



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-theses-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>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE HOSPITALIERE et des COLLECTIVITES**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 6 Octobre 2010

Par Amélie FAUDEL
née le 12 Juin 1983

Conformément aux dispositions de l'arrêté

du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE**

TITRE

**REALISATION DE CHIMIOTHERAPIES
CYTOTOXIQUES POUR LE TRAITEMENT DU
CANCER BRONCHIQUE CHEZ DES PATIENTS
TRANSPLANTÉS ET TRAITÉS PAR
IMMUNOSUPPRESSEURS :
UNE ÉTUDE RETROSPECTIVE**

Membres du Jury

Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy 1

Juges : M. Bertrand GOURDIER, Professeur, Faculté de Pharmacie de Reims
M. Benoît GODBERT, Pneumologue, CHU de Nancy
Melle Béatrice DEMORE, Pharmacien, CHU de Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier** Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES

HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ.....	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement

FACULTÉ DE PHARMACIE**PRÉSENTATION**

Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIQU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD Anglais

**Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois
(Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET Directeur

SERMENT DES APOTHICAires



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorier ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A Monsieur le Professeur JL. MERLIN,

Vous avez accepté de présider ce jury de thèse, malgré un emploi du temps chargé.

Soyez en remercié et veuillez trouver ici le témoignage de ma vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur B. GODBERT,

Vous m'avez proposé ce sujet lors de mon arrivée au sein du service de Pneumologie.

Merci pour votre encadrement, vos conseils et votre disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur B.GOURDIER,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A Melle le Docteur B. DEMORE,

Tout au long de l'internat vous avez su nous transmettre vos connaissances.

Merci d'avoir accepté de faire parti de ce jury, marquant la fin de ces quatre années. Veuillez trouver ici le témoignage de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

A mes parents et à ma sœur, qui tout au long de ces années d'études m'ont suivie et ont eu un œil attentif. Merci pour votre affection et votre soutien.

A mes amis lyonnais et nancéens. Vous avez partagé avec moi les concours, les examens, les gardes, mais aussi les soirées, les vacances et plein d'autres bon moments. Merci d'être là.

A l'équipe de la Pharmacie de l'Hôpital d'Enfants. Vous m'avez accueilli lors de mon arrivée en Lorraine. J'ai fait mes premières armes parmi vous. Merci pour cette année passée ensemble.

A l'équipe de la Pharmacie de l'Hôpital d'Adultes. Une année n'aura pas été de trop pour apprendre à vous connaître tous. Merci de votre accueil.

A l'équipe de la Pharmacie de l'Hôpital Bonsecours. Cette année bien remplie à Metz est passée trop vite. Merci de votre gentillesse et de votre confiance.

A l'équipe du Service de Pneumologie. Je suis restée parmi vous pendant une année et cela m'a permis de connaître le quotidien en service clinique. Je garderai présent à l'esprit cette expérience dans ma future vie professionnelle. Merci d'avoir accueilli « un autre docteur » au sein de votre équipe.

A l'équipe de Recherche Clinique en Cancérologie. Vous formez une équipe de choc. Grâce à vous j'ai pu voir une autre facette de la recherche clinique. Merci de votre disponibilité et de votre gentillesse

Sommaire

Liste des abbreviations	5
Introduction	7
1. Transplantation et cancer	8
1.1 Incidence.....	8
1.2 Pathogénèse	9
1.2.1 Facteurs de risques	9
1.2.2 Influence de la nature du traitement immunosupresseur sur l'incidence du cancer post-transplantation (figure 1)	9
2. Le cancer bronchique	12
2.1. Epidémiologie.....	12
2.1.1 Incidence	12
2.1.2 Survie et mortalité.....	12
2.2 Facteurs de risques.....	13
2.2.1 Le tabagisme	13
2.2.2 L'exposition professionnelle.....	14
2.2.3 L'exposition professionnelle et /ou domestique au tabagisme passif.....	14
2.2.4 L'exposition domestique et professionnelle au radon	14
2.2.5 La pollution atmosphérique	15
2.2.6 La susceptibilité individuelle	15
2.3 Anatomopathologie	16
2.3.1 Les carcinomes bronchiques non à petites cellules.....	16
2.3.2 Les carcinomes bronchiques à petites cellules.....	17
2.4 La classification TNM	17
2.4.1 Le descripteur T	18
2.4.2 Le descripteur N.....	18
2.4.3 Le descripteur M	18

2.4.4 Le regroupement par stades	18
2.5 Traitements	19
2.5.1 Traitements de première ligne	19
2.5.2 Traitements de maintenance et secondes lignes précoces.....	25
2.5.3 Traitement des récidives	26
2.5.4 Monographie des molécules utilisées dans le traitement des cancers bronchiques (,,)	
.....	29
2.5.5 Toxicités des chimiothérapies utilisées dans la prise en charge des cancers bronchiques	39
3. La greffe d'organe.....	49
3.1 Traitements immunosuppresseurs et prévention du rejet de la greffe	49
3.1.1 La réponse immune après la transplantation	49
3.1.2. Traitements immunosuppresseurs d'entretien utilisés en transplantation d'organe	50
3.1.3. Toxicités des traitements immunosuppresseurs.....	56
3.2 La transplantation cardiaque.....	60
3.2.1 Traitements immunosuppresseurs après transplantation cardiaque.....	61
3.3 La transplantation rénale	62
3.3.1 Traitements immunosuppresseurs après transplantation rénale.....	63
4. Principes de traitement des tumeurs solides chez les patients transplantés.....	64
4.1 Modification de l'immunosuppression.....	64
4.2 Chirurgie.....	64
4.3 Radiothérapie.....	65
4.4 Chimiothérapie	65
4.4.1 Interactions entre les traitements de chimiothérapie et les traitements immunosuppresseurs.....	66
4.4.2 Addition des toxicités.....	67
5. Etude réalisée dans le service de Pneumologie du CHU de Nancy	68
5.1 Contexte.....	68

5.2 Objectifs.....	69
5.3 Matériel et méthode	70
5.4 Résultats.....	74
5.4.1 Population	74
5.4.2 Traitements de première ligne	82
5.4.3 Traitements de seconde ligne.....	124
5.4.4 Comparaison du nombre de lignes de traitement entre les groupes cas et témoins.	
.....	129
5.4.5 Survie sans progression et survie globale	130
5.5 Discussion.....	131
5.5.1 Traitements immunosuppresseurs au cours de la prise en charge.	131
5.5.2 Comparaison des caractéristiques générales et carcinologiques des populations de cas et de témoins	132
5.5.3 Comparaison des traitements de première ligne des populations de cas et de témoins.....	132
5.5.4 Comparaison des toxicités observées en première ligne pour les populations de cas et de témoins.	133
5.5.5 Comparaison du nombre d'hospitalisations, de transfusions et de reports de cure au cours de la première ligne pour les populations de cas et de témoins.	136
5.5.6 Comparaison du nombre de cures et des réponses en première ligne pour les populations de cas et de témoins.....	137
5.5.7 Seconde ligne de traitement	137
5.5.8 Survie globale.	137
5.5.9 Appariement des patients.....	138
5.5.10 Recueil des données	139
Conclusion.....	141
Liste des tableaux	143
Liste des figures	145

Annexes	146
Annexe 1 : Classification histologique OMS 2004 des tumeurs pulmonaires	146
Annexe 2 : Classification TNM 2009 (<i>7^{ème} édition</i>).....	149
Annexe 3 : Tableau des toxicités OMS	151
Annexe 4 : Calcul de l'indice de comorbidité de Charlson.....	153
Bibliographie	154

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ALAT : ALanine Amino Transférase

ASAT : ASpartate Amino Transférase

ASCO : American Society of Clinical Oncology

AZA : Azathioprine

CBNPC : Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules

CBPC : Cancers Bronchiques à Petites Cellules

CGR : Concentré de Globules Rouges

CNI : inhibiteurs de la calcineurine

CsA : Ciclosporine

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC : European Organisation for the Research and Treatment of Cancer

EPO : ErythroPOïétine

EVRL : évérolimus

G-CSF : Granulocyte – Colony Stimulating Factor (facteur de croissance granulocytaire).

GFR : débit de filtration glomérulaire

IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer

IL-2 : InterLeukine-2

INCa : Institut National du Cancer

IPC : Irradiation Prophylactique Cérébrale

MPA : Acide MycoPhénolique

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

NVCI : Nausées et Vomissements Chimio Induits

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : Phosphatases ALcalines

PNN : PolyNucléaires Neutrophiles

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SRL : sirolimus

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TNM : Tumor Node Metastasis

VALCG : Veteran's Administration Lung Cancer Study Group

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Depuis les débuts de la transplantation d'organe, la survie des patients transplantés n'a cessé d'augmenter grâce à une amélioration de la prise en charge de l'immunosuppression et des infections auxquels ces patients peuvent être exposés. Cette amélioration de la survie des patients transplantés s'est accompagnée de l'apparition de nouveaux risques et de nouvelles pathologies à prendre en charge pour cette population particulière. Parmi ces nouvelles pathologies on retrouve les pathologies néoplasiques dont les tumeurs solides.

Lors du choix du traitement, l'utilisation de chimiothérapies cytotoxiques est parfois la seule alternative possible. En raison de l'absence de recommandations pour la réalisation des chimiothérapies pour ces patients, la prise en charge sera empirique. Toutefois le risque de perte du greffon est présent à l'esprit du médecin et du patient et peut conduire les médecins à décider d'une prise en charge allégée par rapport à celle proposée aux patients non transplantés. De plus, de nombreuses interactions peuvent exister avec les traitements immuno-supresseurs et les chimiothérapies et pourraient conduire à une augmentation des toxicités et à une diminution de l'efficacité des traitements.

Afin d'essayer d'objectiver les conséquences de la réalisation de chimiothérapies chez des patients transplantés traités par immuno-supresseurs, nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les patients transplantés et traités pour un cancer bronchiques par chimiothérapie au sein du service de pneumologie du CHU de Nancy.

Dans un premier temps nous présenterons une revue de la littérature concernant la prise en charge du cancer bronchique, les traitements immuno-supresseurs utilisés chez les patients transplantés rénaux et cardiaques, les données existantes sur le lien entre cancer et transplantation et leur prise en charge.

Puis nous décrirons la méthodologie retenue pour la réalisation de notre étude.

Enfin nous présenterons et discuteront les résultats obtenus.

1. Transplantation et cancer

1.1 Incidence.

Les infections et le rejet de la greffe sont les principales causes de décès au cours des premières années après la transplantation, alors que les maladies cardiovasculaires et les complications néoplasiques post transplantation sont les principales cause de morbidité et de mortalité à distance de la transplantation (1). L'affection néoplasique peut apparaître *de novo*, être une rechute d'une affection néoplasique existant avant la transplantation ou être transmise par l'organe transplanté.

L'incidence des néoplasies chez les patients transplantés après 10 ans d'immunosuppression au long cours est de 20% (1). Les cancers cutanés et les syndromes lymphoprolifératifs sont les cancers *de novo* les plus fréquents chez les patients transplantés. Le risque de développement de cancers va varier en fonction de l'organe transplanté. Pour les patients transplantés rénaux, le risque global de cancer est de 3 à 5 fois supérieur à celui de la population générale et celui des epithéliomas cutanés, qui sont les plus fréquents, est multiplié par 100 (2). Pour les patients transplantés hépatiques le risque relatif de développer un cancer autre que cutané par rapport à la population générale est de 2,7 (3). Dans le cadre de la transplantation cardiaque et pulmonaire, les données sont plus controversées. Si toutes les études s'accordent sur l'existence d'une augmentation du risque de cancers cutanés et de syndromes lymphoprolifératifs par rapport à la population générale pour les patients transplantés cardiaques ou pulmonaires, ce n'est pas le cas pour les autres tumeurs solides. Certaines études ne démontrent pas d'augmentation de la fréquence des cancers chez les patients transplantés cardiaques (4), alors que les conclusions d'autres études sont inverses en particulier pour le cancer bronchique (5). Dans le cadre de la transplantation d'intestins, le risque relatif de néoplasie *de novo* par rapport à la population générale est de 8,7 (6).

1.2 Pathogénèse

1.2.1 Facteurs de risques

Les causes de cancers post transplantation sont multifactorielles, impliquant les modifications de l'immunosurveillance des cellules néoplasiques, un effet direct procarcinogène des immunosuppresseurs, une réactivation virale ou une augmentation des infections virales en rapport avec une diminution de l'activité immunologique antivirale et des risques génétiques ou acquis (âge, tabac,...).

Le traitement immunosuppresseur semble le facteur de risque le plus important, non seulement parce qu'il a un impact négatif sur la surveillance immunologique, mais aussi parce qu'il peut modifier les mécanismes de réparation et entraîner des altérations irréversibles de l'ADN et donc avoir un rôle dans la carcinogénèse (7).

Les virus, en particulier l'Epstein Barr Virus, l'Herpes Virus Humain type 8 et les *papilloma virus*, dont la réplication n'est plus contrôlée par la diminution de l'immunité cellulaire et humorale, ont un rôle très important dans la genèse des cancers post-transplantation, respectivement lymphome, sarcome de Kaposi et cancers gynécologiques.

L'exposition solaire augmente aussi l'incidence des épithéliomas cutanés après transplantation. En effet ces cancers se retrouvent sur les zones cutanées les plus exposées.

1.2.2 Influence de la nature du traitement immunosuppresseur sur l'incidence du cancer post-transplantation (figure 1) (8,9).

Dans des études rétrospectives, chez des patients non transplantés, l'utilisation de corticoïdes au long cours a pu être associée à une augmentation des cancers cutanés et des lymphomes non hodgkiniens. Dans le cadre de la prévention du rejet du greffon, les corticoïdes sont souvent utilisés en association avec d'autres immunosuppresseurs, il est donc difficile de leur attribuer un rôle direct.

L'azathioprine est directement responsable d'une augmentation de la carcinogenèse en modifiant la réparation de l'ADN. L'augmentation du risque de cancer cutané, plus particulièrement, est corrélée à la durée et à la dose cumulative d'azathioprine.

Pour le mycophénolate mofétيل les résultats des études sont controversés concernant son rôle dans la prolifération tumorale. Les résultats d'études pré-cliniques et cliniques tendent à montrer un effet anti-prolifératif et anti-tumoral de cette molécule, mais doivent être confirmés par des études plus puissantes (10).

Le développement des cancers en post-transplantation est directement liée à l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine. Cet effet est lié à leur effet sur la production de TGF- β (*transforming growth factor-β*), une cytokine favorisant le développement des tumeurs.

Les inhibiteurs de mTOR (*mamalian Target Of Rapamycin*) modifient la progression du cycle cellulaire de G1 à la phase S. L'évérolimus, un des deux inhibiteurs mTOR utilisés en transplantation, est également utilisé à la dose quotidienne de 10mg dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressés au cours d'une thérapie ciblée anti-*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ou après. La spécialité utilisée dans cette indication est l'Afinitor®. Le sirolimus, l'autre inhibiteur de mTOR, a également été développé comme agent anticancéreux, limitant la prolifération tumorale à hautes doses (11). Il a secondairement été utilisé en transplantation. Les inhibiteurs mTOR modifient la production de VEGF et inhibe la stimulation des cellules endothéliales vasculaires, bloquant ainsi l'angiogénèse. Ils ont également un rôle antinéoplasique direct par inhibition de la réplication cellulaire tumorale, inhibition de la production de cytokines pro-tumorales et induction de l'apoptose. L'un des intérêts des inhibiteurs de mTOR est qu'une dose efficace d'immunosuppression coïncide avec les doses requises pour son effet anti-angiogénique. Bien qu'aucune étude clinique de grande taille n'ait été réalisée, différents travaux ont démontré un impact du traitement par un inhibiteur de mTOR sur une réduction du risque de cancer *de novo* (12). Cet effet a surtout été observé pour le sarcome de Kaposi, les cancers cutanés, les syndromes lympho prolifératifs et les cancers du rein. L'efficacité des inhibiteurs de mTOR dans d'autres types de cancer doit être encore évaluée. Des inhibiteurs mTOR devraient être prochainement expérimentés dans les cancers bronchiques.

Les différents mécanismes d'action des immunosupresseurs sont résumés dans la figure 1.

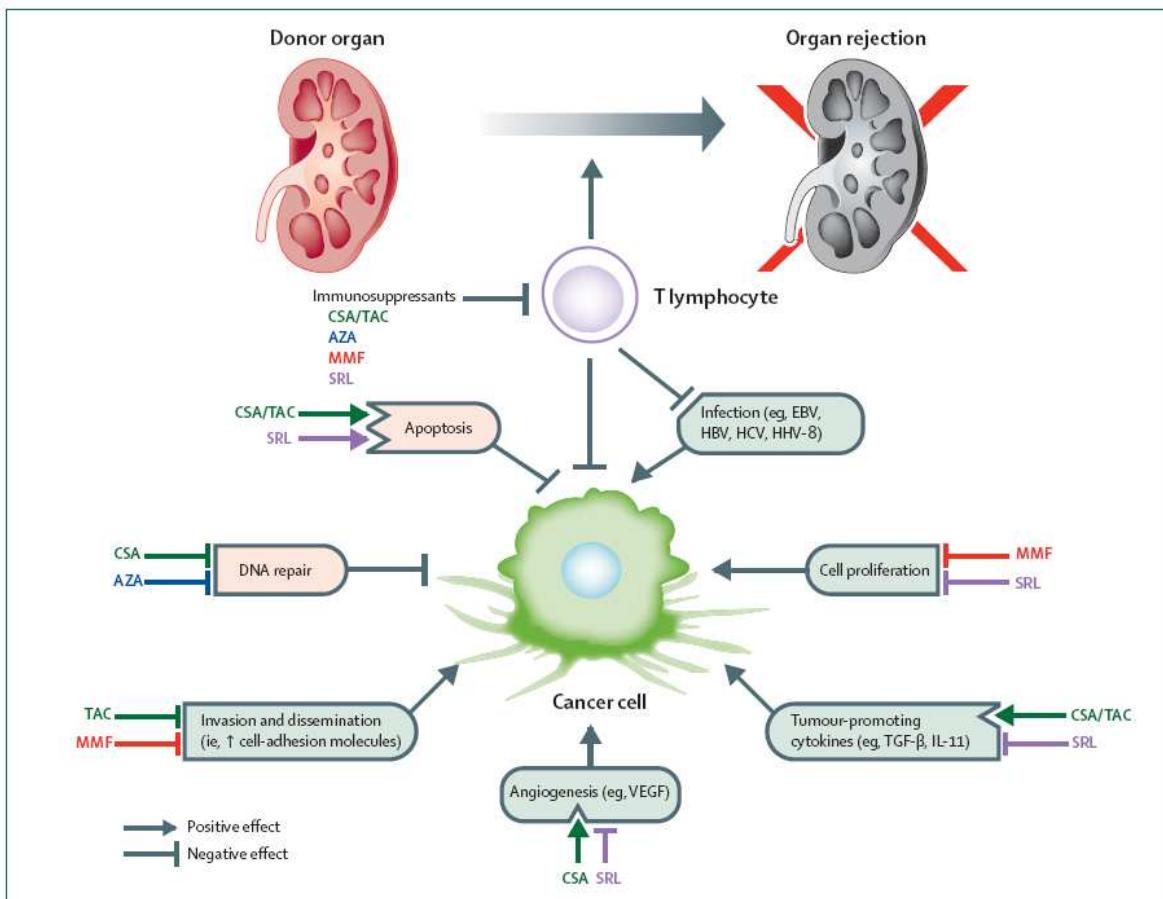


Figure 1. Mécanismes possibles pour la pathogénèse des néoplasies chez les patients transplantés (9).

CSA = cyclosporine, TAC = tacrolimus, AZA = azathioprine, MMF = mycophénolate mofétil, SRL = sirolimus, HBV = hépatite B, HCV= Hépatite C, VEGF = vascular endothelial growth factor, TGF = transforming growth factor, IL = interleukin, ↑= augmentation

2. Le cancer bronchique

2.1. Epidémiologie

2.1.1 Incidence

Dans le monde le nombre de cancers bronchiques diagnostiqués par an représente 900 000 cas chez l'homme et 330 000 chez la femme. En France en 2005, 30 651 nouveaux cas ont été diagnostiqués dont 78% chez l'homme. Le cancer bronchique représente 9,6% des cancers incidents en France et se situe en 4^{ème} positions des 25 localisations étudiées par l'Institut National du Cancer (INCa), derrière les cancers de la prostate, du sein et colorectaux (13).

En France en 2005 le taux d'incidence standardisé du cancer bronchique est de 50,5 chez l'homme et de 12,6 chez la femme. Chez l'homme, alors que le taux d'incidence des cancers broncho-pulmonaires standardisé à la population mondiale a augmenté de 0,2% entre 1980 et 2005, il a diminué de 0,5% entre 2000 et 2005. Celui lié à la mortalité à quant à lui diminué de 0,1% et 1,7% pendant les mêmes périodes. Chez la femme au cours des mêmes périodes le taux d'incidence a respectivement augmenté de 5,1% et 5,8% au moment où celui de la mortalité augmentait de 3,5% et 4,2% (13).

Cette différence entre les sexes dans l'évolution de l'incidence des cancers bronchiques, n'est pas propre à la France mais est également retrouvée dans les études américaines (14). Ce décalage dans l'évolution de l'incidence du cancer bronchique selon les sexes est du à l'histoire du tabagisme dans les pays développés qui a débuté plus tôt chez les hommes, au début du 20^{ème} siècle, que chez les femmes, après la seconde guerre mondiale.

2.1.2 Survie et mortalité

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme (15).

Les âges moyens au diagnostic chez la femme et chez l'homme sont respectivement de 64 et 65 ans. Le cancer bronchique a une fréquence différente en fonction de la tranche d'âge, avec 5% pour les moins de 44 ans, 14% pour les 45-54 ans, 25% pour les 55-64 ans et 55% pour les plus de 65 ans (16).

Lors du diagnostic de cancer bronchique la survie va être très différente en fonction du stade TNM (Tumor Node Metastasis). Cependant la survie relative tout stade de cancer confondu est de 23% à 1 an et de 6% à 5 ans. Elles sont respectivement chez les femmes de 24% et 7% et chez les hommes de 22% et 5%. La survie relative à 5 ans diminue avec l'âge, de 25% chez les 15-45 ans à 4% chez les 75 ans et plus (1).

2.2 Facteurs de risques (17,18)

Le principal facteur de risque de développer un cancer bronchique est la consommation de tabac. Les autres facteurs de risque connus sont les expositions professionnelles (amiante, métaux lourds) et l'exposition domestique et/ou professionnelle au radon. D'autres facteurs sont suspectés : la pollution atmosphérique et le terrain génétique.

2.2.1 Le tabagisme

Le tabagisme actif est la première cause de cancer bronchique. Le risque augmente en fonction de l'importance du tabagisme cumulé au cours des années (unité : le paquet-année), mais aussi en fonction de la consommation journalière et de la durée d'exposition au tabac. Il semble, d'autre part que le risque de cancer bronchique augmente avec la précocité du début de la consommation de tabac. La consommation de tabac multiplie les risques de cancer bronchique liés aux différentes expositions professionnelles. Enfin les personnes exposées au tabagisme passif voient leur incidence de cancer bronchique augmenter.

2.2.2 L'exposition professionnelle

Parmi les cancers associés à l'exposition professionnelle à certains cancérigènes, le cancer bronchique est le plus fréquent (19). L'évaluation des facteurs de risque est complexe, l'exposition aux polluants étant intriquée et variable selon le poste et la variation des mesures de protection en milieu professionnel. De plus le tabagisme représente par sa grande fréquence à une époque un facteur confondant qui gêne la reconnaissance d'autres facteurs de risque, alors que l'addition à l'intoxication tabagique d'une pollution, peut avoir non seulement un effet additif mais parfois multiplicatif. C'est pourquoi un interrogatoire portant sur la vie professionnelle du patient doit être réalisé systématiquement lors du diagnostic de cancer bronchique. Les principales expositions professionnelles vont regrouper les expositions à l'amiante, à l'arsenic, au radon, au chrome, au nickel, au diesel et à la silice.

2.2.3 L'exposition professionnelle et /ou domestique au tabagisme passif.

Depuis le début des années 80, des études ont été réalisées mettant en évidence l'existence d'une possible association entre tabagisme passif et cancer bronchique (20). L'évaluation des cancers bronchiques attribuables au tabagisme passif varie de 15 à 35% selon les études (21,22). Des études cas-témoins ont été réalisées montrant une association entre le cancer bronchique et l'exposition au tabagisme passif résidentiel ou au tabagisme passif d'origine professionnelle (23,24).

2.2.4 L'exposition domestique et professionnelle au radon

Le radon est un carcinogène reconnu dans différents pays. Il s'agit d'un gaz radioactif qui reste la source principale de radioactivité dans le monde. En France le radon serait responsable de 2,2% à 12,4% des décès par cancer bronchique (25).

2.2.5 La pollution atmosphérique.

En moyenne un adulte inhale 10000L d'air par jour. Il apparaît alors clairement que des cancérogènes présents dans l'air même en faible concentration peuvent être des facteurs de risque pour le développement d'un cancer bronchique. Bien qu'il soit difficile d'individualiser le facteur de risque « pollution atmosphérique » des autres facteurs de risque de cancer bronchique, des études ont mis en évidence un lien entre l'urbanisation et la mortalité par cancer bronchique, bien que ce lien ne soit pas encore formellement prouvé (26).

Les produits carcinogènes générés par la combustion des énergies fossiles sont des dérivés hydrocarbonés aromatiques polycycliques et des métaux tels que l'arsenic, le chrome et le nickel (27). Il faut également intégrer dans la pollution atmosphérique, la pollution atmosphérique au sein des foyers qui est principalement liée au tabagisme passif et à l'exposition au radon.

2.2.6 La susceptibilité individuelle.

La notion de susceptibilité génétique est envisagée (28). En effet les agents environnementaux tels que l'exposition au tabac ne conduisent au développement d'un cancer que chez une minorité de patients. De plus des études épidémiologiques ont montré que des antécédents familiaux de cancer bronchique étaient prédictifs d'une augmentation du risque de cancer bronchique (29). Un locus lié à la susceptibilité au cancer bronchique a été isolé. Il s'agit du locus 6q23-25 (30).

En plus des facteurs héréditaires l'existence d'une pathologie pulmonaire préexistante peut aboutir à une augmentation du risque de cancer bronchique. Il s'agit en particulier de pathologies pulmonaires chroniques obstructives, telles que l'asthme (31).

2.3 Anatomopathologie (18,32)

Un système de classification international des tumeurs, reconnu par les pathologistes et facilement utilisable, est indispensable pour la qualité des indications thérapeutiques, la comparaison des résultats et une recherche clinique de qualité. Afin d'atteindre ces objectifs la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs du poumon de 2004 est utilisée (Annexe 1).

La classification OMS des tumeurs du poumon selon le type histologique repose sur une analyse morphologique et propose une nomenclature standardisée. Pour certaines tumeurs, l'analyse morphologique sera complétée par des techniques spéciales comme l'immunohistochimie. Les prélèvements pourront être cytologiques (brossages, ponctions transbronchiques), biopsiques obtenus par fibroscopie ou sous scanner. Il pourra également s'agir de prélèvements chirurgicaux (lobectomie, pneumectomie) ou de prélèvements volumineux obtenus par thoracoscopie.

Le but de cette classification est d'être simple, reproductible et universellement adoptée et de réduire au minimum les tumeurs inclassables. La classification actuellement utilisée est celle revue en 2004 et qui inclut les tumeurs du poumon, de la plèvre, du thymus et du cœur (33).

La classification OMS retient 4 types histologiques principaux à côté des types histologiques plus rares : les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes à grandes cellules qui appartiennent tous les trois au groupe des carcinomes bronchiques non à petites cellules, et les carcinomes à petites cellules.

2.3.1 Les carcinomes bronchiques non à petites cellules

2.3.1.1 *Les carcinomes épidermoïdes.*

Ils représentent 20 à 30% des cancers bronchiques en France, tous sexes confondus (34). Ils sont liés au tabagisme et se développent volontier sur les gros troncs bronchiques.

2.3.1.2 Les adénocarcinomes

Ils représentent 30 à 40% des cancers bronchiques en France. Il s'agit du type histologique le plus fréquent chez la femme et les non-fumeurs. Ce sont classiquement des tumeurs périphériques.

Les adénocarcinomes forment un groupe de tumeurs hétérogènes en termes de morphologie, profil évolutif et histogénèse. La classification OMS individualise 4 sous-groupes, eux-mêmes divisés en plusieurs sous-groupes histologiques.

2.3.1.3 Les carcinomes à grandes cellules

Ils représentent 10 à 20% des cancers bronchiques. Ce sont des tumeurs indifférenciées à cellules de grandes tailles dont le développement est proximal ou périphérique.

2.3.2 Les carcinomes bronchiques à petites cellules.

Ils représentent 20% des cancers bronchiques en France. Il s'agit de tumeurs proximales médiastino hilaires cliniquement très agressives qui se présentent plus de 6 fois sur 10 sous une forme métastatique. Ce type est très chimiosensible.

2.4 La classification TNM (35)

Ce système de classification a été inventé par un français, Pierre Denoix, à la fin de la dernière guerre mondiale. Il a proposé de décrire les tumeurs selon leur extension locale (T), ganglionnaire (N) et métastatique dans d'autres organes (M).

En 1973 l'*American Joint Committee on Cancer Task Force on Lung Cancer* propose un système de classification TNM pour les tumeurs pulmonaires, basée sur l'analyse de la banque de données réalisées par Clift Mountain. Depuis des révisions de cette classification

ont eu lieu, la dernière proposée par l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) étant effective depuis Août 2009 (Annexe 2).

2.4.1 Le descripteur T

La classification se fait selon la taille de la tumeur. En effet la taille de la tumeur est un facteur pronostic important avec différents seuils définissant des pronostics différents : 2cm, 3cm, 5cm et 7 cm (36). La présence d'un nodule pulmonaire ipsilatéral ou une atteinte pleurale de contiguïté ont un impact sur le pronostic. Ils interviennent donc également dans la détermination du descripteur T pour la tumeur.

2.4.2 Le descripteur N

La classification se fait sur la localisation des ganglions envahis, l'atteinte de zones multiples s'avérant de moins bon pronostic.

2.4.3 Le descripteur M

La classification se fait sur l'existence ou non de métastases à distance, mais également sur la présence ou non de nodules pleuraux, d'épanchement pleuraux ou péricardiques malins ou de nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral.

2.4.4 Le regroupement par stades.

A partir de la classification TNM un regroupement par stades a été proposé. Cette classification par stades permet d'identifier quatre stades d'évolution de la maladie.

L'utilisation de la classification TNM est importante. Elle a non seulement un rôle pronostic mais permet de guider l'attitude thérapeutique. Jusqu'à présent cette classification était réservée à la prise en charge des Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC), mais une étude a été réalisée par l'IASLC sur son utilisation dans le cadre des Cancers Bronchiques à Petites Cellules (CBPC) (37). Cette étude conclue que la classification s'est avérée discriminante pour prédire le pronostic et il est donc proposé d'utiliser le système TNM pour décrire les stades de CBPC tout comme on le fait pour les CBNPC.

2.5 Traitements

La prise en charge des cancers bronchiques va être fonction de différents paramètres.

Tout d'abord l'extension de la maladie caractérisée grâce à la stadification TNM de la tumeur va permettre de déterminer si le traitement qui va être mis en place sera curatif ou bien palliatif.

Ensuite l'anatomopathologie va intervenir dans le choix de traitement.

Enfin l'état général du patient sera à évaluer avant la mise en route du traitement. Cette évaluation pourra être faite en utilisant l'indice de performance OMS. Cet indice classe les patients en 5 niveaux de performance (de 0 à 4) en fonction de leur activité quotidienne et de leur capacité à prendre soins d'eux.

2.5.1 Traitements de première ligne

2.5.1.1 *Les cancers bronchiques non à petites cellules (38)*

2.5.1.1.1 Stades 0, I et II

Tous les patients présentant un CBNPC de stade 0, I ou II devront être vus par un chirurgien thoracique dont l'activité consiste majoritairement en la prise en charge des cancers

bronchiques. En l'absence de contre-indications à la chirurgie les patients subiront une lobectomie ou une pneumectomie préférentiellement à une résection atypique ou une segmentectomie (39). Au cours de l'intervention sera également réalisé un curage ganglionnaire extensif.

Après l'intervention en fonction de la stadification réalisée sur la pièce opératoire la prise en charge sera différente.

Pour les patients de stade 0 ou I il n'y aura pas de traitement complémentaire proposé, mais une simple surveillance.

Pour les patients de stade II une chimiothérapie adjuvante sera proposée. Cette chimiothérapie sera à débuter dans un délai maximal de 2 mois après la chirurgie. Le protocole recommandé est une chimiothérapie à base de sels de platine. L'association la mieux validée est l'association cisplatine (75 mg/m^2 à J1) et vinorelbine (30 mg/m^2 à J1 et J8) toutes les 3 semaines. En cas de contre indication, l'alternative proposée est l'association carboplatine (AUC 6) et paclitaxel (225 mg/m^2) toutes les 3 semaines. Le nombre optimal de cycles est de 4.

Pour les patients stade II, mais classés pT2bN0 ou pT3N0 l'intérêt d'une chimiothérapie sera à discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

Pour les patients classés pN2 sur la pièce opératoire le dossier devra être discuté en RCP .Un traitement par chimiothérapie adjuvante suivi d'une radiothérapie médiastinale est recommandé.

Pour les patients dont les recoupes de la pièce opératoires sont positives une prise en charge par radiothérapie est recommandée et sera à discuter en RCP.

2.5.1.1.2 Les pancoast

Les pancoast sont des tumeurs de l'apex. Du fait de l'envahissement de la paroi thoracique ces carcinomes sont classés au moins T3.

Pour les patient présentant une tumeur T3 Pancoast N0M0 ou N1M0, il sera proposé une chimio-radiothérapie d'induction, jusqu'à une dose de 46 Gy. Cette chimio-radiothérapie se

fera préférentiellement de manière concomitante plutôt qu'en séquentiel mais la chimio-radiothérapie est potentiellement plus toxique en simultané et exige une surveillance accrue du patient (40). La chimiothérapie associée à la radiothérapie sera à base de cisplatine en association avec de l'étoposide (41) .L'objectif de cette chimio-radiothérapie est de permettre ensuite l'exérèse de la tumeur.

