



HAL
open science

Hypersensibiliés immédiates aux sels de platines et taxanes : intérêt des tests cutanés et inductions de tolérance

Fanny Brault

► **To cite this version:**

Fanny Brault. Hypersensibiliés immédiates aux sels de platines et taxanes : intérêt des tests cutanés et inductions de tolérance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01931821

HAL Id: hal-01931821

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931821>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée en DERMATOLOGIE

par

Fanny BRAULT

Le 3 juin 2016

**HYPERSENSIBILITES IMMEDIATES AUX SELS DE PLATINE ET
TAXANES : INTERET DES TESTS CUTANES ET INDUCTIONS DE
TOLERANCE**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean –Luc Schmutz

Président

Mme. le Professeur Annick Barbaud

Directeur de thèse

M. le Professeur Yves Martinet

Jury

Mme. le Docteur Julie Waton

Jury



1^{er} avril 2016

Président de l'Université de Lorraine:
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND
Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude
HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre
LANDES Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN -
Bernard LEGRAS Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre
NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV - Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc

OLIVIER 2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François

MARCHAL 4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI - Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick

NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ;

addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

Professeur Jean-Claude MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François

SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves

MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL Professeur Walter BLONDEL **64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE** Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON - Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim

OUSSALAH 2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*) Docteure

Véronique DECOT MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis

HAUTEMANIÈRE 2^{ème} sous-section : (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*) Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie) Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie) Docteure Laure JOLY

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE Madame Joëlle KIVITS **60^{ème}**

Section : MÉCANIQUE, GÉNIE

MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section :

PHYSIOLOGIE Monsieur

Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteure Sophie SIEGRIS

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et Vénérologie, CHU Nancy

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous nous avez accueillies dans votre spécialité et transmis vos connaissances et votre passion pour la dermatologie.

Vous nous avez encouragées avec bienveillance tout au long de notre cursus.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissantes.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Annick BARBAUD

Professeur de Dermatologie et Vénérologie, CHU Nancy

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Chevalier de l'Ordre national de la légion d'honneur

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous sommes reconnaissantes de nous avoir fait partager votre passion, vos connaissances et votre expérience en dermatologie et en allergologie.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

À NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Yves MARTINET

Professeur de Pneumologie, CHU Nancy

Chevalier de l'Ordre national de la légion d'honneur

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

À NOTRE JUGE

Madame le Docteur Julie WATON

Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de nous avoir toujours aidées, soutenues et conseillées tout au long de ces quatre années d'internat.

Merci de nous avoir transmis votre passion pour notre spécialité et pour l'allergologie.

Merci pour nous avoir aidées lors de la rédaction de ce travail.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

À **Papy, à Pépé et Mémé**, partis trop tôt mais qui me soutiennent de plus haut, c'est aussi grâce à eux que j'en suis là aujourd'hui, ils me manquent et restent dans mon cœur. Gâtée d'amour chérie roi à son Papy pour toujours.

À **maman**, mamine, maman Godzilla, merci pour ton soutien, sans toi ça aurait vraiment été la mierda hein ! Je n'ai qu'une chose à dire... putain de 5.0 !!!! Merci pour les fous rires, les soirées télés (« ne serait-ce que le châtain là-bas », « ouaiiiiiis bien le slip, les filles adorent le gris », « vous travaillez à la commission je crois ? bien fait »), le shopping, le soutien psychologique et tout et tout, bref la meilleure des mamans du monde, je t'aime !

À **papa**, Scar pour les intimes, merci pour tout, pour m'avoir disputée quand je n'avais pas les meilleures notes, et toujours poussée à me surpasser, c'est sûr que sans toi je n'en serais pas là, mille mercis au meilleur des papas, je t'aime ! (même si on ne se le dit pas)

À **Anaïs**, kiki, ma sœur, qu'est-ce que tu m'auras fait chier... Mais non je plaisante, mais quand même t'énerve pas en lisant ça ! Pour tout résumer je pense que « un lamaaaaa ? » et « ouh il est làààààà » et le fait que seule toi (et maman) comprennent témoigne de notre complicité ! Merci d'être celle que tu es, ne change rien.... Sauf si tu peux changer tes pieds et ta passion pour les musées d'histoire naturelle, là n'hésite pas une seconde ! Love you !

À **mamie**, je sais que tu vas rien comprendre à la thèse mamie, mais on s'en fout parce que tu es la meilleure cuisinière du monde, et personne ne t'arrive à la cheville ! En quelques mots : gâtée, bisous dans l'oreille, gnocchis, lustre (celui que seule Zelos voit) et... «elle vient pas mamie ? », J'espère te garder encore longtemps à mes côtés, je t'aime, ne change jamais et vient quand tu veux.... La porte sera toujours ouverte aux lavandières du Portugal !

À **Johan**, mon jojo, mon petit cœur... je n'oublierai jamais cette garde, celle où ma vie a changé autour de ce « délicieux » pâté lorrain ! Depuis on ne s'est plus quittés, et je t'aime un peu plus chaque jour ! Merci pour ton soutien, pour tes câlins quand ça ne va pas, pour avoir séché mes larmes sans trop en provoquer, pour tous nos fous rires, pour éteindre la lumière pile au bon moment, pour me gâter comme tu le fait... d'ailleurs : « je voudrais un bonhomme de neiiiige, oh viens jouer avec moi » ! Ah oui

et pour être le plus beau, n'oublie pas de sourire à la caméra!!!! Merci d'être toi et d'être à moi, tu es l'homme de ma vie je t'aime de tout mon cœur. Bisous skaterboy !

À **René et Elda Conrieri**, merci pour votre gentillesse et votre générosité, tout ceci ne serait pas pareil sans vous.

Aux **Ferrero** (pas les rochers)... Ouais je sais blague pourrie mais je suis comme ça ! Merci Mairaine, Marco, Elisa, Victoria, même si on se voit moins (forcément 900 km c'est la lose), je pense quand même à vous, vous me manquez !

À **Tata Nicole, Parrain, Lydie, Caro, Pascal, Jéré, Mattéo, Carlo, Evana, Charles, Victor** et c'est déjà pas mal, j'ai de la chance de vous avoir dans la famille, vous êtes au top, merci pour les baby sittings, pour tous ces moments à Gonfaron, pour tout !

À **Tata Rosette, tata Christine, tonton Riri, tonton Jacky, Valé, Raphaël, Hugo**

Merci à ma « demi » famille, les tontons et tatie, **Cathy, Claude, Vero, Balou, Daniel, Sophie, Caro, Lucie, Greg, Axel, Marjorie** pour toutes nos vacances de folies, où il n'y avait pas un nuage dans le ciel !

À **mon Lolo**, ouiiiiiiiiiiii, merci pour ton soutien au travail et blabla et crève ! Tu ne croyais quand même pas que j'allais oublier le coup du pantalon rouge petite raclure ? Attention Voldemort est derrière toi ! Avoue tu t'es retourné ?! La lenteur des lorrains en voiture on en parle ou pas ? Non t'as raison dans la thèse ça fait désordre ! Je n'aurai jamais assez de place pour tout dire mais je pense que écureuil me semble être le mot parfait ! Notre rencontre en allergologie.... Et dans 18 années exactement !!! Aller gâteau à l'orange, brookie, bisous bisous, love love et c'est sur hein (accent niçois en prime) !

À **Arnaud** qui nous supporte Laurent et moi, et qui mériterait probablement une médaille !

À **Seb, Gitte, Isabella et la petite graine** : Thanks for being who you are, the perfect family, miss you much, and be coming to Denmark really soon ! Love you ! PS : Welcome to my hoooootel !

À **Yoan et Diana** : La Polpetta vous remercie, vous êtes des amis formidables, vous me manquez, bacione ! Je vous aime !

À **Julian et Sophie** : mes parents adoptifs de Nancy, toujours là pour moi, je vous souhaite beaucoup de bonheur, comment je vais faire sans vous ?! Julian mon premier ami lorrain pur souche, Sophie, du sud comme moi, une rencontre improbable et un pèlerinage chaque année ! Vous êtes géniaux changez rien !

