiothérapie + Tamoxifène que Tamoxifène seul pour l'ensemble des combinaisons étudiées (excepté pour la période >10 ans avec propagation dans les ganglions). Il est aussi à noter que le Tamoxifène apporte une diminution du taux de récurrence peu importe le statut ganglionnaire.

Dans ces études le Tamoxifène a été utilisé durant 5 ans, et nous pouvons remarquer que durant son utilisation adjuvante avec une chimiothérapie, il permet de diminuer les récurrences de plus de 1/3 durant les années 0 à 4 ans et qu'il continue à avoir un léger effet sur les récurrences, même après son arrêt, qui est quasiment de 1/5 chez les patientes ayant une invasion du système lymphatique.

De plus, la réduction des récurrences semblait un peu plus importante dans les essais portant sur des doses quotidiennes de Tamoxifène plus élevées (79). Des réductions très significatives des récurrences ont été observées avec un effet légèrement plus important du Tamoxifène chez les patientes présentant des degrés plus élevés de positivité RE dans les deux catégories d'essais. Pour les patientes recevant une chimiothérapie, le Tamoxifène s'est avéré encore plus bénéfique, qu'il soit commencé en même temps que la chimiothérapie ou après celle-ci. La légère supériorité du début simultané n'était toutefois pas significative, et ces essais sur le Tamoxifène n'ont pas randomisé le moment de l'administration.

Ces résultats nous permettent de conclure que le Tamoxifène a bien un apport au niveau de la diminution des récurrences pour les cancers du sein RE+ au stade précoce, que ce soit en utilisation seule ou en adjuvant, et qu'il y ait ou non invasion du système lymphatique. Cette diminution va jouer sur la survie des patientes, car une augmentation des récurrences entraîne une augmentation de décès dû au cancer. Les études ont montré qu'il y avait une baisse de la mortalité chez les patientes ayant reçu du Tamoxifène durant 5 ans comparé à celles n'ayant pas reçu de Tamoxifène. Et ce, malgré certains décès dus aux effets indésirables du Tamoxifène tels que les cancers de l'utérus et les maladies thromboemboliques. De façon remarquable, le taux annuel de mortalité par cancer du sein a été réduit d'environ un tiers tout au long des 15 premières années après la randomisation dans l'étude (79).

Dans les cancers ER+ HER2-, les recommandations de l'ESMO 2018 positionnent l'hormonothérapie en première ligne, sauf en cas d'atteintes viscérales et d'hormonorésistance (80). Trois stratégies existent : IA + inhibiteurs de CDK 4/6 ; IA ou Tamoxifène ou Fulvestrant ; IA + Everolimus en cas de progression sous exemestane.

En deuxième ligne pour les cancers du sein métastatiques, l'usage d'une hormonothérapie seule n'est plus l'option prioritaire du fait d'une efficacité modeste, d'autant que des mutations génétiques sont à l'origine de résistances à ces traitements.

L'hormonothérapie vient principalement stabiliser les tumeurs et empêcher les récurrences, mais en cas de non-régression de la tumeur, il est nécessaire de recourir à des stratégies plus agressives. Par contre, l'hormonothérapie a pour principal avantage d'avoir beaucoup moins d'effets indésirables que la chimiothérapie, d'où son utilisation en première ligne.

2.4.5.1.2 Trastuzumab

Pour le Trastuzumab, nous allons comparer dans différents tableaux les résultats de différentes études montrant l'effet d'un protocole de chimiothérapie seule par rapport à un même protocole associé au trastuzumab en situation métastatique (Tableau 11), néoadjuvante (Tableau 9) et adjuvante (Tableau 10) chez des patientes HER2+.

Pour les essais en situation métastatique, nous allons regarder l'apport du Trastuzumab selon 3 critères, la réponse objective, définie comme une régression ou une non-progression de la tumeur, la réponse complète, définie comme une disparition de toutes les lésions cibles, et la durée de survie sans progression.

Pour les essais en situation adjuvante, nous allons regarder l'apport de l'ajout du Trastuzumab de manière adjuvante au traitement en regardant les augmentations du taux de survie, sans récurrence, sans récurrence à distance et global.

Tableau 9 : Résultats d'un essai thérapeutique en situation néoadjuvante avec le Trastuzumab. Modifié à partir de la publication (81)

Références	Nombre	Schémas	Résultats
Buzdar et al. (82)	16	4 × P→4xFEC→CHIR	pCR : 25 %
	18	4 × P+T→4xFEC+T→CHIR	pCR : 66,7 % (p = 0,02)

P : Paclitaxel, 225 mg/m² IV en 24 heures toutes les trois semaines ; FEC : 5FU, 500 mg/m², Epirubicine, 75 mg/m² Cyclophosphamide, 500 mg/m² toutes les trois semaines ; T : Trastuzumab hebdomadaire.

Tableau 10 : Principaux résultats des essais thérapeutiques en situation adjuvante avec le Trastuzumab. Modifié à partir de la publication (81)

Références	Effectif	Schémas	Bénéfices relatifs		
			SSR (%)	SSRD	SG (%)
Romond et al. (83)	1679	4 × AC→4 × P	–	–	–
Suivi médian de 2,4 ans	1672	4 × AC→4 × P+T→T	–52	–53 %	–33
Slamon et al. (84)	1050	4AC→4D	–	NC	–
Suivi médian de deux ans	1068	4AC→4TD→T	–51	NC	–
Piccart-Gebhart et al. (85)	1693	CT	–	–	–
	1694	CT→T	–50	–49 %	–24

SSR : survie sans récurrence ; SSRD : survie sans récurrence à distance ; SG : survie globale ; NC : non communiqué ; AC : Doxorubicine et Cyclophosphamide toutes les trois semaines ; P : Paclitaxel 175 mg/m² en trois heures toutes les trois semaines ; D : Docétaxel ; T : Trastuzumab pendant un an ; CT : chimiothérapie.

Tableau 11 : Résultats des principaux essais thérapeutiques en situation métastatique avec le Trastuzumab. Modifié à partir de la publication (81)

Références	Nombre patientes	Schéma	Résultats
<i>Trastuzumab seul</i>			
Baselga et al. (86)	46	T	RO : 11,6 % ; RC : 2,3 % ; SSP : 5,1 mois
<i>Associations Trastuzumab–taxanes</i>			
Slamon et al. (87)	138	AC	RO : 58 % ; RC : 4 % ; SSP : 6,1 mois
	143	AC + T	RO : 56 % ; RC : 8 % ; SSP : 7,8 mois
	96	P	RO : 17 % ; RC : 2 % ; SSP : 3 mois
	92	P + T	RO : 41 % ; RC : 8 % ; SSP : 6 ; 9 mois
Marty et al. (88)	94	D	RO : 34 % ; RC : 2 % ; SSP : 6,1 mois
	92	D + T	RO : 61 % ; RC : 7 % ; SSP : 11,7 mois
<i>Associations Trastuzumab + sels de platine</i>			
Pegram et al. (89)	37	CDDP + T	RO : 24,3 % ; RC : 0 % ; SSP : 5,3 mois
Pegram et al. (90)	62 (FISH+)	D' + CDDP + T	RO : 77 % ; RC : 5 % ; SSP : 12,7 mois
	59 (FISH+)	D' + CBDCA + T	RO : 63 % ; RC : 20 % ; SSP : 15,6 mois
Robert et al. (91)	96	P + CBDCA + T	RO : 59 % (FISH+) ; RC : NC ; SSP : 13,5 mois (FISH+)

RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; SSP : survie sans progression ; NC : non communiqué ; AC : Doxorubicine et Cyclophosphamide toutes les trois semaines ; T : Trastuzumab hebdomadaire ; P : Paclitaxel, 175 mg/m² toutes les trois semaines ; D : Docétaxel, 100 mg/m² toutes les trois semaines ; D' : Docétaxel, 75 mg/m² toutes les trois semaines ; CDDP : Cisplatine, 75 mg/m² toutes les trois semaines ; CBDCA : Carboplatine AUC6 toutes les trois semaines.

En première ligne métastatique, les taux de réponse avec le Trastuzumab administré seul sont seulement de 14 % chez les patientes antérieurement traitées (86). Il peut monter jusqu'à 70 à 80 % lors d'association avec des taxanes. L'avantage de l'administration de Trastuzumab a été suggéré d'abord avec le Paclitaxel puis le Docétaxel (Tableau 11). Le taux de réponse des patientes ayant reçu Trastuzumab plus Paclitaxel était meilleur (30 %), avec un gain de 6% de réponse complète et un gain de 6 mois de survie sans progression, par rapport aux patientes ayant reçu le Paclitaxel seul (87). Pour le Docétaxel les résultats sont presque similaires avec 32% de taux de réponse objective supplémentaire et 6 mois de survie sans progression (88).

Pour les essais thérapeutiques en situation adjuvante avec le Trastuzumab, lors l'étude nord-américaine (83), l'analyse a concerné plus de 3300 patientes de l'essai B-31. Dans cet essai, les patientes atteintes de cancer ayant disséminé dans le creux axillaire (N+) étaient randomisées pour recevoir soit quatre cycles d'Adriamycine et de Cyclophosphamide (AC) suivis de quatre cycles de Paclitaxel (bras 1) ou le même traitement associé au Trastuzumab débuté en même

temps que le Paclitaxel (après les anthracyclines) pour une durée d'un an (bras 2). L'analyse a comparé un bras témoin constitué par les deux bras témoin des deux essais (bras 1 ; $n = 1679$), sans Trastuzumab, contre un bras expérimental recevant du Trastuzumab constitué par le bras (bras 2 ; $n = 1672$). Après un suivi en médiane de deux ans, la réduction du risque de récurrence locale, locorégionale ou à distance était de 52 % à trois ans ($p < 10^{-12}$) et le risque de décès était réduit de 33 % en faveur du bras Trastuzumab (83).

Dans l'étude HERA (85), les investigateurs ont voulu étudier la combinaison du Trastuzumab avec des protocoles de chimiothérapie adjuvants très variés dans le grand nombre de centres participant à l'étude (478 institutions de 39 pays). Dans cet essai, un minimum de quatre cycles de chimiothérapie ont été administrés. Puis on a comparé 2 groupes où l'on a administré un ou deux ans de Trastuzumab toutes les trois semaines à une période d'observation. Les résultats ne sont disponibles que pour le groupe avec 1 an de traitement. Le bénéfice de taux de survie sans maladie était de 46 % en faveur du bras Trastuzumab ($p < 0,0001$) avec un an de Trastuzumab.

Au vu de ces données, le rationnel pour une administration du Trastuzumab est de manière concomitante à de la chimiothérapie. Son apport repose essentiellement sur l'effet additif et synergique avec la chimiothérapie démontré dans les différentes études cliniques. Il est de préférence à associer à des taxanes, car comme nous l'avons déjà abordé dans le paragraphe 2.4.4.2.1.2, la toxicité cardiaque du Trastuzumab est augmentée lors de son utilisation en concomitance avec des anthracyclines

2.4.5.2 Effets indésirables des traitements personnalisés comparés aux traitements classiques

2.4.5.2.1 Synthèse des effets indésirables des traitements de chimiothérapie « classique »

Les traitements de chimiothérapie « classique » sont des traitements qui vont bloquer ou ralentir la croissance ou la multiplication des cellules, grâce à différents mécanismes d'action. Cela permet de cibler préférentiellement les cellules avec une forte multiplication et donc les cellules cancéreuses, mais cela affecte aussi d'autres types de cellules du corps avec une forte croissance tels que les cellules de la moelle osseuse et les cellules des phanères. Cela entraîne des effets indésirables communs à l'ensemble de ces traitements. Certains ne sont pas graves pour la santé du patient, comme les problèmes qui font suite à l'impact du traitement sur les phanères tel que l'alopécie et la coloration des ongles, même s'ils peuvent avoir un impact psychologique sur le patient. D'autres effets découlant directement de l'impact du traitement sur des lignées cellulaires peuvent être plus graves, comme ceux dus à l'impact sur les lignées cellulaires de la moelle osseuse. Cela peut entraîner des diminutions des cellules sanguines et engendrer des anémies, des neutropénies ou des leucopénies, responsables d'une diminution de la réponse immunitaire et d'une augmentation des infections.

En plus de ces effets nous retrouvons aussi les effets indésirables dus au SLT. Ils sont plus présents avec les anthracyclines et les taxanes qu'avec les 5-FU, mais restent communs à l'ensemble des traitements par chimiothérapie. Mais l'ensemble de ces effets indésirables ne sont pas spécifiques aux traitements « classiques », ils surviennent dès lors qu'il y a une mort rapide de cellules.

2.4.5.2.2 Hormonothérapie

Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe précédent, les traitements par chimiothérapie ont de nombreux effets indésirables. Parmi ces effets indésirables nous retrouvons des effets peu ou moyennement graves pour la santé, mais pouvant avoir un impact psychologique sur la patiente qui peut mener à l'arrêt du traitement. Nous retrouvons notamment les nausées, les vomissements, la chute des cheveux, la fatigue, la perte d'appétit, la perte de poids ainsi que l'anxiété et la dépression. D'autres sont potentiellement plus dangereux pour la santé, comme les effets indésirables dus à l'impact sur les cellules de la moelle osseuse, ou certains effets indésirables spécifiques, avec les effets indésirables cardiaques pour les anthracyclines et les effets indésirables neurologiques pour le 5-FU et les taxanes.

L'hormonothérapie a moins d'effets indésirables graves que la chimiothérapie. On retrouve quand même des effets indésirables graves, avec les problèmes au niveau gynécologique, les risques thromboemboliques, dus notamment à l'hypertriglycémie, et des problèmes d'ostéoporose (92). Les risques gynécologiques les plus graves surviennent principalement avec le Tamoxifène, on retrouve notamment des fibromes utérins et des cancers de l'endomètre. Une surveillance gynécologique est obligatoire sous Tamoxifène. Les troubles osseux sont eux plus présents avec les inhibiteurs de l'aromatase (Tableau 12 : Effets indésirables persistants et tardifs du Tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase).