Si le patient répond au traitement d'induction et que son état général est conservé, une chirurgie d'exérèse sera proposée. Si le patient n'est pas éligible pour la chirurgie ou en l'absence de réponse au traitement d'induction, la chimio-radiothérapie sera poursuivie jusqu'à une dose de 66 Gy.

Pour les patients présentant une tumeur T3 Pancoast N2M0 ou N3M0, la chirurgie n'est pas envisageable et la prise en charge consistera en une chimio radiothérapie.

2.5.1.1.3 Stade III A

Les stades III A cN0 N1 vont nécessiter une évaluation afin de déterminer leur opérabilité. En cas de non opérabilité il leur sera proposé une radio-chimiothérapie concomitante à base de cisplatine associé à de la navelbine ou de l'étoposide.

Si le patient est opérable, il recevra une chimiothérapie adjuvante en pré ou post opératoire, associée ou non à une radiothérapie de clôture pour les patients pN2 ou avec des recoupes positives. La chimiothérapie adjuvante sera à base de cisplatine associé à la navelbine ou en cas de contre-indications de carboplatine (AUC=6 à J1) associé au paclitaxel (175 à 225 mg/m² à J1) toutes les 3 semaines.

Si le patient est à un stade III A cN2, le traitement va consister en deux cures de chimiothérapie néo-adjuvante à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) associé à une chimiothérapie de 3^{ème} génération (vinorelbine 30mg/m² à J1 et J8 toutes les 3 semaines, paclitaxel 175 à 225mg/m² à J1 toutes les 3 semaines ou docetaxel 75 mg/m² à J1 toutes les 3 semaines). En post opératoire si le patient a répondu au 2 premières cures de chimiothérapie, 2 cures supplémentaires seront administrées, puis une radiothérapie médiastinale sera réalisée.

2.5.1.1.4 Stade III B

La prise en charge standard va consister en la réalisation d'une radio-chimiothérapie concomitante à base de cisplatine associé à de l'étoposide ou à de la vinorelbine, pour les patients ayant un statut de performance OMS de 0 ou 1 et avec une perte de poids inférieure à 5% (39).

Cependant si la seule contre-indication opératoire est le statut N3, il sera nécessaire de confirmer ce statut par la réalisation d'une Tomographie par Emission de Positons (TEP) et/ou par la réalisation d'une biopsie ganglionnaire médiastinale controlatérale à la tumeur. Si le statut N3 est confirmé on s'orientera vers une prise en charge thérapeutique standard. Si par contre le statut N3 n'est pas prouvé, il faudra revoir la prise en charge en fonction du nouveau stade.

S'il s'agit d'une tumeur T4, la prise en charge sera à discuter en RCP. Le traitement standard à base de radio-chimiothérapie concomitante sera proposé, mais une prise en charge à base de chimiothérapie seule ou de chirurgie pourra être envisagée.

2.5.1.1.5 Stade IV

La prise en charge des cancers bronchiques stades IV va en partie dépendre du nombre de métastases.

Si le patient présente une métastase unique et que la lésion thoracique est opérable et non N2 une discussion en RCP sera nécessaire afin de proposer une prise en charge par chirurgie bifocale. En post opératoire sera réalisé une radiothérapie du lit opératoire ainsi qu'une chimiothérapie adjuvante. Il s'agira de 4 cures de cisplatine associé à la vinorelbine ou en cas de contre-indication de carboplatine associé au paclitaxel.

Si le patient présente plusieurs métastases la prise en charge sera également fonction du statut de performance du patient ainsi que de l'anatomopathologie de la lésion.

Pour les patients atteints d'un carcinome non épidermoïde et avec un statut de performance de 0, 1 ou 2, la prise en charge consistera en une chimiothérapie associant un sel de platine

(cisplatine ou carboplatine en fonction des contre-indications) à un cytostatique de 3^{ème} génération (pemetrexed, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine ou vinorelbine) avec, en l'absence de contre-indications à son utilisation, du bevacizumab.

Pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde et avec un statut de performance de 0, 1 ou 2, la prise en charge consistera en une chimiothérapie à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine en fonction des contre-indications) associé à un cytostatique de 3^{ème} génération hormis le pemetrexed.

2.5.1.2 Traitement des cancers bronchiques à petites cellules (42,43)

Jusque récemment la classification en stades cliniques du cancer bronchique à petites cellules se faisait en s'appuyant sur la classification du *Veteran's Administration Lung Cancer Study Group* (VALCG).

Cette classification distingue les formes limitées et les formes étendues. Un CBPC limité correspond à une maladie limitée à un hémithorax et incorporable dans un champ unique de radiothérapie. Au-delà de ces limites on parle de stades étendus.

Depuis la nouvelle version de la classification TNM, celle-ci est de plus en plus souvent associée à la classification du VALCG.

2.5.1.2.1 Les formes localisées.

Le standard de traitement pour les formes localisées est la chimio-radiothérapie. Elle associe une chimiothérapie à base de cisplatine (80 à 100 mg/m² à J1) et d'étoposide (100 mg/m² à J1,2,3) réalisée toutes les 3 semaines pendant 18 semaines, à une radiothérapie externe réalisée pendant la durée de deux cures consécutives de chimiothérapie.

La radiothérapie peut être délivrée selon deux modalités différentes : selon un schéma alterné ou selon un schéma concomitant.

Le schéma alterné consiste à intercaler une session de radiothérapie entre la deuxième et troisième cure, la troisième et quatrième cure et la quatrième et cinquième cure.

Le schéma concomitant va consister en la réalisation des séances de radiothérapie 5 jours sur 7, le J1 de la radiothérapie correspondant au J1 de la première ou deuxième cure.

Il a été démontré que l'amélioration de la survie est particulièrement marquée lorsque le cisplatine est délivré de façon concomitante avec l'irradiation et lorsque l'irradiation est hyperfractionnée (44). Cependant la toxicité plus importante associée au traitement concomitant empêche parfois de compléter le nombre prévus de cures de chimiothérapie. Cette modalité de traitement est donc à réservier aux patients ayant un bon indice de performance.

Après la sixième cure de chimiothérapie, quelque soit le schéma de traitement retenu, un bilan d'évaluation de la réponse au traitement est réalisé. Si une réponse complète ou une très bonne réponse partielle est observée, une Irradiation Prophylactique Cérébrale (IPC) sera réalisée.

2.5.1.2.2 Les formes disséminées

La prise en charge des formes disséminées va consister en la réalisation de 4 à 6 cures de chimiothérapie associant un sel de platine, cisplatine ou carboplatine en fonction des contre-indications, et de l'étoposide. Cette prise en charge sera proposée aux patients jeunes ou ayant un indice de performance de 0 ou 1.

Une IPC sera proposée aux patients ayant répondu à la chimiothérapie (45).

Les patients pourront également être traités par radiothérapie à visée symptomatique dans le cadre de la prise en charge de métastases cérébrales ou osseuses symptomatiques. La radiothérapie pourra également être proposée aux patients présentant un syndrome cave supérieur, c'est-à-dire une obstruction complète ou partielle de la veine cave supérieure par la masse tumorale se traduisant par une dyspnée, une toux, des céphalées et un gonflement de la face.

Pour les patients ayant un état général dégradé, la prise en charge sera uniquement symptomatique.

2.5.2 Traitements de maintenance et secondes lignes précoce

Jusqu'à ces dernières années la stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers bronchiques était de se limiter à 4 à 6 cycles de chimiothérapies pour la première ligne de traitement et d'attendre la progression de la maladie avant de réintroduire un nouveau traitement. Mais depuis quelques années la légitimité de cette prise en charge est remise en cause.

Le traitement de maintenance ou maintenance de continuation correspond à la poursuite de l'un des médicaments administrés à raison de quatre à six cycles dans la première ligne après stabilisation ou réponse objective de la maladie.

Actuellement une seule molécule possède l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour une utilisation en maintenance de continuation, il s'agit du bevacizumab. Après six cycles de traitement l'associant à une chimiothérapie à base de sels de platine et ayant permis une stabilisation ou une réponse objective de la maladie il pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg à raison d'une administration toutes les 3 semaines. Cependant aucune étude n'a comparé la maintenance de continuation par bevacizumab à l'absence de traitement dans le CBNPC.

Le traitement de seconde ligne précoce ou « switch maintenance » correspond à l'introduction d'un nouveau médicament ne faisant pas partie de la première ligne de traitement lorsque celle-ci a permis d'obtenir une réponse objective ou une stabilisation. Deux molécules peuvent être utilisées dans cette indication : le pemetrexed et l'erlotinib.

Le pemetrexed utilisé après une première ligne de chimiothérapie comme seconde ligne précoce permet d'améliorer la survie sans progression et la survie globale par rapport au placebo, tout en étant bien toléré (46). Cependant il n'y a pas eu d'essai comparant l'effet d'une administration précoce de pemetrexed par rapport à une administration retardée.

L'erlotinib peut être utilisé dans le CBNPC comme seconde ligne précoce pour les formes localement avancées ou métastatiques chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles

d'une chimiothérapie standard à base de sels de platine (47). Les résultats de l'étude SATURN ont comparé l'utilisation de l'erlotinib en maintenance à un placebo et ont montré une augmentation significative de la survie sans progression (12,3 semaines vs 11,1 semaines) (48)

2.5.3 Traitement des récidives

2.5.3.1 *Les cancers bronchiques non à petites cellules (49)*

2.5.3.1.1 CBNPC traités en première ligne par chirurgie.

Le risque de récidive locale ou à distance à 5ans après chirurgie des stades 0 et I, a été estimé dans une étude rétrospective portant sur 335 patients à 33% (50). En cas de récidive locale, une reprise chirurgicale ou une radio-chimiothérapie peuvent être proposées en fonction de l'extension. Pour les patients présentant une récidive métastatique et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie au cours de leur première ligne de traitement, le traitement de la récidive consistera en une chimiothérapie telles que celles habituellement proposées en première ligne de traitement. Elles associeront un sel de platine à un cytostatique de 3^{ème} génération choisi en fonction de l'anatomopathologie de la tumeur et des comorbidités du patient. Pour les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, la reprise d'un traitement de chimiothérapie par sel de platine associé à une drogue de 3^{ème} génération ou par drogue de 3^{ème} génération seule est non définie.

2.5.3.1.2 CBNPC traités en première ligne par de la chimiothérapie

Bien que les chimiothérapies proposées en première ligne comportant un doublet à base de platine améliorent la survie et la qualité de vie des patients atteints de CBNPC métastatiques ayant un état général conservé, la progression tumorale est inéluctable après un délai variable.

Si l'état général du patient est conservé, le bénéfice d'un traitement par une deuxième ligne a été démontré sur la survie et la qualité de vie. Dans cette indication, 3 molécules ont l'AMM : le docetaxel, le pemetrexed et l'erlotinib.

2.5.3.1.2.1 Docetaxel

Le docetaxel en monothérapie, administré toutes les 3 semaines à la posologie de 75 mg/m² a démontré un bénéfice en terme de survie et de qualité de vie par rapport aux soins de confort (51), mais aussi par rapport à une monothérapie par vinorelbine ou ifosfamide (52).

Le docetaxel administré de façon hebdomadaire a un profil de toxicité hématologique plus favorable qu'administré toutes les 3 semaines. Ces deux modes d'administration ont été comparés et il n'y a pas de différence de survie (53).

2.5.3.1.2.2 Pemetrexed

Le pemetrexed en monothérapie à la posologie de 500 mg/m² avec supplémentation vitaminique toutes les trois semaines a été comparé au docetaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Le pemetrexed a montré une efficacité comparable en termes de réponse, de survie médiane et de taux de survie à un an. De plus le profil de toxicité du pemetrexed est avantageux par rapport à celui du docetaxel avec significativement moins de neutropénie (5 vs 40 %), de neutropénie fébrile (2 vs 13%), moins d'hospitalisation pour évènement indésirable (6 vs 11%) et moins d'alopécie (6 vs 37%).

Cependant l'AMM du pemetrexed a été restreinte au sous-type histologique non épidermoïde devant la démonstration d'une efficacité supérieure du pemetrexed pour ce sous-type. Le pemetrexed n'est plus utilisable s'il a déjà été utilisé en première ligne.

2.5.3.1.2.3 Erlotinib

L’erlotinib à la dose de 150 mg/j possède une AMM en Europe et aux Etats-Unis en deuxième ou troisième ligne après échec d’une chimiothérapie à base de platine (54). L’erlotinib est potentiellement efficace quelque soit l’histologie, le sexe du patient et son statut tabagique, mais semble mieux fonctionner dans les adénocarcinomes, chez les femmes et les patients non fumeurs.

En pratique le choix de prescription du médecin va pouvoir être orienté par le mode d’administration de ces trois traitements (au domicile ou à l’hôpital), leurs profils de toxicités et donc les comorbidités du patient, le sous type histologique et le coût du traitement.

2.5.3.2 Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)

Le CBPC est un cancer habituellement très chimiosensible, mais la plupart des patients rechuteront après avoir complété le traitement initial. Le choix du traitement de seconde ligne va dépendre en grande partie de l’intervalle entre le traitement initial et la rechute. Trois groupes peuvent être définis : les CBPC réfractaires au sel de platine (progression pendant le traitement de première ligne ou durant les 3 mois suivant la fin du traitement de première ligne), les CBPC résistants au sel de platine (rechute entre 3 et 6 mois suivant la fin du traitement de première ligne) et les CBPC sensibles au sel de platine (rechute après 6 mois).

Les patients avec un CBPC réfractaires ont une médiane de survie de 2 à 3 mois. Ces patients ont peu de chance de bénéficier des combinaisons standards de la chimiothérapie.

Si l’intervalle entre la fin de la première ligne de traitement et la récidive est d’au moins 3 mois et que l’état général du patient le permet, la réinduction du traitement de première ligne à base de sel de platine est recommandée (55).

Une alternative à la réinduction du traitement de première ligne est l’utilisation d’un traitement sans résistance croisée. Pour les patients ayant un indice de performance de 0 ou 1, l’association cyclophosphamide (750 à 1200 mg/m² à J1), doxorubicine (45 à 50 mg/m² à J1),

vincristine (1,4 mg/m² à J1) toutes les trois semaines. Pour les patients ayant un indice de performance de 2, il est possible de proposer le topotécan (1,5 mg/m²/j de J1 à J5 en IV ou 2,3 mg/m²/j de J1 à J5 par voie orale) toutes les 3 semaines. Pour cette molécule l'administration du traitement peut se faire aussi bien par voie orale ou intra veineuse, ces deux voies d'administration ayant une efficacité et une tolérance identiques (56).

2.5.4 Monographie des molécules utilisées dans le traitement des cancers bronchiques (57,58,59)

2.5.4.1 Le cisplatin

Il s'agit d'un agent alkylant dérivé du platine, inhibant la synthèse d'ADN par formation de ponts inter- et intracaténaires et possédant un effet hypocalcémiant propre maximal vers le 10^{ème} jour et persistant environ 1 mois.

Sa distribution tissulaire est rapide, avec des concentrations maximales dans les reins, le foie, l'intestin grêle et le colon, mais peu dans le système nerveux central. Il présente une forte liaison aux protéines plasmatiques (90%). Sa cinétique est triphasique avec une demi-vie terminale longue de 58 à 73 heures et une élimination principalement urinaire.

En fonction des protocoles il sera utilisé à la posologie de 50 à 120 mg/m² par cycle avec un cycle toutes les 3 à 6 semaines.

Les contre-indications à son utilisation sont : une hypersensibilité connue aux dérivés du platine, la grossesse et l'allaitement, la vaccination amarile, l'association à l'utilisation de phénytoïne et une clairance de la créatinine < 60 ml/min.

2.5.4.2 Le carboplatine

Il s'agit d'un agent alkylant dérivé du platine, ayant des propriétés similaires à celles du cisplatine avec l'avantage de toxicités moindre au niveau rénal, neurologique, digestif et de ne

pas nécessiter d'hyperhydratation. Cependant il possède une myélotoxicité plus marquée que le cisplatine.

Il présente une bonne diffusion dans le liquide céphalo rachidien et une liaison aux protéines plasmatiques faible (de 10 à 25%). Son élimination se fait par excréition urinaire sans sécrétion tubulaire avec une demi-vie d'élimination de 24 heures.

Pour le carboplatine l'adaptation de la posologie en fonction du débit de filtration glomérulaire est une règle. L'adaptation individuelle de la posologie peut être approchée par la formule de Chatelut ou la formule de Calvert. Dans les deux cas la formule de base est identique :

$$\text{Dose de Carboplatine (mg)} = \text{AUC} \times \text{Clairance de carboplatine (ml/min)}$$

Les AUC cibles sont déterminées en fonction des éventuels traitements antérieurs et du protocole thérapeutique selon que le carboplatine est utilisé seul ou en association :

- Carboplatine en monothérapie chez un patient non prétraité : AUC cible 6-8mg/ml x min
- Carboplatine en monothérapie chez un patient prétraité : AUC cible 4-6mg/ml x min
- Carboplatine en association chez un patient non prétraité : AUC cible 4-6 mg/ml x min

La différence entre les formules de Chatelut et Calvert va porter sur la détermination de la clairance de carboplatine.

La formule de Chatelut va intégrer plusieurs caractéristiques du patient comme l'âge, le sexe, le poids et la créatinine plasmatique pour calculer la clairance de carboplatine :

$$\text{Clairance de carboplatine}_{\text{ml/min}} =$$

$$0,134 \times \text{poids}_{\text{kg}} + (218 \times \text{poids}_{\text{kg}} \times (1 - 0,00457 \times \text{âge}_{\text{années}}) \times (1 - 0,314 \times \text{sexe}_{\text{h=0, f=1}})) / \text{créatininémie}_{\mu\text{M}}$$

La formule de Calvert fait intervenir le débit de filtration glomérulaire (GFR) pour calculer la clairance de carboplatine

$$\text{Clairance de carboplatine}_{\text{ml/min}} = \text{GFR} + 25$$

La mesure du débit de filtration glomérulaire étant difficilement réalisable en pratique clinique, on le détermine à partir des formules de Jelliffe et/ou Cockcroft.

L'administration du carboplatine se fera tous les 21 ou 28 jours en fonction du protocole utilisé.

Les contre-indications à son utilisation sont une hypersensibilité aux sels de platine, la grossesse et l'allaitement, la vaccination amarile et insuffisance rénale sévère caractérisée par une clairance rénale < 20 ml/min

2.5.4.3 La vinorelbine (Navelbine®)

Il s'agit d'un poison du fuseau de la famille des vinca-alcaloïdes, qui inhibe la polymérisation de la tubuline. Elle agit préférentiellement sur les microtubules mitotiques et n'affecte les microtubules axonaux qu'à forte concentration ce qui lui confère une toxicité neurologique inférieure à celle des autres vinca-alcaloïdes. Elle bloque la mitose en phase G2 et en métaphase et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

La biodisponibilité de la vinorelbine par voie orale est de environ 40%. La vinorelbine se caractérise par un volume de distribution important à l'état d'équilibre caractérisant une large distribution tissulaire en particulier dans les tissus pulmonaires. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 50 à 80%. Son élimination se fait de manière prédominante par excréition biliaire, l'élimination rénale étant < 20%. Sa demi-vie d'élimination est d'en moyenne 40 heures.

Lorsqu'elle est utilisée en monothérapie la vinorelbine est administrée à la posologie de 25 à 30 mg/m² par semaine en intraveineux et à la posologie de 60 à 80 mg/m² par semaine par voie orale. Lorsqu'elle est utilisée en association la vinorelbine sera administrée au J1 et au J5 ou au J1 et au J8 de cycles de 21 jours à la dose de 30 mg/m².

Les contre-indications à l'utilisation de la vinorelbine sont une hypersensibilité au produit, la grossesse et l'allaitement, un taux de neutrophiles < à 1500/mm³ ou une infection sévère actuelle ou récente, l'association au vaccin antiamarile et une insuffisance hépatique sévère.

2.5.4.4 Le paclitaxel (*Taxol®*)

Le paclitaxel est un taxoïde extrait de l’if (dérivé hémisynthétique). Il se lie à la tubuline, favorisant sa polymérisation en microtubules. Cette fixation stabilise les microtubules et inhibe leur capacité de dépolymérisation. Ceci conduit à l’interruption de la mitose et de la réplication cellulaire. Le paclitaxel est essentiellement actif en phase S du cycle cellulaire. Il peut induire la différenciation cellulaire ainsi que la fragmentation de l’ADN, ce qui suggère que l’apoptose est impliquée dans le mécanisme d’action.

Le paclitaxel présente une bonne diffusion tissulaire et un taux de liaison protéique d’environ 95%. Le métabolisme hépatique par le cytochrome P450 et l’élimination biliaire constituent les principaux mécanismes d’élimination du paclitaxel. Sa demi-vie moyenne d’élimination est de 20 heures.

Tous les patients recevant du paclitaxel doivent recevoir une prémédication à base de corticoïdes, d’antihistaminiques et d’antagonistes du récepteur H2. La dose recommandée de paclitaxel est de 175mg/m², suivi de cisplatine à la posologie de 80 mg/m² avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure. Le paclitaxel doit être administré avant le cisplatine. Lorsque le paclitaxel est administré après le cisplatine, la myélosuppression induite est plus profonde. En effet une diminution de 20% de la clairance du paclitaxel a été déterminée lorsqu’il est administré après le cisplatine. Pour les patients présentant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 500/ mm³ pendant 7 jours ou plus) ou présentant une neuropathie sévère, les doses doivent être réduites de 20% lors des cures suivantes.

Pour les patients présentant des troubles hépatiques des adaptations de posologie peuvent être proposées (60):

- Pour une bilirubinémie < 1,5 mg/dl et des transaminases à deux fois la normale : réduction de dose de 25%
- Pour une bilirubinémie comprise entre 1,6 mg/dl et 30 mg/dl : réduction de dose de 60%
- Pour une bilirubinémie > 73 mg/dl : réduction de dose de 75%

Les contre-indications à l’utilisation du paclitaxel sont une hypersensibilité au paclitaxel ou à l’un des excipients, en particulier à l’huile de ricin polyoxyéthylénée, un nombre de neutrophiles < 1500/ mm³ et l’allaitement.

2.5.4.5. Le docetaxel (Taxotere®)

Comme le paclitaxel, le docetaxel est un taxoïde extrait de l'if et obtenu par hémisynthèse. Il agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation, conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre.

Le docetaxel a une bonne diffusion tissulaire, et un taux de liaison aux protéines plasmatiques de plus de 95%. Le docetaxel a un métabolisme hépatique oxydatif lié au cytochrome P450 et une élimination majoritairement biliaire (80%). Sa demi-vie d'élimination est de 11h.

Lors de l'administration de docetaxel les patients doivent recevoir une prémédication par corticoïde orale pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion. Une prophylaxie par G-CSF sera utilisée lorsqu'il sera associé au carboplatine, pour diminuer le risque de toxicité hématologique. La dose recommandée de docetaxel en monothérapie ou en association avec du cisplatine est de 75 mg/m² toutes les 3 semaines ou 30 à 45 mg/m² par semaine. Pour les patients pour lesquels le nadir du nombre de plaquettes lors de la cure précédente était < 25 000/m³, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docetaxel doit être réduite à 65 mg/m² lors des cycles suivants. Si malgré la prémédication, un patient présente une réaction d'hypersensibilité sévère, le docetaxel ne devra pas lui être réadministré.

Les contre-indications à l'utilisation du docetaxel sont une hypersensibilité au docetaxel ou à l'un des excipients, un nombre initial de neutrophiles < 1500/mm³, la grossesse et l'allaitement ou une insuffisance hépatique sévère (transaminases supérieures à 3,5 fois la normale et Phosphatases ALcalines (PAL) supérieures à 6 fois la normale).

2.5.4.6. La gemcitabine (Gemzar®)

La gemcitabine est un analogue nucléosidique qui nécessite une double activation intracellulaire par phosphorylation. Les dérivés actifs obtenus sont de faux substrats pour la ribonucléotide réductase, enzyme qui transforme les ribonucléotides en désoxyribonucléotides, et peuvent s'incorporer dans la double hélice d'ADN à la place du dCTP. Ils inhibent donc la synthèse de l'ADN et ses processus de réparation.

Après injection intraveineuse, la fixation aux protéines plasmatiques est négligeable. La gemcitabine est rapidement métabolisée par la cytidine désaminase dans le foie, les reins, le sang et les autres tissus. Parmi les métabolites produits certains sont actif (dFdCDP et dFdCTP). L'élimination est majoritairement urinaire et la demi-vie varie de 50 minutes à 5 heures en fonction des durées d'administration.

La posologie de la gemcitabine en monothérapie est de 1000 mg/m² administrée au J1, J8 et J15 de cycles de 28 jours. En association avec le cisplatine la gemcitabine peut être administrée au cours de cycles de 3 semaines à la posologie de 1250 mg/m² à J1 et J8, mais elle peut également être administrée au cours de cycles de 4 semaines à la posologie de 1000 mg/m² à J1, J8 et J15. En cas de toxicité non hématologique sévère le traitement par gemcitabine devra être réduit, différé jusqu'à résolution de la toxicité ou suspendu selon l'avis du médecin. Avant l'instauration d'un cycle, les patients doivent avoir un nombre de plaquettes d'au moins 100 G/l et de granulocytes d'au moins 1500 x 10⁶/l. En cas de toxicité hématologique les adaptations de doses seront les suivantes :

- Granulocytes compris entre 500 et 1000 x 10⁶/l ou plaquettes comprises entre 50 et 100 G/l au cours du cycle : réduction de 25% de la dose.
- Granulocytes < 500 x 10⁶/l ou plaquettes < 50 G/l au cours du cycle : pas d'administration de la cure.

Les contre-indications à l'administration de ce produit sont une hypersensibilité à la gemcitabine ou à l'un des excipients, la grossesse, l'allaitement et l'association concomitante à une radiothérapie.

2.5.4.7 Le pemetrexed (Alimta®)

Le pemetrexed est un cytotoxique antifolate multicible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réPLICATION cellulaire. Le pemetrexed inhibe la thymidylate synthétase, la dihydrofolate réductase et la gycinamide ribonucléotides formyltransférase qui sont des enzymes clés pour la biosynthèse de novo de la thymidine et des nucléotides puriques.

Après administration, le pemetrexed a un taux de fixation aux protéines plasmatiques de 81%. Le pemetrexed possède un métabolisme hépatique limité et est principalement éliminé par les urines. Sa demi-vie d'élimination est de 3,5 heures.

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être prise pendant 3 jours en débutant la veille de la perfusion de pemetrexed. Les patients doivent également recevoir une supplémentation en vitamines afin de réduire les toxicités. Il va s'agir d'acide folique par voie orale à une posologie comprise entre 350 et 1000 µg quotidiennement. Au moins 5 doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première injection de pemetrexed. Cette supplémentation sera poursuivie jusqu'à 21 jours après la dernière injection de pemetrexed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B12 (1000 µg) dans la semaine précédant la première dose puis une fois tous les 3 cycles.

Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égale à 1500 / mm³ et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 G/l. La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 45 ml/min. Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de transaminases et de phosphatases alcalines doivent être inférieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale ou 5 fois en cas de métastases hépatiques.

La posologie recommandée de pemetrexed est de 500 mg/m² au J1 de chaque cycle de 21 jours qu'il soit en monothérapie ou en association avec du cisplatine.

Des modifications des doses de pemetrexed et de cisplatine seront nécessaires en cas de toxicités hématologiques :

- Au nadir PNN < 500/mm³ et plaquettes ≥ 50 G/l : réduction de dose de 25 % pour les deux produits par rapport à la dose précédente.
- Au nadir plaquettes ≤ 50 G/l quel que soit le taux de PNN : réduction de dose de 25 % pour les deux produits par rapport à la dose précédente
- Au nadir plaquettes ≤ 50 G/l avec saignements quel que soit le taux de PNN : réduction de dose de 50% pour les deux produits par rapport à la dose précédente

Pour les toxicités non hématologiques les adaptations de doses seront les suivantes :

- Toute toxicité de grade 3 ou 4, excepté mucite : réduction de 25% de la dose de pemetrexed et de 25% de la dose de cisplatine par rapport aux doses précédentes.
- Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4 : réduction de 25% de la dose de pemetrexed et de 25% de la dose de cisplatine par rapport aux doses précédentes.
- Mucite de grade 3 ou 4 : réduction de 50% de la dose de pemetrexed par rapport à la doses précédente et conservation de la dose de cisplatine.

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses :

- Toxicité de grade 0 ou 1 : pas d'adaptation des doses
- Toxicité de grade 2 : pas d'adaptation de la dose de pemetrexed, réduction de 50% de la dose précédente de cisplatine
- Toxicité de grade 3 ou 4 : arrêt du traitement.

Le traitement par pemetrexed doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou 4 après deux réductions de dose

Les contre-indications à l'utilisation du pemetrexed sont l'hypersensibilité au pemetrexed ou à l'un de ses excipients, la grossesse et l'allaitement et l'association avec le vaccin amarile.

2.5.4.8. L'étoposide

Il s'agit d'un dérivé hémisynthétique de la podophylotoxine agissant par inhibition de la topoisomérase II, perturbant ainsi, par stabilisation de complexes clivables ADN-topoisomérase II, les phénomènes de réPLICATION de transcription et de réparation de l'ADN.

La résorption digestive est variable de 25 à 75%. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 94%. La distribution se fait dans le foie, les reins, le cœur, le cerveau, la rate et l'intestin mais la diffusion est faible au niveau du liquide céphalo rachidien. L'élimination est urinaire majoritairement. La demi vie d'élimination est de 6 heures en moyenne.

La posologie de l'étoposide est de 50 à 150 mg/m² de J1 à J3 au cours de cycles de 21 jours par voie intraveineuse ou de 100 à 300 mg/m² de J1 à J3 au cours de cycles de 21 jours par

voie orale. S'il existe une insuffisance rénale avec une clairance à la créatinine < 60 ml/mn, il sera nécessaire de diminuer les posologies. En cas d'insuffisance hépatique caractérisée par une bilrubine comprise entre 25 et 51 µM et des aspartate-aminotransférases > 180, il sera nécessaire de réduire la dose d'étoposide de 50%.

Les contre-indications à l'utilisation de l'étoposide sont une hypersensibilité connue à ce produit, la grossesse, l'allaitement, l'association au vaccin antiamarile.

2.5.4.9. Le topotécan (Hycamtin®)

Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la camptothécine. C'est un inhibiteur de la topoisomérase I, stabilisant les complexes clivables ADN-topoisomérase I et provoquant ainsi des coupures monobrin de l'ADN. Ces cassures perturbent les phénomènes de réPLICATION de l'ADN au niveau de la fourche de réPLICATION qui sont à l'origine de la mort cellulaire.

Après administration intraveineuse, la fixation aux protéines plasmatiques est de 35%. Le topotécan va être métabolisé par hydrolyse de son cycle lactone, aboutissant à un acide hydroxylé à cycle ouvert. L'élimination est principalement urinaire sous forme de topotécan inchangé et hydroxylé. La demi-vie du topotécan est de 2 à 3 heures.

Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de PNN \geq 1,5 G/l, un nombre de plaquettes \geq 100 G/l et un taux d'hémoglobine \geq 9g/dl, après transfusion si nécessaire. La posologie de topotécan est de 1,5 mg/m²/j de J1 à J5 au cours de cycles de 21 jours. Pour des patients présentant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 39 ml/min, la posologie est diminuée à 0,75 mg/m²/j pendant 5 jours consécutifs au cours de cycle de 21 jours.

Les contre-indications à l'utilisation de topotécan sont l'hypersensibilité à ce produit ou à l'un de ses excipients, l'allaitement et la grossesse et la myélosuppression sévère avant le début de la première cure (PNN < 1,5 G/l et plaquettes < 100 G/l).

2.5.4.10. L'erlotinib (Tarceva®)

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (*Epidermal Growth Factor Receptor* : EGFR). L'erlotinib est un puissant inhibiteur de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. L'EGFR est exprimé à la surface des cellules normales et cancéreuses.

La biodisponibilité orale de l'erlotinib est de 60%. Le pic plasmatique est atteint en 4 heures et le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 95%. L'erlotinib a un métabolisme hépatique par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 1A2 du cytochrome P450. L'élimination est essentiellement biliaire. La demi-vie est de 36 heures et l'état d'équilibre est atteint en 7 à 8 jours.

La posologie quotidienne recommandée d'erlotinib est de 150 mg/j. Quand une adaptation de posologie est nécessaire, la diminution se fera par palier de 50 mg.

Les contre-indications à l'utilisation de l'erlotinib sont l'allergie à l'erlotinib ou à l'un des excipients, la grossesse et l'allaitement, la galactosémie, le déficit en lactase et les syndromes de malabsorption du glucose ou du galactose.

2.5.4.11. Le bevacizumab (Avastin®)

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal se liant au *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) qui est un facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse. Il inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restant et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

Le métabolisme et l'élimination du bevacizumab sont similaires à ceux des IgG endogènes, principalement via un catabolisme protéolytique dans l'ensemble du corps. La demi-vie d'élimination du bevacizumab est de 20 jours.

Afin de limiter les risques d'incident hémorragique au cours du traitement par bevacizumab, avant d'administrer du bevacizumab à un patient, il sera nécessaire de s'assurer de l'absence d'hémoptysie récente, qu'il ne s'agit pas d'un carcinome épidermoïde et/ou d'une tumeur centrale à proximité des gros vaisseaux et que la lésion ne présente pas de cavitation ou de nécrose. Le bevacizumab sera administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles, puis le bevacizumab sera poursuivi en monothérapie jusqu'à progression de la maladie. La posologie sera de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les 3 semaines.

Les contre-indications à l'utilisation de bevacizumab sont l'hypersensibilité au bevacizumab ou l'hypersensibilité aux produits de cellules ovariennes de hamster chinois ou à d'autres anticorps recombinant humains ou humanisés, la présence de métastases cérébrales symptomatiques, la grossesse et l'allaitement.

2.5.5 Toxicités des chimiothérapies utilisées dans la prise en charge des cancers bronchiques (61)

2.5.5.1 Evaluation des toxicités

Toute chimiothérapie agit en même temps sur les cellules tumorales et sur les cellules normales de l'organisme, surtout les cellules des tissus à renouvellement rapide (tissus hématopoïétiques et muqueuses digestives). Il en résulte des toxicités multiples, à expression clinique (mucites) ou biologique (anémie, augmentation des enzymes hépatiques).