À **Clémence et demi** (Clémenceinte pour les intimes), qui me supporte pendant le DESC, et qui est probablement celle qui comprendra le plus cette thèse ! Celle qui écoute toutes mes histoires, la petite va reconnaître ma voix sans problème je pense ! Merci pour ton soutien et pour nos soirées mark n spencer (aucun conflit d'intérêt).

À mes chéries d'amour du Sud : **Caro, Flo, Vivi, Mela...** mes copines pour la vie, merci pour votre soutien, votre écoute et pour tous nos potins ! Je vous aime !

À mes copines de l'Est : **Julie, Hélène, Charlotte, Katou**, pour toutes nos soirées girly, et potins (c'est un sujet récurrent), je vous aime les filles !

À **Chloé et sa valise** : Ne change rien ma poule t'es au top, ma porte sera toujours ouverte ! Merci pour nos petites soirées mouchoirs, parce qu'on pleure mais parfois de rire et pour ces bons souvenirs de vacances !

À **Leo, Sam, Rose, Gautier**, que je connais grâce à Johan, à quand le chalet des riches ?? Je n'aurais que quelques mots : la face ? ouuuu l'humiliation ? parce qu'en fait là c'est que de la remontée mécanique...club club club cranium, jungle speed (gingle), vous êtes au top !

À **Laura**, on se refait un karaoké quand tu veux

À **PH, Morgane, Thibaud, Julie, Pierre, John, Andréa, Antoine, Camille et Charles**: tous ces lorrains qui m'ont accueillie à bras ouverts !

À **Dédé**, champagne et petit doigt en l'air !

À **Diane et demi..... et demi..... et Guillaume**, merci pour tous les fous rires et les partners passés ensemble, une seule question me hante...comment va on faire pour jouer à 6 ?!

À **Maxime et Sophie**, qui m'ont accompagnée dans mes premiers pas en allergologie, toujours dans la bonne humeur, et grâce à qui j'ai pu obtenir ma carte d'invincibilité.

À mes co- internes : les bibis (**Sandra et Axelle**) qui m'ont accompagnée dans mes premiers pas en dermatologie, des fous rires et de la bonne humeur, vous êtes au top, (Axelle t'inquiète pas y aura des fruits au pot ...), **Marie** dermatologue comme moi avec quelques paillettes en moins et quelques verres en plus, **Zizi** qui réfléchit et qui trouve tout moche, **Gaby** qui tombe malade quand elle dit une méchanceté (tu sais très bien de quoi je parle), **Barbie nuage** qui adore les coussins, **Sophie** de la lune, **Camille** aussi fan que moi des minis cochons, **Anne** qui sait maintenant que son fiancé ne regarde pas que des Disney, **Léa** qui sait à quel point je me préoccupe du brushing, **Renée** la poisse, **Tanvir**, **Olivia** et toutes les autres ! Merci à tous pour votre soutien et surtout ces dernières semaines.

À toute l'équipe du service, avec quelques mentions particulières, pour **Claire**, toujours disponible que j'apprécie personnellement et professionnellement et avec qui j'espère continuer de travailler, **Florence**, merci pour ces 3 mois d'HDJ et nos thés partagés, **Marie et Amélie**, qui ont été des chefs de cliniques toujours présentes pour les potins, **Claudie Mouton**, de bon conseil et toujours disponible pour discuter d'allergologie, **Nicole, Carole, Ingrid, Isabelle, Eva** mes secrétaires préférées (sans oublier les autres), **Claudie et Marie Christine** les mamans du service et bien sur tous les autres, une équipe formidable, à l'écoute, merci à tous pour votre soutien et pour vos sourires !

À **Waled**, premiers pas d'interne, Epinal, le choc des cultures !

À **Emir**, merci pour nos quelques soirées thionvilloises !

À **Sissi**, ma première co interne d'allergologie, 6 mois inoubliables !

À **Chloé et Pierre-Louis** : témoins de ma superbe chute dans les Vosges !

À **Stéphane, Olivier, Anne, Lucas, Caroline** : que j'ai connu par Julian et qui sont devenu mes voisins pour certains, je vous souhaite encore de bonnes soirées à venir et des barbecues !

À **Laure Aléa**, merci pour ces 6 mois à partager le bureau, à parler de nos déboires (surtout amoureux) et à rigoler !

À tous ceux que j'oublie, oups ! À Rouky et Zelos !

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Tables des matières

| | |
|-------------------------------|----|
| RESUME : | 21 |
| SUMMARY : | 22 |
| INTRODUCTION : | 23 |
| MATERIELS ET METHODES : | 25 |
| RESULTATS : | 27 |
| DISCUSSION : | 31 |
| CONCLUSION : | 34 |
| REFERENCES : | 35 |

HYPERSENSIBILITES AUX SELS DE PLATINE ET TAXANES : INTERET DES TESTS CUTANES ET DES INDUCTIONS DE TOLERANCE.

HYPERSENSITIVITY TO PLATINUM SALTS AND TAXANES: VALUE OF SKIN TESTS AND TOLERANCE INDUCTION PROCEDURES.

Brault F¹, Waton J¹, Poreaux C¹, Schmutz JL¹, Barbaud A¹

¹ Département de Dermatologie et Allergologie, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

Auteur correspondant

F. Brault : Département de Dermatologie et Allergologie CHRU de Nancy, rue du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy

Mail : b_fanny_511@hotmail.com

Tel : 0383157101

Fax : 0383157012

MOTS CLES : sels de platine, taxanes, hypersensibilité, induction de tolérance, tests cutanés

KEY WORDS: Platinum salts, taxanes, hypersensitivity, desensitization, skin tests

Conflits d'intérêts : aucun

RESUME :

BUT: Les réactions d'hypersensibilité (HS) aux sels de platine (SP) et taxanes (TX) sont fréquentes. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'intérêt des tests cutanés et des inductions de tolérance aux SP et TX.

METHODES: Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée entre janvier 2007 et février 2016, incluant les patients adressés pour suspicion d'HS immédiate ou retardée. Les tests cutanés, prick tests (PT) et IDR, étaient réalisés selon les recommandations de l'ENDA/EAACI et les inductions de tolérance (IT) selon le protocole en 12 paliers proposé par Castells et al.

RESULTATS: Chez les 99 patients inclus (30 hommes, 69 femmes, âge moyen: 60,4), les SP étaient suspectés chez 86 et les TX chez 13. Les tests cutanés étaient positifs chez 26 patients (7 PT et 19 IDR), 24 avec les SP, et 2 avec les TX. Une IT était proposée chez 50 patients, réalisée chez 33 (30 avec SP et 3 avec TX), bien supportée chez 29, nécessitant une adaptation chez 7 mais échouait chez 4 patients. Soixante-quinze pourcents des patients avec tests positifs à l'oxaliplatine avaient une réaction d'HS lors de l'IT, 2 fois plus que ceux avec test cutanés négatifs. Des réactions croisées survenaient dans 2% des cas avec les SP et 7% avec les TX.

CONCLUSION : cette expérience française confirme l'intérêt des tests cutanés et des IT en 12 étapes permettant dans la plupart des cas de poursuivre une chimiothérapie chez un patient avec HS même en cas d'HS IgE médiée et d'étudier les réactions croisées.

SUMMARY :

AIM: The rate of hypersensitivity reactions to platinum salts (PS) and taxanes (TX) has increased lately. The aim of our study was to show the interest of skin testing and efficacy of desensitizations.

METHODS: It was a retrospective study, performed between January 2007 and February 2016, including patients consulting for immediate or delayed hypersensitivity to PS and TX. The skin prick tests and IDR were performed according to the ENDA/EAACI recommendations. We used the 12-step desensitization protocol recommended by Castells et al for desensitization.