Tout comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie a des effets indésirables peu graves mais ayant un impact psychologique, et notamment des sécheresses vaginales, des pertes de la libido, une prise de poids, et comme pour la chimiothérapie, une anxiété ou une dépression. Comme l'hormonothérapie est souvent utilisée de manière néoadjuvante ou adjuvante à des traitements par chimiothérapie et de la chirurgie, cet effet psychologique risque de s'additionner et conduire à l'arrêt du traitement. Parmi les problèmes psychologiques, on retrouve notamment les troubles de l'image corporelle, qui peuvent être dus à la perte de cheveux, la perte ou la prise de poids, l'impact direct sur le sein et les problèmes sexuels et de libido. Ces troubles peuvent être un sujet de préoccupation majeure, touchant 31 à 67 % des patientes ayant été traitées du cancer du sein (93).

Le risque majeur est avant tout celui d'un arrêt prématuré du traitement, ou d'une observance insuffisante pouvant diminuer l'efficacité du traitement et impacter la survie liée au cancer.

L'attention accordée aux effets indésirables rapportés et leur prise en charge multidisciplinaire et globale sont donc primordiales pour donner toutes les chances de guérison et de bien-être physique et psychique après un cancer du sein survenant chez une femme.

Tableau 12 : Effets indésirables persistants et tardifs du Tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase

Type de traitement	Effets persistants	Effets tardifs
Tamoxifène	Bouffées de chaleur	Risque accru d'accident vasculaire cérébral
	Dysménorrhée	Risque accru de cancer de l'endomètre
	Troubles de l'humeur	Risque accru de thrombose
	Augmentation des triglycérides	Ostéopénie chez les femmes non ménopausées
Inhibiteurs de l'aromatase	Sécheresse vaginale	Risque accru d'ostéoporose
	Baisse de la libido	Risque accru de fractures
	Symptômes musculo-squelettiques/douleur	
	Élévation du cholestérol	
Tamoxifène et inhibiteur de l'aromatase : impact psychosocial	Dépression	
	Anxiété	
	Diminution de la libido	
	Troubles de l'image corporelle	
	Difficultés de réinsertion professionnelle	

2.4.5.2.3 Le Trastuzumab

Contrairement à l'hormonothérapie, le Trastuzumab a beaucoup d'effets indésirables, dont plusieurs effets indésirables graves. On retrouve beaucoup d'effets indésirables en commun avec les chimiothérapies. Cela s'explique notamment par le fait que tout comme pour les chimiothérapies, le Trastuzumab peut cibler toutes les cellules possédant des récepteurs HER2 et donc même si l'affinité pour les cellules cancéreuses est plus importante, d'autres cellules peuvent être touchées.

La principale toxicité du Trastuzumab est cardiaque, cette toxicité est amplifiée lorsque le Trastuzumab est associé aux anthracyclines qui ont eux aussi une cardiotoxicité.

2.4.5.2.4 Conclusion sur les effets secondaires

Comme nous avons commencé à l'évoquer précédemment, les différents traitements du cancer du sein, que nous avons étudié, ont tous un nombre important d'effets indésirables,

dont certains sont graves ou ont des effets psychologiques qui peuvent être importants. Mais la quantité de ces effets indésirables varie tout de même grandement d'un médicament à l'autre (Tableau 13). Comme nous pouvons le voir certains médicaments comme le Paclitaxel ou le Trastuzumab ont beaucoup d'effets indésirables fréquents ou très fréquents (respectivement 90 et 122). Alors que d'autres, tels que le 5-FU, le Tamoxifène et le Lapatinib en ont entre 3 à 12 fois moins (respectivement 10, 22 et 27).

Si nous nous concentrons sur la chimiothérapie classique, nous pouvons remarquer que malgré que la Doxorubicine n'ai pas beaucoup plus d'effets indésirables que le Tamoxifène par exemple, elle possède beaucoup d'effets indésirables graves (12 contre 5). Nous pouvons donc en conclure qu'à part pour le 5-FU, qui n'est jamais prescrit seul, les médicaments de chimiothérapie ont beaucoup d'effets indésirables graves qui touchent un nombre de systèmes importants, avec une prévalence pour les lignées cellulaires sanguines et donc favorisent les infections, ainsi que des problèmes au niveau cardiovasculaire.

Nous pouvons aussi conclure que le Tamoxifène, qui fait pourtant partie des traitements d'hormonothérapie avec le plus d'effets indésirables (92), permet bien d'avoir un traitement supplémentaire pour les patientes RE+ qui a moins d'effets indésirables graves que les traitements de chimiothérapie.

Pour ce qui est du Lapatinib, lui aussi permet d'avoir un médicament supplémentaire pour les patientes HER2+ qui a moins d'effets indésirables graves, même si cela reste plus nuancé au niveau des effets indésirables ayant un impact psychologiques.

Enfin comme nous l'avons déjà-vu plus tôt, l'apport du Trastuzumab dans les traitements stratifiés du cancer du sein, n'est pas au niveau de la diminution des effets indésirables. Il possède même au contraire plus d'effets indésirables que les médicaments de chimiothérapie que nous avons étudiés.

Tableau 13: Récapitulatif du nombre d'effets indésirables fréquents et très fréquents trié par système avec pour chaque médicament étudié le nombre d'effets indésirables totaux (T), graves (G) ou ayant un impact psychologique(P) (43,53,61,71,76,78)

Système	Doxorubicine			5-FU			Paclitaxel			Tamoxifène			Trastuzumab			Lapatinib		
	T	G	P	T	G	P	T	G	P	T	G	P	T	G	P	T	G	P
ANOMALIE DES EXAMENS DE LABORATOIRE	3	2	0	1	0	0	9	4	0	1	0	0	3	3	0	1	0	0
DERMATOLOGIE	7	0	4	0	0	0	12	2	10	0	0	0	18	2	11	7	1	4
DIVERS	3	0	1	2	0	0	10	3	2	1	0	1	12	2	5	3	0	3
GYNÉCOLOGIE, OBSTÉTRIQUE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0
HÉMATOLOGIE	2	2	0	2	2	0	3	3	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0
HÉPATOLOGIE	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	4	3	0	1	1	0
IMMUNO-ALLERGOLOGIE	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
INFECTIOLOGIE	2	2	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0
INSTRUMENTATION	1	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
NUTRITION, MÉTABOLISME	2	1	1	0	0	0	3	1	2	0	0	0	2	1	1	1	1	0
OPHTALMOLOGIE	1	0	0	0	0	0	5	0	0	2	0	1	3	0	0	0	0	0
ORL, STOMATOLOGIE	1	0	0	0	0	0	10	0	0	2	0	0	12	0	3	2	0	1
PSYCHIATRIE	0	0	0	0	0	0	6	0	4	0	0	0	5	2	3	1	0	1
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	5	4	0	1	1	0	8	3	0	1	1	0	16	9	0	2	1	0
SYSTÈME DIGESTIF	5	1	3	2	1	1	9	1	5	4	2	2	8	1	6	5	1	4
SYSTÈME MUSCULO-SQUELETTIQUE	0	0	0	0	0	0	6	0	0	3	0	0	9	0	0	2	0	2
SYSTÈME NERVEUX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	4	7	3	4	0	0	0
SYSTÈME RESPIRATOIRE	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	7	3	3	2	0	2
UROLOGIE, NÉPHROLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0
Total	32	12	9	10	6	1	90	19	23	22	5	8	122	36	36	27	5	17

2.5 Conclusion sur l'apport de la personnalisation des traitements dans le cancer du sein

Dans le cancer du sein la mise en place de la médecine stratifiée fait suite à la découverte en 1967 de la présence de RE au niveau de certaines tumeurs. Suite à cette découverte, on a cherché des molécules pouvant cibler spécifiquement ces récepteurs, ce qui donnerait des médicaments qui ne seraient efficaces que chez les patients surexprimant au niveau de la tumeur les RE. C'est le même processus qui a conduit au traitement anti HER2. Cela a même conduit à modifier les classifications des cancers du sein pour prendre en compte l'expression de ces trois récepteurs au niveau de la tumeur, avec l'ajout de la classification moléculaire.

Nous avons pu observer que pour les patientes ER+PR+ ou ER+PR-, l'hormonothérapie permet d'augmenter la réponse au traitement et surtout de diminuer d'environ 40 % le risque de récurrence. De plus, cela se fait avec peu d'effets indésirables en comparaison aux traitements de chimiothérapie, qui sont utilisés pour traiter ces cancers.

Pour les patientes HER2+, la découverte du Trastuzumab a permis d'améliorer significativement la réponse au traitement. Cependant, contrairement à l'hormonothérapie, cela n'a pas diminué l'impact des effets indésirables.

Nous pouvons en conclure que la médecine stratifiée a bien permis, dans le traitement du cancer du sein, de donner les traitements les plus adaptés aux différents groupes de patientes afin d'avoir la réponse au traitement la plus haute possible et avec le moins d'effets indésirables possible.

3 Possibilités dans le traitement de la douleur

Dans cette partie nous allons voir comment nous pouvons essayer de mettre en place une médecine stratifiée dans le traitement de la douleur modérée à sévère par des opiacés ou apparentés. Ici la problématique est légèrement différente de celle du traitement du cancer du sein, car dans ce cas, nous ne cherchons pas la présence ou l'absence de certaines cibles pour donner un traitement qui les ciblerait, mais à trouver quelles sont les mutations présentes sur un certain nombre de gènes qui nous donnerait la meilleure indication possible sur le médicament qui serait le plus adapté au patient.

Pour ce faire nous allons commencer par discuter des mécanismes physiologiques responsables de la douleur. Puis nous parlerons du mécanisme d'action des opioïdes de manière générale avant de parler des spécificités de certains d'entre eux et de leur métabolisme. Cela nous permettra de comprendre pourquoi la mutation de certains gènes a un impact sur la réponse à ces traitements. Nous verrons ensuite quelles sont les mutations que nous pourrions rechercher afin de mettre en place une décision sur le traitement (molécule et dosage) le plus adapté au traitement d'une douleur chez ce patient.

3.1 Définitions de la douleur

La douleur est un phénomène complexe, subjectif et multidimensionnel, dont l'objectif principal est de prévenir l'organisme d'un danger potentiel. Elle agit ainsi en véritable système d'alarme et appelle à la vigilance, l'individu. Il s'agit donc d'un symptôme utile et indispensable au maintien de l'intégrité de l'organisme. Toutefois, lorsqu'elle persiste, la douleur initialement utile et préventive peut devenir délétère pour l'individu et se transformer en syndrome douloureux chronique, véritable maladie à part entière (94).

L'IASP définit la douleur comme « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle" (95). Elle est complétée par l'ajout de six notes clés et de l'étymologie du mot "douleur" pour un contexte encore plus précieux.

- La douleur est toujours une expérience personnelle qui est influencée à des degrés divers par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.
- La douleur et la nociception sont des phénomènes différents. La douleur ne peut être déduite uniquement de l'activité des neurones sensoriels.
- À travers leurs expériences de vie, les individus apprennent le concept de la douleur.
- Le rapport d'une personne sur une expérience de douleur doit être respecté.
- Bien que la douleur joue généralement un rôle d'adaptation, elle peut avoir des effets négatifs sur le fonctionnement et le bien-être social et psychologique.
- La description verbale n'est qu'un des nombreux comportements permettant d'exprimer la douleur ; l'incapacité à communiquer n'exclut pas la possibilité qu'un être humain ou un animal non humain éprouve de la douleur.

Cette définition exprime bien que la douleur n'est pas réduite aux seules causes tissulaires objectivables par les examens médicaux classiques. Elle met en avant la coexistence d'aspects physiologiques (sensoriels) et psychologiques (émotionnels) du phénomène douloureux. Elle introduit la notion de renforcement négatif et d'évitement en réponse au caractère désagréable, aversif de la douleur.

Les différents types de douleurs peuvent se différencier notamment par leurs mécanismes générateurs (excès de nociception, neuropathique, dysfonctionnelle), leurs profils évolutifs (aiguë, subaiguë, chronique), mais aussi par leur impact sur les activités et le comportement du patient.

3.2 Mécanismes physiologiques de la douleur.

La douleur peut être classifiée selon le mécanisme physiopathologique. Cette classification comporte trois catégories de douleur qui peuvent s'associer pour former des douleurs dites « mixtes ».

Les plus fréquentes sont les douleurs d'origine nociceptive, ensuite les douleurs neuropathiques et enfin les douleurs dysfonctionnelles.

3.2.1 Douleur nociceptive

La douleur, d'origine nociceptive, est due à un excès de stimulations nociceptives, qui peut être induit par une grande variété d'énergie (mécanique, électromagnétique, électrique, calorifique, chimique ...). L'activation de ces récepteurs avec une forte intensité semble indiquer une menace pour l'intégrité du corps et peut provoquer une lésion tissulaire. S'ils sont nocifs, ils provoqueront une lésion qui s'accompagnera d'une réaction inflammatoire caractérisée par les signes cardinaux classiques : douleur, rougeur, chaleur, tumeur (œdème).

Différents récepteurs situés au niveau de la peau (Figure 21), des muscles, des articulations et des viscères sont liés à différents types de fibres neuronales. On retrouve principalement au niveau de la peau des fibres C, A δ et A β , au niveau des muscles et des articulations des fibres A δ et C, et au niveau des viscères des fibres C. L'ensemble de ces fibres se dirige vers la moëlle épinière, où elles vont transmettre les stimuli à d'autres neurones pour que l'information remonte jusqu'au cortex grâce à des relais (Figure 22).