Afin d'homogénéiser le langage entre les différents thérapeutes, l'OMS a publié des tables de toxicité qui concernent les différents appareils et les différentes fonctions (Annexe 3). En fonction de l'importance des troubles induits, des grades de toxicités allant de 0 à 4 sont attribués. En général les grades 0 correspondent à une absence de toxicité, les grades 1 montrent un trouble léger, les grades 2 un trouble plus important mais ne perturbant pas la vie quotidienne, les grades 3 requièrent un traitement et les grades 4 sont des affections sévères nécessitant un traitement énergique et une hospitalisation.

Pour l'hématologie les grades sont exprimés en valeur absolue, alors que pour la biologie, compte tenu de la variabilité des techniques les grades sont exprimés par rapport à la normale du laboratoire concerné. Pour les symptômes cliniques, il existe une gradation très régulière entre les symptômes, le grade 4 traduit souvent des lésions plus ou moins irréversibles.

2.5.5.2 Principales toxicités en cancérologie pulmonaire.

2.5.5.2.1 Toxicités hématologiques

La toxicité des chimiothérapies sur la moëlle osseuse peut conduire à des neutropénies, des thrombocytopenies et à des anémies, dont la sévérité dépend du patient et du protocole.

2.5.5.2.1.1 La neutropénie

La neutropénie est une toxicité limitante dont la gravité et la fréquence peuvent conduire à limiter les doses d'anticancéreux, ce qui n'est pas souhaitable. La sévérité de la neutropénie ainsi que sa durée déterminent le risque infectieux. Un âge supérieur à 70 ans et/ou un mauvais indice de performance sont des facteurs de risque de neutropénie. L'association de plusieurs substances est également un facteur de risque accru de neutropénie. Une fonction rénale altérée peut augmenter l'exposition des patients aux médicaments ayant une élimination majoritairement rénale et majorer leur toxicité (étoposide, cisplatine, carboplatine, pemetrexed, topotécan). Une adaptation de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine peut s'avérer nécessaire.

Afin de prévenir la survenue des neutropénies et éviter des hospitalisations et/ou des décalages de cures, il est possible d'utiliser des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF). Dans cet objectif l'*European Organisation for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) a émis des recommandations pour la prévention des neutropénies (62).

Les recommandations sont les suivantes :

- Utilisation de G-CSF en prévention primaire pour les patients recevant une chimiothérapie ayant un risque estimé de neutropénie fébrile > 20% (Topotécan, docetaxel-carboplatine, étoposide-cisplatine)
- Utilisation de G-CSF en prévention primaire pour les patients recevant une chimiothérapie ayant un risque estimé de neutropénie fébrile de 10 à 20% (cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine, étoposide-carboplatine, paclitaxel cisplatine, docetaxel-cisplatine, vinorelbine-cisplatine) et présentant un facteur de risque individuel de neutropénie fébrile (âge>65 ans, mauvais état général, maladie avancée, comorbidités importantes, cytopénie par envahissement tumoral médullaire, sexe féminin, antécédents de radio chimiothérapie ou de radiothérapie étendue)
- Pas d'utilisation de G-CSF en prévention primaire pour les patients recevant une chimiothérapie ayant un risque estimé de neutropénie fébrile <10%.
- Concernant le choix du G-CSF, l'EORTC recommande l'utilisation de l'un ou l'autre des trois produits disponibles : le filgrastim (Neupogen®), le pegfilgrastim (Neulasta®) ou le lenograstim (Granocyte®). En effet il existe peu de différences entre ces trois produits.

En ce qui concerne la prophylaxie secondaire pour les patients ayant présenté une neutropénie fébrile au cours d'un cycle précédent de chimiothérapie, dans les situations palliatives, la diminution de doses ou le décalage des cures sont recommandés. En situation adjuvante en l'absence d'essais randomisés comparant l'utilisation des G-CSF en prophylaxie secondaire à l'absence de prophylaxie secondaire, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée sur les bénéfices de la prophylaxie secondaire en termes de survie, qualité de vie et de coûts (63).

2.5.5.2.1.2 L'anémie

L'anémie à plusieurs origines. Elle peut être liée à la production excessive de cytokines pro-inflammatoires au cours de la maladie. Elle peut également être liée aux chimiothérapies, en particulier celles à base de platine qui peuvent entraîner une anémie par myélosuppression, par toxicité directe sur la lignée erythrocytaire par l'intermédiaire du glutathion lors de

l'inactivation du platine ou par toxicité sur les cellules de l'endothélium peritubulaire productrices d'ErythroPOïétine (EPO).

L'anémie va se traduire chez le patient par une fatigue, une dyspnée et éventuellement une décompensation de pathologies préexistantes. L'anémie est également un facteur pronostic défavorable pour l'évolution de la pathologie cancéreuse.

L'EORTC a publié en 2007 une mise à jour de ses recommandations concernant l'utilisation d'EPO (64).

Les recommandations sont les suivantes :

- Avant l'instauration de traitement par EPO, s'assurer de l'absence de causes sous-jacentes à l'anémie (carence martiale, dénutrition, saignement ou hémolyse) et les traiter si nécessaire.
- Pour les patients présentant un taux d'hémoglobine < 9g/dl, les transfuser et évaluer ensuite la nécessité d'un traitement par EPO.
- Pour les patients asymptomatiques présentant un taux d'hémoglobine $\leq 11,9\text{g/dl}$, mise en place d'un traitement par EPO selon les facteurs individuels, avec pour objectif un taux d'hémoglobine de 12g/dl.
- Pour les patients symptomatiques avec un taux d'hémoglobine compris entre 9 et 11g/dl, initiation d'un traitement par EPO
- Pour les patients présentant un taux normal d'hémoglobine un traitement préventif n'est pas recommandé.

Concernant le choix de l'EPO, l'EORTC ne fait pas de distinction entre les différentes EPO : epoïétine α ou epoïétine β en administration hebdomadaire ou darbepoïétine α administrée toutes les 3 semaines.

2.5.5.2.1.3 La thrombopénie

Certains cytostatiques ont une toxicité hématologique plus marquée sur la lignée plaquettaire. Il conviendra alors de surveiller régulièrement les paramètres hématologiques.

Contrairement à ce qu'il existe pour la prise en charge des anémies et des neutropénies, les facteurs de croissance stimulant la thrombopoïèse (romiplostim et eltrombopag) ne sont indiqués que dans la prise en charge du purpura thrombopénique auto-immun. La seule prise en charge médicale qui pourra être proposée en cas de thrombopénie induite par la chimiothérapie est la transfusion de concentrés plaquettaires. Pour un taux plaquettaire > à 50 G/l il n'y a pas d'indication de transfusion de concentré plaquettaire. Pour un taux plaquettaire < 10 G/l l'indication de transfusion de concentré plaquettaire est retenue. Entre ces deux bornes l'indication de transfusion sera fonction de l'existence de facteurs de risque, du délai d'installation de la thrombopénie ou de l'existence d'un syndrome hémorragique.

2.5.5.2.2 Toxicités digestives

2.5.5.2.2.1 Nausées et vomissements (65)

La survenue des nausées et vomissements est une situation particulièrement fréquente en oncologie thoracique, compte tenu des protocoles de chimiothérapies utilisés à base de sels de platine, de la fréquence des lésions secondaires cérébrales avec hypertension intracrânienne et de la survenue d'anomalies métaboliques telles que l'hypercalcémie. Cependant parmi ces différentes causes, les Nausées et Vomissement Chimio Induits (NVCI) dominent.

Les différents produits de chimiothérapie peuvent être classés en fonction de leur potentiel émétisant :

- Hautement émétisant (>90%) : cisplatine
- Modérément émétisant (30 à 90%) : carboplatine
- Faiblement émétisant (10 à 30%) : paclitaxel, docetaxel, topotecan, etoposide, pemetrexed, gemcitabine.
- Très faiblement émétisant (<10%) : bevacizumab, vinorelbine

Il est important de noter que l'association du cisplatine à un autre produit de chimiothérapie majore son potentiel émétisant.

Il est possible de distinguer deux types de NVCI : les NVCI à la phase aiguë et les NVCI retardés. Les NVCI à la phase aiguë apparaissent au cours des 24 premières heures qui suivent

l'administration des cytotoxiques. Les NVCI retardés sont observés entre la vingt-quatrième heure et le cinquième jour. Ils sont liés à l'utilisation des chimiothérapies hautement émétisantes à base de cisplatine.

La prise en charge thérapeutique va s'appuyer sur l'utilisation de différentes classes d'anti émétiques : les agonistes des récepteurs de la sérotonine ou sétrons, les benzamides, les corticoïdes et les anti neurokine 1 (Anti-NK1). D'autres antiémétiques tels que des antidopaminergiques (dompéridone) et les phénothiaziniques peuvent également être utilisés (métopimazine).

Le choix des molécules à utiliser et de leur posologie se fera en fonction du potentiel émétisant des chimiothérapies (tableau I).

Antiémétiques	Hautement émétisant	Moyennement émétisant	Faiblement émétisant	Très faiblement émétisant
Sétrons	J1	J1		
Granisétrons	IV : 1 mg PO : 2 mg	IV : 1 mg PO : 2 mg		
Ondansétrons	IV : 8mg PO : 24 mg	IV : 8 mg PO : 8mg x 2/j		
Corticoïdes	J1, J2, J3	J1, J2, J3	J1	
Dexaméthasone	PO : 12 mg	PO : 20 mg	PO : 8 mg	
Méthyl-prednisolone	PO : 64 mg	PO : 100 mg	PO : 40 mg	
Anti-NK1	J1 : PO : 125mg			
Aprépitant	J2,J3 : PO : 80 mg			

Tableau I. Posologies des principaux médicaments antiémétiques (65)

En complément les recommandations émises par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) rappellent que les sétrons ne sont pas indiqués pour les NVCI retardés des chimiothérapies hautement émétisantes. Le traitement prophylactique des NVCI retardés se fera par l'association de corticoïde et d'aprépitant.

2.5.5.2.2.2. Autres toxicités digestives

Les autres toxicités gastro-intestinales les plus fréquemment retrouvées sont des douleurs abdominales, des diarrhées ou des mucites qui altèrent l'absorption intestinale des nutriments et peuvent causer une malnutrition transitoire.

Une œsophagite avec dysphagie et douleur thoracique rétrosternale peut être provoquée par les taxanes et sa sévérité peut être majorée par la radiothérapie thoracique. Les symptômes des œsophagites radiques sont maximums au 30^{ème} jour du début de la radiochimiothérapie et persistent jusqu'à 1 à 3 semaines après la fin du traitement.

2.5.5.2.3 Insuffisance rénale

La néphrotoxicité peut être secondaire à des diarrhées ou à des vomissements ou résulter d'une toxicité directe sur le glomérule ou sur le tubule. Elle peut être majorée par une déshydratation et un âge élevé.

Pour le cisplatine l'insuffisance rénale est le plus souvent la conséquence d'une nécrose tubulaire aiguë survenant 8 à 10 jours après le début du traitement. Cette insuffisance rénale est le plus souvent réversible, mais des observations d'insuffisance rénale chronique ont été rapportées lorsque la dose cumulée dépasse 800 mg/m² (66). Plusieurs anomalies ont été décrites au cours des traitements par les sels de platine : l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie et l'hypokaliémie sont les anomalies les plus fréquemment observées. Afin de prévenir la survenue d'une toxicité rénale il est recommandé d'augmenter l'hydratation du patient avant, pendant et après la perfusion de cisplatine par voies orale et intraveineuse. Une supplémentation par sulfate de magnésium permettra également de limiter le risque d'hypomagnésémie (67).

Des syndromes hémolytiques et urémiques ont été décrits avec la gémcitabine (68). La prise en charge de ce syndrome va consister en une épuration des complexes immuns, un traitement anti-coagulant et un traitement par immunosuppresseurs.

2.5.5.2.4 Cardotoxicité

La toxicité cardiaque est irréversible et concerne l'étoposide (hypotension, hypertension) (69), les anthracyclines, le cyclophosphamide (trouble du rythme, insuffisance cardiaque congestive), le paclitaxel (hypotensions, arythmies).

Les atteintes et les formes cliniques sont différentes selon les médicaments, la plus répandue est retardée et cumulative. Certains facteurs préexistants peuvent aggraver la cardotoxicité : antécédents cardiaques (infarctus myocardique, hypertension, insuffisance cardiaque), irradiation médiastinale et âge.

2.5.5.2.5 Alopécie, troubles des phanères et troubles ophtalmologiques

L'alopecie totale ou partielle est très fréquemment rencontrée. La chute des cheveux débute environ 10 à 20 jours après le début d'une chimiothérapie avec un effet maximal après 1 ou 2 mois. Elle est toujours réversible. Les agents les plus alopeciants sont les anthracyclines, les taxanes, le cyclophosphamide et le topotécan (41). L'alopecie est fonction de la voie d'administration, de la dose et du schéma d'administration : la voie orale ou les perfusions hebdomadaires semblent moins toxiques. Par contre les fortes doses, les schémas intermittents et les associations augmentent la sévérité de la perte.

Le docétaxel peut également être responsable de rashes cutanés et d'altérations unguérales pouvant aller jusqu'à l'onycholyse.

L'erlotinib, une thérapie ciblée, est marqué par sa toxicité cutanée importante à type d'éruption acneiforme, qui pourra être prévenue par l'administration de doxycycline tout au long du traitement. L'erlotinib présente également une toxicité sur les phanères :paronychies, granulomes périunguéaux, trichomégalie voire hypertrichose, modification de l'aspect des cheveux et pousse ralentie. Il existe également lors de l'utilisation d'erlotinib un risque de toxicité ophtalmologique : kératites, keratoconjonctivites, anomalie de la pousse des cils, voire exceptionnellement ulcération et perforation cornéenne.

2.5.5.2.6 Neurotoxicité

La neurotoxicité des anticancéreux peut être centrale, mais elle est essentiellement périphérique avec les chimiothérapies utilisées dans le cancer bronchique. La neurotoxicité périphérique est dose dépendante, limitante car cumulative et avec une forte variabilité interindividuelle. Elle est particulièrement sévère pour la vincristine, le cisplatine et le paclitaxel, modérée pour la vinorelbine.

Les neuropathies périphériques sont secondaires à des lésions axonales distales et le plus souvent symétriques, entraînant des atteintes sensitives et motrices avec paresthésies, hyperesthésies, pertes de sensibilité, douleurs. L'existence d'une neuropathie préexistante aggrave les symptômes. La dégénérescence axonale peut se produire pendant l'exposition et peut continuer à l'arrêt de l'anticancéreux. La réversibilité peut nécessiter 6 mois à 2 ans de délai. Les doses cumulatives associées à une neurotoxicité sont : 400-600 mg/m² pour le cisplatine et 1000 mg/m² pour le paclitaxel.

Il n'existe pour l'instant pas de traitement préventif de la neurotoxicité mais des essais réalisés semblent démontrer un intérêt à l'utilisation de la vitamine E (70,71). Les traitements symptomatiques seront les même que ceux d'autres étiologies.

2.5.5.2.7. Toxicité hépatique (42)

La toxicité hépatique peut se manifester cliniquement de différentes manières : nécrose, fibrose, stéatose, cholestase et atteintes vasculaires. L'estimation de l'atteinte hépatique devra se faire de manière indirecte en utilisant des marqueurs biologiques tels que la bilirubine, le taux de phosphatases alcalines, de transaminases...

Bien que de nombreux produits puissent causer des atteintes hépatiques il s'agit la plupart du temps de réactions idiosyncratiques dues à une réaction du système immunitaire ou à des variations des fonctions métaboliques du patient.

Parmi les cytotoxiques utilisés dans la prise en charge des cancers bronchiques peu sont hépatotoxiques à doses standards. L'utilisation de gemcitabine, paclitaxel, topotecan,

cisplatine ou carboplatine peut donner lieu à des augmentations transitoires et réversibles des enzymes hépatiques, rarement cliniquement significatives.

Il est important de noter que l'apparition de troubles hépatiques au décours d'une chimiothérapie, n'est pas forcément le fait des produits cytotoxiques, mais peu également être due aux traitements concomitants : antibiotiques, anti-émétiques, nutrition parentérale...

3. La greffe d'organe

3.1 Traitements immunosuppresseurs et prévention du rejet de la greffe

3.1.1 La réponse immune après la transplantation (72,73)

Lors de l'attribution d'un greffon à un receveur, une histocompatibilité maximale est recherchée afin de diminuer les risques de réactions allogéniques. Un groupage ABO sera réalisé systématiquement, la présence d'anticorps naturels étant impliquée dans les rejets hyperaigus. Un typage HLA (*human leukocytes antigen*) sera également réalisé. Malgré ces précautions d'histocompatibilité, des réactions immunitaires dirigées contre les allo-antigènes du donneur sont activées chez le receveur.

L'activation des lymphocytes T va jouer un rôle central dans l'initiation de la réponse immune qui conduit au rejet d'une allogreffe, et la majorité des immunosuppresseurs utilisés en transplantation ciblent une des voies d'activation de ces cellules. Les lymphocytes T du receveur sont capables de reconnaître des molécules étrangères issues de l'organe transplanté lorsqu'ils entrent en contact avec des cellules présentant l'antigène qui les leur exposent. S'ensuit alors une cascade de réactions qui vont transformer un lymphocyte T au repos en un lymphocyte T activé. La fonction première des lymphocytes T alors activés, est de secréter des cytokines, comme par exemple l'interleukine 2 (IL-2), qui vont amplifier leur propre réaction et déclencher la réponse effective du rejet, c'est-à-dire l'activation des monocytes et des lymphocytes T cytotoxiques (rejet cellulaire), l'activation de lymphocytes B avec production d'anticorps dirigés contre les antigènes du greffon (rejet humoral) ou parfois l'activation T et B (rejet mixte, cellulaire et humoral).

La cellule T va devoir être stimulée par au moins trois mécanismes pour être activée. Le premier signal se situe au niveau de l'interaction entre la cellule présentatrice d'antigènes et le récepteur de la cellule T. Il nécessite une costimulation pour activer les voies de transduction qui vont permettre l'expression des gènes de l'IL-2 et de son récepteur. Parmi ces voies, la mieux connue est celle de la calcineurine qui peut être inhibée par la ciclosporine (CsA) et le tacrolimus. Ensuite l'interaction entre l'IL-2 et son récepteur va activer le mTOR, une enzyme clé dans le processus de division cellulaire. Cette enzyme peut être efficacement bloquée par

le sirolimus (SRL) et l'évérolimus (EVRL). Finalement comme toute cellule en division, le lymphocyte T synthétise de nouveaux brins d'ADN, ce qui peut être bloqué par l'azathioprine (AZA) et l'acide mycophénolique (MPA)

3.1.2. Traitements immunosuppresseurs d'entretien utilisés en transplantation d'organe(39,40)

3.1.2.1 Les inhibiteurs de la calcineurine (CNI)

3.1.2.1.1 La ciclosporine (CsA) (Sandimmune®, Néoral®)

La CsA va inhiber la synthèse de certaines cytokines, en particulier celle de l'IL-2, par les lymphocytes T. Son effet sur les lymphocytes T est sélectif et réversible. Après avoir pénétré dans le cytoplasme des lymphocytes T, la CsA va se lier à une immunophiline, la cyclophiline. Ce complexe cyclophiline-ciclosporine se lie à la calcineurine et inhibe son activité phosphatasique, ce qui conduit à l'accumulation de phosphoprotéines parmi lesquelles le NF-AT (Nuclear Factor of Activated T cell). Sous forme phosphorylée le NF-AT ne pénètre pas dans le noyau et n'induit pas la synthèse d'IL-2. Outre la synthèse d'IL-2, la CsA inhibe celle d'IL-3, d'IL-4, du Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GMCSF) et du Tumor Necrosis Factor (TNF), cytokines intervenant notamment dans le rejet de greffes.

La ciclosporine va avoir une résorption lente, la concentration plasmatique maximale étant atteinte en une à quatre heures. Pour la spécialité Sandimmune® la résorption digestive de la CsA est variable de 30 à 50% et dépendante des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'absorption des aliments. Avec le Néoral®, qui est de la CsA sous forme de microémulsion, la biodisponibilité est améliorée et sa variabilité inter et intra individuelle est réduite. La distribution de la CsA est majoritairement tissulaire. Dans le plasma le taux de fixation aux protéines de la CsA est d'environ 90%. Le métabolisme de la CsA est majoritairement hépatique avec l'intervention principalement de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Son élimination est biphasique essentiellement par voie biliaire et sa demi-vie est de 6 à 16 heures.

Lorsque la CsA est utilisée dans le cadre de greffe, sa posologie initiale sera de 6 à 15 mg/kg avec une décroissance progressive vers la dose d'entretien comprise entre 2 et 6 mg/kg. Un dosage régulier du taux résiduel de CsA sera réalisé avec pour objectif un taux de 40 à 120 ng/ml dans le plasma et de 100 à 300 ng/ml dans le sang total. En raison de son métabolisme essentiellement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, les interactions médicamenteuses sont nombreuses et des dosages rapprochés seront nécessaires lors de l'introduction de nouveaux traitements.

3.1.2.1.2. Le tacrolimus (Prograf®, Advagraf® gélule LP, Modigraf® suspension buvable)

Le mécanisme d'action du tacrolimus est similaire à celui de la CsA. Cependant le site de fixation moléculaire du tacrolimus est la protéine FKBP12 qui, comme la cyclophiline qui lie la CsA, est une immunophiline. Le complexe tacrolimus/FKBP12 va donc bloquer l'activité phosphatasique de la calcineurine avec inhibition de la synthèse d'IL-2.

Le tacrolimus a une résorption digestive qui est faible avec une biodisponibilité < 20%. Cette biodisponibilité sera modifiée selon la forme galénique utilisée. En effet l'utilisation de la forme suspension buvable permettra d'augmenter la biodisponibilité de 20%. Cependant pour l'ensemble des formes galéniques, la biodisponibilité sera réduite par l'absorption d'aliments riches en graisses. Le tacrolimus présente une forte fixation aux protéines plasmatiques : 99%. Son métabolisme est essentiellement hépatique par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. L'élimination du tacrolimus et de ses métabolites hydroxylés se fait essentiellement par la bile, avec une demi-vie d'élimination d'approximativement 18 heures pour les formes à libération immédiate et d'environ 43 heures pour la forme à libération prolongée.

La posologie initiale de tacrolimus va être déterminée en fonction de l'organe transplanté. Dans le cadre de la prévention du rejet du greffon en transplantation rénale, le tacrolimus sera initialement administré à la posologie de 0,20-0,30 mg/kg/ j en deux prises par jour une heure avant ou deux heures après les repas. Dans le cadre de la prévention du rejet du greffon en transplantation cardiaque la posologie initiale est 0,075 mg/kg/j en deux prises. Il est à noté que l'Advagraf® LP, ne possède pas l'AMM dans cette indication et ne pourra être utilisé qu'en cas de rejet du greffon cardiaque. Enfin quelque soit l'indication et la forme utilisée, un

suivi des concentrations résiduelles sera nécessaire avec pour objectif des concentrations résiduelles sanguines comprises entre 5 et 15 ng/ml.

3.1.2.2 Les antimétabolites

3.1.2.2.1 L'azathioprine (Imurel®)

L'azathioprine est une prodrogue de la 6-mercaptopurine. Il s'agit d'un immunodépresseur à action cytotoxique inhibant la synthèse des purines. Il agit aussi bien sur les lymphocytes T que sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques.

Sa résorption digestive est rapide et complète avec transformation en 6-mercaptopurine. Sa métabolisation se fait au niveau hépatique par action de la xanthine oxydase. L'élimination est urinaire en majeure partie sous forme d'acide thio-urique inactif mais qui garde une toxicité hématopoïétique.

L'azathioprine sera administrée jusqu'à une posologie de 5mg/kg/j en traitement d'attaque, puis la dose d'entretien sera diminuée à 1 à 4 mg/kg/j en fonction de la tolérance clinique et hématologique du patient.

3.1.2.2.2. Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le mycophénolate sodique (Myfortic®)

Le métabolisme du mycophénolate mofétil et du mycophénolate sodique vont aboutir à la formation d'acide mycophénolique qui est le métabolite actif. Il s'agit d'un inhibiteur puissant, sélectif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase, bloquant la synthèse de novo des nucléotides guanosine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines, et que les autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques de suppléance, l'acide mycophénolique a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

Après administration, la résorption digestive est rapide et la biodisponibilité est de 94%. L'alimentation n'a aucun effet sur la biodisponibilité du mycophénolate mofétيل ou sodique mais la concentration plasmatique maximale est réduite de 40% en présence d'aliments. Dans le plasma l'acide mycophénolique est lié à 97% à l'albumine. L'acide mycophénolique sera soumis à un cycle entéro-hépatique puis à une métabolisation hépatique par la glucuronil transférase conduisant à la formation d'un métabolite inactif. L'élimination de ce métabolite se fera par voie urinaire.

Dans le cadre de la prévention du rejet de greffe en transplantation rénale le mycophénolate mofétيل sera administré en dehors des repas à la dose recommandée de 1g deux fois par jour. Le mycophénolate sodique sera utilisé dans la même indication à la posologie de 720 mg deux fois par jour en dehors des repas.

Dans le cadre de la prévention du rejet de greffe en transplantation cardiaque, seul le mycophénolate mofétيل possède cette indication dans son AMM. Il sera utilisé à la posologie de 1,5g deux fois par jour en dehors des repas.

Lors de l'utilisation de mycophénolate mofétيل ou sodique, il n'y aura pas de suivi des taux plasmatiques du médicament, mais une surveillance clinique et biologique du patient.

3.1.2.3 Les inhibiteurs du mTOR

3.1.2.3.1 Le sirolimus (Rapamune®)

Le sirolimus dont la structure biochimique ressemble à celle du tacrolimus, se lie à la même immunophiline, le FKBP-12. Cependant le complexe sirolimus-FKBP-12 n'inhibe pas la calcineurine mais une autre molécule, la mTOR. Cette molécule est une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire. Cette molécule est impliquée dans la prolifération induite par des cytokines. L'inhibition de mTOR va donc entraîner le blocage de plusieurs voies spécifiques à la transduction des signaux. Le résultat est une inhibition de l'activation lymphocytaire, à l'origine de l'immunosuppression. Le sirolimus modifie également la production de VEGF en inhibant la stimulation des cellules endothéliales vasculaires, bloquant ainsi l'angiogénèse.

La pharmacocinétique du sirolimus sera influencée par la forme galénique utilisée (suspension buvable ou comprimé) et par l'association ou non à la CsA. Le sirolimus a une biodisponibilité faible de 14% lors de l'utilisation de la suspension buvable. Sa biodisponibilité est augmentée de 27% lors de l'utilisation de la forme comprimé. Le sirolimus est un substrat de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P. Le sirolimus est principalement métabolisé par O-déméthylation et/ou hydroxylation. Son élimination sera essentiellement fécale, avec une demi-vie d'élimination terminale de 62 heures.

Dans le cadre de la prévention du rejet du greffon après transplantation rénale, le sirolimus sera initié en association avec la CsA et les corticoïdes. Le traitement d'initiation qui sera mis en place pendant les 2 à 3 mois suivant la transplantation débutera par une dose de charge de sirolimus à la posologie de 6 mg, suivie d'une dose de 2 mg une fois par jour. L'administration du sirolimus se fera 4 heures après l'administration de la CsA. L'objectif de concentration résiduelle sera de 4 à 12 ng/ml. Puis la CsA sera progressivement supprimée sur une période de 4 à 8 semaines et la posologie de sirolimus sera ajustée afin d'obtenir des concentrations résiduelles entre 12 et 20 ng/ml. En général la posologie de sirolimus doit être augmentée d'un facteur 4 pour tenir compte à la fois de l'absence d'interactions pharmacocinétiques avec la ciclosporine (augmentation d'un facteur 2) et de l'augmentation des besoins immunsupresseurs en l'absence de ciclosporine (augmentation d'un facteur 2).

3.1.2.3.2 L'évérolimus (Certican®)

Comme le sirolimus, l'évérolimus va se lier avec la protéine cytoplasmique FKBP-12 et ainsi inhiber mTOR. L'évérolimus va donc inhiber l'activation lymphocytaire

La résorption digestive de l'évérolimus va être diminuée par l'ingestion d'aliments riches en graisse, il devra donc toujours être administré à heures fixes, pendant ou en dehors des repas. Sa fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 74%. L'évérolimus va avoir une métabolisation hépatique par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et par la glycoprotéine P. Il va subir des monohydroxylations et des O-déalkylations. Il est également un inhibiteur de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. Aucun des principaux métabolites n'est susceptible de

contribuer de façon significative à l'activité immunosuppressive de l'évérolimus. Son élimination est essentiellement fécale avec une demi-vie terminale de 28 heures.

Dans le cadre de la prévention du rejet du greffon après une transplantation rénale ou cardiaque, la posologie initiale d'évérolimus sera de 0,75 mg deux fois par jour à débuter dès que possible après la transplantation. La dose journalière d'évérolimus sera toujours administrée en même temps que la CsA, mais la dose de CsA sera à diminuer dans les premiers mois post-transplantation. La dose d'évérolimus sera adaptée en fonction de ses concentrations résiduelles dans le sang total. Ces concentrations résiduelles devront être comprises entre 3 et 8 ng/ml. Lorsque la CsA sera interrompue, le suivi des concentrations résiduelles de l'évérolimus sera alors plus rapproché.

3.1.2.4. Les corticoïdes

Grace à l'expression ubiquitaire des récepteurs aux corticoïdes, les corticoïdes vont pouvoir interrompre différentes étapes de la réponse immunitaire. Ils vont permettre d'inhiber la présentation de l'antigène, la production de cytokines et la prolifération des lymphocytes.

Lorsqu'il est nécessaire d'utiliser un corticoïde dans le cadre de l'immunosuppression, il faudra choisir le corticoïde présentant le moins d'effets minéralocorticoïdes. Les corticoïdes utilisés la plupart du temps au long cours sont la prednisone et la prednisolone. Leur posologie en période d'induction sera de 2 mg/kg/j, puis sera progressivement diminuée jusqu'à une posologie d'entretien comprise entre 5 et 15 mg/j (74).

Du fait de leurs nombreux effets indésirables, la tendance est à l'élimination précoce des stéroïdes en fonction de modalités variables, voire à la non introduction des stéroïdes (75).

3.1.3. Toxicités des traitements immunosuppresseurs.

3.1.3.1. Toxicité hématologique

Les antimétabolites, l'azathioprine et le mycophénolate mofétيل, vont présenter tous les deux une toxicité hématologique. Ces deux agents vont induire une myelosuppression, mais qui sera cependant moindre pour le mycophénolate mofétيل du fait de son action plus spécifique sur les lymphocytes.

L'azathioprine va présenter une toxicité hématologique qui sera dose-dépendante. Il s'agira essentiellement d'une leucopénie qui sera réversible lors de la réduction de la posologie, et parfois d'une thrombopénie et/ou anémie. Pour le mycophénolate mofétيل, la toxicité hématologique concerne environ 50 % des patients. Il s'agira de neutropénie, anémie ou thrombopénie.

Les inhibiteurs de mTOR présentent également une toxicité hématologique. Il s'agit essentiellement de thrombopénie ou d'anémie microcytaire, mais il pourra également s'agir parfois de leucopénie.

3.1.3.2 Troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux de type diarrhées, crampes abdominales, sont les principaux effets indésirables du mycophénolate mofétيل. Ces effets sont retrouvés chez environ 45% des patients (76). Ils sont dus principalement à l'action antiproliférative de l'acide mycophénolique sur les entérocytes, et peuvent être améliorés par diminution de la posologie ou arrêt momentané du mycophénolate mofétيل, mais ce au prix d'un risque de déséquilibre de l'immunosuppression. Afin de limiter l'apparition de ces troubles gastro-intestinaux, une formulation gastro-résistante de ce produit a été développée, le mycophénolate sodique.

Les inhibiteurs de mTOR présentent également une toxicité gastro-intestinale en particulier lors de leur utilisation en association avec le mycophénolate mofétيل.

Les inhibiteurs de la calcineurine pourront également causer des troubles de type nausée et anorexie.

3.1.3.3 Toxicité rénale

La toxicité rénale est une complication redoutée lors de l'utilisation d'immunosuppresseurs. Différentes molécules immuno-suppressives sont néphrotoxiques.

Les inhibiteurs de la calcineurine, la CsA et le tacrolimus, ont un effet néphrotoxique qui est connu et nécessitant une surveillance particulière. Dans une étude réalisée chez des patients transplantés rein-pancréas et traités par CsA ou tacrolimus, la néphrotoxicité des inhibiteurs de calcineurine augmentait progressivement pour atteindre pratiquement 100% à 10 ans (77).

Différentes causes sont responsables de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. Il peut s'agir d'une néphrotoxicité aiguë ou fonctionnelle provenant d'un déséquilibre entre les facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs. Cette néphrotoxicité due à une forte exposition à la drogue, est liée à une vasoconstriction rénale et est généralement réversible si elle n'est pas prolongée. Il peut également s'agir d'une néphrotoxicité chronique ou structurelle due à une exposition prolongée et qui conduit à une dysfonction rénale irréversible dont les principales lésions histologiques sont l'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle et la hyalinose artériolaire (78).

Afin de limiter la toxicité des inhibiteurs de la calcineurine des essais ont été réalisés en diminuant les doses d'inhibiteurs de la calcineurine. Dans ce cas là, leur posologie était diminuée en les associant à un autre immunosuppresseur comme le mycophénolate mofétيل (79). Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent également être remplacés dans le traitement de maintien par un inhibiteur de mTOR (80). Une autre alternative consiste également à ne pas les utiliser dans la prise en charge immuno-suppressive. Ils sont alors remplacés soit par des immunosuppresseurs d'un autre groupe tels que les inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus) (81) soit par un inhibiteur du second signal d'activation lymphocytaire (belatacept) (82). Pour l'ensemble de ces modifications, que ce soit une diminution de la posologie des inhibiteurs de calcineurine ou leur suppression dans la prise en charge immuno-suppressive, il faut s'assurer que le gain en terme de néphrotoxicité ne se fait pas au détriment de l'efficacité de la prévention du rejet.

Parmi les autres molécules immunsuppressives, seuls les inhibiteurs de mTOR peuvent présenter une néphrotoxicité. Cette néphrotoxicité est synergique et se manifeste lors de l'association de ces molécules avec les inhibiteurs de la calcineurine. Cette toxicité est partiellement réversible à l'arrêt des inhibiteurs de mTOR.

Les inhibiteurs mTOR peuvent également causer dans 10 à 30% des cas une protéinurie. Leur utilisation sera donc contre-indiquée chez les patients présentant une protéinurie basale supérieure à 800-1000 mg/24 heures.