RESULTS: Among the 99 patients included (30 men, 69 women, age 60.4) PS were suspected in 86 cases while in 13 for taxanes. Skin tests were positive in 26 patients (7 PT, 19 IDR), 24 for SP and 2 for taxanes. Desensitization was proposed in 50 patients and performed in 33 (30SP and 3 TX), efficient in 29 patients, a protocol adaptation was needed in 7, and it was discontinued in 4 patients. Seventy five percents of patients with positive ST to oxaliplatin had hypersensitivity reaction during desensitization, twice as much of patients with negative skin tests. Two percents of patient for PS and 7% for TX had cross reactivity.

CONCLUSION: This French experience confirms the utility of skin tests and the efficacy of the 12-steps protocol that allows the patient to receive its chemotherapy after hypersensitivity reaction, even if IgE mediated. It also permits to detect cross reactions.

INTRODUCTION :

Les sels de platine (carboplatine, oxaliplatine, cisplatine) ainsi que les taxanes (paclitaxel, docetaxel) sont des chimiothérapies fréquemment utilisées en cancérologie. Les principaux prescripteurs sont les gynécologues, notamment dans le cadre des cancers pelviens (ovaires, utérus) ou métastatiques du sein, les pneumologues dans les adénocarcinomes bronchiques et les gastro-entérologues dans les cancers du tube digestif ou du pancréas.

Les réactions d'hypersensibilité (HS) d'allure allergique aux sels de platine ont une incidence de 12 à 17 % (1). Les symptômes sont érythème, prurit, urticaire et, à un stade plus avancé, des manifestations viscérales (douleur abdominale, vomissement, hypotension) pouvant aller jusqu'à un collapsus et un arrêt cardio-respiratoire. Une prémédication systématique par antihistaminiques et corticothérapie a permis pour les taxanes de limiter l'incidence des réactions d'HS à 10% (2). Lors des réactions d'HS, deux options s'offraient au clinicien : continuer avec un risque de réaction grave ou changer de ligne de chimiothérapie (3). D'autres réactions d'HS de mécanisme non allergique ont également été rapportées avec fièvre, frissons et sensation de malaise.

Les réactions d'HS pour les sels de platine surviennent en moyenne à la 8^{ème} cure pour le carboplatine et le cisplatine et à la 6^{ème} cure pour l'oxaliplatine (4). Elles correspondent souvent à la première cure reçue lors de la 2^{ème} série de cures après un intervalle libre, mais des réactions d'hypersensibilité peuvent également survenir lors de la première série de cures (3, 5). Un intervalle prolongé entre la première série de cures et la seconde est un facteur de risque d'hypersensibilité. Pour les taxanes, les réactions surviennent plutôt lors de la première ou de la seconde exposition (2).

La physiopathologie de ces réactions est mal connue. De véritables réactions d'HS immédiate, IgE-médiée avec prick tests et tests intradermiques (IDR) positifs, ont été rapportées. Les tests cutanés avec les sels de platines sont sensibles et ont une bonne valeur prédictive négative de 92% (6). Ils permettent aussi d'étudier les réactions croisées qui, dans l'étude de Leguy Seguin et al. (6), survenaient dans 4/12 (33%) cas. Le mécanisme en cause dans les hypersensibilités aux taxanes est moins bien élucidé. Il existe quelques cas avec des tests cutanés positifs aux taxanes (2) ou à un excipient et l'intérêt des tests cutanés pour ces chimiothérapies reste discuté. Les surfactants pourraient aussi être impliqués comme le Cremophor EL (huile de ricin) associé au paclitaxel dans le Taxol® et le polysorbate 80 associé au docétaxel dans le Taxotère®. (2,7)

Mettant en jeu le pronostic vital, ces réactions d'HS interdisaient la poursuite du traitement. Durant ces dernières années, des protocoles d'induction de tolérance (IT) ont été proposés, permettant dans la majorité des cas de poursuivre la chimiothérapie même après des réactions d'HS immédiate sévère (8). Dans certaines réactions légères, si les tests cutanés sont négatifs, une reprise de la chimiothérapie avec prémédication par antihistaminiques et/ou doublement du temps de perfusion peuvent être proposés (5). En cas de réaction sévère et/ou de tests cutanés positifs, Castells et al. (9) ont rapporté l'efficacité d'une procédure d'induction de tolérance en 12 paliers. Dans les premières études, la valeur des tests cutanés, avant de décider de faire ou non une induction de tolérance, n'était pas toujours étudiée (10).

L'objectif de notre étude rétrospective était d'évaluer l'intérêt des tests cutanés et des inductions de tolérance telles que celles proposées en international aux sels de platine et taxanes chez des patients ayant présenté des réactions d'HS.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agissait d'une étude rétrospective, réalisée entre janvier 2007 et février 2016, dans le Département de dermato-allergologie du CHU de Nancy. Les données étaient recueillies dans le logiciel DIAMM allergo Database (Microsix, Vandoeuvre les Nancy). Tous les patients ayant eu des tests cutanés pour les sels de platine et les taxanes étaient inclus. Ceux pour lesquels les données cliniques ne comportaient pas de description détaillée de la réaction initiale étaient exclus.

Les réactions étaient classées en réaction d'HS immédiate (survenant pendant la perfusion ou dans les 3 heures qui suivaient), ou retardée lorsque les réactions survenaient après ce délai. Le grade des réactions d'HS immédiate suivait la classification de Ring et Messmer : grade 1 (signes cutanés type érythème, urticaire, angioedème), grade 2 (atteinte de 2 organes parmi la peau, le tube digestif et les voies respiratoires), grade 3 (hypotension artérielle), grade 4 (choc, arrêt cardio respiratoire) (11).

Les tests cutanés étaient réalisés selon les recommandations de l'ENDA/EAACI (12). Les prick tests au carboplatine étaient réalisés à la concentration maximale de 10 mg/mL, au cisplatine de 1mg/mL, à l'oxaliplatine de 1mg/mL, au paclitaxel de 1mg/mL, au docétaxel de 1mg/mL. Les résultats étaient comparés à ceux d'un témoin négatif (sérum physiologique) et un témoin positif (histamine à 10 mg/ml). Le prick test était considéré comme positif si le diamètre de la papule à 20 minutes était supérieur ou égal à celui du témoin négatif + 3 mm et associé à un érythème. Les IDR étaient réalisées avec des concentrations progressivement croissantes jusqu'à celle maximale de 1mg/mL pour le carboplatine, 0,1mg/mL pour le cisplatine, 0,1mg/mL pour l'oxaliplatine, 0,1mg/mL pour le paclitaxel, 0,1mg/mL pour le docétaxel. L'IDR était considérée positive si le diamètre à 20 minutes était supérieur ou égal au

diamètre de la papule d'injection + 3 mm associé à un érythème périphérique. Des lectures tardives à 24 heures étaient réalisées chez les patients. Elles étaient positives s'il existait une infiltration érythémateuse.

En fonction de de la sévérité de l'accident, des résultats des tests cutanés et de l'avis des oncologues, les alternatives étaient un switch pour une autre chimiothérapie ou avec une autre molécule de la même classe, une réintroduction selon les modalités initiales, un doublement du temps de perfusion ou un protocole d'induction de tolérance (Figure 1). En cas de réaction non grave et de tests cutanés négatifs, une réintroduction était proposée. En cas de réaction sévère et de tests cutanés positifs une induction de tolérance était proposée sauf si l'oncologue décidait de modifier la chimiothérapie. Lorsqu'une réintroduction de la même molécule était choisie, une injection test de $1/10^{\text{ème}}$ de la dose requise était faite et si bien tolérée, une heure plus tard, le reste du traitement était administré. Si une induction de tolérance était proposée, elle était faite en 12 paliers selon les recommandations de Castells et al. (9). Trois solutions de 250 mL aux concentrations 10^{-2} , 10^{-1} et pure étaient préparées et administrées en 12 paliers (Tableau 1). Une prémédication par antihistaminiques (lévocétirizine 5mg), et anxiolytiques (alprazolam 0,25mg) était administrée à tous les patients. La prémédication habituelle prescrite par les oncologues (prednisone, antiémétiques) était aussi administrée. En cas de réaction d'hypersensibilité au cours du protocole, la perfusion était immédiatement arrêtée. Le patient était alors immédiatement traité par antihistaminiques (dexchlorphéniramine 5mg en IV) et éventuellement corticoïdes (prednisolone 1mg/kg) selon la gravité de la réaction. Une surveillance toutes les 15 minutes était ensuite effectuée. En cas de régression des signes, la perfusion pouvait être reprise au palier inférieur et le débit ré

augmenté selon le protocole. Tout au long de la procédure, les constantes étaient surveillées.

