

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE

OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le jeudi 28 avril 2016

Par Mme CAPELLE Héloïse

Née le 27 juillet 1988 à ROUEN

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988 tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Titre :

**Etude rétrospective des allergies aux cytotoxiques dans un
service d'oncologie thoracique**

Jury :

Président : Monsieur le Pr Pascal RATHELOT

Membres : Monsieur le Pr Pierre-Antoine BONNET

Monsieur le Dr Marc MONTANA

Madame le Dr Nathalie AUSIAS

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE

OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le jeudi 28 avril 2016

Par Mme CAPELLE Héloïse

Née le 27 juillet 1988 à ROUEN

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988 tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Titre :

**Etude rétrospective des allergies aux cytotoxiques dans un
service d'oncologie thoracique**

Jury :

Président : Monsieur le Pr Pascal RATHELOT

Membres : Monsieur le Pr Pierre-Antoine BONNET

Monsieur le Dr Marc MONTANA

Madame le Dr Nathalie AUSIAS

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
--------------------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET
---------	---------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTO GAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION Mme Elisabeth SCHREIBER-DE TURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury. Merci d'avoir accueilli mon sujet avec curiosité et bienveillance. Merci également pour votre disponibilité et votre soutien ces dernières années.

A Monsieur le Professeur Pierre-Antoine BONNET,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail en tant que membre extérieur. Veuillez recevoir l'assurance de toute ma considération.

A Monsieur le Docteur Marc MONTANA,

Merci de m'avoir proposé ce sujet sur lequel nous travaillons maintenant depuis juillet 2013. Merci pour ta disponibilité, ton aide précieuse, et merci d'avoir accepté de m'encadrer sur cette thèse.

A Madame le Docteur Nathalie AUSIAS,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Mon passage au sein de votre équipe ONCOPHARMA à l'hôpital Nord a été un moment clé de mon internat marseillais. Avec toute ma gratitude, merci encore.

A tous, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

J'espère que nous garderons contact encore longtemps et que nous aurons l'occasion de porter d'autres projets ensemble.

Sincères remerciements.

A mes parents qui m'ont toujours suivie et soutenue tout au long de ces années scolaires. C'est aussi grâce à vous si j'en suis arrivée là. Merci.

A mon frérot Alex, fidèle au poste depuis 23 ans et qui m'a suivie dans l'aventure pharma. Merci pour ta confiance.

A Michel et Corinne, sans qui je n'aurai sûrement jamais franchi le seuil de la fac de pharma. Cette discussion de l'été 2005 aura déclenché pas mal de choses... Merci pour votre soutien.

A mes grands parents, les pompons, même si ces 10 années d'études vous ont parfois (je pense) inquiétées, vos encouragements m'ont touchée. Merci également pour votre soutien.

A parrain, que j'aurai aimé être présent. Je te dédie ce travail et ma motivation au quotidien pour faire toujours plus pour mes patients. Tu me manques.

A Raphaëlle, présente depuis 27 ans, et encore pour longtemps. Merci pour ton soutien infailible et tes encouragements. Nous deux c'est pour la vie.

A mes amies de la faculté de Nantes : Audrey, Lola, Aude, Justine, Cécile, Charlène, Clothilde, Christelle, Mathilde, merci les filles pour ces 6 années d'études pleines de bons souvenirs.

Merci également à Laure et Céline, cette ultime année concours nous en a fait baver mais on n'a rien lâché !

Merci à mon Dada, pour ton soutien et ta bonne humeur, même si être ta marraine n'a pas été de tout repos, c'était que du bonheur.

A la corpo nantaise, Jeff, HO, fiston, Marion, Mel, et en particulier à ma crit team : Steph, Hélène, Dedel, Flo, Evariste, Erwann, Axel, Baptiste et Marie. Merci pour tous ces souvenirs, ces moments partagés dont je me souviendrai tout le temps. Je vous aime les copains.

A mes colocs : Juliette, Damien, Clémence, Antoine, Sofiane, merci pour tous ces souvenirs ensemble, et bravo de m'avoir supportée, même dans les moments difficiles.

A mes co-internes du Sud : Omar, Arnaud, Vicky, Salma, Nico et Steph, Charlotte, Riri, Carole, Hélène, Pierre, Martine, Audrey, Delphine, Fanny, Max, Rémi, avec qui l'internat est devenu une partie de plaisir.

A l'AIPM. Merci à mon bureau (Juliette, Arnaud, Lucie, Evariste, Vincent, Jean-Sé, Rémi, Pascal, Omar et Omar, Mayou, Riri, Anne-Line, Camille, Cyril), merci de m'avoir fait confiance, je suis contente de m'être lancée là-dedans avec vous, merci pour votre amitié.

Aux pharmaciens de l'AP-HM et aux médecins qui m'ont accueillie et encadrée chaleureusement. Merci de m'avoir fait découvrir la pharmacie hospitalière qui me passionne de plus en plus. Vous êtes des exemples pour moi.

A toute l'équipe du CHBT : Mme Mattera, Mme Lurel, Stéphanie, Jean-Noël, Fufu, Simone, Rodrigue, Gladys, Laura, M Nkouwap, Mme Gustarimac, vous avez su faire de mes 6 mois en Guadeloupe une expérience unique. Merci également au Dr Benoît pour notre collaboration quotidienne en oncologie. Et évidemment, un grand merci à Clémence, LOTIRON/CAPELLE, colocs et co-internes sur une île, c'était pas gagné mais on l'a fait ! Merci pour ces 6 mois de découvertes, de fous rires, et de travail tout de même.

Merci à Camille et Leïla, votre présence en Guadeloupe m'a remotivée pour conclure (enfin) ce mémoire. Travailler sous les cocotiers, pas si facile !

Enfin, merci à tous ceux qui, de prêt ou de loin m'ont aidée à réaliser tous ces projets. Il y en a eu quelques uns, et ce n'est pas fini...

« Vivez comme si vous deviez mourir demain. Apprenez comme si vous deviez vivre toujours. »

Bouddha

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	10
SOMMAIRE.....	14
TABLE DES TABLEAUX	17
TABLE DES FIGURES	18
LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION.....	22
Partie 1. Prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules en France en 2015	24
1.1. Epidémiologie	24
1.1.1. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France	24
1.1.2. Estimation mondiale de la maladie.....	25
1.1.3. Variations histologiques des cancers bronchiques.....	26
1.1.4. Répartition par stades du cancer bronchique non à petites cellules en 2010	26
1.2. Contexte socio-économique	27
1.3. Etiologies.....	28
1.3.1. Le tabagisme actif : cigarettes et autres produits du tabac.....	28
1.3.1.1. Epidémiologie du tabac	28
1.3.1.2. Arrêt du tabac et risque de cancer bronchique.....	29
1.3.1.3. Tabac et traitement du cancer.....	29
1.3.1.4. Effets de la poursuite du tabac sur le pronostic	30
1.3.2. Le tabagisme passif.....	30
1.3.4. Les expositions environnementales.....	31
1.3.4.1. Exposition professionnelle	31
1.3.4.2. L'exposition aux radiations	31
1.3.4.3. La pollution de l'air	32
1.3.4.3.1. La pollution atmosphérique.....	32
1.3.4.3.2. L'air intérieur.....	32
1.3.5. Les facteurs liés à l'hôte.....	33

1.3.6. Conclusion étiologies	33
1.4. Diagnostic de la maladie	33
1.4.1. Diagnostic clinique	34
1.4.2. Imagerie médicale.....	36
1.4.3. Bilan cardiovasculaire	37
1.4.4. Histologie	37
1.4.5. Biologie moléculaire.....	38
1.5. Prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules	40
1.5.1. Prise en charge chimiothérapeutique du CBNPC en 2015.....	41
1.5.1.1. Patients sous cisplatine.....	42
1.5.1.2. Patients sous pemetrexed	42
Partie 2. Allergies aux médicaments cytotoxiques au cours de la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules.....	43
2.1. Définitions.....	43
2.1.1. Sensibilisation	43
2.1.2. Allergie	43
2.1.2.1. Hypersensibilité immédiate	44
2.1.2.2. Hypersensibilité retardée	45
2.1.3. Anaphylaxie.....	45
2.1.4. Histaminolibération non spécifique.....	46
2.2. Molécules incriminées	47
2.2.1. Les sels de platine	47
2.2.2. Le pemetrexed	48
2.2.3. Les taxanes.....	48
2.3. Diagnostic des réactions d'hypersensibilité.....	49
2.3.1. Description des signes cliniques	49
2.3.2. Bilan biologique	50
2.3.3. Tests cutanés.....	50
2.4. Prise en charge thérapeutique.....	51

2.4.1. Prise en charge du choc anaphylactique	51
2.4.2. Prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité modérée	52
2.4.2.1. Prémedication.....	52
2.4.2.2. Modification de la durée de perfusion	53
2.4.2.3. Désensibilisation	53
2.4.2.3. Diagnostic différentiel.....	54
Partie 3. Hypersensibilité aux agents cytotoxiques dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules et du mésothéliome pleural malin : l'étude.	55
3.1. Introduction	55
3.2. Méthodologie de l'étude	56
3.2.1. Patients	56
3.2.2. Tests cutanés.....	57
3.3. Résultats.....	57
3.3.1. Signes cliniques.....	58
3.3.2. Tests cutanés.....	61
3.4. Discussion.....	62
3.4.1. Signes cliniques.....	63
3.4.2. Mécanismes d'hypersensibilité.....	65
3.4.3. Tests cutanés.....	65
3.4.4. Les limites de l'étude	66
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	68
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70
ANNEXES	85
Annexe 1 : stadification des cancers en fonction de la classification TNM	86
Annexe 2 : traitement des CBNPC de stades I et II d'après le référentiel national de RCP	89
Annexe 3 : traitement des CBNPC de stades IIIA et IIIB d'après le référentiel national de RCP	90
Annexe 4 : traitement des CBNPC de stade IV d'après le référentiel national de RCP	94
RESUME.....	95

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence et mortalité par cancer en 2012 d'après le rapport de l'Invs/InCa de juillet 2013.

Tableau 2 : Classification de Gell et Coombs modifiée d'après Janeway et col. 2^o édition Française 2003.

Tableau 3 : Classification des réactions d'hypersensibilité selon le National Cancer Institute (versions 3.0 et 4.03).

Tableau 4 : Comparaison des réactions d'hypersensibilité spécifiques au paclitaxel et au carboplatine en administration concomitante.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des réactions d'hypersensibilité à un produit cytotoxique, et résultats des tests cutanés au sein de la population étudiée.

Tableau 6 : Occurences des réactions d'hypersensibilité pour les patients ayant reçu une chimiothérapie.

Tableau 7 : Incidence et caractéristiques des réactions d'hypersensibilité causées par les chimiothérapies.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Taux standardisés à la population mondiale (TSM) d'incidence des cancers du poumon à l'échelle régionale en France métropolitaine et dans les DOM en 2008-2010.

Figure 2 : Répartition par stades du CBNPC en 2010.

Figure 3 : Diagnostic clinique du CBNPC 1/2

Figure 4 : Diagnostic clinique du CBNPC 2/2

Figure 5 : Typage moléculaire des tumeurs pulmonaires

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

AKT : protéine Kinase B

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BRAF : gène codant pour la protéine B-raf

CBDCA : Carboplatine

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules

CD 34 : Cluster de Différenciation cellulaire

CDDP : Cisplatine

CEPO : Comité de l'Evolution des Pratiques en Oncologie

CK 5/6 : CytoKeratins 5/6

CK7 : CytoKeratins 7

cMET : Hepatocyte Growth Factor Receptor

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CS : CorticoStéroïdes

CTCAE : Critères Communs de Terminologie des Evenements Indésirables ou *Common Terminology Criteria for Adverse Event*

DLCO : Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide

DXL : Docétaxel

ECG : ElectroCardioGramme

EDTA : acide Ethylène Di-amine Tetra Acétique

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ERBB3 : ErbB2 Receptor tyrosine kinase 3

ERK : Extracellular signal Regulated Kinase

HAD : Hospitalisation à Domicile

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

IC : Intervalle de Confiance

IFCT : Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique

IgA : Immunoglobulines de type A

IgE : Immunoglobulines de type E

IgG : Immunoglobulines de type G

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Raisonance Magnétique

JAK : Janus Kinase

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogen Homolog

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

MEK : Méthyl Ethyl Kentone

mTOR : mammalian Target of Rapamycin

NA : Non Administré

NCAM : Neuronal Cell Adhesion Molecule

NCI : National Cancer Institute

NR : Non Renseigné

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P53 : Protein 53

PI3K : PhosphoInositide 3 kinase

PEM : Pemetrexed

PS : Performans Status

PXL : Paclitaxel

RAF : voie de signalisation cellulaire

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RH : Réaction d'Hypersensibilité

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription 3

TNM : classification Tumor Nodes Metastasis

TSM : Taux Standardisés à la population Mondiale

TTF1 : Thyroid Transcription Factor 1

US : United States

VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde

VO₂ : Volume d'Oxygène

INTRODUCTION

La mortalité estimée par cancer en Europe a diminué de 6% chez l'homme et de 4% chez la femme entre 2009 et 2013, sauf pour le cancer du pancréas et le cancer du poumon chez la femme. Le cancer du poumon reste la première cause de décès par cancer chez l'homme et il devrait d'ailleurs devenir dans les prochaines années la première cause de mortalité par cancer chez la femme en Europe, avant le cancer du sein, comme c'est déjà le cas aux Etats Unis. [1] Le tabagisme est la première cause de décès prématuré dans le monde et l'espérance de vie d'un fumeur est réduite de plus de 10 ans par rapport à celle d'un non fumeur. [2] Le risque de décès lié au tabac chez la femme est identique à celui retrouvé chez l'homme, [3] et les quatre types de cancers bronchiques sont concernés.

Les cancers du poumon non à petites cellules représentent plus de 80% des cancers du poumon et environ 70% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé, inopérables ou métastatiques. [4] [5]

La prescription des agents cytotoxiques lors de la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer expose à un risque de réaction d'hypersensibilité (RH). Les RH peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital du patient. Lors de la survenue de telles réactions, le problème qui se pose pour le clinicien est le choix à réaliser entre poursuivre le traitement, avec le risque de causer une réaction sévère et potentiellement, un choc anaphylactique fatal, ou modifier le traitement, avec un risque d'évolution de la maladie cancéreuse, le nombre de protocoles thérapeutiques disponibles par indication étant limité.

Des tests cutanés allergologiques peuvent être réalisés afin d'établir le diagnostic de RH, ou de prévenir une RH chez certains patients. Toutefois, ces tests cutanés ne sont pas exécutés en routine parce que leur préparation est contraignante et exige une formation spécifique du personnel. L'utilité du test cutané dans la pratique clinique reste par ailleurs controversée. [6]

Au cours de ce travail de thèse nous avons donc décidé de nous intéresser plus particulièrement aux RH liées à l'administration de chimiothérapies dans un service d'oncologie thoracique.

L'objectif de la première partie de ce travail était d'effectuer une synthèse des données concernant la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Seront ainsi présentées : les données épidémiologiques récentes du cancer, les différentes étiologies

de la maladie à travers le monde, la démarche diagnostique complète, et enfin les recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique du CBNPC.

L'objectif de la seconde partie était de présenter les données actuelles concernant les réactions d'hypersensibilité aux cytotoxiques à partir des bases de l'allergologie vers la confirmation diagnostique et la prise en charge médicale des RH modérées à sévères.

Enfin, au cours de la troisième partie de ce mémoire, nous avons plus spécifiquement étudié les RH survenues chez des patients atteints d'un cancer et pris en charge dans un service d'oncologie thoracique, avec comme double objectif d'apporter une aide au clinicien dans l'identification des manifestations cliniques lors de la survenue de ces RH et d'évaluer l'intérêt diagnostique de la réalisation des tests cutanés chez les patients traités.

Partie 1. Prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules en France en 2015

1.1. Epidémiologie

Le cancer reste la première cause de mortalité en France. Son incidence a doublé ces 30 dernières années, en partie du fait du vieillissement de la population et de l'amélioration des méthodes de dépistage et de diagnostic. Actuellement, trois millions de personnes vivent avec un cancer ou sont en rémission de la maladie.

1.1.1. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France

Tableau 1 : Incidence et mortalité par cancer en 2012 d'après le rapport de l'Invs/InCa de juillet 2013.

	Incidence en 2012	Mortalité en 2012
Cancer de la prostate	56 841	8 876
Cancer du sein	48 763	11 886
Cancer du colon-rectum	42 152	17 722
Cancer du poumon	39 495	29 949
Autres types de cancer	168 103	79 945
Nombre total de cas	355 354	148 378

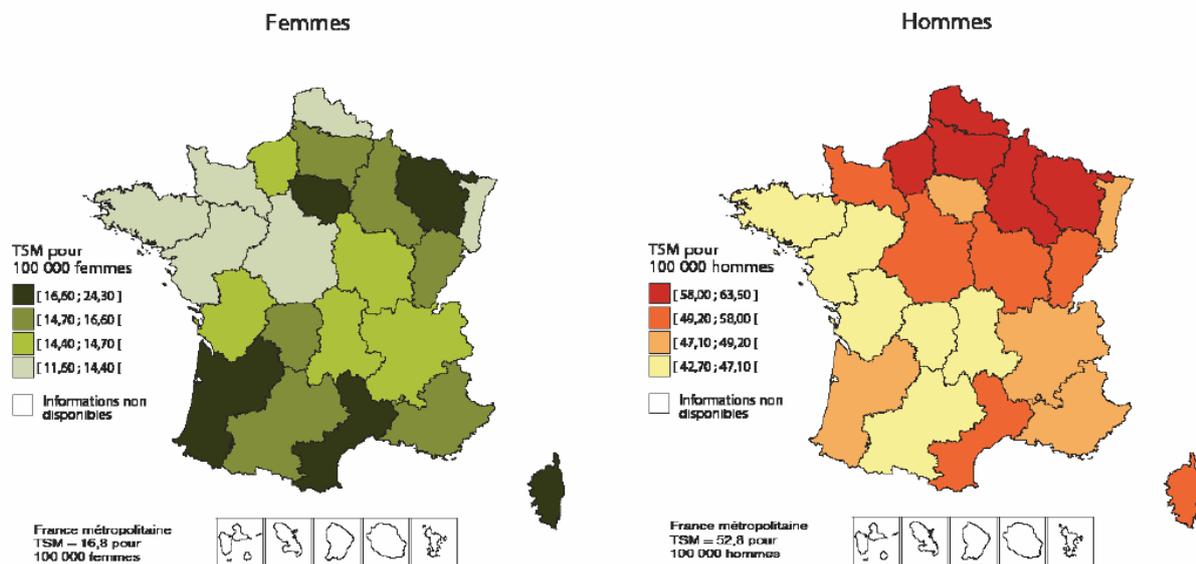
La mortalité liée au cancer diminue chez l'homme depuis les années 1990 alors que l'augmentation des décès dus au cancer demeure constante chez la femme.

La part relative des cancers du poumon parmi les autres cancers en France en 2012, est de 11% pour l'incidence et de 20% pour la mortalité. [7]

Concernant le sexe ratio pour les cancers du poumon en France en 2012, il est supérieur à 1 (71% d'hommes/29% de femmes) pour l'incidence, et les mêmes valeurs sont retrouvées pour la mortalité. [7]

La part relative des cancers du poumon parmi les autres cancers chez l'homme en France en 2012 était de 14% pour l'incidence et de 25% de mortalité. Chez la femme, on relève une incidence de 7,3% et une mortalité de 13,7%. [7] Les taux standardisés à la population mondiale (TSM) d'incidence du cancer du poumon à l'échelle régionale, en France métropolitaine et dans les DOM entre 2008 et 2010, mettent en évidence une répartition géographique différente selon le sexe. Les TSM pour 100 000 femmes sont les plus élevés en Ile de France, dans le Sud Ouest ainsi qu'en Corse (16,5 à 24,3 pour 100 000 femmes), alors que chez les hommes, on retrouve les TSM les plus importants dans le Nord Est de la France (58 à 63,5 pour 100 000 hommes).