3.1.3.4. Toxicités cutanées et des phanères.

La CsA entraîne fréquemment une hypertrichose ainsi qu'une hypertrophie gingivale. Le tacrolimus quant à lui pourra être responsable d'une alopécie.

Les inhibiteurs de mTOR peuvent être responsables d'acné ainsi que d'autres éruptions cutanées et d'aphtose buccale. Il a également été observé lors de leur utilisation un ralentissement de la cicatrisation lié à leur action antiangiogénique. Cela sera à prendre en compte dans la période post opératoire en particulier lors de l'association aux corticoïdes.

3.1.3.5 Neurotoxicité

L'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine peut s'accompagner d'une toxicité neurologique. Il peut s'agir d'une toxicité périphérique caractérisée par l'apparition de tremor ou de dysesthésies. L'apparition de tremor est un effet fréquent et dose dépendant.

Mais la toxicité neurologique des inhibiteurs de la calcineurine peut également concerner le système nerveux central. Il s'agit d'un effet beaucoup plus rare pouvant se traduire par une confusion, une aphasic, des crises convulsives, un syndrome parkinsonien... Dans 50 % des cas où une telle toxicité se manifeste, une diminution de la densité de la substance blanche peut être observée par imagerie.

3.1.3.6 Toxicité hépatique (83,84,85)

En fonction de la molécule impliquée, l'atteinte hépatique aura une présentation différente

L'utilisation de l'azathioprine peu conduire à un large spectre d'atteintes hépatiques avec des hépatites cholestatiques, des hépatites cytolytiques avec ou sans réaction d'hypersensibilité. Une atteinte hépatique sans manifestations cliniques existe dans 28% des cas, une hépatite aigue dans 11% des cas. La plupart des atteintes hépatiques observées avec l'azathioprine surviennent au-delà de 6 mois de traitement.

Les corticoïdes peuvent également présenter une toxicité hépatique. Il s'agira principalement d'une stéatose qui pourra apparaître lors de l'utilisation prolongée des corticoïdes à la posologie de 10 à 15 mg/j.

L'utilisation de CsA, peut conduire à l'apparition d'hépatopathies cholestatiques modérées et doses dépendantes. Cliniquement l'atteinte hépatique liée à la ciclosporine est le plus souvent caractérisée par une augmentation modérée des phosphatases alcalines et de la gammaglutamyltransférase, puis des transaminases et de la bilirubine conjuguée.

Pour les autres immunosuppresseurs utilisés dans le cadre de la greffe d'organe, des cas d'atteintes hépatiques ont pu être rapportés, mais leur fréquence reste rare.

3.1.3.7. Troubles métaboliques

Les corticoïdes sont les principaux pourvoeux de troubles métaboliques du type rétention hydrosodée, hypokaliémie, effet diabétogène et augmentation du catabolisme protéique.

Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être responsables de troubles métaboliques du type hyperkaliémie et hypomagnésémie. Ils peuvent également être responsables d'hyperlipidémie, d'hyperuricémie, de goutte, d'intolérance au glucose et de diabète. Le tacrolimus en particulier présente une incidence de diabète plus élevée que la CsA.

Parmi les effets secondaires des inhibiteurs mTOR, on retrouve des œdèmes qui peuvent être traités par l'introduction d'un traitement diurétique (86). Les inhibiteurs de mTOR peuvent

également être responsables d'hypercholestérolémies, qui seront traitées par statines, et d'hypertriglycéridémies.

3.1.3.8 L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une toxicité qui peut être observée lors de l'utilisation de différents immunosuppresseurs.

Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être responsables de cette toxicité, en particulier chez les patients transplantés cardiaques, l'incidence de l'hypertension artérielle étant plus importante lors de l'utilisation de la CsA que du tacrolimus. Cette élévation de la tension est liée à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'hypertension artérielle est un effet secondaire également retrouvé lors de l'utilisation des inhibiteurs de mTOR ainsi que lors de l'utilisation au long cours des corticoïdes.

3.2 La transplantation cardiaque.

En France en 2009, 359 patients ont bénéficié d'une transplantation cardiaque et 21 patients d'une transplantation cœur-poumon (87).

Pour des patients présentant une insuffisance cardiaque de stade IV de la classification de la *New York Heart Association* (NYHA), pour lesquels les traitements médicaux à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de bêta bloquants et de spironolactone ne suffisent plus et qui sont au-delà de toutes ressources thérapeutiques spécifiques médico-chirurgicales, présentant un haut risque de mortalité à un an et âgé de moins de 65 ans, la transplantation cardiaque constitue une thérapeutique d'exception.

Une fois trouvé un greffon compatible avec le receveur, l'intervention est réalisée et la prise en charge du patient greffé va se poursuivre tout au long de sa vie afin de prévenir le rejet de l'allogreffe

3.2.1 Traitements immunosuppresseurs après transplantation cardiaque.

En 1967 la première greffe cardiaque était réalisée par le Dr Barnard. Le receveur survécu 18 jours. En comparaison aujourd’hui la médiane de survie pour les patients greffés est de 11 ans et augmente à 13 ans pour les patients vivants à la fin de la première année post-greffe (88). En effet passé les 30 premiers jours critiques post-opératoires, c'est durant les 6 premiers mois que la mortalité est la plus élevée.

Une telle amélioration du pronostic reflète surtout les progrès réalisés dans le domaine de l’immunosuppression et du contrôle de l’infection.

Depuis la 24^{ème} conférence de Bethesda sur la transplantation cardiaque qui s'est tenue en Novembre 1993, aucune recommandation concernant la prise en charge du traitement immunosuppresseur en transplantation cardiaque n'a été rééditée. L'*International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), prévoit de publier de nouvelles recommandations en Août 2010 afin d'y inclure les nouvelles molécules utilisées. Cependant des tendances générales de prise en charge peuvent être dégagées de la littérature médicale (89,90).

Du fait des modifications de la réponse immunitaire en post-transplantation, il va exister différents niveaux d’immunosuppression.

Tout d'abord pendant la période post-transplantation immédiate, la réponse immunitaire vis-à-vis de l'organe greffé est très active et la prévention du rejet aigu nécessite alors un haut niveau d’immunosuppression. Le traitement d’induction va comprendre l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux, associés à un inhibiteur de la calcineurine, du mycophénolate mofétil ainsi que des stéroïdes. Le bénéfice apporté par le traitement d’induction dans la prévention du rejet aigu du greffon sera contrebalancé par le risque augmenté d'infections.

Après la période d’induction, l’importance de la réponse immune ainsi que le risque de rejet du greffon diminuent avec le temps mais ne disparaissent jamais complètement. Cela va donc nécessiter un traitement de maintenance de l’immunosuppression qui devra prévenir le rejet sans pour autant induire d’effets indésirables trop importants.

Les protocoles de traitement de maintenance retenus actuellement sont l’association d’un inhibiteur de la calcineurine et d’un agent antiprolifératif associés ou non à des corticoïdes.

Du fait de leurs toxicités moins importantes, le tacrolimus et le mycophénolate seront préférés à la CsA et à l'azathioprine respectivement.

En raison de leurs toxicités importantes, en particulier leur néphrotoxicité, il semble de plus en plus important aux cliniciens de réduire le dosage des inhibiteurs de la calcineurine, voire de les éliminer du schéma du traitement de maintenance. La réduction des doses d'inhibiteurs de la calcineurine sera possible lors de leur utilisation en association au mycophénolate mofétيل ou à un inhibiteur de mTOR, plutôt qu'en association avec l'azathioprine. La prescription d'un traitement de maintenance sans inhibiteurs de la calcineurine, pourra se faire de deux manières différentes. Il peut s'agir du remplacement de l'inhibiteur de calcineurine par un inhibiteur de mTOR en association avec du mycophénolate mofétيل et un corticoïde. Il peut également s'agir de l'abstention complète d'inhibiteurs de la calcineurine tout au long de la prise en charge du patient transplanté. Dans ce cas l'association semblant être la plus efficace et la mieux tolérée est l'association du mycophénolate mofétيل à l'évérolimus.

En ce qui concerne les corticoïdes, leur posologie sera réduite au cours de la première année ou ils seront arrêtés au cours du premier mois post-transplantation ou au bout de 6 à 12 mois.

3.3 La transplantation rénale

En France en 2009, 2826 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale (87).

Tout patient à partir du stade d'insuffisance rénale chronique préterminale (débit de filtration glomérulaire estimé < 15ml/min/1,73m²), qu'il soit pris en charge ou non en dialyse, est un candidat potentiel à une transplantation rénale. L'âge élevé n'est plus une contre-indication absolue avec cependant quelques réserves si le patient a plus de 75 ans.

La transplantation rénale améliore la survie et la qualité de vie du patient en insuffisance rénale terminale. Le risque relatif de mortalité à 12 mois de la transplantation est de 0,32 comparativement aux patients restés sur la liste d'attente, avec une surmortalité dans la période postopératoire (risque relatif 3,2) (91). Les décès précoces sont majoritairement dus aux infections. En France, sur la période de 1993-2007, la survie globale du greffon rénal à 1 et 5 ans est de respectivement 91,1% et 79,8% (92). L'amélioration de cette survie globale du

greffon est en partie due à l'amélioration de la prise en charge de l'immunosuppression dans les suites de la greffe.

3.3.1 Traitements immunosuppresseurs après transplantation rénale.

La prise en charge par un traitement immunosuppresseur va débuter la plupart du temps en péri-opératoire par un traitement d'induction. Ce traitement d'induction associera plusieurs médicaments. En cas de risque immunologique élevé, il associera des sérum polyclonaux à un inhibiteur de la calcineurine (CsA ou tacrolimus), du mycophénolate mofétil et des corticoïdes. Si le risque immunologique est faible, les sérum polyclonaux seront remplacés par des anticorps monoclonaux. Actuellement la tendance est à une élimination précoce des corticoïdes, voire à leur non-introduction.

Une fois passée la phase initiale post transplantation, le traitement de maintenance sera mis en place. L'objectif lors de la mise en place de ce traitement de maintenance sera la diminution des corticoïdes s'ils n'ont pas déjà été interrompus. En ce qui concerne les inhibiteurs de la calcineurine, on recherchera une diminution de leur posologie voire un remplacement par un inhibiteur de mTOR pour profiter de l'absence de néphrotoxicité de cette classe. Au final le traitement de maintenance correspondra à l'association :

- Mycophénolate mofétil + inhibiteur de la calcineurine (de plus en plus souvent le tacrolimus) ± corticoïdes
- Ou Mycophénolate mofétil + inhibiteur de mTOR ± corticoïdes.

Afin de s'assurer de l'efficacité et de l'absence de toxicité du traitement, le patient sera suivi de façon rapprochée à une fréquence fonction des résultats des bilans pendant 3 mois puis de manière plus standardisée par la suite. Il sera suivi toutes les 2 semaines du 4^{ème} au 6^{ème} mois, puis tous les mois du 7^{ème} au 12^{ème} mois, puis tous les 4 mois au-delà (93).

4. Principes de traitement des tumeurs solides chez les patients transplantés.

Lorsqu'un diagnostic de cancer est posé chez un patient transplanté, la prise en charge va devoir être adaptée. Les décisions de traitements seront prises en fonction du stade et du type de cancer, de l'objectif du traitement (curatif ou palliatif) et des effets potentiels du traitement sur le greffon. La réalisation d'une chirurgie curatrice pour les cancers opérables sera réalisable, mais la radiothérapie et la chimiothérapie seront à utiliser avec précautions. Pour les patients potentiellement curables par un traitement associant plusieurs modalités de prises en charge, le bénéfice du traitement sera à évaluer par rapport au risque de rejet du greffon et aux complications potentielles du traitement.

4.1 Modification de l'immunosuppression.

La prise en charge d'une néoplasie chez un patient transplanté débute systématiquement par une modification de l'immunosuppression. L'objectif sera la réduction de l'immunosuppression au niveau minimum permettant le bon fonctionnement de l'organe greffé. Cependant il n'existe pas de recommandations sur les modalités de modification de l'immunosuppression.

La modification de l'immunosuppression par la mise en place d'un traitement immunosuppresseur antiprolifératif tel que le mycophénolate mofétil ou un inhibiteur de mTOR, semble associer à la fois la prévention du rejet du greffon et une régression de la néoplasie. Cependant le bénéfice du changement pour un immunosuppresseur présentant une activité antiproliférative sur le succès du traitement n'est pas connu.

4.2 Chirurgie

Lorsqu'il existe une indication de chirurgie pour la prise en charge d'une tumeur solide pour un patient transplanté cette alternative doit être envisagée de la même manière qu'elle le serait

pour un patient non transplanté. Il faudra cependant que lors de l'intervention le chirurgien prenne soin de ne pas endommager les nouvelles vascularisations au niveau du greffon.

4.3 Radiothérapie

La radiothérapie peut être utilisée seule ou en traitement adjuvant de la chirurgie. Il n'existe pas de données concluant à une toxicité supérieure de la radiothérapie chez les patients transplantés par rapport aux patients non transplantés.

Cependant lorsque la réalisation de radiothérapie est nécessaire au niveau de l'abdomen, du pelvis ou de la région périnéale une attention particulière devra être portée aux patients transplantés rénaux. De même pour les patients transplantés cardiaques ou cœur-poumon, des précautions particulières seront à prendre si une irradiation cervicale ou thoracique est nécessaire. Lors de la réalisation des séances de radiothérapie, les champs d'irradiation et la dose d'irradiation seront modifiés afin de n'exposer le greffon qu'à des doses tolérables permettant de maintenir son intégrité.

4.4 Chimiothérapie

Lorsqu'une chimiothérapie est nécessaire pour la prise en charge, plusieurs craintes apparaissent. Tout d'abord une augmentation du risque de rejet du greffon lié soit directement aux effets cytotoxiques des traitements de chimiothérapie, soit aux interactions susceptibles d'exister avec le traitement immunosuppresseur. Il est également craint une augmentation du risque infectieux résultant d'effets additifs ou synergiques de la chimiothérapie et des immunosuppresseurs.

4.4.1 Interactions entre les traitements de chimiothérapie et les traitements immunosuppresseurs.

Le métabolisme de certains immunosuppresseurs ainsi que de certains traitements de chimiothérapie vont faire intervenir un même mécanisme : la métabolisation par une ou plusieurs isoenzymes du cytochrome P 450.

Les molécules utilisées en chimiothérapie et concernées par ce métabolisme sont :

- La vinorelbine, métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450
- Le paclitaxel, métabolisé par les isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450
- Le docétaxel, métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450
- L'erlotinib, métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450

Parmi les molécules utilisées pour la prévention du rejet du greffon, celles métabolisées par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 sont :

- La ciclosporine
- Le tacrolimus
- Le sirolimus
- L'évérolimus

Il est donc important de noter que lors de l'utilisation concomitante de deux ou plusieurs molécules métabolisées par la même isoenzyme du cytochrome P450, il existe une compétition au niveau de cette isoenzyme. Cette compétition va aboutir à l'inhibition du métabolisme de la molécule ayant le moins d'affinité pour l'isoenzyme donnée, exposant ainsi le patient à de plus fortes concentrations plasmatiques du médicament.

Une autre source d'interaction est l'action inhibitrice des inhibiteurs de la calcineurine, ainsi que des inhibiteurs mTOR sur l'action de la glycoprotéine P (94). La glycoprotéine P est un récepteur transmembranaire qui agit en tant que pompe ATPase capable d'expulser des substrats spécifiques. Ces substrats sont soit des molécules endogènes, soit des substances exogènes xénobiotiques. La glycoprotéine P est présente au niveau rénal, intestinal, du placenta, de la barrière hémato encéphalique et de la barrière hémato-testiculaire. Parmi les substrats de la glycoprotéine P, on retrouve différentes molécules utilisées en cancérologie : docétaxel, étoposide, paclitaxel, topotécan, vinorelbine...(95). Pour ces molécules, le risque

est donc d'exposer le patient à une augmentation de toxicités, du fait d'une élimination diminuée.

4.4.2 Addition des toxicités.

Une des toxicités retrouvée à la fois lors de l'utilisation de certains médicaments cytotoxiques et de certains immunosuppresseurs est la néphrotoxicité. Cette toxicité est en particulier due au cisplatine qui est l'un des traitements cytotoxiques les plus couramment utilisés dans la prise en charge des tumeurs solides. Le cisplatine semble bien toléré par les patients transplantés rénaux lorsqu'il est administré chez des patients recevant une hydratation suffisante et ayant une diurèse > 100 ml/h (96). Cependant l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine est contre-indiquée avec l'utilisation du cisplatine du fait de l'augmentation de la néphrotoxicité (97).

La myelosuppression est également un effet secondaire de certains médicaments cytotoxiques ainsi que de certains immunosuppresseurs. En effet l'azathioprine cause une myélossuppression dose dépendante. Le sirolimus et le mycophénolate mofétيل pourront être responsables de neutropénies. Malgré ce cumul de toxicité, il n'y pas lieu de modifier les conditions d'utilisation de G-CSF pour les patients transplantés et traités par immunosuppresseurs. L'utilisation prophylactique de G-CSF reste réservée aux patients recevant une chimiothérapie présentant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%.

5. Etude réalisée dans le service de Pneumologie du CHU de Nancy

5.1 Contexte

Grâce aux progrès de la prise en charge des patients transplantés, ceux-ci ont une espérance de vie de plus en plus prolongée après transplantation. Ces patients peuvent présenter des facteurs de risque de développer un cancer bronchique tels que des antécédents de tabagisme, d'exposition professionnelle ou domestique à des agents cancérogènes. A ces risques qu'ils partagent avec l'ensemble de la population générale, s'ajoute le risque de néoplasies induit par les traitements immunosuppresseurs, bien que ce lien n'est pas été formellement prouvé avec le cancer bronchique (10,11).

Du 1^{er} Janvier 1999 au 31 Décembre 2009, un diagnostic de cancer bronchique a été posé pour 24 patients greffés suivis au sein du service de Pneumologie du CHU de Nancy. Il s'agissait de 13 patients greffés rénaux, 9 patients greffés cardiaques et 2 patients greffés hépatiques. Parmi ces 24 patients, une prise en charge incluant une chimiothérapie a été proposée à 18 d'entre eux. Parmi les 6 patients non traités par chimiothérapie, 1 des patients aurait du être traité par chimiothérapie mais celle-ci n'a pas été proposée car il s'agissait d'un patient transplanté hépatique.

Comme l'indique la figure 2 l'incidence du cancer bronchique chez les patients greffés semble être en augmentation.

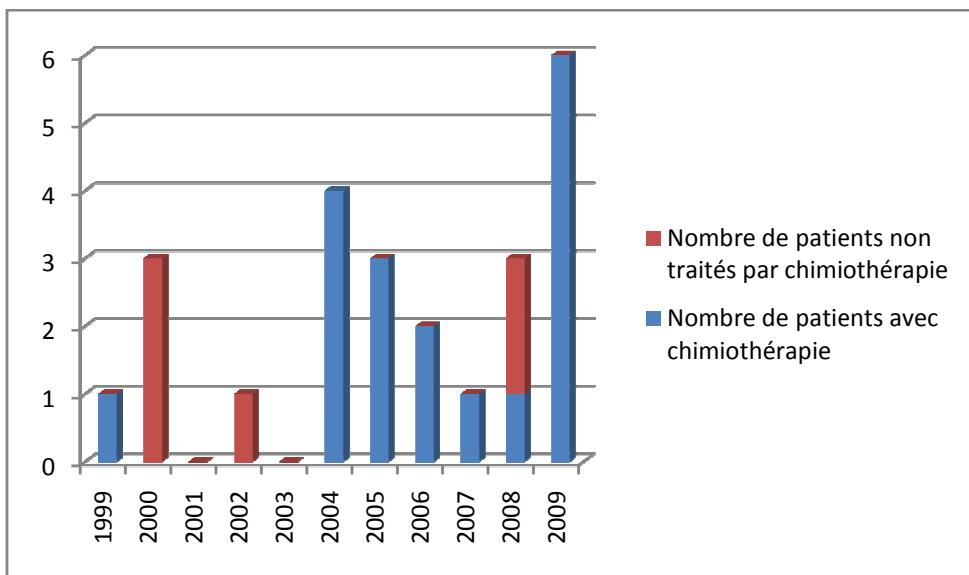


Figure 2. Patients greffés ayant eu un diagnostic de cancer bronchique de 1999 à 2009 en Pneumologie au CHU de Nancy et propositions de traitement.

Il existe actuellement dans la littérature peu de données d'efficacité et de toxicité des chimiothérapies chez les patients transplantés. La prise en charge de ces patients n'est actuellement standardisée ni pour la modification de l'immunosuppression, ni pour les modifications éventuelles des posologies de chimiothérapies à réaliser en raison de risques d'interaction ou d'additivité des toxicités. La prise en charge est donc équipe-dépendante et complètement empirique.

5.2 Objectifs

Notre étude a pour objectifs d'évaluer si les interactions pouvant exister entre le traitement immunosuppresseur et la chimiothérapie influent sur l'efficacité et la toxicité des traitements. Elle repose sur l'étude rétrospective des quelques patients transplantés pris en charge dans le service de pneumologie.

5.3 Matériel et méthode

Pour mener cette étude nous avons choisi de réaliser une étude rétrospective cas-témoins.

Les critères de sélection des cas étaient :

- Avoir bénéficié d'une transplantation d'organe
- Présenter un cancer bronchique diagnostiqué entre le 1^{er} Janvier 1999 et le 31 Décembre 2009 et être suivi dans le service de Pneumologie du CHU de Nancy
- Avoir reçu au moins une cure de chimiothérapie
- Etre traité par immunosuppresseurs au moment du diagnostic.

Chaque cas était apparié à un témoin non greffé sur les critères suivants :

- Le sexe
- L'âge (identique à \pm 5 ans)
- L'anatomopathologie
- Les modalités de prise en charge en première ligne.

Ces critères d'appariement ont été choisis car il s'agit de paramètres pouvant influer sur la survie ainsi que sur les toxicités (98).

Pour l'ensemble des cas et des témoins, différents types de données ont été recueillis. Tout d'abord des données concernant les caractéristiques générales et les antécédents du patient :

- Date de naissance
- Sexe
- Poids
- Taille
- Antécédents de tabagisme et évaluation de la consommation en Paquets-Année (PA)
- Antécédents de consommation d'alcool et évaluation de la quantité en grammes/jour
- Existence d'une exposition professionnelle à un agent cancérigène et sa durée
- Existence de comorbidités cardiovasculaires
- Existence de comorbidités rénales et clairance de la créatinine au moment du diagnostic
- Existence d'une insuffisance hépatique et sa cotation selon le score de Child.

A partir de l'ensemble de ces données nous avons calculé le score de Charlson qui est un indice de comorbidité prenant en compte l'âge et différentes comorbidités (annexe 4).

En plus de ces données, pour les patients transplantés nous avons également recueilli le type d'organe transplanté, ainsi que l'année de la transplantation.

En ce qui concerne plus particulièrement la pathologie cancéreuse, nous avons relevé pour l'ensemble des patients les données suivantes :

- La date du diagnostic
- Le statut de performance au diagnostic
- La classification TNM au diagnostic
- L'anatomopathologie
- S'il s'agissait d'une récidive après traitement curatif
- Le type de traitement mis en place : chirurgie avec chimiothérapie et/ou radiothérapie adjuvante, radio-chimiothérapie ou chimiothérapie.

Pour les patients greffés nous avons également relevé les traitements immunosuppresseurs utilisés au moment du diagnostic et au moment de la première cure de chimiothérapie.

Nous avons ensuite relevé certaines données au cours des deux premières lignes de traitement. Tout d'abord en ce qui concerne le traitement, nous avons noté :

- Le ou les produits utilisés et leur posologie
- Le nombre de cures et leurs dates de réalisation
- La réponse objective au traitement : progression, stabilité, réponse partielle ou réponse complète.

Pour les patients greffés nous avons également noté si un rejet du greffon avait été constaté à l'issue de chaque ligne de chimiothérapie.

Puis afin d'identifier l'existence de toxicités, nous avons relevé certains paramètres biologiques et cliniques, lors de la réalisation de chaque cure et au nadir de chaque cure :

- Pour la toxicité hématologique : taux d'hémoglobine (g/dl), taux de PNN (G/l), taux de plaquettes (G/l)
- Pour la néphrotoxicité : créatininémie (mg/l)

- Pour l'hépatotoxicité : taux de transaminases (ASpartate Amino Transférase (ASAT) et Alanine Amino Transférase (ALAT) (UI/l)), taux de phosphatases alcalines (UI/l)
- Pour les toxicités digestives la mention d'épisodes de nausées et/ou vomissements
- L'existence de réactions allergiques
- La survenue d'infections
- La présence de neuropathies périphériques.

Nous avons ensuite coté l'ensemble des valeurs relevées selon l'échelle de toxicités proposée par l'OMS.

Pour l'ensemble des patients nous avons également relevé l'indice de performance à chacune de ces dates, ainsi que l'utilisation ou non d'EPO et de G-CSF. Pour les patients greffés nous avons recherché, lorsqu'elles existaient, les valeurs des dosages plasmatiques d'immunosuppresseurs et nous les avons comparées aux objectifs de taux plasmatiques.

Enfin nous avons noté pour chaque ligne de traitement :

- Le nombre de fois où les cures ont du être décalées, toutes causes confondues et en raison d'une toxicité d'un grade contre-indiquant la réalisation d'une nouvelle cure
- Le nombre d'hospitalisations non prévues du patient
- Le nombre de fois où le patient a été hospitalisé pour transfusion de concentrés de globules rouges ou de plaquettes
- Le nombre de cures ayant pu être réalisées complètement.

Au-delà de la deuxième ligne de traitement nous avons décidé de ne pas poursuivre le relevé, la prise en charge étant beaucoup moins homogène et les toxicités présentées pouvant être impactées par la réalisation des lignes de traitement précédentes. D'autre part un nombre insuffisant de patients ont reçu plus de deux lignes de traitement. Nous avons seulement relevé le nombre de lignes de traitement supplémentaires ayant pu être réalisées.

Enfin nous avons relevé, pour les patients décédés, leur date de décès. Nous avons ensuite calculé la survie sans progression pour la première ligne de traitement et la survie globale pour chacun des patients.

L'ensemble de ces données a pu être obtenu à partir des dossiers médicaux des patients du service de pneumologie. Pour les patients greffés nous nous sommes également référés aux dossiers médicaux de ces patients détenus dans les services les suivant pour leur greffe. Lorsque certains résultats de bilans biologiques réalisés par le patient en ville étaient absents nous avons tenté de les obtenir en recontactant le laboratoire d'analyses de biologie médicale où le patient était suivi.

La saisie de l'ensemble des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel, puis l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.2, au service d'Épidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy.

L'analyse statistique a comporté une description des caractéristiques des patients. Pour cette partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne, les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence.

Les comparaisons de 2 moyennes sur séries appariées ont été effectuées au moyen du test non paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées (faibles effectifs). Les comparaisons de 2 pourcentages sur séries appariées ont été effectuées par le test de Mac Nemar. L'étude comparative des survies a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier en employant un test de log rank.

Le seuil de signification (p) retenu était de 5 %.

La date d'arrêt de notre recueil pour l'ensemble des patients est le 1^{er} Avril 2010.

5.4 Résultats

5.4.1 Population

5.4.1.1. Cas : patients greffés

Parmi les 18 patients auxquels une chimiothérapie a été proposée, nous en avons retenu 14 pour la réalisation de notre étude.

Les motifs d'exclusion des 4 autres patients sont les suivants :

- 2 patients sont décédés avant qu'un traitement de chimiothérapie ait pu être débuté
- 1 patient est parti effectuer son traitement par chimiothérapie dans un autre centre hospitalier de la région
- 1 patient pour lequel la décision de chimiothérapie et le début de la prise en charge ont été effectués dans un établissement de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

5.4.1.1.1 Description des caractéristiques générales de la population des cas.

Afin de pouvoir décrire la population nous avons relevé les caractéristiques générales de la population des cas avant le début de la prise en charge, au moment du diagnostic. Les caractéristiques des cas et des témoins sont résumées en parallèle dans le tableau IV figurant après la description des caractéristiques des témoins (p 80)

Parmi les facteurs de risques que nous avons recherchés, la notion d'exposition professionnelle a été retrouvée pour un patient mais la durée de cette exposition n'était pas mentionnée dans le dossier médical.

Un des patients de la population des cas présentait des antécédents d'alcoolisme, avec une consommation estimée à 72 g d'alcool par jour.

En ce qui concerne les comorbidités, en plus des comorbidités cardiovasculaires et rénales, l'existence d'une comorbidité hépatique a également été recherchée, mais n'était présente pour aucun des patients.

Lors du relevé des paramètres biologiques nous avons pu constater que la clairance de la créatinine moyenne des cas est inférieure à la normale ($N = 60$ ml/min), ce qui traduit l'existence de comorbidités rénales.

Nous avons également noté que la valeur moyenne du taux d'hémoglobine du groupe cas est inférieure à la normale ($N = 12$ g/dl).

En ce qui concerne les valeurs des taux d'enzymes hépatiques avant la mise en route du traitement, ces données sont manquantes pour 3 patients pour les transaminases (ASAT et ALAT) et pour 4 patients pour les phosphatases alcalines (PAL)

5.4.1.1.2 Traitements immunosuppresseurs des cas avant et après le début de la prise en charge.

Pour chaque patient nous avons relevé si un changement dans le traitement immunosuppresseur a été réalisé au cours de la prise en charge. Une modification du traitement immunosuppresseur a été réalisée chez 10 des 14 patients.

Pour les 5 patients greffés cardiaques une modification du traitement immunosuppresseur a été réalisée. Elle a conduit à l'utilisation de l'évérolimus (Certican®) pour l'ensemble de ces patients (Tableau II)

Année de diagnostic	TTT IS avant prise en charge	TTT IS au cours de prise en charge
2006	Néoral® + Cellcept® + corticoïdes	Certican®
2007	Néoral® + Cellcept® + corticoïdes	Certican® + Cellcept® + corticoïdes
2008	Prograf® + corticoïdes	Certican® + corticoïdes
2009	Prograf® + corticoïdes	Certican® + corticoïdes
2009	Advagraf® + Certican® + Cellcept® + corticoïdes	Certican® + corticoïdes

Tableau II. Traitements immunosuppresseurs des cas greffés cardiaques avant et après le début de la prise en charge

Parmi les 9 patients greffés rénaux, une modification du traitement immunosuppresseur a été réalisée pour 5 d'entre eux (Tableau III)

Année de diagnostic	TTT IS avant prise en charge	TTT IS au cours de prise en charge
1999	Néoral® + corticoïdes	Corticoïdes
2003	Prograf® + Cellcept® + corticoïdes	Prograf® + corticoïdes
2004	Néoral® + corticoïdes	Néoral® + corticoïdes
2005	Néoral® + Cellcept® + corticoïdes	Néoral® + corticoïdes
2005	Néoral®	Néoral®
2006	Néoral® + corticoïdes	Néoral® + corticoïdes
2008	Prograf® + Cellcept® + corticoïdes	Rapamune® + corticoïdes
2009	Prograf® + Cellcept® + corticoïdes	Prograf® + Cellcept® + corticoïdes
2009	Prograf® + Cellcept® + corticoïdes	Prograf® + corticoïdes

Tableau III. Traitements immunosuppresseurs des cas greffés rénaux avant et après le début de la prise en charge

Avant la première cure 7 patients ont eu un dosage du taux plasmatique d'immunosuppresseur :

- 2 patients sous ciclosporine avaient un taux plasmatiques correspondant à un taux thérapeutique
- 1 patient sous sirolimus avait un taux plasmatique correspondant à un taux thérapeutique

- 1 patient sous tacrolimus avait un taux plasmatique correspondant à un taux thérapeutique
- 1 patient sous évérolimus avait un taux plasmatique correspondant à un taux thérapeutique
- 1 patient sous évérolimus avait un taux plasmatique supérieur aux taux thérapeutiques
- 1 patient sous évérolimus avait un taux plasmatique inférieur aux taux thérapeutiques.

5.4.1.1.3. Caractéristiques carcinologiques des cas (Tableau V, p81)

L'anatomopathologie prédominante des cancers bronchiques parmi nos 14 cas est l'adénocarcinome avec 11 cas. Pour les 3 cas restant l'anatomopathologie était, CBPC, carcinome bronchique épidermoïde et carcinome bronchique à grandes cellules. Pour ce dernier cas, n'ayant pas trouvé de témoin ayant la même anatomopathologie, nous l'avons assimilé à un adénocarcinome, la prise en charge étant similaire, mais le pronostic théoriquement moins bon pour le carcinome bronchique à grande cellules.

Deux des cas présentaient une récidive après une première prise en charge par chirurgie. Lors de la récidive ils ont été classés stade IV et ont alors reçu une chimiothérapie palliative.

Le délai moyen entre la greffe et le diagnostic de cancer est de 82,3 mois. Ce délai varie de 1 à 14 ans parmi les cas.

5.4.1.2. Témoins : patients non greffés

Nous avons apparié les 14 cas à 14 témoins selon les critères que nous avons cités précédemment. Afin de s'assurer que la prise en charge du cas et de son témoin serait similaire nous avons essayé d'apparier entre eux des patients diagnostiqués la même année. Cependant afin de pouvoir satisfaire aux autres critères de sexe et d'âge qui nous paraissaient essentiels, nous avons pour 6 cas élargi la recherche de témoins aux années précédentes ou suivantes.

Un des cas avait pour anatopathologie un carcinome à grandes cellules. Cette anatopathologie étant peu fréquente il ne nous a pas été possible de l'associer à un témoin présentant la même anatopathologie. Nous l'avons donc apparié à un témoin ayant présenté un adénocarcinome, pathologie ayant la même prise en charge, mais un pronostic un peu moins sévère.

5.4.1.2.1 Description des caractéristiques générales de la population des témoins

Comme pour les cas, les caractéristiques générales de la population des témoins ont été relevées (Tableau IV, p80)

Au sein de la population des témoins, deux patients présentent des antécédents d'alcoolisme. Cependant aucune évaluation chiffrée de la consommation alcoolique quotidienne n'a été retrouvée. De même pour l'exposition professionnelle à des produits carcinogènes, pour les deux patients ayant été exposés à ce risque, la durée de l'exposition n'était pas précisée dans le dossier médical.

En ce qui concerne les comorbidités, l'existence d'une comorbidité hépatique a été recherchée, mais aucun des témoins ne présentait ce type de comorbidité.

5.4.1.2.2. Caractéristiques carcinologiques des témoins (Tableau V, p81)

L'anatopathologie étant l'un des critères d'appariement des témoins au cas, on retrouve la même répartition que pour les cas : une majorité d'adénocarcinomes, 12, 1 CBPC et 1 carcinome bronchique épidermoïde.