RESULTATS :

Au total 99 patients ont été inclus (30 hommes, 69 femmes, âge moyen : 60,43 ans (30-84)). Le cancer était digestif chez 38 patients, gynécologique chez 34, pulmonaire chez 17, cancer ORL chez 2, vésical dans 1 cas. Le primitif n'était pas précisé chez 7 patients.

Une réaction d'HS immédiate (d'allure allergique ou non) était observée chez 89 patients. Chez 3 patients, la réaction était retardée avec un exanthème maculo-papuleux (EMP) et 7 patients avaient une réaction non évocatrice de réaction d'HS. Parmi ces 99 patients, 23 avaient des tests cutanés positifs (7 prick tests et 19 IDR), 21 avec les sels de platine, et 2 avec les taxanes. Trois patients avaient des tests cutanés positifs pour 2 produits de la même classe. Les caractéristiques cliniques des patients sont détaillées dans le Tableau 2.

Les sels de platine étaient en cause chez 86/99 patients. L'HS immédiate était de grade 1 chez 43 patients, grade 2 chez 17 patients, grade 3 chez 18 patients, grade 4 chez 1 patient, retardée chez 3 patients (EMP) et enfin 4 réactions évoquaient une hypersensibilité non allergique. Le carboplatine était suspecté chez 42 patients, l'oxaliplatine chez 40 patients et le cisplatine chez 4 patients. Les prick tests aux sels de platine étaient réalisés chez 86 patients, et positifs chez 7, avec 3+/69 prick tests avec le carboplatine, 3+/74 prick tests avec l'oxaliplatine à 1mg/mL, et 1+/54 prick tests au cisplatine. Parmi les 79 patients qui avaient des IDR aux sels de platine, 14 avaient des réactions positives. Les IDR au carboplatine étaient positives chez 12/67 patients (2 à la concentration de 0,01mg/mL, 1 à la concentration de 0,1mg/mL, 5 à la

concentration de 1mg/mL, 3 à la concentration de 10mg/mL) mais à 10mg/mL, les IDR étaient irritantes et non spécifiques. Les IDR à l'oxaliplatine réalisées jusqu'à la concentration de 0,1mg/mL étaient positives chez 4/70 patients à la concentration de 0,01mg/mL et 1/70 à la concentration 0,1 mg/mL. Enfin, les IDR au cisplatine au maximum à 1mg/mL étaient négatives chez les 53 patients testés (Tableau 2). Soixante-trois patients ont eu des tests avec au moins 2 sels de platine, parmi eux un seul patient avait des réactions croisées avec un prick test au carboplatine et une IDR à l'oxaliplatine à la concentration de 0,01mg/mL positifs. Le carboplatine était le sel de platine suspect dans la réaction de grade 1, le patient n'avait jamais reçu d'oxaliplatine.

Les taxanes étaient testés chez 25 patients, ils étaient cliniquement et chronologiquement très suspects dans seulement 13/25 cas. Vingt patients avaient développé une réaction immédiate, cinq une réaction de grade 1, 6 une réaction de grade 2 et 9 patients avaient une réaction de grade 3. Un patient avait eu un EMP retardé et 4 patients des réactions non évocatrices d'allergie. Les prick tests réalisés au paclitaxel (1mg/mL) chez 25 patients et au docétaxel (1mg/mL) chez 3 patients, étaient tous négatifs. Les IDR au paclitaxel (1mg/mL) étaient positives chez 2/22 patients. Un patient ayant eu un EMP retardé avait une IDR positive en lecture retardée à 24h à la concentration de 0,1mg/mL. L'autre ayant présenté un malaise avait une IDR au paclitaxel positive à 0,01 mg/mL à 20 minutes, et une IDR positive au docétaxel à 0,001mg/mL à 20 minutes.

Une induction de tolérance était proposée chez 50 patients, 44 patients pour les sels de platines et 6 patients pour les taxanes. Une induction de tolérance était faite selon le protocole en 12 paliers chez 33/50 patients, 30 pour les sels de platines (15 oxaliplatine, 14 carboplatine, 1 cisplatine) et 3 pour les taxanes (2 paclitaxel, 1

docetaxel). Parmi ces 33 patients (10 hommes et 23 femmes, âge moyen 58,3 ans, (30-84)), 16 patients avaient présenté une réaction d'HS immédiate de grade 1, 8 patients avaient eu une réaction de grade 2, de grade 3 chez 7 d'entre eux, de grade 4 dans 1 cas et 1 patient avait eu une réaction non évocatrice d'allergie mais avec des tests cutanés positifs. Quatorze des 33 patients avaient des tests cutanés positifs. L'IT était bien tolérée chez 29 patients, 7 avaient cependant des réactions d'HS immédiate de grade 1 (Tableau 4) au cours de l'IT, ce qui nécessitait d'adapter le protocole, 3 de ces 7 patients avaient des tests cutanés positifs. Le protocole devait être interrompu chez 4 patients et ce malgré une adaptation du protocole et un traitement par antihistaminiques et corticoïdes (Tableau 5). Le patient #14 avec un prick test à l'oxaliplatine positif développait une réaction de grade 2 après le palier 11 d'une IT à l'oxaliplatine. Le patient #29, qui avait une IDR positive au carboplatine à la concentration de 0,1mg/mL, présentait une réaction de grade 1 après quelques minutes du palier 12 de son induction de tolérance au carboplatine. Il recevait de la dexchlorphéniramine 5mg IV, de la lévocétirizine per os 5 mg et de la prednisolone 1 mg/kg et l'induction était reprise au palier 11 avec une bonne tolérance. Malheureusement, 4 semaines plus tard, lors de l'IT suivante, le patient présentait une réaction de grade 1 au palier 9 et malgré l'administration de dexchlorphéniramine (5mg Intraveineux (IV) et prednisolone (0,5mg/kg), la reprise de l'IT au palier 9 était accompagnée d'une réapparition d'une réaction de grade 1 quelques minutes après le passage au palier 10, ce qui conduisait à interrompre la procédure. Le patient #15, avec un prick à l'oxaliplatine positif, développait une réaction de grade 1 au palier 11 lors de son IT. Trente minutes plus tard, la perfusion était reprise au même palier mais une récurrence de la réaction de grade 1 survenait, conduisant à interrompre la procédure. Le patient #13, avec une IDR à l'oxaliplatine positive immédiate à

0,01mg/mL, avait une réaction de grade 1 au palier 10 de son induction de tolérance à l'oxaliplatine. Il était traité par dexchlorphéniramine (5mg IV) et la perfusion était reprise au même palier. Après 15 minutes au palier 11, une réaction de grade 3 avec hypotension, sans urticaire survenait conduisant à l'interruption de la procédure.