Figure 1 : Taux standardisés à la population mondiale d'incidence des cancers du poumon à l'échelle régionale en France métropolitaine et dans les DOM entre 2008 et 2010. [7]



1.1.2. Estimation mondiale de la maladie

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer dans le monde. En 2008, un cancer du poumon était diagnostiqué chez 1,6 million de personnes, ce qui représentait 13% des cancers diagnostiqués, et 1,4 million de décès directement liés à cette maladie, soit 18% des décès par cancer, étaient dénombrés. [8]

Au niveau international, la proportion de cancers du poumon varie selon les pays. [9] La distribution géographique de la maladie est principalement marquée par la prévalence du tabagisme au sein de la population. Chez l'homme, l'incidence la plus importante des cancers du poumon a été recensée en Europe de l'Est et en Amérique du Nord (respectivement 65,7 et 61,2 pour 100 000). Chez la femme, l'incidence du cancer du poumon est la plus importante

en Amérique du Nord et en Europe du Nord (respectivement 35,6 et 21,3 pour 100 000) [10] Quelque soit le sexe, l'incidence la plus faible a été recensée en Afrique.

Aux Etats-Unis, l'espérance de vie à 5 ans pour les patients atteints d'un cancer du poumon pour la période de 2001 à 2007 était de 16,3% et variait selon le stade de la maladie au moment du diagnostic (52% si la maladie était localisée, 24% si la maladie était régionalisée ou 4% au stade de maladie généralisée). [11]

La situation en Chine est unique et particulièrement alarmante. En effet, à l'inverse de partout ailleurs dans le monde, la mortalité par cancer du poumon est plus élevée chez les femmes et n'est pas due à la prévalence des fumeuses dans la population. Les chiffres élevés obtenus résultent ainsi de l'exposition à d'autres facteurs de risque, dont la pollution de l'air intérieur. [8] D'autre part, l'incidence du cancer du poumon chez les hommes en Chine a récemment augmenté en raison d'une popularisation récente du tabagisme dans le pays, ce qui devrait avoir une répercussion importante sur l'échantillon mondial d'ici quelques années. [12]

En 2008, le nombre de cancers du poumon diagnostiqués dans les pays en développement était de 884 500 contre 724 300 dans les pays développés. [8]

1.1.3. Variations histologiques des cancers bronchiques

Il existe 2 principales catégories de cancer du poumon. Le type le plus courant est le cancer du poumon non à petites cellules qui représente environ de 85% des cancers du poumon. Les 15 % restant sont des cancers du poumon à petites cellules. Parmi les cancers du poumon non à petites cellules, 3 types principaux de cancer sont retrouvés : les carcinomes épidermoïdes (ou à cellules squameuses), les adénocarcinomes et les carcinomes du poumon à grandes cellules.

La proportion de cas d'adénocarcinomes ne cesse d'augmenter pour atteindre 47,8% des cancers bronchiques en 2010, alors qu'au contraire, l'incidence des carcinomes à cellules squameuses a diminué au cours du temps (27,2% des cancers bronchiques en 2010). Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules représentent quant à eux 13,9% et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules 11%. [13]

1.1.4. Répartition par stades du cancer bronchique non à petites cellules en 2010

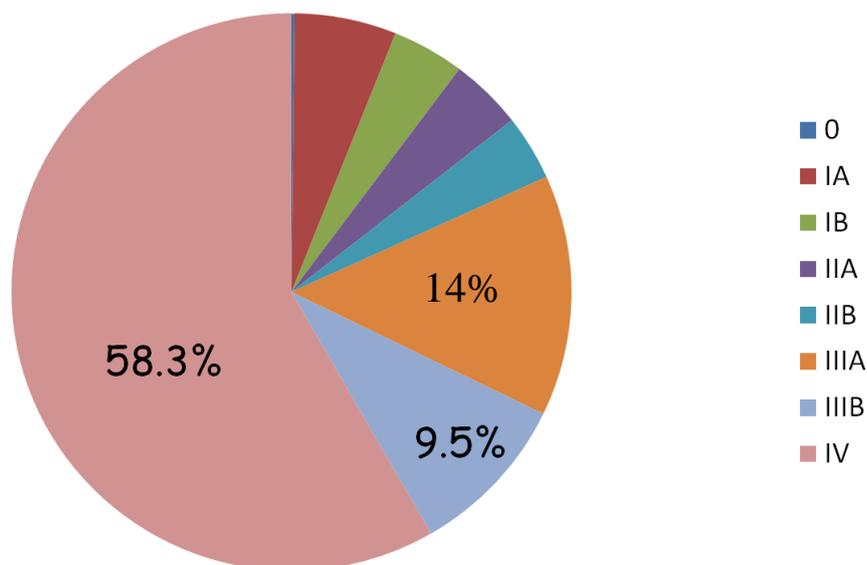
Le système de stadification des cancers du poumon le plus utilisé repose sur la classification TNM qui signifie "Tumor, Nodes, Metastasis" (Annexe 1).

La classification TNM prend en compte :

- la taille et la localisation de la tumeur primitive,
- le nombre et le site des ganglions lymphatiques régionaux qui contiennent des cellules cancéreuses,
- la propagation du cancer, ou métastases, vers une autre partie du corps.

D'après l'étude KBP, les CBNPC de stade IV sont les plus importants, suivis des CBNPC au stade IIIA. [13]

Figure 2 : Répartition par stades du CBNPC en 2010.



1.2. Contexte socio-économique

En 2013, 293 628 personnes ont eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie en secteur de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO), en hospitalisation à domicile (HAD) ou en soins de suite et de réadaptation (SSR). [7]

Au total, 2 486 000 hospitalisations mentionnant une chimiothérapie ont été réalisées dans les établissements de santé, public et privé confondus, dont 89,8 % en hospitalisation de jour (séances). En volume, l'activité hospitalière pour/avec chimiothérapie augmente : le nombre global de séances s'accroît de 3,3 % entre 2012 et 2013. En revanche, le nombre de séjours est en recul de 2,7 %.

Cinq types de cancers cumulent près de 87 % des séjours et des séances : les cancers de l'appareil digestif, les cancers du sein, les cancers hématologiques, les cancers de l'appareil respiratoire et les cancers gynécologiques. Le nombre d'établissements ayant réalisé au moins une hospitalisation (séjour ou séance) pour ou avec chimiothérapie est de 772 en 2013 ; 193 d'entre eux (soit 25 %) cumulent 77 % des hospitalisations.

Les dépenses d'hospitalisation (séjours et séances) s'élèvent à 1,754 milliard d'euros, en hausse de 5,5 % par rapport à 2012.

Les dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus ont augmenté (39 produits concernés), passant de 1,39 milliard d'euros en 2012 à 1,48 milliard d'euros en 2013. Ces molécules représentent 53,5 % du coût total des molécules remboursées de la liste en sus.

1.3. Etiologies

De nombreuses étiologies menant au cancer du poumon ont été identifiées incluant le tabagisme actif, [14] le tabagisme passif, [15] fumer la pipe et le cigare, [16] l'exposition professionnelle à des agents de type amiante, nickel, chrome ou arsenic, [17] l'exposition aux radiations, incluant le radon dans les maisons et les mines, [18] et la pollution de l'air. [19]

1.3.1. Le tabagisme actif : cigarettes et autres produits du tabac

En 1950, Richard Doll, un épidémiologiste anglais, constate une augmentation importante de l'incidence du cancer bronchique en Angleterre, mais aussi dans d'autres pays européens. [20] Il formule deux hypothèses: d'une part la pollution atmosphérique liée aux feux de charbon, aux gaz, aux goudrons et aux pots d'échappement des voitures pourrait être responsable de cette augmentation. D'autre part, la deuxième hypothèse retenue serait liée à l'augmentation importante de la prévalence du tabagisme. Une étude a donc été menée et a permis de montrer un lien entre le tabac et le cancer bronchique. [21]

Actuellement, le risque individuel de cancer bronchique augmente toujours avec le nombre de cigarettes consommées par jour (exprimé en paquet-année).

Le cigare est également une cause établie de cancer du poumon. [16] Les risques de cancer du poumon associé à ce type de tabagisme sont importants, mais restent tout de même inférieurs à la cigarette du fait de la moindre profondeur de l'inhalation. [22]

1.3.1.1. Epidémiologie du tabac

En France, 29% de fumeurs quotidiens ont été recensés (31% chez les hommes et 29% chez les femmes), et, en 2012, la consommation de tabac a été responsable de plus de 73 000 décès, dont plus de 30 000 par cancer bronchique.

Les 4 grands types de cancers bronchiques adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) et carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) sont causés par le tabagisme. [23] L'espérance de vie chute de 10 ans chez

les fumeurs, et l'arrêt de la cigarette entraîne de façon certaine une amélioration de la survie. [24]

1.3.1.2. Arrêt du tabac et risque de cancer bronchique

L'arrêt du tabac reste la mesure la plus efficace pour limiter l'épidémie du cancer bronchique, et c'est aussi d'un élément important dans la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique quelque soit le stade. [25]

La probabilité de développer un cancer du poumon diminue chez les personnes qui arrêtent de fumer par rapport à celles qui continuent de fumer, [26] et plus la période d'abstinence tabagique augmente, plus le risque de cancer du poumon diminue. [27] Cependant, même après un sevrage de 40 ans, le risque de cancer du poumon chez les anciens fumeurs reste élevé par rapport aux non fumeurs. [28]

Les bénéfices de l'arrêt du tabac dépendent aussi de la durée du tabagisme [27] et de façon générale, les études ont montré des réductions comparables du risque de cancer bronchique après l'arrêt du tabac, sans distinction de sexe, de type de tabac fumé, et de type histologique du cancer du poumon. [29] Dans les cancers localisés, la poursuite du tabac est associée à une diminution de la survie à cause de l'augmentation du risque de récurrence et de la possibilité de développer un deuxième cancer.

Peu d'études se sont intéressées au sevrage tabagique dans la population des cancers bronchiques métastatiques.

Dans une étude visant à évaluer la qualité de vie dans le cancer bronchique, 1 000 patients atteints de cancers bronchiques de tout stade ont répondu à des questionnaires de qualité de vie. Parmi les patients fumeurs atteints de cancer, après arrêt du tabac, moins d'asthénie, un meilleur appétit, moins de dyspnée sont notés ; ceci se traduit par une amélioration de la qualité de vie, particulièrement intéressante chez les patients atteints de cancers bronchiques souvent symptomatiques. [30] [31]

Une autre étude s'est intéressée aux effets du tabac sur la survie et sur le performance status (PS) des patients et a montré que l'arrêt du tabac était associé à un meilleur PS. Aucune différence sur la survie n'a cependant été retrouvée. [32]

1.3.1.3. Tabac et traitement du cancer

Le tabagisme actif chez un patient recevant une chimiothérapie entraînerait une plus grande chimiorésistance due à l'effet anti apoptotique de la nicotine d'une part, [33] mais également

à une altération du métabolisme des médicaments, notamment par le cytochrome P450, [34] ou encore à l'effet mitogène et pro angiogénique de la nicotine. [35] [36]

Les progrès récents en oncologie thoracique liés au développement de thérapeutiques ciblant des oncogènes, en particulier EGFR ont permis d'obtenir des taux de réponse sous inhibiteurs d'EGFR particulièrement élevés, de 70 à 80% en première ligne en cas de mutation activatrice du gène EGFR. [37] La probabilité d'observer une mutation de l'EGFR dans les CBNPC augmente avec la durée du sevrage tabagique. [38]

L'erlotinib possède une AMM dans le cancer bronchique. [39] [40] L'efficacité du traitement par erlotinib est moindre chez les fumeurs actifs que chez les fumeurs sevrés ou les non-fumeurs. Cette perte d'efficacité serait liée à une interaction entre le cytochrome P450 et au métabolisme de l'erlotinib. [41]

1.3.1.4. Effets de la poursuite du tabac sur le pronostic

Une méta-analyse récente, regroupant 10 essais de cancers bronchiques, dont 5 effectués sur le CBNPC, a confirmé que le tabagisme actif est associé à une augmentation significative de la mortalité globale (hazard ratio de 2,94 ; IC 95% de 1,01-3,41), de récurrence par cancer bronchique (hazard ratio de 1,86 ; IC 95% de 1,15-7,54), et du risque de développer un second cancer. [42]

Pour les CBNPC de stade IV, la base de données NCCN a associé au tabac un effet pronostic défavorable, surtout chez les moins de 55 ans, tenant compte de facteurs confondants tels que la mutation RAS. [43]

Les motivations pour le sevrage tabagique dans le cancer bronchique métastatique sont avant tout d'améliorer la qualité de vie, d'améliorer l'efficacité des traitements, en particulier des inhibiteurs d'EGFR, et probablement d'améliorer la survie, même si cet effet n'a pas encore été clairement démontré dans les stades métastatiques. La prise en charge tabacologique reste un élément important dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique quelque soit le stade.

1.3.2. Le tabagisme passif

Les non fumeurs inhalent, en présence d'un fumeur, un mélange complexe de fumée communément dénommée la fumée secondaire. En juin 2002, l'OMS déclarait que l'exposition passive à la fumée de tabac était cancérigène pour le poumon. Le risque relatif pour un fumeur passif de développer un cancer du poumon était alors estimé à 1,25. [44] Les conclusions du rapport de 2006 US Surgeon General ont confirmé que l'exposition à la fumée

secondaire était une cause de cancer du poumon chez les non-fumeurs, [15] et ce, quelle que soit la source d'exposition à la fumée secondaire. Mais la conclusion la plus marquante dans ce rapport concernait les non-fumeurs qui vivaient avec un fumeur. En effet, le risque de cancer du poumon était accru de 20% à 30% dans cette population.

1.3.4. Les expositions environnementales

1.3.4.1. Exposition professionnelle

Les enquêtes sur les groupes professionnels mettent en évidence le problème de l'exposition à des agents carcinogènes chimiques et physiques en milieu professionnel. Le cancer du poumon est le type de cancer le plus commun parmi les cancers associés aux expositions sur le lieu de travail. [45] Les estimations de la proportion de cancers du poumon causés par les expositions professionnelles varient considérablement en raison des différences entre les populations, de la prévalence de l'exposition et des risques associés, mais une estimation de l'ordre de 10% peut être donnée. [46] Dans les pays industrialisés, la part des expositions professionnelles comme étiologie du cancer du poumon est faible par rapport à celle de la cigarette, mais arrive tout de même au second rang. Le tabagisme potentialise par ailleurs l'effet d'une exposition professionnelle reconnue cancérigène pulmonaire. [47]

Le cancer du poumon est causalement associé à de nombreux types d'exposition professionnelle. Ainsi, les travailleurs exposés à du goudron et à de la suie (qui contient le benzo[*a*]pyrène) [48] [49] à des concentrations supérieures à celles présentes dans l'air urbain [50] sont à risque accru de développer un cancer du poumon. D'autre part, les expositions professionnelles à un certain nombre de métaux, y compris l'arsenic, le chrome et le nickel, sont aussi des causes du cancer du poumon. [51] Ces substances cancérigènes peuvent même augmenter le risque de cancer du poumon lorsque la voie d'exposition est l'ingestion plutôt que l'inhalation. En effet, les concentrations d'arsenic élevées dans l'eau potable sont associées à un risque accru de cancer du poumon. [52] L'amiante au travail est également clairement établie comme étant une substance cancérigène. [53] Le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le risque de cancer du poumon est fort. [54] [55] L'amiante agit comme cancérigène direct ou par des mécanismes indirects tels que l'inflammation chronique, mais son rôle dans le développement du cancer reste incertain. [56] L'amiante et le tabagisme sont tous deux des causes indépendantes de cancer du poumon, mais en combinaison, ils agissent en synergie pour nettement augmenter le risque de développer la maladie. [57]

1.3.4.2. L'exposition aux radiations

Les radiations ionisantes incluent le radon.

Les études des populations exposées à de fortes doses de rayonnement ont mis en évidence un lien entre cancer du poumon et exposition aux radiations des rayonnements ionisants. [18] Le radon (haut TLE) est un gaz inerte qui est produit naturellement à partir du radium dans la chaîne de désintégration de l'uranium. Deux des produits de décroissance du radon émettent une particule qui, en raison de sa haute énergie et de sa masse, peut causer des dommages à l'ADN des cellules de l'épithélium respiratoire. Les études dans les mines d'uranium et d'autres minerais ont établi que l'exposition aux produits du radon était une cause de cancer du poumon. [58] [59] De plus, le tabagisme et les produits de dégradation du radon influencent de façon synergique le risque de cancer du poumon. [18] [59]

Le radon est également un polluant omniprésent de l'air intérieur, pénétrant dans les bâtiments sous la forme de dérivé de gaz du sol, et environ 15 000 à 20 000 décès par cancer du poumon par an sont causés par le radon aux États-Unis. [60]

1.3.4.3. La pollution de l'air

1.3.4.3.1. La pollution atmosphérique

Le risque de cancer bronchique lié à la pollution atmosphérique n'apparaît que pour les adénocarcinomes, et pas pour les cancers épidermoïdes. L'air extérieur peut contenir un certain nombre d'agents dangereux, beaucoup d'entre eux sont générés par la combustion de combustibles fossiles. Les substances cancérigènes produites par la combustion de combustibles fossiles comprennent des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des métaux comme l'arsenic, le nickel et le chrome. [61] En examinant la carcinogenèse des voies respiratoires, les constituants de l'air pollué varient selon la localisation, et au fil du temps, en fonction des sources de pollution. Les matières particulaires dans l'air urbain, ont été étudiées en tant que facteur de risque potentiel de cancer du poumon. Une étude sur six villes américaines a mis en évidence une augmentation de 40% du risque de cancer du poumon dans les zones urbaines avec la plus forte concentration de particules fines, mais non significative par rapport à la ville avec la plus faible concentration. [62] Les données de l'American Cancer Society sur l'étude Cancer Prevention Study II ont montré que chaque augmentation de 10 g/m³ de la concentration en particules accroissait le risque de cancer du poumon de 14%. [63]

1.3.4.3.2. L'air intérieur

La pollution de l'air intérieur a de grandes implications pour la santé, notamment pour les populations qui vivent la majorité du temps à l'intérieur des bâtiments. La pollution de l'air intérieur peut provenir de l'air extérieur ou de sources intérieures, par

exemple, la consommation de tabac, les gaz du sol, et les produits de combustion provenant du chauffage ou de la cuisine.

Dans les pays développés, les deux polluants intérieurs qui augmentent le plus fortement le risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs sont le tabagisme passif [14] et le radon. [60]

1.3.5. Les facteurs liés à l'hôte

En plus de l'environnement sociodémographique, les facteurs de risque de développer un cancer du poumon peuvent être des facteurs intrinsèques liés à l'hôte affectant la susceptibilité à développer la maladie, par exemple, des antécédents familiaux de cancer du poumon. [64] Une méta-analyse de 41 études de cohorte et cas-témoins a démontré qu'avoir des antécédents familiaux de cancer bronchique augmentait de 1,7 fois le risque de cancer du poumon. [64]

1.3.6. Conclusion étiologies

Bien que de nombreux facteurs aient été identifiés, l'épidémie globale des cancers du poumon est principalement due à un unique facteur : la cigarette. Cette prédominance de la cigarette reflète l'efficacité des campagnes marketing des entreprises multinationales exploitant la filière du tabac.

L'étiologie du cancer du poumon peut être conceptualisée comme reflétant les conséquences conjointes de la relation entre (1) l'exposition à des agents étiologiques et (2) la sensibilité individuelle à ces agents. Les interactions et la synergie entre les facteurs de risque peuvent avoir pour conséquences la survenue de cancer du poumon.

1.4. Diagnostic de la maladie

Le diagnostic du cancer est le processus permettant d'identifier la maladie à partir de signes, il nécessite toujours l'examen de tissus prélevés par biopsie dans la région suspectée. Cet examen anatomopathologique est indispensable pour confirmer la présence d'un cancer et permettre d'en déterminer le type. Aucun examen d'imagerie médicale ne peut à lui seul suffire pour affirmer la présence d'un cancer.

La démarche diagnostique comporte 2 étapes : le bilan diagnostique et le bilan d'extension. La démarche diagnostique permet de confirmer la présence d'un cancer, d'identifier le type de cancer, de trouver l'emplacement où le cancer a pris naissance (tumeur primitive), d'avoir une idée de son étendue, ou de sa propagation, du stade de la maladie, et d'élaborer un plan de traitement.

Dans le cas d'une suspicion de cancer bronchique, les examens prescrits visent également à déterminer si la tumeur est résecable et si le patient est opérable.

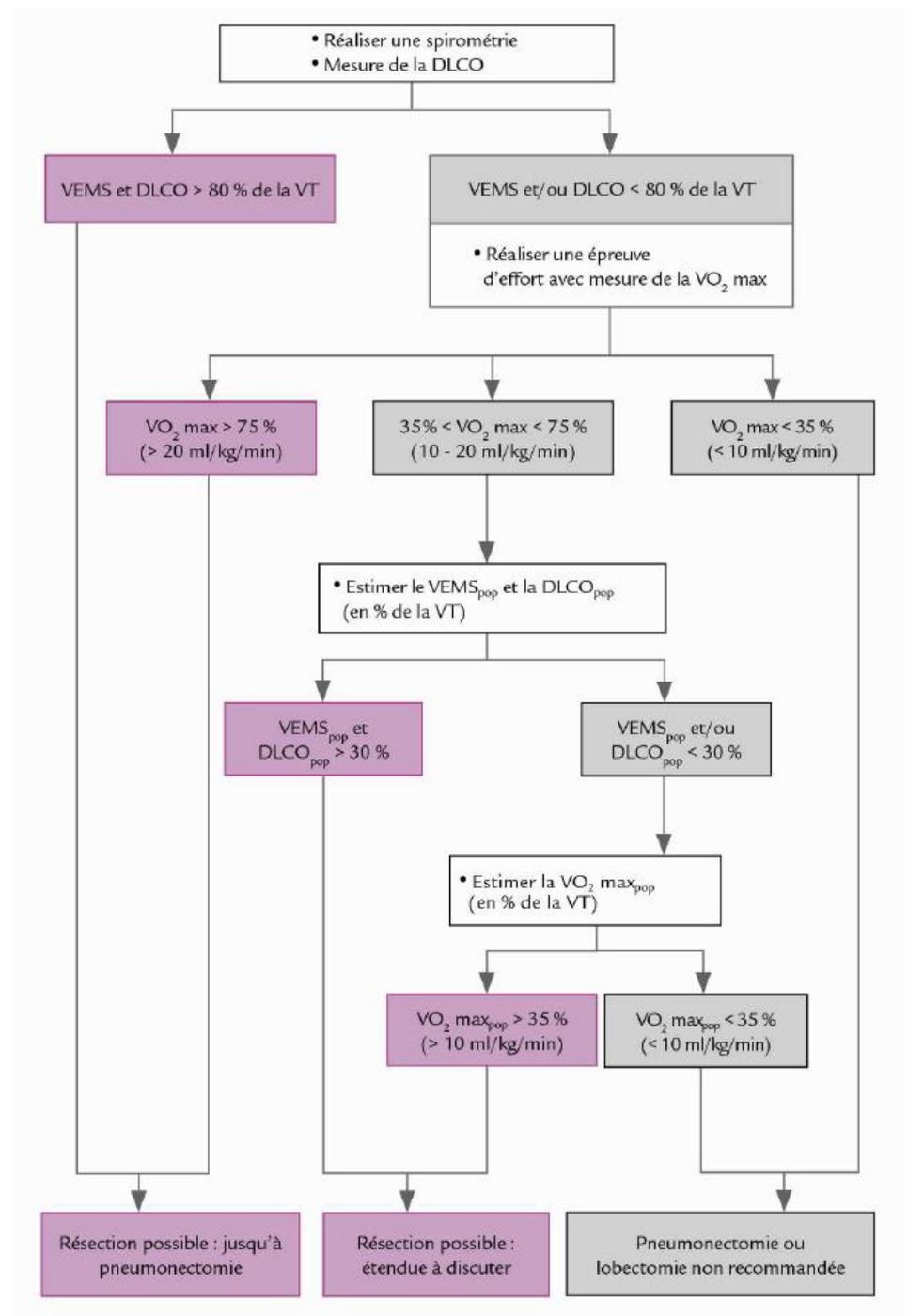
1.4.1. Diagnostic clinique

L'examen clinique fait partie du bilan diagnostique de la maladie. Le médecin évalue l'état général du patient et demande un bilan sanguin. Lors de l'épreuve fonctionnelle respiratoire, la mesure du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) est réalisée ainsi que la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). [65]

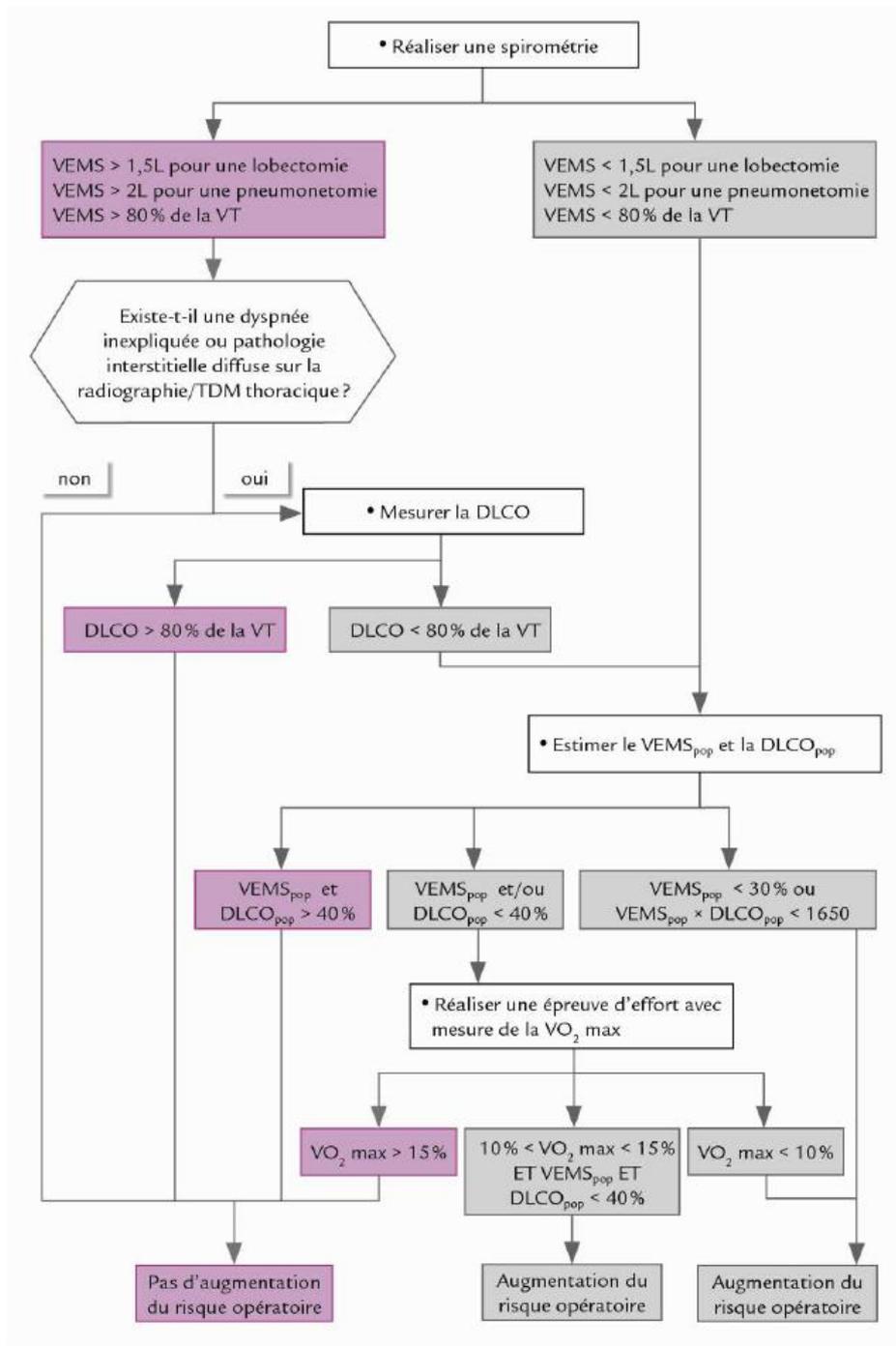
Si les épreuves fonctionnelles respiratoires sont limitées, le pneumologue a recours à une épreuve d'effort avec mesure de la VO_2 max.

Selon les résultats observés, (figure 3) on détermine si la résection est possible ou non, quelle peut être son étendue, et si l'on va jusqu'à la pneumonectomie.

Figure 3 : Diagnostic clinique du CBNPC 1/2 [66]



La mesure du risque opératoire se fait selon les valeurs obtenues pour la DLCO, le VEMS et la VO₂, (figure 4) et selon le résultat obtenu, une réhabilitation respiratoire pré-opératoire peut être envisagée. [67]



1.4.2. Imagerie médicale

L'examen clinique est suivi d'une radiographie thoracique dans le bilan diagnostique du cancer du poumon. Lorsque l'anomalie est difficile à détecter en raison de sa localisation ou de sa petite taille, le médecin peut également prescrire un scanner thoracique avec coupes abdominales supérieures (ou tomographie).

La fibroscopie quant à elle permet d'observer les voies aériennes à l'aide d'un tube équipé de caméra. Cette exploration est réalisée par un pneumologue, à l'hôpital ou en cabinet, sous anesthésie locale.

La radiographie du thorax peut être normale alors qu'un cancer du poumon est présent (en particulier en cas de tumeurs de petite taille) : il est alors utile de prescrire un scanner du poumon en complément.

Une fois le diagnostic de cancer bronchique confirmé, d'autres examens sont nécessaires pour déterminer quelle est l'étendue de la maladie.

Le bilan d'extension comporte un certain nombre d'examens prescrits afin de déterminer si et où le cancer bronchique s'est propagé (c'est-à-dire son stade). Un scanner thoracique avec injection d'iode et coupes abdominales supérieures, est réalisé pour découvrir d'éventuelles métastases pulmonaires, ganglionnaires intrathoraciques, hépatiques ou surrenaliennes. Une IRM cérébrale est également prescrite.

1.4.3. Bilan cardiovasculaire

Un ECG et une échocardiographie sont réalisés en systématique chez un patient atteint de cancer bronchique non à petites cellules. Les risques sont importants en termes de complications post-opératoires et de cardiopathie ou d'antécédent cérébrovasculaire. Au moindre doute, le médecin doit réaliser une échographie de stress (ou scintigraphie myocardique d'effort) et un écho-doppler artériel des troncs supra-aortiques.

1.4.4. Histologie

Une fois que les examens cliniques et l'imagerie ont mis en évidence une masse suspecte, la biopsie va permettre de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de cancer du poumon. Un fragment de tissu est prélevé pour être analysé.

La biopsie permet non seulement de savoir si le patient est bien atteint de cancer, mais aussi de préciser le type de cancer dont il souffre (cancer « à petites cellules » ou « non à petites cellules »). Elle est réalisée au cours de la fibroscopie bronchique ou, en fonction de la localisation des anomalies, par une ponction réalisée sous scanner, ou lors d'une exploration chirurgicale nécessitant une courte hospitalisation.

Il peut arriver que les prélèvements effectués lors de la fibroscopie bronchique ne permettent pas de poser un diagnostic. D'autres prélèvements peuvent alors être réalisés : une biopsie à l'aiguille fine sous scanner réalisée à travers la peau, une biopsie effectuée au cours d'une médiastinoscopie ou d'une thoracoscopie, ou la biopsie des métastases.

Le diagnostic anatomomoléculaire des cancers broncho-pulmonaires se fait selon la classification histologique des tumeurs initialement basée sur des critères morphologiques et immunohistochimiques.

L'histologie normale des bronches proximales comporte un épithélium de surface respiratoire pseudostratifié. C'est au niveau des glandes séro-muqueuses qu'une métaplasie malpighienne se développe.

On retrouve quatre sous-types histologiques de carcinomes.

Les tumeurs neuroendocrines sont caractérisées par une différenciation endocrine des cellules avec des carcinoïdes typiques, des carcinoïdes atypiques et des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules. Les marqueurs des tumeurs endocrines sont la chromogranine A, la synaptophysine, et le N-CAM. Le carcinome identifié est alors le CPC (Carcinome neuroendocrine à petites cellules).

Les adénocarcinomes sont quant à eux caractérisés par une différenciation glandulaire, avec ou non production de mucus. Les marqueurs retrouvés sont le TTF1 positif dans 2/3 des cas, la CK7 positif (non spécifique), la CK 5/6 et la p63 sont négatives.

Les carcinomes épidermoïdes présentent une différenciation malpighienne, des jonctions serrées, et produisent de la kératine. Le TTF1 est négatif pour ce sous type histologique, la CK7 positive ou négative, la CK 5/6, la p63 et la p40 positives. Ce tableau conduit au diagnostic de cancer bronchique non à petites cellules.

Des métastases de carcinomes d'autres origines, sarcomes, ou lymphomes peuvent également être identifiées.

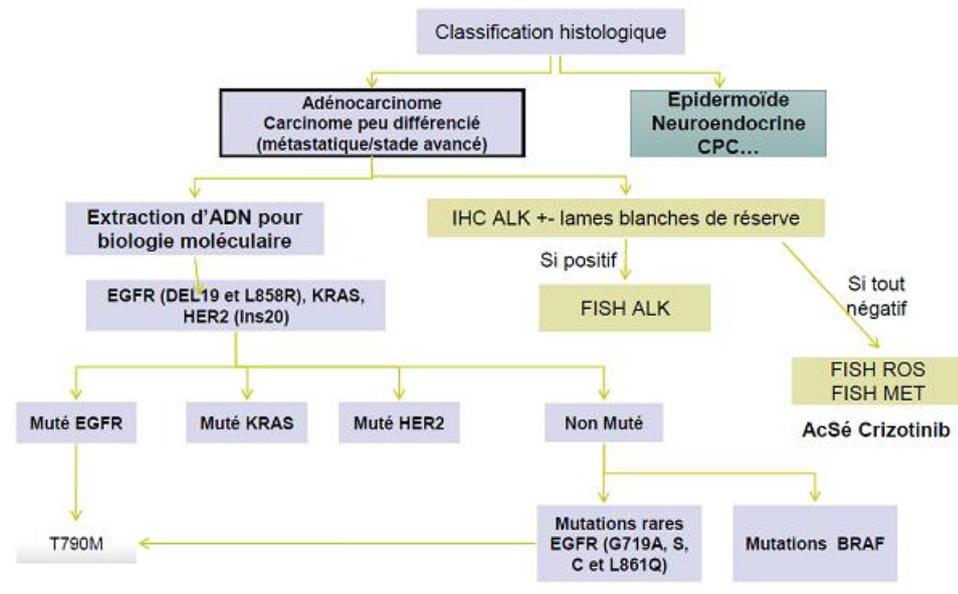
Une nouvelle classification OMS des adénocarcinomes est sortie en 2015. Le terme de « carcinome bronchiolo-alvéolaire » a disparu pour devenir un adénocarcinome *in situ* ou adénocarcinome microinfiltrant, ou adénocarcinome invasif à contingent « lépidique » (du grec *lepis*, écaille). Le carcinome bronchiolo-alvéolaire mucineux devient quant à lui un adénocarcinome mucineux. La classification des adénocarcinomes selon l'architecture prédominante. De façon générale, le pronostic est mauvais pour les formes solides et micropapillaires. A ce diagnostic anatomopathologique vont être intégrées des données de la biologie moléculaire pour un typage moléculaire des tumeurs pulmonaires.

1.4.5. Biologie moléculaire

Les tests moléculaires permettent de rechercher certaines anomalies sur un nombre limité de gènes de la tumeur. La carte d'identité de la tumeur peut alors être établie ; il ne s'agit pas d'examiner les gènes du patient, mais ceux de la tumeur afin de déterminer si certains traitements peuvent être prescrits.

Ces recherches sont réalisées seulement dans certains cas (en particulier si un cancer de stade IV a été diagnostiqué), sur le tissu prélevé lors de la biopsie. En France, 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers sont dédiées à l'identification des mutations génétiques des tumeurs. Des anomalies des gènes EGFR et ALK sont fréquemment recherchées car leur présence permet la prescription de médicaments particuliers. D'autres mutations (HER2, KRAS, BRAF, PII3KCA) sont parfois recherchées et peuvent conduire à orienter le patient vers de nouveaux traitements en essai.

Figure 5 : Typage moléculaire des tumeurs pulmonaires [68]



La thérapie ciblée anticancéreuse permet de rétablir les régulations cellulaires en inactivant les oncogènes et/ou en réactivant les gènes suppresseurs de tumeurs conduisant à la mort des cellules cancéreuses.

Une cellule normale prolifère sous contrôle de facteurs de croissance qui la stimulent. Les récepteurs de ces facteurs de croissance (EGFR, HER2, ERBB3 // cMET) reçoivent des messages des voies cellulaires 1 (RAF, MEK, ERK) 2 (JAK, STAT) et 3 (PI3K, AKT, mTOR) pour la prolifération et la survie de la cellule. Mais s'il y a mutation des récepteurs EGFR ou HER2 et réarrangement d'ALK, la cellule devient tumorale avec une prolifération non contrôlée indépendante des facteurs de croissance.

Une chimiothérapie classique provoque la mort des cellules proliférant indépendamment de leur statut mutationnel. Les thérapies ciblées vont agir en inhibant des cibles spécifiques chez les patients ayant une tumeur avec mutation. Par exemple, inhibition de l'EGFR par Iressa [69], inhibition de ALK par crizotinib.

Avec la thérapie ciblée antitumorale, on va vers une personnalisation de la prise en charge du patient. Depuis 2006, l'Institut National du Cancer (INCa) a lancé un programme de soutien aux 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire afin qu'elles recherchent en routine un panel de biomarqueurs déterminant la prescription des thérapies ciblées. Ainsi pour le cancer bronchique, les patients bénéficient d'une recherche dans leur tumeur d'une mutation activatrice de l'EGFR, susceptible de le rendre éligible au traitement par deux inhibiteurs de l'EGFR ayant reçu l'AMM pour cette indication. Les tumeurs de ces patients doivent également faire l'objet de recherche de biomarqueurs émergents telles que les mutations des gènes KRAS, BRAF, HER2 et PI3KCA ainsi que le réarrangement du gène ALK.

1.5. Prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules

Aujourd'hui, la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules intègre les nouvelles thérapeutiques ciblées, au détriment des chimiothérapies non spécifiques.

La prise en charge diffère selon le stade de la maladie (I, II, III, IV) et fait l'objet de recommandations éditées dans un référentiel national de RCP publié en 2015. La classification TNM dont la 7^{ème} édition a été validée en 2009 reste la référence de la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). [70]

Lorsqu'un patient est atteint de CBNPC aux stades I et II, l'équipe médicale va déterminer s'il est opérable ou non. Si l'opération est possible on réalise une chirurgie d'exérèse complète de la tumeur (lobectomie minimum et curage ganglionnaire hilair et médiastinal), la suite du traitement est décidée selon les résultats anatomopathologiques. Dans le cas où le patient est inopérable, une radiothérapie (en condition stéréotaxiques) à visée curative est recommandée (Annexe 2).

Si ce type de prise en charge n'est pas possible, l'équipe médicale va discuter d'une radiothérapie externe seule ou associée à une chimiothérapie, ou d'une chimiothérapie seule en cas de contre-indication à la radiothérapie, et d'une preuve histocytologique de cancer.

Les cas des patients aux stades IIIa et IIIb du CBNPC sont discutés en RCP pour conclure si une chirurgie est possible ou si le traitement va être la chimiothérapie concomitante, adjuvante ou séquentielle, et/ou la radiothérapie séquentielle (Annexe 3).

Les CBNPC de l'apex sont également discutés en RCP pour l'opérabilité des patients, et une prise en charge par chimiothérapie (doublet à base de sels de platine) et radiothérapie est recommandée.

Pour les patients diagnostiqués au stade IV de la maladie, 4 à 6 cures de chimiothérapie sont prescrites en première ligne, puis une maintenance selon l'évolution tumorale sous traitement, l'état général du patient, les toxicités, et la stratégie thérapeutique ultérieure (Annexe 4). Une discussion en RCP est menée pour une prise en charge locale bifocale de la maladie par chimiothérapie ou radiothérapie. Le traitement peut alors s'orienter vers une maintenance de continuation (poursuivre les médicaments utilisés en première ligne) ou un switch maintenance (utiliser une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées lors de l'induction).

Enfin, une surveillance est indispensable pour détecter un second cancer ou une rechute, que le patient ait été traité par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie.

1.5.1. Prise en charge chimiothérapeutique du CBNPC en 2015

Environ 80% des cancers bronchiques sont des cancers bronchiques dits « non à petites cellules ».

Dans plus de deux tiers des cas, le diagnostic est posé à un stade localement avancé, ne permettant pas une exérèse chirurgicale, voire à un stade métastasé. En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR, ou si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, le traitement d'un patient atteint d'un CBNPC repose sur l'administration d'une chimiothérapie.

La chimiothérapie cytotoxique dans ce cas là repose sur l'association du cisplatine avec soit la vinorelbine, soit le docétaxel, soit la gemcitabine, soit le pemetrexed pour une durée de 4 à 6 cycles. Suivant la réponse à la chimiothérapie d'induction (4 à 6 cycles) et ses toxicités, un traitement de maintenance, de deuxième ligne ou l'arrêt seront discutés en RCP, en tenant compte de l'âge et du Performans Status du patient.

A noter cependant que, de par son efficacité et son profil de tolérance favorable, le pemetrexed est préférentiellement prescrit par rapport aux autres agents dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. [4]

En deuxième ligne dans les cancers évolués ou métastasés, après échec d'une première chimiothérapie, les cytotoxiques utilisés sont le docétaxel, la gemcitabine, le pemetrexed et depuis peu le recours à une thérapie ciblée par nivolumab.

1.5.1.1. Patients sous cisplatine

Le cisplatine est un dérivé du platine. Il s'agit d'un cytotoxique de base pour la prise en charge du CBNPC. L'élément à noter concernant le métabolisme du cisplatine est son élimination principalement rénale sous forme inchangée.

Le profil d'effets indésirables du cisplatine est dominé par ses effets indésirables rénaux pouvant aller jusqu'à la survenue d'une insuffisance rénale, son ototoxicité irréversible, des nausées et vomissements très importants puis qu'il s'agit d'une molécule classée comme hautement émétisante, et la survenue de neuropathie.

L'association du cisplatine avec d'autres médicaments néphrotoxiques augmente le risque d'atteinte rénale. De même, l'association du cisplatine avec un autre médicament ototoxique augmente le risque d'atteintes auditives et vestibulaires.

Par ailleurs, le cisplatine expose à des neuropathies optiques. L'associer à un autre médicament ayant cet effet majore le risque. Il en est de même pour l'alcool en prise chronique. On retrouve le même schéma à propos de l'addition de risques de neuropathie périphérique et l'addition d'effets hypocalcémisants.

1.5.1.2. Patients sous pemetrexed

Le pemetrexed est un antifolique proche du méthotrexate et du raltitrexed.

Il est utilisé soit en association avec le cisplatine dans le traitement en première ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, soit en monothérapie dans le traitement de maintenance CBNPC, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé ou en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Le pemetrexed est un médicament très peu métabolisé. Il est éliminé principalement sous forme inchangée dans les urines par excrétion tubulaire.

De façon générale, cette molécule est bien tolérée. Le principal effet indésirable rencontré est la toxicité hématologique qui est maîtrisée en adaptant les doses prescrites. Une toxicité cutanée est également décrite, mais les réactions sévères sont rares. [71] [72]

Partie 2. Allergies aux médicaments cytotoxiques au cours de la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules.

Lors d'une chimiothérapie anticancéreuse, les traitements utilisés peuvent exceptionnellement être source d'allergie et notamment être responsables de la survenue de RH de type I (tableau 2). Ces réactions sont imprévisibles et sont indépendantes du mode d'action de l'anticancéreux. [73] Les symptômes peuvent être majoritairement limités ou évités grâce à des traitements préventifs (prémédication). Néanmoins, lors de la survenue de telles réactions, le problème qui se pose pour le clinicien est le choix à réaliser entre poursuivre le traitement, avec un risque de causer une réaction sévère et potentiellement un choc anaphylactique fatal, ou modifier le traitement, avec un risque d'évolution de la maladie cancéreuse, le nombre de traitements disponibles étant limité.

2.1. Définitions

2.1.1. Sensibilisation

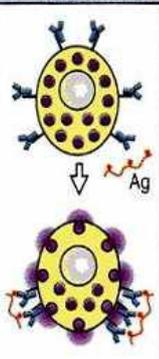
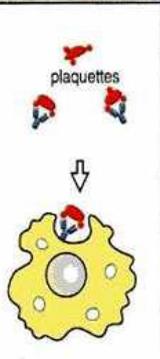
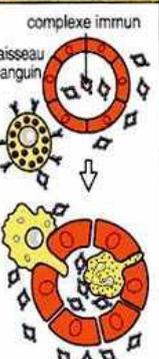
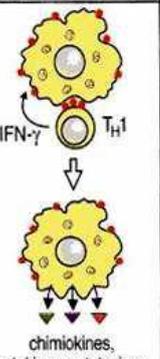
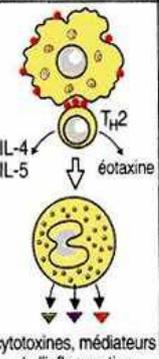
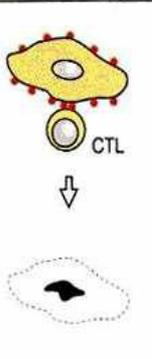
La sensibilisation à un allergène (antigène) entraîne la libération d'immunoglobulines de type E (IgE) cellulaires et/ou sériques. Ces IgE sont alors inactives et ne donnent pas lieu à l'expression clinique d'une allergie.

Les patients recevant de multiples doses de chimiothérapies peuvent devenir sensibles à ces médicaments ; une exposition importante à certaines molécules donne alors lieu à des RH allant jusqu'au décès.

2.1.2. Allergie

L'allergie est une réaction immunologique clinique survenant lors d'un contact renouvelé avec un antigène chez un individu préalablement sensibilisé à ce même antigène.

Tableau 2 : Classification de Gell et Coombs modifiée d'après Janeway et col. 2^o édition Française 2003

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Facteur immunitaire en cause	IgE	IgG	IgG	Cellules T _H 1	Cellules T _H 2	CTL
Antigène	Antigène soluble	Antigène associé à la cellule ou à la matrice	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène cellulaire
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Cellules FcR ⁺ (phagocytes, cellules NK)	Cellules FcR ⁺ Complément	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles	Cytotoxicité
						
Exemple de réaction d'hypersensibilité	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie systémique	Allergie à certains médicaments (e.g. pénicilline)	Maladie sérique, réaction d'Arthus	Dermatite de contact, réaction tuberculinique	Asthme chronique, rhinite allergique chronique	Dermatite de contact

Dans le cas des réactions aux agents antinéoplasiques, les RH sont définies comme étant des réactions imprévues à un médicament normalement toléré, avec des symptômes semblables à ceux d'une réaction allergique. [74] [75]

2.1.2.1. Hypersensibilité immédiate

Le premier cas d'hypersensibilité immédiate (ou de type I) a été décrit en 1765 par Desbrest. [76] L'hypersensibilité de type I se caractérise par une réaction rapide (quelques minutes), après contact avec l'antigène (allergène). Il y a parfois des manifestations d'hypersensibilité immédiate au cours de l'atopie, mais il existe aussi des réactions d'hypersensibilité de type I chez les patients non atopiques.

Le mécanisme de la réaction a été mis en évidence par l'expérience du chien de Richet et Portier (1902) et la réaction de Prausnitz-Küstner (Anaphylaxie Passive, 1921). [77]

Les expériences de transfert de sérum d'un animal sensibilisé en intraveineuse, puis par un antigène au niveau local (Prausnitz) décrivent 2 phases histologiques : une vasodilatation

précoce (phase immédiate) et un recrutement cellulaire en 6 à 24 heures (phase retardée). En intra dermique avec l'antigène et du bleu Evans, une coloration bleue locale est obtenue au bout de 24h. [77] La phase tardive ou retardée de l'hypersensibilité de type I correspond au recrutement des polynucléaires éosinophiles, des leucotriènes, à la libération de cytokines suite à la dégranulation mastocytaire (induite par les IgE lors de la phase immédiate), et, de façon moins importante, au recrutement d'autres cellules sanguines comme les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les plaquettes, les lymphocytes B et T etc...

Chez l'Homme, les IgE sont fabriquées de façon importante (50 à 100 UI/ml), ainsi que certaines IgG3 et IgG1. Leur demi-vie dans le serum varie de 2 à 3 jours, voire plusieurs mois sur culture cellulaire. [77] Leurs récepteurs de forte affinité se situent à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles, mais également sur les cellules de Langerhans, les éosinophiles, les macrophages, etc. Les IgE n'activent pas le complément.

En ce qui concerne la dégranulation mastocytaire, elle est mise en évidence par le précurseur CD34, le proto-oncogène du c-kit qui est en fait un facteur de croissance des mastocytes (ligand), et les molécules du CMH de classe I et II et molécules de co-stimulation.

2.1.2.2. Hypersensibilité retardée

Médiée par les lymphocytes T, la réponse immunitaire retardée entraîne un recrutement cellulaire et une activation des macrophages suite à la production de cytokines. Elle est indépendante des anticorps mais due à un haptène (allergène) couplé à une protéine porteuse. Les réactions retardées pourraient être causées par d'autres mécanismes comme l'activation de la cascade du complément. [78] [79] Cependant, le concept d'hypersensibilité de type IV dans la classification de Gell et Coombs apparaît aujourd'hui en partie désuet au regard des connaissances actuelles en immunité cellulaire, dont il n'est qu'un aspect. [80]

2.1.3. Anaphylaxie

L'anaphylaxie, ou réaction d'hypersensibilité immédiate grave, fait suite à la présence d'IgE cellulaires et/ou sériques spécifiques.

Ce trouble est caractérisé par une réaction inflammatoire aiguë provoquant une réponse immunitaire d'hypersensibilité. Les signes cliniques sont la présence de difficultés respiratoires, de vertiges, d'hypotension, de cyanose et la perte de conscience pouvant entraîner la mort.

Les IgE ont été produites suite au premier contact avec l'allergène (sensibilisation préalable). Lors d'un second contact, des IgG et IgA sont libérées ainsi que le complément médié par les

complexes immuns. Le complément se fixe aux mastocytes et il y a libération d'histamine. La libération d'histamine est caractéristique de la réaction anaphylactique et peut également être provoquée par stimulation directe des mastocytes à partir de substances exogènes (ou du froid, de la chaleur, de la lumière, du stress) ou par le métabolisme de l'acide arachidonique modifié. [81]

2.1.4. Histaminolibération non spécifique

L'histaminolibération non spécifique, ou réaction d'hypersensibilité immédiate est non allergique dans le sens où il y a absence d'IgE cellulaires et/ou sériques spécifiques. Elle dépend du médicament et/ou du patient.

Le délai de survenue des signes cliniques suite à l'histaminolibération se fait par définition dans l'heure, en général, dans les minutes, voire dans la minute. [82]

En conclusion, nous retiendrons pour cette partie la classification du National Cancer Institute (NCI) sur la sévérité des réactions d'hypersensibilité.

Tableau 3 : Classification des réactions d'hypersensibilité selon le NCI (versions 3.0 et 4.03)

Toxicité	Grades	Réactions d'hypersensibilité	
		Version 3.0	Version 4.03
Réaction d'hypersensibilité	1	Rougeur ou éruption cutanée transitoire, fièvre < 38°C	
	2	Rougeur, éruption cutanée, urticaire, dyspnée, fièvre causée par le traitement ($\geq 38^\circ\text{C}$).	Intervention ou interruption indiquée, réponse rapide aux traitements (antihistaminique, anti-inflammatoire non stéroïdien, narcotique), médication prophylactique indiquée pour ≤ 24 heures.
	3	Bronchospasme symptomatique accompagné ou non d'urticaire, allergie reliée à un oedème ou à un angio.	Réponse lente à la médication symptomatique ou à une brève interruption de l'infusion, récurrence des symptômes, nécessite une hospitalisation pour le traitement de certains symptômes (troubles rénaux, infiltration pulmonaire).
	4	Anaphylaxie	Menace le pronostic vital, urgence d'intervenir.
	5	Mort	Mort

2.2. Molécules incriminées

2.2.1. Les sels de platine

L'usage des sels de platine comme anti-cancéreux a débuté dans les années 70. Ce sont des agents alkylants capables de former des adduits (liaisons intrabrins ou interbrins) au niveau de l'ADN vont être capables d'inhiber la réplication des cellules, les conduisant à l'apoptose. [83]

L'hypersensibilité aux sels de platine a été rapportée pour la première fois en 1945 chez les employés d'une raffinerie, [84] et en 1970, le premier cas d'hypersensibilité a été décrit chez des patients traités avec le cisplatine. [85]

Ce sont des molécules très largement prescrites encore aujourd'hui pour la prise en charge du CBNPC puisque leur association avec un anticancéreux de deuxième génération constitue la pierre angulaire du traitement. [86] Leur fréquence d'utilisation explique l'augmentation de l'incidence des RH avec ces molécules. Ainsi, ces réactions se produisent pour 12 à 30% des patients traités avec du carboplatine et 5 à 20% des patients traités avec le cisplatine. [87-91]

Ces réactions d'hypersensibilité varient de modérées à parfois graves et ne surviennent généralement qu'après l'administration d'un certain nombre de cures au patient, rarement lors des premiers cycles. [92] [6] L'hypersensibilité au cisplatine se développe habituellement après 6 cycles de traitement au minimum, [81] et l'hypersensibilité au carboplatine a généralement été observée après un nombre médian de 8 perfusions. [92] [93] [94] D'autre part, le risque de développer une RH au serait augmenté lorsqu'il existe un intervalle entre la fin du traitement et une reprise du traitement par carboplatine de plus de deux ans, situation qui pourrait être rencontrée chez un patient en rémission suite à une première ligne de traitement et qui rechute, nécessitant la reprise de la chimiothérapie. [95]

Concernant les symptômes cliniques rencontrés lors de ces RH aux sels de platine, on retrouve le plus souvent pour le cisplatine, des éruptions cutanées, du prurit, de la fièvre, des dyspnées, un bronchospasme ou la survenue d'une hypotension. [96]

Pour le carboplatine, 60% à 70% des réactions sont de grade 1 ou 2. Les signes cliniques peuvent débuter quelques minutes après le début de la perfusion mais parfois les symptômes sont retardés et apparaîtront jusqu'à 48 heures après la fin de la perfusion. [81] Les signes cliniques de RH au carboplatine comprennent la survenue d'un urticaire, des démangeaisons et un érythème palmo-plantaire. Lors des réactions de grade 3 et 4 les symptômes (gonflement

du visage, érythème, troubles digestifs, dyspnée, troubles du système cardiovasculaire) se développent environ 30 minutes après le début du traitement. [92]

Le mécanisme exact de ces RH aux sels de platine demeure inconnu mais la symptomatologie et la chronologie de la survenue des symptômes correspondent à des réactions d'hypersensibilité de type I et IV. [97] [6] [98]

2.2.2. Le pemetrexed

Le pemetrexed est un antifolique utilisé en monothérapie ou en association, dans la prise en charge du CBNPC et du mésothéliome pleural malin. C'est un produit bien toléré, cependant, des réactions allergiques parfois sévères, notamment cutanées, ont été rapportées suite à l'usage de pemetrexed, pouvant survenir dès l'administration des premières cures. [73] [74] [99] [100] [73]

Les éruptions cutanées et desquamations sont renseignées comme étant « très fréquentes » (soit plus de 10% des cas selon les CTCAE), le prurit « fréquent » (soit dans 5 à 10% des cas selon les CTCAE), et les réactions allergiques par érythème multiforme constituent des « toxicités cliniquement significatives ». [101]

2.2.3. Les taxanes

Le paclitaxel est un agent anticancéreux largement utilisé dans la prise en charge des tumeurs solides dont les cancers de l'ovaire et du poumon. Il possède une activité antimitotique en se liant aux microtubules de la cellule et en stoppant ainsi sa division. [102] [103]

L'administration de paclitaxel est associée à des signes d'hypersensibilité chez 9% des patients, et ce malgré l'administration systématique d'une prémedication. [104]

Des essais cliniques montrent une incidence forte des RH au paclitaxel, comprenant des flushs, des troubles hémodynamiques, une dyspnée, des courbatures, des paresthésies et des troubles digestifs. [105]

Les symptômes surviennent le plus souvent lors de la première ou seconde cure de chimiothérapie, quelques minutes après le début de la perfusion, soulignant qu'une sensibilisation préalable à l'allergène n'est pas nécessaire. [106-108]

L'administration concomitante de carboplatine avec le paclitaxel peut rendre délicat l'identification de la molécule responsable de la survenue de la réaction d'hypersensibilité. L'analyse précise de la chronologie de la survenue des manifestations cliniques ainsi que la nature des symptômes sont alors d'une aide précieuse pour identifier l'agent causal. [81]

Tableau 4 : Comparaison des réactions d'hypersensibilité spécifiques au paclitaxel et au carboplatine en administration concomitante. [98]

Antinéoplasique	Début des symptômes (cycles de traitement)	Début des symptômes (pendant la perfusion)	Durée de la réaction	Effets de la prémédication
Carboplatine	Après quelques cycles	De quelques minutes à 48 heures	Quelques heures	Inefficace
Paclitaxel	1 ^{er} ou 2 nd cycle	Quelques minutes	Avec l'arrêt de la médication	Efficace

Les RH aux taxanes semblent apparentées aux réactions anaphylactiques induites par un relargage massif de médiateurs cellulaires par les polynucléaires basophiles. Certaines études impliquent également l'activation du complément et des mastocytes. [109,110]

Les signes cliniques observés suite à une réaction aigüe avec les taxanes sont la dyspnée (avec ou sans bronchospasme), l'urticaire, l'hypotension (ou parfois l'hypertension) et une éruption érythémateuse pouvant débiter après le retour du patient à la maison. [80] [111] [98]

2.3. Diagnostic des réactions d'hypersensibilité

L'hypersensibilité peut être allergique ou non. En cas de réaction allergique, elle va être immédiate ou retardée selon le mécanisme impliqué. [76]

Les RH non allergiques sont souvent dues à des effets toxiques ou pharmacologiques.

2.3.1. Description des signes cliniques

Le premier argument en faveur d'une RH allergique est la description des signes cliniques.

La classification de Ring et Messmer [112] décrit les grades de sévérité des allergies immédiates d'après les symptômes observés.

Le grade I va ainsi correspondre au développement de signes cutanéomuqueux de type érythème, urticaire, avec ou sans angioedème.

Le grade II se traduit par une atteinte multiviscérale modérée, des signes cutanéomuqueux +/- une hypotension artérielle, une tachycardie, de la toux, une dyspnée et des signes digestifs.

Le grade III voit l'apparition d'une atteinte mono ou multiviscérale sévère avec un collapsus cardio-vasculaire, une tachycardie ou bradycardie, +/- des troubles du rythme cardiaque, un bronchospasme, des signes digestifs. Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'au moment de la restauration hémodynamique.

Le grade IV correspond à l'arrêt cardio respiratoire.

Une réaction de grade I à IV doit conduire à demander une exploration allergologique.

2.3.2. Bilan biologique

Le second argument en faveur d'une réaction d'hypersensibilité allergique est le bilan biologique. L'histamine plasmatique est libérée par les basophiles et les mastocytes, et la tryptase sérique par les mastocytes. Des IgE spécifiques anti-ioxaglate et anti-ioxitalamate peuvent également être mises en évidence.

L'hypersensibilité non allergique va être caractérisée par l'augmentation de l'histamine sérique (ou valeur normale) et l'hypersensibilité allergique par l'augmentation de l'histamine et de la tryptase sérique.

Les prélèvements sont réalisés immédiatement lorsque la réaction est supérieure ou égale au grade 2. Trois échantillons sont nécessaires pour doser l'histamine plasmatique (tube EDTA), la tryptase sérique (tube EDTA ou sec) et le taux de base de la tryptase (tube EDTA ou sec).

La corrélation clinico-biologique [113] pour la tryptase sérique donne des valeurs supérieures à la normale en 15 à 60 minutes lorsqu'il s'agit d'une réaction de grade I ou II, et en 30 minutes à 2 heures lorsqu'il s'agit d'une réaction de grade III ou IV. L'histamine plasmatique quant à elle, est supérieure à la norme en moins de 30 minutes pour les réactions de grade I et II, et en moins de 2 heures pour les réactions de grade III et IV.

2.3.3. Tests cutanés

Le troisième argument en faveur d'une réaction d'hypersensibilité allergique est le test cutané.

Les tests cutanés vont permettre d'identifier les réactions allergiques médiées par les IgE. [114] Ils doivent être considérés chez les patients pour lesquels on suspecte une réaction d'hypersensibilité aux sels de platine. Par contre, ils ne semblent pas efficaces dans le cas de l'utilisation des taxanes. [98]

Ils sont réalisés dans le cadre d'une consultation avec l'allergologue au minimum 4 semaines après la survenue de la réaction allergique. Le but est de reproduire *in vivo a minima* la

réaction avec le médicament responsable, et de calquer le délai de lecture du test sur le délai de survenue de la réaction (immédiate ou retardée).

Si la réaction est immédiate, le test doit être lu au bout d'un délai de 20 minutes. Les résultats de ces tests permettent de confirmer le mécanisme immunologique de la réaction et de mettre en évidence la responsabilité du médicament injecté. [115]

Il est également possible de rechercher une réactivité croisée avec d'autres produits de la même famille thérapeutique, notamment dans le cas des sels de platine.

Certains facteurs peuvent toutefois fausser les résultats de ces tests. Des tests faussement positifs peuvent être retrouvés pour des patients présentant des troubles cutanés atopiques de type urticaire, eczéma et inversement, la prise de certains médicaments comme les anti-histaminiques ou les corticoïdes peut conduire à des tests faussement négatifs. [114-117]

Si les conditions de réalisation de ces tests ont été correctement respectées, un résultat positif suggère la possibilité de réaction allergique mais en revanche, un résultat négatif n'exclue pas la possibilité de survenue d'une réaction allergique. [98]

Relativement peu d'études se sont intéressées aux tests cutanés pour le cisplatine. En revanche l'expérience concernant les tests cutanés au carboplatine est beaucoup plus importante. [118,119] [91]

Pour certains auteurs le test cutané au carboplatine devrait être effectué de manière systématique chez tous les patients, et ce, à chaque traitement après le sixième traitement avec le carboplatine. [80,81] La valeur prédictive de ce test semble excellente puisque six patients sur sept ayant obtenu des résultats positifs à un test cutané avec le carboplatine ont développé une réaction anaphylactique lors du retraitement avec le carboplatine et la valeur prédictive négative de ce test a été estimée à 99% [120] [84] [98]

2.4. Prise en charge thérapeutique

A l'issue de la consultation d'allergologie, une conduite à tenir thérapeutique est définie.

2.4.1. Prise en charge du choc anaphylactique

Les recommandations de la prise en charge du choc anaphylactique par la SFAR débutent par l'arrêt de l'injection du produit suspecté. Le patient est mis sous oxygène au masque à haute concentration, une voie veineuse efficace est posée, les membres inférieurs surélevés, et un appel d'aide urgente est fait selon la procédure interne. De l'adrénaline est administrée en intra-veineuse par titration toutes les une à deux minutes, en fonction du grade du choc et de

la pression artérielle. [121] L'allergie de grade I ne nécessite pas d'adrénaline, pour le grade II on administre un bolus de 10 à 20 µg, pour le grade III un bolus de 100 à 200 µg, et pour le grade IV où il y a arrêt circulatoire, un massage cardiaque externe et avec un bolus de 1mg d'adrénaline renouvelé toutes les 1 à 2 minutes sont pratiqués).

Par ailleurs, les mesures habituelles de réanimation d'une inefficacité cardio-circulatoire sont appliquées dont le remplissage vasculaire du patient.

La tachycardie ne contre-indique pas l'utilisation d'adrénaline. En l'absence d'efficacité hémodynamique clinique, les doses d'adrénaline doivent être augmentées rapidement, relayées par l'adrénaline en perfusion continue (0,05 à 0,1 µg·kg⁻¹·min⁻¹).

Le remplissage vasculaire est adapté à la réponse hémodynamique, on administre des cristalloïdes isotoniques (jusqu'à 30 mL·kg⁻¹) puis amidons (30 à 50 mL·kg⁻¹).

S'il y a eu choc anaphylactique, les mesures prises vont être l'éviction du principe actif identifié et du ou des principes actifs positif(s). La prémédication n'empêche pas la survenue d'une anaphylaxie et n'est, dans ce cas, pas la conduite thérapeutique à adopter. [122,123]

2.4.2. Prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité modérée

La prise en charge débute par l'éviction de l'allergène, l'administration du médicament est suspendue jusqu'à résolution des symptômes et concertation de l'équipe médicale (oncologues, allergologues, pharmacien).

Si la RH observée est précoce, le traitement indiqué sera la prise d'anti-histaminiques. Si au contraire, la réaction est tardive, le traitement se fera par corticoïdes. [124]

Les principales molécules utilisées sont les anti-histaminiques de première génération (sédatifs) et les anti-cholinestérasiques (contre indiqués en cas de glaucome ou d'adénome prostatique). Les anti-histaminiques de seconde génération sont plus spécifiques et peuvent être associés dans formes rebelles d'hypersensibilité. [124]

Si la réaction allergique s'est traduite par une histaminolibération non spécifique, le traitement va être poursuivi en réalisant des injections lentes et espacées, une désensibilisation, et/ou une prémédication par anti-histaminique de type 1. [124]

2.4.2.1. Prémédication

La prémédication usuelle à base d'antihistaminiques et de corticoïdes contre les RH est non recommandée pour les sels de platine, [96] mais elle est recommandée pour les taxanes afin de diminuer le risque de RH. [98]

Lors de l'administration d'un taxane, une prescription de prémédication associant corticoïdes et anti histaminique H1 est systématiquement réalisée. Cette prémédication a pour objectif de réduire le risque de survenue d'une RH et ainsi, une diminution de l'incidence des RH de 30 % à environ 3 % est observée selon les études. [108] [125-127]

Enfin, Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pemetrexed. [128]

2.4.2.2. Modification de la durée de perfusion

Afin de diminuer le risque de RH, l'allongement de la durée de perfusion du carboplatine peut être envisagé en passant à 3 heures au lieu de 30 minutes, sous couvert d'une prémédication. [129] En revanche, aucune donnée n'est disponible sur la modification des temps d'infusion pour le cisplatine ou le pemetrexed, et l'allongement de la durée de perfusion du paclitaxel ne s'est pas accompagné d'une diminution de survenue du risque de RH selon une métaanalyse. [130]

2.4.2.3. Désensibilisation

L'utilisation d'un protocole de désensibilisation permet d'administrer à nouveau le traitement (sels de platine ou taxanes) à certains patients en évitant des RH sévères. Il est envisagé en particulier en présence d'un test cutané positif, lorsque le traitement ne peut être substitué ou interrompu.

Plusieurs protocoles de désensibilisation pour les sels de platine et les taxanes ont été décrits, et leur application clinique évaluée [97] [118] [131-137] L'objectif de ces protocoles est d'induire de manière temporaire un état de tolérance au traitement en réintroduisant progressivement de faibles quantités d'antigène, jusqu'à l'obtention de la dose totale prévue dans un laps de temps relativement court. [118] [133] [138]

Pour cela, la dose de départ utilisée se situera entre 1/10 000 et 1/100 de la dose initiale. L'augmentation des doses sera ensuite réalisée par palier successif, en général en doublant la dose du palier précédent jusqu'à l'administration totale de la dose prévue. Le temps d'administration de la chimiothérapie ainsi que le nombre d'étapes nécessaires à l'obtention de la dose totale sont variables selon les protocoles (temps d'administration variant de 4 heures à 2 jours et nombre d'étapes variant de 4 à 20 étapes). [133-137]

D'après les recommandations de CEPO, le protocole de désensibilisation doit être fait sous supervision adéquate et en présence de l'équipement nécessaire : le personnel médical présent

doit avoir été formé et être disponible pour reconnaître les RH et pour y répondre immédiatement; les médicaments d'urgence (épinéphrine, antihistaminiques H1 et H2, bronchodilatateurs et oxygène) doivent être au chevet du patient afin d'en assurer rapidement l'administration en cas de besoin.

2.4.2.3. Diagnostic différentiel

D'autres diagnostics sont possibles, selon la description clinique précise au moment de la réaction, si la biologie est négative, ou si les tests cutanés sont négatifs.

Les diagnostics différentiels évoqués comprennent des réactions sévères voire fatales chez les patients coronariens, [139] le diagnostic différentiel entre une réaction grave non allergique et une anaphylaxie [140] (dans ce cas, l'intérêt du dosage de la tryptase sérique et la nécessité de réaliser des tests cutanés est primordiale), des troubles du rythme cardiaque, un angor, [141] un œdème pulmonaire non cardiogénique [142] ou un malaise vagal.

Partie 3. Hypersensibilité aux agents cytotoxiques dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules et du mésothéliome pleural malin : l'étude.

3.1. Introduction

Le cancer du poumon et le mésothéliome pleural malin sont une cause majeure de décès liés au cancer dans le monde entier. Les cancers du poumon non à petites cellules représentent plus de 80% des cancers du poumon et environ 70% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé, et sont soit inopérables ou métastatiques. [4] [5] Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques récents, le pronostic pour la plupart des patients reste mauvais, et le taux de survie à 5 ans est d'environ 10% pour le cancer du poumon et de 7% pour le mésothéliome pleural malin. [143-145]

Le traitement de première ligne consiste habituellement en une combinaison d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) avec un anticancéreux de dernière génération (docétaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine ou pemetrexed). En raison de son efficacité et de son profil de tolérance favorable, le pemetrexed peut être préféré à d'autres molécules pour le traitement des patients atteints de CBNPC non épidermoïde. [114,146] Pour le mésothéliome pleural malin, la combinaison de pemetrexed et de cisplatine donne de bons résultats. [147]

Avec l'utilisation croissante des agents cytotoxiques, des RH sont couramment rencontrées. Ainsi, ces réactions se produisent pour 12 à 30% des patients traités avec du carboplatine et 5 à 20% des patients traités avec le cisplatine. [88-91] [148]

Les symptômes cliniques allergiques sont variables et imprévisibles. Les réactions systémiques, les toxicités de la peau y compris l'eczéma, urticaire, prurit, érythème, ou des effets plus graves comme des lésions cutanées bulleuses, des œdèmes de Quincke ou des réactions anaphylaxiques peuvent être observés. [6,71,91,149-153] Les RH peuvent se produire pendant la perfusion ou quelques minutes à quelques jours suivant la fin de l'administration, même si la même substance est injectée au même patient. [6,90,92] Les mécanismes immunologiques des RH sont variables. Lorsque les symptômes apparaissent après plusieurs perfusions, une hypersensibilité de type I médiée par les IgE est suspectée. D'autres mécanismes tels que l'hypersensibilité de type IV médiée par les cellules T CD4 + semble également être parfois impliqués. [6]

Afin de diagnostiquer et de prévenir le risque d'hypersensibilité médicamenteuse, des tests cutanés ont été développés. Ils sont basés sur l'utilisation des prick tests et des tests

intradermiques décrits par la World Allergy Organization. [155] Les tests cutanés avec des dérivés du platine ont déjà été rapportés dans la littérature, en particulier dans la gestion des cancers gynécologiques ou gastro-intestinaux. [91,84] Cependant, leur intérêt pour les patients atteints de cancers du poumon n'a pas été clairement évalué. [88,90,91,155] Par ailleurs, bien que le pemetrexed soit l'un des agents les plus prescrits, les tests cutanés pour ce composé n'ont pas été décrits, même si des cas d'anaphylaxie ont déjà été publiés. [148,156]

Afin d'optimiser la prise en charge des patients traités pour un CBNPC ou un mésothéliome et qui ont été concernés par un phénomène d'hypersensibilité, des tests cutanés pour les sels de platine, les taxanes et le pemetrexed sont effectués et administrés dans notre hôpital universitaire.

Le but de cette étude était d'identifier les caractéristiques des réactions d'hypersensibilité et d'évaluer l'intérêt des tests cutanés pour les sels de platine et le pemetrexed utilisés chez les patients traités pour un CBNPC ou un mésothéliome pleural malin.

3.2. Méthodologie de l'étude

Une étude rétrospective monocentrique a été réalisée entre Janvier 2011 et Juillet 2013.

3.2.1. Patients

Les patients traités pour un CBNPC avancé ou métastatique ou un mésothéliome pleural malin avec l'administration du doublet à base de cisplatine ou de carboplatine, ou un traitement de deuxième ligne avec le pemetrexed seul, et qui ont développé un des symptômes d'hypersensibilité étaient admissibles à cette étude. Les symptômes se sont produits entre quelques secondes et 8 jours après le début de la perfusion de chimiothérapie. Les patients participant à des essais cliniques ont été exclus. Les critères d'inclusion cliniques étaient l'existence d'une toxicité cutanée (y compris l'eczéma, urticaire, prurit, éruption cutanée, démangeaisons, érythème, urticaire, conjonctivite, éruption bulleuse, et de l'œdème), un bronchospasme, une hypotension ou un choc anaphylactique. Après l'apparition de ces symptômes, tous les patients ont été adressés par un oncologue médical au service de pneumologie et allergologie pour la réalisation de tests cutanés. Les caractéristiques de la population et les traitements administrés (y compris la prémédication, les doses cumulatives, le nombre de cycles de chimiothérapie) ont été relevés grâce au logiciel CHIMIO® (COMPUTER ENGINEERING).

3.2.2. Tests cutanés

Les tests cutanés ont été administrés au niveau de l'avant-bras avec une préparation injectable pure de chaque agent antinéoplasique (cisplatine, sous forme injectable, 1mg/ml du laboratoire Mylan, forme injectable carboplatine, 10mg/ml de laboratoire Teva, pemetrexed [Alimta®], poudre pour perfusion intraveineuse, 500mg du laboratoire Lilly, docétaxel, sous forme injectable, 10mg/ml du laboratoire Hospira, paclitaxel sous forme injectable, 6mg/ml du laboratoire Hospira), en utilisant une solution saline contenant 0,9% et 9% de codéine phosphate, respectivement en tant que témoins négatifs et positifs. Les résultats positifs sont l'apparition d'une papule de 3 mm ou plus dans un délai de 20 minutes.

Les kits de tests cutanés ont été préparés à l'aide d'une solution stérile de chaque molécule, dilués séquentiellement dans une solution saline à 0,9%, comme précédemment décrit dans la littérature. [91]

Les ensembles de seringues (capacité BD Plastipak 1 ml) contenant chaque dilution comprenaient :

- Pour les sels de platine, 4 seringues contenant le produit pur, une dilution à 1:10, une dilution à 1:100, et une dilution à 1:1000.
- Pour le pemetrexed, 5 seringues contenant le produit pur, une dilution à 1:10, une dilution à 1:100, une dilution à 1:1000, et une dilution à 1:10 000.
- Pour le paclitaxel, 5 seringues contenant le produit pur, une dilution à 1:10, une dilution à 1:100, une dilution à 1:1000, et une dilution à 1:10 000.
- Pour le docétaxel, 5 seringues contenant le produit pur, une dilution à 1:10, une dilution à 1:100, une dilution à 1:1000, et une dilution à 1:10 000.

Toutes les dilutions ont été préparées dans une unité centralisée pour les préparations cytotoxiques de médicaments, dans un isolateur 500 4S (JCE BIOTECHNOLOGY) moins de 1 heure avant l'administration.

3.3. Résultats

Pendant la durée de l'étude, 17 patients (14 hommes, 3 femmes, âge moyen = 67 ans [médiane = 48,8 ans]) avec des signes cliniques d'hypersensibilité ont été inclus. Selon le système de notation français, la vraisemblance de responsabilité des agents anticancéreux pour les symptômes observés a été considérée comme probable ou très probable dans tous les cas. [157]

3.3.1. Signes cliniques

Les symptômes typiques d'hypersensibilité immédiate ont été observés chez 9 des 17 patients (réactions anaphylactiques pour 3 cas, angioedème et hypotension pour 1 cas respectivement et les symptômes cutanés pour 4 cas). (Tableau 5) Pour ces patients, ces événements se sont produits pendant l'administration de la chimiothérapie. Pour les 8 patients restants, les symptômes ont commencé entre 10 heures et 8 jours après la perfusion de la chimiothérapie pour 7 patients, et le délai n'a pas été spécifié pour un patient.

Tableau 5: Caractéristiques cliniques des réactions d'hypersensibilité (RH) à un produit cytotoxique, et résultats des tests cutanés sur la population étudiée.

Patient	Sexe	Age	Molécule suspectée		Tests cutanés		Délai	Signes cliniques	Délai de survenue de la réaction d'hypersensibilité	Suite du traitement
3	M	66	CDDP/PEM	CDDP CBDCA	+	-	RH immédiate	Réaction anaplylactique avec fièvre, sueurs, érythème, désaturation en oxygène	4 semaines	CBDCA/PEM
4	M	56	CDDP/PEM	CBDCA CDDP	-	+	RH immédiate	Symptômes cutanés : démangeaisons, érythème	2 semaines	CBDCA/PEM/Bevacizumab
5	M	71	CDDP/PEM	CBDCA CDDP	-	-	RH immédiate	Symptômes cutanés : urticaire, rash, prurit, oedema pharyngé et au niveau des paupières	4 semaines	CBDCA/PEM/Bevacizumab
6	M	76	CBDCA/PEM	CBDCA PEM	NA	NA	RH immédiate	Symptômes cutanés: eruption bulleuse résolutive en 7j	3 semaines	CBDCA/Navelbine
7	M	58	CBDCA/PEM	CBDCA CDDP	+	+	RH immédiate	Angioedème	2 semaines	Stop
8	M	77	CDDP/PEM	CBDCA PEM CDDP	-	Douteux	RH retardée (48h ap la perfusion)	Symptômes cutanés: démangeaisons, érythème	104 semaines	Arrêt après 1 perfusion. Progression de la maladie 2 ans après : CBDCA / PXL
9	M	71	CBDCA/PEM	CBDCA PEM	-	-	RH retardée (8j)	Symptômes cutanés : démangeaisons	3 semaines	Bevacizumab/PXL Essai clinique
10	F	72	CDDP/PEM	CBDCA CDDP	-	-	RH immédiate	Signes généraux : asthénie, fièvre, nausées, hypotension	4 semaines	PEM
11	M	60	CDDP/PEM	CBDCA CDDP PXL	-	-	RH immédiate	Réaction anaphylactique avec hypotension, faible pouls périphérique, désaturation en oxygène et urticaire retardé	NR	CBDCA /PXL
13	F	59	CDDP/DTX	CBDCA CDDP PXL DTX	-	-	RH immédiate	Symptômes cutanés : urticaire	4 semaines	DTX
17	M	81	CBDCA/PXL	CBDCA PXL	NA	NA	RH immédiate	Réaction anaphylactique avec fièvre, rash, dyspnée et hypotension	NA car CS au long court	PEM
18	M	48	CDDP/PEM	CBDCA CDDP PEM	-	-	RH retardée (10h après la perfusion)	Symptômes cutanés : erythème	3 semaines	Bevacizumab/PEM
19	M	67	PEM	PEM	NA		RH retardée	Signes généraux de rhino-conjonctivite	NR	NR

20	F	69	PEM	PEM	-	RH retardée	Symptômes cutanés: erythème, oedème sous palpébral, rhino-conjonctivite	3 semaines	PEM
21	M	58	CDDP/PEM	PEM	-	RH retardée	Symptômes cutanés: urticaire, érythème	3 semaines	CDDP/DTX Essai clinique
22	M	75	PEM	PEM	-	RH retardée (4j)	Symptômes cutanés: urticaire	4 semaines	PEM
23	M	75	PEM	PEM	-	RH retardée (5j)	Symptômes cutanés: prurit général douloureux	6 semaines	Stop

*CBDCA = Carboplatine; CDDP = Cisplatine; PEM = Pemetrexed; PXL = Paclitaxel. NA = non administré, NR = non renseigné; CS = Corticostéroïde
RH = réaction d'hypersensitivité*

3.3.2. Tests cutanés

16 des 17 patients ont bénéficié de tests cutanés pour confirmer le diagnostic d'hypersensibilité. Pour un patient, le test n'a pas été administré en raison d'une corticothérapie en cours et un patient (patient 6) ne s'est pas présenté à son rendez-vous. 10 patients ont été testés simultanément pour plusieurs molécules (par exemple, cas des patients ayant reçu un sel de platine afin de détecter une réactivité croisée avec un autre sel de platine). (Tableau 6)

Le délai médian entre la RH et la réalisation des tests cutanés a été de 3,5 semaines (2 semaines à 104 semaines).

Tableau 6: Occurences des réactions d'hypersensibilité pour les patients ayant reçu une chimiothérapie.

Molécule	Patients ayant reçu des tests cutanés	Test(s) cutané(s) positif(s)	Test(s) cutané(s) négatif(s)	Test(s) douteux	Nombre médian de cures recues avant la réaction d'hypersensibilité (moyenne)
Pemetrexed	8	0	6	1 + 1 NR	2
Cisplatine	9	3 (dilution 1:10)(1/10)	6	0	2
Carboplatine	10	1 (dilution 1:100)(1/100)	9	0	2.5
Docétaxel	1	0	1	0	4
Paclitaxel	2	0	2	0	3

NR: Non renseigné

Parmi les 9 patients présentant des symptômes typiques d'hypersensibilité immédiate, 3 (patients 3, 4 et 7) ont eu un test cutané positif avec les sels de platine. Pour les 7 patients ayant développé une hypersensibilité retardée, tous les tests cutanés administrés ont été négatifs en lecture immédiate. Cependant, pour 3 patients avec une hypersensibilité retardée

après l'administration de pemetrexed, le test a également été examiné à 72 heures et il était positif pour un patient.

Le cisplatine et le carboplatine ont été testés chez 9 patients dans le but d'éliminer une réaction croisée lorsqu'un sel de platine est remplacé par un autre, et 1 cas d'hypersensibilité croisée a été détecté (patient 7) conduisant à l'interruption de la chimiothérapie. 2 patients (patients 3 et 4) ont obtenu un résultat positif au cisplatine et des tests négatifs au carboplatine, la substitution du sel de platine a alors été décidée.

La chimiothérapie a été poursuivie sans sels de platine pour 3 patients dont les tests étaient négatifs (patients 10, 13, 18).

En ce qui concerne le 8 tests cutanés au pemetrexed, le traitement a été interrompu pour 4 des 8 patients, et 3 patients ont continué à recevoir cette molécule (Tableau 5).

3.4. Discussion

Au cours des 15 dernières années, l'utilisation croissante des chimiothérapies cytotoxiques a conduit à une augmentation du nombre de cas d'hypersensibilité. [6,93,150]

La fréquence des RH dans notre étude reste rare (0,86% du total des patients traités au sein de notre institution pour un CBNPC avancé ou métastatique ou pour un mésothéliome pleural malin avec l'administration du doublet à base de cisplatine ou de carboplatine, ou un traitement de deuxième ligne avec le pemetrexed seul). Ce résultat était similaire à ceux décrits précédemment et confirme qu'au cours des cinq premiers cycles, le risque global RH aux sels de platine est de moins de 1 %. [6,158]

Parmi les principaux facteurs de risque de RH identifiés, un traitement combinant une association entre le carboplatine et le paclitaxel, un traitement antérieur par sel de platine, l'administration de 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, un intervalle sans carboplatine supérieur à 13 mois, ont été suspectés. [6,89,150] Bien qu'un protocole carboplatine / paclitaxel puisse être utilisé pour le traitement du cancer du poumon, ce protocole n'est pas le premier choix thérapeutique dans notre hôpital (moins de 10% des patients traités au cours de la période de l'étude). Pour la prise en charge du CBNPC métastatique, le traitement le plus prescrit en première ligne de chimiothérapie est basé sur l'administration de pemetrexed et de platine pour un maximum de 4 cycles, suivie d'un traitement d'entretien sans sel de platine. Tous les patients de notre étude ont connu une RH

au cours de leur première ligne de chimiothérapie. Aucun n'a reçu un traitement antérieur à base de platine ou une pause prolongée de la chimiothérapie.

3.4.1. Signes cliniques

Dans notre étude, des manifestations cutanées ont été développées par 12 des 17 patients. Ce résultat est très similaire avec les symptômes d'hypersensibilité décrits dans la littérature qui sont majoritairement des réactions cutanées telles que le prurit, l'urticaire, l'érythème, ou une toxicité plus sévère comme les éruptions bulleuses. Les symptômes cutanés concernent 80% des patients développant une hypersensibilité selon la littérature. [71,72,91,92,100] [151-153] [159]

Un choc anaphylactique est survenu chez 3 des 17 patients de notre étude et 2 parmi 21 patients dans une étude précédente. [91] Comme mentionné ci-dessus, pour un choc anaphylactique, le pemetrexed a été la molécule suspectée. [148,156]

Les symptômes surviennent généralement pendant la perfusion du médicament, mais peuvent se développer dans les minutes, heures ou jours après la perfusion. [6,90,91] Lors notre étude, 4 patients sur 17 ont développé des symptômes plus de 2 jours après la fin de la perfusion.

Tableau 7: Incidence et caractéristiques des réactions d’hypersensibilité causées par les chimiothérapies [96]

Molécule	Incidence (%)	Délai	Symptômes les plus fréquents
Cisplatine	5-20 [8-12]	Quelques minutes à quelques jours après l’administration de la chimiothérapie	Rash, fièvre, érythème, bronchospasme, hypotension
Carboplatine	12-30 [8-12]	Quelques minutes (30 minutes) ou moins de 3 jours après administration de la chimiothérapie, en général suite au 6 ^e cycle de traitement.	Eczema, urticaire, prurit, rash, démangeaisons, érythème, conjonctivite, éruption bulleuse, oedème, bronchospasme, hypotension.
Paclitaxel	8-45 [32]	10-15 minutes après le début de la perfusion, pendant le premier ou le second cycle de traitement.	Dyspnée, bronchospasme, urticaire, hypotension, rash cutané

Les patients ont développé une RH après plusieurs cycles de traitement avec une médiane d’environ 2 cures. Ce résultat diffère avec ceux trouvés dans les études précédentes, où un nombre médian de 8 ou 9 cures avait été décrit avant que les patients ne déclarent les symptômes. [6,88,91,150]

Certains facteurs ont également été identifiés comme contribuant à l'apparition de réactions allergiques. Par exemple, les patients qui ont reçu une chimiothérapie à base de sel de platine et qui sont traités à nouveau avec un sel de platine ont un risque plus important de développer une hypersensibilité. La reprise du traitement après un arrêt d'un an est également clairement décrit comme un facteur de risque d’hypersensibilité, et les patients traités après un intervalle d’arrêt de plus de 23 mois avaient sept fois plus de risque de subir une hypersensibilité. [6,91,150,160]

3.4.2. Mécanismes d'hypersensibilité

Le mécanisme exact de l'allergie aux agents cytotoxiques reste incertain mais l'hypersensibilité de type I, voire de type IV est l'hypothèse avancée. Les réactions cutanées précoces et le choc anaphylactique sont souvent attribués à une hypersensibilité de type I. Elle est caractérisée par une réaction immédiate lors d'un second contact avec l'allergène.

Au cours de la première exposition, l'allergène stimule le système immunitaire des cellules B et synthétise ensuite les IgE. Ces IgE migrent à travers le corps et se fixent sur les mastocytes. Lors de la seconde exposition, l'allergène se lie à l'IgE qui provoque la dégranulation des mastocytes associée à la libération de l'histamine, des leucotriènes et des prostaglandines. Ce mécanisme a été largement décrit pour l'hypersensibilité aux sels de platine. [6,90,91,92,155,159]

En ce qui concerne les réactions d'hypersensibilité retardées, le mécanisme n'a pas encore été décrit. L'apparition retardée des manifestations cliniques (plus de 48 heures) et les symptômes cutanés sont plutôt en faveur d'un type de réponse à médiation cellulaire selon la classification de Gell et Combs. Dans notre étude, le pemetrexed a été la molécule suspecté pour 8 cas de RH retardée.

À notre connaissance, aucun mécanisme pour expliquer ces réactions d'hypersensibilité au pemetrexed n'a été encore clairement établi. Ainsi, les résultats des tests cutanés ne nous permettent pas d'attribuer l'apparition des symptômes allergiques au pemetrexed, même si elle reste la principale molécule suspectée.

3.4.3. Tests cutanés

Bien que les tests cutanés pour des agents chimiothérapeutiques aient été décrits précédemment, leur intérêt n'a pas encore été clairement établi. De plus, les tests cutanés ont été utilisés pour identifier les patients sans antécédents d'hypersensibilité, mais qui étaient à risque de développer une réaction (par exemple, les femmes atteintes d'un cancer gynécologique ayant déjà reçu plus de 6 cures de sel de platine). [120]

Un test cutané négatif indique de façon fiable l'absence de risque d'hypersensibilité en cas de réintroduction des médicaments, un résultat positif est moins évident le taux de faux négatifs est très faible (1,5%), même s'il existe. [6,84,91,120]

Les taux de réponse positive pour les tests aux sels de platine sont très variables, oscillant de 36% à 66% pour les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité. [91,150] Dans notre étude, 19 tests cutanés aux sels de platine ont été réalisés et 4 étaient positifs (soit 21%).

Les tests cutanés aux sels de platine ont été positifs pour 3 des 7 patients testés après un épisode d'hypersensibilité immédiate et aucun test n'a été positif sur les 3 patients testés après un épisode d'hypersensibilité retardée. Pour le pemetrexed, les tests cutanés ont été négatifs pour tous les patients après un épisode d'hypersensibilité retardée, même si un résultat est revenu douteux en lecture retardée.

Dans notre étude, le peu de temps entre l'apparition des symptômes et la réalisation des tests cutanés peut expliquer le pourcentage de tests positifs obtenu. En effet, pour les hypersensibilités IgE médiées, un délai minimum de 4 à 6 semaines est recommandé avant d'effectuer des tests cutanés. [161] Cependant, l'état clinique des patients et la progression rapide de la maladie n'a pas permis d'attendre ce délai dans certains cas. En outre, bien que les mécanismes physiopathologiques de ces réactions soient inconnus, certaines études obtiennent montrent qu'en cas de tests cutanés négatifs en lecture immédiate, il peut être nécessaires de réaliser une lecture différée. [91]

A notre connaissance, les tests cutanés au pemetrexed n'ont jamais été décrits. Les résultats négatifs aux tests cutanés observés lors de notre étude nous permettent de proposer l'hypothèse d'un mécanisme non médié par les IgE.

3.4.4. Les limites de l'étude

Nous reconnaissons que notre étude est soumise à certaines limites.

Premièrement, la prescription de corticostéroïdes par voie orale pour certains patients a pu influencer les résultats des tests allergologiques cutanés.

D'autre part, la prescription de certaines prémédications, dont l'ondansétron ou des inhibiteurs de la pompe à protons, peuvent avoir été responsables de l'apparition des symptômes cutanés des RH observés. [162-164] Afin d'écartier cette éventualité, des tests cutanés avec l'ondansétron ont été donc été systématiquement réalisés chez ces patients. Tous les résultats de ces tests cutanés allergologiques ont été négatifs. Enfin, le choix des dilutions des tests cutanés, bien que réalisé comme décrit précédemment (dilutions des sels de platine = 0,001 à

0,1 mg / mL ou de 0,003 à 3 mg / ml), peuvent également être en mesure d'influencer les résultats. [165-167]

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les RH peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Les tests cutanés ne sont pas exécutés en, routine parce que leur préparation est contraignante et exige une formation spécifique du personnel. L'utilité du test cutané dans la pratique clinique reste controversée. [6] Cependant, ils pourraient être prescrits pour diagnostiquer ou prédire une réaction d'hypersensibilité ou évaluer la possibilité de réactions croisées entre deux sels de platine en raison de leur bonne valeur prédictive. [84] Un test cutané négatif peut rassurer avant l'administration d'une chimiothérapie, mais un test négatif ne permet pas d'exclure le risque d'hypersensibilité en raison de la possibilité de faux négatifs. Enfin, l'obtention d'un test cutané positif reste importante et doit être considérée car les RH sont des événements indésirables potentiellement mortels.

Après une première manifestation d'hypersensibilité, aucun consensus sur la conduite thérapeutique à tenir n'a émergé.

Récemment, le CEPO (Comité de l'évolution des Pratiques en oncologie) a fait des recommandations pour la pratique clinique au Québec. [124]

Si les tests cutanés ne sont pas réalisés systématiquement après un épisode d'hypersensibilité, plusieurs procédures préventives ont été décrites. Selon la molécule utilisée, en cas de symptômes modérés, l'arrêt du traitement n'est pas toujours nécessaire et les patients peuvent être pris en charge avec une prémédication adéquate basée sur les corticoïdes et les anti-H1 pour les chimiothérapies à base de taxanes, la réduction de la vitesse de perfusion pour le carboplatine, ou le recours à un protocole de désensibilisation à la molécule incriminée, qui a été clairement décrit pour plusieurs produits, mais qui peut être difficile à réaliser dans le cadre d'une chimiothérapie palliative contre un cancer métastatique. [5,6,91,98,150,154] [136-142]

La substitution d'un sel de platine par un autre a permis de poursuivre le traitement dans certains cas, même si des décès suite à l'administration de cisplatine chez des patients avec un antécédent de RH au carboplatine ont été rapportés. [91,97,98,129,168] La substitution d'un taxane par un autre semble controversée et nécessite des études supplémentaires. [98,169,170]

Dans le cas d'hypersensibilités sévères, la molécule suspectée doit être exclue.

Nous recommandons pour les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité, une surveillance étroite, et les cliniciens doivent être avertis du moindre signe clinique allergique.

Des études supplémentaires seront nécessaires pour clarifier le rôle des tests cutanés allergologiques et établir une conduite thérapeutique précise à tenir.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 2013 mar; 24(3):792-800.
- [2] Jha P, Ramasunjarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun MJ, Anderson RN, Mc Afee T, Peto R. 21st century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl Med* 2013; 368: 341-50.
- [3] Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedmann ND, Prentice R, Lopez AD, Hartge P, Gapstur SM. 50 years trends in smoking related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 351-64.
- [4] Kawano Y, Ohyanagi F, Yanagitani N, Kudo K, Horiike A, Tanimoto A, Nishizawa H, Ichikawa A, Sakatani T, Nakatomi K, Hagiwara S, Ninomiya H, Motoi N, Ishikawa Y, Horai T, Nishio M. Pemetrexed and cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Japanese patients: phase II study. *Anticancer Res* 2013; 33(8):3327-33.
- [5] Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, Green MR, Johnson DH, Gandara DR, O'Connell M, Shepherd FA, Johnson BE. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1734-42.
- [6] Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, *et al.* Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010; pii: 207084.
- [7] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 pages.
- [8] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61 (2): 69 – 90.
- [9] Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al.* GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2008.
- [10] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (2): 74 – 108.

- [11] Lewis DR, Chen, HS, Feurer EJ, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2010.
- [12] Yang L, Parkin DM, Ferlay J, Li L, Chen Y. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (1): 243 – 250.
- [13] Locher C, Debievre D, Grivaux M, *et al.* Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies. *Lung Cancer* 2013; 81: 32-38.
- [14] The Health Consequences of Active Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA : US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
- [15] The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA : US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
- [16] Smoking and Tobacco Control Monograph 9. Cigars: Health Effects and Trends. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1998. NIH publication 98-4302.
- [17] Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, *et al.* Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Clin Occup Environ Med* 2002; 2 (4): 779 – 801.
- [18] Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press, National Research Council; 1999.
- [19] Turner MC, Krewski D, Pope CA III, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 (12): 1374 – 1381.
- [20] R Doll. Smoking and carcinoma of the lung, *BMJ*, 09.30.1950.
- [21] R Doll. The mortality of doctors in relation to their smoking habits, *BMJ*, 06.26.1954.

- [22] Boffetta P, Pershagen G, Jöckel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (8): 697 – 701.
- [23] Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001; 31 (2-3): 139 – 148.
- [24] Hill C, *et al.* Tobacco epidemiology. *Rev Prat* 2012 mar; 62(3): 325, 327-9.
- [25] Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321: 323-9. <http://www.deathsfromsmoking.net> Accessed March 2008.
- [26] Smoking and Health: A National Status Report. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1987.
- [27] The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1990. DHHS publication 90-8416.
- [28] Hrubec Z, McLaughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among U.S. veterans: a 26-year follow-up, 1954-1980. Burns D, Garfinkel L, Samet JM, eds. *Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implication for Prevention and Control*. Bethesda, MD: US Government Printing Office; 1997: 501 – 530.
- [29] Wu-Williams A, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. Samet JM, ed. *Epidemiology of Lung Cancer* New York, NY: Marcel Dekker; 1994 : 71 - 108.
- [30] Balduyck B, Hendriks JM, Lauwers P, Mercelis R, Ten Broecke P, Van Schil P. Quality of life after anterior mediastinal mass resection: a prospective study comparing open with robotic-assisted thoracoscopic resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 Apr; 39(4):543-8.
- [31] Baser S, Shannon VR, Eapen GA, Jimenez CA, Onn A, Lin E, Morice RC. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006 Dec; 130(6):1784-90.
- [32] Sarna L, Padilla G, Holmes C, Tashkin D, Brecht ML, Evangelista L. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002 Jul 1; 20(13):2920-9.
- [33] Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B, Decook C, Haura E, Chellappan S. Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 Apr 18; 103(16):6332-7. Epub 2006 Apr 6.

- [34] van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, Friberg LE, van Schaik RH, de Jonge MJ, Planting AS, Verweij J, Sparreboom A, de Jong FA. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J Clin Oncol* 2007 Jul 1; 25(19):2719-26. Epub 2007 Jun 11.
- [35] Gieffers C, Kluge M, Merz C, Sykora J, Thiemann M, Schaal R, Fischer C, Branschädel M, Abhari BA, Hohenberger P, Fulda S, Fricke H, Hill O. APG350 induces superior clustering of TRAIL receptors and shows therapeutic antitumor efficacy independent of cross-linking via Fcγ receptors. *Mol Cancer Ther* 2013 Dec; 12(12):2735-47.
- [36] Maouche K, Medjber K, Zahm JM, Delavoie F, Terryn C, Coraux C, Pons S, Cloëz-Tayarani I, Maskos U, Birembaut P, Tournier JM. Contribution of $\alpha 7$ nicotinic receptor to airway epithelium dysfunction under nicotine exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 Mar 5; 110(10):4099-104.
- [37] Thomsen T, Villebro N, Møller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar 27; 3:CD002294.
- [38] Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, White DA. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest* 2005 Jun; 127(6):1977-83.
- [39] Villebro NM, Pedersen T, Møller AM, Tønnesen H. Long-term effects of a preoperative smoking cessation programme. *Clin Respir J* 2008 Jul; 2(3):175-82.
- [40] Sadr Azodi O, Lindström D, Adami J, Tønnesen H, Nåsell H, Gilljam H, Wladis A. The efficacy of a smoking cessation programme in patients undergoing elective surgery: a randomised clinical trial. *Anaesthesia* 2009 Mar; 64(3):259-65.
- [41] M.Pérol, D.Arpin, *et al.* Les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR dans le traitement du CBNPC. *Rev Mal Respir* 2007; 24:6S188-6S197.
- [42] Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010 Jan 21; 340:b5569.
- [43] Ferketich AK, Niland JC, Mamet R, Zornosa C, D'Amico TA, Ettinger DS, Kalemkerian GP, Pisters KM, Reid ME, Otterson GA. Smoking status and survival in the national

comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort. *Cancer*. 2013 Feb 15; 119(4):847-53.

[44] Données des réseaux, rapport de l'InCa - Francim juillet 2013.

[45] Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66 (6): 1191 – 1308.

[46] De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008; 79 (suppl 1): 34 – 42.

[47] Saracci R. The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol Rev* 1987; 9(1): 175- 193.

[48] Doll R, Fisher RE, Gammon EJ, *et al*. Mortality of gasworkers with special reference to cancers of the lung and bladder, chronic bronchitis, and pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 1965; 22: 1 – 12.

[49] Lloyd JW. Long-term mortality study of steelworkers. V. Respiratory cancer in coke plant workers. *J Occup Med* 1971; 13 (2): 53 – 68.

[50] Lawther PJ, Commins BT, Waller RE. A study of the concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in gas works retort houses. *Br J Ind Med* 1965; 22: 13 – 20.

[51] Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, *et al*. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 453- 454.

[52] Celik I, Gallicchio L, Boyd K, *et al*. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res* 2008; 10 (1): 48 – 55.

[53] Asbestos Research Committee. Literature Review Panel. Asbestos in Public and Commercial Buildings: A Literature Review and a Synthesis of Current Knowledge. Cambridge, MA: Health Effects Institute 1991.

[54] Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12 (2): 81 – 86.

[55] Newhouse ML, Berry G. Patterns of mortality in asbestos factory workers in London. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330: 53-60.

[56] Nelson HH, Kelsey KT. The molecular epidemiology of asbestos and tobacco in lung cancer. *Oncogene* 2002; 21(48): 7284 – 7288.

- [57] Frost G, Darnton A, Harding AH. The effect of smoking on the risk of lung cancer mortality for asbestos workers in Great Britain (1971-2005). *Ann Occup Hyg* 2011; 55 (3): 239 – 247.
- [58] Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters: BEIR IV. Washington, DC: National Academy Press 1988.
- [59] Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, *et al.* Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (11): 817 – 827.
- [60] US Environmental Protection Agency. Technical Support Document for the 1992 Citizen's Guide to Radon. Washington, DC: US Environmental Protection Agency 1992.
- [61] Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 May; 143(5 Suppl):e1S-29S.
- [62] Dockery DW, Pope CA III, Xu X, *et al.* An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329 (24): 1753 – 1759.
- [63] Pope CA III, Burnett RT, Thun MJ, *et al.* Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287 (9): 1132 – 1141.
- [64] Lissowska J, Foretova L, Dabek J, *et al.* Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control* 2010; 21 (7): 1091 – 1104.
- [65] Gaga M, Powell CA, Schraufnagel DE, Schönfeld N, Rabe K, Hill NS, Sculier JP; ATS/ERS Task Force on the Role of the Pulmonologist in the Management of Lung Cancer. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: the role of the pulmonologist in the diagnosis and management of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Aug 15; 188(4):503-7.
- [66] Etienne Giroux Leprieur. Stratégie thérapeutique des CBNPC : une vision globale, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest, Site Ambroise Paré. 2015.
- [67] Stefanelli F, Meoli I, Cobuccio R, Curcio C, Amore D, Casazza D, Tracey M, Rocco G. High-intensity training and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer undergoing lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Oct; 44(4):e260-5. Epub 2013 Jul 26.
- [68] AcSé Crizotinib, Institut National du Cancer, présentation de l'étude version 1.0 (septembre 2013).

- [69] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004 May 20; 350(21):2129-39. Epub 2004 Apr 29.
- [70] <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-Referentiel-national-de-RCP>, Accessed April 2016.
- [71] Tummino C, Barlesi F, Tchouhadjian C, Tasei AM, Gaudy-Marqueste C, Richard MA, Astoul P. Severe cutaneous toxicity after Pemetrexed as second line treatment for a refractory non small cell lung cancer. *Rev Mal Respir*, 2007; 24(5):635-638.
- [72] Lopes G, Vincek V, Raez LE. Pemetrexed-associated urticarial vasculitis. *Lung Cancer* 2006; 51:247-9.
- [73] Castells M, Sancho-Serra MC, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61(9):1575-1584.
- [74] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9):813-824.
- [75] Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24(3):253-262.
- [76] Ring J. Anaphylaxis. Kerger Medical and Scientific Publishers, 2 juin 2010.
- [77] Allergie et Hypersensibilité, Encyclopédie Universelle, 2012.
- [78] Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102(3):179-187.
- [79] Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am* 2010; 94(4):835-852.
- [80] Jean-Pierre Revillard, *Immunologie*, 4^e édition, De Boeck supérieur, 11 octobre 2001, 595 pages.

- [81] Schwartz K. Inflammation et maladies : clés de compréhension. Inserm 2011-2012, 74 pages.
- [82] Clément O, Dewachter P, Fichelle A, Gauvrit JY, Journois D, Laroche D, Mouton-Faivre C, Schouman-Claeys E. Prise en charge d'une réaction allergique de type immédiat avec les produits de contraste. Reference des JFR 2010.
- [83] Jamieson ER, Lippard SJ. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem Rev* 1999; 99(9):2467-2498.
- [84] Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, Peterson G, Markman M. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19(12):3126-3129.
- [85] Weiss RB, Bruno S. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. *Ann Intern Med* 1981; 94(1):66-72.
- [86] Cancer bronchique non à petites cellules, Référentiel national de RCP, septembre 2014.
- [87] Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Review of hypersensitivity reactions to antineoplastic agents. *Farm Hosp* 2012; 36(3):148-58.
- [88] Touraine F, Sainte Laudy J, Boumediene A, *et al.* Investigation of allergic reactions to platinum salts. *Rev Mal Respir* 2006; 23(5 Pt 1):458-62.
- [89] Shah BK, Hewett Y. Pemetrexed-induced anaphylaxis. *Acta Oncol* 2013; 52(4):881.
- [90] Randall JM, Bharne AA, Bazhenova LA. Hypersensitivity reactions to carboplatin and cisplatin in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5(2):E53-7.
- [91] Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, *et al.* Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3):726-30.
- [92] Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17(4):1141.
- [93] Sliesoraitis S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(1):13-18.
- [94] Rose PG, Fusco N, Smrekar M, Mossbrugger K, Rodriguez M. Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 2003; 89(3):429-433.
- [95] Gadducci A, Tana R, Teti G, Zanca G, Fanucchi A, Genazzani AR. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4):615-620.

- [96] Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilia N, Kaklamanos I, Kotanidou A, Manolopoulos L, Syrigos K. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010; 9(3):206-213.
- [97] Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, Arnaouti T, Kalahanis N, Tsigris C, Giannopoulos A, Karatzas G, Giannikos L, Sfrikakis PP. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10-year experience. *Oncology* 2001; 61(2):129-133.
- [98] Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, *et al.* Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: ceppo review and clinical recommendations. *Current Oncology* 2014; 21(4):e630-e641.
- [99] Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster MA *et al.* Revisiting cutaneous adverse reactions to pemetrexed. *Oncol Lett* 2011; 2(5):769-72.
- [100] Eguia B, Ruppert Am, *et al.* Skin toxicities compromise prolonged pemetrexed treatment. *J Thorac Oncol* 2011 Dec; 6(12):2083-9.
- [101] Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006.
- [102] Alsamarai S, *et al.* Pneumonitis related to docetaxel: case report and review of the literature. *In Vivo* 2009; 23 :635-637.
- [103] Dossier du CNHIM, Anticancéreux : utilisation pratique, 7^{ème} édition, 2013.
- [104] Anna M. Feldweg, *et al.* Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecologic Oncology* 96 (2005) 824-829.
- [105] Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, *et al.* Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8 :1263-8.
- [106] Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic. Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):102-105.
- [107] Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001; 82(3):550-558.

- [108] Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992; 19(5):458-477.
- [109] Price KS, Castells MC. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23(3):205-208.
- [110] G Gastaminza, *et al.* A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol.21(2) : 108-112.
- [111] No authors listed. A fatal anaphylactic reaction to paclitaxel is described, which was preceded by a possible delayed reaction to the initial infusion. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32(1):79.
- [112] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977 Feb 26; 1(8009):466-9.
- [113] Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gérard P, Vergnaud MC, Mouton-Faivre C, Guéant JL, Laxenaire MC, Bricard H. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998 Oct; 209(1):183-90.
- [114] <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-skin-testing-for-allergic-disease>, Accessed April 2016.
- [115] Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008; 14(27):2778-2791.
- [116] Dos Santos RV, Magerl M, Mlynek A, Lima HC. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102(6):495-499.
- [117] Kupczyk M, Kuprys I, Bochenska-Marciniak M, Gorski P, Kuna P. Ranitidine (150 mg daily) inhibits wheal, flare, and itching reactions in skin-prick tests. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(6):711-715.
- [118] Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, Laidlaw TM, Legere HJ, Nallamshetty SN, Palis RI, Rao JJ, Berlin ST, Campos SM, Matulonis UA. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(3):574-580.

- [119] Goldberg A, Altaras MM, Mekori YA, Beyth Y, Confino-Cohen R. Anaphylaxis to cisplatin: diagnosis and value of pretreatment in prevention of recurrent allergic reactions. *Ann Allergy* 1994; 73(3):271-272.
- [120] Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4611-4614.
- [121] Choc Anaphylactique, Recommandations pour la pratique clinique, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), édition 2010.
- [122] Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):824-829.
- [123] Massacesi C, Marcucci F, Rocchi MB, Mazzanti P, Pilone A, Bonsignori M. Factors predicting docetaxel-related toxicity: experience at a single institution. *J Chemother* 2004; 16(1):86-93.
- [124] Comité d'Evolution des Pratiques en Oncologie (CEPO). Prise en charge de l'hypersensibilité associée aux chimiothérapies à base de sels de platines et de taxanes. Direction Québécoise de cancérologie, Juillet 2013.
- [125] Trudeau ME, Eisenhauer EA, Higgins BP, Letendre F, Lofters WS, Norris BD, Vandenberg TA, Delorme F, Muldal AM. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(2):422-428.
- [126] Albanell J, Baselga J. Systemic therapy emergencies. *Semin Oncol* 2000; 27(3):347-361.
- [127] Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 1987; 47(9):2486-2493.
- [128] ALIMTA pemetrexed RCP EMA déc 2011.
- [129] O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, Hensley ML, Tew WP, Aghajanian C, Spriggs DR, Lichtman SM, Sabbatini PJ. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule

and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol* 2010; 116(3):326-331.

[130] Williams C, Bryant A. Short versus long duration infusions of paclitaxel for any advanced adenocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11; (5):CD003911.

[131] Abe A, Ikawa H, Ikawa S. Desensitization treatment with cisplatin after carboplatin hypersensitivity reaction in gynecologic cancer. *J Med Invest* 2010; 57(1-2):163-167.

[132] Herrero T, Tornero P, Infante S, Fuentes V, Sanchez MN, De Barrio M, Baeza ML. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions caused by oxaliplatin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(5):327-330.

[133] Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005; 99(2):393-399.

[134] Gomez R, Harter P, Luck HJ, Traut A, Kommoss S, Kandel M, du Bois A. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(7):1284-1287.

[135] Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, Penson RT, Krasner CN, Seiden MV, Wong JT. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(6):1262-1267.

[136] Syrigou E, Damos I, Kotteas E, Makrilia N, Tourkantonis I, Dilana K, Gkiozos I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to docetaxel: retrospective evaluation and development of a desensitization protocol. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156(3):320-324.

[137] Confino-Cohen R, Fishman A, Altaras M, Goldberg A. Successful carboplatin desensitization in patients with proven carboplatin allergy. *Cancer* 2005; 104(3):640-643.

[138] Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(6):476-481.

[139] Ansell JE, Hughes R. Evolving models of warfarin management : anticoagulation clinics, patient self-monitoring, and patient self-management. *Am Heart J* 1996 Nov; 132(5): 1095-100.

- [140] Brown MM. Brain attack: a new approach to stroke. *Clin Med (Lond)* 2002 Jan-Feb; 2(1):60-5.
- [141] Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, O’Dea F, Kent G, Stone E. A comparison of non-ionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization. *N Engl J Med* 1992 Feb 13; 326(7):431-6.
- [142] Paul RE, George G. Fatal non-cardiogenic pulmonary oedema after intravenous non-ionic radiographic contrast. *Lancet* 2002 Mar 23; 359(9311):1037-8.
- [143] Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3:iii21-29.
- [144] http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9584-survie-attendue-des-patients-atteints-de-cancer-etat-des-lieux-2010, Accessed December 2015.
- [145] http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9580-la-situation-du-cancer-en-france-en-2011, Accessed December 2015.
- [146] Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14(3):253-63.
- [147] Goudar RK. Review of pemetrexed in combination with cisplatin for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(1): 205-11.
- [148] Shah BK, Hewett Y, Syrigou E, Karapanagiotou EM, Alamara CV, *et al.* Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a retrospective study and the development of a desensitization protocol. *Clin Colorectal Cancer* 2009 Apr; 8(2):106-9.
- [149] Muallaoglu S, Disel U, Mertsoylu H, *et al.* Acute infusion reactions to chemotherapeutic drugs: a single institute experience. *J BUON* 2013 Jan-Mar; 18(1):261-7.
- [150] Markman M, Zanotti K, Kulp B, *et al.* Relationship between a history of systemic allergic reactions and risk of subsequent carboplatin hypersensitivity. *Gynecologic Oncology* 2003; 89 2003: 514-6.

- [151] Bracke A, Van Marck E, Lambert J. Acute generalized exanthematous pustulosis after pemetrexed, and recurrence after re-introduction. *Clin Exp Dermatol* 2009 Apr; 34(3):337-9.
- [152] Vitiello M, Romanelli P, Kerdel FA. Painful generalized erythematous patches: a severe and unusual cutaneous reaction to pemetrexed. *J Am Acad Dermatol* 2011 Jul; 65(1):243-4.
- [153] Frouin E, Sebille G, Freudenberger S, *et al.* Asteatotic eczema ('eczema craquelé') with histopathological interface dermatitis: a new cutaneous reaction following pemetrexed. *Br J Dermatol* 2012 Jun; 166(6):1359-60.
- [154] Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, Sicherer S, Golden DB, Khan DA, Nicklas RA, Portnoy JM, Blessing-Moore J, Cox L, Lang DM, Oppenheimer J, Randolph CC, Schuller DE, Tilles SA, Wallace DV, Levetin E, Weber R. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(3):S1-148.
- [155] Couraud S, Planus C, Rioufol C, Mornex F. Platinum salts hypersensitivity. *Rev Pneumol Clin* 2008 Feb; 64(1):20-6.
- [156] Capelle H, Birnbaum J, Tomasini P, Tummino C, Gouitaa M, Ausias N, Charpin D, Barlesi F, Montana M. Anaphylactic reaction to pemetrexed: a case report. *J Pharm Pharm Sci* 2014; 17(2):229-30.
- [157] Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie* 1985; 40(2):111-8.
- [158] Kook H, Kim KM, Choi SH, Choi BS, Kim HJ, Chung SY, Choi SJ, Hwang TJ. Life-threatening carboplatin hypersensitivity during conditioning for autologous PBSC transplantation: successful rechallenge after desensitization. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(7):727-9.
- [159] Cromwell O, Pepys J, Parish WE, *et al.* Specific IgE antibodies to platinum salts in sensitized workers. *Clinical Allergy* 1979; 9(2):109-117.
- [160] Morgan JS, Adams M, Mason MD. Hypersensitivity reactions to carboplatin given to patients with relapsed ovarian carcinoma. *Eur J Cancer* 1994; 30A:1205-6.

- [161] Demoly P, Piette V, Messaad D. Diagnosis of drug allergy. *Rev Mal Respir* 2002; 19(2 Pt1):260-2.
- [162] Kepil Özdemir S. Immediate-type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: usefulness of STin the diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Allergy* 2013; 68(8):1008-14.201.
- [163] Mehra KK, Gogtay NJ, Ainchwar R, *et al.* Hypersensitivity to intravenous ondansetron: a case report. *J Med Case Rep* 2008; 2:274.
- [164] Fernando SL, Broadfoot AJ. Ondansetron anaphylaxis: a case report and protocol for skin testing. *The British Journal of Anaesthesia* 2009; 102 (2):285-286.
- [165] González-Mahave I, Lobera Iabairu T, Blasco Sarramián A, *et al.* Anaphylaxis produced by oxaliplatin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(1):75-7.
- [166] Meyer L, Zuberbier T, Worm M, *et al.* Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: cross-reactivity to carboplatin and the introduction of a desensitization schedule. *J Clin Oncol* 2002 Feb 15; 20(4):1146-7.
- [167] Garufi C, Cristaudo A, Vanni B, *et al.* Skin testing and hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Ann Oncol* 2003 Mar; 14(3):497-8.
- [168] Syrigou E, Makrilia N, Vassias A, Nikolaidis I, Xyla V, Manolopoulos L, Syrigos K. Administration of cisplatin in three patients with carboplatin hypersensitivity: is skin testing useful? *Anticancer Drugs* 2010; 21(3):333-338.
- [169] Lokich J, Anderson N. Paclitaxel hypersensitivity reactions: a role for docetaxel substitution. *Ann Oncol* 1998; 9(5):573.
- [170] Moon C, Verschraegen CF, Bevers M, Freedman R, Kudelka AP, Kavanagh JJ. Use of docetaxel (Taxotere) in patients with paclitaxel (Taxol) hypersensitivity. *Anticancer Drugs* 2000; 11(7):565-568.

ANNEXES

Annexe 1 : stadification des cancers en fonction de la classification TNM

D'après Sobin LH, Gospodarowicz MK & Wittekind C (eds.), TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Édition, 2009, Wiley Blackwell.

Le système de classification TNM [180] permet de spécifier l'étendue de nombreux types de tumeurs cancéreuses solides. Les médecins ont ainsi un langage commun pour décrire un cancer. L'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) utilisent tous les deux la classification TNM pour décrire l'étendue de nombreuses tumeurs cancéreuses solides.

La classification TNM se base sur 3 éléments :

Lettre	Signification	Description
T	Tumeur	Taille de la tumeur primitive, emplacement ou région du corps où le cancer a pris naissance, et degré de propagation dans les tissus voisins (envahissement local).
N	Ganglions lymphatiques	Propagation du cancer aux ganglions lymphatiques voisins, taille des ganglions atteints et nombre de ganglions atteints.
M	Métastases	Propagation du cancer vers les organes éloignés.

D'autres lettres ou nombres inscrits après le T, le N ou le M donnent des renseignements plus spécifiques :

- X signifie que la tumeur ou les ganglions lymphatiques ne peuvent pas être évalués.
- T suivi d'un nombre de 0 à 4 décrit la taille de la tumeur et la quantité de tissu voisin qu'elle a envahi.
- N suivi d'un nombre de 0 à 3 définit le degré de propagation dans les ganglions lymphatiques.
- M suivi du nombre 0 ou 1 spécifie si le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps.

Les lettres minuscules a, b ou c indiquent une subdivision des catégories relatives à la tumeur, aux ganglions lymphatiques et aux métastases afin de les rendre plus spécifiques.

Tumeur primitive (T)

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ, cancer à un stade très précoce : les cellules tumorales n'ont pas encore envahi les tissus voisins.
T1, T2, T3 ou T4	Nombre correspondant à la taille de la tumeur et à l'étendue de la propagation. Plus le nombre est élevé, plus la tumeur est grosse et plus le cancer s'est propagé aux structures et aux tissus voisins.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Aucun signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
N1, N2 ou N3	Nombre correspondant au degré de propagation du cancer dans les ganglions lymphatiques régionaux

Nota : Si la tumeur primitive s'étend jusqu'aux ganglions lymphatiques voisins (ganglions lymphatiques régionaux), on considère qu'il s'agit de métastases ganglionnaires. La présence de métastases dans tout autre groupe de ganglions lymphatiques est habituellement considérée comme des métastases à distance.

Métastases à distance (M)

M0	Aucun signe de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Le système de classification TNM varie d'un type de cancer à un autre.

Classifications TNM cliniques et pathologiques

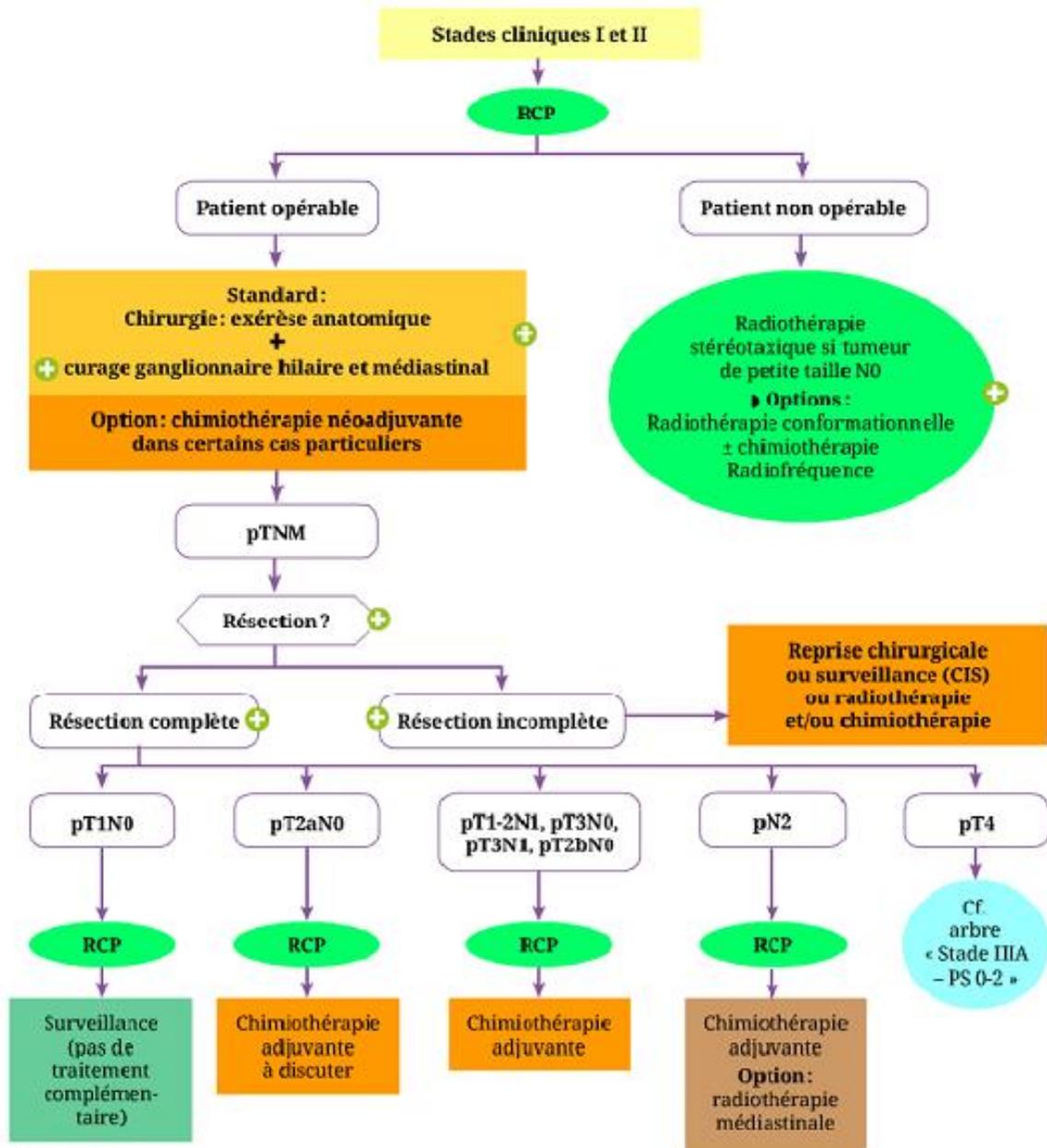
Les tumeurs solides sont habituellement définies selon les classifications TNM cliniques et pathologiques.

La classification TNM clinique est déterminée avant le traitement. On assigne le stade selon les résultats des épreuves diagnostiques.

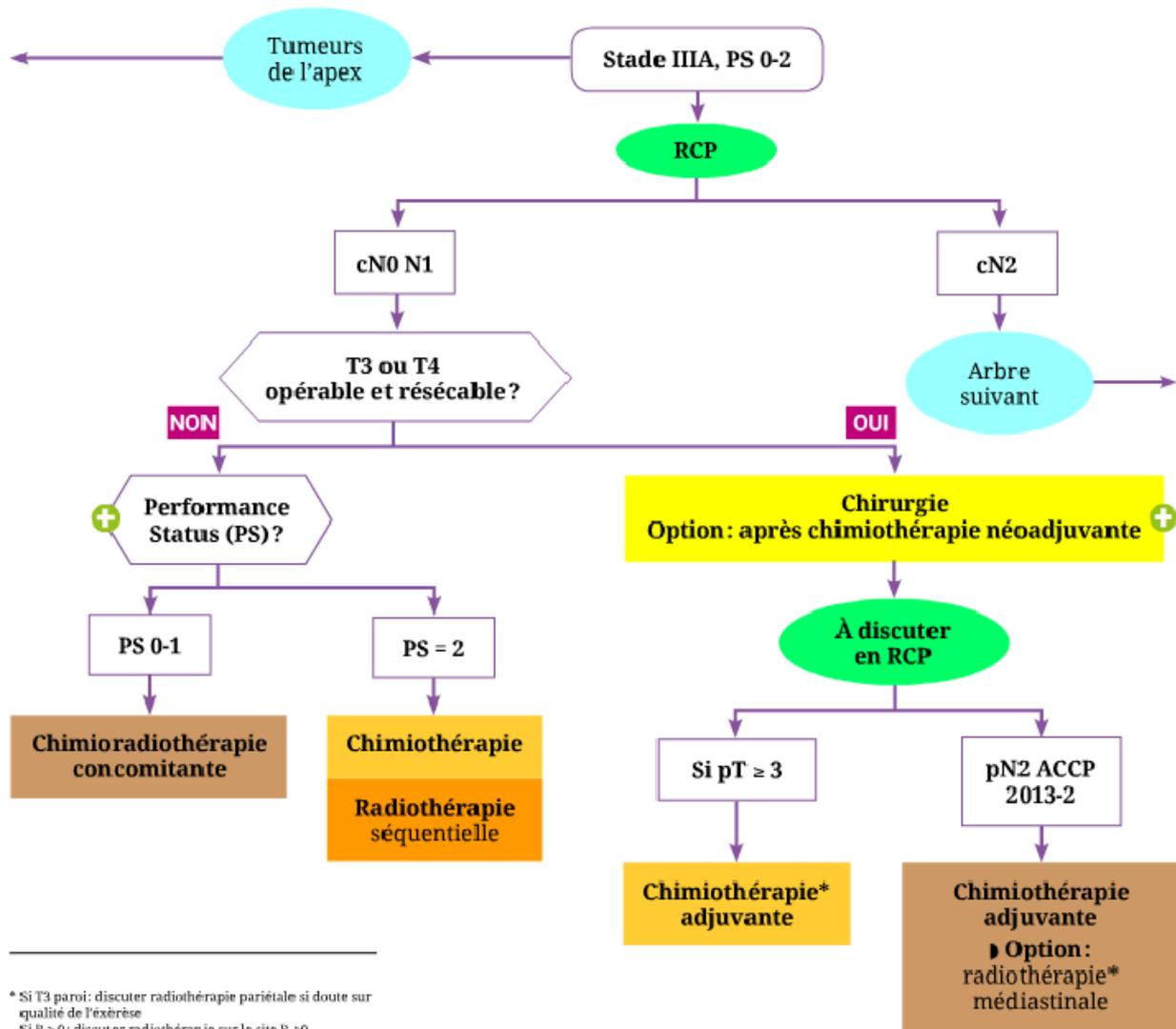
La classification TNM pathologique (pTNM) se base sur l'examen de la tumeur et d'autres tissus une fois qu'on les a enlevés par chirurgie. La classification pathologique est clairement indiquée par l'ajout de la lettre p devant le T, le N ou le M. Le pTNM correspond aux catégories de la classification TNM.

La classification pathologique permet d'évaluer avec plus de précision la taille de la tumeur et l'étendue de la propagation aux ganglions lymphatiques que la classification clinique. Cependant, la classification pathologique ne prend pas souvent en considération d'autres variables comme les métastases à distance. Pour arriver à établir le stade le plus précis possible, on doit prendre la classification pathologique et la classification clinique en considération.

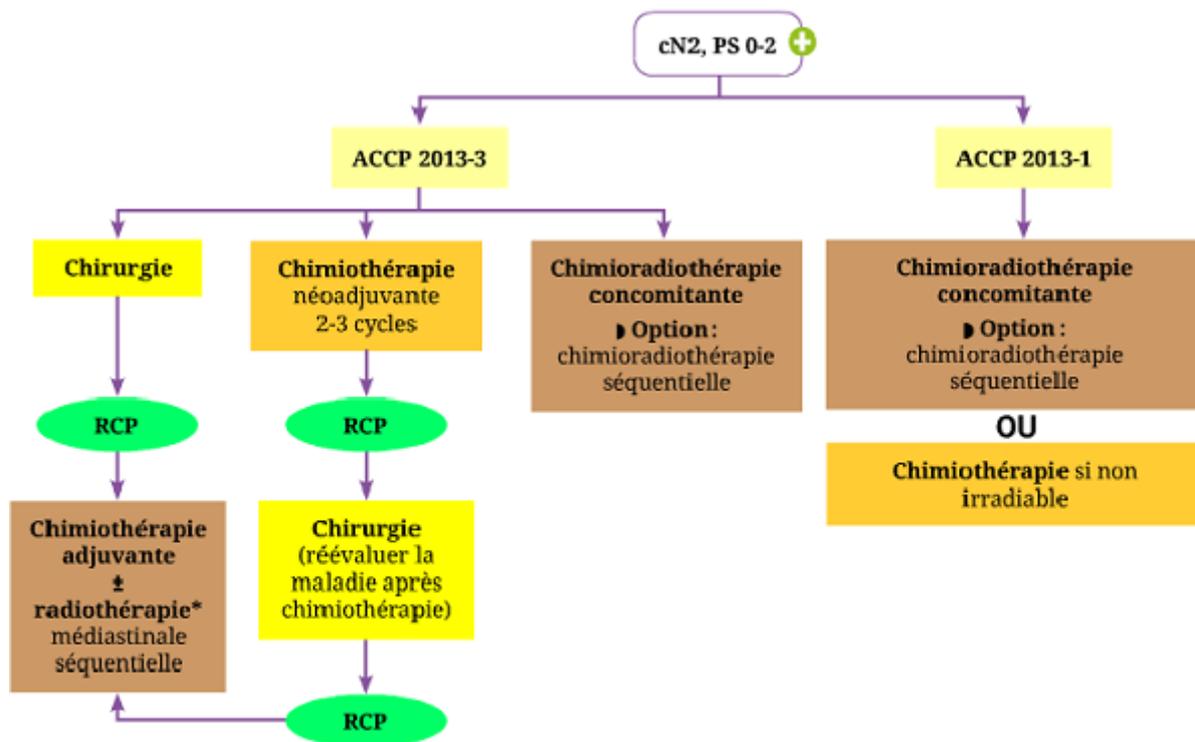
Annexe 2 : traitement des CBNPC de stades I et II d'après le référentiel national de RCP



Annexe 3 : traitement des CBNPC de stades IIIA et IIIB d'après le référentiel national de RCP

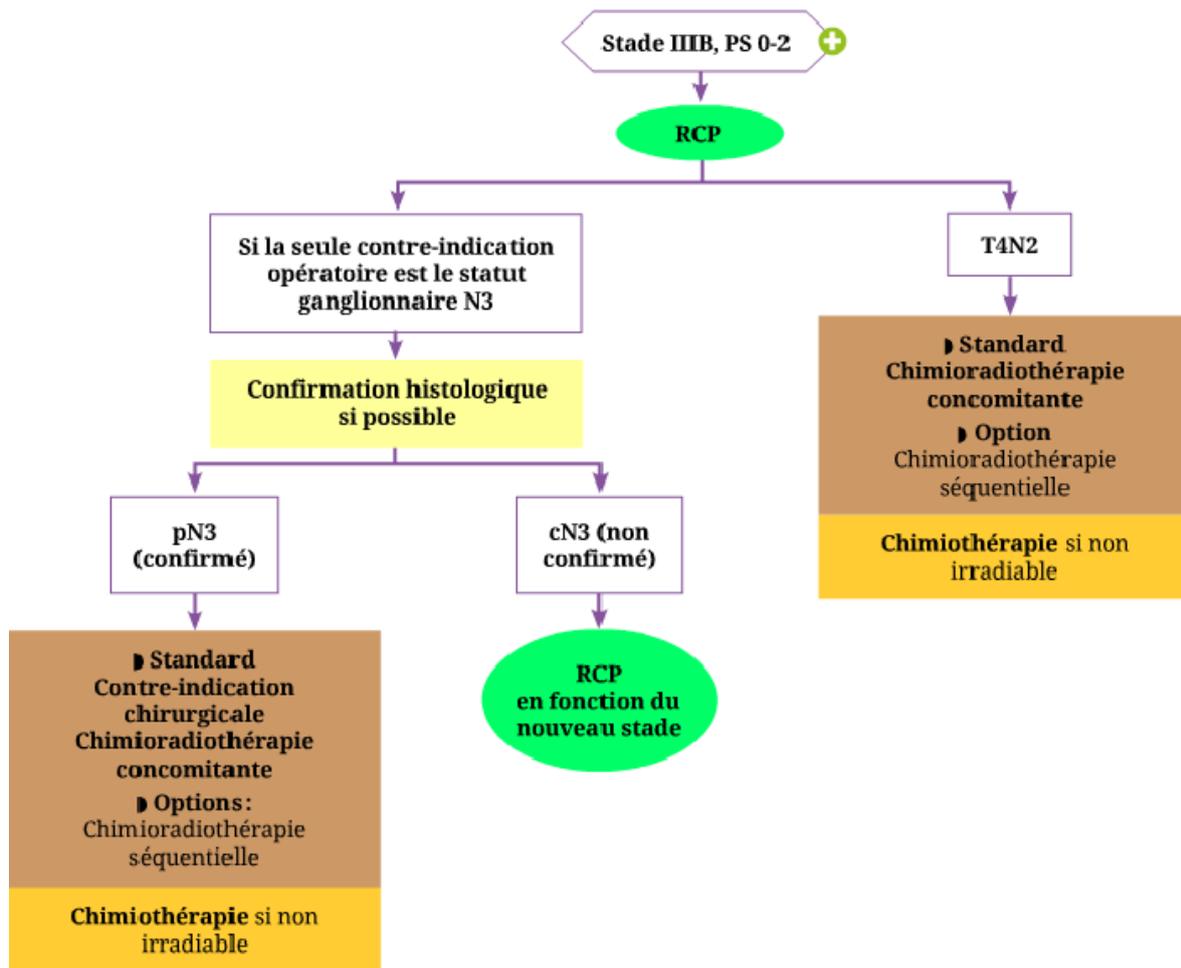


Suite de l'arbre :

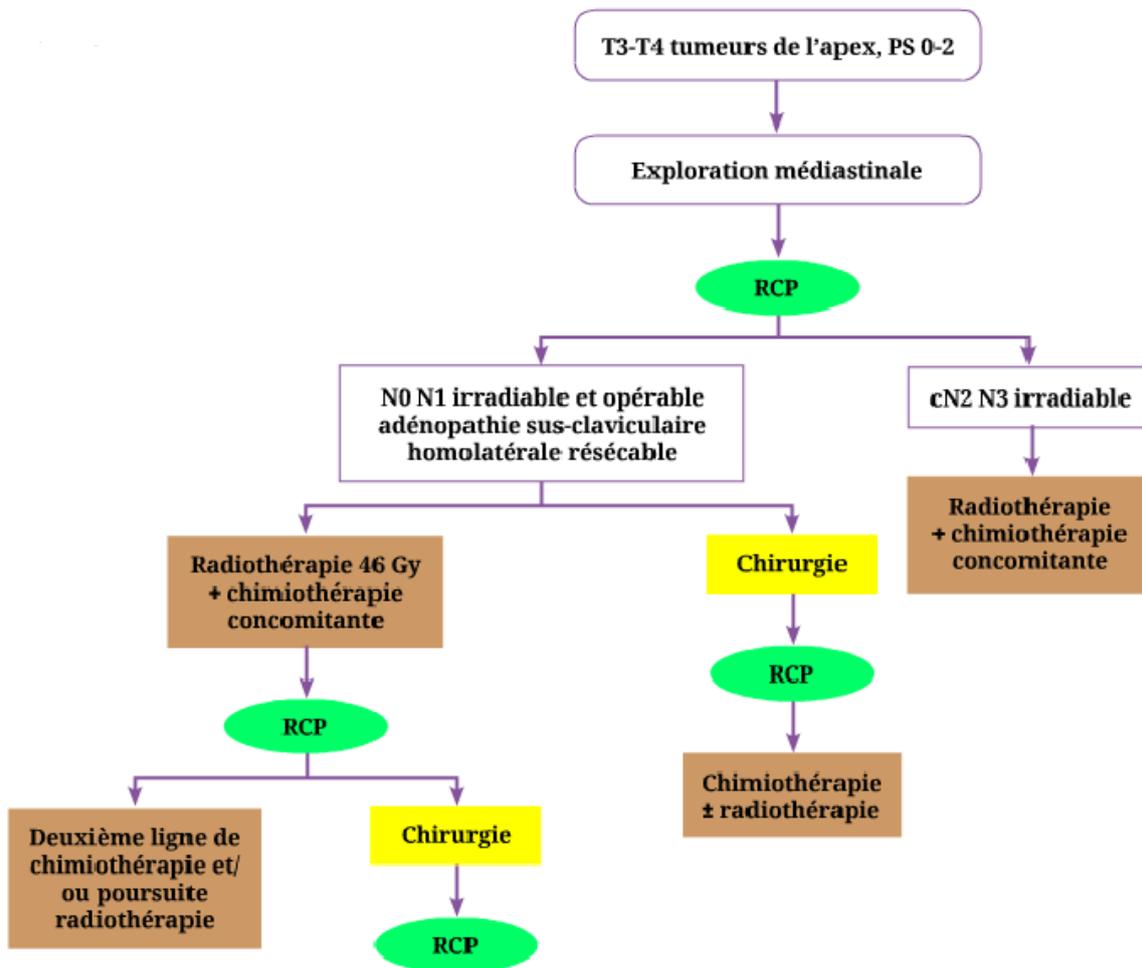


* Si R > 0 : discuter radiothérapie sur le site R > 0

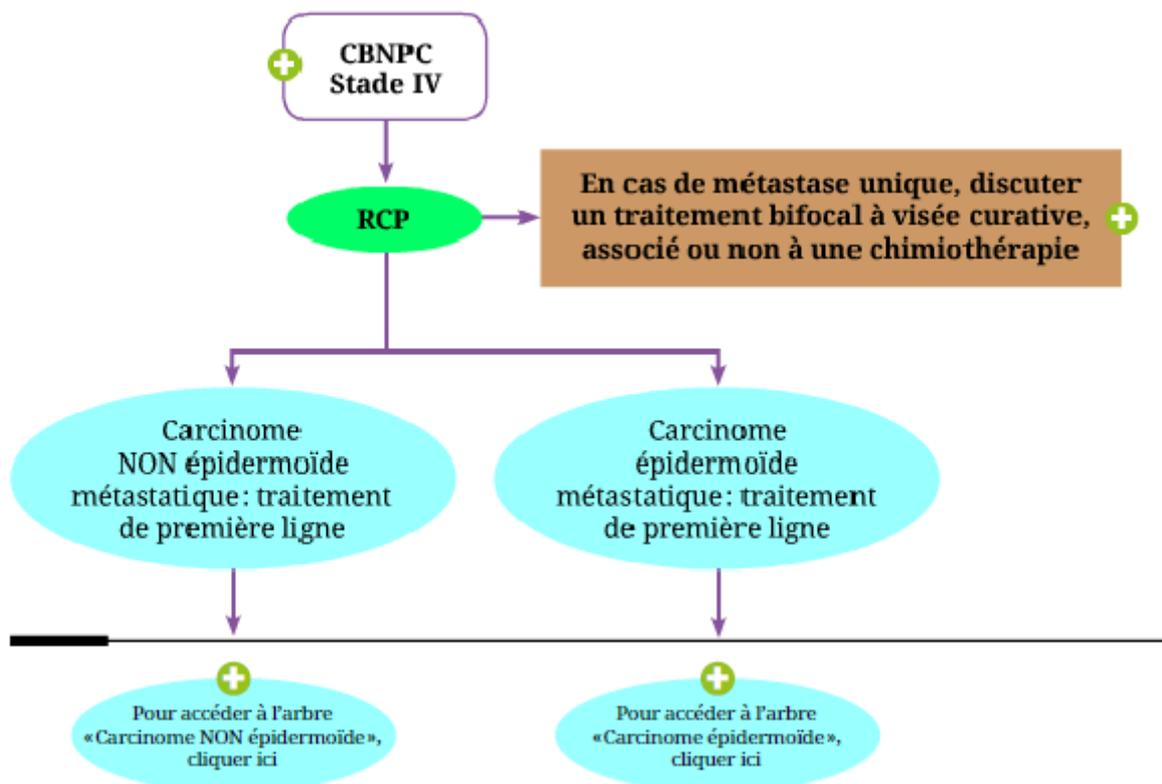
Traitement des CBNPC de stades IIIB :



Cas particulier des tumeurs de l'apex :



Annexe 4 : traitement des CBNPC de stade IV d'après le référentiel national de RCP



RESUME

Objectifs: Le cancer du poumon et le mésothéliome pleural malin sont les acteurs principaux des décès par cancer dans le monde. Avec l'utilisation croissante des chimiothérapies cytotoxiques, les réactions d'hypersensibilité (RH) sont de plus en plus fréquentes. Ces RH font partie des effets indésirables potentiellement létaux des anticancéreux. Les symptômes cliniques allergiques sont variables selon les patients, et imprévisibles. Afin de diagnostiquer et prévenir le risque d'hypersensibilité médicamenteuse, des tests cutanés (TC) ont été développés, mais leur intérêt demeure incertain. Le but de cette étude était d'identifier les caractéristiques des RH, et de confirmer l'utilité de réaliser des TC aux sels de platine et au pemetrexed suite à la suspicion de RH dans le cadre de la prise en charge des patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ou un mésothéliome pleural malin.

Méthodologie de l'étude: Une étude retrospective monocentrique a été menée entre décembre 2010 et juillet 2013. Les patients inclus étaient traités pour un CBNPC de stade avancé ou métastatique ou un mésothéliome pleural malin, et avaient déclaré des symptômes d'hypersensibilité. Les signes cliniques de RH, les caractéristiques de la population et les protocoles chimiothérapeutiques administrés (incluant les prémédications, les doses cumulées ainsi que le nombre de cures reçues) ont été relevés. Des TC allergologiques ont été administrés à ces patients.

Résultats: 17 patients ont développé des signes cliniques de RH. La fréquence des RH au sein de notre étude était rare (0,86%). Des manifestations cutanées ont été retrouvées chez 12 des 17 patients et un choc anaphylactique est survenu pour 3 patients sur 17. 19 TC aux sels de platine ont été réalisés et 4 étaient positifs (soit 21% de positivité). Pour le pemetrexed, les TC étaient négatifs pour tous les patients inclus après un épisode de RH retardée.

Conclusion: Si un résultat négatif au TC peut permettre de prédire de façon certaine l'absence de future RH en cas de réintroduction de l'anticancéreux, un résultat positif au TC est moins probant. Les RH restent des effets indésirables mettant potentiellement en jeu le pronostic vital du malade, nous recommandons pour les patients ayant déclaré des symptômes cliniques de RH modérés à sévères, un suivi thérapeutique rapproché et une vigilance des soignants, qui doivent être informés des symptômes et des risques potentiels.

DISCIPLINE : ONCOLOGIE

MOTS CLES : Hypersensibilité, Cancer Bronchique, Chimiothérapie, Tests cutanés allergiques

ADRESSE DE L'AUTEUR

Héloïse CAPELLE

15 rue Aldebert
13006 Marseille
FRANCE