Pour aucun des témoins il ne s'agissait d'une prise en charge par chimiothérapie lors d'une récidive après la réalisation d'un traitement curatif.

5.4.1.3 Comparaison des caractéristiques des populations de cas et de témoins.

5.4.1.3.1. Comparaison des caractéristiques générales des populations de cas et de témoins.

Afin de déterminer si les populations de cas et de témoins étaient comparables avant le début des traitements par chimiothérapie, nous avons réalisé une comparaison des caractéristiques générales.

Nous avons mis en évidence deux différences significatives entre les deux groupes avant le début du traitement par chimiothérapie. Ces différences portent sur la clairance de la créatinine, celle-ci étant significativement plus faible dans le groupe cas que dans le groupe témoin, et sur le taux d'hémoglobine qui est significativement plus faible dans le groupe cas que dans le groupe témoin.

Pour les autres paramètres cliniques et biologiques il n'existe pas de différence significative (Tableau IV).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i> % ou moy	<i>Témoins</i> % ou moy	<i>P value</i>
poids (kg)	65,1	67,4	0.4573
taille (m)	1,7	1,7	
IMC (kg/m²)	23,7	23,3	0.6987
Age (ans)	57,8	56,8	0.2485
Sexe			1.0000
homme	64,3	64,3	
femme	35,7	35,7	
patient fumeur ou ancien fumeur			0.6250
non	21,4	7,1	
oui	78,6	92,9	
quantité de tabac fumé (PA)	42,9	35,8	0,6055
patient alcoolique ou ancien alcoolique			1.0000
non	92,9	85,7	
oui	7,1	14,3	
exposition professionnelle			1.0000
non	92,9	92,9	
oui	7,1	7,1	
comorbidité cardiovasculaire			0.4531
non	57,1	78,6	
oui	42,9	21,4	
comorbidité rénale			0.0625
non	42,9	78,6	
oui	57,1	21,4	
clairance rénale (ml/min)	50,4	86,7	0.0006
Taux d'hémoglobine (g/dl)	11,6	13,0	0,0328
Taux de PNN (G/l)	5,8	5,9	0,6357
Taux de plaquettes (G/l)	319,1	369,0	0,5598
Taux d'ASAT (UI/l)	23,5	23,1	0,875
Taux d'ALAT (UI/l)	25,7	21,3	0,5859
Taux de PAL (UI/l)	109,4	100,8	0,3906
score de Charlson			0.6406
2-3	0	14,3	
4-5	78,6	50	
6-7	21,4	14,3	
> 7	0	21,4	

Tableau IV. Comparaison des caractéristiques générales des populations appariées de cas et de témoins selon des tests non paramétriques

5.4.1.3.2. Comparaison des caractéristiques carcinologiques des populations de cas et de témoins

En plus des caractéristiques générales des populations de cas et de témoins, nous avons également comparé les caractéristiques carcinologiques des ces deux populations (tableau V).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i> % ou moy	<i>Témoins</i> % ou moy	<i>P value</i>
PS au diagnostic			0.3750
0	57,1	35,7	
1	42,9	64,3	
Récidive après traitement curatif			0.5000
non	85,7	100	
oui	14,3	0	
T au diagnostic			0.3359
x	14,3	0	
0	7,1	0	
1	21,4	21,4	
2	21,4	42,9	
3	14,3	7,1	
4	21,4	28,6	
N au diagnostic			0.4648
x	7,1	7,1	
0	28,6	14,3	
1	7,1	14,3	
2	50	35,7	
3	7,1	28,6	
M au diagnostic			0.4063
x	14,3	7,1	
0	42,9	28,6	
1	42,9	64,3	
Stade au diagnostic			0.6406
2b	0	14,3	
3a	35,7	7,1	
3b	21,4	14,3	
4	42,9	64,3	

Tableau V .Comparaison des caractéristiques carcinologiques des populations appariées de cas et de témoins selon des tests non paramétriques

Du point de vue des caractéristiques carcinologiques, il n'existe pas de différence significative entre les populations de cas et de témoins, et ce bien que la classification TNM de la tumeur ou le stade ne soient pas des critères d'appariement entre les cas et les témoins.

5.4.2 Traitements de première ligne

5.4.2.1 Traitements utilisés en première ligne

5.4.2.1.1 Traitements de première ligne des cas

Parmi les 14 cas, 10 ont été traités exclusivement par chimiothérapie, 3 par chirurgie associée, pour 2 à de la chimiothérapie adjuvante et pour 1 à de la chimiothérapie et de la radiothérapie adjuvantes, et un cas a été traité par radio chimiothérapie concomitante

5.4.2.1.1.1 Molécules et posologies utilisées pour les cas traités par chimiothérapie seule.

L'ensemble des cas a reçu une bithérapie à base de sel de platine associé à un cytotoxique de 3^{ème} génération.

Le sel de platine utilisé était le carboplatine. Les posologies auxquelles il a été utilisé étaient :

- AUC 6 pour 4 patients
- AUC 5 pour 3 patients
- AUC 4 pour 3 patients. Pour l'un de ces trois patients, la posologie du carboplatine a été modifiée en faveur d'une augmentation au cours de la première ligne de traitement.

La posologie du sel de platine a donc été modifiée d'emblée pour 6 patients.

Les cytotoxiques de 3^{ème} génération utilisés en association avec le carboplatine étaient :

- Pemetrexed à dose pleine pour 4 patients. Cependant pour un des patients la posologie a du être diminuée en raison de toxicité
- Docetaxel à dose pleine pour 2 patients et à dose réduite pour 1 patient.
- Etoposide à dose pleine pour 1 patient

- Vinorelbine à dose pleine pour 1 patient, puis avec une adaptation de posologie au cours de la première ligne de traitement en raison d'une toxicité
- Gemcitabine à 75% de la dose pour 1 patient.

Lors de l'analyse des dossiers, nous n'avons pas retrouvé les motifs de diminution d'emblée des posologies.

5.4.2.1.1.2 Molécules et posologies utilisées pour les cas recevant une chimiothérapie adjuvante à de la chirurgie.

Ces patients ont été traités par une bithérapie à base de sel de platine et d'un cytotoxique de 3^{ème} génération. Le sel de platine utilisé était le carboplatine aux doses suivantes : AUC 6 pour 2 patients et AUC 5 pour un patient.

Le cytotoxique de 3^{ème} génération utilisé était :

- Paclitaxel pour 2 patients, sans adaptation de posologie
- Vinorelbine à posologie réduite pour 1 patient. La posologie a été de nouveau réduite au cours de la première ligne en raison de toxicités.

5.4.2.1.1.3 Molécules et posologies utilisées pour le cas traité par radio-chimiothérapie concomitante.

Le patient traité par radio-chimiothérapie concomitante a reçu comme chimiothérapie concomitante l'association cisplatine et étoposide à dose pleine. Cependant en attendant de pouvoir débuter la radio-chimiothérapie concomitante le patient a reçu une cure associant du carboplatine AUC 5 à de la vinorelbine.

5.4.2.1.2 Traitements de première ligne des témoins

Parmi les 14 témoins, 9 ont été traités par chimiothérapie exclusive, 3 par chirurgie avec une chimiothérapie adjuvante et 2 par radio-chimiothérapie concomitante.

5.4.2.1.2.1 Molécules et posologies utilisées pour les témoins traités par chimiothérapie seule

Pour 8 des témoins, le traitement a consisté en une bithérapie à base d'un sel de platine et d'un cytotoxique de 3^{ème} génération, et 1 témoin a reçu une trithérapie. Le patient traité par trithérapie a reçu du carboplatine AUC 6, associé à du pemetrexed à dose pleine et du bevacizumab à la posologie de 15 mg/kg.

Pour les 8 autres témoins traités par chimiothérapie seule, le sel de platine était :

- Du cisplatine pour 2 patients. Pour l'un des patients le cisplatine a été modifié au cours de la 1^{ère} ligne de traitement en carboplatine en raison de l'apparition d'une toxicité rénale.
- Du carboplatine AUC 6 pour 2 patients
- Du carboplatine AUC 5 pour 4 patients. Pour l'un des patients la posologie a du être diminuée au cours de la 1^{ère} ligne de traitement en raison de toxicité.

Le cytotoxique de 3^{ème} génération utilisé était :

- Du paclitaxel à dose pleine pour 2 patients
- De la gemcitabine à dose pleine pour 2 patients
- Du pemetrexed à dose pleine pour 1 patient
- De l'étoposide à dose pleine pour 1 patient
- Du docetaxel à dose pleine pour 1 patient
- De la vinorelbine à dose pleine pour 1 patient. Pour ce patient, la dose de vinorelbine a été diminuée au cours de la 1^{ère} ligne de traitement en raison d'une toxicité.

Comme pour les patients transplantés, les motifs d'adaptation d'emblée de la posologie des chimiothérapies n'ont pas été retrouvé dans les dossiers médicaux.

5.4.2.1.2.2 Molécules et posologies utilisées pour les témoins recevant une chimiothérapie adjuvante à de la chirurgie

Les patients ont été traités par une bithérapie à base de sel de platine et d'un cytotoxique de 3^{ème} génération. Le sel de platine utilisé était le carboplatine aux doses suivantes : AUC 6 pour 2 patients et AUC 4 pour un patient.

Le cytotoxique de 3^{ème} génération utilisé était :

- Du paclitaxel pour 2 patients, pour l'un à dose pleine et pour l'autre à 75% de la dose
- De la vinorelbine à dose pleine pour 1 patient.

5.4.2.1.2.3 Molécules et posologies utilisées pour les témoins traités par radio-chimiothérapie concomitante.

Les deux témoins traités par radio-chimiothérapie concomitante ont reçu l'association cisplatine et étoposide. Pour l'un des patients, la posologie du cisplatine a été diminuée d'emblée.

Ces deux patients ont reçu une cure de chimiothérapie en attendant de pouvoir débuter la radio-chimiothérapie concomitante. Il s'agissait de l'association :

- Carboplatine et vinorelbine pour 1 patient.
- Cisplatine et vinorelbine pour 1 patient.

Nous avons résumés dans le tableau VI les anatomo-pathologies, les classifications et les traitements de chaque couple cas/témoin.

Cas				Témoins		
Couple	Anapath	TNM	TTT	Anapath.	TNM	TTT
a	Petites Cellules	T4N2M0	Carboplatine (AUC = 6) et étoposide (dose pleine)	Petites Cellules	T4N3M1	Cisplatine et étoposide (doses pleines)
b	Adénocarcinome	T2N3M0	Cisplatine et étoposide (doses pleines, avec RT)	Adénocarcinome	T1N3M0	Cisplatine et étoposide (doses pleines, avec RT)
c	Adénocarcinome	T4N0M1	Carboplatine (AUC = 4) et docetaxel (dose pleine)	Adénocarcinome	T1N2M1	Carboplatine (AUC = 5) et docetaxel (dose pleine)
d	Epidermoïde	T2N2M0	Carboplatine (AUC = 5) et vinorelbine (75% de dose)	Epidermoïde	T2N1M0	Carboplatine (AUC = 6) et vinorelbine (dose pleine)
e	Adénocarcinome	T2N0M1	Carboplatine (AUC = 5) et docetaxel (dose pleine)	Adénocarcinome	T1N0M1	Carboplatine (AUC = 5) et vinorelbine (dose pleine)
f	Adénocarcinome	T3N2M1	Carboplatine (AUC = 5) et pemetrexed (dose pleine)	Adénocarcinome	T2N3M1	Carboplatine (AUC = 6), pemetrexed et bevacizumab (doses pleines)
g	Grandes cellules	T2N2M0	Carboplatine (AUC = 6) et paclitaxel (dose pleine) en adjuvant et RT adjuvante	Adénocarcinome	T2N0M1 (métastase unique)	Carboplatine (AUC = 4) et paclitaxel (80% de dose) en adjuvant
h	Adénocarcinome	TxN0M1	Carboplatine (AUC = 4) et gemcitabine (dose pleine)	Adénocarcinome	T4N3M1	Carboplatine (AUC = 6) et gemcitabine (dose pleine)
i	Adénocarcinome	T1N2M0	Carboplatine (AUC = 6) et paclitaxel (dose pleine) en adjuvant	Adénocarcinome	T2N1M0	Carboplatine (AUC = 6) et paclitaxel (dose pleine) en adjuvant
j	Adénocarcinome	T4N2M1	Carboplatine (AUC = 5) et vinorelbine (dose pleine)	Adénocarcinome	T2NxM1	Carboplatine (AUC = 5) et gemcitabine (dose pleine)
k	Adénocarcinome	T1N0M1	Carboplatine (AUC = 6) et pemetrexed (dose pleine)	Adénocarcinome	T2N2M1	Cisplatine et pemetrexed (doses pleines)
l	Adénocarcinome	T3N1M0	Carboplatine (AUC = 4) et docetaxel (75% de la dose)	Adénocarcinome	T4N2M0	Cisplatine (80% de dose) et étoposide (dose pleine) et RT
m	Adénocarcinome	T3N2M1	Carboplatine (AUC = 6) et pemetrexed (dose pleine)	Adénocarcinome	T4N2M1	Carboplatine (AUC = 5) et paclitaxel (dose pleine)
n	Adénocarcinome	TxNxM1	Carboplatine (AUC = 5) et pemetrexed (dose pleine)	Adénocarcinome	T3N2Mx	Carboplatine (AUC = 6) et paclitaxel (dose pleine)

Anapath = Anatomopathologie ; TTT = traitement, RT = Radiothérapie

Tableau VI. Anatomopathologie, classification TNM et traitements de première ligne des cas et des témoins

5.4.2.1.3 Comparaison des traitements de première ligne des cas et des témoins

Comme pour les caractéristiques des populations, nous avons réalisé une comparaison des traitements de 1^{ère} ligne entre le groupe des cas et celui des témoins.

Nous avons comparé les types de prise en charge, chimiothérapie seule, chirurgie avec chimiothérapie adjuvant (Tableau VII), les molécules utilisées et les adaptations de posologie réalisées (Tableau VIII).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>	<i>Témoins</i>	<i>P value</i>
	<i>%</i>	<i>%</i>	
traitement curatif par chirurgie			1
non	78,6	78,6	
oui	21,4	21,4	
chimiothérapie adjuvante à la chirurgie			1
non	78,6	78,6	
oui	21,4	21,4	
radiothérapie adjuvante à la chirurgie			1
non	92,9	100	
oui	7,1	0	
traitement curatif par radio chimiothérapie			1
non	92,9	85,7	
oui	7,1	14,3	
chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie			1
non	92,9	85,7	
oui	7,1	14,3	

Tableau VII. Comparaison de la prise en charge en première ligne des populations appariées de cas et de témoins selon des tests non paramétriques

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>	<i>Témoins</i>	<i>P value</i>
	%	%	
produit n°1 utilisé en première ligne			0,25
cisplatine	7.1	28.6	
carboplatine	92.9	71.4	
produit n°2 utilisé en première ligne			0,4375
vinorelbine	14.3	14.3	
gemcitabine	7.1	21.4	
paclitaxel	14.3	21.4	
docetaxel	21.4	7.1	
pemetrexed	28.6	14.3	
etoposide	14.3	21.4	
adapt dose du prod 1 de la 1ère ligne d'emblée			1
non	50.0	57.1	
oui	50.0	42.9	
adapt dose prod 1 de 1ère ligne après 1ère cure			1
non	85.7	85.7	
oui	14.3	14.3	
adapt dose prod 2 de la 1ère ligne d'emblée			0,625
non	78.6	92.9	
oui	21.4	7.1	
adapt dose prod 2 de 1ère ligne après 1ère cure			1
non	85.7	92.9	
oui	14.3	7.1	

Tableau VIII. Comparaison des traitements de première ligne des populations appariées de cas et de témoins selon des tests non paramétriques

5.4.2.2 Toxicités observées au cours de la première cure de la première ligne.

5.4.2.2.1 Toxicités observées dans la population des patients greffés au cours de la première cure de la première ligne.

Nous avons relevé les valeurs biologiques des patients au nadir de la première cure afin d'observer la survenue de toxicités, en particulier hématologiques.

Pour 12 des cas nous avons pu recueillir les valeurs biologiques concernant les paramètres hématologiques.

En ce qui concerne le taux d'hémoglobine, une toxicité s'est manifestée pour 6 des 12 patients. Ces toxicités évaluées selon l'échelle de toxicité de l'OMS allaient du grade 1 au grade 3

Une neutropénie a été observée chez 7 des 12 patients. Les toxicités portant sur les PNN présentées par les patients, avaient des grades de toxicité allant de 2 à 4.

Une thrombopénie a été retrouvée chez 6 des 12 patients. Les grades de toxicités associés à ces thrombopénies variaient de 1 à 4.

En ce qui concerne l'évaluation de la fonction rénale, elle a été réalisée chez 11 patients par mesure de la créatininémie. Une toxicité rénale de grade 1 a été observée pour 1 patient.

Le suivi de la fonction hépatique par le dosage des taux d'enzymes hépatiques a été réalisé pour 6 patients. Aucun de ces 6 patients n'a présenté de toxicité hépatique au cours de la première cure.

Parmi les 14 cas, 1 patient a présenté des épisodes de nausées et vomissements de grade 3 selon l'échelle des toxicités de l'OMS au cours de la première cure.

Un épisode infectieux a été relevé chez 4 des 14 cas. Ces épisodes infectieux ont été cotés par des toxicités allant de 1 à 3 selon l'échelle des toxicités de l'OMS.

Un patient a également présenté une neuropathie périphérique de grade 1.

Aucun des cas n'a présenté de réaction allergique au cours de la première cure.

Au cours de la première cure, 8 cas ont été traités par G-CSF et 6 par EPO.

Enfin le statut de performance de 9 des patients est resté identique, 1 patient a vu son statut de performance s'améliorer alors que pour 4 patients le statut de performance s'est dégradé.

5.4.2.2.2 Toxicités observées dans la population des patients non greffés au cours de la première cure de la première ligne.

Pour 13 patients de la population des témoins, les valeurs biologiques concernant les paramètres hématologiques ont été recueillies.

En ce qui concerne le taux d'hémoglobine, une toxicité s'est manifestée pour 3 des 13 patients. Ces toxicités évaluées selon l'échelle de toxicité de l'OMS étaient de grades 2 et 3.

Une neutropénie a été observée chez 5 des 13 patients. Les toxicités portant sur les PNN présentées par les patients, avaient des grades de toxicité allant de 2 à 4.

Une thrombopénie a été retrouvée chez 3 des 13 patients. Les grades de toxicités associés à ces thrombopénies variaient de 1 à 4

En ce qui concerne l'évaluation de la fonction rénale, elle a été réalisée chez 5 patients par mesure de la créatininémie. Une toxicité rénale a été observée chez 3 patients. Il s'agissait de toxicités de grade 1 et 2.

Le suivi de la fonction hépatique par le dosage des taux d'enzymes hépatiques a été réalisé pour 3 patients. Aucun de ces patients n'a présenté de toxicité traduite par une modification du taux d'ASAT ou de PAL, mais deux patients ont présentés des toxicités portant sur les ALAT. Il s'agissait de toxicités de grade 1 et 3.

Parmi les 14 témoins, aucun patient n'a présenté d'épisode de nausées et vomissements au cours de la première cure (tableau XI).

Un épisode infectieux a été relevé chez 2 des 14 témoins. Ces épisodes infectieux ont été cotés par une toxicité de 4 selon l'échelle des toxicités de l'OMS.

Aucun des témoins n'a présenté de réactions allergiques ou de neuropathies périphériques au cours de la première cure.

Au cours de la première cure, 7 témoins ont été traités par G-CSF et 2 par EPO.

Enfin le statut de performance de 9 des patients est resté identique, alors que pour 2 patients le statut de performance s'est dégradé et 3 patients sont décédés de neutropénie fébrile.

5.4.2.2.3 Comparaison entre les populations de cas et de témoins des toxicités observées au cours de la première cure de la première ligne.

Nous avons réalisé une comparaison des toxicités survenues au cours de la première cure de la première ligne à l'aide de tests non paramétriques.

En ce qui concerne la toxicité hématologique, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes (tableau IX)

<i>Variables</i>	<i>Cas</i> % ou moy	<i>Témoins</i> % ou moy	<i>P value</i>
taux d'hémoglobine au nadir de la 1ère cure (g/dL)	11.0	12.1	0,4004
toxHbI11			1
0	50.0	76.9	
1	16.7	0	
2	25.0	7.7	
3	8.3	15.4	
4	0	0	
taux PNN au nadir de la 1ère cure (G/L)	5.8	3,75	
toxicité PNN au cours de la première cure			0,3594
0	41.7	61.5	
1	0	0	
2	8.3	15.4	
3	16.7	0	
4	33.3	23.1	
taux de plaquettes au nadir de la 1ère cure (G/L)	167.9	193.5	0,3506
toxicité plaquettaire au cours de la 1ère cure			0,5391
0	50.0	76.9	
1	16.7	7.7	
2	16.7	0	
3	8.3	7.7	
4	8.3	7.7	

Tableau IX. Comparaison des toxicités hématologiques apparues au cours de la première cure de la première ligne des populations appariées de cas et de témoins, selon des tests non paramétriques

De même pour les toxicités rénale et hépatique aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes (tableau X).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>	<i>Témoins</i>	<i>P value</i>
	% ou moy	% ou moy	
créatininémie au nadir de la 1ère cure (mg/L)	16.0	25.3	0,5391
toxicité rénale au cours de la 1ère cure			
0	90.9	40.0	
1	9.1	40.0	
2		20.0	
3	0	0	
4	0	0	
taux d'ASAT au nadir de la 1ère cure (UI/L)	29.3	881.7	
toxicité ASAT au cours de la 1ère cure			
0	100.0	66.7	
1	0	0	
2	0	0	
3	0	0	
4		33.3	
taux d'ALAT au nadir de la 1ère cure (UI/L)	31.5	364.3	1
toxicité ALAT au cours de la 1ère cure			
0	100.0	33.3	
1		33.3	
2	0	0	
3		33.3	
4	0	0	
Taux de PAL au nadir de la 1ère cure (UI/L)	106.5	112.3	1
toxicité PAL au cours de 1ère cure			
0	100.0	100.0	
1	0	0	
2	0	0	
3	0	0	
4	0	0	

Tableau X. Comparaison des toxicités rénales et hépatiques apparues au cours de la première cure de la première ligne des populations appariées de cas et de témoins, selon des tests non paramétriques

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les toxicités cliniques (nausées, vomissements, infections, neuropathies périphériques) observées au cours de la première cure de la première ligne (tableau XI).

Il n'y a également pas de différence significative concernant les statuts de performance des patients des deux groupes, ainsi que concernant l'utilisation d'EPO et de G-CSF.

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>	<i>Témoins</i>	<i>P value</i>
	% ou moy	% ou moy	
Nausées ou vomissements au cours de 1ère cure			1
Non	92.9	100.0	
oui	7.1		
toxicité nausées et vomissements au cours 1ère cure			1
0	92.9	100.0	
1	0	0	
2	0	0	
3	7.1	0	
4	0	0	
infections au cours de la 1ère cure			0,5
non	71.4	85.7	
oui	28.6	14.3	
toxicité infections au cours 1ère cure			0,5
0	71.4	85.7	
1	7.1	0	
2	14.3	0	
3	7.1	0	
4	0	14.3	
neuropathies périphériques au cours 1ère cure			1
non	92.9	100.0	
oui	7.1	0	
toxicité neuropathie périphérique au cours 1ère cure			1
0	92.9	100.0	
1	7.1	0	
2	0	0	
3	0	0	
4	0	0	
Statut de performance à l'intercure de 1ère cure			1
1	23.1	28.6	
2	61.5	50.0	
3	15.4	21.4	
Utilisation de G-CSF au cours de 1ère cure			1
non	42.9	50.0	
oui	57.1	50.0	
Utilisation d'EPO au cours de la 1ère cure			0,375
non	64.3	85.7	
oui	35.7	14.3	

Tableau XI. Comparaison des toxicités cliniques apparues au cours de la première cure de la première ligne des populations appariées de cas et de témoins, selon des tests non paramétriques

5.4.2.3 Toxicités observées au cours de la deuxième cure de la première ligne

5.4.2.3.1 Population des cas

Parmi les 14 patients transplantés ayant été traités par chimiothérapie, 2 n'ont reçu qu'une cure au cours de la première ligne de traitement en raison de l'apparition de toxicités. L'un des cas a présenté une toxicité de grade 1 portant sur la créatinine, l'autre cas a présenté des toxicités sur l'hémoglobine de grade 3, sur les plaquettes de grade 3 et infectieuse de grade 2.

Pour les 12 patients transplantés ayant reçu une seconde cure nous avons recherché les paramètres biologiques caractérisant leur statut hématologique, leur fonction rénale et leur fonction hépatique.

En ce qui concerne les paramètres hématologiques avant la seconde cure, ils ont pu être retrouvés pour 11 des patients. Le taux moyen d'hémoglobine avant la seconde cure était de 10,6 g/dl. Pour 5 des patients le taux d'hémoglobine était supérieur à 11g/dl, 5 patients avaient un taux d'hémoglobine compris entre 9,5 et 10,9 g/dl et 1 patient avait un taux d'hémoglobine compris entre 8 et 9,4 g/dl.

Au nadir de la seconde cure, les paramètres hématologiques ont été retrouvés pour 8 des patients. Le taux moyen d'hémoglobine au nadir de la seconde cure pour ces patients est de 10,8 g/dl. Des toxicités portant sur l'hémoglobine se sont manifestées chez ces patients. Il s'agissait de 4 toxicités de grades 1 et d'1 toxicité de grade 2.

Le taux moyen de PNN avant la seconde cure est de 4,4 G/l. Pour l'ensemble des patients le taux de PNN est supérieur à 2 G/l.

Au nadir de la seconde cure, le taux moyen de PNN est de 4,3 G/l. Au nadir, 4 patients présentent une toxicité portant sur les PNN. Ces toxicités vont du grade 2 au grade 4 des toxicités OMS.

Le taux plaquettaire moyen avant la seconde cure est de 339,8 G/l. L'ensemble des patients présente un taux de plaquettes supérieur à 100 G/l. Au nadir de la seconde cure le taux plaquettaire moyen est de 114 G/l. Deux patients ont présenté une toxicité de grade 2 et un patient a présenté une toxicité de grade 3.

La créatininémie moyenne, évaluée chez 8 des patients avant la seconde cure, est de 14,4 mg/l. Pour un des patients la créatininémie est supérieure à 16,25 mg/l. Au nadir de la seconde cure la créatininémie a été mesurée chez 4 des patients. On retrouve une valeur moyenne de 13,9 mg/l. Une toxicité rénale de grade 1 a été retrouvée pour un des patients.

En ce qui concerne la fonction hépatique aucun paramètre biologique n'a été retrouvé pour les patients avant la deuxième cure. Cependant au nadir de la deuxième cure les transaminases ont été mesurées pour 2 des patients et les phosphatases alcalines pour 1 patient. On retrouve l'existence d'une toxicité de grade 1 portant sur les ASAT pour 1 patient.

Au cours de la deuxième cure, 3 patients transplantés ont eu un dosage de leur taux plasmatique d'immunosuppresseur. Il s'agissait d'un patient traité par Prograf®, d'un patient traité par Rapamune® et d'un patient traité par Néoral®. Seul le patient traité par Prograf® présentait un dosage non-conforme aux valeurs normales. Le dosage mettait en évidence un taux plasmatique inférieur aux valeurs normales.

Du point de vue clinique, 2 patients ont présenté une infection au cours de la seconde cure. Ces infections ont été cotées selon les grades de toxicité OMS 1 et 4.

Un patient a également présenté des neuropathies périphériques, cotées grade 3 selon les grades de toxicités de l'OMS.

Un patient a présenté des nausées et vomissements au cours de la deuxième cure. Ces nausées et vomissements ont été cotés grade 3 selon les grades de toxicités OMS.

Au cours de la seconde cure, 6 patients ont utilisé du G-CSF et 6 patients ont utilisé de l'EPO.

5.4.2.3.2 Population des témoins

Parmi les 14 patients du groupe témoin, 3 n'ont reçu qu'une cure au cours de la première ligne de traitement. Ces 3 patients sont décédés en raison d'une aplasie fébrile survenue dans les suites de la première cure de chimiothérapie. Pour les 11 patients ayant reçu une deuxième cure nous avons recherché les paramètres biologiques caractérisant leur statut hématologique, leur fonction rénale et leur fonction hépatique.

Nous avons pu retrouver les valeurs des paramètres hématologiques avant la deuxième cure pour 10 des patients.

Le taux moyen d'hémoglobine pour ces 10 patients était de 12,9 g/dl. Pour un des patients le taux d'hémoglobine était inférieur à 11g/dl avant la seconde cure.

Au nadir de la seconde cure, les paramètres biologiques ont été retrouvés pour 9 des patients. Le taux moyen d'hémoglobine était de 12,1 g/dl. Une toxicité de grade 1 portant sur l'hémoglobine a été observée chez 3 patients.

Le taux moyen de PNN avant la seconde cure était de 4,3G/l. Le taux de PNN était compris entre 1,5 et 1,9 G/l pour 2 patients et entre 1 et 1,4 G/l pour 1 patient.

Au nadir de la seconde cure, le taux moyen de PNN des patients du groupe témoin était de 5,3 G/l. Deux patients ont présenté des toxicités portant sur les PNN de grades 1 et 2.

Le taux moyen de plaquettes avant la seconde cure était de 291,1 G/l. L'ensemble des patients du groupe témoin avait un taux de plaquettes supérieur à 100 G/l. Au nadir, le taux plaquettaire moyen était de 174,3 G/l. Un patient a présenté une toxicité de grade 2 portant sur les plaquettes.

En ce qui concerne la fonction rénale, elle a été évaluée pour 9 des patients avant la seconde cure. La créatininémie moyenne était de 8,8 mg/l. Tous les patients avaient une créatininémie inférieure à 16,25 mg/l. Au nadir de la seconde cure, seul un patient a une évaluation de sa fonction rénale par mesure de la créatininémie. Il présentait une créatininémie de 12,8 mg/l.

La fonction hépatique n'a été évaluée ni avant ni au cours de la seconde cure dans le groupe des patients témoins.

Du point de vue clinique, aucun patient n'a présenté de nausée et vomissement, de neuropathie périphérique, d'infection ou d'allergie.

Au cours de la seconde cure, 6 patients du groupe témoin ont reçu du G-CSF et 1 patient a reçu de l'EPO.

5.4.2.3.3 Comparaison des populations de cas et de témoins au cours de la seconde cure de la première ligne.

Certains patients aussi bien dans le groupe cas que dans le groupe témoins n'ont reçu qu'une seule cure de chimiothérapie.

Pour les patients ayant reçu une seconde cure de chimiothérapie, les données concernant la toxicité de cette cure n'étaient pas disponibles pour tous.

A partir de nos 14 couples de patients initiaux nous aboutissons à la seconde cure à 7 couples pour lesquels nous possédons des données, pour le cas et le témoin. En raison de ce faible nombre de couples pour lesquels nous avons pu obtenir des données complètes, nous n'avons pas pu réaliser de comparaison par des tests statistiques.

Nous avons constaté que comme avant la première cure, le taux d'hémoglobine avant la seconde cure est plus faible pour la population des cas. Au nadir de la seconde cure cette différence est conservée (tableau XII).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	% ou moy	N	% ou moy
taux d'hémoglobine avant la 2ème cure (g/dl)	11	10,6	10	12,9
toxicité hémoglobine avant la 2ème cure				
0	5	45,5	9	90
1	5	45,5	1	10
2	1	9,1	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
taux d'hémoglobine au nadir de la 2ème cure (g/dl)	8	10,8	9	12,1
toxicité hémoglobine au cours de 2ème cure				
0	3	37,5	6	66,7
1	4	50	3	33,3
2	1	12,5	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0

Tableau XII. Comparaison des taux d'hémoglobine avant et après la seconde cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.

Pour les PNN il ne semble pas y avoir de différence concernant le taux moyen, mais la population des témoins semble plus hétérogène avec l'existence de toxicités portant sur les PNN avant la seconde cure de chimiothérapie.

Au nadir de la seconde cure, le nombre de toxicités portant sur les PNN observées dans le groupe témoins est peu différent de ce qui a été observé avant la cure. Par contre dans le groupe cas, 4 patients présentent des toxicités au nadir de la seconde cure alors qu'il n'existe pas de toxicités portant sur les PNN avant la seconde cure (Tableau XIII).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	% ou moy	N	% ou moy
taux de PNN avant la 2ème cure (G/L)	11	4,4	10	4,3
toxicité PNN avant la 2ème cure				
0	11	100	7	70
1	0	0	2	20
2	0	0	1	10
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
taux dePNN au nadir de la 2ème cure (G/L)	8	4,3	9	5,3
toxicité PNN au cours de la 2ème cure				
0	4	50	7	77,8
1	0	0	1	11,1
2	1	12,5	1	11,1
3	2	25	0	0
4	1	12,5	0	0

Tableau XIII. Comparaison du taux de PNN avant et après la seconde cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.

En ce qui concerne le taux moyen de plaquettes avant la seconde cure il ne semble pas y avoir de différences entre les deux groupes. Cependant on constate qu'au nadir les patients du groupe cas semblent présenter plus de toxicité (3/8) que ceux du groupe témoin (1/9) (Tableau XIV)

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	% ou moy	N	% ou moy
taux de plaquettes avant la 2ème cure (G/L)	11	339,8	10	291,1
toxicité plaquettaire avant la 2ème cure				
0	11	100	10	100
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
taux de plaquettes au nadir de la 2ème cure (G/L)	8	114	9	174,3
toxicité plaquettaire au cours de la 2ème cure				
0	5	62,5	8	88,9
1	0	0	0	0
2	2	25	1	11,1
3	1	12,5	0	0
4	0	0	0	0

Tableau XIV. Comparaison du taux de plaquettes avant et après la seconde cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.

Avant la seconde cure, comme avant la première cure nous avons constaté que le groupe cas présente une créatininémie moyenne supérieure à celle du groupe témoins. Au nadir l'écart entre les moyennes est beaucoup plus réduit, mais il faut noter que la fonction rénale n'a été évaluée que chez 4 patients dans le groupe des patients transplantés et chez 1 patient dans le groupe témoin (Tableau XV).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	% ou moy	N	% ou moy
créatininémie avant la 2ème cure (mg/L)	8	14,4	9	8,8
toxicité rénale avant la 2ème cure				
0	7	87,5	9	100
1	1	12,5	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
créatininémie au nadir de la 2ème cure (mg/L)	4	13,9	1	12,8
toxicité rénale au cours de la 2ème cure				
0	3	75	1	100
1	1	25	0	0
2			0	0
3			0	0
4			0	0

Tableau XV. Comparaison de la créatininémie avant et après la seconde cure de la première ligne entre les groupes cas et témoins.