Chez les patients n'ayant pas eu d'IT ou chez qui elle n'était pas proposée, un switch pour un autre sel de platine ou un autre taxane était proposé chez 7 patients, une réintroduction selon la procédure habituelle chez 9 patients, un doublement du temps de perfusion chez 9 patients, enfin une autre option thérapeutique était choisie par l'oncologue chez 19 patients. Dans tous les cas le traitement proposé était bien supporté. Dans 5 cas, un médicament autre que la chimiothérapie était en cause. Un patient avait une IDR à la doxorubicine liposomale (2mg/mL) positive à la concentration de 0,02 mg/mL en lecture à 20 minutes mais également à 24 heures. Une IT à la doxorubicine liposomale était réalisée chez cette patiente et bien supportée. Dans la base Diamm-Allergo nous avons seulement 2 témoins, l'un avec des IDR positives en lectures immédiate et retardée et l'autre avait des IDR négatives. Un patient avait un prick test positif avec la ranitidine. Dans la base Diamm-Allergo il y avait 31 patients avec un prick négatif sur 35 testés avec cet antisécrétoire. Nous avons conclu que les prick tests avec la ranitidine étaient plausiblement spécifiques. Deux patients avaient des tests cutanés à l'irinotecan négatifs. Un patient présentait une réaction de grade 1 avec œdème des paupières lors de sa réintroduction, qui confirmait l'HS à cette molécule. L'autre patient avait reçu initialement de l'oxaliplatine et de l'irinotecan. La chronologie faisait suspecter fortement l'irinotecan. L'oxaliplatine et les prémédications étaient réintroduits avec une bonne tolérance et le patient bénéficiait d'une IT à l'irinotecan bien tolérée. Un patient avait une IDR à l'ondansétron à 0,2mg/mL positive à 20 minutes. Dans la base Diamm

Allergo, 96/111 IDR à l'ondansétron étaient négatives. Nous avons conclu que les IDR positives à l'ondansétron à 0,2mg/mL étaient spécifiques. Les sétrons ont été contre indiqués, les autres traitements repris et bien tolérés.

DISCUSSION :

La positivité des tests cutanés aux sels de platine confirme que certaines réactions avec ces chimiothérapies sont des hypersensibilités immédiates IgE médiées. Le pourcentage de 26,7% que nous avons observé est similaire à celui de 25% rapporté par Madrigal-Burgaleta et al. (1). Chez les patients avec IT nous avons observé 57,14% de tests positifs pour le carboplatine, ce qui est plus faible que dans d'autres études ; de 80,8% pour le carboplatine à 10mg/mL chez Castells et al (13) ; ou de 194/197 (98%) (14). Avec la technique utilisée de nos IDR recommandée par l'EAACI, nous considérons que la concentration de 10 mg/ml pour le carboplatine induit des réactions non spécifiques en IDR. Dans l'étude de Castells et al. (13), si on ne tient compte que des résultats avec des IDR positives avec une concentration jusqu'à 1mg/mL, le pourcentage d'IDR positives est de 50%, proche de celui de notre étude. Vingt-six pour cent des patients avec IT à l'oxaliplatine avaient des tests cutanés positifs ce qui est moindre que les pourcentages de 47% rapportés par Wong et al. (15) ou de 93,8% pour Sloane et al. (14) ou d'autres petites séries rapportées dans le tableau 6. La valeur prédictive négative des tests est de 75% dans notre étude, plus faible que celle observée par Leguy-Seguin et al. (6) pour lesquels elle était de 92% mais plus élevée que les 57,7% d'Alvarez-Cuesta et al. (16). Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces différences : les réactions survenues n'étaient pas des allergies IgE-médiées, la réalisation en urgence des tests cutanés moins d'un mois après la survenue de l'hypersensibilité immédiate afin de ne pas retarder une chimiothérapie vitale peut favoriser la négativité des tests cutanés et les corticoïdes,

administrés en prémédication lors des cures, peuvent encore diminuer la réactivité cutanée. Concernant le délai de réalisation des tests, Wong et al. (15) rapportent que 4% de leurs patients qui avaient des tests cutanés négatifs à l'oxaliplatine initialement avaient des tests cutanés positifs lorsqu'ils étaient testés de nouveau 3 à 5 semaines plus tard; Patil et al. (17) rapportent que 52% de patients avec tests cutanés négatifs avaient des résultats positifs si contrôlés après une première désensibilisation. Ces données suggèrent qu'il existe une période optimale de réalisation des tests qui serait comprise entre 15 jours et 6 mois (14).

Les tests cutanés aux taxanes étaient positifs chez 2/13 (15%) patients dans notre étude; pourcentage proche de celui de 12% rapporté par Madrigal-Burgaleta et al. (1) mais éloigné de celui de Picard et al. (14) de 71% (103+/145). Ces divergences pourraient être liées à diverses causes : la méthode des IDR utilisée variait dans ces études et des résultats non spécifiques devraient être écartés, certaines réactions pourraient être une HS non IgE dépendante liées aux surfactants via le complément et l'activation des basophiles et mastocytes, ou le relargage de l'histamine par un effet direct des taxanes sur les basophiles ou, une réaction IgE/IgG médiée contre le taxane ou les surfactants. La majorité des réactions aux taxanes surviennent lors de la première cure ce qui va à l'encontre d'une réaction IgE/IgG médiée qui nécessite une sensibilisation préalable, mais cette dernière pourrait se faire en amont via les pollens d'if, notamment par sensibilisation préalable aux précurseurs suivants : baccatin III et 3-deacetylaccatin III (7). Les ifs sont peu répandus dans notre région et pourraient en partie expliquer le faible taux de tests cutanés positifs.

Deux pour cent des patients avaient des réactions croisées entre sels de platine, plus faible que les 19% (4/21) de Leguy Seguin et al. (6). Dans notre étude 7% des patients avaient une réaction croisée entre taxanes, contre 33% chez Picard et al.

(2) et 90% chez Dizon et al. (18). Les tests cutanés ont un intérêt pour le dépistage de réactions croisées et permettent d'orienter la suite de la prise en charge.

L'IT permet aux patients de poursuivre une chimiothérapie efficace. Il faut rappeler que la procédure d'IT doit être reproduite à chaque cure de chimiothérapie et qu'en cas de réaction, une modification de ce protocole permet le plus souvent de poursuivre la perfusion. Dans notre étude 29/33 (87%) des IT étaient bien tolérées, taux proche des 100% rapportés par Castells et al. dans diverses études (9, 10, 13, 14), ainsi que dans d'autres plus petites séries détaillées dans le Tableau 6. Onze (33%) patients avaient une réaction d'HS lors du protocole d'IT et le plus souvent aux derniers paliers (45% au palier 11 et 55% au palier 12), proches des taux rapportés dans diverses études détaillées du Tableau 6. En cas de réaction lors des IT, Sloane et al. (14) proposent de passer à un protocole en 16 étapes, Wong et al. (15) à un protocole en 13 étapes plus long et enfin Goksel et al. (20), à un protocole en 20 étapes (efficace chez 2 patients avec réaction initiale de grade 4 et tests cutanés positifs au carboplatine). Pour les patients chez qui les IT ont dû être interrompues nous n'avons pas expérimenté ces protocoles plus longs.

Soixante-quinze pour cent des patients avec tests positifs à l'oxaliplatine mais seulement 36% de ceux avec tests cutanés négatifs avaient une réaction d'HS lors de l'IT ; ce ratio est similaire à celui rapporté par Wong et al. (15). L'existence de tests cutanés positifs à l'oxaliplatine augmenterait le risque de réaction lors des IT.

Dans notre étude, 2 patients avaient des tests cutanés positifs pour les prémédications, ce qui rappelle l'importance de tester non seulement la chimiothérapie mais également les prémédications comme l'avait déjà montré Bursztein et al. (21) avec 3 patients ayant présenté une HS aux prémédications de leur chimiothérapie (2

au granisetron, 1 à la prednisolone). Park et al. (22) rapportent une sensibilité de 91,7% des prick tests à la ranitidine et 63,6% des IDR. Il est rare que les chimiothérapies soient administrées sans prémédication, il est donc important d'interroger les patients et leurs oncologues à ce sujet et de récupérer tous les traitements avant de conclure trop hâtivement à une HS à la chimiothérapie.

CONCLUSION :

Il s'agit de la première expérience française d'évaluation d'une nouvelle prise en charge thérapeutique pratique lors des HS aux chimiothérapies par ré administration lente en IT de 12 paliers. Nous confirmons que l'IT en 12 paliers aux sels de platine ou taxanes permet de poursuivre la chimiothérapie chez 87,87% des patients. Ces procédures de désensibilisation doivent être précédées par des tests cutanés aux sels de platine, avec lesquels nous confirmons qu'il existe des HS immédiates IgE médiées, parfois mais rarement dans notre étude des réactions croisées entre les SP. La positivité des tests cutanés semble être un facteur de risque de mauvaise tolérance de la désensibilisation, notamment à l'oxaliplatine. Dans ces cas certains auteurs suggèrent de proposer une IT en 20 paliers qui pourrait être proposée chez les patients les plus à risque (20).