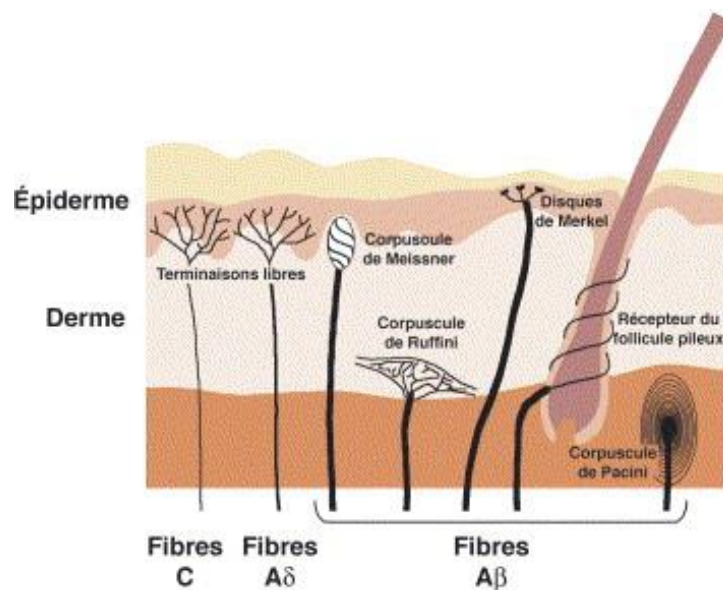


Figure 21 : Principaux récepteurs cutanés.

Les fibres C (non myélinisées) et A δ (peu myélinisées), responsables des sensations thermoalgiques, sont connectées à des terminaisons libres. Les fibres A β (très myélinisées), responsables des sensations tactiles, sont connectées à des récepteurs bien différenciés sur le plan histologique comme les corpuscules de Meissner qui répondent aux faibles pressions appliquées sur la peau, les corpuscules de Ruffini qui répondent aux vibrations de basse fréquence (50 Hz), les disques de Merkel qui répondent aux indentations de la peau, les récepteurs des follicules pileux dont il existe plusieurs types mais qui tous répondent aux mouvements du follicule et les corpuscules de Pacini qui répondent aux vibrations de haute fréquence (300 Hz). Ces fibres se regroupent pour former les nerfs et leurs corps cellulaires sont situés dans le ganglion rachidien. D'après (96)

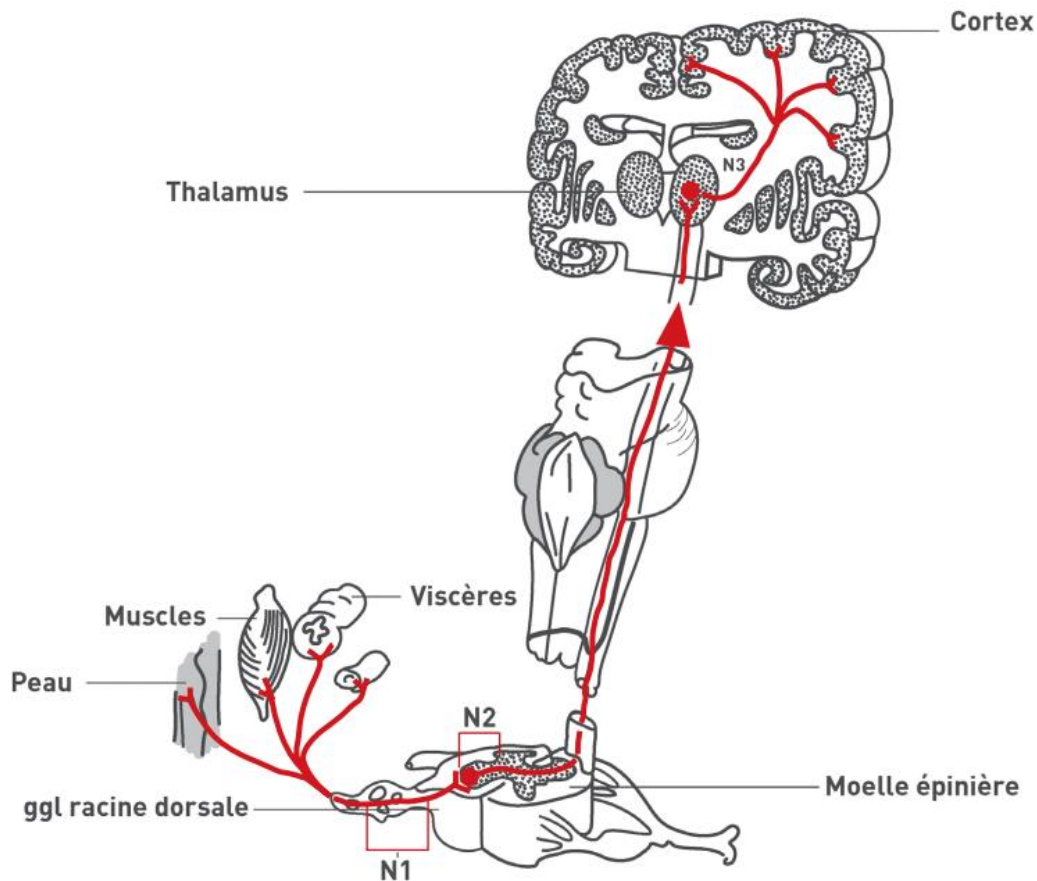


Figure 22 : Les voies neurologiques de la douleur nociceptive (97)

En plus de cette voie ascendante qui véhicule le message douloureux, il existe des systèmes qui vont moduler ces signaux, grâce à des voies descendantes modulatrices, des voies segmentaires modulatrices et des voies de modulation intra-cérébrales qui rendent compte des influences de l'environnement.

Comme nous l'avons vu précédemment au niveau des tissus qui ont subi une lésion, une réaction inflammatoire se crée. L'inflammation joue un grand rôle au niveau de la douleur. A l'état normal, les terminaisons nerveuses des fibres sensorielles sont protégées par une barrière, le périneurium, qui isole le tissu endoneurial en empêchant le passage des grosses molécules et des molécules hydrophiles comme les peptides. Lors d'une inflammation, la rupture de cette barrière facilite la diffusion de ces molécules et par conséquent leurs effets sur leurs cibles potentielles.

L'inflammation résulte de la libération de diverses substances dont un bon nombre sont neuroactives (Figure 23). Ces substances peuvent être classées en trois groupes en fonction de leur principale origine : les cellules lésées, les cellules de la lignée inflammatoire et les nocicepteurs eux-mêmes. La lésion tissulaire est à l'origine de la libération d'ATP et d'ion H^+ , seules substances excitatrices à proprement parler, les autres étant avant tout « sensibilisatrices ». Les ions hydrogènes activent le récepteur ASIC-1 et sensibilisent le récepteur VR-1. La liaison de ces deux récepteurs ainsi que celui de l'ATP ($P2X_3$) avec leurs

ligands respectifs se traduit par l'ouverture de canaux cationiques qui dépolarise la terminaison libre de la fibre.

La bradykinine est un peptide formé sous l'action enzymatique des kallikréines plasmatiques ou tissulaires à partir de deux α_2 globulines, elles-mêmes synthétisées dans le foie et appelées kininogènes. Les mastocytes libèrent l'histamine, qui sont prurigineuses puis douloureuses à concentration plus élevée, ainsi que la sérotonine, issue en outre des agrégats plaquettaires. La synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique est déclenchée dans les cellules exposées à des agents pro-inflammatoires (cytokines, mitogènes, endotoxines) par l'induction de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2). Ces substances se lient à des récepteurs spécifiques pour phosphoryler des protéines-kinases (PKA, PKC) qui vont augmenter l'efficacité de canaux sodiques insensibles à la tétrodotoxine (TTXr) et abaisser le seuil des récepteurs-transducteurs comme VR-1.

Les macrophages libèrent des cytokines (*tumor necrosis factor* (TNF), interleukine IL1, IL6, IL8) et des neurotrophines (NGF). Certaines de ces substances se lient à leur récepteur pour constituer un complexe qui est internalisé puis transporté vers le soma du neurone ganglionnaire rachidien. Ainsi, le NGF se lie au récepteur à forte affinité TrkA pour constituer le complexe NGF/TrkA qui est transporté vers la cellule ganglionnaire pour y modifier la synthèse protéique, notamment accroître celle des TTXr. Ces derniers empruntent ensuite le flux axonal rétrograde pour enrichir les terminaisons libres.

Le troisième groupe de substances neuroactives sont des peptides (substance P, CGRP, neurokinine A) libérés par les nocicepteurs eux-mêmes et capables directement ou indirectement de les sensibiliser.

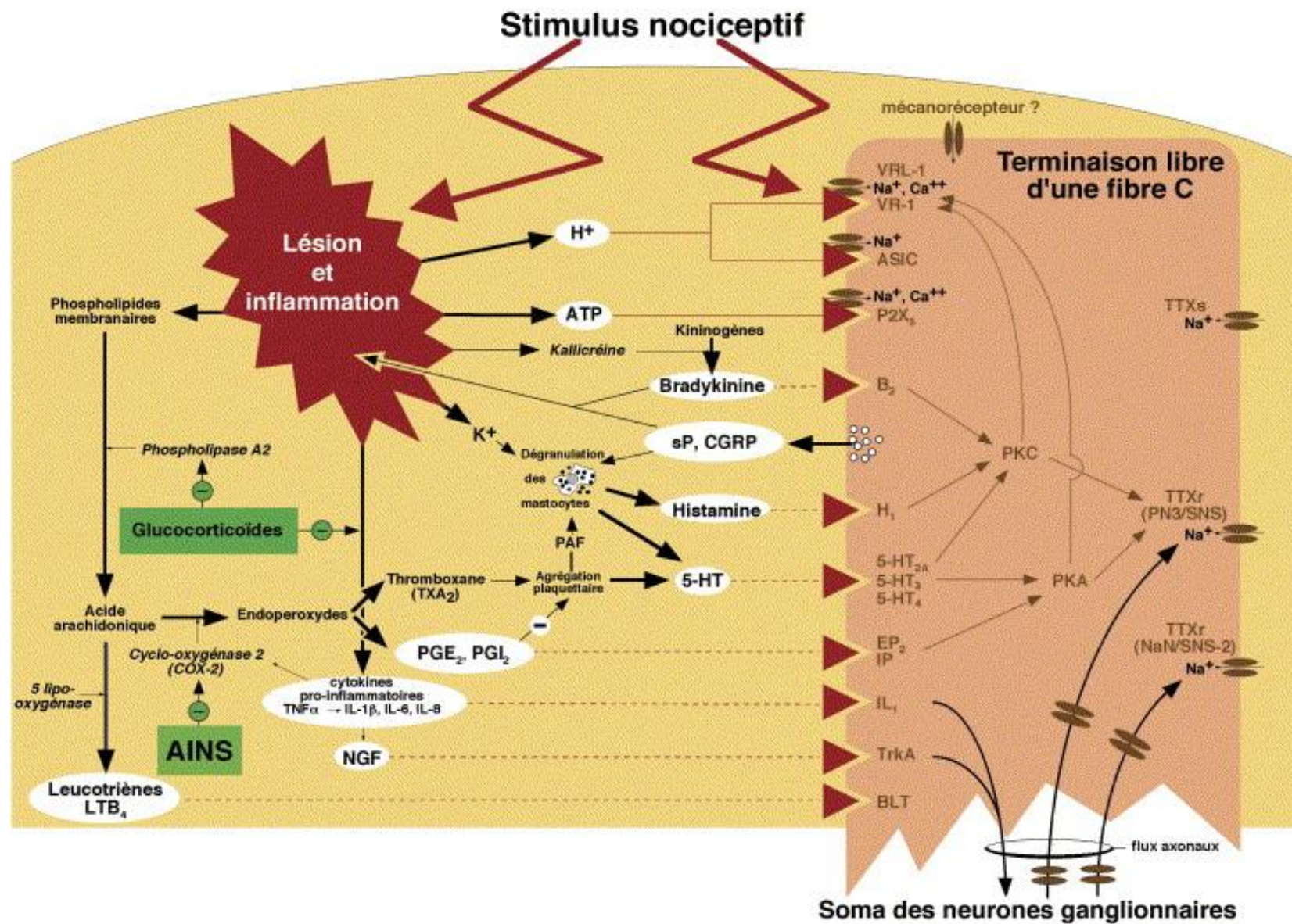


Figure 23: Schéma de l'activation de fibre C par l'inflammation (98)

3.2.2 Douleurs neuropathiques

On regroupe sous le terme de douleurs neuropathiques l'ensemble des douleurs consécutives à une lésion du système nerveux. Ces douleurs, qui répondent à de très nombreuses étiologies, s'opposent classiquement, sur le plan physiopathologique, aux douleurs dites par "excès de nociception", liées à des lésions somatiques ou viscérales.

Parmi les nombreux mécanismes périphériques révélés par les études expérimentales, les plus documentés sont l'apparition de décharges d'activités anormales au sein des nerfs lésés et les modifications métaboliques susceptibles de conduire à de véritables changements phénotypiques des fibres périphériques.

Une des conséquences d'une lésion nerveuse périphérique est l'apparition d'activités électriques anormales au sein des fibres lésées. De telles activités, dites ectopiques car elles ne sont pas générées au niveau des terminaisons nerveuses, peuvent, dans les conditions pathologiques, naître directement au niveau des bourgeons de régénération, d'une plaque de démyélinisation sur un tronc nerveux ou encore directement des corps cellulaires localisés dans les ganglions rachidiens (Figure 24). De telles décharges aberrantes sont vraisemblablement liées pour une large part à des remaniements des canaux ioniques qui règlent l'excitabilité membranaire (99).

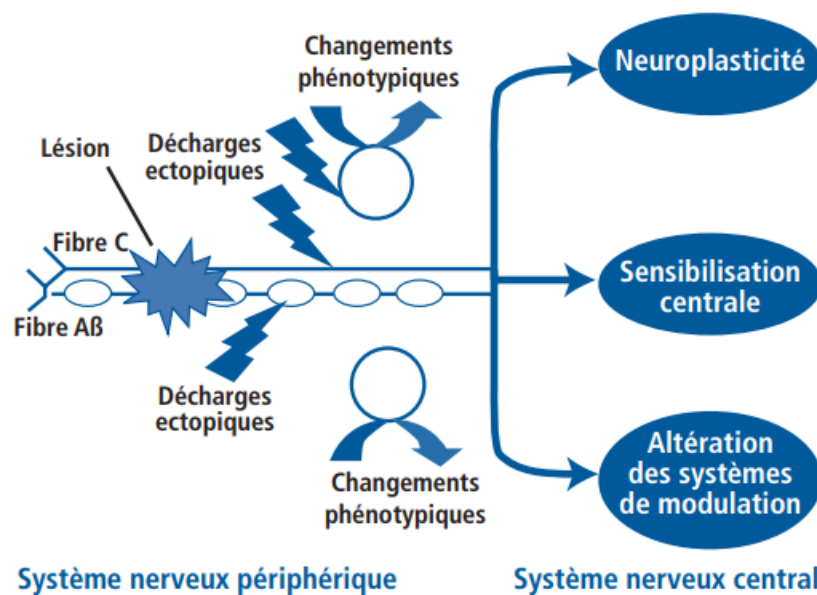


Figure 24 : Illustration schématique des principaux mécanismes périphériques et centraux à l'origine des douleurs des neuropathies périphériques (99).

3.2.3 Conclusion sur les mécanisme physiologique de la douleur

Que ce soit pour la douleur nociceptive ou neurologique, on retrouve une activation du signal au niveau des fibres C, A β ou A δ , ce qui va faire remonter l'information de la douleur jusqu'au cerveau.

3.3 Traitement de la douleur modérée à sévère

3.3.1 Mécanismes d'action des opioïdes

Le mécanisme exact des opioïdes n'est pas exactement connu. On sait que les opioïdes se lient avec les récepteurs opioïdes. Il existe 3 types de récepteurs opioïdes, mu (μ), kappa (κ) et delta (δ). Un quatrième membre de la famille des récepteurs opioïdes, le récepteur nociceptine/orphanine FQ (ORL1) a été cloné en 1994 (100). Ce récepteur montre une forte homologie avec les autres récepteurs opioïdes mais n'a pas d'affinité pour les ligands classiques de ces récepteurs (101). Ces récepteurs et les peptides opioïdes endogènes produits naturellement par l'organisme (enképhalines, endorphines, dynorphines), forment ce que l'on appelle le système opioïde endogène. Ce système opioïde est l'un des systèmes neuromodulateurs qui contrôle une série de fonctions ou réponses de l'organisme, dont les plus importantes sont la perception de douleur ou nociception, les réponses au stress, le contrôle des réponses émotionnelles (anxiété, dépression), et qui module également les systèmes endocriniens et immunitaires et la physiologie de la peau, entre autres.

Chaque récepteur est codé par un gène, MOR pour μ , DOR pour δ et KOR pour κ . Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G, ils possèdent donc 7 domaines transmembranaires.

Les opiacés vont agir majoritairement de manière agoniste, mais certains opioïdes auront des effets agonistes – antagonistes. Ils vont avoir différentes activités en fonction de leurs affinités pour les 3 récepteurs et des différences génétiques des patients au niveau des gènes codant pour ces récepteurs. Certains opioïdes peuvent avoir un effet agoniste partiel ou antagoniste compétitif pour l'un des récepteurs et être agoniste d'un autre. Par exemple, des opioïdes agonistes partiels des récepteurs μ et agonistes des récepteurs κ , vont avoir moins d'effets sur la dépression respiratoire.

3.3.1.1 Spécificité de la Morphine

Suite à la découverte des gènes MOR, DOR et KOR, il a été généré des souris génétiquement déficientes ou souris knock-out pour chacun des trois récepteurs mu, delta et kappa. Dans ces souris où le récepteur mu est absent, tous les effets de la Morphine, analgésie, récompense, dépendance physique, dépression respiratoire, ralentissement du tractus digestif et immunosuppression sont abolis. Les études de pharmacologie sur ces animaux ont donc montré que la cible moléculaire majoritaire de la Morphine est le récepteur mu codé par le gène MOR : en activant le récepteur mu codé par ce gène MOR, la Morphine produit ses effets

analgésiques et toxicomanogènes, ainsi que ses effets secondaires tels que la dépression respiratoire et le ralentissement du tractus digestif. Ces résultats montrent que tous les effets de la Morphine sont médiés par une seule entité au niveau moléculaire, donc que l'on ne peut pas dissocier les effets anti-douleur des autres effets en ciblant encore plus le récepteur mu au niveau pharmacologique (102).

La Morphine est métabolisée selon trois modalités principales, la glucuroconjugaison, (voie métabolique principale), la sulfoconjugaison et N-déméthylation. C'est la conjugaison en 3 qui est la plus importante (Figure 25). Le dérivé 3-glucuroconjugué a peu d'activité pharmacologique. Il aurait des propriétés antagonistes morphiniques et/ou stimulerait les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate. Le dérivé 6-glucuroconjugué a une activité agoniste morphinique plus puissante que la morphine.

Bien que les métabolites soient plus hydrosolubles et plus polaires que la Morphine, ils traversent la barrière hémato-méningée et sont retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), 2 heures après une injection parentérale, ce qui suggère la possibilité d'une action analgésique du métabolite 6-glucuroconjugué dès la première administration de Morphine. Par ailleurs, ce métabolite a une très longue demi-vie d'élimination (10,5 h) du LCR, ce qui laisse supposer une importante accumulation après plusieurs administrations successives de Morphine. La Morphine est aussi dégradée en d'autres métabolites mineurs tels la normorphine et la Codéine qui peuvent exercer également une activité analgésique. La vitesse de métabolisation de la Morphine est rapide comme en témoigne la valeur élevée de la clairance métabolique. Le site principal de dégradation est hépatique, expliquant que la biodisponibilité de la Morphine orale est faible, de l'ordre de 20 à 40 %. Néanmoins, la Morphine a également un métabolisme extra-hépatique, probablement rénal car l'atteinte de la fonction hépatique modifie peu la demi-vie d'élimination de la Morphine.

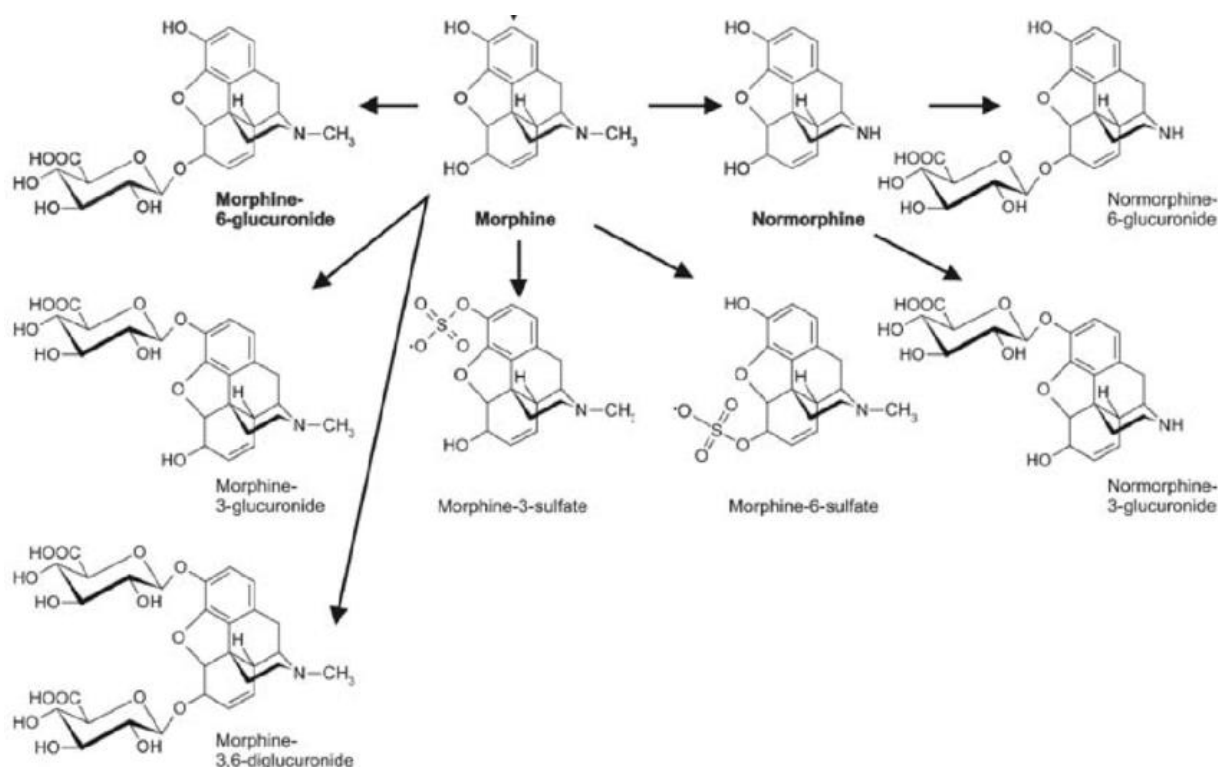


Figure 25 : Métabolisme de la Morphine chez l'Homme (103)

3.3.1.2 Spécificité de la Codéine

On estime que 10% de la Codéine est transformée (par le substrat CYP2D6) en Morphine par le foie, la Codéine peut être ainsi considérée comme une prodrogue de la Morphine. Cette transformation en Morphine dans le foie serait responsable de l'effet antidouleur de la Codéine. L'élimination de la Codéine par l'organisme est principalement hépatique.

Etant donné que l'effet de la Morphine vient principalement de sa transformation par CYP2D6, les variabilités inter-individuelles de cet enzyme vont avoir un effet sur la réponse au traitement. Il y a notamment deux groupes qui vont être principalement impactés, les métaboliseurs lents, qui ont une activité faible de la CYP2D6, et les métaboliseurs ultrarapides. Les proportions de ces deux groupes varient entre les différentes ethnies. Par exemple seul 0 à 2% des populations asiatiques sont des métaboliseurs lents, alors qu'ils représentent 2 à 7% des populations africaines et 3 à 10% des caucasiens (104).

Chez les métaboliseurs lents, la Codéine ne va pas avoir l'effet escompté et à l'inverse, chez les métaboliseurs ultrarapides, la Codéine a un effet trop important, car un excès de Codéine est transformé en Morphine. Il peut s'en suivre des effets indésirables parfois très problématiques pouvant mener jusqu'au décès.

Les 90% de Codéine non transformés en Morphine vont suivre le même schéma de métabolisation que la Morphine. Elle peut subir une glucuroconjugaison ou une N-déméthylation.

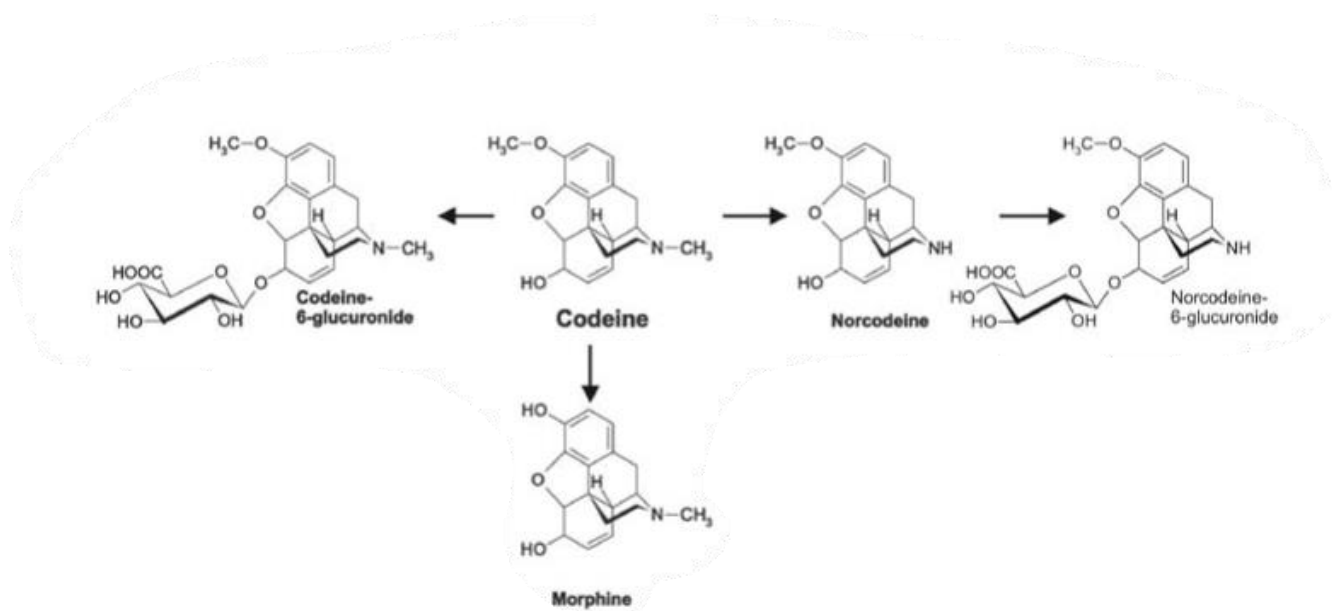


Figure 26 : Métabolisme de la Codéine et de la Morphine chez l'Homme (103)

3.3.1.3 Spécificité du Tramadol

Le Tramadol est un analgésique atypique à action centrale dont l'affinité pour les récepteurs opioïdes est relativement faible par rapport à son efficacité antinociceptive. Le Tramadol n'a qu'une affinité faible pour le récepteur aux opiacés de type μ . Par contre, parmi les 6 métabolites du tramadol, le O-déméthyltramadol (métabolite M1) a une affinité 700 fois supérieure pour ce sous-type de récepteur. L'affinité de ce métabolite est toutefois plus faible que celle de la Morphine. Pour son action au niveau des récepteurs opioïdes, le Tramadol est considéré comme une prodrogue (105). Le Tramadol commercialisé est en fait un mélange racémique de 2 stéréoisomères, le (+)- et le (-)-tramadol, qui génèrent différents métabolites après métabolisation hépatique. Un effet agoniste au niveau du récepteur μ n'est observé qu'avec un seul isomère, le (+)-O-deméthyl-tramadol.

Chez l'animal de laboratoire, l'effet analgésique du Tramadol est essentiellement dû à un effet agoniste au niveau des récepteurs aux opiacés, car il est aboli par des antagonistes tels que la naloxone, alors que chez l'humain, l'effet de 100 mg de Tramadol n'est que partiellement réduit par cet antagoniste. Un mécanisme additionnel, non opioïde, dépendant des monoamines a très tôt été évoqué.

Le (+)-tramadol a aussi un effet en inhibant le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine (106). Il possède donc un mécanisme d'action similaire à celui des antidépresseurs tricycliques ou de la venlafaxine, plus récemment mis sur le marché. Des propriétés antidépresseurs du Tramadol ont d'ailleurs été mises en évidence chez l'animal de laboratoire. Cette propriété particulière semble participer à l'effet antalgique, puisque des antagonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques, tels que la yohimbine, réduisent l'effet analgésique du Tramadol dans un modèle expérimental de douleur chez l'homme.

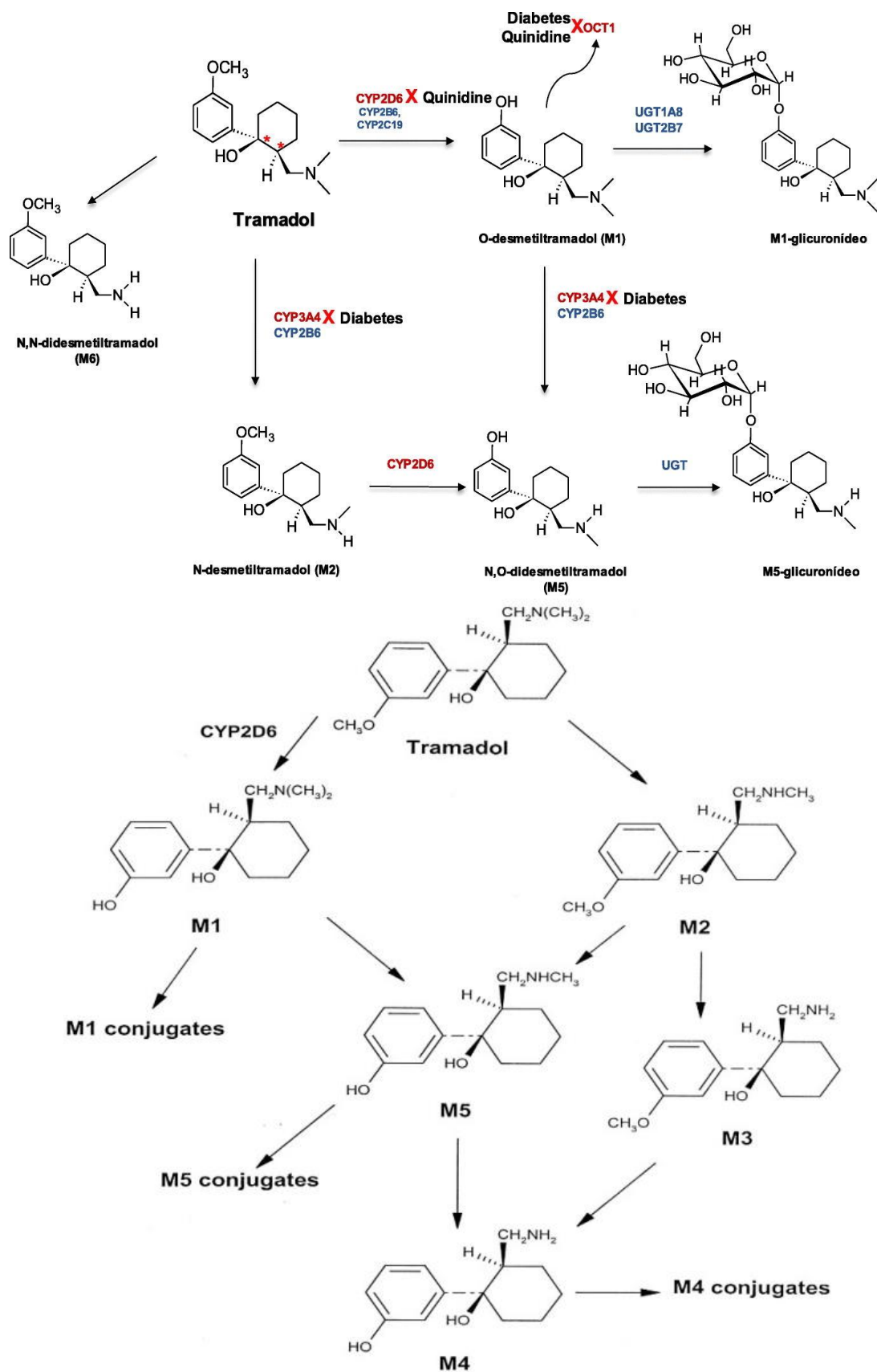


Figure 27 : Schémas du métabolisme de Tramadol (107,108)

3.4 Variations inter-individuelles de la réponse aux traitements anti-douleur

3.4.1 Gènes incriminés

Trois catégories de protéines peuvent avoir un impact sur la réponse aux traitements. Pour commencer la cible des traitements, les transporteurs et enfin les enzymes métabolisant la substance active ainsi que ses métabolites.

3.4.1.1 Cible protéique des différents traitements

La cible essentielle des principaux opioïdes est le récepteur μ . Ce récepteur est codé par le gène MOR très polymorphique.

Le polymorphisme identifié le plus connu est A118G qui est une substitution d'asparagine en aspartate. Les patients possédant cette mutation nécessitent des doses plus fortes de Morphine, de Codéine ou de fentanyl car l'affinité du récepteur μ augmente pour la β -endorphine et leur réponse aux opioïdes est diminuée à cause de la compétition entre les petites molécules comme la Morphine et les endorphines par rapport à des patients homozygotes non mutés. Dans une étude prospective réalisée sur 147 patients souffrant de douleurs postopératoires, les homozygotes pour le variant G nécessitaient plus de Morphine ($40,4 \pm 22$ mg contre $25,3 \pm 15,5$ mg) pour calmer la douleur que les patients non porteurs de la mutation. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes d'âge, de sexe, de douleurs rapportées et d'effets indésirables. La pharmacocinétique de la Morphine n'a pas été étudiée (109). La dose de Morphine intraveineuse nécessaire pour le soulagement de douleurs suite à une hystérectomie totale chez 80 femmes a également été plus élevée chez des homozygotes mutées comparées aux homozygotes non mutées (33 ± 10 mg contre 27 ± 10 mg) (110). Ces études ont été confortées par une troisième étude qui portait sur la réponse aux opioïdes chez des patients atteints de cancer de différents stades et qui ont montré que les porteurs d'au moins un allèle G présentaient une probabilité plus faible de réponse aux analgésiques opioïdes que les individus homozygotes non mutés. Aucune différence n'a pu être observée entre des patients avec ou sans métastases (111). Cependant, selon une méta-analyse de 2009 prenant en compte 23 études cliniques, l'association entre un polymorphisme A118G et la réponse aux opioïdes n'a pas pu être démontrée. Seule une discrète augmentation des doses d'opioïdes était nécessaire pour un même niveau d'analgésie et une légère protection contre les nausées a été observée chez les homozygotes mutés (112). L'importance clinique de ce polymorphisme dans la variabilité de réponse aux opioïdes n'est donc pas encore complètement élucidée.

Il faudrait mener plus d'études à plus grande échelle afin de déterminer si des mutations codant le gène MOR ont un impact réel sur l'effet des différents médicaments morphiniques.

3.4.1.2 Les transporteurs

Deux principaux transporteurs ont pour le moment été reliés à la variation inter-individuelle de la réponse au traitement par opiacés, le transporteur OCT1 présent au niveau du foie et la glycoprotéine P au niveau du foie, des reins et de la barrière hémato-encéphalique.

3.4.1.2.1 OCT1

La Morphine et la Codéine sont toutes deux des bases faibles et peuvent pénétrer les membranes cellulaires indépendamment du transporteur par diffusion passive de leurs formes non chargées. Mais la Morphine a montré une faible perméabilité membranaire indépendante du transporteur (P_e de $0,5 \pm 0,05 \times 10^{-6}$ cm/s) et la Codéine une perméabilité membranaire élevée indépendante du transporteur (P_e de $8,2 \pm 0,4 \times 10^{-6}$ cm/s) (Figure 28).

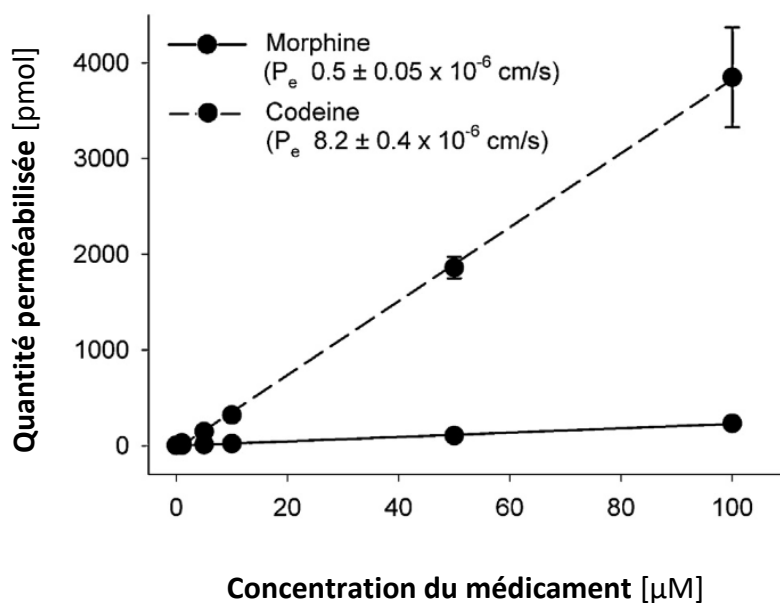


Figure 28 : Perméabilité membranaire indépendante du transporteur de la Morphine et de la Codéine. La perméabilité membranaire indépendante du transporteur a été mesurée à l'aide d'essais parallèles sur membrane artificielle (113)

La Morphine a donc besoin d'un transporteur afin de pénétrer dans les cellules, elle est un substrat du transporteur de cations organiques (OCT1) de haute affinité. L'absorption de la Morphine dans les hépatocytes dépend fortement de l'OCT1 (113).

Cinq variants du gène OCT1 ont été découverts, deux ont une capacité de transport très limitée par rapport au type sauvage (OCT1*2 et OCT1*3) et trois ont une perte totale de fonction (OCT1*4, OCT1*5 et OCT1*6) (Figure 29).

Allele	Codon					Allele freq [%]
	61	88	401	420	465	
OCT1*1	Arg	Cys	Gly	Met	Gly	70.3
OCT1*2	Arg	Cys	Gly	del	Gly	14.8
OCT1*3	Cys	Cys	Gly	Met	Gly	10.1
OCT1*4	Arg	Cys	Ser	Met	Gly	2.4
OCT1*5	Arg	Cys	Gly	del	Arg	1.8
OCT1*6	Arg	Arg	Gly	del	Gly	0.6

29.7

Figure 29 : Mutation du gène OCT1 (113)

Une étude menée sur 25 volontaires a démontré que les porteurs des polymorphismes OCT1 de perte de fonction présentaient des concentrations plasmatiques significativement plus élevées que les non-porteurs. Par rapport aux porteurs de deux allèles OCT1 actifs, les concentrations plasmatiques (calculées par aire sous la courbe) de la Morphine étaient 1,7 fois plus élevées chez les porteurs de zéro allèle OCT1 actif et 1,5 fois plus élevées chez les porteurs d'un allèle OCT1 actif.

Chez les patients ayant une mutation sur le gène OCT1, la diminution du transport transmembranaire au niveau des cellules hépatiques va entraîner une baisse de la métabolisation et de l'élimination de la Morphine.

Mais des études randomisées contrôlées avec un nombre suffisant de sujets seraient nécessaires pour évaluer l'impact réel de ces polymorphismes sur la réponse au traitement par la Morphine.

3.4.1.2.2 Glycoprotéine P (P-gp)

La glycoprotéine-P est un transporteur d'efflux à large spectre, de la famille ABC (ATP-Binding Cassettes) transportant les médicaments de l'intérieur de la cellule vers l'espace extracellulaire diminuant ainsi la quantité du substrat présent dans l'organisme. Elle est présente dans les organes participant à l'élimination tels que l'intestin, le foie et les reins. L'expression et l'activité de ce transporteur sont par conséquent déterminantes pour la biodisponibilité des médicaments qui sont les substrats de ce dernier. Parmi eux se trouvent certains opioïdes importants tels que la Morphine, la Codéine, le Tramadol et le Fentanyl (7,114). La P-gp est également une composante importante de la barrière hématoencéphalique (BHE). Elle limite l'entrée des médicaments dans le système nerveux central et réduit ainsi l'efficacité de certains analgésiques.

Cette protéine membranaire est codée par le gène ABCB1 ou MDR1. Le polymorphisme C3435T codant la substitution d'une cytosine par une thymine est le polymorphisme de ce gène le plus étudié, avec une fréquence de 50-60 % chez les Caucasiens (115). L'homozygotie de l'allèle T a été corrélée à une expression duodénale réduite de deux fois en comparaison à l'homozygotie C/C, conduisant à une diminution de l'efflux des substrats et une augmentation de la biodisponibilité de ces derniers.

L'association entre un polymorphisme de la P-gp et sa fonctionnalité reste controversée. Des études ont montré des résultats contradictoires (111,116,117) soulignant ainsi qu'une variation génétique n'est probablement pas l'unique facteur expliquant la variation de l'activité de ce transporteur. Aucune étude n'a démontré un impact du polymorphisme de la P-gp au niveau de la barrière hémato-encéphalique pour les opiacés. Des études randomisées contrôlées avec un nombre suffisant de sujets sont nécessaires pour évaluer l'impact de ce polymorphisme sur la réponse au traitement par des opioïdes.

3.4.1.3 Les enzymes

La principale enzyme métabolisant la Morphine, la Codéine et le Tramadol est le cytochrome P450, CYP2D6, mais ces molécules peuvent aussi être métabolisées en partie par le CYP3A et CYP2D5 par exemple ainsi que par quelques autres enzymes.

Comme nous l'avons déjà vu, nous pouvons séparer les différentes mutations de CYP2D6 en 4 catégories, les métaboliseurs lents qui ont deux allèles CYP2D6 non fonctionnels, les métaboliseurs intermédiaires qui ont un allèle non fonctionnel et un allèle déficient, les métaboliseurs normaux qui ont au moins un allèle fonctionnel et les métaboliseurs ultrarapides qui ont plusieurs copies du gène CYP2D6 fonctionnel (118). Dans la suite de cette partie nous allons plus nous concentrer sur ces catégories que sur les mutations en elles-mêmes.

L'impact que vont avoir ces catégories sur le traitement sera très différent entre la Morphine d'un côté et la Codéine et le Tramadol de l'autre. La différence entre, la Morphine et, la Codéine et le Tramadol, s'explique par le fait que la Codéine et le Tramadol sont des prodrogues qui ont besoin d'être métabolisés pour être actifs, alors que la métabolisation de la Morphine va principalement jouer sur son élimination, et ce, malgré la présence de certains métabolites actifs. Mais le Tramadol est impacté dans une moindre mesure par ces mutations que la Codéine, car contrairement à la Codéine, le Tramadol possède d'autres métabolites actifs qui n'utilisent pas la voie enzymatique de CYP2D6.

Chez les métaboliseurs lents, la Codéine sera inefficace car elle ne sera pas transformée en Morphine. Le Tramadol, lui, perdra en partie de son efficacité, car comme nous l'avons vu au §3.3.1.3, tout comme la Codéine, son effet sur les récepteurs μ est principalement médié par son métabolite M1 qui dépend de CYP2D6, mais il continue à bénéficier de ces autres mécanismes d'action. Les métaboliseurs lents présentent également un risque plus élevé de développer un syndrome sérotoninergique suite à l'utilisation de Tramadol (119). L'utilisation de la Codéine et du Tramadol n'est donc pas conseillée chez les métaboliseurs lents (7,120). Enfin pour ce qui est de la Morphine, il y a peu de données actuellement concernant les métaboliseurs lents.

Pour les métaboliseurs rapides et ultra-rapides, c'est l'inverse qui va se passer, la Codéine va être transformée en Morphine plus rapidement que chez la majorité de la population, ce qui va entraîner un surdosage de Morphine. Les effets indésirables dus à un surdosage de la Morphine sont bien connus, ils sont principalement dus à des effets respiratoires. Nous retrouvons, la somnolence qui constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire, cela peut s'accompagner de myosis extrême, hypotension,

hypothermie et des comas sont également observés. Le décès peut survenir des suites d'une insuffisance respiratoire (121), cela a notamment été observé chez des enfants suite à la consommation de Codéine, d'où l'interdiction de la Codéine en post opératoire chez les enfants dans plusieurs pays.

Chez les métaboliseurs ultra-rapides, le Tramadol va être métabolisé en grande quantité en métabolite M1, ce qui va augmenter les effets indésirables liés à l'interaction du métabolite M1 avec le récepteur μ , semblables à ceux de la Codéine. Même si les effets indésirables respiratoires graves semblent moins fréquents, la question se pose pour interdire le Tramadol en post-opératoire pédiatrique comme c'est déjà le cas avec la Codéine.

L'impact sur la Morphine n'est pas très documenté. Des études randomisées contrôlées avec un nombre important de sujets seraient nécessaires pour évaluer l'impact réel de ces polymorphismes sur la réponse au traitement notamment avec la Morphine, mais il pourrait aussi être nécessaire de mener de telles études sur le Tramadol afin d'approfondir nos connaissances sur ce médicament.

3.5 Possibilité de stratification des traitements et conclusion

Afin de diminuer les effets indésirables causés par les opiacés et d'augmenter la réponse au traitement, il faudrait mettre en place, comme pour le cancer du sein, une classification génétique des patients, en se basant sur au minimum trois gènes, ceux codant pour CYP2D6, OCT1 et le récepteur μ -opioïdes. Afin d'aller plus loin, il faudrait mener des études à plus grande échelle, pour commencer sur ces trois gènes, et les interactions qu'ils ont entre eux, mais aussi rechercher, grâce à des études à grande échelle, l'impact d'autres gènes tel que celui codant pour la P-gp, ainsi que d'autres métaboliseurs comme UDP-glucuronosyl transférase, voir même certains gènes responsables de la sensibilité à la douleur, par exemple le gène codant pour la Catéchol-O-Méthyl Transférase.

Même si les connaissances que nous avons doivent encore être confirmées par des essais randomisés à grande échelle, nous pouvons déjà commencer à élaborer une ébauche de classification génétique comprenant les trois gènes évoqués plus haut. Pour ce qui est du CYP2D6, nous savons qu'il n'est pas recommandé de traiter des patients métaboliseurs lents et ultrarapides avec de la Codéine et du Tramadol. Pour OCT1, les mutations impactent seulement la Morphine, en cas de mutation il est nécessaire de diminuer la dose de Morphine, car elle sera moins excrétée que chez les patients non mutés. Enfin pour les récepteurs μ -opioïdes, une mutation du gène codant pour le récepteur entraîne une diminution de l'affinité et donc une quantité de Morphine, de Codéine ou de Tramadol plus importante afin d'avoir l'effet escompté.

Sur la base de ces données, nous pouvons essayer de créer un tableau récapitulatif (Tableau 14) en considérant que la dose normale est la dose recommandée pour un type de douleur chez un patient ne présentant que des gènes sauvages.

Tableau 14: Exemple d'une classification génétique possible avec les recommandations associées

Gènes	Morphine	Codéine	Tramadol
CYP2D6 métaboliseur lent ou ultrarapide OCT1 non muté MOR non muté	Dose normale	Non recommandée	Non recommandé
CYP2D6 métaboliseur lent ou ultrarapide OCT1 muté MOR non muté	Diminution de la dose	Non recommandée	Non recommandé
CYP2D6 métaboliseur lent ou ultrarapide OCT1 muté MOR muté	Dose normale	Non recommandée	Non recommandé
CYP2D6 métaboliseur lent ou ultrarapide OCT1 non muté MOR muté	Augmentation de la dose	Non recommandée	Non recommandé
CYP2D6 métaboliseur normal OCT1 muté MOR non muté	Diminution de la dose	Dose normale / Diminution de la dose	Dose normale
CYP2D6 métaboliseur normal OCT1 non muté MOR muté	Augmentation de la dose	Augmentation de la dose	Augmentation de la dose
CYP2D6 métaboliseur normal OCT1 muté MOR muté	Dose normale	Augmentation de la dose / Dose normale	Augmentation de la dose

En plus de toutes ces études à mener, il existe d'autres facteurs limitants à la mise en place à grande échelle pour la stratification du traitement de la douleur. Nous allons aborder certaines de ces limitations dans la dernière partie de ce manuscrit.

4 Les limitations à l'évolution des traitements personnalisés

Il existe plusieurs facteurs limitant la mise en place d'une médecine stratifiée dans le traitement de la douleur à grande échelle. Comme nous avons déjà vu dans la partie précédente, la première est plutôt technique et scientifique, car les mécanismes des traitements de la douleur sont complexes. De plus, pour le moment nous manquons de données scientifiques solides afin de mettre en place une telle stratégie pour l'ensemble de la population. Mais des facteurs financiers, éthiques et juridiques ou encore politiques sont aussi à prendre en compte. Nous allons essayer dans cette partie de discuter de ces facteurs qui sont parfois complexes en se concentrant plus sur ceux que soulèvent ces questions en France.

4.1.1 Facteur financier

L'une des premières questions qui pourrait être posée est : quelle est le coût de cette stratégie et est-ce que le bénéfice que cela pourrait apporter compensera ce coût ? Cette question va forcément être soulevée soit par nos élus, soit par une agence nationale en France avant que cette stratégie puisse être remboursée, et donc utilisée. En plus du coût de « l'utilisation », il ne faut pas oublier aussi le coût des recherches qu'il reste à faire dans ce domaine. Ces recherches ont peu de chance d'être financées par les industries, il faut donc trouver des fonds afin de les mener, et donc convaincre les états ou des investisseurs de leur utilité. Comme nous pouvons déjà le remarquer plusieurs facteurs limitants sont imbriqués.

Estimer le coût de la recherche sur la douleur semble difficile, cela dépendra de la quantité d'études nécessaires.

Afin d'estimer le coût du séquençage dans le traitement de la douleur, nous pouvons commencer par regarder combien coûte actuellement la stratification pour le cancer du sein. En 2017 le coût du séquençage génétique était d'environ 607€ par patiente (122). Ce coût serait certainement moindre dans le cas du traitement de la douleur, car il y a moins de gènes à séquencer. De plus le coût de cette technologie continue à baisser, ce qui fait que le temps que des études complémentaires soit menées afin de déterminer quels sont les gènes à séquencer, et quels sont leurs impacts sur les médicaments, le prix devrait avoir baissé. Et ce séquençage ne serait à réaliser qu'une seule fois dans la vie du patient, même si cela pose des questions sur le stockage, la protection et l'utilisation de telles données patients.

Le coût pourrait être diminué selon les méthodes utilisées par exemple, il existe deux méthodes différentes pour identifier l'activité de CYP2D6, soit par génotypage (plus cher), soit par phénotypage (moins cher).

4.1.2 Ethique, juridique et politique

Dans cette dernière partie du manuscrit, nous allons aborder certaines limitations éthique, juridique et politique à la mise en place de la stratification des traitements personnalisés dans le traitement de la douleur, et nous poser la question de la pertinence de cette implémentation au vu de la balance bénéfice, risque et coût. Pour commencer, nous allons regarder quelle est la réglementation actuelle en ce qui concerne la génération, l'utilisation et le stockage de données génétiques indispensables à une telle approche, que ce soit pour la recherche ou pour l'utilisation. Nous allons ensuite essayer de détecter ce qui est donc réellement limitant pour la mise en place et ce qui pourrait être fait pour améliorer ces points.

Selon le règlement général sur la protection des données, les données génétiques sont sous le même régime juridique que les données de santé (123). En ce sens, le droit français vise essentiellement à protéger l'individu face aux potentiels mésusages de ses informations génétiques. Ainsi, le Code civil et le Code de la santé publique dotent la personne, dont sont issues les données génétiques, de droits fondamentaux à l'occasion de la réalisation d'un test

généétique (consentement écrit, information complète, conseil génétique, communication avec la famille, etc.) et cela à tous les moments de la chaîne de réalisation du test (prescription, rendu des résultats). De plus, les entités autorisées par le patient par consentement écrit ont la responsabilité de ces données, notamment en ce qui concerne la protection de ces données.

Il existe plusieurs mésusages qui peuvent faire suite à une fuite de données génétiques dans le cas de stratification des traitements. Ces vols de données peuvent servir soit à de l'usurpation d'identité, ce qui n'est pas spécifique aux données génétiques, ou à de la discrimination dans le domaine de l'assurance et du recrutement (124).

Si nous prenons l'exemple du gène CYP2D6, savoir que les patients sont des métaboliseurs lents ou ultra-rapides va avoir un impact sur d'autres traitements. En effet, 25% des traitements couramment prescrits dépendent du métabolisme de ce cytochrome. Nous retrouvons notamment des neuroleptiques, des antidépresseurs, des antiarythmiques et des antalgiques (125). Ces deux phénotypes peuvent engendrer une inefficacité des traitements si les doses ne sont pas adaptées ou une augmentation des effets indésirables, avec des effets inversés si le médicament est une prodrogue ou si seule la substance mère est active. Si nous regardons juste ce qui se passe pour les psychotropes, lors du suivi durant une année de 100 patients psychiatriques génotypés pour le CYP2D6 à l'admission, une augmentation des effets indésirables chez les patients traités par des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (tricycliques, thioridazine, perphénazine, halopéridol, rispéridone) a été corrélée à leur génotype. Les coûts associés au traitement des extrêmes métaboliques (ultra-rapide et lent) étaient supérieurs de 4000 à 6000 dollars par année aux coûts associés au traitement des métaboliseurs normaux et intermédiaires avec les mêmes médicaments aux Etats-Unis. De même, les durées totales d'hospitalisation étaient plus longues chez les métaboliseurs lents recevant des médicaments métabolisés par le CYP2D6.

Ici nous voyons bien qu'une fuite de données pourrait servir à une discrimination du patient par les assurances qui y verraient un coût plus élevé de traitement que chez un patient métaboliseur normal. Ce schéma pourrait être identique avec l'ensemble des gènes analysés, d'où l'utilité d'avoir un système de protection des données qui soit important et fiable et une volonté des pouvoirs publics de limiter ce nombre de données à des utilisations de grande importance tant que nous n'aurons pas de système infailible. Pour rappel, il y a eu une fuite de données médicale en 2021 concernant des résultats de tests COVID-19, même si dans ce cas la fuite de données a plus été utilisée pour du phishing ou de l'usurpation d'identité (126).

5 Conclusion

Comme nous avons pu le voir dans ce manuscrit, la stratégie de traitement stratifié a eu un apport bénéfique dans le traitement du cancer du sein, principalement en améliorant la réponse au traitement, en diminuant les récurrences et en améliorant la survie. Pour ce qui est de l'hormonothérapie et des inhibiteurs de la tyrosine kinase, cette stratégie permet aussi d'ajouter des traitements avec moins d'effets indésirables.

Dans ce manuscrit, nous avons abordé les débuts de la stratification dans le cancer du sein, depuis ses premières avancées, de nouvelles cibles et de nouvelles molécules ont été

découvertes et incorporées à cette stratégie. Parmi ces nouveaux traitements nous retrouvons notamment, les inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) pour les patientes présentant un gène BRCA muté, ou des traitements d'immunothérapies dont le Sacituzumab Govitecan qui est un conjugué d'anticorps monoclonal, ciblant la protéine Trop-2 (transducteur de signal calcique associé aux tumeurs 2) et l'inhibiteur de topoisomérase, qui est utilisé pour le traitement du cancer du sein triple négatif (127).

De plus, de nouvelles cibles et de nouveaux traitements continuent à être recherchés et découverts, ce qui permet de continuer à améliorer la stratification dans le traitement du cancer du sein. Parmi ces traitements qui commencent à arriver sur le marché, mais où des recherches sont toujours en cours, nous retrouvons les immunoconjugués, qui sont des chimiothérapies vectorisées qui résultent du greffage d'un agent cytotoxique sur un anticorps monoclonal. Pour le moment, les principaux traitements immunoconjugués sont basés sur le Trastuzumab avec Trastuzumab Deruxtecan et Trastuzumab Emtansine. Mais avec l'évolution de nos connaissances et grâce à la stratification, de nouvelles combinaisons ciblant spécifiquement le cancer de chaque patientes pourraient voir le jour (127–129).

Nous avons aussi vu que cette stratégie pourrait être adaptée au traitement de la douleur, et en particulier au traitement des douleurs modérées à sévères, afin d'éviter l'inefficacité de certains traitements, ou certains effets indésirables graves. Mais pour ce faire, il faudrait augmenter de manière considérable nos connaissances dans ce domaine en réalisant des études randomisées à grande échelle, afin de bien déterminer l'impact et d'adapter les traitements selon les différentes mutations de chaque gène dans la réponse aux différents médicaments.

Mais l'implémentation d'une telle stratégie à grande échelle a un coût financier important, que ce soit au niveau de la recherche ou de son utilisation. De plus, cette stratégie impose de rechercher, utiliser et stocker des données personnelles qui sont sensibles, et dont l'Etat limite aujourd'hui l'utilisation au vu des risques pour les patients. Ce risque et ce coût ont été acceptés pour le traitement du cancer du sein car le bénéfice tiré de la stratification des traitements a été jugé plus importante que les risques, notamment du fait que cette stratégie augmente la survie des patientes.

Pour ce qui est des bénéfices d'un traitement stratifié dans le traitement de la douleur, ils pourraient permettre d'éviter des décès dus à certains effets indésirables ou surdosage. Ce bénéfice reste moins important que dans le traitement du cancer du sein, car le nombre de décès actuel lié aux traitements antalgiques est faible.

De plus, des précautions, comme l'interdiction d'utilisation de certains antalgiques ont été mis en place afin d'éviter des complications suite à des décès de patients chez les enfants. Le principal apport de cette stratégie serait d'éviter des effets indésirables graves, ou de permettre une efficacité meilleure aux traitements analgésiques, ce qui permettrait d'éviter des complications graves dues à l'absence de réponse au traitement de la douleur. Ces effets bénéfiques permettraient de réduire les coûts de santé, par rapport à un traitement non adapté.

Les questions qu'il faut donc se poser sont : est-ce que la balance entre les bénéfices et les risques plus le coût est acceptable actuellement pour l'Etat et nos autorités de santé ? Si la technologie nous permet de diminuer les coûts et/ou de sécuriser correctement les données personnelles, cette balance serait-elle acceptable ?

Et pour aller plus loin, au vu de l'état de nos technologies actuelles, est-il rentable d'envisager une méthode de stratification de traitement pour des pathologies non lourdes, où les bénéfices seront quasiment toujours moindres que pour des traitements lourds, de type anticancéreux ?

Nous n'avons pas les réponses à ces questions, néanmoins, nous avons montré dans ce manuscrit l'intérêt de faire évoluer notre approche du traitement de la douleur modérée à sévère, afin d'avoir des traitements adaptés aux patients. La stratégie de stratification permettrait d'augmenter de manière significative le bien être du patient, pourrait permettre de diminuer la quantité d'antalgique administré, et de diminuer le temps d'hospitalisation, que ce soit à cause d'effets indésirables graves, ou de traitement inefficace qui empêche le retour au domicile.

Afin de minimiser les coûts de mise en place d'une stratification dans le traitement de la douleur modérée à sévère, nous pourrions suivre l'exemple du cancer du sein, en commençant un début de stratification à partir des premiers éléments dont nous pouvons disposer. Puis après chaque nouvelle avancée en recherche ou de la technologie, nous pourrions continuer à améliorer cette stratification afin de tendre vers des traitements qui soient vraiment adaptés à chaque patient.

Enfin, une partie des coûts de la stratification dans le traitement de la douleur pourrait aussi être utilisé dans la stratification d'autres traitements, par exemple l'utilisation du génotypage du gène codant le CYP2D6 qui a un impact sur des traitements neurologiques (antidépresseur, neuroleptique et psychotique) et cardiovasculaires (bétabloquants, anticalciques et hypolipémiants) pourrait aussi permettre d'adapter ces traitements au patient (125).

6 Bibliographie

1. Wolfgang Sadée Zunyan Dai. Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. Hum Mol Genet [Internet]. [cité 4 mai 2022];Volume 14. Disponible sur: https://academic.oup.com/hmg/article/14/suppl_2/R207/663254
2. Margaret A. Hamburg. Paving the Way for Personalized Medicine FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. [cité 1 nov 2023]; Disponible sur: https://www.academia.edu/13690850/Paving_the_Way_for_Personalized_Medicine_FDAs_Role_in_a_New_Era_of_Medical_Product_Development_COMMISSIONERS_MESSAGE_2
3. Alain CLAYES, Jean-Sébastien VIALATTE. Senat.fr. 2022 [cité 2 mai 2022]. Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r13-306/r13-306.html>
4. Priorities for Personalized Medicine, Report of the President's Council of Advisors on Science and Technology, September 2008 [Internet]. President's Council of Advisors on Science and Technology (U.S.); 2008 [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hsdl.org/?abstract&did=234678>
5. Personalised Medicine for the European Citizen Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM) European Science Foundation.pdf.
6. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [cité 14 août 2023]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91503/>
7. Marsousi N, Ancrenaz V, Daali Y, Rudaz S, Samer C, Desmeules J. Influence des polymorphismes génétiques sur la variabilité de la réponse aux opioïdes. Douleur Analgésie. déc 2013;26(4):203-8.
8. Landau R. Polymorphisme génétique et traitement par les opiacés. Presse Médicale. 1 oct 2008;37(10):1415-22.
9. Rieder MJ, Jong G 't. Les opioïdes par voie orale en remplacement de la codéine pour contrôler la douleur chez les enfants. Paediatr Child Health. 1 avr 2021;26(2):124-7.
10. Cancer [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
11. Cancer today [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>

12. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. *Presse Médicale*. 1 oct 2019;48(10):1076-84.
13. SPF. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-en-2017>
14. Lee S. Société canadienne du cancer. [cité 25 avr 2023]. Qu'est-ce que le cancer du sein? Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer>
15. TNM Classification of Malignant Tumours | UICC [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm>
16. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 1999. (Clinically Oriented Anatomy). Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=gn09DmSosW0C>
17. Lamy PJ, Romieu G, Rouanet P, Jacot W. Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique. *Médecine Nucl*. 1 janv 2010;34(1):32-43.
18. Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer–Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 3 janv 2020;3(1):e1918160.
19. de Cremoux P. Hormonothérapie des cancers du sein. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2011;98(11):1311-9.
20. Lamb CA, Fabris VT, Lanari C. Progesterone and breast. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. nov 2020;69:85-94.
21. Charafe-Jauffret E, Chaffanet M, Bertucci F, Ginestier C, Jacquemier J, deLapeyrière O, et al. Les cancers du sein - Vers un modèle cellulaire et moléculaire intégré. *médecine/sciences*. 1 juin 2007;23(6-7):626-32.
22. document.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01637834/document>
23. Clere N. Les traitements du cancer du sein. *Actual Pharm*. 1 sept 2016;55(558):20-5.
24. Exérèse du ganglion sentinelle - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinelle>
25. Chauvet MP. Nouvelle chirurgie du cancer du sein. *Presse Médicale*. 1 oct 2019;48(10):1123-30.

26. Qu'est-ce que la radiothérapie ? - Traitements [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>
27. Curiethérapie - Radiothérapie [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Curietherapie>
28. Lognos B, Glondu-Lassis M, Senesse P, Gutowski M, Jacot W, Lemanski C, et al. Interventions non médicamenteuses et cancer du sein : quel bénéfice en complément d'une radiothérapie ? *Cancer/Radiothérapie*. 1 juin 2022;26(4):637-45.
29. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 19 sept 1998;352(9132):930-42.
30. Frénel JS, Campone M. Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 déc 2010;39(8, Supplément):F79-84.
31. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 14 mai 2005;365(9472):1687-717.
32. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol*. juin 2003;14(6):833-42.
33. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, Fargeot P, Brémond A, Namer M, et al. Randomized Trial Comparing Six Versus Three Cycles of Epirubicin-Based Adjuvant Chemotherapy in Premenopausal, Node-Positive Breast Cancer Patients: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 01 Trial. *J Clin Oncol*. 15 janv 2003;21(2):298-305.
34. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Cancer*. 2006;106(11):2337-44.
35. Paul Launchbury A, Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev*. 1 juill 1993;19(3):197-228.
36. Kaklamani VG, Gradishar WJ. Epirubicin Versus Doxorubicin: Which Is the Anthracycline of Choice for the Treatment of Breast Cancer? *Clin Breast Cancer*. 1 avr 2003;4:S26-33.
37. Kiyomiya K ichi, Matsuo S, Kurebe M. Mechanism of Specific Nuclear Transport of Adriamycin: The Mode of Nuclear Translocation of Adriamycin-Proteasome Complex1. *Cancer Res*. 3 mars 2001;61(6):2467-71.

38. Sritharan S, Sivalingam N. A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin. *Life Sci.* 1 août 2021;278:119527.
39. Von Hoff DD. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med.* 1 nov 1979;91(5):710.
40. Biondo LA, Lima Junior EA, Souza CO, Cruz MM, Cunha RDC, Alonso-Vale MI, et al. Impact of Doxorubicin Treatment on the Physiological Functions of White Adipose Tissue. Peterson J, éditeur. *PLOS ONE.* 25 mars 2016;11(3):e0151548.
41. Chlebowski RT. Adriamycin (Doxorubicin) Cardiotoxicity: A Review. *West J Med.* nov 1979;131(5):364-8.
42. Lee S. Société canadienne du cancer. [cité 14 mars 2023]. Syndrome de lyse tumorale. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/tumour-lysis-syndrome>
43. VIDAL [Internet]. [cité 4 mars 2023]. Doxorubicine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxorubicine-6769.html>
44. Merloni F, Ranallo N, Scortichini L, Giampieri R, Berardi R. Tailored therapy in patients treated with fluoropyrimidines: focus on the role of dihydropyrimidine dehydrogenase. *Cancer Drug Resist.* 19 sept 2019;2(3):787-802.
45. Wigle TJ, Tsvetkova EV, Welch SA, Kim RB. DPYD and Fluorouracil-Based Chemotherapy: Mini Review and Case Report. *Pharmaceutics.* mai 2019;11(5):199.
46. Azwar S, Seow HF, Abdullah M, Faisal Jabar M, Mohtarrudin N. Recent Updates on Mechanisms of Resistance to 5-Fluorouracil and Reversal Strategies in Colon Cancer Treatment. *Biology.* sept 2021;10(9):854.
47. Ratti M, Hahne JC, Toppo L, Castelli E, Petrelli F, Passalacqua R, et al. Major innovations and clinical applications of disodium-levofolinate: a review of available preclinical and clinical data. *Ther Adv Med Oncol.* 1 janv 2019;11:1758835919853954.
48. Bakouboula B, Morel O, Douchet MP, Chauvin M. Réversibilité d'un état de choc cardiogénique sous 5-fluorouracil. *Ann Cardiol Angéiologie.* 1 août 2005;54(4):216-9.
49. Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, Schirmer L, Fehlaue F, Kreienberg R, et al. Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Ann Oncol.* 1 mars 2006;17(3):415-23.
50. Lynch HT, Droszcz CP, Albano WA, Lynch JF. "Organic brain syndrome" secondary to 5-fluorouracil toxicity. *Dis Colon Rectum.* mars 1981;24(2):130-1.
51. Atkins JN, Muss HB, Case D, Brockschmidt J, Schnell FM, O'Rourke M, et al. High-dose 24-hour infusion of 5-fluorouracil in metastatic prostate cancer. A phase II trial of the Piedmont Oncology Association. *Am J Clin Oncol.* 1 déc 1991;14(6):526-9.

52. Wigmore PM, Mustafa S, El-Beltagy M, Lyons L, Umka J, Bennett G. Effects of 5-FU. In: Raffa RB, Tallarida RJ, éditeurs. Chemo Fog [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2010 [cité 4 mars 2023]. p. 157-64. (Back N, Cohen IR, Lajtha A, Lambris JD, Paoletti R. Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 678). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-6306-2_20
53. VIDAL [Internet]. [cité 4 mars 2023]. Fluorouracil : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fluorouracil-4138.html>
54. Saloustros E, Mavroudis D, Georgoulas V. Paclitaxel and docetaxel in the treatment of breast cancer. Expert Opin Pharmacother. oct 2008;9(15):2603-16.
55. Jones S e., Erban J, Overmoyer B, Budd G t., Hutchins L, Lower E, et al. Randomized Phase III Study of Docetaxel Compared With Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 20 août 2005;23(24):5542-51.
56. Blagosklonny MV, Fojo T. Molecular effects of paclitaxel: Myths and reality (a critical review). Int J Cancer. 1999;83(2):151-6.
57. Vallata P. Intérêt pharmaceutique du genre Taxus et des Taxanes ; culture in vitro et dosage [Internet] [other]. UHP - Université Henri Poincaré; 2009 [cité 4 avr 2023]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738844>
58. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. Neuro-Oncol. 1 sept 2012;14(suppl_4):iv45-54.
59. da Costa R, Passos GF, Quintão NLM, Fernandes ES, Maia JRLCB, Campos MM, et al. Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives. Br J Pharmacol. 2020;177(14):3127-46.
60. Lange M, Heutte N, Rigal O, Noal S, Kurtz JE, Lévy C, et al. Decline in Cognitive Function in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer After Adjuvant Treatment. The Oncologist. 2016;21(11):1337-48.
61. VIDAL [Internet]. [cité 10 mars 2023]. Paclitaxel : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/paclitaxel-4403.html>
62. Hahnel R, Twaddle E. RSTROGQV RFXXTORS IN HUMAN RRwMST CANCRR 1. MFJ!'HODOLOGMYD CHARACTF!IWTICR OF RECEPTORS. 1971;
63. Willcox PA, Thomas GH. Oestrogen Metabolism in Cultured Human Breast Tumours. Br J Cancer. déc 1972;26(6):453-60.
64. McGunuE WL. Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
65. Définition hormonothérapie [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/H/hormonotherapie>

66. Riggs BL, Hartmann LC. Selective Estrogen-Receptor Modulators — Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *N Engl J Med*. 13 févr 2003;348(7):618-29.
67. Béliard A. Les complexes œstrogéniques sélectifs tissulaires : un scoop ou un flop ?
68. Jordan VC. Effect of Tamoxifen (ICI 46,474) on Initiation and Growth of DMBA*- Induced Rat Mammary Carcinoma. *tat*.
69. Mourits MJE, De Vries EGE, Willemse PHB, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AGJ. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol*. 1 mai 2001;97(5, Part 2):855-66.
70. 2012TOU30085.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <http://thesesups.univ-tlse.fr/1694/1/2012TOU30085.pdf>
71. VIDAL [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Tamoxifène : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tamoxifene-3887.html>
72. Tsao LC, Crosby EJ, Trotter TN, Wei J, Wang T, Yang X, et al. Trastuzumab/pertuzumab combination therapy stimulates antitumor responses through complement-dependent cytotoxicity and phagocytosis. *JCI Insight* [Internet]. 22 mars 2022 [cité 12 avr 2023];7(6). Disponible sur: <https://insight.jci.org/articles/view/155636>
73. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. juin 2009;53(24):2231-47.
74. Castel M, Despas F, Modesto A, Gales C, Honton B, Galinier M, et al. Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies. *Presse Médicale*. 1 janv 2013;42(1):26-39.
75. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. juin 2011;37(4):300-11.
76. VIDAL [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Trastuzumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/trastuzumab-18886.html>
77. Spirig C, Thürlimann B, Huober J. Traitements ciblés dans le cancer du sein. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 27 août 2008 [cité 12 avr 2023];8(35). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2008.06579>
78. VIDAL [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Lapatinib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lapatinib-22886.html>
79. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 27 août 2011;378(9793):771-84.

80. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* août 2018;29(8):1634-57.
81. Belkacémi Y, Laharie-Mineur H, Gligorov J, Azria D. Bénéfice et risques potentiels de l'association du trastuzumab à la chimiothérapie et à la radiothérapie dans le cancer du sein non métastatique. *Cancer/Radiothérapie.* 1 sept 2007;11(5):266-75.
82. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676.
83. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 20 oct 2005;353(16):1673-84.
84. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC→T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC→TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. *Cancer Res.* 15 déc 2009;69(24_Supplement):62.
85. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 20 oct 2005;353(16):1659-72.
86. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V, et al. Phase II Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy Administered on a 3-Weekly Schedule. *J Clin Oncol.* avr 2005;23(10):2162-71.
87. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 15 mars 2001;344(11):783-92.
88. Marty M, Cogne F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol.* juill 2005;23(19):4265-74.
89. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, Weber BL, Baselga JM, Tripathy D, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol.* août 1998;16(8):2659-71.
90. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P, et al. Results of Two Open-Label, Multicenter Phase II Studies of Docetaxel, Platinum Salts, and

Trastuzumab in HER2-Positive Advanced Breast Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 19 mai 2004;96(10):759-69.

91. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juin 2006;24(18):2786-92.
92. Saghatchian M, Lesur A. Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie du cancer du sein chez la femme jeune. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2019;106(12, Supplement 1):S37-42.
93. Falk Dahl CA, Reinertsen KV, Nesvold IL, Fosså SD, Dahl AA. A study of body image in long-term breast cancer survivors. Cancer. 2010;116(15):3549-57.
94. Acapo S, Seyrès P, Savignat E. Définition et évaluation de la douleur. Kinésithérapie Rev. 1 juin 2017;17(186):44-55.
95. revised-definition-flysheets_R2.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2022/04/revised-definition-flysheets_R2.pdf
96. Le Bars D, Willer JC. Physiologie de la douleur. EMC - Anesth-Réanimation. 1 oct 2004;1(4):227-66.
97. Micallef J. Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses. Therapies. mars 2015;70(2):241.
98. Le Bars D, Adam F. Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire. Ann Fr Anesth Réanimation. 1 avr 2002;21(4):315-35.
99. Bouhassira D. Physiopathologie des douleurs neuropathiques - Pathophysiology of neuropathic pain. 2005;19.
100. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family: Cloning, functional expression and localization. FEBS Lett. 14 mars 1994;341(1):33-8.
101. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Ann Pharm Fr. janv 2010;68(1):3-11.
102. Kieffer BL, Gavériaux-Ruff C. Exploring the opioid system by gene knockout. Prog Neurobiol. avr 2002;66(5):285-306.
103. Impairment and traffic accident risk related to opioid use in Norway - The role of metabolites.
104. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. Int Rev Psychiatry. oct 2013;25(5):534-53.

105. Tramadol.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <http://pharmpic.ch/files/user/Documents/Points-therapeutiques/Antalgie/Tramadol.pdf>
106. Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesth*. 1 sept 1997;79(3):352-6.
107. Marine A, Kevin B, Laurence L, Florian L, Julien M, Aurore M, et al. Liste des personnes présentes.
108. Godoy ALPC, de Moraes NV, Benzi JR de L, Lanchote VL. Changes in tramadol enantioselective pharmacokinetics and metabolism in rats with experimental diabetes treated or not with insulin. *Eur J Pharm Sci*. 1 févr 2019;128:97-102.
109. Chou WY, Yang LC, Lu HF, Ko JY, Wang CH, Lin SH, et al. Association of μ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(7):787-92.
110. Chou WY, Wang CH, Liu PH, Liu CC, Tseng CC, Jawan B. Human Opioid Receptor A118G Polymorphism Affects Intravenous Patient-controlled Analgesia Morphine Consumption after Total Abdominal Hysterectomy. *Anesthesiology*. 1 août 2006;105(2):334-7.
111. Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 Gene Polymorphisms With Morphine Pain Relief. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(4):559-66.
112. Walter C, Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *PAIN®*. 5 déc 2009;146(3):270-5.
113. Tzvetkov MV, dos Santos Pereira JN, Meineke I, Saadatmand AR, Stingl JC, Brockmöller J. Morphine is a substrate of the organic cation transporter OCT1 and polymorphisms in OCT1 gene affect morphine pharmacokinetics after codeine administration. *Biochem Pharmacol*. 1 sept 2013;86(5):666-78.
114. Kanaan M, Daali Y, Dayer P, Desmeules J. Uptake/Efflux Transport of Tramadol Enantiomers and O-Desmethyl-Tramadol: Focus on P-Glycoprotein. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. sept 2009;105(3):199-206.
115. Finco G, Pintor M, Sanna D, Orrù G, Musu M, De Conno F, et al. Is target opioid therapy within sight. *Minerva Anesthesiol*. 1 avr 2012;78(4):462-72.
116. Fujita K ichi, Ando Y, Yamamoto W, Miya T, Endo H, Sunakawa Y, et al. Association of UGT2B7 and ABCB1 genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1 janv 2010;65(2):251-8.
117. Lötsch J, von Hentig N, Freynhagen R, Griessinger N, Zimmermann M, Doebering A, et al. Cross-sectional analysis of the influence of currently known pharmacogenetic modulators on opioid therapy in outpatient pain centers. *Pharmacogenet Genomics*. juin 2009;19(6):429.

118. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 1 janv 2006;47(1):75-85.
119. Maurice-Szamburski A. Faut-il avoir peur du Tramadol ? *Prat En Anesth Réanimation*. 1 juin 2021;25(3):138-41.
120. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(2):321-6.
121. Résumé des caractéristiques du produit - MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66590904&typedoc=R>
122. Marino P, Touzani R, Borget I, Rouleau E, Durand-Zaleski I, Perrier L, et al. Coût du séquençage NGS à visée diagnostique en génétique somatique et constitutionnelle : estimations issues de 15 laboratoires français de génétique moléculaire des cancers. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. mai 2017;65:S83-4.
123. Le règlement général sur la protection des données - RGPD [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>
124. RGPD : Données génétiques | Editioneo [Internet]. 2019 [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://editioneo.com/blog/rgpd-donnees-genetiques/>
125. Samer CF, Desmeules JA, Dayer P, Hochstrasser D, Rossier MF. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6: le Bon, l'Ultrarapide, l'Intermédiaire et le Lent. *Rev Med Suisse*. 31 mars 2004;2476:697-703.
126. Fuite massive de données de santé : comment savoir si elle vous concerne et que pouvez-vous faire ? [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/fuite-massive-de-donnees-de-sante-comment-savoir-si-elle-vous-concerne-et-que-pouvez-vous-faire>
127. Darmon I. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2023 [cité 10 sept 2023]. Nouveaux traitements du cancer du sein : Les thérapies ciblées. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-sein/therapies-ciblees/>
128. Vannetzel DJM. Les thérapies ciblées ADC contre le cancer du sein - Tribune du Dr Vannetzel [Internet]. ISHH. 2022 [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://ishh.fr/general/adc-nouvelle-famille-therapeutique/>
129. Beck A, Dumontet C, Joubert N. Les immuno-conjugués en oncologie - Les raisons du succès récent d'une approche ancienne. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):1034-42.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Thibaut LEGUÉRÉ

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21304413

N° Thèse : 113

Nom et Prénom : Thibaut LEGUÉRE

Sujet : MEDECINE STRATIFIEE POUR AMELIORER LA REPONSE AU TRAITEMENT,
EXEMPLE ACTUEL DANS LE CANCER DU SEIN ET STRATEGIE POTENTIELLE DE
MISE EN PLACE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR

Tours, le : 22/01/24

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

DAVID, Stephanie

S. David

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

[Signature]

LEGUÉRE Thibaut

N° 113

TITRE DE LA THÈSE

MÉDECINE STRATIFIÉE POUR AMÉLIORER LA RÉPONSE AU TRAITEMENT, EXEMPLE ACTUEL DANS LE CANCER DU SEIN ET STRATÉGIE POTENTIELLE DE MISE EN PLACE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La variabilité interindividuelle dans la perception de la douleur et la réponse aux différents traitements de la douleur modérée à sévère, en termes d'efficacité et d'effets secondaires est bien connue. Le but de ce manuscrit est donc d'étudier si la stratification mise en place pour la première fois dans le traitement du cancer du sein sera efficace et réalisable dans le traitement de la douleur.

Pour ce faire, nous allons commencer par définir la pathologie des cancers du seins, présenter certains traitements utilisés (chimiothérapie et traitement stratifié) et l'apport que peut représenter la stratégie de stratification. Puis nous allons utiliser le même schéma pour le traitement de la douleur mais cette fois si en essayant de définir comment nous pourrions mettre en place une telle stratégie, en nous basant sur les connaissances actuelles et en énumérant certaines données manquantes. Enfin nous allons discuter des limitants actuels à la mise en place de la stratification du traitement de la douleur en France.

Pour le traitement de la douleur nous nous sommes intéressés essentiellement à trois médicaments, la codéine, le tramadol et la morphine. Nous avons regardé quelles sont les protéines (récepteurs, transporteurs et enzymes) qui pourraient avoir un impact sur l'efficacité ou les effets indésirables de ces traitements. Il en ressort trois protéines (le récepteur μ , le transporteur OTC1 et le cytochrome CYP2D6) dont nous savons avec une quasi certitude quels sont leurs impacts sur les traitements mentionnés ci-dessus, en fonction de leurs mutations. Afin de mettre en place une stratégie de stratification dans le traitement de la douleur, il faudrait mener des études à plus grande échelle, pour commencer sur ces trois gènes, et les interactions qu'ils ont entre eux.

Pour conclure, il existe certains limitants à l'implémentation d'une stratégie de stratification dans le traitement de la douleur, notamment un coût financier important et l'utilisation et le stockage de données personnelles et génétiques. Les autorités vont devoir statuer sur la nécessité de sa mise en place en se basant sur la balance bénéfice / risque et coût.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Médecine personnalisée, Médecine stratifiée cancer du sein, Traitement de la douleur modérée à sévère, morphine, codéine, tramadol.

JURY

PRÉSIDENT : BREDELOUX Pierre, Maître de conférences, Pharmacologie, UFR Pharmacie Tours, Pharmacien
MEMBRES :

DAVID Stéphanie, Maître de conférences, Pharmacie Galénique, UFR Pharmacie Tours, Pharmacien

BOUSINIÈRE Lucille, Pharmacien Assurance Qualité, CellforCure, Laboratoire Pharmaceutique, Les Ulis (91940)

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : UFR de Pharmacie de Tours, le 15/12/2023