L'évaluation de la toxicité hépatique par la mesure des taux d'enzymes hépatiques n'a été réalisée pour aucun des patients des deux groupes avant la seconde cure. Elle a été réalisée pour 2 patients du groupe cas au nadir de la seconde cure, mettant en évidence une toxicité de grade 1 portant sur les ASAT pour un patient du groupe cas.

En ce qui concerne les toxicités évaluées par la clinique (Tableau XVI) nous avons constaté l'existence d'une toxicité de grade 3 portant sur les nausées et vomissements pour un patient du groupe cas, alors qu'aucune toxicité de ce type n'a été mise en évidence pour le groupe témoin.

La survenue d'infections a été identifiée pour 2 patients du groupe cas. Ces infections ont été cotées de grades 1 et 4 selon l'échelle des toxicités de l'OMS. Aucune infection n'a été observée dans le groupe témoins au cours de la deuxième cure.

Dans le groupe cas, un patient a présenté des neuropathies périphériques de grade 3. Dans le groupe témoin aucun patient n'a présenté de neuropathies périphériques au cours de la seconde cure.

Enfin aucun cas d'allergie n'a été rapporté dans les deux groupes au cours de la seconde cure.

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	% ou moy	N	% ou moy
Nausées ou vomissements au cours 2ème cure				
non	8	88,9	9	100
oui	1	11,1	0	0
toxicité nausées et vomissements au cours 2ème cure				
0	8	88,9	9	100
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	1	11,1	0	0
4	0	0	0	0
infections au cours de la 2ème cure				
non	7	77,8	9	100
oui	2	22,2	0	0
toxicité infections 2ème cure				
0	7	77,8	9	100
1	1	11,1	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	1	11,1	0	0
neuropathies périphériques 2ème cure				
non	8	88,9	9	100
oui	1	11,1	0	0
toxicités neuropathies périphériques 2ème cure				
0	8	88,9	9	100
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	1	11,1	0	0
4	0	0	0	0
Allergies au cours de la 2ème cure				
non	9	100	9	100
oui	0	0	0	0

Tableau XVI. Comparaison des toxicités cliniques au cours de la deuxième cure de la première ligne entre les groupes cas et témoins.

Au cours de la deuxième cure 6/11 patients du groupe cas ont utilisé du G-CSF contre 6/9 du groupe témoins. Pour l'EPO la différence est plus marquée, avec 6 patients en ayant reçu au cours de la seconde cure dans le groupe cas contre 1 patient dans le groupe témoins (Tableau XVII).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	% ou moy	N	% ou moy
utilisation de G-CSF au cours de la 2ème cure				
non	5	40	3	33,3
oui	6	60	6	66,7
utilisation d'EPO au cours de la 2ème cure				
non	5	40	8	88,9
oui	6	60	1	11,1

Tableau XVII. Comparaison de l'utilisation de G-CSF et d'EPO au cours de la seconde cure de la première ligne entre les groupes cas et témoins

5.4.2.4 Toxicités observées au cours de la troisième cure de la première ligne

5.4.2.4.1. Population des cas

Au sein de la population des cas, 8 patients ont reçu une troisième cure au cours de la première ligne. Les 4 patients qui n'ont pu aller au-delà de deux cures ont arrêté en raison de toxicités. Les toxicités présentées par les patients étaient les suivantes :

- Toxicité infectieuse de grade 4 pour 1 patient
- Neutropénie de grade 4, anémie de grade 1 et neuropathies périphériques de grade 3 pour 1 patient
- Anémie de grade 1, neutropénie de grade 3 et thrombopénie de grade 2 pour 1 patient
- Thrombopénie de grade 2 pour 1 patient.

Le taux moyen d'hémoglobine avant la 3^{ème} cure pour ces 8 patients était de 11,2 g/dl. Pour 6 patients le taux d'hémoglobine était supérieur à 11 g/dl, pour 1 patient compris entre 9,5 et 10,9 g/dl et pour 1 patient il était compris entre 8 et 9,4 g/dl.

Au nadir de cette cure nous avons pu récupérer les valeurs des paramètres hématologiques pour 7 des patients. Le taux moyen d'hémoglobine dans le groupe des cas était de 10,8 g/dl. Un seul patient ne présentait pas de toxicité portant sur l'hémoglobine, 4 patients présentaient une toxicité de grade 1 et 2 patients présentaient une toxicité de grade 2.

Le taux moyen de PNN avant la troisième cure est de 3,8 G/l. Pour 7 des patients le taux de PNN était supérieur à 2 G/l et pour 1 patient il était compris entre 1,5 et 1,9 G/l.

Au nadir de la troisième cure le taux moyen de PNN était de 3,2 G/l. Quatre patients ne présentaient pas de toxicité portant sur les PNN, mais une toxicité de grade 4 existait pour 3 patients et il s'agissait pour 2 de ces patients d'une neutropénie fébrile.

Avant la troisième cure, le taux plaquettaire moyen est de 334,4 G/l. L'ensemble des patients du groupe cas présente un taux de plaquettes supérieur à 100 G/l.

Au nadir de la troisième cure, le taux plaquettaire moyen est de 85,1 G/l. Des toxicités de grade 3 existent pour 2 patients, de grade 2 pour 1 patient et de grade 1 pour 2 patients. Deux patients ne présentent aucune toxicité portant sur les plaquettes.

La fonction rénale avant la troisième cure a été évaluée chez 6 patients. La créatininémie moyenne dans le groupe cas est de 12,6 mg/l. Pour un des patients la créatininémie est supérieure à 16,25 mg/l. Au nadir de la troisième cure la créatininémie a été mesurée pour 5 patients du groupe cas. La créatininémie moyenne est de 15,1 mg/l. Deux des patients présentent une toxicité de grade 1 alors que les 3 autres patients ne présentent aucune toxicité portant sur la créatininémie.

La fonction hépatique a été évaluée avant la troisième cure pour 2 des patients. Ils ne présentaient pas d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques. Au nadir de la troisième cure, nous n'avons retrouvé un dosage des enzymes hépatiques que pour deux patients qui ne présentaient pas de toxicités hépatiques.

Deux patients du groupe cas ont présenté des infections cotées selon l'échelle de toxicité OMS de grade 2 et 3.

Aucun patient n'a présenté de neuropathie périphérique, d'allergie ou de nausées et vomissements au cours de la troisième cure.

Deux des patients transplantés ont eu un dosage de leur immunosuppresseur au cours de la troisième cure. Il s'agissait d'un patient traité par Néoral® et d'un patient traité par Certican®. Pour les deux patients le résultat du dosage était conforme aux valeurs thérapeutiques attendues.

Au cours de la troisième cure, 4 patients ont reçu du G-CSF et 5 patients ont reçu de l'EPO. Parmi les 4 patients ayant reçus du G-CSF, nous retrouvons 1 des patients ayant présenté une neutropénie de garde IV.

5.4.2.4.2. Population des témoins

Dans la population des témoins, 10 patients ont reçu une troisième cure. Un des témoins a arrêté son traitement de première ligne en raison d'un état général coté à 4 après la seconde cure.

Les valeurs biologiques des paramètres hématologiques avant la troisième cure ont pu être obtenues pour les 10 patients.

Avant la troisième cure le taux moyen d'hémoglobine du groupe témoin était de 11,4 g/dl. Il était supérieur à 11 g/dl pour 7 des patients, compris entre 9,5 et 10,9 g/dl pour 1 patient et compris entre 8 et 9,4 g/dl pour 2 patients.

Au nadir de la troisième cure, les valeurs biologiques des paramètres hématologiques ont été obtenues pour 7 des témoins.

Le taux moyen d'hémoglobine au nadir était de 11,6 g/dl. Deux patients ont présenté des toxicités portant sur l'hémoglobine de grade 1 et 2 selon l'échelle de toxicité de l'OMS.

Le taux moyen de PNN avant la troisième cure est de 4,2 G/l. Pour 9 des patients le taux de PNN est supérieur à 2 G/l et pour 1 des patients il est compris entre 1,5 et 1,9 G/l.

Au nadir de la troisième cure, le taux moyen de PNN est de 5,4 G/l, un patient parmi les 7 évalués ayant présenté une toxicité de grade 2.

Le taux plaquettaire moyen avant la troisième cure était de 327,3 G/l, l'ensemble des patients du groupe témoin présentant un taux plaquettaire supérieur à 100 G/l. Au nadir de la troisième cure le taux plaquettaire moyen était de 208,3 G/l. Aucun patient du groupe témoin n'a présenté de toxicités portant sur les plaquettes.

Avant la troisième cure la créatininémie a été mesurée pour 8 des patients témoins. La créatininémie moyenne est de 8,1 mg/l. L'ensemble des patients présente une créatininémie inférieure à 16,25 mg/l.

La fonction hépatique a été évaluée pour 5 des patients témoins avant la troisième cure. Un des patients présente un taux d'ASAT supérieur à 43,75 UI/l. Au nadir de la troisième cure, la fonction hépatique n'a été évaluée que pour 1 patient qui n'a pas présenté de toxicité hépatique.

Du point de vue clinique, aucun des patients du groupe témoin n'a présenté d'infection, de nausée et vomissement, d'allergie ou de neuropathie périphérique.

Au cours de la troisième cure, 6 des patients du groupe témoin ont reçu du G-CSF et 2 ont reçu de l'EPO.

5.4.2.4.3. Comparaison des populations de cas et de témoins au cours de la troisième cure de la première ligne.

Avant la troisième cure, le taux moyen d'hémoglobine des deux groupes est très proche. Cependant au nadir de la troisième cure nous avons observé un taux plus important de toxicités portant sur l'hémoglobine (6/7) pour les patients transplantés que pour les patients non transplantés (2/7) (Tableau XVIII).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i> N	<i>%/moy</i>	<i>Témoins</i> N	<i>%/moy</i>
taux d'hémoglobine avant la 3ème cure (g/dl)	8	11,2	10	11,4
toxicité hémoglobine avant la 3ème cure				
0	6	75	7	70,0
1	1	12,5	1	10,0
2	1	12,5	2	20,0
3	0	0	0	0,0
4	0	0	0	0,0
taux d'hémoglobine au nadir de la 3ème cure (g/dl)	7	10,8	7	11,6
toxicité hémoglobine au cours de la 3ème cure				
0	1	14,3	5	71,4
1	4	57,1	1	14,3
2	2	28,6	1	14,3
3	0	0,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0,0

Tableau XVIII. Comparaison des taux d'hémoglobine avant et après la troisième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.

Les taux moyen de PNN des groupes cas et témoins sont proches avant la troisième cure. Au nadir de la troisième cure nous avons observé de plus nombreuses toxicités pour le groupe cas (3/7) que pour le groupe témoins (1/7). Le grade de ces toxicités était également plus élevé dans le groupe cas, grade 4, que dans le groupe témoins, grade 2 (Tableau XIX).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i> N	<i>% ou moy</i>	<i>Témoins</i> N	<i>% ou moy</i>
taux de PNN avant la 3ème cure (G/L)	8	3,8	10	4,2
toxicité PNN avant la 3ème cure				
0	7	87,5	9	90,0
1	1	12,5	1	10,0
2	0	0	0	0,0
3	0	0	0	0,0
4	0	0	0	0,0
taux dePNN au nadir de la 3ème cure (G/L)	7	3,2	7	5,4
toxicité PNN au cours de la 3ème cure				
0	4	57,1	6	85,7
1	0	0,0	0	0,0
2	0	0,0	1	14,3
3	0	0,0	0	0,0
4	3	42,9	0	0,0

Tableau XIX. Comparaison du taux de PNN avant et après la troisième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas

Dans les deux groupes les patients présentaient avant la troisième cure un taux de plaquettes supérieur à 100 G/l. Au cours de la troisième cure, seuls des patients du groupe cas ont présenté des toxicités (Tableau XX).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i> N	<i>% ou moy</i>	<i>témoins</i> N	<i>% ou moy</i>
taux de plaquettes avant la 3ème cure (G/L)	8	334,4	10	327,3
toxicité plaquettaire avant la 3ème cure				
0	8	100,0	10	100,0
1	0	0,0	0	0,0
2	0	0,0	0	0,0
3	0	0,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0,0
taux de plaquettes au nadir de la 3ème cure (G/L)	7	85,1	7	208,3
toxicité plaquettaire au cours de la 3ème cure				
0	2,0	28,6	7	100,0
1	2,0	28,6	0	0,0
2	1,0	14,3	0	0,0
3	2,0	28,6	0	0,0
4	0,0	0,0	0	0

Tableau XX. Comparaison du taux de plaquettes avant et après la troisième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas

Comme pour les cures précédentes, la créatininémie moyenne du groupe cas est supérieure à la créatininémie moyenne du groupe témoin avant la troisième cure. Au cours de cette cure seuls les patients du groupe cas ont présenté des toxicités rénales (Tableau XXI).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	% ou moy	N	% ou moy
créatininémie avant la 3ème cure (mg/L)	6	12,6	8	8,1
toxicité rénale avant la 3ème cure				
0	5	83,3	8	100
1	1	16,7	0	0
2	0	0,0	0	0
3	0	0,0	0	0
4	0	0,0	0	0
créatininémie au nadir de la 3ème cure (mg/L)	5	15,1	5	9,6
toxicité rénale au cours de la 3ème cure				
0	3	60,0	5	100
1	2	40,0	0	0
2	0	0,0	0	0
3	0	0,0	0	0
4	0	0,0	0	0

Tableau XXI. Comparaison de la créatininémie avant et après la troisième cure de la première ligne entre les groupes cas et témoins.

En ce qui concerne la toxicité hépatique, il est difficile de réaliser une comparaison entre le groupe cas et le groupe témoin, car dans ces deux groupes le suivi de cette toxicité n'a été réalisé que pour peu de patients.

Pour les toxicités cliniques nous avons observés une différence entre les deux groupes en ce qui concerne la survenue d'infections. En effet alors qu'aucune infection n'a été observée pour le groupe témoin, 2 patients du groupe cas ont présenté une infection.

Pour les autres toxicités cliniques, neuropathies périphériques, allergies ou nausées et vomissements, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

Nous avons constaté que lors de la troisième cure, la proportion de patients recevant du G-CSF dans les deux groupes est à peu près similaire (4/8 dans le groupe cas et 6/8 dans le

groupe témoin), mais la proportion de patients recevant de l'EPO est plus importante dans le groupe cas (5/7) que dans le groupe témoin (2/8).

5.4.2.5 Toxicités observées au cours de la quatrième cure de la première ligne

5.4.2.5.1. Population des cas

Dans le groupe de patients transplantés, 3 patients ont reçu une quatrième cure. Pour 3 patients le traitement de première ligne a été interrompu en raison d'une progression de la maladie et pour 2 patients, il a été interrompu en raison de l'apparition de toxicités. Pour l'un des patients il s'agissait d'une anémie de grade 3 et d'une thrombopénie de grade 1, et pour l'autre patient il s'agissait d'une thrombopénie de grade 2.

Nous avons pu retrouver les données portant sur les paramètres hématologiques avant la quatrième cure pour les 3 patients du groupe cas.

Le taux moyen d'hémoglobine avant la quatrième cure pour le groupe cas est de 10,8 g/dl. Deux des patients présentent une hémoglobine supérieure à 11 g/dl et le troisième présente une hémoglobine comprise entre 9,5 et 10,9 g/dl. Au nadir de la quatrième cure, les données biologiques ont pu être retrouvées pour 2 des patients. Le taux moyen d'hémoglobine est alors de 8,8 g/dl, les deux patients ayant présenté des toxicités portant sur l'hémoglobine de grade 1 et 3.

Le taux moyen de PNN avant la quatrième cure est de 4,1 G/l. Pour 2 des patients, le taux de PNN est supérieur à 2 G/l et 1 patient présente un taux de PNN compris entre 1,5 et 1,9 G/l. Au nadir de cette cure, le taux moyen de PNN est de 5,1 G/l et 1 patient a présenté une toxicité de grade 3.

Avant la quatrième cure, le taux moyen de plaquettes est de 351,7 G/l, les trois patients ayant un taux de plaquettes supérieur à 100 G/l. Au nadir de la quatrième cure, le taux moyen de plaquettes est de 75,5 G/l, 1 patient ayant présenté une toxicité de grade 4 portant sur les plaquettes.

La fonction rénale a été évaluée pour 2 des cas avant la quatrième cure par mesure de la créatininémie. La créatininémie moyenne est de 18mg/l. Pour un des patients elle est inférieure à 16,25 mg/l et pour l'autre elle est de 21 mg/l. Au nadir de la quatrième cure, elle n'a été mesurée que pour un seul patient qui a présenté une toxicité de grade 1. Elle a été mesurée à 22,7 mg/l.

En ce qui concerne la fonction hépatique elle n'a été évaluée ni avant ni au cours de la quatrième cure pour les patients du groupe cas.

Pour 1 patient parmi les 3 cas ayant reçus une quatrième cure de chimiothérapie, un épisode infectieux a été constaté. Cet épisode avait été coté comme une toxicité de grade 1 selon l'échelle des toxicités de l'OMS.

Aucun des 3 patients n'a présenté d'allergie, de nausée et vomissement ou de neuropathie périphérique au cours de la quatrième cure.

Les 3 patients ont reçu au cours de la quatrième cure du G-CSF et de l'EPO.

Pour un des 3 patients, traité par Néoral®, un dosage de l'immunosuppresseur a été réalisé. Le taux plasmatique mesuré était conforme aux valeurs thérapeutiques attendues.

5.4.2.5.2. Population des témoins

Au sein de la population des témoins 8 patients ont reçu une quatrième cure au cours de la première ligne. Deux patients du groupe témoin n'ont reçu que 3 cures de chimiothérapies au cours de la première ligne, l'un en raison d'une progression de la maladie observée après la troisième cure et l'autre patient en raison d'une altération de l'état général ne permettant pas la poursuite de la chimiothérapie.

Pour 7 de ces patients nous avons pu obtenir les paramètres concernant les valeurs hématologiques avant la quatrième cure. Au nadir de la quatrième cure, les valeurs biologiques concernant les paramètres hématologiques ont pu être retrouvés pour les 8 patients.

Le taux moyen d'hémoglobine dans le groupe témoins avant la quatrième cure était de 12,3 g/dl. Six patients de la population témoin présentaient un taux d'hémoglobine supérieur à 11

g/dl. Pour 1 des patients, le taux d'hémoglobine était compris entre 8 et 9,4 g/dl. Au nadir, le taux moyen d'hémoglobine était de 12 g/dl. Pour 1 des patients une toxicité de grade 1 a été relevée.

Avant la quatrième cure, le taux moyen de PNN était de 3,4 G/l. Pour 1 des patients il était compris entre 1 et 1,4 G/l et pour les 6 autres patients il était supérieur à 2 G/l. Au nadir de la quatrième cure, le taux moyen de PNN était de 3,8 G/l. Parmi les 8 patients 2 ont présentés une toxicité portant sur les PNN de grades 3 et 4.

Le taux moyen de plaquettes des patients du groupe témoin avant la quatrième cure est de 288,6 G/l. L'ensemble des patients présentait un taux de plaquettes supérieur à 100 G/l. Au nadir le taux moyen de plaquettes du groupe témoin est de 214,4 G/l. Pour un des patients une toxicité de grade 2 portant sur les plaquettes a été observée au cours de la quatrième cure.

La fonction rénale a été évaluée pour 7 des patients avant la quatrième cure. La créatininémie moyenne était de 8,4 mg/l. Les 7 patients avaient une créatinine inférieure à 16,25 mg/l avant la quatrième cure. Au nadir de la quatrième cure, la créatininémie n'a été mesurée que pour 3 des patients. La créatininémie moyenne était de 8,5 mg/l et aucun des 3 patients n'a présenté de toxicité rénale au cours de la quatrième cure.

La fonction hépatique a été évaluée pour 6 des témoins avant la quatrième cure. Elle était normale pour ces 6 témoins. Au nadir de la quatrième cure elle n'a été évaluée que pour 1 des témoins qui n'a présenté aucune toxicité hépatique.

Au cours de la quatrième cure, aucun des témoins n'a présenté d'allergie, d'épisode de nausée et vomissement, de neuropathie périphérique ou d'infection.

Pendant la quatrième cure, 4 des témoins ont reçu du G-CSF et 1 a reçu de l'EPO.

5.4.2.5.3. Comparaison des populations de cas et de témoins au cours de la quatrième cure de la première ligne.

Nous avons, comme pour les cures précédentes, observé les différences de toxicités entre les deux groupes. Cependant les différences mises en évidence au cours de cette cure sont à pondérer du fait de la différence d'effectif entre les deux groupes et du faible effectif du groupe cas.

Avant la quatrième cure la différence du taux moyen d'hémoglobine observée lors des cures précédentes persiste. Cette différence s'accentue au nadir, avec une diminution du taux moyen d'hémoglobine plus marquée pour le groupe cas que pour le groupe témoin (tableau XXII).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	% ou moy	N	% ou moy
taux d'hémoglobine avant la 4ème cure (g/dl)	3	10,8	7	12,3
toxicité hémoglobine avant la 4ème cure				
0	2	66,7	6	85,7
1	1	33,3	0	0,0
2	0	0,0	1	14,3
3	0	0,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0,0
taux d'hémoglobine au nadir de la 4ème cure (g/dl)	2	8,8	8	12,0
toxicité hémoglobine au cours de 4ème cure				
0	0	0,0	7	87,5
1	1	50,0	1	12,5
2	0	0,0	0	0,0
3	1	50,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0,0

Tableau XXII. Comparaison des taux d'hémoglobine avant et après la quatrième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.

Avant la quatrième cure le taux moyen de PNN est normal pour les deux groupes de patients. Il reste normal au nadir de la quatrième cure. Nous avons observé l'apparition de toxicités plus sévères dans le groupe témoins que dans le groupe cas (Tableau XXIII).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	% ou moy	N	% ou moy
taux de PNN avant la 4ème cure (G/L)	3	4,1	7	3,4
toxicité PNN avant la 4ème cure				
0	2	66,7	6	85,7
1	1	33,3	0	0,0
2	0	0,0	1	14,3
3	0	0,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0,0
taux de PNN au nadir de la 4ème cure (G/L)	2	5,1	8	3,8
toxicité PNN au cours de la 4ème cure				
0	1	50,0	6	75
1	0	0,0	0	0
2	0	0,0	0	0
3	1	50,0	1	12,5
4	0	0,0	1	12,5

Tableau XXIII. Comparaison des taux de PNN avant et après la quatrième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas

Dans les deux groupes le taux moyen de plaquettes est normal avant la quatrième cure. Au nadir de cette cure, le taux moyen de plaquettes est inférieur à la normale pour le groupe cas alors qu'il reste normal dans le groupe témoin. Les toxicités observées sont plus importantes dans le groupe cas que dans le groupe témoin (Tableau XXIV).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	%/moy	N	%/moy
taux de plaquettes avant la 4ème cure (G/L)	3	351,7	7	288,6
toxicité plaquettaire avant la 4ème cure				
0	3	100,0	7	100,0
1	0	0,0	0	0,0
2	0	0,0	0	0,0
3	0	0,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0,0
taux de plaquettes au nadir de la 4ème cure (G/L)	2	75,5	8	214,4
toxicité plaquettaire au cours de la 4ème cure				
0	1,0	50,0	7	87,5
1	0,0	0,0	0	0
2	0,0	0,0	1	12,5
3	0,0	0,0	0	0
4	1,0	50,0	0	0

Tableau XXIV. Comparaison des taux de plaquettes avant et après la quatrième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas

Avant la quatrième cure, la fonction rénale reste perturbée dans le groupe cas alors qu'elle est normale dans le groupe témoin. Au nadir elle n'a été évaluée que pour 1 patient du groupe cas et 3 patients du groupe témoin et seul le patient du groupe cas a présenté une toxicité rénale (Tableau XXV).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i>		<i>Témoins</i>	
	N	%/moy	N	%/moy
créatininémie avant la 4ème cure (mg/L)	2	18,0	7	8,4
toxicité rénale avant la 4ème cure				
0	1	50,0	7	100,0
1	1	50,0	0	0,0
2	0	0,0	0	0,0
3	0	0,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0
créatininémie au nadir de la 4ème cure (mg/L)	1	22,7	3	8,5
toxicité rénale au cours de la 4ème cure				
0	0	0,0	3	100
1	1	100,0	0	0
2	0	0,0	0	0
3	0	0,0	0	0
4	0	0,0	0	0

Tableau XXV. Comparaison de la fonction rénale avant et après la quatrième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas

La fonction hépatique n'a pas été évaluée dans la population des cas. Nous ne pouvons donc pas la comparer à celle de la population des témoins.

En ce qui concerne les toxicités cliniques, la seule différence porte sur la survenue d'infections. En effet seul 1 patient du groupe cas a présenté un épisode infectieux coté de grade 1 selon l'échelle des toxicités de l'OMS.

Lorsque l'on compare l'utilisation de G-CSF entre les deux groupes nous avons constaté que tous les patients du groupe cas ont reçu du G-CSF alors que seul la moitié des patients du groupe témoin en ont reçu. De même pour l'utilisation d'EPO, l'ensemble des patients du groupe cas en ont reçu alors que un seul des patients du groupe témoin en a reçu.

5.4.2.6 Toxicités observées au cours de la cinquième cure de la première ligne

5.4.2.6.1. Population des cas

Seul 1 patient du groupe des cas a reçu une cinquième cure. Un des patients du groupe cas a reçu 4 cures en adjuvant, le traitement par chimiothérapie étant alors complet, et un autre patient s'est arrêté au bout de 4 cures en raison de l'apparition de toxicités : anémie de grade 2 ; thrombopénie de grade 2 et épisode infectieux coté de grade 2.

Pour ce patient l'ensemble des paramètres hématologiques étaient normaux avant la cinquième cure :

- Hémoglobine : 12,5 g/dl
- PNN : 6,61 G/l
- Plaquettes : 458 G/l.

Au nadir de cette cure, le patient n'a pas présenté de toxicité portant sur l'hémoglobine ou sur les plaquettes. Le taux de PNN n'a pas été mesuré au nadir.

Avant la cinquième cure, la fonction rénale du patient n'a pas été évaluée. Cependant la créatininémie a été mesurée au nadir à 12,9 mg/l, ne mettant pas en évidence de toxicité rénale.

Pour ce patient la fonction hépatique n'a pas été évaluée ni avant ni au cours de la cinquième cure.

Au cours de la cinquième cure, ce patient n'a présenté ni neuropathie périphérique, ni allergie, ni infection, ni épisode de nausée et vomissement. Il a été traité par G-CSF et EPO.

Pour ce patient un dosage de son immunosuppresseur, Certican®, a été réalisé mettant en évidence un taux plasmatique inférieur aux valeurs normales.

5.4.2.6.2. Population des témoins

Dans la population témoin, 4 patients ont reçu une cinquième cure. Trois patients du groupe témoin avaient achevé leur traitement au bout de 4 cures et 1 patient a du arrêter au bout de 4 cures en première ligne en raison de la survenue d'une neutropénie de grade 4.

Nous avons pu retrouver les valeurs biologiques des paramètres hématologiques avant la cure et au nadir pour 3 des patients.

Avant la cinquième cure le taux moyen d'hémoglobine du groupe témoin était de 10,3 g/dl. Pour les 3 patients, le taux d'hémoglobine était compris entre 9,5 et 11 g/dl. Au nadir le taux moyen d'hémoglobine était de 10 g/dl. Pour un des patients le taux était redevenu supérieur à 11 g/dl, les deux autres patients présentant des toxicités de grade 1 et 2.

Le taux moyen de PNN avant la cinquième cure était de 3,9 G/l, l'ensemble des patients ayant un taux de PNN supérieur à 2 G/l. Au nadir le taux moyen de PNN était de 2,1 G/l, aucun des patients n'ayant présenté de toxicités portant sur les PNN.

Le taux moyen de plaquettes avant la cinquième cure était de 202,7 G/l dans le groupe témoin. L'ensemble des patients avait un taux de plaquettes supérieur à 100 G/l. Au nadir le taux plaquettaire moyen du groupe témoin était de 74,3 G/l, 2 patients présentant une toxicité de grade 2 et 4.

La fonction rénale a été évaluée pour 3 patients avant la cure. La créatininémie moyenne avant la cinquième cure était de 7,4 mg/l. L'ensemble des patients présentait une créatininémie inférieure à 16,25 mg/l. Au nadir la fonction rénale n'a été évaluée que pour 1 patient qui avait une créatininémie normale.

La fonction hépatique a été évaluée pour 3 des patients du groupe témoin avant la cinquième cure. L'ensemble des valeurs retrouvées étaient normales. Au nadir, la fonction hépatique de 1 des patients a été évaluée. Aucune toxicité hépatique n'était retrouvée pour ce patient.

Au cours de la cinquième cure aucun des 4 patients du groupe témoin n'a présenté d'allergie, de neuropathie périphérique, d'épisode de nausée ou vomissement ou d'infection.

Les 4 patients du groupe témoin ayant reçu une cinquième cure ont reçu du G-CSF et 3 ont également reçu de l'EPO.

5.4.2.6.3. Comparaison des populations de cas et de témoins au cours de la cinquième cure de la première ligne.

Au cours de cette cinquième cure, des toxicités n'ont été observées que dans le groupe témoin. Elles portaient sur l'hémoglobine et les plaquettes.

Cependant il ne nous a pas semblé pertinent de tenter de comparer les différences entre les deux groupes étant donné que seul 1 patient du groupe cas a reçu une cinquième cure.

5.4.2.7 Toxicités observées au cours de la sixième cure de la première ligne

5.4.2.7.1. Population des cas

Le patient ayant reçu cinq cures a reçu une sixième et dernière cure en première ligne.

Avant la sixième cure, l'ensemble des paramètres biologiques recueillis étaient normaux :

- Hémoglobine : 13,2 g/dl
- PNN : 3,7 G/l
- Plaquettes : 288 G/l
- Créatinine : 10,7 mg/l
- ASAT : 25 UI/l
- ALAT : 12 UI/l
- PAL : 91 UI/l

Cependant pour ce patient aucune valeur biologique au nadir n'a été retrouvée.

Au cours de cette sixième cure, le patient n'a présenté aucune toxicité clinique.

Un dosage de Certican® a été réalisé, retrouvant une valeur comprise dans l'intervalle thérapeutique.

5.4.2.7.2. Population des témoins

Quatre patients de la population témoin ont reçu une sixième cure.

Nous avons retrouvé les valeurs biologiques portant sur les paramètres hématologiques avant la sixième cure et au nadir pour les 4 patients.

Le taux moyen d'hémoglobine avant la sixième cure était de 10,9 g/l. Pour 1 des patients le taux d'hémoglobine était supérieur à 11 g/dl. Pour les 3 autres patients, le taux d'hémoglobine est compris entre 9,5 et 10,9 g/dl. Au nadir le taux moyen d'hémoglobine du groupe témoin était de 10,2 g/dl. Deux des témoins ont présenté une toxicité de grade 1 portant sur l'hémoglobine.

Le taux moyen de PNN était de 3 G/l avant la sixième cure. Trois des témoins avaient un taux de PNN supérieur à 2 G/l et 1 des témoins avait un taux de PNN compris entre 1,5 et 1,9 G/l. Au nadir le taux moyen de PNN est de 3,3 G/l. Un des patients a présenté une toxicité de grade 2 portant sur les PNN.

Avant la sixième cure, le taux moyen de plaquettes était de 259,3 G/l. Les 4 patients avaient un taux de plaquettes supérieur à 100 G/l. Au nadir de cette cure, le taux moyen de plaquettes était de 125,3 G/l. Un patient a présenté une toxicité de grade 2 portant sur les plaquettes.

En ce qui concerne la fonction rénale, elle a été évaluée pour 3 patients avant la sixième cure. La créatininémie moyenne était de 7,8 mg/l. Au nadir elle n'a été évaluée que pour 1 des patients. Sa créatininémie était de 6,2 mg/l.

La fonction hépatique a été évaluée pour 3 des témoins avant la sixième cure. Elle était normale pour 2 des patients. Le troisième patient présentait une légère augmentation des ALAT et des PAL. Au nadir de la sixième cure, la fonction hépatique n'a été évaluée pour aucun des témoins.

Au cours de la sixième cure, un des témoins a présenté des neuropathies périphériques. Elles ont été cotées de grade 1 selon l'échelle des toxicités de l'OMS.

Aucun des témoins n'a présenté d'infection, d'allergie ou d'épisode de nausée ou vomissement.

Pendant la sixième cure les 4 témoins ont reçu du G-CSF et 3 ont reçu de l'EPO.

5.4.2.7.3. Comparaison des populations de cas et de témoins au cours de la sixième cure de la première ligne.

Comme lors de la cinquième cure, seuls des patients du groupe témoin ont présenté des toxicités.

Cependant il n'y a qu'un seul patient dans le groupe cas et nous n'avons pas retrouvé de données biologiques au nadir pour ce patient. Il ne nous a donc pas semblé pertinent pour cette cure de comparer les toxicités observées dans les deux groupes.

5.4.2.8 Comparaison des toxicités observée dans les groupes de cas et de témoins au cours de la première ligne de traitement au-delà de la première cure.

N'ayant pu réaliser de comparaison statistiques des toxicités observées dans les deux groupes de patients, nous avons résumé dans deux tableau les toxicités observées au cours de la première ligne de traitement. Dans le tableau XXVI, nous avons cumulé les toxicités hématologiques de même grade des patients de chaque groupe pour chaque cure, de la deuxième à la sixième cure de la première ligne.

Cure n°	<i>Cas</i>					<i>Témoins</i>				
	<i>N</i>	toxicité grade 1	toxicité grade 2	toxicité grade 3	toxicité grade 4	<i>N</i>	toxicité grade 1	toxicité grade 2	toxicité grade 3	toxicité grade 4
2	<i>12</i>	4	4	3	1	<i>11</i>	4	1	1	0
3	<i>8</i>	6	3	2	3	<i>10</i>	1	2	0	0
4	<i>3</i>	1	0	2	1	<i>8</i>	1	1	1	1
5	<i>1</i>	0	0	0	0	<i>4</i>	1	2	0	1
6	<i>1</i>	0	0	0	0	<i>4</i>	2	2	0	0

Tableau XXVI. Toxicités hématologiques cumulées par population pour les cures 2 à 6 de la première ligne

De la même manière nous avons résumé dans le tableau XXVII les toxicités non hématologiques observées dans les deux populations entre les cures 2 et 6 de la première ligne.