La négativité des IDR aux taxanes dans 85% de nos cas confirme que les réactions à ces chimiothérapies ou aux surfactants auxquels elles sont associées ne sont peut-être pas IgE médiées. Avec une méthode standardisée des IDR l'intérêt de ces tests avec des pourcentages de positivité très variables d'une étude à l'autre, mériterait d'être réévalué.

REFERENCES :

1. *Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreira-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tool assessment. Allergy, 2013; 68: 853-861*
2. *Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Regnier Galvao V, Berlin S et al. Stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol, 2016; 137: 1154-1164*
3. *Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K et al. Management of hypersensitivity to platinum and taxanes based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations. Curr Oncol, 2014; 21: 630-641*
4. *Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Wasif Saif M, Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents : a systematic review. Metal Based Drug, 2010; article 207084*
5. *Hsu Blatman KS, Castells MC, Desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies : indications and outcomes Cur Allergy Asthma Rep, 2014; 14: 453-461*
6. *Leguy Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol, 2007; 19: 726-730*
7. *Picard M, Castells MC, Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol, 2015; 49: 177-191*
8. *Castells MC, Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in 21st century. J Investig Allergol Clin Immunol, 2014; 24: 72-79*
9. *Castells MC, Tennant NT, Sloane D, Ida Hsu F, Barrett L, Hong DI et al. hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol, 2008; 122: 574-580*
10. *Lee CW, Matulonis UA, Castells MC, Carboplatin hypersensitivity : a 6-h 12- step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. Gynecol Oncol, 2004; 95: 370-376*
11. *J Ring et K Messmer, Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet, 1997; 1: 466-469*

12. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs, an ENDA/EAACI drug allergy interest group position paper. *Allergy*, 2013;68: 702-712
13. 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: 393-399
14. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Ida Hsu F, Hong D et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016; 4: 497-504
15. Wong J, T, Ling M, Patil S, Banerji A, Long A, Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications, skin testing and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014; 2: 40-45
16. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Urena-Tavera A, Zamora-Verduga M, Lopez-Gonzales P et al. Delving into the cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy*, 2015; 70: 784-794.
17. Patil US, Long A, Ling M, Wilson M, Hesterberg P, Wong J et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 129: 443-447
18. Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, Miller J, Pires L, Disilversto P et al. Cross sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancers program. *Gynecol Oncol*, 2006; 100: 149-151
19. Takase N, Matsumoto K, Onoe T, Kitao A, Tanioka M, Kikukawa Y et al. 4- step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity : a retrospective study. *Int J Clin Oncol*, 2015; 20: 566-573
20. Goksel O, Goksel T, Cok G, Karakus H, Bacakoglu F, Goker E et al. hypersensitivity to chemotherapeutic: a cross study with 35 desensitizations. *Int J Clin Oncol*, 2015; 20: 395-404
21. Bursztejn AC, Tréchet P, Cuny JF, Schmutz JL, Barbaud A, Cutaneous adverse reactions during chemotherapy: consider non antineoplastic drugs. *Contact Dermatitis*, 2008; 58: 365-368
22. Park KH, Pai J, Song DG, Sim DW, Park HJ, Lee JH et al. Ranitidine-induced anaphylaxis: clinical features, cross reactivity, and skin testing, clinical and experimental. *Clin Exp Allergy*, 2016;46: 631-639

ANNEXES

Figure 1 : Arbre décisionnel

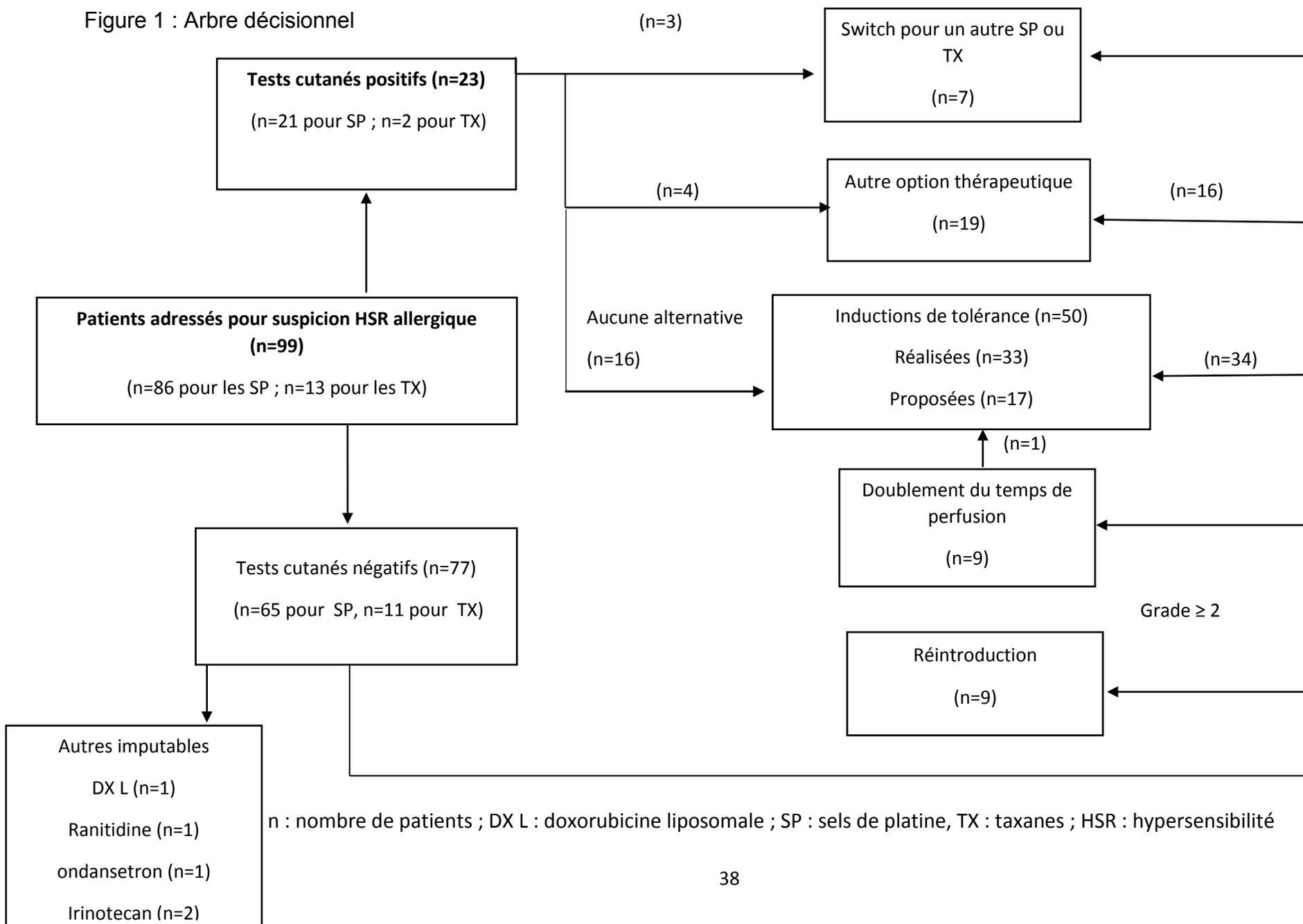


Tableau 1 : protocole de désensibilisation en 12 étapes adapté de Castells et al (9)

| étape | solution | débit | durée |
|-------|----------|--------|-------|
| 1 | 1 | 2mL/h | 15mn |
| 2 | 1 | 5mL/h | 15mn |
| 3 | 1 | 10mL/h | 15mn |
| 4 | 1 | 20mL/h | 15mn |
| 5 | 2 | 5mL/h | 15mn |
| 6 | 2 | 10mL/h | 15mn |
| 7 | 2 | 20mL/h | 15mn |
| 8 | 2 | 40mL/h | 15mn |
| 9 | 3 | 10mL/h | 15mn |
| 10 | 3 | 20mL/h | 15mn |
| 11 | 3 | 40mL/h | 15mn |
| 12 | 3 | 75mL/h | |

Solution 1 : 250 mL à 10^{-2} de la solution mère

Solution 2 : 250 mL à 10^{-1} de la solution mère

Solution 3 : 250 mL de la solution mère

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

| | tous patients n=99 (%) | produits suspectés | |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|------------------|
| | | sels de platine n=86 (%) | taxanes n=13 (%) |
| SEXE | | | |
| homme | 30 (30,3) | 28 (32,5) | 2 (15,4) |
| femme | 69 (69,7) | 58 (67,5) | 11 (84,6) |
| AGE MOYEN | 60,43 | 60,9 | 57,23 |
| TYPE DE CANCER | | | |
| digestif | 38 (38,4) | 38 (44,2) | 0 |
| gynécologique | 34 (34,4) | 27 (31,4) | 7 (53,9) |
| pulmonaire | 17 (17,2) | 12 (13,9) | 5 (38,5) |
| ORL | 2 (2) | 2 (2,4) | 0 |
| vessie | 1 (1) | 1 (1,2) | 0 |
| non connu | 7 (7) | 6 (6,9) | 1 (7,6) |
| TYPE DE REACTION INITIALE | | | |
| HS immédiate | 89 (89,8) | 79 (91,8) | 10 (77) |
| grade 1 | 44 (44,4) | 43 (50) | 1 (7,7) |
| grade 2 | 22 (22,3) | 17 (19,7) | 5 (38,5) |
| grade 3 | 22 (22,3) | 18 (20,9) | 4 (30,8) |
| grade 4 | 1 (1,01) | 1 (1,2) | 0 |
| retardé | 3 (3,03) | 3 (3,5) | 0 |
| autres (frissons, fièvre) | 7 (7,06) | 4 (4,7) | 3 (23) |

HS : hypersensibilité

Tableau 3 : Résultats des tests cutanés aux sels de platine

| | N | positifs (%) | négatifs (%) |
|---|-----------|---------------------|---------------------|
| tests cutanés tous sels de platine confondus | 86 | 23 (26,7) | 63 (73,3) |
| prick tests | 86 | 7 (8.1) | 79 (91,9) |
| IDR | 79 | 16 (20,2) | 63 (79,8) |
| tests cutanés au carboplatine | 69 | 14 (20) | 55 (80) |
| prick tests (10mg/mL) | 69 | 3 (4.3) | 67 (97,1) |
| IDR | 67 | 12 (17,9) | 55 (82,1) |
| IDR à 0,01mg/mL | 45 | 2 (4) | 43 (96) |
| IDR à 0,1mg/mL | 63 | 1 (1,6) | 62 (98,4) |
| IDR à 1mg/mL | 54 | 5 (9.2) | 49 (90.8) |
| IDR à 10mg/mL | 14 | 3 (21) | 11 (79) |
| tests cutanés à l'oxaliplatine | 74 | 8 (10,8) | 66 (89,2) |
| prick tests (1mg/mL) | 74 | 3 (4) | 71 (96) |
| IDR à l'oxaliplatine | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) |
| IDR à 0,001mg/mL | 40 | 1(2.5) | 39 (97.5) |
| IDR à 0,01mg/mL | 69 | 4 (5,7) | 65 (94,3) |
| IDR à 0,1mg/mL | 61 | 0 | 61 (100) |
| IDR à 1mg/mL | 4 | 0 | 4 (100) |
| tests cutanés au cisplatine | 54 | 1 (2) | 53 (98) |
| prick tests (1mg/mL) | 54 | 1 (2) | 53 (98) |
| IDR | 53 | 0 | 53 (100) |
| IDR à 0,001mg/mL | 37 | 0 | 37 (100) |
| IDR à 0,01mg/mL | 50 | 0 | 50 (100) |
| IDR à 0,1mg/mL | 43 | 0 | 43 (100) |
| IDR à 1mg/mL | 8 | 0 | 8 (100) |

N : nombre de patients, IDR : intradermoréaction

Tableau 4 : Résultats des inductions de tolérance selon le protocole en 12 paliers.

| | Grade de réaction | Produit imputable | Tests cutanés | Tolérance du protocole | HS au cours protocole |
|-------------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| patient 1 | 1 | oxaliplatine | négatifs | bonne | |
| patient 2 | 1 | oxaliplatine | négatifs | bonne | |
| patient 3* | 1 | oxaliplatine | IDR 0,1mg/mL + | bonne | |
| patient 4 | 2 | oxaliplatine | négatifs | bonne | |
| patient 5 | 2 | oxaliplatine | négatifs | bonne | |
| patient 6 | 3 | oxaliplatine | négatifs | bonne | |
| patient 7 | 3 | oxaliplatine | négatifs | bonne | |
| patient 8 | 4 | oxaliplatine | négatifs | bonne | |
| patient 9 | 1 | oxaliplatine | négatifs | nécessité adaptation | grade 1 palier 12 |
| patient 10 | 1 | oxaliplatine | négatifs | nécessite adaptation | grade 1 palier 12 |
| patient 11 | 1 | oxaliplatine | négatifs | nécessité adaptation | grade 1 palier 12 |
| patient 12 | 2 | oxaliplatine | négatifs | nécessité adaptation | grade 1 palier 12 |
| patient 13* | 2 | oxaliplatine | IDR 0,01mg/mL + | échec | grade 3 palier 11 |
| patient 14* | 3 | oxaliplatine | prick test+ | échec | grade 2 palier 11 |
| patient 15* | 3 | oxaliplatine | Prick test + | échec | grade1 palier 11 |
| patient 16* | 1 | carboplatine | IDR 0,01mg/mL + | bonne | |
| patient 17* | 1 | carboplatine | IDR 1 mg/mL + | bonne | |
| patient 18 | 1 | carboplatiine | négatifs | bonne | |
| patient 19 | 1 | carboplatine | négatifs | bonne | |
| patient 20 | 1 | carboplatine | négatifs | bonne | |
| patient 21* | 1 | carboplatine | IDR 1mg/mL + | bonne | |
| patient 22 | 1 | carboplatine | négatifs | bonne | |
| patient 23 | 3 | carboplatine | negatifs | bonne | |
| patient 24* | 3 | carboplatine | IDR 10mg/mL + (irrit) | bonne | |
| patient 25* | 3 | carboplatine | prick + | bonne | |
| patient 26* | 1 | carboplatine | prick + | nécessité adaptation | grade 1 palier 12 |

Tableau 4 : (suite)

| | Grade de réaction | Produit imputable | Tests cutanés | Tolérance du protocole | HS au cours protocole |
|-------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------------|-----------------------|
| patient 27* | 2 | carboplatine | IDR 1mg/mL + | nécessité adaptation | grade 1 palier 11 |
| patient 28* | 2 | carboplatine | IDR 1mg/mL + | nécessité adaptation | grade 1 palier 12 |
| patient 29* | 1 | carboplatine | IDR 0,1mg/mL + | échec | grade 1 palier 11 |
| patient 30 | 1 | cisplatine | négatifs | bonne | |
| patient 31* | malaise | taxotere | IDR 0,001mg/mL + | bonne | |
| patient 32 | 2 | taxol | négatifs | bonne | |
| patient 33 | 2 | taxol | négatifs | bonne | |

HS: hypersensibilité ; irrit : test irritant ; + : positif ; * : patients ayant des tests cutanés positifs

Tableau 5 : Patients pour lesquels le protocole d'induction de tolérance a échoué :

| | P.imputable | Type HSR | Tests cutanés | Palier et grade de réaction | Traitement | Modification protocole |
|------------|--------------|----------|------------------|---|--|---|
| patient 13 | oxaliplatine | grade 2 | IDR 0,01 mg/mL + | réaction de grade 1 quelques minutes après le passage au palier 10 | DX 5 mg | Bonne régression des signes et reprise de la perfusion. Puis 15 minutes après le passage au palier 11, apparition d'un érythème, traité par DX 5 mg puis apparition secondaire d'une hypotension donc traitement par CL 4mg IV et Adrenaline 0,01mg. Arrêt du protocole. |
| patient 14 | oxaliplatine | grade 2 | prick + | quelques minutes après le passage du palier 11 au palier 12 réaction grade 2 (bronchospasme, désaturation et urticaire généralisée) | DX 5mg MH120 mg S 2 bouffées + 1 aerosol 5mg | Régression des symptômes sous traitement, mais du fait de la sévérité de la réaction, arrêt du protocole |
| patient 15 | oxaliplatine | grade 3 | prick + | réaction de grade 1 quelques minutes après le passage au palier 11 (urticaire) | DX 5mg | Régression des signes, reprise au même palier mais récurrence de la réaction donc arrêt. Lors de l'induction suivante, réaction de grade 1 quelques minutes après passage au palier 10, DX 5 mg, et arrêt du protocole. |
| patient 29 | carboplatine | grade 1 | IDR 0,1mg/mL + | réaction de grade 1 quelques minutes après le passage du palier 10 au palier 11 (érythème et prurit) | DX 5 mg L 5 mg PN 1mg/kg | Régression rapide des signes, reprise et maintien au palier 11 avec bonne tolérance. Lors du protocole suivant: L 10mg avant débuter, palier 9 réaction de grade 1, traitement par DX 5mg et PN 0,5mg/kg. Bonne régression des signes donc reprise à 30 minutes au palier 9 mais réaction de grade 1 lors passage au palier 10 donc arrêt du protocole. |

P: produit ; MH : méthylprednisolone hémisuccinate ; S :salbutamol, PN: prednisolone; L: levocetirizine; DX: dexchlorphéniramine; BM: betaméthasone; +: positif.

Tableau 6 : Tableau comparatif des résultats de tests cutanés et IT

| Etude | Chimiothérapie | Tests cutanés positifs | protocole induction | résultats |
|--|--|--|---|--|
| Lee et al septembre 2004 (10) | carboplatine (n=10) | carboplatine: 80% (réalisés chez la moitié des patients seulement) | protocole en 12 étapes | 100% patients ont bien supporté 88,5% sans réaction 11,5% réaction d'HS pendant protocole mais bien supporté après traitement et adaptation. |
| Lee et al juillet 2005 (13) | carboplatine(n=31) taxol (n=22) | carboplatine: 81% | protocole en 12 étapes | 100% patient ont bien supporté 88,2% sans réaction 11,8% réaction d'HS, mais bien supporté après traitement et adaptation. |
| Castells et al mai 2008 (9) | carboplatine (n=60) oxaliplatine(n=1) cisplatine (n=3) taxol (n=28) | carboplatine 88% cisplatine 66% positif oxalilatine 0% | protocole en 12 étapes | 100% ont reçu le protocole en entier 67% sans réaction 33% ont présenté des réactions d'HS mais bien supporté après traitement et adaptation |
| Madrigal-Burgaleta et al janvier 2013 (1) | carboplatine (n=1) oxaliplatine (n=10) taxol (n=9) taxotère (n=1) | 72,7% pour SP 18% pour TX | protocole en 10 étapes | 100% patients ont bien supporté 52,4% ont présenté des réactions mais bien supporté après traitement |
| Wong et al janvier 2014 (15) | oxaliplatine(n=46) | 52% 47% lors premiers tests 4,% secondairement positifs (retesté à 3-5 semaines des premiers tests) | protocole en 8 étapes 2 protocoles en 13 étapes (différentes concentrations selon gravité) | 100% ont reçu le protocole en entier 45% des patients avec tests positifs ont présenté des réactions 21% des patients avec tests négatifs ont présenté des réactions |

Tableau 6 : (suite)

| Etude | Chimiothérapie | Tests cutanés positifs | protocole induction | résultats |
|-----------------------------------|---|--|---|--|
| Goksel et al juillet 2014 (20) | carboplatine(n=3) Taxol (n=6) | carboplatine 100% | protocole en 12 étapes protocole en 20 étapes pour grade 4 (n=2) | 100% ont reçu le protocole avec bonne tolérance (protocole en 20 étapes carboplatine : bien toléré, et repassé à 12 après plusieurs cycles avec bonne tolérance) |
| Takase et al juillet 2014 (19) | carboplatine (n=20) | non réalisés | protocole en 4 étapes | 75% des patients ont bien supporté 60% ont eu des réactions D'HS mais bien toléré après traitement 5% arrêt (n=1)-> réaction sévère, refus de la patiente de continuer |
| Picard et al décembre 2015 (2) | taxol (n=138) taxotère (n=18) | taxol 70% taxotère 89% | protocole en 16 étapes protocole en 12 étapes protocole en 8 étapes | 100% ont reçu leur protocole en entier 21% ont présenté une réaction d'HS durant protocole |
| Sloane et al Avril 2016 (14) | carboplatine (n=212) oxaliplatine (n=16) cisplatine (n=12) taxol (n=86) taxotère (n=13) | carboplatine 98% oxaliplatine 93,8% cisplatine 90% | protocole en 16 étapes protocole en 12 étapes protocole en 8 étapes | 100% ont reçu leur chimio 15% de réactions d'HS au taxol lors protocole 32% de réactions au carboplatine lors protocole |
| Dans notre étude | carboplatine (n=14) oxaliplatine (n=15) cisplatine (n=1) taxol (n=2) taxotère (n=1) | 40% pour les SP carboplatine 57% oxaliplatine 26% taxanes 33,3% | protocole en 12 étapes | 87,8% des patients ont eu le protocole en entier 33% ont eu des réactions 12% arrêt (n=4) |

n : nombre de patients ; SP : sels de platines ; TX : taxanes ; HS : hypersensibilité

VU
NANCY, **le 2 mai 2016**
Le Président de Thèse

NANCY, **le 4 mai 2016**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9156

NANCY, **le 10 mai 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME

BUT: Les réactions d'hypersensibilité (HS) aux sels de platine (SP) et taxanes (TX) sont fréquentes. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'intérêt des tests cutanés et des inductions de tolérance aux SP et TX.

METHODES: Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée entre janvier 2007 et février 2016, incluant les patients adressés pour suspicion d'HS immédiate ou retardée. Les tests cutanés, prick tests (PT) et IDR, étaient réalisés selon les recommandations de l'ENDA/EAACI et les inductions de tolérance (IT) selon le protocole en 12 paliers proposé par Castells et al.

RESULTATS: chez les 99 patients inclus (30 hommes, 69 femmes, âge moyen: 60,4), les SP étaient suspectés chez 86 et les TX chez 13. Les tests cutanés étaient positifs chez 26 patients (7 PT et 19 IDR), 24 avec les SP, et 2 avec les TX. Une IT était proposée chez 50 patients, réalisée chez 33 (30 avec SP et 3 avec TX), bien supportée chez 29, nécessitant une adaptation chez 7 mais échouait chez 4 patients. Soixante-quinze pourcents des patients avec tests positifs à l'oxaliplatine avaient une réaction d'HS lors de l'IT, 2 fois plus que ceux avec test cutanés négatifs. Des réactions croisées survenaient dans 2% des cas avec les SP et 7% avec les TX.

CONCLUSION : cette expérience française confirme l'intérêt des tests cutanés et des IT en 12 étapes permettant dans la plupart des cas de poursuivre une chimiothérapie chez un patient avec HS même en cas d'HS IgE médiée et d'étudier les réactions croisées.

TITRE EN ANGLAIS : HYPERSENSITIVITY TO PLATINUM SALTS AND TAXANES: SKIN TESTS UTILITY AND DESENSITIZATIONS.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE DERMATOLOGIE– ANNÉE 2016

MOTS CLES : chimiothérapie, sels de platine, taxanes, hypersensibilité, induction de tolérance, tests cutanés

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