Cure n°	<i>N</i>	<i>Cas</i>				<i>N</i>	<i>Témoins</i>			
		toxicité grade 1	toxicité grade 2	toxicité grade 3	toxicité grade 4		toxicité grade 1	toxicité grade 2	toxicité grade 3	toxicité grade 4
2	<i>I</i> 2	3	0	2	1	<i>I</i> 1	1	0	0	0
3	8	2	1	1	0	<i>I</i> 0	0	0	0	0
4	3	2	0	0	0	8	0	0	0	0
5	<i>I</i>	0	0	0	0	4	0	0	0	0
6	<i>I</i>	0	0	0	0	4	0	0	0	0

Tableau XXVII. Toxicités non hématologiques cumulées par population pour les cures 2 à 6 de la première ligne

5.4.2.9 Hospitalisations, transfusions et reports de cures au cours de la première ligne

Pour l'ensemble des patients nous avons relevé le nombre d'hospitalisations non programmées au cours de la première ligne. Le nombre moyen d'hospitalisations non programmées pour les patients du groupe cas est de 0,9 hospitalisations. Le nombre d'hospitalisations non programmées pour les patients transplantés varie de 0 à 2 hospitalisations

Pour les patients du groupe témoin le nombre moyen d'hospitalisations non programmées est de 0,5 hospitalisations. Ce nombre varie au sein du groupe de 0 à 1.

Nous avons également relevé le nombre d'hospitalisation au cours desquelles une transfusion a été réalisée. Pour le groupe de patients transplantés 0,6 hospitalisation ont été réalisées en moyenne pour une transfusion de Concentré de Globule Rouge (CGR) et 0,3 pour des transfusions de concentrés plaquettaires.

Pour le groupe des témoins le nombre moyen d'hospitalisations pour transfusion de CGR est de 0,5 et le nombre moyen d'hospitalisations pour transfusion de concentré plaquettaires est de 0,1.

Enfin le pourcentage de cures reportées au cours de la première ligne est de 13,1% pour les patients transplantés et de 20,2% pour les patients non transplantés.

Lorsque l'on compare ces données à l'aide de test statistique non paramétriques portant sur des séries appariées, aucune différence significative n'a été mise en évidence (Tableau XVIII).

<i>Variables</i>	<i>Cas</i> % ou moy	<i>Témoins</i> % ou moy	<i>P value</i>
nombre d'hospitalisations au cours 1ère ligne	0.9	0.5	0.2344
nombre d'hospitalisations transfusion de CGR au cours 1ère ligne	0.6	0.2	0.2500
nombre d'hospitalisations pour transfusion de concentré plaquettaires au cours de la première ligne	0.3	0.1	0.2500
pourcentage de cures reportées au cours de la première ligne	13.1	20.2	0.4219

Tableau XXVIII. Comparaison du nombre d'hospitalisations, de transfusions et de décalages de cures entre les groupes cas et témoins.

5.4.2.10 Nombre de cures et réponse en première ligne

5.4.2.10.1 Population des cas

Le nombre moyen de cures administrées aux cas au cours de la première ligne est de 2,8 cures. Le nombre minimum de cures administrées à un cas au cours de la première ligne a été de 1 cure, et le nombre maximum a été 6 cures. Pour 6 des cas le nombre de cures réalisées a été inférieur à celui prévu initialement en raison d'une progression de la maladie. Pour 6 autres cas, le nombre de cures a été inférieur à ce qui était initialement prévu en raison de la survenue de toxicités.

La réponse au traitement de première ligne pour les cas a été :

- Progression pour 7 patients (3 transplantés cardiaques, 4 transplantés rénaux)

- Stabilité pour 4 patients (2 transplantés cardiaques, 2 transplantés rénaux)
- Réponse complète pour 1 patient (transplanté rénal)

Pour 2 des patients transplantés rénaux, aucune évaluation par imagerie n'a pu être réalisée, le traitement ayant été interrompu pour de raisons de toxicité au bout de 3 cures et non repris.

Au cours de la première ligne, 5 des cas sont décédés.

5.4.2.10.2 Population des témoins

Le nombre moyen de cures administrées aux témoins au cours de la première ligne est de 3,6. Le nombre minimum de cures administrées à un témoin au cours de la première ligne de traitement est 1 et le nombre maximum est 6. Pour 1 des témoins le nombre de cures réalisées a été inférieur à celui prévu initialement en raison d'une progression de la maladie. Pour 5 autres cas, le nombre de cures a été inférieur à ce qui était initialement prévu en raison de la survenue de toxicités.

La réponse au traitement de première ligne pour les témoins a été :

- Progression pour 4 patients
- Stabilité pour 4 patients
- Réponse partielle pour 2 patients

Pour 4 patients aucune évaluation par imagerie n'a pu être réalisée en raison de l'apparition de toxicités suivies d'une prise en charge en soins palliatifs ou de décès.

Au cours de la première ligne de traitement, 4 des témoins sont décédés. Trois des décès étaient dus à une aplasie fébrile survenue après la première cure.

5.4.2.10.3 Comparaison des nombres de cures et des réponses aux traitements de première ligne entre les groupes cas et témoins.

Le nombre de cures réalisées par chaque groupe est résumé dans la figure 3.

Nous avons réalisé une comparaison par des tests non paramétriques entre ces deux groupes appariés portant sur le nombre de cures réalisées au cours de la première ligne de traitement. Aucune différence significative n'a été mise en évidence ($Pvalue = 0,0879$).

De même concernant la réponse aux traitements de première ligne, aucune différence significative n'a été mise en évidence ($Pvalue = 0,4238$).

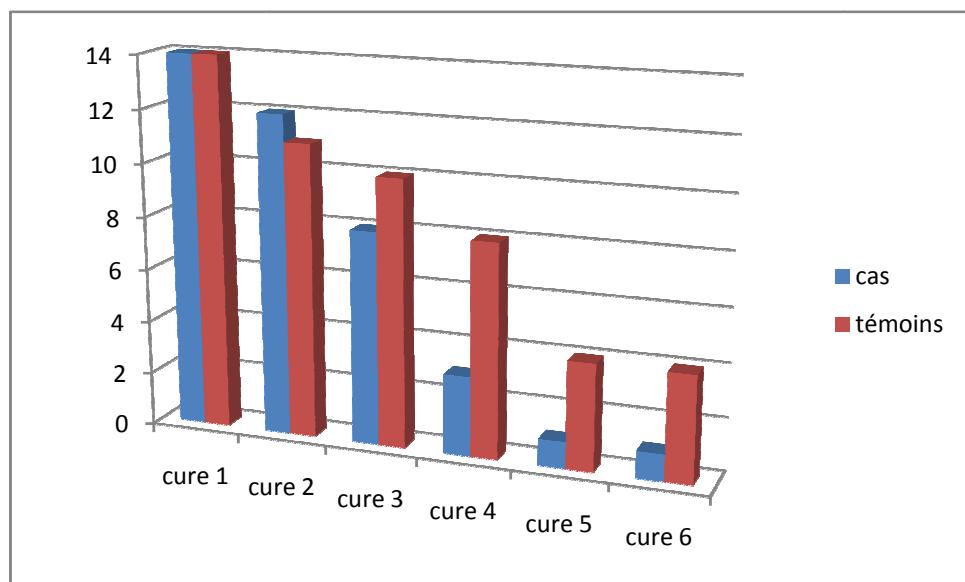


Figure 3. Nombres de cures administrées aux cas et aux témoins au cours de la première ligne

5.4.3 Traitements de seconde ligne.

5.4.3.1 Description des traitements de seconde ligne du groupe cas

Parmi les 9 patients transplantés survivant à la fin de la première ligne de traitement, 5 ont reçu une deuxième ligne de traitement.

Trois patients ayant progressés au cours de la première ligne de traitement n'ont pas reçu de seconde ligne de traitement en raison des toxicités consécutives à ces traitements. Pour ces patients, une indication d'abstention thérapeutique a été retenue. Enfin un patient lors de l'évaluation à la fin de la première ligne de traitement avait une maladie stable. Il n'a donc pas reçu de seconde ligne de traitement et est décédé au bout de 2 années de surveillance de son cancer. Au cours de ces 2 années, devant la récidive du cancer, une deuxième ligne de traitement a été envisagée mais refusée par le patient.

Pour 4 des 5 patients ayant reçu une seconde ligne de traitement, le passage à une deuxième ligne de traitement a été envisagé immédiatement après la première ligne de traitement en raison d'une progression de la maladie. Ces patients ont reçu de 1 à 6 cures de chimiothérapie au cours de la première ligne. Pour le 5^{ème} patient une évaluation à 2 cures de chimiothérapies a été réalisée montrant une stabilité de la lésion, le traitement de première ligne a alors été interrompu en raison de l'apparition de toxicités. Une deuxième ligne de traitement par chimiothérapie a ensuite été reprise au bout de 3 mois de surveillance en raison d'une progression de la maladie.

Parmi les 5 patients traités par une seconde ligne de traitement, 1 a reçu une bithérapie à base de carboplatine et de paclitaxel avec un rythme d'administration hebdomadaire.

Les 4 autres patients ont reçu une monothérapie :

- Pemetrexed dose pleine
- Pemetrexed à 75% de la dose pleine, puis diminué à 50% de la dose pleine en raison de toxicités.
- Gemcitabine dose pleine
- Gemcitabine 75% de dose.

Les traitements de seconde ligne des cas sont résumés en parallèle avec ceux des témoins dans le tableau XXIX, p 129.

Le nombre moyen de cures administrées au cours de la deuxième ligne de traitement dans la population des patients greffés est de 1,8 , variant de 1 à 3 cures en fonction des patients.

La réponse au traitement de deuxième ligne pour les patients greffés a été :

- Progression pour 2 patients (1 transplanté rénal, 1 transplanté cardiaque)
- Stabilité pour 2 patients (1 transplanté rénal, 1 transplanté cardiaque)

Pour le cinquième patient, transplanté rénal, la réponse au traitement n'a pas été évaluée, le traitement ayant été interrompu en raison d'une altération de l'état général et la poursuite de la prise en charge ayant été symptomatique.

5.4.3.2 Description des traitements de seconde ligne du groupe témoin

Parmi les 10 patients du groupe témoin survivant à la fin du traitement de première ligne, 7 ont reçu un traitement de seconde ligne.

Deux patients n'ont pas reçu de seconde ligne de traitement en raison d'une stabilité de la maladie. Au 1^{er} avril 2010 la maladie était toujours stable et aucune chimiothérapie n'avait été reprise pour ces 2 patients. Le troisième patient survivant à la fin de la première ligne et n'ayant pas repris de chimiothérapie de seconde ligne malgré une progression de la maladie présentait une altération de l'état général ne permettant pas la réalisation d'une nouvelle ligne de traitement.

Pour 2 des 7 patients ayant reçu une seconde ligne de traitement, la seconde ligne a débuté immédiatement après la première ligne de traitement en raison d'une progression de la maladie observée au cours ou à la fin de la première ligne de traitement. Un patient présentant une réponse partielle, a poursuivi après la première ligne avec une maintenance par bevacizumab. Un autre patient présentant une réponse partielle en fin de première ligne a repris un traitement au bout de 3 mois de surveillance en raison d'une progression. Pour 2 patients dont la maladie était stable en fin de première ligne de traitement, une deuxième ligne de traitement a été reprise après 5 et 8 mois de surveillance en raison d'une progression. Enfin 1 patient traité par chimiothérapie avec radiothérapie cérébrale concomitante en première ligne a immédiatement débuté une seconde ligne de traitement dès sa radiothérapie cérébrale achevée.

Parmi les 7 patients traités par une seconde ligne de chimiothérapie, 1 patient a reçu une bithérapie associant du cisplatine à de l'étoposide.

Les 6 autres patients ont reçu :

- Pemetrexed pour 3 patients
- Topotécan
- Erlotinib
- Maintenance par bevacizumab.

Les traitements reçus en seconde ligne par les témoins sont résumés dans le tableau XXIX.

Pour aucun des patients non greffés ayant reçu une seconde ligne de chimiothérapie une adaptation de dose n'a été réalisée.

Le nombre moyen de cures administrées au cours de la deuxième ligne de traitement pour la population des patients non transplantés est de 2,9 variant de 1 à 6 en fonction des patients.

La réponse au traitement de deuxième ligne pour les patients non greffés a été :

- Progression pour 6 patients
- Stabilité pour 1 patient.

5.4.3.3 Comparaison des traitements de seconde ligne du groupe cas et du groupe témoin.

Lorsque l'on observe le tableau XXIX, nous constatons que seulement 3 couples parmi les 14 couples initiaux de cas et de témoin ont reçu une seconde ligne de traitement. Pour 2 de ces couples la chimiothérapie administrée au cas et au témoin était identique.

Couple	Cas		Témoins
	Traitement de seconde ligne	Traitement de seconde ligne	
a		Topotécan en administration hebdomadaire	
b		Cisplatine et étoposide (doses pleines, avec RT)	
c	pemetrexed (dose pleine)	pemetrexed (dose pleine)	
d			
e	gemcitabine (dose pleine)		
f	gemcitabine (75% de dose)	bevacizumab (dose pleine)	
g			
h			
i		Cisplatine et étoposide (doses pleines, avec RT)	
j			
k	Carboplatine (AUC = 2) et paclitaxel (dose pleine) en administration hebdomadaire		
l	pemetrexed (75% de la dose)	pemetrexed (dose pleine)	
m		pemetrexed (dose pleine)	
n			

Tableau XXIX. Traitements de seconde ligne des cas et des témoins.

Etant donné le faible effectif nous n'avons pas réalisé de comparaison statistique.

En ce qui concerne le nombre de cures administrées, aucune comparaison statistique n'a été réalisée, mais nous pouvons observer sur la figure 4 que les patients transplantés ont reçus moins de cures que les patients non transplantés.

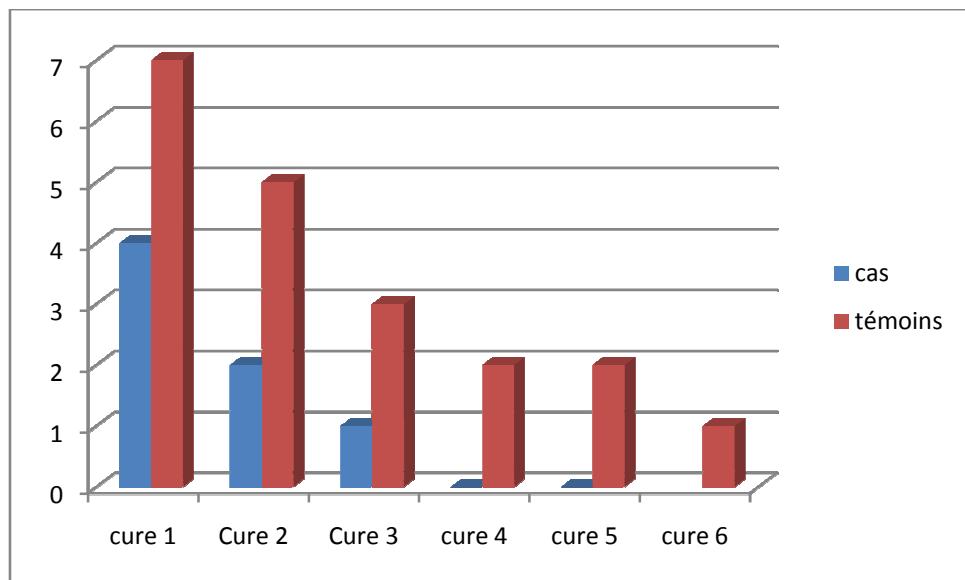


Figure 4. Nombres de cures administrées aux cas et aux témoins au cours de la deuxième ligne

5.4.4 Comparaison du nombre de lignes de traitement entre les groupes cas et témoins.

Au-delà de la seconde ligne, nous n'avons plus recueilli les toxicités observées étant donné le faible effectif de patients.

Dans la population des patients transplantés le nombre moyen de lignes de traitement administrées était de 1,5 lignes, avec seulement 2 patients ayant reçu plus de 2 lignes de traitement.

Pour la population des patients non transplantés, le nombre moyen de lignes de traitement administrées est de 2,4 lignes, avec 5 patients ayant reçus plus de 2 lignes (de 3 à 7 lignes de traitement).

Il n'existe cependant pas de différence statistiquement significative concernant le nombre de lignes de traitement administrées ($Pvalue = 0,1563$).

5.4.5 Survie sans progression et survie globale

5.4.5.1 Comparaison de la survie sans progression en première ligne entre les groupes cas et témoin.

La survie sans progression moyenne en première ligne pour le groupe des patients transplantés est de 5,5 mois. Pour les patients non transplantés la survie sans progression moyenne en première ligne est de 9,8 mois.

Lorsque nous avons réalisé une comparaison des durées moyennes de survies sans progression en première ligne de traitement nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative ($Pvalue = 0,0383$). La durée moyenne de survie sans progression est significativement plus courte dans le groupe des patients transplantés que dans le groupe des patients non transplantés.

5.4.5.2 Comparaison de la survie globale entre les groupes cas et témoin

La survie globale moyenne pour le groupe de patients transplantés est de 9,4 mois. Pour le groupe des patients non transplantés, la survie globale moyenne est de 13,4 mois.

Lorsque nous avons réalisé une comparaison des durées moyennes de survie globale entre ces deux groupes nous n'avons pas mis en évidence de différence significative ($Pvalue = 0,116$).

5.5 Discussion

5.5.1 Traitements immunosuppresseurs au cours de la prise en charge.

Nous avons recherché dans les dossiers si les patients transplantés avaient eu une modification de leur traitement immunosuppresseur lors de la prise en charge.

Nous avons constaté que pour les 5 patients transplantés cardiaques une modification du traitement immunosuppresseur avait été réalisée. Pour l'ensemble de ces patients cette modification avait pour objectif de supprimer du traitement immunosuppresseur les inhibiteurs de la calcineurine qui sont des molécules ayant un effet pro-tumoral en faveur d'un traitement immunosuppresseur antiprolifératif. La molécule retenue pour la poursuite du traitement immunosuppresseur est l'évérolimus.

Pour les patients transplantés rénaux, la modification du traitement immunosuppresseur n'était pas systématique. Elle a été réalisée pour 5 des 9 patients transplantés rénaux. Elle a consisté en la suppression du traitement par Cellcept® pour 4 patients parmi les 5 initialement traités par Cellcept®. Contrairement à ce qui a été fait pour les patients transplantés cardiaques seulement 2 des 9 patients initialement traités par des inhibiteurs de la calcineurine ont arrêtés ce traitement lors du diagnostic de cancer. Pour 1 de ces deux patients l'inhibiteur de la calcineurine a été remplacé par un immunosuppresseur antiprolifératif.

Une des raisons pouvant avoir motivée la suspension du Cellcept® peut être la crainte d'une addition des effets indésirables à type de neutropénie. En l'absence de recommandations officielles concernant les modifications de traitement immunosuppresseur lors du diagnostic d'une pathologie cancéreuse, nous ne pouvons qu'émettre des hypothèses sur les motifs de modification des traitements immunosuppresseurs.

Au cours du traitement par chimiothérapie 12 des patients transplantés ont eu au moins un dosage du taux plasmatique de leur immunosuppresseur. Pour 1 des patients transplantés n'ayant pas eu de dosage d'immunosuppresseur, le traitement par immunosuppresseur avait été arrêté en début de prise en charge. Au total pour ces 12 patients, 24 dosages ont été réalisés le nombre de dosages par patient variant de 1 à 4. Parmi ces 24 dosages 5 étaient en

dehors des valeurs thérapeutiques. L'imputabilité des traitements par chimiothérapie dans les déséquilibres de ces traitements ne peut cependant pas être affirmée.

5.5.2 Comparaison des caractéristiques générales et carcinologiques des populations de cas et de témoins

Lors de la comparaison statistique des caractéristiques générales des populations de cas et de témoins, une différence statistiquement significative a été mise en évidence pour deux paramètres. Il s'agit de la clairance de la créatinine et du taux d'hémoglobine.

La population des patients transplantés présente une clairance de la créatinine moyenne de 50,4 ml/mn. Ce taux est à associer au fait que 57,1% des patients du groupe transplanté présentent une comorbidité rénale. Cette différence avec la population de témoins est probablement liée à l'utilisation d'immunosuppresseurs néphrotoxiques que ce soit en traitement d'induction ou en traitement d'entretien.

La différence observée également entre les deux groupes de patients pour les taux moyens d'hémoglobine, peut être une conséquence de l'insuffisance rénale observée chez les patients transplantés.

Nous avons également réalisé une comparaison des caractéristiques carcinologiques de nos patients qui n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative.

Nous avons donc initialement deux populations semblables ne différant que par leur fonction rénale et leur taux d'hémoglobine.

5.5.3 Comparaison des traitements de première ligne des populations de cas et de témoins.

Bien que les cas aivaient du normalement être appariés avec des témoins ayant eu la même prise en charge en première ligne, nous avons apparié un patient transplanté ayant reçu une chimiothérapie seule à un patient non transplanté ayant été traité par radio-chimiothérapie.

Cependant lorsque nous avons réalisé une comparaison des modalités de prise en charge des deux groupes, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence.

La comparaison des produits utilisés n'a également pas mis en évidence de différence statistiquement significative. Cependant on observe une tendance à utiliser plus de carboplatine dans la population des patients transplantés. Ceci est à relier au fait que dans cette population plus de patients présentent une fonction rénale altérée que dans la population des patients témoins. Pour ce qui est du cytotoxique de 3^{ème} génération, aucune différence statiquement significative n'a été mise en évidence. Le choix du cytotoxique associé au sel de platine, en l'absence de recommandations encourageant l'utilisation d'un cytotoxique de 3^{ème} génération plutôt qu'un autre, va être fonction des comorbidités du patient et de la pratique du médecin référent. Nous avons constaté que dans le groupe des patients transplantés le pemtrexed est le cytotoxique de 3^{ème} génération le plus utilisé, ce qui peut être expliqué par son absence de métabolisme hépatique, évitant ainsi les risques d'interactions avec les immunosuppresseurs. Cependant le docetaxel, bien qu'ayant un métabolisme hépatique par le cytochrome P450 susceptible d'interagir avec le métabolisme des immunosuppresseurs, a été trois fois plus utilisé dans le groupe des patients transplantés que dans le groupe des patients témoins.

Enfin, lorsque nous avons comparé les adaptations de posologie pour les deux produits, d'emblée et après la première cure de chimiothérapie aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence. Nous avons cependant constaté que dans le groupe des patients transplantés, la posologie du cytotoxique de 3^{ème} génération est plus souvent adaptée que dans le groupe des patients non transplantés. Les motifs d'adaptation de la posologie ne sont par contre pas précisés dans les dossiers médicaux.

Nous avons donc deux groupes similaires en termes de prise en charge, de produits et de posologies utilisées.

5.5.4 Comparaison des toxicités observées en première ligne pour les populations de cas et de témoins.

Les valeurs biologiques portant sur les paramètres hématologiques au nadir de la première cure ont pu être retrouvées pour la plupart des patients. Nous avons donc réalisé une

comparaison des toxicités observées ne mettant pas en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes, y compris pour ce qui concerne le taux d'hémoglobine qui avant la première cure était significativement différent entre les deux groupes.

Au nadir de la première cure, nous n'observons pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la fonction rénale. Pour le groupe des patients transplantés la fonction rénale a été évaluée pour 11 des patients au nadir, et reste stable par rapport à ce qui était observé avant la première cure. Le dosage de la créatininémie ne faisant pas parti des examens usuels au nadir, il n'a été réalisé que pour 5 patients du groupe témoin. Parmi ces 5 patients 3 avaient déjà une fonction rénale altérée avant la première cure. La créatininémie moyenne du groupe témoin au nadir est donc faussement multipliée par 3 par rapport à la créatininémie initiale. L'absence de différence entre les deux groupes concernant la fonction rénale n'est donc pas réelle.

Pour le reste des toxicités aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a pu être mise en évidence. Nous avons cependant relevé que 3 décès toxiques sont survenus au cours de la première cure dans le groupe témoin. Dans les 3 cas il s'agissait d'aplasie fébrile conduisant au décès du patient.

Pour l'utilisation de G-CSF et d'EPO nous n'avons également pas mis en évidence de différence statistiquement significative. Cependant nous avons constaté une tendance à utiliser plus d'EPO dans le groupe des patients transplantés, ce qui s'explique par le taux initial moyen d'hémoglobine plus faible dans cette population.

Au-delà de la première cure il ne nous a pas été possible de réaliser de comparaison statistique des toxicités entre les deux groupes. Cependant lorsque l'on examine les toxicités, en particulier hématologiques, observées dans les deux groupes de patients (tableau XXVI et XXVII) nous constatons qu'il existe une tendance à l'apparition de plus nombreuses toxicités et de grades plus élevés dans le groupe des patients transplantés. Ce nombre plus élevé de toxicités pourrait expliquer le plus grand nombre d'arrêt précoce des traitements de première ligne dans la population des patients transplantés. Cependant lorsque l'on observe les toxicités présentées par les 3 patients transplantés ayant reçu plus de 3 cures au cours de la première ligne, nous constatons qu'ils ont également présenté des toxicités hématologiques importantes lors des premières cures. Nous n'avons pas retrouvé à travers les données recueillies dans le

dossier médical les raisons ayant motivé la poursuite des chimiothérapies malgré l'apparition de toxicités importantes.

Nous avons également observé les toxicités présentées par les 3 patients éthyliques. Il s'agit de 1 patient transplanté et de 2 patients non transplantés. Le patient transplanté a reçu 4 cures en première ligne. A chacune de ces cures il a présenté des toxicités hématologiques allant jusqu'à une neutropénie de grade 4, une toxicité digestive à type d'épisodes de nausées et vomissements cotés de grade 3 au cours des deux premières cures, ainsi que une toxicité rénale de grade 1 au cours de 3 des cures. Parmi les patients éthyliques non transplantés, l'un a reçu 4 cures et a présenté une neutropénie de grade 2 à la deuxième cure et de grade 4 à la quatrième cure, conduisant à l'arrêt du traitement, et l'autre patient a reçu 2 cures et a présenté une toxicité de grade 1 portant sur les plaquettes au cours de la première cure. Il ne s'agit là que de l'observation de quelques cas, ne permettant pas de tirer des conclusions sur la survenue de toxicités chez des patients éthyliques. Cependant cet antécédent d'éthylisme chez ces patients a pu influencer ou aggraver les toxicités présentées.

Lors de notre recherche de la littérature portant sur les cancers chez les patients transplantés, la plupart des publications portaient sur l'incidence des pathologies cancéreuses chez les patients transplantés mais peu avaient pour sujet leur prise en charge. Nous avons cependant retrouvé une publication de 2003, portant sur les cancers bronchiques chez les patients transplantés d'organes (99). Dans cette étude, 15 patients transplantés avaient présenté un cancer bronchique. Parmi ces 15 patients seuls 2 patients avaient reçu une chimiothérapie et aucune précision n'avait été apportée concernant des toxicités éventuellement observées. Nous avons également retrouvé une revue de la littérature réalisée en 2007 et portant sur la prise en charge des tumeurs solides chez les patients transplantés (9). A partir des différentes publications qu'ils avaient retrouvées sur le sujet, les auteurs de cette revue de la littérature ont proposé un descriptif des chimiothérapies reçues par 14 patients traités pour différents types de cancers (rénal, de vessie, ovarien...). Les toxicités observées étaient rapportées, mais provenant de différentes publications, les données présentées n'étaient pas uniformes. En effet pour certains patients les grades de toxicités n'étaient pas précisés, alors que pour d'autres le nombre total de cures ne l'étaient pas. Dans leurs conclusions, les auteurs se sont essentiellement intéressés au risque de néphrotoxicité chez les patients traités par cisplatine, concluant à une non augmentation du risque chez les patients transplantés par rapport aux patients non transplantés, mais on peu discuter les autres types de toxicités observées.

Au cours de la première ligne de traitement, aucun rejet du greffon n'a été observé dans la population des patients transplantés. Cependant dans la littérature nous avons retrouvé des données concernant le rejet du greffon suite à des traitements par chimiothérapie survenant dans des délais variables en fonction de l'organe transplanté et de la chimiothérapie utilisée : de 2 mois à 6 ans post chimiothérapie pour des patients transplantés hépatiques (100) et de 3 à 8 ans post chimiothérapie pour des patients transplantés rénaux (9). Nos patients transplantés ayant une survie globale moyenne de 9,4 mois, il ne nous a pas été possible d'observer les effets à long terme sur le greffon des chimiothérapies administrées.

5.5.5 Comparaison du nombre d'hospitalisations, de transfusions et de reports de cure au cours de la première ligne pour les populations de cas et de témoins.

Bien qu'aucune différence significative n'est pu être mise en évidence lors de la comparaison du nombre moyen d'hospitalisations dans les deux groupes, il faut cependant noter une forte tendance à un nombre moyen d'hospitalisations plus élevé dans le groupe des patients transplantés, alors que dans le même temps ce groupe présente un nombre moyen de cures administrées plus faibles. Les différences observées ne sont peut être pas significatives en raison de la petite taille des populations étudiées.

Lorsque l'on observe les chiffres d'hospitalisations et de cures administrées en valeurs absolues, nous constatons que dans le groupe des patients transplantés pour 39 cures administrées il y a eu 12 hospitalisations non programmées, soit 1 hospitalisation pour environ 3 cures, contre 51 cures administrées et 7 hospitalisations non programmées pour le groupe témoin, soit 1 hospitalisation pour environ 7 cures. Cette tendance rejoint l'observation faite précédemment d'une tendance à observer plus de toxicités et de grades plus élevées dans la population des patients transplantés.

Lorsque l'on observe le nombre de cures décalées dans les deux groupes, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence mais nous avons observé une tendance à plus décaler les cures chez les patients non transplantés que chez les patients transplantés, bien que le nombre de toxicités observées dans le groupe des patients transplantés soit plus important. Cependant les toxicités observées dans le groupe des patients transplantés étant en général de grades plus élevés que dans le groupe des patients non transplantés, elles

conduisent plus souvent à l'arrêt complet de la chimiothérapie, ce qui peut expliquer qu'il y ait moins de report de cure dans ce groupe.

5.5.6 Comparaison du nombre de cures et des réponses en première ligne pour les populations de cas et de témoins

Lors de la comparaison du nombre de cures administrées en première ligne dans les deux groupes, aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence, mais on observe cependant une nette tendance à administrer plus de cures aux patients du groupe témoin qu'aux patients du groupe cas.

Cette observation, ainsi que celles précédemment faites concernant la survenue de toxicités au cours de la première ligne, pourraient en partie expliquer la différence statistiquement significative observée concernant la survie sans progression en première ligne. Il a en effet été mis en évidence que la survie sans progression est statistiquement plus courte dans la population des patients transplantés que dans la population des patients témoins.

5.5.7 Seconde ligne de traitement

Nous avions initialement prévus de comparer également les toxicités observées au cours de la seconde ligne de traitement. Cependant du fait du peu de couples encore présents en seconde ligne nous n'avons pu qu'observer des tendances générales. Comme lors de la première ligne de traitement nous avons constaté que pour les patients transplantés, la tendance était à l'administration de moins de cures que pour les patients non transplantés.

5.5.8 Survie globale.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant la survie globale entre les deux groupes, cependant on observe une forte tendance à une survie globale plus courte dans la population des patients transplantés.

Au vu de ces différentes données il semble donc que les patients transplantés soient plus susceptibles de présenter des toxicités que les patients non transplantés. Cependant du fait de la petite taille de notre échantillon et de l'impossibilité de réaliser de comparaisons statistiques au-delà de la 1^{ère} cure, il ne s'agit que d'une tendance observée. Cette tendance peut peut être s'expliquer par la plus grande utilisation du docetaxel dans le groupe des patients transplantés. Or il s'agit d'une chimiothérapie considérée comme assez toxique et qui de plus présente un métabolisme hépatique ; donc un risque théorique d'interactions avec les traitements immunosuppresseurs plus grand.

5.5.9 Appariement des patients

Afin de pouvoir comparer les résultats observés chez les patients transplantés traités par immunosuppresseurs, nous avions décidés de les appairer en tenant compte du sexe, de l'âge, de l'anatomopathologie et des modalités de prise en charge en première ligne.

En ce qui concerne les critères de sexe et d'âge nous avons pu les respecter au cours de la sélection des témoins.

Par contre pour l'anatomopathologie nous avons du appairer un des patients transplantés présentant un carcinome bronchique à grandes cellules à un patient présentant un adénocarcinome. Du fait du pronostic moins favorable du carcinome bronchique à grande cellule la comparaison des durées de survie sans progression et des durées de survie globale pourrait être faussée, à l'avantage du groupe témoin.

Pour un couple de patients présentant la même anatomopathologie et des stades proches initialement (Stade IIIa et IIIb) la prise en charge à cependant été différente. En effet pour le patient transplanté l'évolution de la maladie en début de prise en charge a entraîné une modification du traitement initialement prévu. Dans ce couple le cas a été pris en charge par chimiothérapie seule, alors que le témoin a été pris en charge par l'association chimiothérapie et radiothérapie. Cette différence de prise en charge a pu influencer les différences de toxicités observées entre ces deux patients. De plus la différence de stade initial modifie également le pronostic pour ce patient par rapport à celui de son témoin, ce qui pourra également avoir une influence lors de la comparaison de la survie sans progression et de la survie globale, à l'avantage du groupe témoin.

Enfin le cas ayant présenté un carcinome à petites cellules en 1999 a été apparié à un témoin ayant un carcinome à petites cellules diagnostiqué en 2009. La prise en charge des carcinomes à petites cellules n'a pas été modifiée au cours des 10 dernières années. Cette différence d'année de diagnostic n'aura donc pas d'impact lors de la comparaison des toxicités, mais risque de fausser les comparaisons des survies globales, à l'avantage du groupe cas, le patient pris en charge en 1999 étant décédé alors que le patient pris en charge en 2009, est toujours vivant au 1^{er} Avril 2010, date d'arrêt du recueil des données.

Pour deux cas il s'agissait d'une récidive d'un cancer bronchique initialement traité par chirurgie seule pour l'un des patients, et par chirurgie avec radiothérapie adjuvante sans indication de chimiothérapie adjuvante à l'époque pour l'autre patient. Le patient initialement traité par chirurgie seule aurait du recevoir une chimiothérapie adjuvante mais celle-ci n'a pas été réalisée en raison du fait qu'il s'agissait d'un patient transplanté. Ces patients ayant présenté une récidive métastatique pour le traitement de laquelle une chimiothérapie a été réalisée, nous avons décidé de les apprécier en ne prenant en compte que la prise en charge au moment de la récidive métastatique.

5.5.10 Recueil des données

L'ensemble des données a été recueilli de façon rétrospective dans les dossiers médicaux des patients. Lors de ce recueil de données nous nous sommes aperçus que certaines d'entre elles étaient manquantes. Différentes raisons peuvent expliquer cette absence de certaines données.

Tout d'abord nous avions décidé de relever les valeurs biologiques (paramètres hématologiques, fonction rénale et hépatique) des patients avant et au nadir de chaque cure. Or, hormis les paramètres hématologiques, il ne s'agit pas d'examens normalement demandés en routine au nadir des cures.

Pour certains patients aucune donnée n'était présente dans le dossier médical. Afin de compléter notre recueil avant ou au nadir de certaines cures nous avons alors contacté les laboratoires d'analyses médicales où étaient suivis les patients et où ils réalisaient leurs examens. Lorsque cela était possible un duplicata des résultats nous était alors transmis. Cependant pour certains patients pour les bilans au nadir, les laboratoires nous ont informés qu'aucun examen n'avait été réalisé aux dates demandées.

En ce qui concerne l'évaluation de la consommation de tabac des patients, cette information était toujours présente dans les dossiers que les patients aient ou non fumé. Les données concernant l'évaluation de la consommation d'alcool sont par contre moins précises. Pour 3 patients la notion de consommation d'alcool était notée, mais seulement pour l'un d'entre eux une quantification de cette consommation avait été réalisée.

Conclusion

Plusieurs limites peuvent être mises en évidence dans notre étude. Tout d'abord nous avions un effectif faible, ce qui ne nous permet pas d'apporter des conclusions statistiquement étayées mais uniquement des tendances observées. De plus s'agissant d'une étude rétrospective, certaines données étaient manquantes dans les dossiers et sans possibilités de les retrouver, ce qui a limité d'autant plus les comparaisons statistiques que nous avons réalisé. Ensuite, bien qu'ayant apparié les patients transplantés à des témoins présentant des caractéristiques générales et carcinologiques proches, les prises en charge pouvaient être différentes ce qui nous amené à comparer des toxicités dans des couples n'ayant pas reçu les même molécules. Enfin nous n'avons pas pris en compte les traitements associés reçus par les patients et pouvant également influer sur la toxicité et l'efficacité des chimiothérapies. Nous ne pouvons donc pas tirer de conclusion statistiquement fiable sur l'impact des immunosuppresseurs lorsqu'ils sont associés à des traitements de chimiothérapie.

Cette étude aura cependant permis de mettre en évidence une tendance à une toxicité plus importante chez les patients transplantés. En effet ces patients reçoivent finalement moins de cures et nécessitent de plus fréquentes hospitalisation. Par ailleurs il semble que les résultats chez ce type de patients soient moins bons : moins bonne survie sans progression et forte tendance à une moins bonne survie globale.

L'intérêt des traitements de chimiothérapie chez les patients transplantés n'est pas prouvé en terme d'amélioration de la qualité de vie, de survie sans progression ou de survie globale, mais il paraît difficile en l'absence de données de ne pas proposer ces traitements au patient. L'administration de chimiothérapies semble possible chez ces patients, les risques ne semblent pas démesurés, sous réserve d'une surveillance peut être plus rapprochée et de l'utilisation plus facile de G-CSF. Un recours systématique aux conseils de ICAR (Information Conseil Adaptation Rénale), service d'information et de conseil sur la prise en charge thérapeutique du patient insuffisant rénal ou transplanté, devrait être envisagé.

Concernant l'adaptation du traitement immunosuppresseur, les inhibiteurs de la calcineurine devraient être systématiquement substitués en l'absence de données précises sur leur impact dans la survenue et l'évolution des cancers bronchiques.

Malgré ces nombreuses imperfections cette étude apporte quelques données préliminaires. La progression scientifique dans ce domaine nécessite de mener des études observationnelles prospectives, multicentriques ,afin de recruter des échantillons plus important pour permettre l'obtention de résultats statistiquement fiables et exploitables.

Liste des tableaux

Tableau I. Posologies des principaux médicaments antiémétiques.....	44
Tableau II. Traitements immunosuppresseurs des cas greffés cardiaques avant et après le début de la prise en charge	76
Tableau III. Traitements immunosuppresseurs des cas greffés rénaux avant et après le début de la prise en charge	76
Tableau IV. Comparaison des caractéristiques générales des populations appariées de cas et de témoins selon des tests non paramétriques	80
Tableau V .Comparaison des caractéristiques carcinologiques des populations appariées de cas et de témoins selon des tests non paramétriques	81
Tableau VI. Anatomopathologie, classification TNM et traitements de première ligne des cas et des témoins	86
Tableau VII. Comparaison de la prise en charge en première ligne des populations appariées de cas et de témoins selon des tests non paramétriques	87
Tableau VIII. Comparaison des traitements de première ligne des populations appariées de cas et de témoins selon des tests non paramétriques	88
Tableau IX. Comparaison des toxicités hématologiques apparues au cours de la première cure de la première ligne des populations appariées de cas et de témoins, selon des tests non paramétriques	92
Tableau X. Comparaison des toxicités rénales et hépatiques apparues au cours de la première cure de la première ligne des populations appariées de cas et de témoins, selon des tests non paramétriques	93
Tableau XI. Comparaison des toxicités cliniques apparues au cours de la première cure de la première ligne des populations appariées de cas et de témoins, selon des tests non paramétriques	94
Tableau XII. Comparaison des taux d'hémoglobine avant et après la seconde cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.....	98
Tableau XIII. Comparaison du taux de PNN avant et après la seconde cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.....	99
Tableau XIV. Comparaison du taux de plaquettes avant et après la seconde cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.....	100

Tableau XV. Comparaison de la créatininémie avant et après la seconde cure de la première ligne entre les groupes cas et témoins	101
Tableau XVI. Comparaison des toxicités cliniques au cours de la deuxième cure de la première ligne entre les groupes cas et témoins.....	102
Tableau XVII. Comparaison de l'utilisation de G-CSF et d'EPO au cours de la seconde cure de la première ligne entre les groupes cas et témoins	103
Tableau XVIII. Comparaison des taux d'hémoglobine avant et après la troisième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.....	107
Tableau XIX. Comparaison du taux de PNN avant et après la troisième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.....	108
Tableau XX. Comparaison du taux de plaquettes avant et après la troisième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.....	108
Tableau XXI. Comparaison de la créatininémie avant et après la troisième cure de la première ligne entre les groupes cas et témoins	109
Tableau XXII. Comparaison des taux d'hémoglobine avant et après la quatrième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.....	113
Tableau XXIII. Comparaison des taux de PNN avant et après la quatrième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.....	114
Tableau XXIV. Comparaison des taux de plaquettes avant et après la quatrième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.....	114
Tableau XXV. Comparaison de la fonction rénale avant et après la quatrième cure de la première ligne entre le groupe témoin et le groupe cas.....	115
Tableau XXVI. Toxicités hématologiques cumulées par population pour les cures 2 à 6 de la première ligne.....	120
Tableau XXVII. Toxicités non hématologiques cumulées par population pour les cures 2 à 6 de la première ligne	121
Tableau XXVIII. Comparaison du nombre d'hospitalisations, de transfusions et de décalages de cures entre les groupes cas et témoins.....	122
Tableau XXIX. Traitements de seconde ligne des cas et des témoins.....	128

Liste des figures

Figure 1. Mécanismes possibles pour la pathogénèse des néoplasies chez les patients transplantés (84)	11
Figure 2. Patients greffés ayant eu un diagnostic de cancer bronchique de 1999 à 2009 en Pneumologie au CHU de Nancy et propositions de traitement.....	69
Figure 3. Nombres de cures administrées aux cas et aux témoins au cours de la première ligne	124
Figure 4. Nombres de cures administrées aux cas et aux témoins au cours de la deuxième ligne	129

Annexes

Annexe 1 : Classification histologique OMS 2004 des tumeurs pulmonaires

Tumeurs épithéliales malignes

- ▶ Carcinome épidermoïde
 - Papillaire
 - A cellules claires
 - A petites cellules
 - Basaloïde
- ▶ Carcinome à petites cellules
- ▶ Carcinome à petites cellules combiné
- ▶ Adénocarcinome
 - Adénocarcinome sous-type mixte
- ▶ Adénocarcinome acineux
 - Adénocarcinome papillaire
 - Carcinome bronchioloalvéolaire
 - Non-mucineux
 - Mucineux
 - Mixte mucineux et non-mucineux ou indéterminé
 - Adénocarcinome solide avec formation de mucine
 - Adénocarcinome fœtal
 - Adénocarcinome mucineux (colloïde)
 - Cystadénocarcinome mucineux
 - Adénocarcinome à cellules indépendantes
 - Adénocarcinome à cellules claires
- ▶ Carcinome à grandes cellules
 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné
 - Carcinome basaloïde
 - Carcinome de type lymphoépithélial
 - Carcinome à cellules claires
 - Carcinome à grandes cellules avec phénotype rhabdoïde
- ▶ Carcinome adénosquameux
- ▶ Carcinome sarcomatoïde
 - Carcinome pléomorphe
 - Carcinome à cellules fusiformes
 - Carcinome à cellules géantes
 - Carcinosarcome
- ▶ Blastome pulmonaire
- ▶ Tumeur carcinoïde
 - Carcinoïde typique
 - Carcinoïde atypique
- ▶ Carcinome de type carcinome des glandes salivaires
 - Carcinome mucoépidermoïde
 - Carcinome adénoïde kystique
 - Carcinome épithélial-myoépithélial

Lésions pré-invasives

- ▶ Carcinome épidermoïde *in situ*
- ▶ Hyperplasie adénomateuse atypique
- ▶ Hyperplasie diffuse idiopathique des cellules neuroendocrines

Tumeurs épithéliales bénignes

- ▶ Papillomes
 - Papillome malpighien
 - Exophytique
 - Inversé
 - Papillome glandulaire
 - Papillome mixte malpighien et glandulaire
- ▶ Adénomes
 - Adénome alvéolaire
 - Adénome papillaire
 - Adénome de type glande salivaire
 - Adénome des glandes muqueuses
 - Adénome pléomorphe
 - Autres
 - Cystadénome mucineux

Tumeurs mésenchymateuses

- ▶ Hémangioendothéliome épithélioïde
- ▶ Angiosarcome
- ▶ Blastome pleuropulmonaire
- ▶ Chondrome
- ▶ Tumeur myofibroblastique péribronchique congénitale
- ▶ Lymphangiomatose diffuse pulmonaire
- ▶ Tumeur myofibroblastique inflammatoire
- ▶ Lymphangioléiomymatose
- ▶ Sarcome synovial
 - Monophasique
 - Biphasique
- ▶ Sarcome de l'artère pulmonaire
- ▶ Sarcome de la veine pulmonaire

Tumeurs lymphoprolifératives

- ▶ Lymphome B de la zone marginale de type MALT
- ▶ Lymphome B diffus à grandes cellules
- ▶ Granulomatose lymphomatoïde
- ▶ Histiocytose langerhansienne

Tumeurs rares

- ▶ Hamartome
- ▶ Hémangiome sclérosant
- ▶ Tumeur à cellules claires
- ▶ Tumeurs germinales
 - Tératome mature
 - Tératome immature
 - Autres tumeurs germinales

- ▶ Thymome intra-pulmonaire
- ▶ Mélanome

Tumeurs métastatiques

Annexe 2 : Classification TNM 2009 (7^{ème} édition)

Tumeur primitive (T)

- **TX** Tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
- **T0** Pas d'évidence de tumeur primitive
- **Tis** Carcinome in situ
- **T1** Tumeur < ou = à 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
 - **T1a** Tumeur < ou = à 2 cm dans sa plus grande dimension
 - **T1b** Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
- **T2** Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes* :
 - atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène
 - invasion de la plèvre viscérale
 - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire sans atteindre le poumon complet
 - **T2a** Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
 - **T2b** Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
- * Les tumeurs avec ces caractéristiques sont classés T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins
- **T3** Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la caréna sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
- **T4** Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans

un autre lobe du poumon atteint.

Adénopathies régionales (N)

- ▶ **NX** les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
- ▶ **N0** pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
- ▶ **N1** métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
- ▶ **N2** métastase (s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carinaires
- ▶ **N3** métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homo ou controlatéraux.

Métastases à distance (M)

- ▶ **MX** La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée.
- ▶ **M0** Absence de métastase à distance
- ▶ **M1** Présence de métastase (s) à distance
 - **M1a** nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
 - **M1b** métastase à distance.

Annexe 3 : Tableau des toxicités OMS

Toxicités	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hématologie					
Hb (g/dl)	>11	9,5-10,9	8-9,4	6,5-7,9	<6,5
Leucocytes (1000/mm ³)	>4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	<1
PNN (1000/mm ³)	>2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	<0,5
Plaquettes (1000/mm ³)	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Hémorragie	Absente	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante
Gastro-intestinale					
Bilirubine	<1,25N	1,25-2,5N	2,6-5N	5,1-10N	>10N
Transaminases	<1,25N	1,25-2,5N	2,6-5N	5,1-10N	>10N
PAL	<1,25N	1,25-2,5N	2,6-5N	5,1-10N	>10N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleurs, ulcères, alimentation solide possible	Erythème, ulcères alimentation liquide uniquement	Ulcérations, alimentation liquide uniquement	Alimentation impossible
Nausées, vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissement nécessitant un traitement anti-émétique	Vomissement incoercibles
Diarrhées	Absence	Transitoire<2j	Tolérable, mais>2j	Intolérable demandant traitement	Hémorragique, déshydratation
Néphro/Urinaire					
Urée ou créatinine	<1,25N	1,25-2,5N	2,6-5N	5,1-10N	>10N
Protéinurie	Absence	1+ ou <0,3g/l	2-3+ ou 0,3-1g/l	4+ ou >1g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Absence	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Anurie

Pulmonaire	Absence	Légers symptômes	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièvre médicamenteuse	Absence	<38°	38-40°	>40°	Choc
Allergie	Absence	Œdème	Bronchospasme sans réanimation	Bronchospasme avec réanimation	Choc anaphylactique
Cutanée	Absence	Erythème	Desquamation, vésicules, prurit	Suintement, desquamation, ulcération	Dermatite exfoliative, nécrose
Alopécie	Absence	Minime	Modérée en plaque	Complète mais réversible	Complète non réversible
Infectieuse	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
Neurologique					
Conscience	Normale	Somnolence discrète	Somnolence < 50% des heures d'éveil	Somnolence > 50% des heures d'éveil	Coma
Neuropathie périphérique	Absence	Paresthésie et/ou diminution des ROT	Pareshésies sévères et/ou faiblesse musculaire modérée	Paresthésies intolérables et/ou faiblesse musculaire sévère	Paralysie
Constipation	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
Douleur	Absence	Légère	Modérée	Sévère	Intolérable

Annexe 4 : Calcul de l'indice de comorbidité de Charlson

Score (points)	Co-morbidités
1	Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque congestive Artériopathie périphérique (y compris les anévrismes ≥ 60 mm) AIT/AVC sans déficit ou déficit léger Démence Maladie pulmonaire chronique Connectivite Maladie ulcéreuse gastro-duodénale Hépatopathies légères sans hypertension portale, incluant les hépatites chroniques Diabète non compliqué
2	AVC avec hémiplégie séquellaire Insuffisance rénale modérée et sévère Diabète compliqué Tumeurs sans métastases avec recul $< à 5$ ans Leucémie aigue ou chronique Lymphome, myélome
3	Hépatopathies modérées et sévères
6	Cancer métastasé SIDA déclaré

- Pour chaque décennie > 40 ans, ajouté 1 point
- Le patient dialysé est d'emblé coté 2

Exemples : Homme de 75 ans diabétique dialysé : $3+2+2 = 7$

Homme de 40 ans artéritique et coronarien dialysé : $1+1+2 = 4$

Bibliographie

- 1 Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80 : S254-64
- 2 Moal M-C. Tumeurs solides après transplantation rénale. *Néphrologie et Thérapeutique*. 2008 ; 5, S214-S217.
- 3 Sanchez W, Talwalkar JA, Gores GJ. "Will all liver transplantation patients eventually die from cancer?". *J Hepatol*. 2006; 44 :13-18.
- 4 Kellerman L, Neugut A, Burke B, Mancini D. Comparison of the incidence of de novo solid malignancies after heart transplantation to that in the general population. *Am J Cardiol*. 2009 ; 103 : 562-6.
- 5 Potaris K, Radovancevic B, Thomas CD, Gregoric I, Vaporiciyan AA, Rigs SA, Radovancevic R, Vaughn WK, Frazier OH. Lung cancer after heart transplantation : a 17-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2005 ; 79 : 980-83.
- 6 Abu-Elmagd KM, Zak M, Stamos JM, Bond GJ, Jain A, Youk AO, et al. De novo malignancies after intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation*. 2004; 77 : 1719-25.
- 7 Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro and anticancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004 ; 77 : 1777-82.
- 8 Dantal J, Pohanka E. Malignancies in renal transplantation : an unmet medical need. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22: i4-i10.
- 9 Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher H. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol* 2007; 8 : 921-32.

-
- 10 Wong G, Chapman JR. Cancers after renal transplantation. *Transplant Rev.* 2008 ; 22 : 141-9.
- 11 Campistol JM, Albandl J, Arns W, Boletis I, Dantal J, de Fijter JW, et al. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies – clinical guidance. *Nephro Dial Transplant* 2007 ; 22 :i36-i41.
- 12 Kauffmann HM, Cherikh WS, Chang Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance of immunosuppression with target of rapamycin inhibitor is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005 ; 80 : 883-9
- 13 Institut National du Cancer. Situation du cancer en France en 2009.
- 14 Jemal A, Thun MJ, Ries LAG, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2005, Featuring Trends in Lung Cancer, Tobacco Use, and Tobacco Control. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1672-1694
- 15 Institut de cancérologie Gustave Roussy. Mortalité par type de cancer. Données disponibles à : http://www.igr.fr/index.php?p_id=84. Consulté le 05 Juillet 2010.
- 16 Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008; 8:819-831.
- 17 Alberg AJ, Ford JG, Samet MJ. Epidemiology of lung cancer : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:29S-55S.
- 18 Morère JF, Le Chevalier T. Les cancers intrathoraciques. Collection oncologie pratique. Springer 2004. ISBN 978-2-2875-9767-1.
- 19 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;66:1191-1308

-
- 20 Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L., Mac Mahon B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer*. 1981 ; 27: 1-4.
- 21 Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004 ; 83 : 1.
- 22 Vincis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Aioldi L et al. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries : a prospective study. *Environ Health* 2007 ; 6 :7.
- 23 Jockel KH, Pohlabeln H, Ahrens W, Krauss M. Environmental tobacco smoke and lung cancer. *Epidemiology*. 1998 ; 9 : 672-675.
- 24 Schwartz A, Yang P, Swanson G. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol*. 1996 ; 144 : 554-562.
- 25 Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P, et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France : impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect* 2006; 114:1361-1366.
- 26 Vineis P, Forastiere F, Hoek G, Lipsett M. Outdoor air pollution and lung cancer : recent epidemiologic evidence . *Int J Cancer* 2004; 111 : 647-653
- 27 Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, Nelson J. Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Clin Occup Environ Med*. 2002;2:779-801.
- 28 Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest* 2004; 125 (suppl) : 86S-89S.
- 29 Matakidou A, Eisen T, Houlson RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93: 825-833.

-
- 30 Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, De Andrade M, Wiest JS et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet.* 2004; 75 : 460-74.
- 31 Santillan AA, Camargo CA Jr, Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2003; 14 : 327-334.
- 32 Rouquette I. La classification anatomo-pathologique des cancers bronchopulmonaires. *Rev Mal Respir Actual* 2009 ; 1 : 280-291
- 33 Travis WD, Brambilla E, Muller-Hemerlink HK, Harris CC. World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *IARC Press* : Lyon 2004.
- 34 Clément-Duchêne C. Cancer bronchique et facteurs de risque : existe-t-il des marqueurs phénotypiques spécifiques ? Thèse Université Henri Poincaré, Nancy 1. Octobre 2009.
- 35 Scullier JP. La nouvelle classification TNM du cancer bronchique. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 3S40-3S47
- 36 Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC lung cancer staging project : proposals for the revision of the T descriptor in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
- 37 Sheperd FA, Crowley J, Van HP, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The international Association for the study of lung cancer staging project : proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:1067-77
- 38 Oncolor. Référentiels. Cancer bronchique non à petites cellules (version du 20 Août 2009). Données disponibles à : http://www.oncolor.org/referentiels/thorax/can_bro_napc_acc.htm. Consulté le 08 Juillet 2010

39 Michael Alberts W. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. ACCP Evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 2007; 132:1S-19S

40 Bertin F, Guerlin A, Laskar M. Formes cliniques des cancers thoraciques. Traitement des tumeurs de Pancoast-Tobias. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 16S164-16S169

41 Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non small cell lung carcinoma : long term results of southwest oncology group trial 9416 (Intergroup trial 10160). *J Clin Oncol* 2007; 25 : 313-318

42 Oncolor référentiels. Cancer bronchique à petites cellules (version du 10 Avril 2008). Données disponinles à : http://www.oncolor.org/referentiels/thorax/brch_pttcell_acc.htm. Consulté le 10 juillet 2010.

43 Harle A, Bayman N, Califano R, Lorigan P, Faivre-Finn C. Prise en charge du cancer bronchique à petites cellules (CPC) (localisé et étendu). *Rev Mal Respir Actual* 2009 ; 1 : 436-443

44 Fried DB, Morris DE, Poole C, Roseneman JG, Halle JS, Dettrbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combine modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4837-45.

45 Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, Faivre-Finn C, Kramer GW, Mankin EM, et al. Prophylactic cranian irradiation in extensive disease small-cell lung cancer : short term health related quality of life and patients reported symptoms : results of an international phase III randomized controlled trial by the EORT radiation oncology and lung cancer groups. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(1) : 78-84.

-
- 46 Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielenski C, Kim JH, Krazkowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non small-cell lung cancer : a randomised, double blind, phase III study. *Lancet* 2009 ; 374 : 1432-40
- 47 EMEA. EPARs for authorised medicinal products for human use : Tarceva. Données disponibles à : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tarceva/tarceva.htm> Consulté le 10 Juillet 2010
- 48 Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicena S, Szczésna A, Juhász E, et al, SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase III study. *Lancet Oncol* 2010, 11 :521-9.
- 49 Wislez M, Lavolé A, Cadranel J. Quel traitement en deuxième ligne métastatiques des cancers bronchiques non à petites cellules ? *Rev Mal Respir Actual* 2009 ; 1 : 415-420.
- 50 Saynalx M, Veeramachaneni NK, Hubbs JL, Nam J, Qaqish BF, Bailey JE, et al. Local failure after complete resection of N0-1 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010 [Epub ahead of print]
- 51 Dancey J, Shepherd FA, Grallad RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy :results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 183-94
- 52 Fossella FV, De Vore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2354-62.

53 Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1377-82.

54 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 123-32.

55 Vincent M, Evans B, Smith I. First line chemotherapy rechallenge after relapse in small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1988 ; 21 : 45-8

56 Eckardt JR, Von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzone A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 ; 25 : 2086-92.

57 Vidal 2010

58 Vital Durand D, Le Jeunne C et collectif. Dorosz 2010. 29^{ème} édition.

59 CNIHM. Anticancéreux : utilisation pratique (6^{ème} édition). 2008

60 King DP, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist*. 2001 ; 6:162-176

61 Menecier B, Gairard-Dory A, Quoix E. Toxicité des chimiothérapies en cancérologie pulmonaire. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-002-L-15,2006.

62 Aapro MS, Cameron DA, Pettenquell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoma and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006 ; 42 : 2433-53.

-
- 63 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. ASCO 2006. Update o recommandations for the use of white blood cell growth factors : evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 : 3187-205.
- 64 Aapro M, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agent. *The Oncologist.* 2008 ; 13 : 33-36
- 65 Le Moulec S, Vedrine L. Prise en charge des nausées et vomissements en oncologie thoracique. *Revue de Pneumologie clinique.* 2008 ; 64 : 76-80.
- 66 Vennin P, Chazard M. Connaître, comprendre et prévenir les effets secondaires des sels de platine. *La lettre du cancérologue.* 1993 ; 2 :225-9
- 67 Saint-Lorant G, Madelaine J, Galais MP, Lobbedez T , Chédru-Legros V. Hydratation des patients sous cisplatine : enquête de pratiques et élaboration d'un protocole. *Thérapie* 2006 ; 60 :499-505
- 68 Saif MW, Mc Gee PJ. Hemolytic remic syndrome associated with gemcitabine : a case report and a review of literature.*J Pancreas.* 2005 ; 6 : 369-74
- 69 Quoix E, Breton J, Daniel C, Jacoulet P, Debieuvre D, Paillot N, et al. Etoposide phosphate with carboplatin in the treatment of elderly patients with small-cell lung cancer : a phase II study. *Ann Oncol* 2001; 12 : 957-62
- 70 Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy : a phase II trial of vitamin E supplementation. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 32 : 237-244
- 71 Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 927-931

72 Yerly F, Mach A, Kalangos S, Rotman L, Von Segesser P, Vogt R, et al. Suivi du patient après transplantation cardiaque, monitoring et adaptation de l'immunosuppression. *La Revue Médicale Suisse*. 2009 ; 3205.

73 Chinen J, Buckle RH. Transplantation immunology : solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 ; 125 : S324-S335.

74 SFDIAL. Immunosuppresseurs en transplantation rénale. Données disponibles à : <http://www.sfdial.org/f2n/pro/transplantation/Transpl.Immunosuppresseurs/cortic.htm>. Consulté le 14 Juillet 2010.

75 Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipient. *Ann Intern Med*. 2009; 15:JC3-11.

76 Golshayan D, Pascual M, Vogt B. Mycophenolic acid formulations in adult renal transplantation. Update on efficacy and tolerability. *Ther Clin Risk Manag*. 2009 ; 5 : 341-351.

77 Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung C L-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349 : 2326-33.

78 Kamar N, Rostaing L. Surveillance de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. *Néphrologie et Thérapeutique*. 2008 ; 4 : S13-S17.

79 Frimat L, Cassuto-Viguier E, Charpentier B, Noel C, Provot F, Rostaing L, et al. Impact of cyclosporine reduction with MMF : a randomized trial in chronic allograft dysfunction. The 'reference' study. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 2725-34.

80 Kamar N, Frimat L, Blancho G, Wolf P, Delahousse M, Rostaing L. Evaluation of the efficacy and safety of a slow conversion from a calcineurine inhibitor- to sirolimus based therapies in maintenance renal-transplant patient presenting with moderate renal insufficiency. *Transplant Int*. 2007; 20 :2517-23.

-
- 81 Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al, ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurine inhibitors in renal transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2007 ; 357 :2562-75.
- 82 Emmanuelle J, Tosco C, Merani S, Shapiro AM. Costimulatory blockade with belatacept in clinical and experimental transplantation: a review. *Expert opin Biol Ther* 2009 ; 9 : 789-96.
- 83 Larrey D. Hépatotoxicité des immunnosuppresseurs. Conduite diagnostique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008 ; 32, S194-S204.
- 84 Saas P, Courivaud C, Bamoulid J, Garnache-Ottou F, Seilles E, Ducloux D. Immune monitoring of kidney transplant recipients: can markers predictive of over-immunosuppression be identified? *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2008 ; 66 : 115-121
- 85 Biour M. Base de données Hépatox. Données disponibles à http://www.biourtox.com/Mediquick7/bt_search.cfm. Consulté le 15 Juillet 2010
- 86 Moro J, Almenar L, Martinez-Dolz L, Izquierdo M, Rueda J, Arnau MA, et al. mTOR inhibitors and their secondary effect in cardiac transplant recipients : a descriptive study. *Transplantation Proceedings*. 2007 ; 39 : 2365-2367.
- 87 Agence de la biomédecine : Principaux chiffres nationaux 2009 (Mise à jour du 25/03/2010). Données accessibles à : <http://www.agence-biomedecine.fr/agence/nationaux/html>. Consulté le 12 Juillet 2010
- 88 Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, et al. Registry of the international society for Heart and Lung Transplantation : Twenty-sixth official adult heart Transplant report – 2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009 ; 28 : 1007-22.

-
- 89 Dandel M, Lehmkuhl HB, Knosalla C, Hetzer R. Impact of different long -term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. *Transplant Immunology*. 2010; 23 : 93-103.
- 90 Wei J, Chang C-Y, Chuang Y-C, Chen H-L. Updates in heart transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2008 ; 40 : 2594-96.
- 91 Matignon M, Dahan K, Fruchaud G, Audard V, Grimbert P, Lang P. Transplantation rénale : indications, résultats, limites et perspectives. *Presse Med*. 2007 ; 36 : 1829-34.
- 92 Agence de la biomédecine. Bilan des activités de greffes et de prélèvements 2008. Données disponibles à : http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2008/organes/6_greffe_renale/fR10.htm. Consulté le 17 Juillet 2010.
- 93 Haute Autorité de Santé. Synthèse des recommandations professionnelles. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Novembre 2007.
- 94 Anglicheau D, Pallet N, Rabant M, Marquet P, Cassinat B, Mérie P, et al. Role of P glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney International* 2006 ; 70 : 1019-1025.
- 95 Jerdi C, Desmeules P, Dayer P. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger. *Revue Médicale Suisse*. 2004 ; 524.
- 96 Dahl O, Vagstad G, Iversen B. Cisplatin-based chemotherapy in a renal transplant recipient with metastatic germ cell testicular cancer. *Acta Oncol*. 1996 ; 35: 759-61.
- 97 Killenberg PG. Drug interactions with commonly used immunosuppressive agents. In : Killenberg PG, Clavien PA, eds. Medical care of the liver transplant patient : total pre-, intra- and post-operative management. Massachusetts. Blackwell Science Inc, 2006 : 522-35.

98 Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsmura A, Fukai S, Tamura A et al. Gender, histology and time of diagnosis are important factors for prognosis : analysis of 1499 never-smokers with advanced non-small cell lung cancer in Japan. *J Thorac Oncol.* 2010 ; 5 : 1011-7.

99 Ahmed Z, Marshall MB, Kucharczuk JC, Kaiser LR, Shrager JB. Lung cancer in transplant recipients. *Arch Surg.* 2004 ; 139 :902-906.

100 Tan HH, Fiel MI, Del Rio Martin J, Schiano TD. Graft rejection occurring in post-liver transplant patients receiving cytotoxic chemotherapy : a case series. *Liver Transplantation* 2009; 15 :634-639.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 06 Octobre 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Amélie FAUDEL

Sujet : Réalisation de chimiothérapies cytotoxiques pour le traitement du cancer bronchique chez des patients transplantés et traités par immunosupresseurs : une étude rétrospective.

Jury :

Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur.
Directeur : M. Benoît GODBERT, Docteur.

Juges : M. Bertrand GOURDIER, Professeur.
Melle Béatrice DEMORE, Maître de Conférences.

Vu,

Nancy, le 3 septembre 2010.

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



M. GODBERT

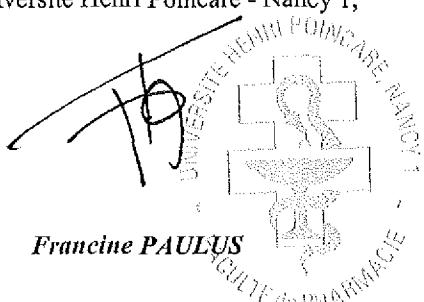
M. MERLIN



Vu et approuvé,

Nancy, le 09 SEP. 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Vu,

Nancy, le 13.09.2010.

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président

et par Délégation,

La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Nº d'enregistrement : 3393

N° d'identification :

TITRE

**REALISATION DE CHIMIOTHERAPIES CYTOTOXIQUES POUR LE
TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE CHEZ DES PATIENTS
TRANSPLANTÉS ET TRAITÉS PAR IMMUNOSUPPRESSEURS :
UNE ETUDE RETROSPECTIVE**

Thèse soutenue le 6 Octobre 2010

Par Amélie FAUDEL

RESUME :

De multiples études ont montré une augmentation de l'incidence des pathologies néoplasiques chez les patients transplantés, traités par immunsupresseurs. Cependant il n'existe pas de recommandations pour la prise en charge de ces néoplasies, en particulier lorsque la réalisation de chimiothérapies est nécessaire. La prise en charge est donc empirique.

L'objectif de notre étude est d'évaluer si les interactions pouvant exister entre le traitement immunsupresseur et les chimiothérapies influent sur l'efficacité et la toxicité des traitements.

Nous avons réalisé une étude rétrospective cas-témoins. Les cas sélectionnés sont les 14 patients transplantés et traités par immunsupresseurs, ayant eu un diagnostic de cancer bronchique entre le 1^{er} Janvier 1999 et le 31 Décembre 2009 dans le service de pneumologie du CHU de Nancy et ayant reçu au moins une cure de chimiothérapie. Les témoins ont été appariés sur le sexe, l'âge, l'anatomopathologie et les modalités de prise en charge en première ligne.

Nous avons comparé les caractéristiques générales des deux populations avant la réalisation du diagnostic. La population des patients transplantés présente une clairance de la créatinine significativement plus faible que celle des patients non transplantés et un taux d'hémoglobine significativement plus bas. En ce qui concerne la comparaison des prises en charge aucune différence significative n'a été mise en évidence.

Au cours de la première ligne de traitement aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant les toxicités. Cependant il existe une tendance à l'apparition d'un plus grand nombre de toxicités et de gravité plus importante dans le groupe des patients transplantés, à relier à la tendance à administrer moins de cures au patients transplantés. Ces patients semblent par ailleurs plus souvent hospitalisés.

La survie sans progression est significativement plus faible chez les patients transplantés et il existe une tendance à une survie globale plus courte dans cette population.

Cette étude présente des limites en raison de la petite taille de la population, de la perte d'informations liée au caractère rétrospectif de l'étude, mais pourra servir de point de départ à la réalisation d'études prospectives observationnelles portant sur le même sujet.

MOTS CLES : Chimiothérapie – Patients transplantés – Toxicités

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Dr Benoît GODBERT</u>	<u>Service de pneumologie</u> <u>du CHU de Nancy</u>	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle