

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

PROFIL DE TOLERANCE DES SELS DE PLATINE CHEZ LES CANCEREUX SOUS CHIMIOETHERAPIE

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en
pharmacie

Session : JUILLET 2017.

Présentée par :

- **Kessi Nora**
- **Henni Mansour Amina Sarah**

Devant le jury :

- Présidente : **Dr S.Benhamida** Pharmacienne maître assistante en pharmacologie.
- Examinatrice : **Dr. F.Bouchenak** Pharmacienne maître assistante en pharmacologie.
- Examinatrice : **Dr.R.Yaici** Médecin assistante en oncologie médicale.
- Promoteur : **Dr.M.A.Melzi** Médecin maître-assistant en oncologie médicale.
- Co-promoteur : **Dr.Z.Derbouz** Médecin assistant en pharmacologie clinique.

SERMENT DE GALIEN

**JE JURE, EN PRÉSENCE DES MAITRES DE LA FACULTÉ,
DES CONSEILLERS DE L'ORDRE DES PHARMACIENS ET
DE MES CONDISEIPLES.**

**D'HONORER 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,
DE RESPECTER LE SECRET PROFESSIONNEL.**

**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 MÉPRISE DE
MES CONFRÈRES SI J'Y MANQUE.**

الصيدلي

أقسم بالله العظيم

أمام أساتذة الكلية، مستشاري نظام الصيدلة و أمام زملائي.

و أن أشرف الذين أطروني في هذا الميدان، أن أشهد مع اعترافاتي - أن أبقى وفيًا لمن علموني، أن أمارس مهنتي خدمة للصحة العمومية و ألا أحترم فقط التشريع الساري المفعول بل حتى مبادئ الشرف و النزاهة و الإستقامة .

أن لا أنسى مسؤولياتي و واجبي اتجاه المريض و كرامته الإنسانية. أن لا أسمح في كل حال من الأحوال استغلال عملي و معارفي و مكانتي للإخلال بالأخلاق الفاضلة . فليمنحني الناس ثقتهم و تقديرهم - إن كنت وفيًا بعهودي- وليتجاوزوا عن خطئي إن أخللت بشيء منها. "والله على ما أقول شهيد"

A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis Jour et nuit,
Nous mènera vers le bonheur fleuri

Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré

Remerciement

Nous tenons à remercier d'abord Allah le tout puissant qui nous a donné le pouvoir d'accomplir ce mémoire, et à surmonter toutes les difficultés rencontrées durant nos études.

Et manifester nos sincères remerciements à :

- ❖ Nos deux familles pour leur compréhension et leur présence tout au long de cette dure année.
- ❖ Pr. Bounedjar Adda chef de service d'oncologie médicale de CHU Blida pour sa modestie, sa gentillesse et de nous avoir donné la chance de réaliser notre travail au sein de son service.
- ❖ Dr. Benhamida, notre compétente présidente de jury pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de juger ce travail.
- ❖ Dr. Bouchenak Farida & Dr. Yaïci Rym, nos compétentes examinatrices pour l'honneur qu'elles nous fassent d'accepter d'évaluer ce travail.
- ❖ Dr. M.A. Melzi, notre promoteur et Dr. Z. Derbouz notre copromoteur pour leurs grand enthousiasme à l'égard de notre projet et leur précieux conseils pour réaliser ce travail.
- ❖ Toute l'équipe de service d'oncologie médicale de Blida qui nous a aidés dans notre mémoire, surtout Dr. Benmouhoub Manel pour sa gentillesse et sa générosité, Dr. Erroukma, Dr. Hourri, Dr. Cherifi, Chahra, Behenis et Fahima.
- ❖ Un remerciement très spéciale pour tous les patients cancéreux pour leur participation à l'étude, on leur souhaite de tout cœur un prompt rétablissement et que dieu les garde.
- ❖ l'ensemble de nos enseignants qui nous ont transmis leur savoir et leur expérience durant tout notre cursus universitaire
- ❖ A tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué par leurs conseils, leurs encouragements et leurs amitiés, à l'édification de ce projet.

Merci 

Dédicaces

Du profond du cœur je dédie ce travail,

A tous ceux qui me sont chers

A ma chère mère,

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A la mémoire de mon père,

Ce travail est dédié à mon père, décidé trop tôt, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études j'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part de sa fille bien aimée.

Que dieu le tout puissant l'accueillir en Son Vaste Paradis en compagnie des prophètes, des purs et des saints Martyrs.

A mes sœurs Karima, Kenza, Yasmine,

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

SARAH



Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents et surtout mon père que j'adore et qui a tant sacrifié pour moi. Je suis fière et contente de réaliser une partie de ce que vous avez tant espéré et attendu de moi. Vous avez été pour moi l'exemple de courage et de sacrifice.

Vos sacrifices et vos efforts sans limites furent pour moi un constant encouragement.

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier.

Seul dieu tout puissant pourra vous récompenser.

A mon frère Amokrane, mes chers sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, surtout Nawel qui est venue du Canada spécialement pour ma soutenance.

A mes nièces surtout Anya et ilhem que j'aime énormément.

A ma meilleure amie Kheira qui m'a supportée durant cette année et chez qui j'ai trouvée l'entente dont j'avais besoin.

Nora

<i>Serment</i>	I
<i>Avant propos</i>	II
<i>Remerciement</i>	III
<i>Dédicace</i>	IV
<i>Table des matières</i>	V
<i>Liste des tableaux</i>	VI
<i>Liste des figures</i>	VII
<i>Liste des abréviations</i>	VIII
<i>Introduction</i>	1
<i>Partie théorique</i>	
Chapitre I : Généralités sur le cancer	2
I. Le cancer	3
I. 1. Définition du cancer	3
I.2. Caractéristiques du cancer	3
I.3. Cancérogenèse	3
II. Traitement du cancer	4
II.1. Objectif du traitement	4
II.2. Les armes thérapeutiques	4
II.3. Les bases sur la chimiothérapie	8
Chapitre II : Les sels de platine	10
I. Généralités sur les sels de platine	11
I.1. Le platine élémentaire	11
I.2. Histoire de sels de platine	11
I.3. Classification et mécanisme d'action général des sels de platine	11
I.4. Présentation des molécules de platine utilisées en thérapeutique	12
II. Cisplatine	12
II.1. Structure chimique	12
II.2. Propriétés physicochimiques	13
II.3. Pharmacocinétique	14
II.4. Pharmacodynamie	14
II.5. Utilisations cliniques	18
III. Carboplatine	20
III.1. Structure chimique	20
III.2. Propriétés physicochimiques	20
III.3. Pharmacocinétique	21
III.4. Pharmacodynamie	22
III.5. Utilisations cliniques	22
IV. Oxaliplatine	24
IV.1. Structure chimique	24
IV.2. Propriétés physicochimiques	24

IV.3. Pharmacocinétique _____	25
IV.4. Pharmacodynamie _____	25
IV.5. Utilisation clinique _____	26
V. Les résistances aux sels de platine _____	28
<i>Chapitre III : Profil de tolérance _____</i>	<i>31</i>
I. Toxicités de sels de platine _____	32
I.1. Toxicité rénale _____	32
I.2. Toxicité hématologique _____	33
I.3. Toxicité neurologique _____	35
I.4. Toxicité auditive _____	36
I.5. Réactions d'hypersensibilité _____	37
I.6. Toxicité digestive _____	38
I.7. Toxicité dermatologique _____	39
I.8. Toxicité hépatique _____	39
I.9. Toxicité cardiovasculaire _____	39
II. Interactions médicamenteuse des sels de platine _____	40
II.1. Interactions communes aux sels de platine _____	40
II.2. Interactions spécifique aux cisplatine _____	40
II.3. Interactions spécifiques aux carboplatine _____	41
<i>Chapitre IV : Prise en charge des effets indésirables _____</i>	<i>42</i>
I. Toxicité rénale _____	43
II. Toxicité hématologique _____	43
III. Toxicité neurologique _____	44
IV. Hypersensibilité _____	44
V. Toxicité digestive _____	45
VI. Toxicité dermatologique _____	46
VII. Douleur _____	47
<i>Partie pratique _____</i>	
I. Problématique _____	48
II. Objectifs de l'étude _____	48
II.1 L'objectif principal _____	48
II.2 Les objectifs secondaires _____	48
III. Patients et méthodes _____	48
III.1 Conception générale de l'étude _____	48
III.2 Population de l'étude _____	49
III.3 Données à recueillir _____	50
III.4 Déroulement de la recherche _____	54
III.5 Analyses statistiques _____	55
III.6 Considération éthique _____	55
IV. Résultats _____	56
IV.1. Caractéristiques des malades _____	56
IV.2 Toxicités biologiques _____	64
IV.3 Toxicités cliniques _____	75
IV.4 Evaluation de la qualité de vie des patients sous sels de platine _____	80

IV.5. Etat général des patients de l'étude _____	84
V. Discussion _____	85
V.1 Caractéristiques des malades _____	86
V.2 Profil de tolérance _____	86
V.3 Qualité de vie _____	92
V.4 Forces et limites _____	93
Conclusions _____	94
References _____	
Annexes _____	
Resumé et mots clés _____	

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE THÉORIQUE

Tableau I : Présentation des générations de dérivés du platine (Nuhrich 2008).	12
Tableau II : Proportions des différents adduits formés entre cisplatine et l'ADN cellulaire	17
Tableau III : Proportions des différents adduits formés entre carboplatine et l'ADN cellulaire.	22
Tableau IV: Proportions des différents adduits formés entre l'oxaliplatine et l'ADN cellulaire.	26
Tableau V : Incidence et sévérité de l'hypersensibilité causée par les sels de platines.	37

PARTIE PRATIQUE

Tableau I : Répartition des patients selon la molécule reçue.	56
Tableau II : Répartition des patients selon l'âge et la molécule reçue.	56
Tableau III : Répartition des patients selon le sexe et la molécule reçue.	57
Tableau IV : Répartition des patients selon l'origine géographique.	58
Tableaux V : Répartition des patients selon le BMI.....	59
Tableau VI : Répartition des patients selon le site tumoral primitif et la molécule reçue.	59
Tableau VII : Répartition des patients selon le stade du cancer et la molécule reçue.	60
Tableau VIII : Répartition des patients selon l'objectif de traitement et la molécule reçue.	61
Tableau IX : Répartition des patients selon les antécédents pathologiques.....	62
Tableau X : Répartition des patients par cycle de traitement.....	63
Tableau XI : Les cytotoxiques utilisés en association avec les sels de platine.	64
Tableau XII : Taux de clairance de la créatinine pour les 3 molécules après le 4ème cycle.	71
Tableau XIII : Les taux maximal, moyen et minimal de variation d'état de santé général.	80
Tableau XIV: Les taux maximal, moyen et minimal de variation de l'activité physique.	81
Tableau XV : Les taux maximal, moyen et minimal de variation d'état émotionnel	81
Tableau XVI : Les taux maximal, moyen et minimal de variations de fonctions cognitives.	82

Tableau XVII : Les taux maximal, moyen et minimal de variation d'implication dans les activités sociales.	82
Tableau XVIII : Les taux maximal, moyen et minimal de variation de l'intensité de la douleur.....	83
Tableau XIX : Les taux maximal, moyen et minimal de variation de la fatigue.....	83

LISTE DES FIGURES

PARTIE THÉORIQUE

Figure 1: Représentation de développement d'un cancer. (Tirée et adaptée de Béliveau et Gingras, 2005.).....	4
Figure 2: Formule développée, géométrie et représentation compacte de cisplatine.	12
Figure 3: Les deux types de ligands dans le complexe de platine.	13
Figure 4: Bioactivation de cisplatine et platination d'ADN.	15
Figure 5: Formation d'adduits entre deux guanines adjacentes et le cisplatine.....	16
Figure 6: Nature des adduits bifonctionnels du cisplatine formés avec l'ADN (D'après thèse de M.A. Elizondo-Riojas, 2001).	17
Figure 7: Liaisons hydrogène entre les groupes NH ₃ et les bases voisines d'un adduit de Cisplatine(D'après SHARMA, 2007).....	18
Figure 8: Formule développée et représentation compacte de carboplatine.	20
Figure 9: Formule développée et représentation compacte de l'oxaliplatine.	24
Figure 10: Complexation de cisplatine avec le glutathion.	28
Figure 11 : Fonctionnement simplifié du système NER.....	29
Figure 12 : Fonctionnement simplifié du système MMR.....	30
Figure 13 : Facteurs d'inhibition de l'apoptose cellulaire.	30

PARTIE PRATIQUE

Figure 1: Répartition des patients selon la molécule reçue.	56
Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge et la molécule reçue.	57
Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe et la molécule reçue.	57
Figure 4 : Répartition des patients selon la résidence.....	58
Figure 5 : Répartition des patients selon la BMI.....	59
Figure 6 : Répartition des patients selon le site tumoral primitif et la molécule reçue. .	60
Figure 7 : Répartition des patients selon le stade du cancer et la molécule reçue.	61
Figure 8 : Répartition des patients selon l'objectif de traitement et la molécule reçue...	61
Figure 9 : Répartition des patients selon les antécédents pathologiques.	62
Figure 10 : Répartition des patients selon le nombre de cycles reçus.	63
Figure 11 : Répartition de la population évaluable selon la molécule reçue.	63
Figure 12 : Profil de variation de leucocytes.....	64

Figure 13 :Taux de variation des leucocytes entre le base line et le quatrième cycle de traitement.....	65
Figure 14 :Profil de variation des neutrophiles.....	65
Figure15 : Taux de variation des neutropénies entre le base line et le quatrième cycle de traitement.....	66
Figure 16 :Profil de variation des valeurs de l'hémoglobine.....	66
Figure 17 : Taux de variation de l'hémoglobine entre le base line et le quatrième cycle de traitement.....	67
Figure 18 :Profil de variation des valeurs de plaquettes.	67
Figure 19: Taux de variation de plaquettes entre le base line et le quatrième cycle de traitement.....	68
Figure 20 : Fréquences et graduation de la toxicité hématologique.....	68
Figure 21 :Profil de variation de l'urée sanguine.....	69
Figure 22 :Profil de variation des valeurs de la créatinine sanguine.....	70
Figure 23 :Profil de variation de la clairance de créatinine.....	70
Figure 24 : Taux de variation la clairance sanguine entre le bilan initial et le quatrième cycle de traitement.....	71
Figure 25 :Profil de variation des ASAT.....	72
Figure 26 :Profil de variation des ALAT.....	72
Figure 27 : Taux de perturbation des transaminases entre le bilan initial et le quatrième cycle de traitement.....	73
Figure 28 :Profil de variation des phosphatases alcalines.....	73
Figure 29 :Profil de variation de la bilirubine totale.....	74
Figure 30 : Taux de variation de phosphatases alcalines et de bilirubine totale.....	74
Figure 31 : Taux de variation de rapport R.....	75
Figure 32 : Fréquence et graduation de toxicité neurologique.....	75
Figure 33 : Fréquence et graduation de toxicité digestive.....	76
Figure 34 : Fréquence et graduation de toxicité dermatologique.....	77
Figure 35 : Fréquence et graduation de toxicité respiratoire.....	78
Figure 36 : Fréquence et graduation des autres toxicités.....	79
Figure 37 : Profil de variations de l'état de santé générale des patients sous sels de platine.....	80
Figure 38 : Profil de variations de capacité physique des patients sous sels de platine... 	81
Figure 39: Profil de variation de l'état émotionnel des patients sous sels de platine.....	81

Figure 40 : Profil de variation de fonctions cognitives des patients sous sels de platine.	82
Figure 41 : Profil de variation d'implication dans les activités sociales des patients sous sels de platine.	82
Figure 42 : Profil de variation de l'intensité de la douleur des patients sous sels de platine.	83
Figure 43 : Profil de variation de l'intensité de la fatigue des patients sous sels de platine.	83
Figure 44: L'appréciation de l'état globale de l'état général des patients par l'indice de karnofsky, en fonction de cycles de traitement.....	84

LISTE DES ABREVIATION

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

BPF : Bonne pratique de fabrication

BL : Base line

C 1 : 1^{er} cycle de cure

C 2 : 2^{ème} cycle de cure

C3 : 3^{ème} cycle de cure

C4 : 4^{ème} cycle de cure

CHU : Centre hospitalier universitaire.

CPNPC : Cancer pulmonaire non à petites cellules

DACH : diaminocyclohexane

FOLFOX : Folinicacidfluorouraciloxaliplatin

GSH : Glutathion

GST : Glutathion S-transférase

HB : Hémoglobine

Hctr1 : human Copper Transport Protein1

IK : Indice de Karnofsky

INR : International Normalized Ratio

IV : Intraveineuse

MMR :mismatch repair

MDRD: Modification of the Diet in Renal Disease

NFS : Numération de formule sanguine

NER : Nucléotide Excision Repaire

NCI : National Cancer Institute

NVCI : Les nausées et vomissements chimioinduits

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PAL : Phosphatase alcaline

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

QCM : Questionnaire à choix multiples

QLQ C-30 :Quality of Life questionnaires

RDV : Rendez-vous

SGPT : SérumGlutamopyruvate Transférase

SNC : Système nerveux central

Xelox : Xeloda- Oxaliplatin

5-FU : 5-Fluorouracile

Introduction

Le cancer constitue la maladie incontestablement la plus redoutée, et elle est assimilée à un véritable fléau moderne. Sa réputation de gravité et d'évolution rapide voire fatale déclenche à son annonce un sentiment de panique chez le malade et un bouleversement de la vie familiale.^[1]

Selon l'OMS, le nombre de nouveaux cas de cancer en 2012 est estimé à 14,1 millions et le nombre de décès à 8,2 millions. La fréquence des cancers pourrait augmenter de 50 % dans le monde, avec 15 millions de nouveaux cas par an en 2020.

Le cancer est l'un des principaux problèmes de santé publique en Algérie. Au cours des 25 dernières années, une augmentation significative de l'incidence des principaux types de cancers ont été observés. En outre, le taux de survie à 5 ans est faible pour les tumeurs graves en raison d'une difficulté d'accès aux soins du cancer et d'un cadre de soins de santé incomplet.

En 2014, les nouveaux cas de cancer ont été 41250 cas, avec incidence brute de 211.9 pour 100.000 habitants.^[2]

Le nombre et la diversité des traitements antinéoplasiques mis à la disposition des oncologues n'ont cessé d'augmenter depuis 50 ans. En effet le nombre croissant des patients atteints et la gravité de la pathologie font une priorité. Les trois thérapies majeures sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Cet arsenal thérapeutique a permis d'obtenir de plus en plus de réponses objectives et de rémissions complètes durables.

La chimiothérapie correspond au traitement des tumeurs par des produits chimiques ou extraits de végétaux. Malheureusement ces médicaments présentent des toxicités multiples et très variables selon les classes thérapeutiques employées et selon les facteurs de variabilité interindividuelle qui influencent aussi la réponse au traitement.^[3]

Les sels de platine font parties des classes majeurs en chimiothérapie. Trois molécules sont actuellement utilisées en pratique quotidienne : Cisplatine, carboplatine et oxaliplatine, ce sont des cytotoxiques alkylants indiqués depuis longtemps dans le traitement des tumeurs solides avec une efficacité importante, mais leurs toxicités mettent parfois en jeu le pronostic vital des patients notamment la toxicité rénale, hématologique et neurologique.^[4]

La bonne connaissance de ces effets indésirables permet leur prévention et leur correction pour une meilleure prise en charge des patients.

Dans ce contexte, nous avons fait une recherche clinique prospective au niveau du service d'oncologie médicale de CHU Blida pendant une durée de 6 mois, dont l'objectif principale est de décrire et d'évaluer le profil de tolérance des sels de platine sur le plan clinique et biologique, chez des patients traités pour différents types de cancer en situation adjuvante, néo adjuvante et métastatique qui étaient préalablement informés et consentants.



PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I

Généralités sur le cancer

I. Le cancer

I. 1. Définition du cancer

Le cancer est une prolifération anarchique de cellules au sein d'un tissu normal de l'organisme, aboutissant à la formation d'une tumeur, qui a tendance à envahir le tissu environnant et à se disséminer loin de son site initial.

Toutes ces cellules dérivent d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment.

Le cancer va donc se présenter comme une maladie générale d'évolution complexe, dominée par la variabilité dans le temps et dans l'espace de relations particulières entre les cellules cancéreuses et celles de l'hôte qui les contient, sinon qui les héberge. [5]

I.2. Caractéristiques du cancer

- Une indépendance vis-à-vis des signaux qui stimulent normalement la multiplication des cellules.
- Une insensibilité aux signaux et mécanismes antiprolifératifs et donc une capacité proliférative illimitée.
- La disparition du phénomène d'apoptose.
- Une capacité anormale à susciter l'angiogénèse.
- L'acquisition d'un pouvoir invasif et de production de métastases. [6,7]

I.3. Cancérogenèse

- L'initiation :

Est une altération du génome d'une cellule normale. Il s'agit d'une première information cancéreuse qui ne se traduit par aucune modification apparente de la cellule. C'est un phénomène rapide et irréversible mais il ne suffit pas pour produire une cellule cancéreuse.

- La promotion tumorale :

Est un processus prolongé nécessitant des expositions multiples à d'autres agents cancérogènes dits promoteurs. Le noyau cellulaire commence à présenter des anomalies.

- La progression :

Est induite par les divisions successives et le développement d'un clone de cellules malignes.

- L'évolution :

De son foyer initial, le cancer va se développer au niveau local (Il provoque une compression des organes voisins, voire un envahissement des tissus) et au niveau régional (Il

envahit les ganglions lymphatiques à distance de la tumeur initiale et forme des métastases).
[5]

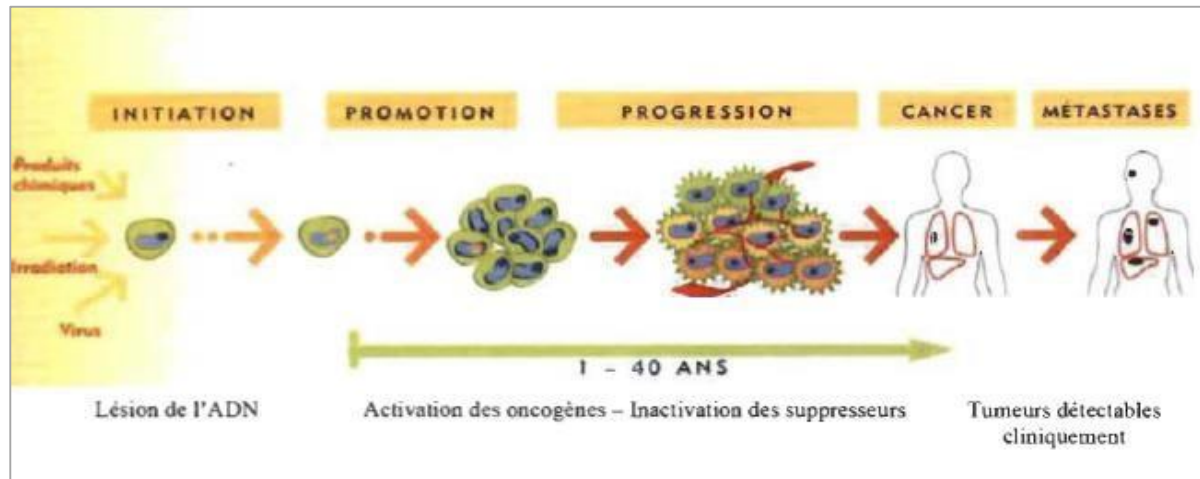


Figure 1 : Représentation de développement du cancer (Tirée et adaptée de Béliveau et Gingras, 2005).^[8]

II. Traitement du cancer

II.1. Objectif du traitement

Le but du traitement d'un cancer est d'obtenir la guérison. Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible, pour permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible, en atténuant les symptômes de la maladie.

II.2. Les armes thérapeutiques

II.2.1. La chirurgie

La chirurgie est l'ablation de la tumeur cancéreuse dont le but est de guérir le malade si possible. Son rôle est aussi bien diagnostique que pronostique et thérapeutique à l'encontre d'une tumeur primitive, de ganglions lymphatiques satellites, d'une récurrence ou même de métastases. On distingue plusieurs types de chirurgie :^[3]

- À visée curative: L'objectif est la guérison.
- À visée palliative: De cytoréduction des métastases résécables, des récurrences localisées ou des complications de fin de vie.
- À visée préventive : Chirurgie de la douleur: par exemple, la neurochirurgie d'interruption des voies de nociception.

II.2.2. La radiothérapie

La radiothérapie consiste à irradier par des électrons, photons ou rayonnements gamma des cellules, afin d'induire des lésions du patrimoine génétique suffisamment importantes pour entraîner la mort cellulaire.

La radiothérapie externe utilise une source d'irradiation à distance tandis que la curiethérapie (ou radiothérapie interne) place la source radioactive à l'intérieur de la tumeur

ou dans une cavité corporelle proche. La radiothérapie métabolique consiste à injecter un isotope radioactif à forte affinité pour un organe donné.

On distingue plusieurs types de radiothérapie :^[9]

- À visée curative: Seule ou en association.
- À visée palliative: Pour freiner l'évolution.
- À visée préventive.

II.2.3. L'hormonothérapie

C'est l'utilisation d'hormones dans le traitement des cancers, qui contrôlent le fonctionnement et le développement de certains organes grâce à des récepteurs cellulaires spécifiques.

Les principaux cancers hormono-dépendants sont ceux du sein, de l'endomètre et de la prostate. Le but de l'hormonothérapie sera alors de supprimer l'activité hormonale.

L'hormonothérapie additive bloque le signal hormonal grâce à un antagoniste hormonal qui agit par action compétitive sur le récepteur cellulaire de l'hormone.

L'hormonothérapie suppressive supprime la fonction hormonale à la source, soit par ablation chirurgicale des organes participant à la synthèse de l'hormone, soit par des traitements médicaux inhibant cette même synthèse.^[3] On distingue plusieurs types d'hormonothérapie:

- À visée palliative: Pour freiner la dissémination métastatique de la tumeur.
- À visée adjuvante: Pour éviter les récives à distance.
- À visée néo adjuvante: Afin de réduire la taille et l'extension de la tumeur.^[9]

II.2.4. L'immunothérapie

L'immunothérapie vise à produire une réponse immunitaire anti tumorale efficace, on distingue plusieurs types d'immunothérapie :

- L'immunothérapie passive:

Elle consiste à apporter des anticorps dirigés contre des composants propres des cellules cancéreuses. Il s'agit en fait des thérapies ciblées.

- L'immunothérapie active:

Le but est de stimuler les défenses grâce à des cytokines en stimulant les lymphocytes ciblés.

- L'immunothérapie adoptive:

Il s'agit d'apporter, par greffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines, des cellules immunologiques compétentes dirigées contre les cellules tumorales du receveur.^[3, 9]

II.2.5. La chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse correspond au traitement du cancer par des produits chimiques, extraits de végétaux ou produits en laboratoire par synthèse.

La caractéristique de ces composés c'est qu'ils sont délétères pour les cellules cancéreuses, d'où leur appellation de cytotoxiques. Ils bloquent la reproduction et la division des cellules entraînant leur mort. [3]

II.2.5.1. Les types de la chimiothérapie

- La chimiothérapie à visée curative: [9]

C'est la chimiothérapie qui constitue l'étape majeure et qui peut amener à la guérison. Si elle n'est pas effectuée correctement, on fait perdre une chance majeure au patient.

- Chimiothérapie néo adjuvante: [9]

Les traitements néo-adjuvants sont administrés avant la chirurgie. Elle vise à réduire la taille tumorale et ganglionnaire dans le but de réaliser une chirurgie moins étendue.

- La chimiothérapie adjuvante : [9]

Elle est réalisée en postopératoire, elle vise à détruire les éventuelles micros métastases, diminue le risque de rechute et augmente la survie.

- La chimiothérapie palliative :

Le but est d'allonger la survie et d'améliorer la qualité de vie en diminuant les symptômes par réduction du volume tumoral. [9]

II.2.5.2. La classification thérapeutique de la chimiothérapie

Les cytotoxiques entraînent des lésions de l'ADN de la cellule lorsque celle-ci entre en division. Ces lésions déclenchent soit la mort immédiate ou nécrose de la cellule, soit un arrêt du cycle cellulaire avec deux possibilités : la réparation de l'ADN lésé ou, en cas de réparation impossible, le suicide cellulaire par apoptose.

Cependant, les cellules tumorales par perte de contrôle du cycle cellulaire, se divisent plus rapidement que les cellules normales, ainsi elles sont sensiblement plus atteintes que ces dernières. [10]

La règle la plus fréquente est la poly chimiothérapie. L'association de plusieurs molécules a pour but de majorer l'activité cytotoxique et avoir un effet synergique sans majorer sa toxicité. [11]

Les différents agents de cytotoxiques se distinguent par leur mécanisme d'action. Certains vont agir directement sur l'ADN en perturbant sa réplication et/ou la synthèse protéique, d'autres vont agir indirectement sur les acides nucléiques en perturbant leur métabolisme, d'autres encore vont agir au cours de la division cellulaire sur le fuseau formé.

➤ **Interaction directe avec l'ADN**

a) Les agents alkylants:

Les alkylants sont des molécules qui après activation, se fixent de manière covalente sur des atomes spécifiques des bases de l'ADN, formant des adduits covalents qui empêchent la réplication et la transcription entraînant la mort cellulaire.

On distingue : [11,12]

- Les dérivés de la moutarde à l'azote : chlormétine, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, chlorambucil.
- Les aziridines: la mitomycine
- Les nitroso-urées : la carmustine, lomustine, streptozocine.
- Les sels de Platine : cisplatine, carboplatine, oxaliplatine.
- Les alkyl sulfonâtes : busulfan
- Les triazènes : dacarbazine, procarbazine. [11,12]

b) Les inhibiteurs des topoisomérases :

Les topoisomérases sont des enzymes intervenant dans la régulation de la structure tridimensionnelle de l'ADN en créant des coupures transitoires de la double hélice. Les médicaments de cette classe vont permettre de stabiliser ces coupures, les transformant en lésions permanentes et létales. On distingue :

Les inhibiteurs du topo isomérase I: L'irinotécan, le topotécan.

Les inhibiteurs du topo isomérase II : On peut les diviser en deux groupes :

- La famille des anthracyclines : La doxorubicine, la daunorubicine, et l'épirubicine.
- La famille des épidothylotoxines : L'étoposide et le téniposide. [11,12]

c) Les agents scindants : Ils provoquent une dégradation de l'ADN par cassure. Le seul représentant est la bléomycine.

➤ **Interaction indirecte avec l'ADN**

a) Antimétabolites :

Ces composés vont interférer avec la biosynthèse des acides nucléiques. Ils vont présenter une structure analogue aux bases puriques et pyrimidiques et vont donc être incorporés en place des vrais substrats.

- Les antipyrimidines : Le plus utilisé est le 5 fluorouracile (5-FU) analogue de l'uracile.
- Les antipurines : Cette classe regroupe des analogues de l'adénine et de la guanine : La mercaptopurine, la thioguanine et la fludarabine.

b) L'anti folique :

Cette classe comprend le méthotrexate. Ce dernier, possède une structure proche de l'acide folique.

c) Les poisons du fuseau mitotique :

Ces composés permettent le blocage des cellules en mitose, ils sont « phases dépendants ».

Cette classe comporte : ^[11,12]

- Les alcaloïdes de la pervenche : Ils empêchent la formation du fuseau mitotique. Les principaux médicaments sont la vinblastine, la Vincristine, et la vinorelbine.
- Les alcaloïdes de l'if ou taxanes : Ils empêchant la destruction du fuseau à la fin de la mitose. Les principaux médicaments sont le paclitaxel et le docétaxel.

II.3. Les bases sur la chimiothérapie

II.3.1 Le circuit du cytotoxique

La manipulation des anticancéreux se fait conformément aux bonnes pratiques de préparation (BPP) de pharmacie hospitalière, qui se fait en zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) pour éviter la contamination de l'environnement par les anticancéreux.

Toute préparation est nominative, préparée extemporanément et consécutive à une prescription de l'oncologue, ce dernier ayant précisé toutes les mentions légales concernant le patient, les médicaments et le protocole de référence. Cette préparation ne débute que lorsque le bilan pré-thérapeutique est satisfaisant. ^[13]

II.3.2 Chronologie

Une cure de chimiothérapie est la période pendant laquelle le patient reçoit la chimiothérapie anticancéreuse. Elle dure de un à quelques jours et est répétée tous les 15 jours, 21 jours ou 28 jours.

Un cycle de chimiothérapie délimite la période qui s'étend du premier jour d'une cure jusqu'à la veille de la cure suivante. La répartition des médicaments à l'intérieur d'un cycle se fait en fonction de la tolérance au médicament et de son efficacité.

La répétition des cycles est indispensable à l'efficacité des cures et du traitement par chimiothérapie. En règle générale, elle permet une meilleure tolérance, surtout hématologique et immunologique. Ainsi, une cure répétée tous les 15 ou 21 jours permet aux cellules

sanguines de retrouver un taux normal ou subnormal entre deux cures. De plus, le repos entre deux cures évite les surcharges médicamenteuses. ^[10]

II.3.3 Doses et voies d'administration

La voie veineuse est le plus souvent préférée à la voie orale à cause des problèmes d'observance et d'absorption digestive de cette dernière. La voie sous-cutanée est parfois imposée par l'AMM (autorisation de la mise sur le marché) du produit, elle reste assez fréquente. D'autres voies sont utilisées comme les voies intra péritonéales, intra pleurales, intrarachidiennes, intra vésicales ou intramusculaires. ^[11,14]

Les doses sont calculées généralement en fonction de la surface corporelle. D'autres modes de calcul existent, comme celui adapté au poids corporel. Les doses pourront être adaptées au cours de cures suivantes en fonctions des tolérances : hématologique, rénale ou hépatique de l'organisme aux cytotoxiques. Les adaptations se font grâce à des règles strictes. ^[11,14]

CHAPITRE II

Les sels de platine

I. Généralités sur les sels de platine

I.1. Le platine élémentaire

Le platine est un élément de masse atomique 196, c'est un métal de couleur gris-blanc, dense, malléable et très ductile. C'est aussi un élément rare et donc cher, un métal noble qui résiste à la corrosion. On le trouve dans certains minerais de cuivre ou de nickel, ainsi que sous forme de dépôt natif. (Voir Annexe 1)

Divers implants, stimulateurs et valves cardiaques artificielles sont fabriqués à partir d'un alliage de platine-osmium.

Le platine n'est pas utilisé en thérapeutique sous forme élémentaire mais sous la forme de complexes organométalliques. Les sels de platine sont très efficaces pour le traitement des tumeurs solides mais ils en revanche, peuvent avoir de toxicités sévères sur l'organisme. ^[15]

I.2. Histoire de sels de platine

La découverte de sels de platine était par hasard, il y a 52 ans, dans le laboratoire de chimie et de biophysique de professeur Barnett Rosenberg, à l'université du Michigan, USA. Il travaillait à ce moment-là (en 1965) sur la division cellulaire. Il voulait savoir si les champs électriques ou magnétiques pouvaient affecter la division cellulaire. Il remarqua qu'autour des électrodes de platine plongées dans un milieu de culture, les bactéries *Escherichia coli* (utilisées pour ces tests) présentaient une division anormale. Rosenberg montra que l'effet inhibiteur n'était pas dû au courant parcourant le milieu de culture, mais à la formation d'un complexe entre le platine libéré par les électrodes et le chlorure d'ammonium contenu dans le milieu. ^[16,17]

L'analyse chimique de ces produits révéla trois complexes, deux actifs : le cisplatine et le cis-diaminetétrachloroplatine et un complexe moins actif : le transplatine.

L'origine de l'effet cytostatique fut principalement expliquée par les complexes possédant une géométrie " *cis*". Les isomères " *trans*" n'ont révélé qu'une très faible activité inhibitrice sur la division cellulaire d'*Escherichia coli*. ^[18]

Cette observation conduisit Rosenberg à étudier le cisplatine ainsi que d'autres complexes de ce métal et à mettre en évidence leur effet antinéoplasique chez l'animal puis chez l'homme. L'efficacité du cisplatine dans le traitement du cancer du testicule a été rapidement démontrée et largement confirmée depuis. ^[19]

I.3. Classification et mécanisme d'action général des sels de platine

Les sels de platine sont des agents alkylants, il s'agit de la classe la plus ancienne des anticancéreux. Ils sont des composés bifonctionnels possédant deux groupements alkyls très réactifs et fortement électrophiles qui vont réagir avec des molécules possédant des radicaux nucléophiles tels que les groupements -SH, -OH, -COOH ou -NH₂ que l'on retrouve dans les acides nucléiques et les protéines. ^[20]

Les agents alkylants affectent les cellules en agissant par interaction directe avec l'ADN : Ils forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne d'ADN et inhibent ainsi la réplication et la transcription.

De plus, ces liaisons induisent souvent des cassures (simple ou double brins) de l'ADN, ce qui conduit à l'apoptose de la cellule ou à la mise en exécution des systèmes de réparation pour le maintien de la prolifération des cellules tumorales (phénomène de résistance) [21].

Puisque les cellules cancéreuses se reproduisent plus rapidement que les cellules normales, elles sont plus vulnérables aux dommages que peut subir l'ADN, et par conséquent elles n'ont pas le temps pour réparer l'ADN endommagé. La plupart des agents alkylants sont cycle dépendants et phase indépendant. [22]

I.4. Présentation des molécules de platine utilisées en thérapeutique

Trois générations de complexes de dérivés du platine peuvent être distinguées : le cisplatine fut le premier utilisé, suivi par le carboplatine, puis l'oxaliplatine.

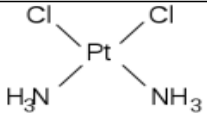
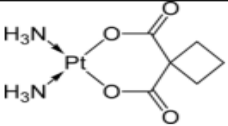
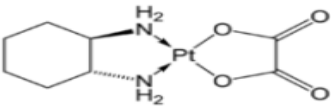
Génération	Nom de la molécule	Molécule
1 ^e génération	Cisplatine <i>Cis-diamminedichloroplatine</i>	
2 ^e génération	Carboplatine	
3 ^e génération	Oxaliplatine <i>1,2-diaminocyclohexane trans-1-oxaliplatinum</i>	

Tableau I : Présentation des générations de dérivés du platine (Nuhrich 2008).

II. Le Cisplatine

Cette molécule constitue un agent efficace dans le traitement des tumeurs solides de l'adulte et de l'enfant mais sa toxicité importante pour l'organisme limite son utilisation. Ce problème a entraîné la recherche intense de composés similaires présentant une activité au moins égale à celle de cisplatine tout en réduisant la toxicité générale. [23]

II.1. Structure chimique

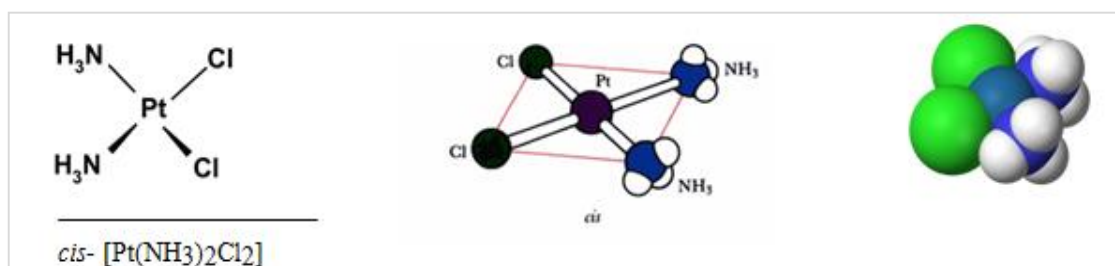


Figure 2 : Formule développée, géométrie et représentation compacte de cisplatine par Abramkin S.A. et al. (2010)

Le cisplatine : CDDP (*Cis* diaminedichloroplatine) est un complexe de métal lourd renfermant un atome central de platine, à l'état d'oxydation II (Pt^{2+}) avec une géométrie plane carrée en orientation *cis* entouré de 4 ligands : (voir Annexe 2)

- Deux ligands chlore, de nature anionique labiles, facilement échangeables par divers nucléophiles. Ces ligands interviennent dans les propriétés physico-chimiques (stabilité générale des complexes), dans les propriétés pharmacocinétiques (liaisons aux protéines plasmatiques), ainsi que dans la pharmacodynamie des complexes de platine (formation d'adduits sur l'ADN).
- Deux groupements amines inertes non échangeables, également qualifiés de ligands vecteurs. Les liaisons platine-azote sont particulièrement stables dans les conditions physiologiques. [24]

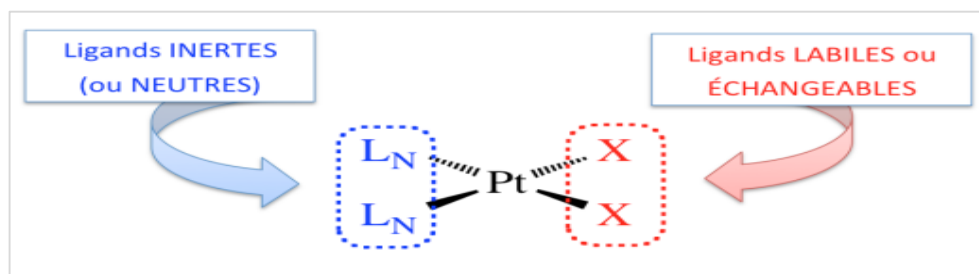


Figure 3 : Les types de ligands dans le complexe de platine par Arnesano.

C'est le seul complexe de platine inorganique. Sa formule moléculaire est $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$.

Les relations structure-activité des dérivés du platine sont primordiales à leur efficacité : La disposition *cis* de la molécule est essentielle à son activité car c'est elle qui lui assure une certaine planéarité. En effet, la forme *trans* ne présente aucune activité anti tumorale. [25]

II.2. Propriétés physicochimiques

Le cisplatine est une fine poudre jaune qui se décompose à haute température, à partir de 180°C et de façon complète à 270°C (les principaux produits de dégradation sont le chlorure d'ammonium et l'acide chlorhydrique). Il est légèrement soluble dans l'eau (2 mg/ml à 25°C).

Le cisplatine est très sensible à la lumière donc il peut être identifié et dosé par spectrophotométrie dans l'ultraviolet et dans le visible. [26]

Son poids moléculaire est de $301,1\text{ g/mol}$, et sa densité est de $3,74\text{ g/cm}^3$. [24]

Tous les sels de platine sont susceptibles d'interagir avec l'aluminium pour former un précipité noir. Il ne faut donc pas utiliser des aiguilles, seringues, cathéters ou kits d'administration intraveineuse contenant des éléments en aluminium susceptibles d'entrer en contact avec le platine lors de la préparation ou de l'administration médicamenteuse. [27]

II.3. Pharmacocinétique

L'absorption de cisplatine est immédiate du fait qu'il est administré uniquement en perfusion par voie IV car la voie orale présente une mauvaise biodisponibilité et une forte toxicité digestive. [26]

La pharmacocinétique du cisplatine est compliquée en raison de la présence concomitante de formes libres (ultrafiltrables) et de formes liées aux protéines : Le platine plasmatique est hautement lié aux protéines avec une proportion de 90 à 95 %, d'une façon irréversible. Cette fraction liée ne possède aucune action cytotoxique. Seule la fraction libre localisée principalement dans le cytosol cellulaire qui est active. [28]

Les études de pharmacocinétique pratiquées chez l'homme ont montré que le cisplatine se distribue dans la plupart des tissus, surtout dans le foie et le rein, avec une absence presque totale de cisplatine intra-érythrocytaire et dans le tissu cérébral.

Le cisplatine n'est pas métabolisé dans le foie mais subit des biotransformations par interaction avec de nombreux nucléophiles.

Son élimination est essentiellement urinaire : Le cisplatine est filtré librement par le glomérule du fait de son faible poids moléculaire et de l'absence de charges, puis il est sécrété au niveau tubulaire. [29]

Le platine total suit un profil pharmacocinétique biphasique :

- Une première phase, rapide, avec un temps de demi-vie de l'ordre de 30 minutes correspondant au platine ultrafiltrable. Il est en général admis qu'au bout de 5 à 6 demi-vies, il ne reste presque plus de platine libre circulant actif.
- Une phase terminale longue avec un temps de demi-vie de l'ordre de 2 à 8 jours correspondant au platine lié aux protéines plasmatiques. [30]

II.4. Pharmacodynamie

II.4.1. La cible du cisplatine

Le cisplatine intervient au niveau de génome, et son activité est directement liée au freinage de la réplication de l'ADN. Cette inhibition dépend de l'interaction de l'ADN avec le cisplatine et son degré de platination. Ces interactions altèrent la structure normale de l'ADN bloquant ainsi l'ADN polymérase donc blocage de réplication et par conséquent la mort de la cellule par apoptose. [31]

Sa structure plane lui permet d'entrer en contact de part et d'autre du plan avec les molécules nucléophiles environnantes, elles tendent à former avec lui des liaisons covalentes en entraînant le départ de substituant chlore très mobile. Il est ainsi capable d'interagir avec de multiples constituants cellulaires : Les phospholipides membranaires, le cytosquelette, l'acide ribonucléique (ARN), l'ADN mitochondrial mais surtout avec l'ADN nucléaire, ce qui constitue le fondement de son activité thérapeutique. [32]

II.4.2. Mécanisme d'action

Tout d'abord le cisplatine reste dans son état neutre (stable) tant qu'il circule dans les voies sanguines. La forte concentration en ions chlorures (100 mmol) empêche l'hydrolyse du composé.

La pénétration intracellulaire des complexes de platine a été pendant longtemps considérée comme résultante d'un phénomène passif. [33] Des études réalisées au début des années 2000 ont mis en évidence la possibilité d'un influx cellulaire actif de ces dérivés via le transporteur du cuivre hCTR1 (*human Copper Transport Protein1*). [33]

II.4.2.1. Bioactivation préalable de cisplatine

Celle-ci correspond à la formation d'aqua-complexes. Pour le cisplatine, le processus d'aquation est directement gouverné par la concentration en ions chlorures qui passe de 100 à 4 mmol lors du passage du cisplatine du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire.

Le cisplatine inactif dans le milieu extracellulaire, perd ses ions Cl^- qui seront substitués par des groupements OH ou H_2O pour former des espèces hydratées : monoqua et diaqua chargées positivement dont la demi-vie est voisine de deux heures. [32]

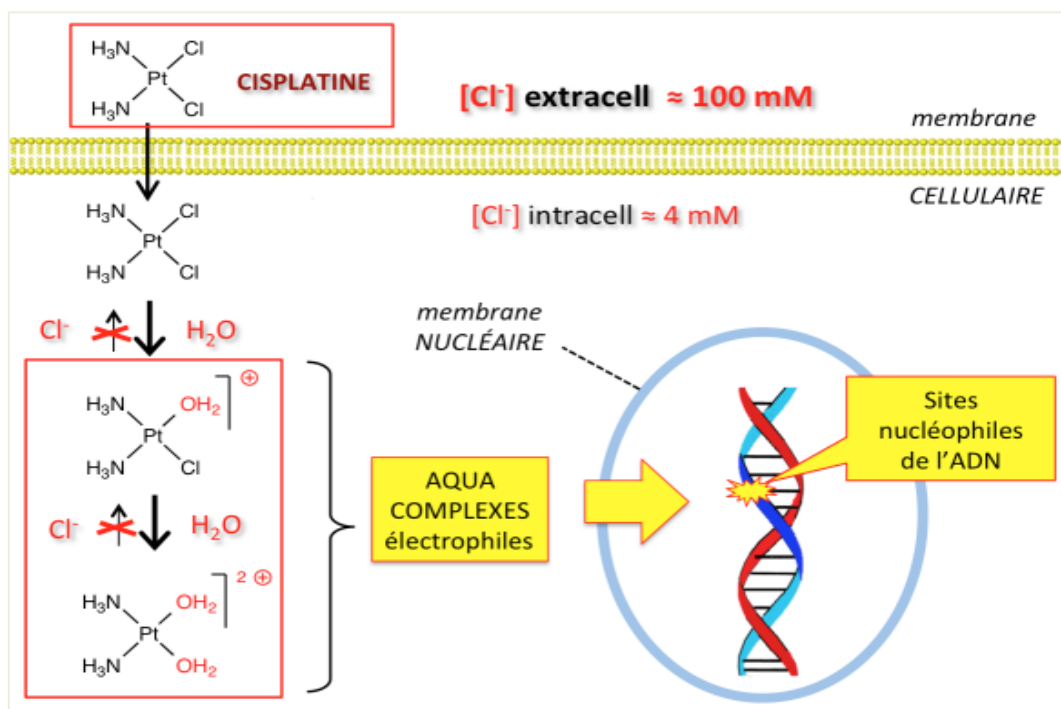


Figure 4: Bioactivation de cisplatine et platination d'ADN.

II.4.2.2. Bioformation des adduits de cisplatine

À pH physiologique, les aqua-complexes vont réagir avec les sites nucléophiles de l'ADN, l'ARN et des protéines. Parmi ces composants cellulaires, les cibles principales sont les atomes d'azote des bases purines de l'ADN : N7 et N1 de l'adénine et N7 de la guanine. [34]

Les interactions entre le cisplatine et l'ADN peuvent être divisées en deux étapes successives : D'abord la formation d'un adduit monofonctionnel par la suite son évolution vers un adduit bifonctionnel après échange du second ligand chloro. [35]

➤ Les adduits monofonctionnels :

Après formation de la liaison covalente entre un groupement OH et l'azote N7 d'une purine, l'adduit monofonctionnel instable en solution aqueuse, va évoluer en quelques heures vers un adduit bifonctionnel après hydrolyse du second groupement chloro. Ces adduits ne représentent que 1 à 2 % des lésions formées par le cisplatine. [36]

➤ Les adduits bifonctionnels :

Les pontages intrabrins formés entre deux purines présentes sur le même brin d'ADN sont les adduits majoritaires du cisplatine: Les adduits 1,2 se forment entre deux purines adjacentes alors que les adduits 1,3 se forment avec deux purines séparées par une autre base. [37]

Les pontages entre deux Guanines adjacentes 1,2-GG, ou entre une Adénine et une Guanine 1,2-AG représentent environ 90 % du platine lié. La préférence de formation des adduits 1,2-GG s'explique par la plus forte réactivité de la Guanine, comparativement à l'Adénine. [37]

Les pontages interbrins se font sur deux purines présentes chacune sur un brin d'ADN. [38]

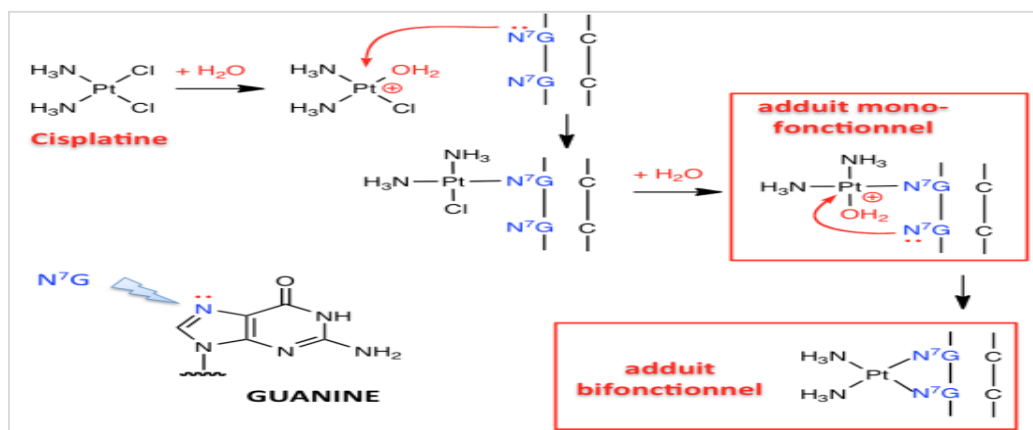


Figure 5 : Formation d'adduits entre deux guanines adjacentes et le cisplatine.

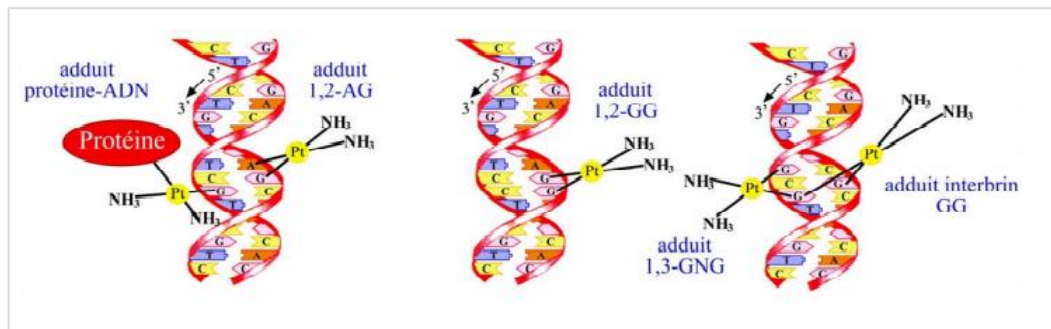


Figure 6 : Nature des adduits bifonctionnels du cisplatine formés avec l'ADN (D'après thèse de M.A. Elizondo-Riojas, 2001).

Les proportions relatives des adduits formés par le cisplatine utilisé en clinique sont indiquées dans le tableau suivant :

Types d'adduits	CISPLATINE
Adduits intrabrins	1,2-GG : 65 % 1,2-AG : 25 % 1,3-GXG : 5-10 %
Adduits interbrins + Monoadduits	2 %

Tableau II : Proportions des différentes adduits formés entre cisplatine et l'ADN cellulaire.

II.4.2.3. Les conséquences de platination

- Sur la courbure de la chaîne nucléotidique : ^[39]

Les pontages intra brins de type 1,2-GG provoquent une forte déformation de l'ADN au niveau de l'adduit (l'angle de courbure est de l'ordre de 60 à 80°)

- Sur le déroulement (ou distorsion) de la double hélice : ^[39]

L'angle de torsion provoqué par les adduits 1,2-GG est compris entre 20 et 25°.

Les ligands azotés participent à l'établissement de liaisons Hydrogène avec les bases entourant l'adduit.

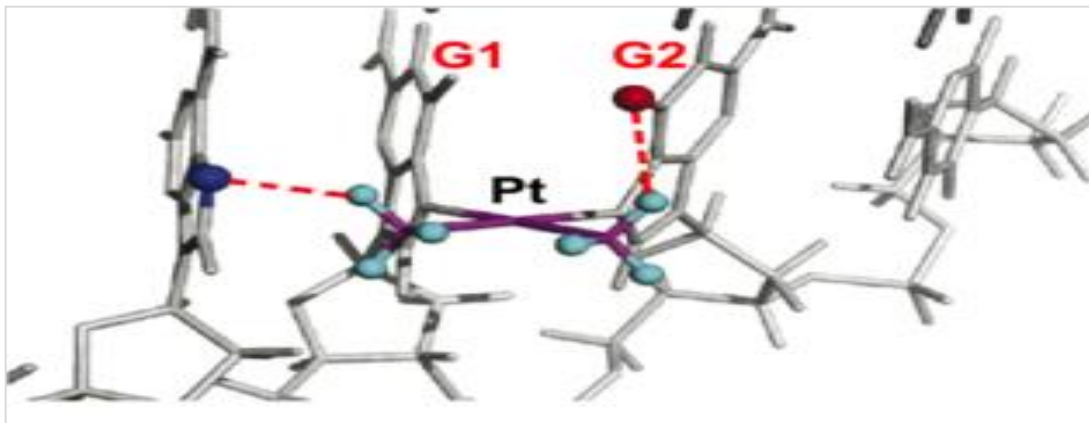


Figure 7 : Liaisons hydrogène entre les groupes NH_3 et les bases voisines d'un adduit de cisplatine (D'après SHARMA, 2007)

Généralement, les adduits de platine provoquent une distorsion de la double hélice d'ADN : ils vont perturber à la fois les processus de réplication et de transcription de l'ADN.

II.5. Utilisations cliniques

II.5.1. Indications thérapeutiques

Le cisplatine est cliniquement prouvé pour lutter contre différents types de cancers humains avancés ou métastatiques, y compris les sarcomes, carcinomes, les tumeurs des cellules germinales et les lymphomes, utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antinéoplasiques. ^[42]

Il est principalement indiqué dans les cancers de tête et cou, des poumons à petites cellules et non à petites cellules, de la vessie, des ovaires et des testicules, de l'œsophage, sphère ORL, cancer de l'estomac, et dans nombreuses tumeurs pédiatriques. ^[40]

Le Cisplatine peut également être utilisé en combinaison pour thérapie Auger, c'est un type particulier de radiothérapie qui utilise des faisceaux d'électrons de faible énergie pour irradier les cellules malignes qui composent la tumeur. ^[41]

II.5.2. Contre-indications thérapeutiques

Ce médicament est contre-indiqué en cas de:

- Hypersensibilité reconnue au cisplatine ou aux produits contenant du platine.
- Grossesse et allaitement : Le cisplatine est tératogène, mutagène et embryotoxique pour le fœtus. Il est également excrété dans le lait maternel.
- Atteinte de la fonction rénale (si la clearance de la créatinine calculée est $< 60 \text{ ml/mn}$)
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune et la phénytoïne à visé prophylactique.
- Dépression médullaire. ^[42]

Ce médicament est déconseillé en cas de:

- Atteinte auditive.
- Pathologie cardiorespiratoire notamment, contre-indiquant une hyperhydratation.
- En association avec les vaccins vivants atténués. ^[42]

II.5.3. Posologie et mode d'administration

a. Mode d'administration

Cisplatine se présente sous forme de solution qui doit être diluée avant la perfusion. L'administration est strictement intraveineuse. ^[41]

b. Posologie recommandée pour adultes et enfants

La posologie de cisplatine dépend de la maladie primaire, la réaction attendue et le type de la chimiothérapie indiquée (monothérapie ou polychimiothérapie).

➤ En monothérapie, les deux régimes posologiques suivants sont recommandés :
Administration unique de 50 à 120 mg/m² de surface corporelle ou 15 à 20 mg/m²/jour pendant cinq jours, toutes les 3 à 4 semaines.

➤ En polychimiothérapie, les doses seront diminuées :

Une dose usuelle est de 20 mg/m², toutes les 3 à 4 semaines sauf dans le traitement du carcinome du poumon où une dose usuelle de 80 mg/m² est utilisée. ^[41]

II.5.4. Précautions d'emplois

Une hydratation adéquate sera maintenue 2 à 12 heures avant l'administration et jusqu'au moins 6 heures après l'administration du cisplatine. Elle est nécessaire pour une diurèse suffisante pendant et après le traitement par cisplatine. ^[43] Elle sera exécutée par une perfusion intraveineuse avec une des solutions suivantes:

- Solution de chlorure de sodium à 0,9%
- Mélange de solution de chlorure de sodium à 0,9% et solution de glucose à 5%. ^[43]

Il est nécessaire que le patient boive de larges quantités de liquide pour une période d'au moins 24 heures après la perfusion, pour maintenir une sécrétion urinaire adéquate. ^[43]

Si la dose administrée de cisplatine est supérieure à 60 mg/m² ou si après l'hydratation la diurèse est moins de 100 à 200 ml/heure, une diurèse forcée peut s'avérer nécessaire par une administration intraveineuse de Mannitol (solution à 10%) ou par administration d'un diurétique si les fonctions rénales sont normales. ^[44]

III. Carboplatine

Le carboplatine fait partie des analogues du platine de deuxième génération. Il a été développé pour avoir une marge thérapeutique plus grande et une moindre toxicité que le cisplatine.

III.1. Structure chimique

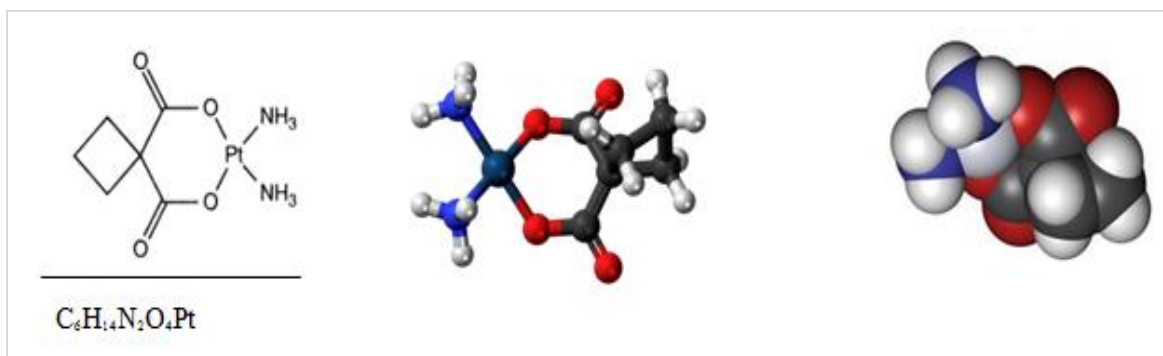


Figure 8: Formule développée et représentation compacte de carboplatine. Abramkin S.A. *et al.* (2010)

Le carboplatine : CBDCA [Diammine Cyclobutane-1,1-dicarboxylate (2-)-O, O' Platiniun].^[45]

Comme le cisplatine, le carboplatine possède une géométrie carrée plane avec un atome central de platine Pt II (Pt^{+2}) entouré de deux types de ligands :

- Des ligands inertes azotés :

Les deux ligands amine (NH_3) présents dans le cisplatine ont été conservés.

- Des ligands échangeables :

Les ligands chloro sont remplacés par des ligands oxygénés provenant d'un acide dicarboxylique. Le carbone intermédiaire est porteur d'un petit cycle tétracarboné (cyclobutane).

La formule brute de carboplatine est : $C_6H_{12}N_2O_4Pt$.

Le complexe formé possède une structure bidentée en conformation de type bateau doté d'une grande stabilité.^[45]

III.2. Propriétés physicochimiques

Le carboplatine se présente sous la forme d'une poudre blanche voire incolore. Sa masse moléculaire est de 371,3 g/mol. Il est dix fois plus hydrosoluble que le cisplatine (16 mg/ml à 25° C).

Les liaisons établies avec le ligand dicarboxylate sont beaucoup plus stables que celles établies par les ligands chlorure de cisplatine, ce qui diminue la réactivité et les propriétés anticancéreuses de la molécule.^[46]

III.3. Pharmacocinétique

À la suite d'une injection intraveineuse, 25% de la dose de carboplatine administrée se fixe de façon irréversible aux protéines plasmatiques. [47]

Dans le sérum total, coexistent les deux types de platine mais seule la forme libre est responsable d'une activité pharmacologique. La fraction liée ne possède pas d'activité. [48]

Le carboplatine est largement distribué dans l'organisme principalement au niveau du rein, foie, prostate et vessie [49]. Sa concentration est négligeable dans les érythrocytes et dans le liquide céphalo-rachidien, en revanche le carboplatine est le sel de platine qui passe le mieux la barrière hémato-encéphalique. [50]

Il n'est pas métabolisé par le foie.

L'élimination de carboplatine s'effectue par voie rénale et concerne uniquement le platine ultrafiltrable. La plus grande partie du médicament est excrétée durant les six premières heures. Près de 70% de la dose administrée, est retrouvée sous forme inchangée, dans les urines des 24h. L'épuration plasmatique de la fraction libre de carboplatine s'effectue uniquement par filtration glomérulaire passive. Il n'a pas été mis en évidence de mécanisme de réabsorption ou de sécrétion tubulaire. [48]

III.4. Pharmacodynamie

III.4.1. La cible du carboplatine

Les tests de dénaturation alcaline et les études de domaines de liaison à l'ADN ont démontré la similarité qualitative des mécanismes d'action du cisplatine et du carboplatine. Le carboplatine comme le cisplatine, induit des modifications de la conformation de l'ADN en accord avec un effet de raccourcissement de l'ADN. [51,52]

III.4.2. Mécanisme d'action

III.4.2.1. Bioactivation préalable

Contrairement au cisplatine, le carboplatine est sensible à la forte concentration en chlorures plasmatiques. Sa bioactivation comprend deux étapes successives :

- Dans le compartiment sanguin, l'interaction avec les ions Cl^- circulants conduit à l'ouverture puis à la perte du cycle oxygéné.
- Dans le secteur cellulaire, les chloro-complexes subissent un processus d'aquation, comparable à celui décrit précédemment pour le cisplatine. [53]

III.4.2.2. Bioformation d'adduits

Le carboplatine se fixe sur la molécule d'ADN induisant des liaisons alkyles, créant des ponts interbrins ou intrabrins. La réplication de l'ADN est alors inhibée aboutissant à la mort cellulaire préférentielle des cellules cancéreuses.

Il est à noter que le carboplatine forme les mêmes adduits que le cisplatine, mais avec des proportions différentes (les adduits de type 1,2-GG sont deux fois moins nombreux avec le carboplatine). [54]

Les proportions relatives des adduits formés par le carboplatine utilisé en clinique sont indiquées dans le tableau suivant :

Type d'adduit	CARBOPLATINE
Adduits intrabrins	1,2-GG : 30 % 1,2-AG : 16 % 1,3-GXG : 5-10 %
Adduits interbrins +Monoadduits	4 %

Tableau III : Proportions des différentes adduits formés entre carboplatine et l'ADN cellulaire.

III.5. Utilisations cliniques

III.5.1. Indications thérapeutiques

Le Carboplatine est principalement employé pour traiter le cancer ovarien .Il est indiqué dans le traitement du carcinome avancé de l'ovaire d'origine épithéliale en traitement de première ligne et en traitement de seconde ligne après l'échec d'autres traitements, et le cancer de poumon à petites cellules.

D'autres types de cancer où il peut être indiqué comme les cancers de la tête, collet, cervix, œsophage, sein, vessie et système nerveux central. Elle peut également être employée pour préparer un patient pour une cellule souche ou une greffe de moelle osseuse. [55]

III.5.2. Contre-indications

Le carboplatine est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à un autre composé contenant du platine.
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère préexistante (clairance de la créatinine < 30 ml/min), sauf si le médecin juge les bénéfices éventuels du traitement supérieurs aux risques.
- Administration concomitante d'un vaccin contre la fièvre jaune.
- Hypoplasie médullaire sévère.
- Tumeur hémorragique. [56]

III.5.3. Posologie et mode d'administration

III.5.3.1. Mode d'administration

Le carboplatine doit être uniquement administré par voie intraveineuse. Il est recommandé de faire une dilution dans une solution de glucose à 5 %.

Le liquide de perfusion ne doit pas contenir des ions chlorures (toutefois une dilution dans le Na Cl à 0,9 % est possible, si la durée de la perfusion est <1 heure). [57]

III.5.3.2. Posologie recommandée

a) Posologie adultes :

Chez les adultes n'ayant reçu aucun traitement antérieur et dont la fonction rénale est normale, la posologie recommandée est de 400 mg/m² en une seule perfusion IV administrée en 15 à 60 minutes. Le traitement ne doit pas être répété avant trois semaines.

Une réduction de 20 à 25 % de la dose initiale est recommandée chez les patients qui présentent des facteurs de risque tels que des antécédents de traitements myélodépressifs et un état fonctionnel diminué. [58]

b) Posologie pédiatrique :

En raison de données insuffisantes relativement à l'utilisation du carboplatine chez les enfants, il n'y a pas de recommandation posologique pour cette population de patients. [58]

III.5.4. Service médical rendu

Le carcinome de l'ovaire, le carcinome bronchique à petites cellules et le carcinome des voies aérodigestives supérieures engagent le pronostic vital avec carboplatine. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative. Il s'agit d'un traitement pouvant être utilisé en 1ère ligne lorsqu'une chimiothérapie cytotoxique est justifiée. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important. [58]

IV. Oxaliplatine

C'est la molécule de 3^{ème} génération de sels de platine et la plus récemment commercialisée, qui présente une indication autre que le cisplatine et le carboplatine.

IV.1. Structure chimique

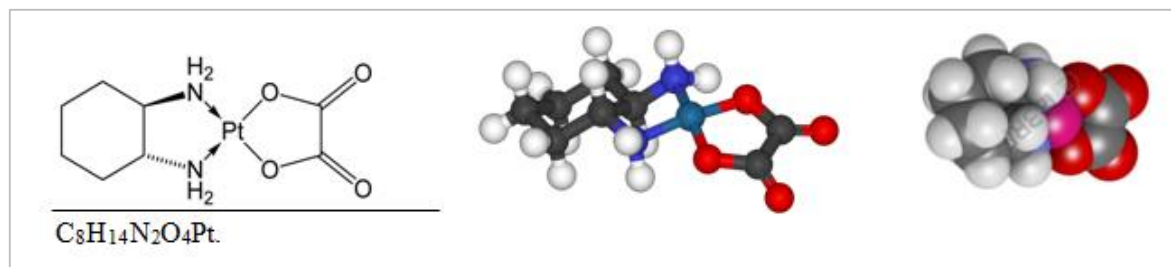


Figure 9 : Formule développée et représentation compacte de l'oxaliplatine par Abramkin S.A. *et al.* (2010)

L'oxaliplatine : L-OHP est l'énantiomère Cis [oxalato (trans-1,2-diaminocyclohexane) Platiniun].

Dans l'oxaliplatine l'atome de platine II (Pt^{+2}) est chélaté par deux types de ligands :

- Des ligands inertes :

Les ligands azotés présents dans l'oxaliplatine sont en réalité des groupements NH_2 greffés sur un système hydrocarboné cyclique : Le groupement 1,2-diaminocyclohexane (DACH), ceci le distingue des autres complexes qui correspondent à des diamine-platines.

- Des ligands échangeables :

Comme le carboplatine possède des ligands mobiles de type carboxylato, les ligands oxygénés sont ici inclus dans un chélate à 5 chaînons formé à partir d'une molécule d'acide oxalique ($\text{HOOC}-\text{COOH}$).

Sa formule brute est : $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$. La stéréochimie a une importance capitale dans son activité pharmacologique. [59]

IV.2 Propriétés physicochimiques

L'oxaliplatine est une poudre blanchâtre de masse moléculaire 397.3 g/mol. Il est légèrement soluble dans l'eau (8 mg/ml à 25° C), d'environ deux fois plus faible que celle du carboplatine. Le motif cyclohexane, par son caractère hydrophobe, est un facteur limitant à l'égard de l'hydrosolubilité.

La réactivité de l'oxaliplatine en solution aqueuse se rapproche de celle du carboplatine. [62]

IV.3 Pharmacocinétique

La pharmacologie préclinique de l'oxaliplatine est caractérisée par deux observations qui sont également retrouvées en pharmacologie clinique :

- Forte fixation, généralement supérieur à 30% aux protéines plasmatiques.
- Accumulation rapide dans les érythrocytes, avec une proportion variant de 30 à 50 % du platine total. Cette dernière caractéristique semble être propre à l'oxaliplatine. [60]

Au terme d'une perfusion de deux heures d'oxaliplatine à la dose de 130 mg/m², 15% du platine administré est retrouvé dans la circulation systémique, les 85% restant étant rapidement distribués dans les tissus ou éliminés dans les urines. Deux heures après la fin de la perfusion, le platine est pratiquement réparti à égalité entre les hématies et le plasma. Dans le plasma environ 25–50% du platine est présent sous forme libre. Le platine libéré du complexe se lie de manière irréversible aux protéines plasmatiques et aux érythrocytes. [61]

L'oxaliplatine est rapidement et fortement dégradé de manière non enzymatique. Dans un délai de 2 heures, on n'a pas décelé de produit d'origine intact.

- In vitro, aucune biotransformation de la partie diaminocyclohexane (DACH) médiée par les cytochromes P 450 humains n'a été observée.
- In vivo, environ 17 dérivés d'oxaliplatine ont été mis en évidence dans le plasma, certains ayant une activité cytotoxique (mono- et dichloro DACH platine ainsi que mono- et diaqua- DACH platine) et d'autres complexes sans activité cytotoxique.

L'élimination d'oxaliplatine est essentiellement urinaire. Le temps de demi-vie d'élimination terminale de platine lié correspond à l'élimination normale de l'albumine et des érythrocytes. [61]

➤ Le profil pharmacocinétique de l'oxaliplatine :

La courbe de concentration plasmatique du platine ultrafiltrable est triphasique, caractérisée par deux phases de distribution relativement courtes ($t_{1/2\alpha} = 0,28$ h et $t_{1/2\beta} = 16,3$ h) suivies d'une troisième phase terminale d'élimination beaucoup plus longue ($t_{1/2\gamma} = 273$ h). Cette dernière phase correspond à l'élimination de produits inactifs. [60]

IV.4 Pharmacodynamie

IV.4.1 La cible de l'oxaliplatine

L'oxaliplatine interagit principalement au niveau de l'ADN, induisant des lésions primaires (adduits) qui bloquent sa réplication et sa transcription en ARN.

IV.4.2 Mécanisme d'action

IV.4.2.1 Bioactivation préalable

L'hydrolyse de l'oxaliplatine conduit à l'élimination du ligand oxalate, les formes actives du cisplatine et de l'oxaliplatine ne diffèrent donc que par la présence du cycle DACH.

Toutefois, la taille et l'hydrophobicité de ce ligand conduit à une modification de la structure de l'ADN plus grande que dans le cas du cisplatine.

Les adduits DACH Pt-ADN semblent donc plus efficaces pour inhiber la réplication de l'ADN que les adduits cis-diamine-Pt-ADN de cisplatine. [62]

IV.4.2.2 Bioformation d'adduits

Le mode d'action de l'oxaliplatine est encore mal connu. Il semble cependant que ce complexe forme des adduits intrabrins similaires à ceux formés par le cisplatine, même si elles sont observées en nombre plus restreint pour une concentration molaire équivalente. [63]

Des lésions de cassure simple-brin, qui sont probablement des lésions secondaires, sont également observées dans les cellules traitées par l'oxaliplatine.

En dépit de leur nombre plus limité, l'oxaliplatine est aussi puissant que le cisplatine concernant l'induction in vitro de l'inhibition de croissance et la survenue du processus d'apoptose cellulaire. [64] Les proportions relatives des adduits formés par l'Oxaliplatine utilisé en clinique sont indiquées dans le tableau suivant :

Type d'adduit	OXALIPLATINE
Adduits intrabrins	1,2-GG : 3-8 % 1,2-AG : 1-3 % 1,3-GXG : 4-11%
Adduits interbrins + Monoadduits	4-17 %

Tableau IV : Proportions des différentes adduits formés entre l'oxaliplatine et l'ADN cellulaire.

IV.5 Utilisation clinique

IV.5.1 Indications thérapeutiques

L'oxaliplatine généralement associé avec le 5-Fluorouracile (5-FU) et l'acide folinique (AF) pour : [65]

- Le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III après résection complète de la tumeur initiale.
- Le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

IV.5.2. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'oxaliplatine.
- Grossesse et allaitement.
- Altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).
- Myélosuppression (neutrophiles $<2'000/\text{mm}^3$ et/ou plaquettes $<50'000/\text{mm}^3$).
- Neuropathie périphérique avec troubles fonctionnels préalables au traitement. [65]

IV.5.3. Posologie et mode d'administration

IV.5.3.1 Mode d'administration

L'oxaliplatine est administré par voie intraveineuse stricte, elle doit être diluée avant la perfusion par une solution de glucose à 5%. Il ne faut jamais employer pour la dilution une solution renfermant du chlorure. [65]

IV.5.3.2 Posologie recommandée

L'administration d'oxaliplatine en association avec le 5-Fluorouracile/ leucovorine (5-FU/LV) est indiquée toutes les 2 semaines.

En traitement adjuvant, on recommande d'administrer le médicament pendant 6 mois, pour un total de 12 cycles. Le schéma posologique recommandé se présente comme suit : (voir Annexe 4)

➤ Jour 1

Une dose de 85 mg/m^2 d'oxaliplatine (dilués dans 250 ml d'une solution de glucose à 5 %) avec de 200 mg/m^2 de leucovorine (dilués dans une solution de glucose à 5 %) en perfusion IV pendant 2 à 6 heures, dans des sacs séparés munis d'une tubulure de perfusion en Y.

On administre ensuite le 5-FU à raison de 400 mg/m^2 , en bolus IV, pendant 2 à 4 minutes, puis de 600 mg/m^2 (dilués dans 500 ml d'une solution de glucose à 5 %) en perfusion IV. [65]

➤ Jour 2

Le patient reçoit une dose de 200 mg/m^2 de leucovorine en perfusion IV pendant 2 heures.

On administre ensuite le 5-FU à raison de 400 mg/m^2 , en bolus IV, pendant 2 à 4 minutes, puis de 600 mg/m^2 (dilués dans 500 ml d'une solution de glucose à 5 %) en perfusion IV, pendant 22 heures.

L'oxaliplatine doit toujours être administré avant les fluoropyrimidines, comme le 5-FU. [66]

V. Les résistances aux sels de platine

La chimiorésistance se définit par la capacité des cellules cancéreuses à survivre à l'exposition d'agents cytotoxiques. Elle constitue la première cause d'inefficacité de la chimiothérapie.

Elle se manifeste soit d'emblée, on l'appelle alors chimiorésistance innée, soit progressivement au cours du traitement, dans ce cas elle sera dite acquise.

Ce phénomène est similaire à celui observé chez des bactéries lors des traitements avec les antibiotiques.

De nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer les résistances développées comme la diminution de l'accumulation de la drogue dans les cellules, la régulation de l'apoptose, la réparation des adduits d'ADN formés et la détoxification des cellules.

En effet, la sensibilité cellulaire est un processus complexe et multifactoriel et l'importance relative de chaque mécanisme vis-à-vis de la résistance à une molécule est difficile à prédire.

A. Le control de flux de la drogue

La toxicité des complexes de platine est directement liée à leur accumulation intracellulaire, donc le control de transport par augmentation de sortie ou diminution d'entrée de la drogue va limiter son action. [66]

B. Détoxification avec le glutathion

Le processus de conjugaison avec le glutathion (GSH) est catalysé par les enzymes glutathion-S-transférases (GST) et il sera responsable d'une inactivation de la molécule avant que les dommages au niveau de l'ADN soient réalisés. Cette réaction de conjugaison est suivie par une réaction d'élimination extracellulaire du médicament qui va donc renforcer la résistance au traitement. [67]

Le rôle clé de la GST dans la résistance a été confirmé par un important nombre d'études.

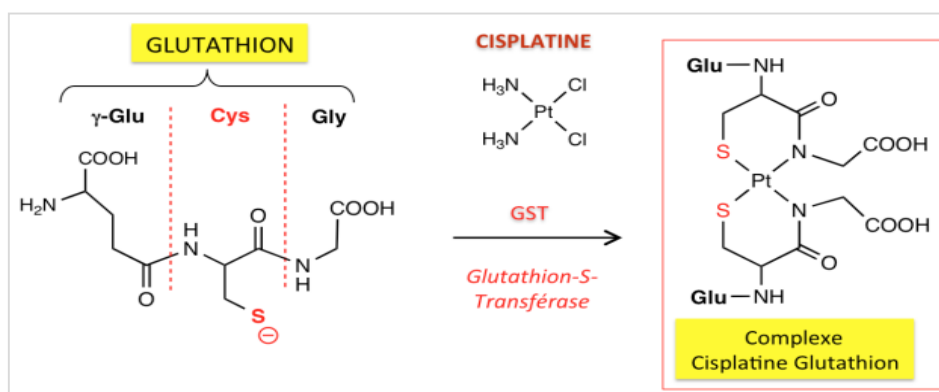


Figure 10 : Complexation de cisplatine avec le glutathion.

C. Réparation des adduits :

L'effet toxique principal des complexes sur les cellules est la formation des adduits avec l'ADN. Augmenter ces réparations est un moyen de contrer les dommages provoqués.

On distingue principalement deux systèmes de réparations des adduits :

➤ Systèmes de réparation NER (Nucléotide Excision Repaire)

La Co-localisation des adduits et les facteurs protéiques de réparation par excision des nucléotides ont prouvé l'importance de ce mécanisme de résistance.

Le système NER permet la réparation des lésions volumineuses à l'origine d'une distorsion de la double hélice de l'ADN : il s'agit de la principale voie de réparation des ponts intrabrins de platine. [68]

La mise en œuvre du système NER fait intervenir de très nombreuses protéines et comprend schématiquement 3 étapes successives : la reconnaissance, l'excision et la resynthèse. [68]

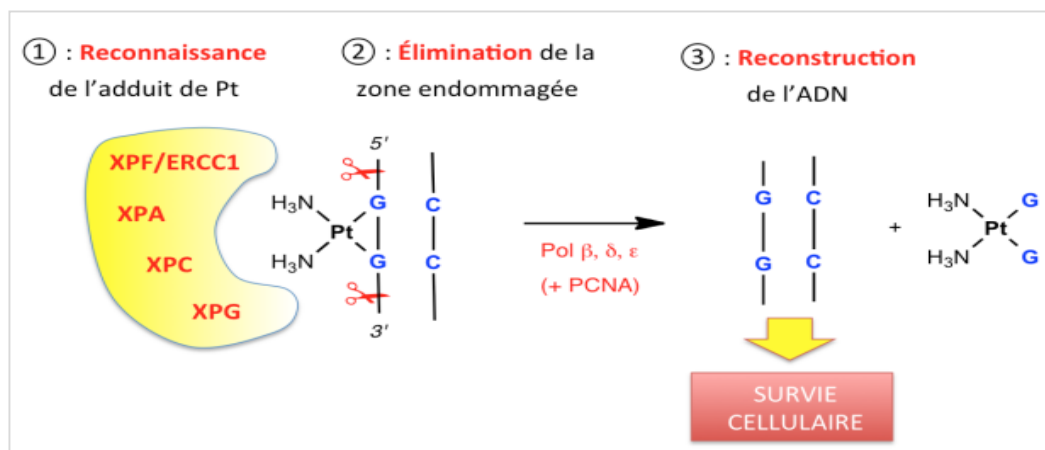


Figure 11 : Fonctionnement simplifié du système NER.

➤ Système de réparation MMR :

(Mismatch Repair ou Réparation des mésappariements de bases).

Contrairement à la voie NER qui répare les lésions sur l'ADN, la voie MMR contribue à la toxicité de ces dernières.

Le fonctionnement normal du système MMR se décompose en 3 étapes successives, d'abord la reconnaissance du mésappariement par un complexe multi protéique suivi de discrimination enfin l'excision du fragment d'ADN portant l'anomalie, suivie d'une resynthèse et d'une ligation pour rétablir la continuité du brin d'ADN. [69]

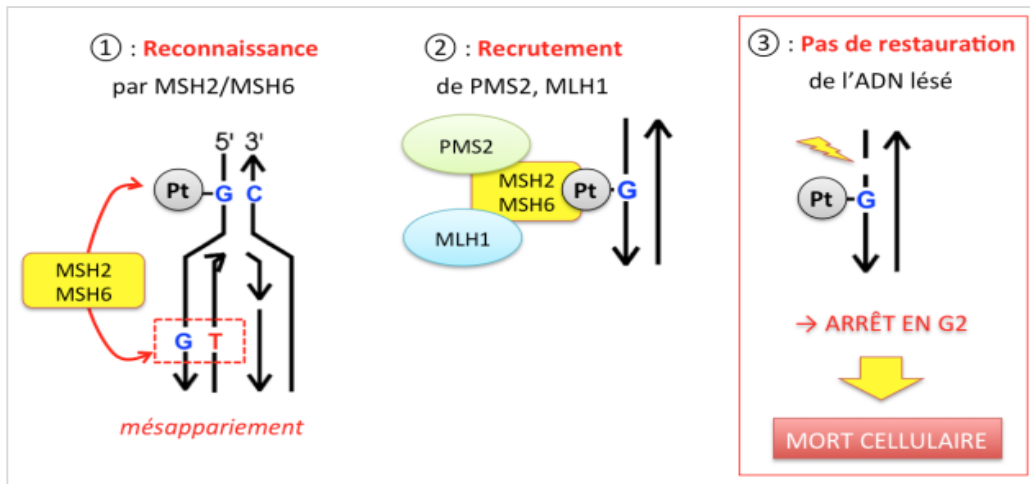


Figure 12: Fonctionnement simplifié du système MMR par Eljack N.D. et al. (2014)

D. L'Augmentation de tolérance :

Un autre mode de résistance est développé par les cellules. Au lieu de corriger les adduits, les cellules les tolèrent. En effet, dans le cas d'absence (inhibition de l'expression) ou de non fonctionnalité (mutation des gènes) de ces protéines, la réplication se produit normalement même en présence des adduits. On parle dans ce cas de résistance par augmentation de la tolérance aux adduits. [70,71]

E. Inhibition de l'apoptose :

De nombreuses études ont montré que les complexes de platine induit la mort cellulaire par apoptose suite à l'inhibition de la réplication de l'ADN. Non seulement les cellules traitées développent des réponses directement liées à la drogue et à ces cibles (diminution de l'entrée, détoxification, réparation des adduits...) mais elles développent également des modifications moléculaires très fines, notamment les voies de signalisation de l'apoptose. La mutation ou la perte d'expression de la protéine P 53 sont souvent associées au développement des résistances des cellules aux multi drogues. D'autres facteurs d'inhibition de l'apoptose sont résumés dans la figure suivante. [72,73]

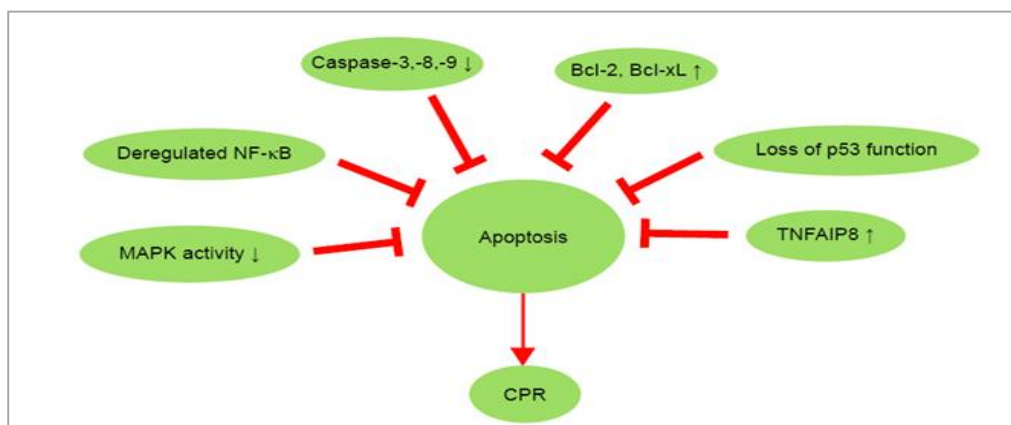


Figure 13 : Facteurs d'inhibition de l'apoptose cellulaire.

CHAPITRE III

Profil de tolérance

I. Toxicités de sels de platine

I.1. Toxicité rénale

I.1.1. Insuffisance rénale

La néphrotoxicité est l'effet secondaire principal de cisplatine, qui est souvent irréversible, et le facteur limitant du traitement.

➤ Cisplatine

La toxicité rénale du cisplatine est dose et cure dépendante. Elle a été notée chez 28 à 36 % des patients traités avec des doses > 50 mg/m². Elle se manifeste par une élévation des concentrations d'azote uréique du sang, de créatinine, d'acide urique sérique et/ou par une diminution de la clairance de la créatinine. Cette toxicité peut être aiguë ou chronique, associées à des troubles hydro électrolytiques majeurs. [74]

Toxicité aiguë : L'atteinte rénale secondaire au cisplatine se présente comme une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée, de profil tubulo-interstitiel, et en règle générale réversible. L'aspect clinique est typique d'une nécrose tubulaire aiguë, pouvant être précoce, s'installant dès le deuxième jour après l'administration du cisplatine. Cette toxicité rénale aiguë se décompose en trois phases : [75,76]

- Une phase initiale caractérisée par une baisse du débit de filtration glomérulaire.
- Une phase de plateau où les lésions tubulaires s'installent : celles-ci sont associées à une faible protéinurie et une glycosurie.
- Une phase de récupération lente avec régénération tubulaire.

Toxicité chronique : L'atteinte rénale peut devenir de plus en plus importante et irréversible après plusieurs cures. [75,76]

☞ Le mécanisme d'action de la néphrotoxicité de cisplatine :

Le cisplatine est responsable d'une toxicité tubulaire directe. Celle-ci est en relation étroite avec sa pharmacocinétique. En effet, le cisplatine est éliminé à 90 % par voie rénale, par un mécanisme associant filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Lors de son passage au niveau du rein, le cisplatine s'accumule dans les cellules tubulaires proximales.

Le cisplatine subit au niveau du rein une biotransformation en métabolites toxiques, notamment le thiol qui est extrêmement réactif et néphrotoxique. [77, 78]

➤ Carboplatine

Le carboplatine étant éliminé par voie urinaire sous forme inchangée, ne présente pas une toxicité directe sur les tubules rénaux comme le cisplatine. L'administration n'impose pas au préalable un protocole d'hyperhydratation et de diurèse forcée. Toutefois, à fortes doses il peut parfois provoquer des néphrites dose-dépendantes et cumulatives avec des tubulopathies évoluant vers la nécrose.

Des doses très élevées de carboplatine (≥ 5 fois la dose recommandée) ont induit des anomalies sévères de la fonction rénale. Il demeure donc néphrotoxique mais de façon moins marquée que le cisplatine. Cette toxicité rapidement réversible n'est pas limitante. [76]

➤ Oxaliplatine

L'oxaliplatine est moins néphrotoxique que le cisplatine mais il est très susceptible d'être responsable d'une insuffisance rénale aiguë réversible avec une nécrose tubulaire. Les dommages rénaux peuvent être causés par une dose cumulative d'oxaliplatine.

Plusieurs essais cliniques ont montré une relation temporelle étroite entre le début de l'insuffisance rénale et l'administration d'oxaliplatine. [79]

I.1.2. Troubles hydro-électrolytiques

Des diminutions des taux sériques des électrolytes : sodium, potassium, calcium et magnésium apparaissent souvent chez les patients traités par sels de platine. En particulier, des cas d'hyponatrémie précoce, ont été rapportés. Les pertes électrolytiques sont mineures et la plupart évoluent sans symptômes cliniques.

Généralement, les concentrations d'électrolytes sériques retournent à la normale lorsque des suppléments d'électrolytes sont administrés et le traitement est arrêté. On a également signalé le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. [80]

I.2. Toxicité hématologique

La dépression médullaire et surtout la thrombopénie est le facteur de toxicité limitant la dose de carboplatine.

I.2.1. Neutropénie

La Neutropénie est une diminution significative des globules blancs se traduisant majoritairement par une chute de polynucléaires neutrophiles. Les conséquences de cette toxicité sont le risque majeur d'infections bactériennes, virales ou fongiques. La survenue d'une fièvre constitue, en revanche, une urgence. [81]

➤ Carboplatine

Les cellules de la moelle osseuse les plus affectées par le carboplatine sont les globules blancs et les plaquettes. Des leucopénies de grade 2 ou 3 sont communes après un traitement par carboplatine. Le nadir de la leucopénie se situe entre la 2^{ème} et 3^{ème} semaine. La normalisation s'effectue aux environs du 42^{ème} jour. [82]

➤ Cisplatine

Une myélodépression dose-dépendante, cumulative, a été observée: elle se traduit par une leucopénie dont le maximum se situe généralement vers la 3^{ème} semaine, la récupération s'effectue le plus souvent vers la 4^{ème} ou la 6^{ème} semaine. Presque la moitié des patients sous cisplatine peuvent développer une neutropénie fébrile. [41]

➤ **Oxaliplatine**

De manière assez rare, l'oxaliplatine présente chez certains patients un risque de neutropénie, néanmoins des cas de neutropénie fébrile (y compris des cas mortels) ont été signalés. [83]

I.2.2. L'Anémie

L'anémie est la conséquence de la diminution du taux de globules rouges. Elle est définie par un taux d'hémoglobine plasmatique atteignant moins de 11 g/dl chez la femme et de 12 g/dl chez l'homme. [81]

➤ **Carboplatine**

Peu d'anémies ont été rapportées après administration de carboplatine. [82]

➤ **Cisplatine**

La toxicité hématologique la plus fréquente de cisplatine est l'anémie chronique, elle est notée dans 50 % des cas après une dose de 300 mg/m² et semble liée à un déficit en érythropoïétine. [84]

➤ **Oxaliplatine**

Une anémie peut se produire après un traitement par l'oxaliplatine, elle présente rarement sous la forme d'un syndrome hémolytique et urémique. [79]

I.2.3. Thrombopénie

La thrombopénie est une diminution significative du taux des plaquettes.

➤ **Carboplatine**

Le carboplatine entraîne des thrombopénies de grade 3 et 4. Le nadir est plus tardif que pour les PNN (2 à 4 semaines) et la récupération des valeurs normales est plus lente jusqu'à 6 semaines. Le risque hémorragique devient très important si celui-ci est inférieur à 30 000 éléments/mm³. [82]

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, les effets du carboplatine sur le système hématopoïétique sont plus importants et durent plus longtemps que chez les patients dont la fonction rénale est normale. [85]

➤ **Cisplatine**

De manière assez rare, le carboplatine présente chez certains patients un risque de thrombopénie. D'autre part, une étude a montré que le cisplatine active les plaquettes sanguines provoquant ainsi leur agrégation « Giuseppina *et al.* 2000 » [84]

➤ Oxaliplatine

La thrombopénie est une manifestation courante lorsque l'oxaliplatine est utilisée en association avec d'autres agents anticancéreux, mais le risque d'hémorragie de grades 3 ou 4 est faible. [86]

I.3. Toxicité neurologique

La neurotoxicité périphérique est le facteur limitant l'utilisation d'oxaliplatine.

➤ Oxaliplatine

La neurotoxicité périphérique d'oxaliplatine s'exprime sous deux formes : l'une précoce, dite aiguë, spécifique de l'oxaliplatine, et l'autre plus tardive, dite chronique, proche des effets du cisplatine.

La spécificité de l'atteinte sensitive périphérique a été mise au point au cours du développement clinique de l'oxaliplatine (Levi *et al*, 1993). [86]

La toxicité précoce est décrite par des dysesthésies des extrémités, doigts et orteils, linguales, transitoires, déclenchées ou aggravées par l'exposition au froid. Elles s'étendent souvent plus longtemps au fil des administrations, expliquant le profil dose-dépendant de l'oxaliplatine. [87]

Dans certains cas, les manifestations sont plus sévères, telles que des contractures musculaires douloureuses évoquant parfois le signe de Trousseau, des dysesthésies pharyngolaryngées pouvant survenir dans les heures ou les premiers jours suivant la perfusion, et un pseudo-laryngospasme, très angoissant, apparaissant de manière précoce et brutale et se traduisant par une raucité de la voix ainsi qu'une sensation de gêne voire d'oppression respiratoire avec dyspnée.

La composante chronique n'est pas aussi spécifique à l'oxaliplatine. Elle est l'évolution d'une toxicité aiguë, apparaissant en moyenne à 6 mois de traitement et s'accompagnant parfois d'une difficulté à la marche, à l'écriture, au laçage des chaussures et au boutonnage des vêtements. Généralement, ces effets s'estompent vers 3 mois après la fin du traitement, se traduisant par un retour à un grade de neurotoxicité ≤ 2 NCI (échelle d'évaluation du National Cancer Institute). La probabilité de récupération est de 82% après 6 mois d'arrêt du traitement et de 88% après 8 mois et demi (Gamelin *et al*, 2004). [87]

➤ Cisplatine

Des neuropathies périphériques chroniques (surtout sensibles) sont observées: cette toxicité est cumulative et dose-dépendante. Elle débute vers 300 mg/m² et est fréquente vers 600 mg/m², avec une intensité variable, elle récupère lentement et incomplètement dans 30 à 50 % des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement.

De rares atteintes neurologiques centrales ont pu être observées avec le cisplatine, en particulier des crises convulsives et une cécité transitoire. [88]

➤ Carboplatine

Bien que la toxicité neurologique périphérique soit généralement fréquente et modérée, limitée à des paresthésies et à une diminution des réflexes ostéotendineux, sa fréquence est augmentée chez les patients de plus de 65 ans, et/ou ayant été traités au préalable par cisplatine. Une surveillance neurologique régulière est recommandée. [82]

Des troubles visuels, et notamment une perte de la vision, ont été rapportés après utilisation de carboplatine. [82]

I.4. Toxicité auditive

Est dite ototoxique toute substance ou médicament qui, à partir d'une certaine dose peut léser les structures de l'oreille interne (atteinte cochléaire ou vestibulaire) ou du nerf auditif.

Ils peuvent provoquer une surdité de perception, des vertiges, des acouphènes et de l'hyperacousie. [89]

➤ Cisplatine et carboplatine

La toxicité sur l'oreille interne n'est pas la même pour le cisplatine et le carboplatine. Selon le mécanisme d'action, la toxicité de cisplatine touche initialement les cellules localisées à la partie basale de la cochlée, ce qui explique le début de l'atteinte auditive sur les fréquences aiguës. À doses élevées, l'effet toxique s'étend aux cellules ciliées internes, alors que la toxicité du carboplatine est moindre que celle du cisplatine car elle s'exerce principalement sur les cellules ciliées internes. [91]

L'ototoxicité a été observée chez jusqu'à 31 % des patients ayant reçu une dose unique de cisplatine de 50 mg/m². Elle se manifeste par des acouphènes et/ou par une diminution de l'acuité auditive aux hautes fréquences, et qui peut être unilatérale ou bilatérale. Elle est dose cumulative. Cependant, on a rarement signalé une surdité suivant l'administration de la dose initiale de cisplatine.

Des déficits auditifs ont été rapportés au cours du traitement par carboplatine. La dose de chimiothérapie cumulée, la préparation par le carboplatine en vue d'une greffe de cellules hématopoïétiques, les tumeurs du SNC, l'insuffisance rénale et l'administration concomitante d'autres médicaments ototoxiques sont considérés comme des facteurs de risque. [90]

Les effets ototoxiques peuvent être plus graves chez les enfants recevant ces deux molécules.

➤ Oxaliplatine

L'oxaliplatine est un agent fiable en termes d'ototoxicité (moins de 1%), et il est considéré comme beaucoup moins ototoxique par rapport au cisplatine ou au carboplatine néanmoins certains cas de perte auditive ont été rapportés. [92]

I.5. Réactions d'hypersensibilité

Dans le cas des réactions aux agents antinéoplasiques, les réactions d'hypersensibilité sont définies comme étant des réactions imprévues à un médicament normalement toléré, avec des symptômes semblables à ceux d'une réaction allergique. [93]

L'incidence d'hypersensibilité est considérable pour les sels de platines et qui ne sont généralement pas dose-dépendante. [94]

Une caractéristique majeure de l'hypersensibilité aux sels de platines, comparativement à d'autres types d'agents, est l'apparition de la réaction allergique rapportée après un nombre considérable d'infusions en l'absence de manifestations cliniques préalables. [95]

Sels de platines	Incidence (%)	Temps d'apparition initiale	Caractéristiques/sévérité
Cisplatine	5 - 20	Dans les minutes ou les jours suivant le début de la perfusion, entre le 4 ^e et le 8 ^e cycle, généralement après le 6 ^e cycle	- Augmente avec une radiothérapie concomitante
Carboplatine	1 - 44	Dans les minutes ou les jours suivant la perfusion, généralement après le 7 ^e cycle	- < 1 % durant les cycles 1 à 5 - 6,5 % lors du cycle 6 - 27 % lors du cycle 7 et les suivants - 44 % en troisième ligne de traitement - La moitié des réactions observées sont de modérées à sévères
Oxaliplatine	10 - 19	Dans les minutes ou les jours suivant la perfusion, généralement après le 6 ^e cycle	- 1,6 % de grades 3 et 4 - Anaphylaxie sévère dans quelques cas

Tableau V : Incidence et sévérité de l'hypersensibilité causée par les sels de platines.

➤ Carboplatine

L'augmentation de l'incidence de l'hypersensibilité au carboplatine est alarmante. Sa gravité varie d'une éruption cutanée légère à des réactions mortelles. [96]

➤ Cisplatine

On a parfois signalé des réactions évoquant l'anaphylaxie chez des patients préalablement traités par le cisplatine. Ces réactions comprennent un œdème du visage, une respiration sifflante, une tachycardie et une hypotension, qui se manifestent dans les minutes suivant l'administration du médicament. [97]

➤ Oxaliplatine

L'hypersensibilité en lien avec l'oxaliplatine est généralement considérée comme étant moins commune, malgré son utilisation grandissante ces dernières années. De rares cas d'anaphylaxie et de mortalité ont été rapportés. [98]

I.6. Toxicité digestive

I.6.1. Nausées et vomissement

Les nausées sont commandées par le système nerveux végétatif et s'accompagnent d'une impression d'avoir l'estomac plein, des sueurs, d'une pâleur et d'une tachycardie. Le vomissement se définit comme l'expulsion active du contenu de l'estomac voire de la partie haute de l'intestin grêle par la bouche.

Les Nausées et Vomissements Chimio-Induits (NVCI) représentent des effets indésirables importants et marqués chez presque tous les patients traités avec les sels de platine, pouvant influencer la poursuite du traitement : refus du patient, fatigue, troubles hydroélectriques, déshydratation, hospitalisation...etc. ^[99] On trouve trois catégories de NVCI :

- Immédiats : Ils surviennent dans les 24 heures après le début de la chimiothérapie.
- Retardés : Au-delà des 24 premières heures, ils sont moins intenses mais peuvent durer plusieurs jours.
- Anticipés : Déclenchés par des stimuli visuels ou olfactifs à l'arrivée sur les lieux de la chimiothérapie, leur intensité est fonction de l'intensité des vomissements immédiats.

Le Risque de survenue de nausées ou vomissements chez les patients sous cisplatine est : haut (>90%) donc elle est fortement émétisante, tandis que le carboplatine et l'oxaliplatine sont moyennement émétisantes avec un risque modéré (30-90%) ^[100]

I.6.2. La constipation

La constipation est un symptôme qui correspond à une insatisfaction du malade lors de la défécation, due : soit à des selles peu fréquentes, soit à une difficulté pour exonérer. ^[99]

La constipation associe un ralentissement du transit et une déshydratation des selles dont le poids sec est supérieur à 22% du poids total. Les grades de toxicité selon le National Institut of Heath (NHI) s'échelonne à partir de symptômes occasionnels ou intermittents nécessitant l'utilisation de laxatif (Grade I) à des conséquences mettant en jeu le pronostic vital : fécalome, obstruction intestinale, mégacôlon toxique (Grade IV). ^[100]

I.6.3. La diarrhée

La diarrhée est l'émission de selles trop fréquentes, trop abondantes et trop liquides.

Dans le cadre de la toxicité de la chimiothérapie, il s'agit d'une diarrhée aigüe sécrétoire avant tout, apparaissant dans les 24 à 96 heures qui suivent la fin du traitement. ^[101]

Cette diarrhée peut entraîner douleur, faiblesse, déshydratation, perte de poids, déséquilibre électrolytique et insuffisance rénale. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital. ^[102]

Selon le classement du NCI, la toxicité de la diarrhée est classée du grade 1 (augmentation de 1 à 3 selles par jour) au grade 5 (décès). ^[103]

La molécule avec le risque le plus haut de diarrhée est : l'oxaliplatine. ^[103]

I.6.4. Mucites et autres troubles de muqueuses

Les sels de platine comme tous les agents alkylants entraînent de troubles buccaux.

La mucite buccale ou gastro-intestinale est une inflammation douloureuse de l'épithélium de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent évoluant vers l'ulcération. Les autres troubles buccaux sont les aphtoses, l' xérostomie, les gingivo-stomatites, et les infections.

Les mucites apparaissent sous la forme ulcérate 7 à 14 jours après la cure et peuvent durer quelques semaines, le rythme de renouvellement muqueux étant compris entre 9 et 15 jours.

Ces mucites sont provoquées par l'élimination salivaire de concentrations élevées de sels de platine. [104]

I.7. Toxicité dermatologique

I.7.1. Alopécie

C'est la chute partielle ou complète des cheveux et des poils. L'inhibition toxique des cellules souches de la matrice pileuse entraîne une fragilisation des cheveux qui se cassent sous l'effet d'une simple pression. [99] La repousse des cheveux survient quelques semaines voire quelques mois après la fin du traitement.

Le risque de survenue d'alopécie pour le cisplatine est sans changement (grade 0), tant dis que le carboplatine et l'oxaliplatine provoquent une perte de cheveux de grade 1. [99]

I.7.2. Syndrome Main-Pied

Il se présente sous la forme d'un érythème douloureux localisé sur la plante des pieds ou la paume des mains, souvent précédé de paresthésie et évoluant en quelques jours en une douleur à type de brûlure, associe souvent une hyperkératose.

Il apparait au cours des deux premiers cycles de chimiothérapie, et est réversible en 2 à 3 semaines sans séquelles. Les sels de platines sont tous impliqués surtout le cisplatine. [97]

I.8. Toxicité hépatique

Une élévation passagère des enzymes hépatiques et de la bilirubine peut survenir lors de l'administration de sels de platine aux doses recommandées. [104]

I.9. Toxicité cardiovasculaire

On a rarement signalé des effets toxiques cardio-vasculaires lors de l'administration de sels de platine en association avec d'autres agents antinéoplasiques. Ces épisodes sont hétérogènes sur le plan clinique et peuvent inclure un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une micro angiopathie thrombotique (syndrome urémique hémolytique) ou une artérite cérébrale. [104]

II. Interactions médicamenteuse des sels de platine

II.1. Interactions communes aux sels de platine ^[55, 65,41, 105]

- **Substances néphrotoxiques**

L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques : Céphalosporines, Aminoglycosides, amphotéricine B, produits de contraste, Ifosfamide, ou les diurétiques de l'anse, potentialisera l'effet toxique sur les reins.

- **Substances ototoxiques**

L'administration concomitante de médicaments ototoxiques (aminoglycosides, ifosfamide, diurétiques de l'anse) pourra potentialiser l'effet toxique de la cisplatine ou le carboplatine sur la fonction auditive.

- **Vaccins vivants atténués**

Le vaccin contre la fièvre jaune est strictement contre-indiqué, car il y a un risque de pathologie systémique pouvant être mortelle, ce risque est augmenté chez les patients déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactive lorsqu'il existe (Par exemple : la poliomyélite)

- **Anticoagulants oraux**

En cas d'utilisation simultanée d'anticoagulants oraux, il est recommandé de vérifier régulièrement l'INR, surtout lors de traitement par le carboplatine.

- **Anticonvulsivants**

Phénytoïne, fosphénytoïne : Risque d'exacerbation des convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.

II.2. Interactions spécifique aux cisplatine

- **Association de pyridoxine + altrétamine**

Pendant une étude randomisée sur le traitement du cancer de l'ovaire au stade avancé, le temps de réponse a été affecté de façon négative par l'utilisation de pyridoxine en association avec l'altrétamine et la cisplatine.

- **Paclitaxel**

Le traitement par cisplatine avant une perfusion de paclitaxel peut réduire sa clairance de 33 % et intensifier la neurotoxicité.

II.3. Interactions spécifiques aux carboplatine

- Agents chélateurs : Diminution de l'effet du carboplatine.
- Immunosuppresseurs à la radiothérapie : peut accroître l'effet myélosuppresseurs du carboplatine.
- Ciclosporine: Immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération

CHAPITRE IV

Prise en charge des effets indésirables

I. Toxicité rénale

La néphrotoxicité évolue lentement et de façon prévisible après une exposition initiale répétée. Une vérification de la créatinine sanguine et un calcul de clairance sont nécessaires avant l'administration de chaque nouvelle dose de cisplatine.

Il convient de prévenir le malade que l'utilisation d'un autre néphrotoxique comme par exemple un antibiotique de la famille aminosides doit être évité en raison de la toxicité cumulée.

Plusieurs stratégies de prévention ont été testées pour atténuer expérimentalement la néphrotoxicité du cisplatine, en utilisant certains antioxydants comme (la vitamine E et le sélénium...etc.), aussi des modulateurs de l'oxyde nitrique comme (complexe de l'histidine de zinc), ainsi que d'autres substances diurétiques comme (furosémide et le mannitol) qui sont des agents cytoprotecteurs et anti-apoptotiques. [106]

L'administration d'un néphroprotecteur joue un rôle important dans la conservation d'une fonction rénale normale. La protection n'étant pas de 100 %, les recherches actuelles sont orientées vers la fabrication de nouvelles molécules à base de platine non néphrotoxiques, de nouvelles formes médicamenteuses libérant le médicament directement sur le site tumoral et vers la découverte de nouvelles molécules dont l'érythropoïétine qui semble constituer un véritable espoir en matière de néphroprotection.

L'hyperhydratation au sérum salé isotonique permettait de contourner au moins partiellement cet effet secondaire. [107]

II. Toxicité hématologique

II.1. Anémie

Traitement curateur :

L'anémie est traitée par la transfusion de culots globulaires et l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée érythrocytaires dès le début de la chimiothérapie, si l'Hb est inférieure à 10 g/dl avec des signes associés d'anémie.

Les médicaments à visée curative actuellement disponibles sont l'Epoïétine et ses biosimilaires.

En cas de carence en Fer, la supplémentation devra être réalisée par voie veineuse de préférence à la posologie de 200 à 300 mg par jour, si la ferritinémie est inférieure à 100 µg/L. [108]

II.2. Neutropénie

Traitement préventif :

La neutropénie peut être prévenue par l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques : le Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) recombinant.

Ces facteurs induisent une réduction significative de l'incidence, la sévérité et la durée de la neutropénie mais aussi des épisodes fébriles.

Traitement curateur :

La neutropénie fébrile nécessite une prise en charge en urgence basée sur une hospitalisation de 3 jours minimum et une antibiothérapie basée sur l'administration d'une bêtalactamine en urgence avant d'adapter le traitement au germe si nécessaire. ^[108]

II.3. Thrombopénie

Traitement curateur :

Une transfusion de concentrés plaquettaires sera entreprise en cas de thrombopénie inférieure à 30 G/L et/ou signes hémorragiques. Les transfusions permettent une remontée rapide du taux plaquettaire, mais cette remontée est brève (moins de 48 h) d'où son indication en cas de thrombopénie de haut grade.

Une réduction de 25 à 30% des doses sera nécessaire voire de 50% si le taux de plaquettes reste inférieur à 50 G/L. ^[108]

III. Toxicité neurologique

La prévention est essentielle, elle repose sur l'utilisation de sels de calcium et de magnésium dans la chimiothérapie, et de mesures d'isolement complet vis-à-vis du froid pendant la séance de cure (et dans les heures qui suivent) : ports de gants, écharpe, couverture ou manteaux, exclusion des boissons et aliments froids, pas d'exposition à une ouverture du frigidaire. ^[109]

IV. Hypersensibilité

Traitement préventif :

En cas de traitement à risque important de réaction anaphylactique, on administre une corticothérapie en association avec un antihistaminique le jour de la perfusion.

Traitement curateur :

En cas de choc anaphylactique arrêter la chimiothérapie, donner une corticothérapie à forte dose, antihistaminique, oxygénothérapie, discuter transfert en soins intensifs. ^[110]

V. Toxicité digestive

V.1. Nausées et vomissements

Traitement préventifs : conseiller le malade de suivre ces consignes. [111]

- Préférer les plats froids ou tièdes.
- Eviter les aliments lourds et difficiles à digérer comme les aliments frits, gras ou épicés.
- Manger lentement pour faciliter la digestion.
- Boire suffisamment par petites gorgées. Penser aux soupes, jus de fruits et boissons plates ou gazeuses fraîches.
- Eviter de boire pendant le repas. Le Coca bu frais avant le repas peut diminuer les nausées.
- Rappeler qu'il faut proscrire le jus de pamplemousse.
- En cas de vomissements, préférer les repas lisses et épais.

Traitements curateurs :

Il convient d'associer systématiquement un antiémétique : Les sétrons sont des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine.

Dans le cadre des NVCI, le Granisétron et l'Ondansétron per os ou IV sont les plus utilisés. L'aprépitant est un antagoniste des récepteurs NK1 de la substance P.

La gestion des NVCI en ambulatoires se fait par un antagoniste dopaminergique, le métoclopramide le plus souvent, éventuellement associé à un corticoïde, à l'aprépitant voire à un sétron en fonction du pouvoir émétisant de la chimiothérapie.

L'hospitalisation est décidée si le nombre de vomissements dépasse 6 par 24h ou si l'état du patient nécessite une réhydratation par voie IV. [111]

V.2. Diarrhée

Traitement curateur:

La diarrhée sécrétoire chimio-induite n'est actuellement pas prévenue thérapeutiquement par des mesures d'hygiéno-diététiques. Cependant, elle nécessite une prise en charge précoce et efficace par : [112,113]

- Des anti-diarrhéiques ralentisseurs du transit : (comme le Lopéramide, associé à l'Atropine) ou les anti-sécrétoires intestinaux qui sont représentés par le Racécadotril.
- Les pansements digestifs ou topiques intestinaux sont des alginates ou silicones.
- Le Lopéramide est le traitement de premier choix en cas de diarrhée simple. En cas d'échec, le Racécadotril peut être utilisé, seul ou en association avec le Lopéramide.

V.3. Constipation

Traitement préventif et curateur :

Lorsque le patient débute une chimiothérapie réputée constipante, il est possible de lui prescrire, en complément des mesures hygiéno-diététiques, à savoir l'hyperhydratation, l'usage de laxatifs naturels (raisins, pruneaux, figues et dattes) ou doux, en traitement de fond comme les laxatifs osmotiques (lactulose).

En cas de constipation réfractaire, un laxatif d'une autre classe, tels les laxatifs stimulants (sennosides), lubrifiants (huile de paraffine ou vaseline), ou émoullients (Docusate), peut être ajouté.

En dernier recours, des laxatifs administrés par voie rectale peuvent être administrés afin d'évacuer le contenu du bol fécal et relancer le transit. Ils doivent être évités chez les patients leucopéniques ou thrombopéniques car traumatisant pour la muqueuse rectale, ils font courir le risque d'une hémorragie et/ou d'une surinfection grave. [113]

V.4. Mucite et stomatite

Traitement préventif :

La remise en état de la dentition par un dentiste est la première mesure à prendre. Les dents à haut risque infectieux seront extraites.

Le Fluconazole par voie orale est le principal antifongique utilisé pour la prévention. [108]

Traitement curateur :

- Antalgiques par voie local, orale ou par voie transcutanée en cas de dysphagie.
- Bains de bouche par Bicarbonate de sodium et d'amphotéricine B orale 3 à 4 fois par jour après chaque repas.
- Traitement par voie générale antifongique (fluconazole), antivirale (aciclovir), ou antibactérien. [108]

VI. Toxicité dermatologique

VI.1. Alopécie

- Proposition d'une prothèse capillaire avant le début du traitement.
- Proposer aux patients de couper ses cheveux pour éviter les chutes par plaques inesthétique.
- Utilisation d'un casque réfrigéré sur cheveux mouillés à déposer avant le passage de la drogue et à changer fréquemment.

Le principe de casque réfrigéré est de réduire l'afflux sanguin dans le cuir chevelu par une action de vasoconstriction par le froid et ainsi de limiter la quantité de cytotoxiques atteignant les cellules souches. Il permet de ralentir la chute des cheveux, et utilisable pour des chimiothérapies dont le temps de perfusion est < 30 minutes et dont la demi-vie est courte.

Ce casque est contre-indiqué dans les cancers néoplasiques des bronches, dans les métastases crâniennes, dans les tumeurs leucémiques et dans les tumeurs cérébrales. [114]

VI.2. Syndrome mains-pieds.

Traitement préventif :

Il sera recommandé au patient d'éviter toute agression cutanée par l'éviction des bains très chauds, des expositions au soleil, des chaussures serrés, des traumatismes des mains et pieds, des applications de pansements adhésifs ainsi que des anesthésiques locaux. [108,114]

Traitement symptomatique:

- Lavage fréquent des mains et des pieds et application de glycérine et bains Chlorhexidine.
- Les dermocorticoïdes locaux appliqués dans les formes modérées ou par voie orale dans les formes sévères peuvent diminuer l'inflammation, même si leur intérêt n'est pas évident.
- Dès les premiers picotements, les patients pourront réaliser une cryothérapie et devront laisser ces parties découvertes, en appliquant des crèmes émoullientes sur les zones atteintes. [108,114]

VII. Douleur

Le traitement des douleurs se fait par : [108]

Le traitement par antalgiques : Les analgésiques de classe I (non opioïdes), II (opioïdes faibles) et III (opioïdes forts) sont utilisés conformément aux recommandations de l'OMS.

Le traitement adjuvant : Il est possible d'associer un traitement qui n'a pas d'action analgésique propre mais qui contribue au soulagement des symptômes associés (angoisse, dépression, inflammation, spasmes, ...). Il s'agit d'anxiolytiques, d'antidépresseurs, de neuroleptiques, de corticostéroïdes, d'antispasmodiques et de myorelaxants particuliers.

Les techniques neurolytiques et neurochirurgicales : Lorsque les opioïdes deviennent inefficaces ou présentent trop d'effets indésirables, ces techniques sont proposées en complément ou substitution. Elles ne sont proposées qu'à des malades dont l'espérance de vie est limitée.



PARTIE PRATIQUE

I. Problématique

Face aux limites de la littérature sur la toxicité des complexes de platine, et au manque de ce type de recherches cliniques et empiriques réalisées sur l'échelle nationale, nous avons pris cette initiative pour décrire la tolérance de sels de platine chez la population algérienne et pour mettre en évidence les éventuels toxicités de cette classe de cytotoxiques qui demeure incontournable dans divers protocoles de chimiothérapie.

II. Objectifs de l'étude

II.1 L'objectif principal

Le but de cette recherche est de décrire et d'évaluer le profil de tolérance de sels de platine (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine) sur le plan biologique et clinique chez les patients traités au niveau de service d'oncologie médicale de Blida.

II.2 Les objectifs secondaires

- Établir le profil épidémiologique de l'utilisation des sels de platine au niveau du service d'oncologie de CHU Blida.
- Mesurer la fréquence de toxicités rénales, hématologiques, neurologiques et digestives.
- Comparer la toxicité des 3 molécules de sels de platine.
- Évaluer la qualité de vie des patients sous sels de platine.
- Comparer les résultats obtenus avec ceux de la littérature.
- Proposer des mesures préventives et correctives des effets indésirables provoqués.

III. Patients et méthodes

III.1 Conception générale de l'étude

III.1.1 Le type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective descriptive, observationnelle.

III.1.2 Le lieu de l'étude

Notre recherche est monocentrique : elle s'est déroulée au niveau de service d'oncologie médicale de « CHU Frantz Fanon » de Blida. Ce service a ouvert ses portes en 2013. Il accueille un nombre important de cancéreux venant de différentes wilayas de pays traitant jusqu'à 1000 malades par ans.

Le centre comprend un personnel de : 10 médecins oncologues, 1 pharmacien, 10 infirmiers, 10 aides-soignants qui travaillent dans une structure renfermant 04 salles de soins, une salle des urgences médicales avec une capacité de 35 fauteuils et 5 lits, et une salle de préparation de cytotoxiques et une pharmacie intégrée.

III.1.3 La durée de l'étude

La recherche a duré 7 mois (du 10 Décembre 2016 au 29 Juin 2017 : y compris la période de préparation de protocole de la recherche et d'analyse de résultats) mais le recrutement des patients a commencé le 2 Janvier 2017, et on a continué l'inclusion jusqu'à 2 Mai 2017.

III.2 Population de l'étude

III.2.1 Critères d'inclusion

- Consentement de patient.
- Malades adultes âgés plus de 18 ans.
- Néoplasie maligne histologiquement prouvée.
- Patients chimio-naïfs.
- Patient sous sels de platine, utilisés seuls ou associés.
- Fonction rénale et hépatique initiale adéquate.
- Fonction mentale intacte (le suivi clinique des malades se fait par un interrogatoire).

III.2.2 Critère d'exclusion

- Patients qui n'ont pas reçu les sels de platine.
- Grossesse et allaitement.
- Patients aux dossiers non exploitables.
- Patients qui décident d'annuler leur consentement.

III.3 Données à recueillir

III.3.1 Les données recueillies dans cette étude

- **Les caractéristiques initiales du patient :**

L'âge, le sexe, la surface corporelle, le poids, la taille, PS (performance statuts), notion d'antécédents pathologiques (maladies coronaires artériopathies, diabète, asthme, ...)

- **Les données pathologiques :**

Localisation, classification anatomopathologique, type histologique, stade, et grade du cancer.

- **Les données psychologiques :**

A partir de Qcm QLQ-C30 proposé pour évaluer la qualité de vie des patients.

- **Les données médicales ou thérapeutiques :**

Type de chimiothérapie (adjuvant ou néo-adjuvant) (mono ou polychimiothérapie), présence d'un traitement ciblé ou non, le protocole suivi, la molécule administrée, le nombre de cure programmés, et les doses planifiées...

- **Les données cliniques :** ou symptomatologie.

- **Les données biologiques :**

Résultats des analyses des prélèvements sanguins : les paramètres des fonctions vitales (Bilan hépatique, rénale, hématologique, glycémie à jeun ...)

III.3.2 Sources de données recueillies

- Les dossiers médicaux des malades comportent toutes les données épidémiologiques, sociodémographiques et pathologiques ainsi que l'observation clinique du malade, les examens para-cliniques, l'attitude thérapeutique indiquée et le suivi du patient.
- Les résultats des bilans biologiques.
- Les questionnaires des effets indésirables.

III.3.3 Modalités, techniques et outils de collecte

Pour mener bien notre recherche, nous avons préparé des fiches d'exploitations pour collecter les informations nécessaires ainsi faciliter l'analyse ultérieure des résultats obtenus.

L'exploration tourne principalement autour de trois volets : clinique, biologique, et qualité de vie.

a) Le volet biologique

Des prélèvements sanguins ont été faits régulièrement pour explorer les données biologiques.

L'ordonnance de demande d'analyse contient les bilans suivants :

- Bilan rénale : Urée, créatinine sanguine.
- Bilan hépatique : Transaminases ALAT et ASAT, phosphatase alcaline, bilirubine totale.
- FNS.

b) Le volet clinique**• L'interrogatoire**

Dans le cadre d'une meilleure connaissance des effets indésirables présentés par les patients l'interrogatoire et la conversation avec le malade reste un très bon outil.

- Le Questionnaire d'évaluation de toxicité clinique :

On a préparé des questions fermées « questions qualitatives à réponse unique » pour pouvoir évaluer le degré de différentes toxicités induites par le traitement reçu.

Le questionnaire est composé de 19 questions pour évaluer la toxicité digestive, cardiaque, respiratoire, et neurologique et 13 questions bien précises pour d'autres troubles généraux.

Il s'agit d'une grille d'évaluation graduée (en 4 grades) basées sur la même échelle d'évaluation de toxicité qui est le tableau de cotation de l'OMS. (Voir critères d'évaluation). (Annexe 7)

• Les fiches de suivi

- Fiche de renseignement et de caractéristiques initiales de patients :

Elle contient à la fois des informations sur le malade, sa maladie et la thérapie envisagée. (Annexe 3)

- Fiche de suivi de toxicité clinique:

Elle comprend les grades de toxicités de chaque cycle évalué. En totale nous avons fait 3 évaluations pour un patient qui a bénéficié de 4 cycles de cure. (Annexe 5)

- La Fiche de suivi de paramètres biologiques :

Elle comprend les résultats des bilans biologiques après chaque cycle. Au final, 4 bilans des différents paramètres ont été effectués pour un patient qui a bénéficié de 4 cycles de cure. (Annexe 4)

c) La qualité de vie

Le QCM standard QLQ-C30 –version 3 :

En oncologie, l'objectif de la prise en charge médicale n'est plus seulement de guérir ou de prolonger la vie, mais aussi de préserver et d'améliorer la qualité de vie des patients. (Annexe 10)

Ce questionnaire comporte 30 items :

- 5 échelles fonctionnelles (physique, activité quotidienne, émotionnelle, cognitive et sociale).
- 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausées, vomissements et douleur).
- 6 items portant sur certains symptômes ou problèmes (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et impact financier).
- 2 échelles globales d'état de santé et de qualité de vie.

L'interprétation du résultat de questionnaire QLQ-C30 se fait par le moyen des scores obtenus aux diverses dimensions. Une dimension présente la somme de questions mesurant globalement une même entité, un même aspect de la qualité de vie ou un questionnaire contenant plusieurs dimensions. Quand un même indicateur évalue différents aspects de la qualité de vie il est dit multidimensionnel.

Afin de mesurer l'impact des sels de platine sur la qualité de vie des patients de notre étude, nous avons calculé la différence entre les deux scores : de la première évaluation (base line) et la dernière évaluation (après 4 cures), pour faire la comparaison entre l'état initial et l'état final.

III.3.4 Critères d'évaluation des données recueillies

III.3.4.1 La perception de l'état général du patient (Indice de performance ou Performance status) :

L'indice de performance est un critère capital de l'évaluation de la maladie et de la décision thérapeutique en cancérologie.

Il existe plusieurs systèmes de quantification de cet indice de performance dont les plus utilisés sont l'échelle de l'organisation mondiale de la santé OMS et l'indice de karnofsky.(Annexe 8)

- L'échelle de l'OMS : Elle est la plus utilisée dans les protocoles thérapeutiques ou elle fait partie des critères d'inclusion et d'exclusion. Elle se décompose en 4 stades cotés de 0 à 4.
- L'index de karnofsky : Il est plus complexe que l'échelle de l'OMS. Il se subdivise en 11 stades cotés de 0 à 100%. Nous avons utilisé ce dernier dans notre étude.

III.3.4.2 L'estimation de la BMI (BMI (Body Mass Index) ou IMC (Indice de Masse Corporelle)

C'est une grandeur qui permet d'estimer la corpulence d'une personne et la quantité de masse grasse de l'organisme.

Formule de calcul : $IMC = \text{masse} / \text{taille}^2$.

L'interprétation de cette formule n'est pas valable chez l'enfant, la femme enceinte ou certaines personnes très musclées. (Annexe 11)

III.3.4.3 L'évaluation des toxicités

L'évaluation de différents grades de toxicités était faite en se basant sur le tableau de cotation de toxicité de l'OMS.

Afin d'homogénéiser le langage entre les différents thérapeutes, l'OMS a publié des tables de toxicité qui concernent différents appareils et différentes fonctions.

Le tableau (Annexe 9) montre quelques exemples de toxicité qui touchent des organes très différents. On remarque que pour certaines toxicités existe une approximation, mais dans l'ensemble, cette graduation de la toxicité est particulièrement efficace.

En général, les grades I montrent un trouble léger, les grades II un trouble plus important mais ne perturbant pas la vie quotidienne, les grades III requièrent un traitement, les grades IV sont des affections sévères nécessitant un traitement énergique et une hospitalisation.

➤ Evaluation de toxicité rénale

La Clairance de créatinine sanguine :

Elle est calculée pour évaluer la fonction rénale par deux formules différentes selon les caractéristiques des patients :

- Formule de Cockcroft & Gault.
- Formule MDRD (Modification of the Dite in Renal Disease) : Elle s'utilise lorsque les conditions de la formule de Cockcroft & Gault ne sont pas applicables : Chez les patients âgés plus que 65 ans, les obèses, le sexe masculin, les diabétiques et ceux qui présentent une insuffisance rénale. (annexe13)

➤ Evaluation de la toxicité hépatique

Le rapport R : Ce rapport est calculé pour juger la fonction hépatique des patients sous sels de platine.

Sans préjuger de la nature exacte des lésions histologiques du foie, il convient de classer l'atteinte en cytolytique, cholestatique, ou mixte car le pronostic en dépend. La classification est fondée sur la valeur du rapport qui doit être calculé dès que les anomalies sont constatées car il peut varier dans le temps, certaines atteintes cytolytiques se compliquent d'une cholestase. (Annexe 12)

Formule de calcul :
$$R = \frac{\text{valeur de la SGPT}}{\text{valeur des phosphatases alcalines}}$$

IV. Déroulement de la recherche

➤ La sélection

Pendant la durée de la recherche, nous étions présentes quotidiennement au niveau du service pour le recrutement de nouveaux malades traités par une des molécules de sels de platine prescrite par les oncologues (étude non interventionnelle) ainsi que pour le suivi des patients déjà inclus dans l'étude.

➤ L'inclusion

Une fois le formulaire de consentement signé par le malade, il est considéré comme inclus dans l'étude. Nous avons continué à inclure de nouveaux malades pendant 4 mois.

➤ Le suivi

L'intervalle inter-cures était de 15 à 21 jours. Nous confirmons à chaque fois la date des RDV ultérieurs avec les médecins traitants.

Le prélèvement des malades se fait d'une façon systématique avant la cure, nous acheminons les tubes de sang vers le laboratoire central (de CHU BLIDA) pour faire le dosage des paramètres biologiques au niveau des unités de biochimie et d'hémostase et par la suite nous récupérons les feuilles de résultats des analyses le jour même, les valeurs chiffrées seront recopiées systématiquement dans nos fiches de suivi des paramètres biologiques.

Pour certains patients, auxquels les prélèvements sanguins n'ont pas pu être réalisés à cause de problèmes de capital veineux ou autre, nous avons recopié les résultats des bilans apportés par le patient.

Nous faisons régulièrement des interrogatoires avec les malades pour l'évaluation de toxicité à partir du deuxième cycle jusqu'à leur dernier cycle de cure pendant notre période d'étude.

➤ **La fin d'étude**

Le recrutement et le suivi des patients se terminent au bout de 4 mois.

Pour les patients qui complètent leur cure, on fait une évaluation post-thérapeutique.

V. Analyse statistique

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word 2013, et l'analyse des données et les graphiques sur le logiciel Excel 2013.

Elle a comporté une analyse descriptive avec calcul des fréquences. Nous avons utilisé des pourcentages (Taux) pour les variables qualitatives (Toxicité clinique) et des moyennes pour les variables quantitatives (Toxicité biologique). Ils sont rapportés dans des tableaux, ou représentés sous formes d'histogrammes, de barres ou de courbes.

VI. Considération éthique

Nous avons sollicité l'autorisation de responsables de service et nous avons obtenu le consentement oral et écrit des participants à notre étude. Le respect de l'anonymat et de la confidentialité absolue de toutes les données recueillies ont été tenus.

Le document de consentement écrit et éclairé englobe les différentes informations nécessaires à adresser aux patients : l'objectif d'étude, la méthodologie, la durée, les conditions, les modalités alternatives, les bénéfices et les contraintes prévisibles.

Dans ce document, le patient a été informé également de son droit de refuser de participer à la recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. (Annexe 2)

IV. Résultats

Nous avons inclus 72 patients sous chimiothérapie recevant une des 3 molécules de sels de platine dans le service d'oncologie médicale (CHU de Blida) du 02 Janvier 2017 au 02 Mai 2017.

Tous les patients ont reçu une polychimiothérapie sauf un seul malade une monothérapie.

IV.1 Caractéristiques des malades

IV.1.1 Les molécules des Sels de platine reçues

Tableau I : Répartition des patients selon la molécule reçue.

Molécule	n	%
Carboplatine	40	55,6%
Cisplatine	17	23,6%
Oxaliplatine	15	20,8%
Total	72	100,0%

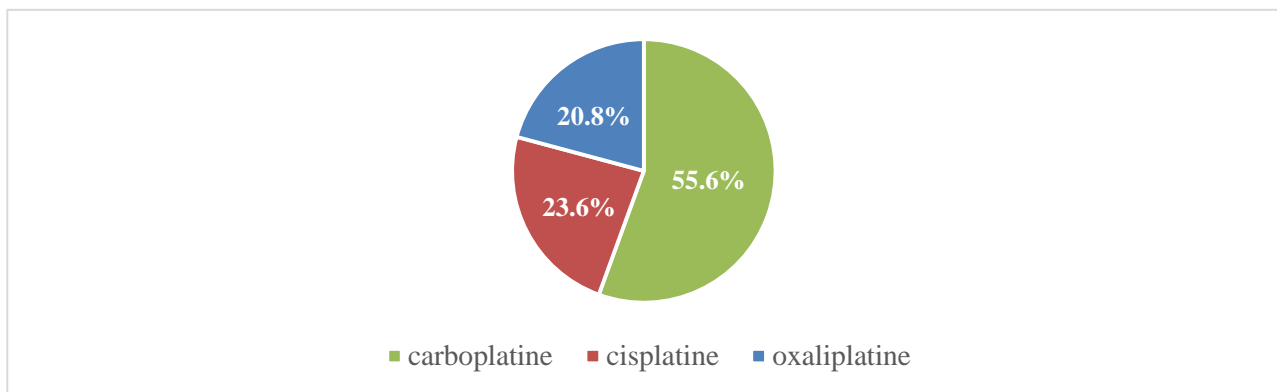


Figure 1 : Répartition des patients selon la molécule reçue.

Dans notre série, plus que la moitié des patients ont reçu du carboplatine, alors que le cisplatine et l'oxaliplatine sont utilisés respectivement dans (23.6%) et (20.8%) des cas.

IV.1.2 L'âge

Tableau II : Répartition des patients selon l'âge et la molécule reçue.

Age	Oxaliplatine	Cisplatine	Carboplatine	Global
<20	0,00%	2,78%	1,39%	4,17%
20-29	0,00%	2,78%	1,39%	4,17%
30-39	0,00%	2,78%	2,78%	5,56%
40-49	8,33%	6,94%	4,17%	19,44%
50-59	5,56%	4,17%	18,06%	27,78%
60-69	8,33%	0,00%	18,06%	26,39%
>70	1,39%	1,39%	9,72%	12,50%
Total	23,61%	20,83%	55,56%	100,00%

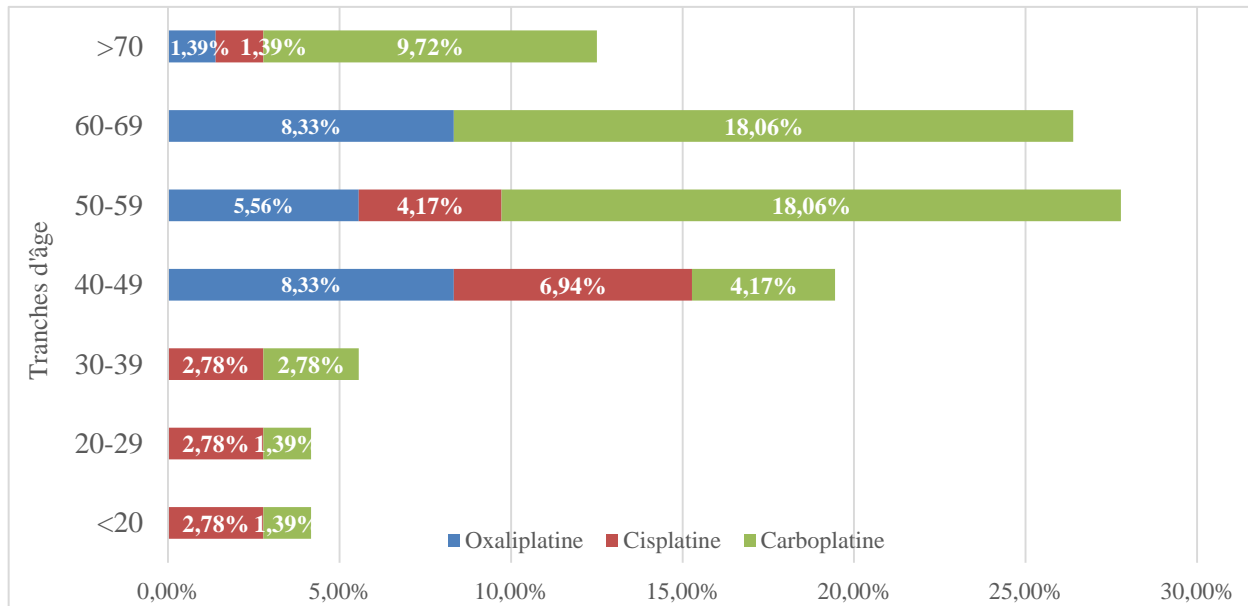


Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge et la molécule reçue.

Dans notre série, la moyenne d'âge est de 53.26 (± 14.12). Les tranches d'âge 50-59 et 60-69 sont les plus représentées, avec des pourcentages respectivement de 27.80 % et 26.40 % avec utilisation majoritaire de carboplatine. Alors que les tranches d'âge les moins représentées sont : < 20 et 20-29 avec un pourcentage de 4.17% et la tranche 30-39 avec un pourcentage de 5.65% avec prédominance de cisplatine et carboplatine chez cette population jeune.

V.1.3 Le sexe

Tableau III : Répartition des patients selon le sexe et la molécule reçue.

Molécule / Sexe	Femme	Homme
Oxaliplatine	11,11%	12,50%
Cisplatine	11,11%	9,72%
Carboplatine	27,78%	27,78%
Total	50%	50%

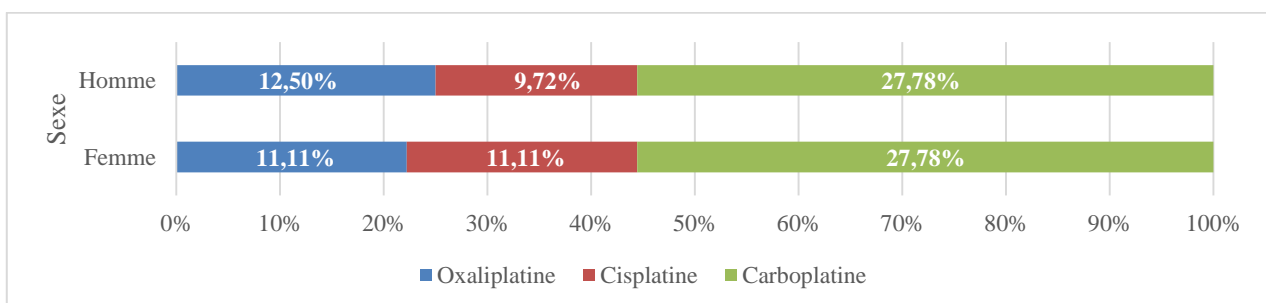


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe et la molécule reçue.

Nous avons une égalité entre les 2 sexes avec un sex-ratio égale à 1.

Les 3 molécules sont utilisées en proportions presque égales entre les 2 sexes.

IV.1.4 L'origine géographique

Tableau IV : Répartition des patients selon l'origine géographique.

Résidence	%
Blida	34,7%
Ain defla	11,1%
Alger	9,7%
Médéa	9,7%
Chlef	8,3%
Djelfa	6,9%
Tiaret	5,6%
Tipaza	5,6%
Tissemsilt	2,8%
Oran	1,4%
Bouira	1,4%
Biskra	1,4%
Tizi Ouzou	1,4%
Total	100%

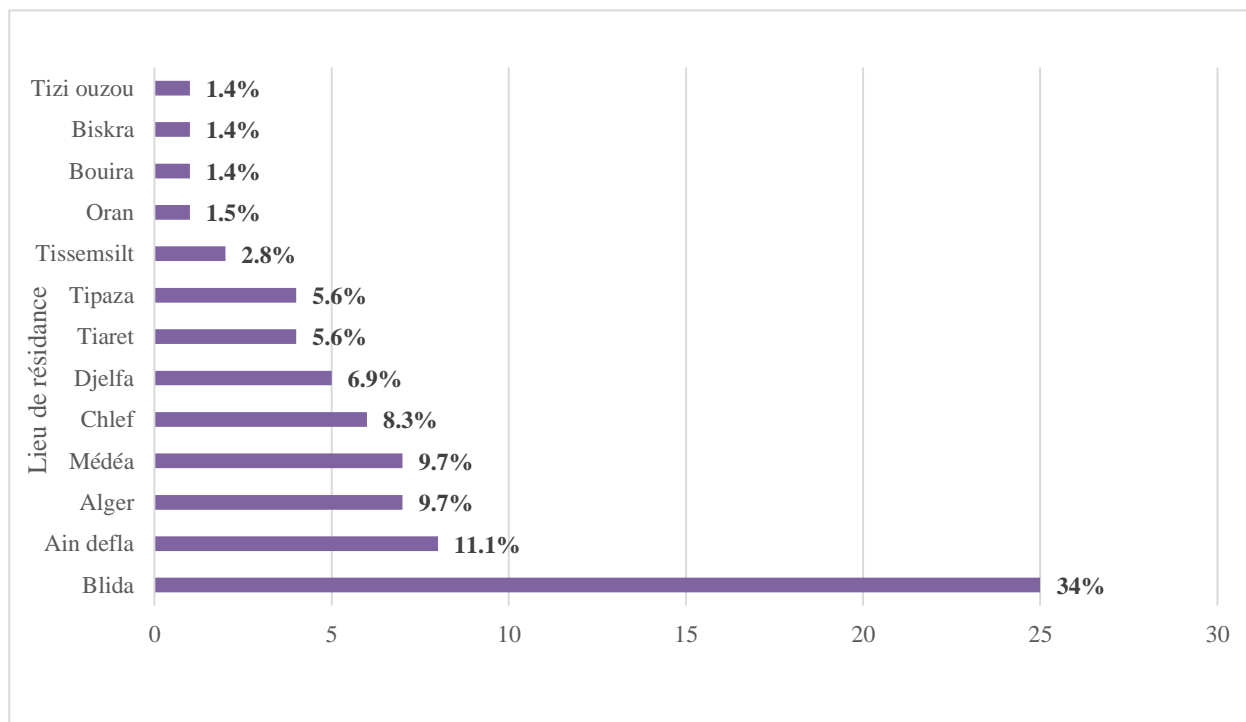


Figure 4 : Répartition des patients selon la résidence.

La répartition géographique montre une prédominance des patients demeurant à Blida avec un taux de 34%, suivi par Ain defla avec un pourcentage de 11.1%, en 3^{ème} position Alger et Médéa avec un taux de 9.7% et un pourcentage faible pour les autres régions : Chlef, Djelfa, Tiaret, Tipaza, Tissemsilt, Oran, Bouira, Biskra et Tizi Ouzou.

I.1.5 L'indice de masse corporelle (BMI)

Tableaux V : Répartition des patients selon le BMI.

BMI (kg/m ²)	%
Dénutrition ou anorexie	5,6%
Maigreur	11,1%
Corpulence normale	44,4%
Surpoids	22,2%
Obésité modérée	8,3%
Obésité sévère	6,9%
Obésité morbide ou massive	1,4%
Total	100,0%

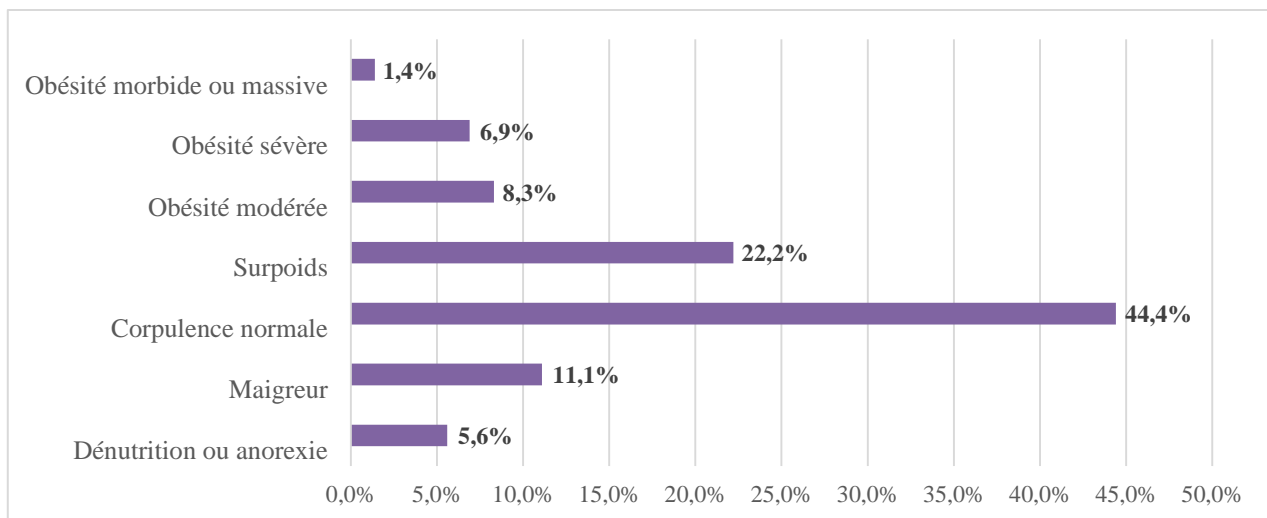


Figure 5 : Répartition des patients selon la BMI.

Dans notre série, la moyenne du poids des patients est 67.72 (\pm 18.67) kg.

Presque la moitié des patients ont une corpulence normale, 22.20% sont en surpoids, 11.11% sont maigres, 8.3% ont une obésité modérée, 6.9% ont une obésité sévère, 5.6% sont en dénutrition et 1.4% sont en obésité morbide.

IV.1.6 Le site tumoral primitif

Tableau VI : Répartition des patients selon le site tumoral primitif et la molécule reçue.

Localisation	Oxaliplatine	Cisplatine	Carboplatine	Global
SNC	0,00%	1,39%	1,39%	2,78%
Peau	0,00%	1,39%	2,78%	4,17%
Urologique	0,00%	0,00%	4,17%	4,17%
Gynécologique	0,00%	2,78%	8,33%	11,11%
Colorectal	12,50%	0,00%	0,00%	12,50%
Gastro-intestinal	11,11%	0,00%	5,56%	16,67%
Tête & Cou	0,00%	13,89%	9,72%	23,61%
Poumon	0,00%	1,39%	23,61%	25,00%
Total	23,61%	20,83%	55,56%	100,00%

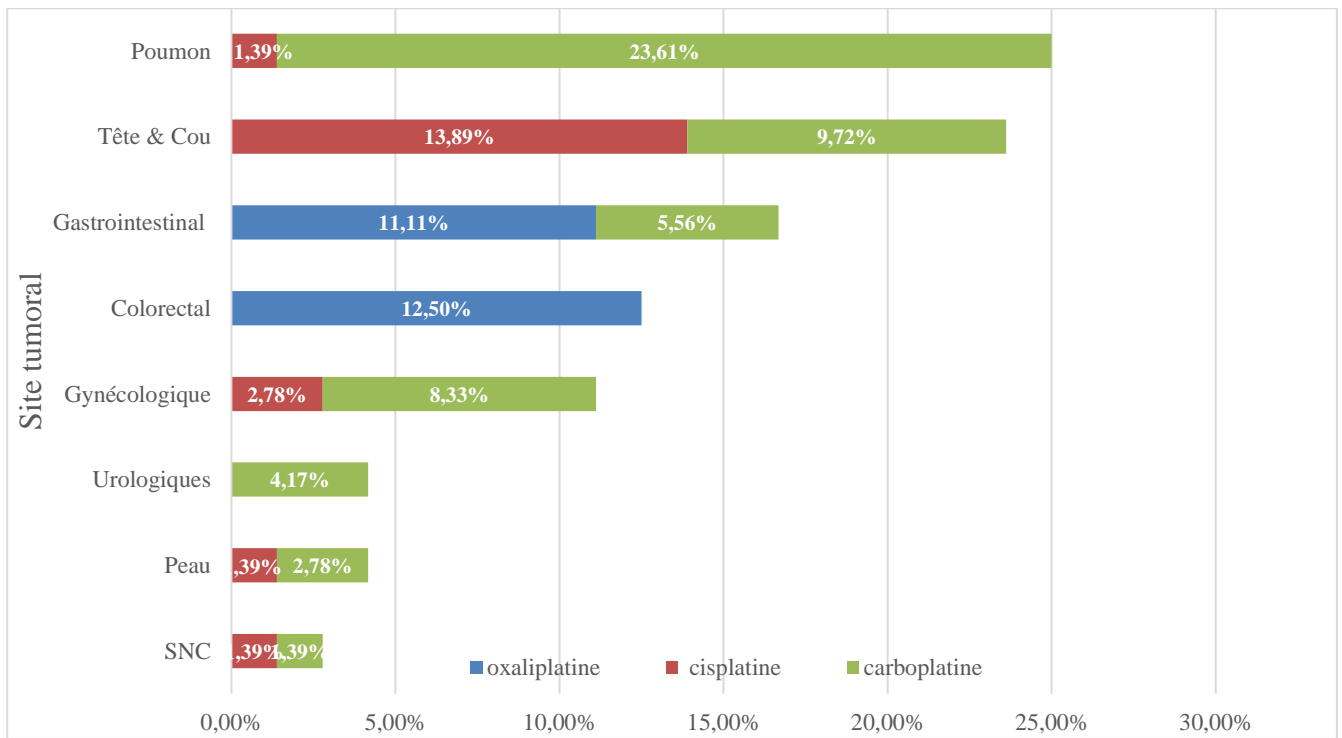


Figure 6 : Répartition des patients selon le site tumoral primitif et la molécule reçue.

Le site tumoral le plus fréquent est le poumon 25% avec utilisation majoritaire de carboplatine. En 2^{ème} position c'est la tête et cou qui représentent 23.61% de la population avec utilisation majoritaire de cisplatine.

En 3^{ème} position c'est les cancers gastro-intestinaux et colorectaux avec des pourcentages respectivement 16.67% et 12.5% avec utilisation majoritaire de l'oxaliplatine surtout dans le cas des cancers colorectaux ou il est exclusivement utilisé.

Les cancers gynécologiques représentent 11.11% de la population avec utilisation majoritaire de carboplatine 8.33% et le cisplatine avec 2.78%.

Pour les cancers urologiques, de peau, et de système nerveux central représentent une minorité de patients avec utilisation préférentielle de carboplatine.

IV.1.7 Le stade du cancer

Tableau VII : Répartition des patients selon le stade du cancer et la molécule reçue.

Stade	Oxaliplatine	Cisplatine	Carboplatine	Global
Stade I	1,39%	0,00%	0,00%	1,39%
Stade II	1,39%	5,56%	9,72%	16,67%
Stade III	5,56%	6,94%	12,50%	25,00%
Stade IV	15,28%	8,33%	33,33%	56,94%
Total	23,61%	20,83%	55,56%	100,00%

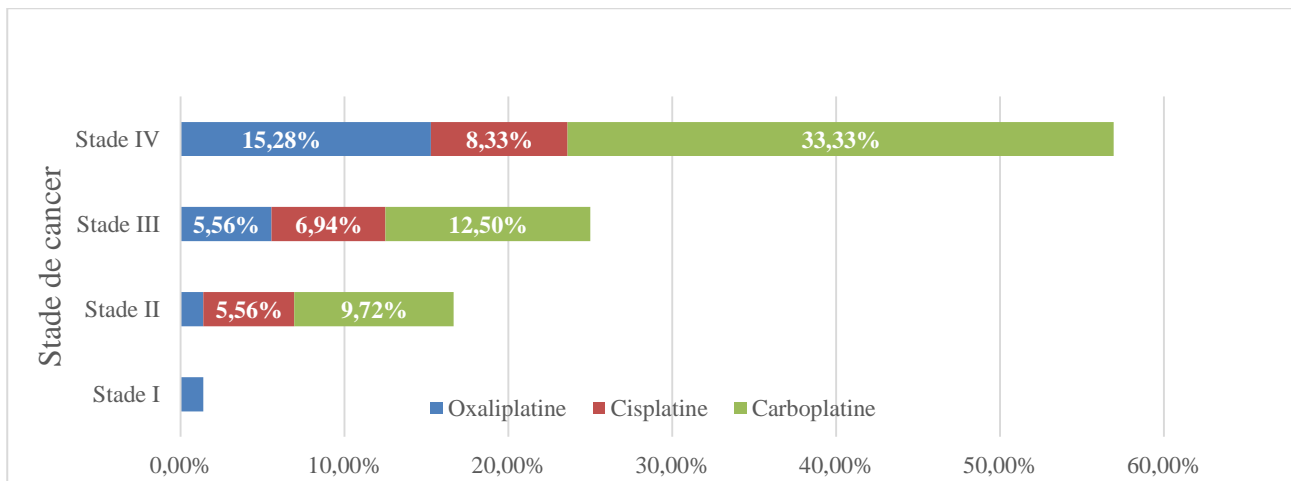


Figure 7 : Répartition des patients selon le stade du cancer et la molécule reçue.

Dans notre série, les patients diagnostiqués au stade tardif III et IV représentent la majorité (81.94%) des cas avec utilisation préférentielle du carboplatine.

Les stades II avec des pourcentages 1.39% sous oxaliplatine, 5.56% sous cisplatine et presque 10% sous carboplatine.

Le taux de patients de stade I est très faible, ils sont traités exclusivement par oxaliplatine.

IV.1.8 L'objectif de traitement des patients de l'étude

Tableau VIII : Répartition des patients selon l'objectif de traitement et la molécule reçue.

Objectif	Oxaliplatine	Cisplatine	Carboplatine	Global
Non curatif	11,11%	4,17%	26,39%	41,67%
Néo-Adjuvant	2,78%	13,89%	16,67%	33,33%
Adjuvant	9,72%	2,78%	12,50%	25,00%
Total	23,61%	20,84%	55,56%	100,01%

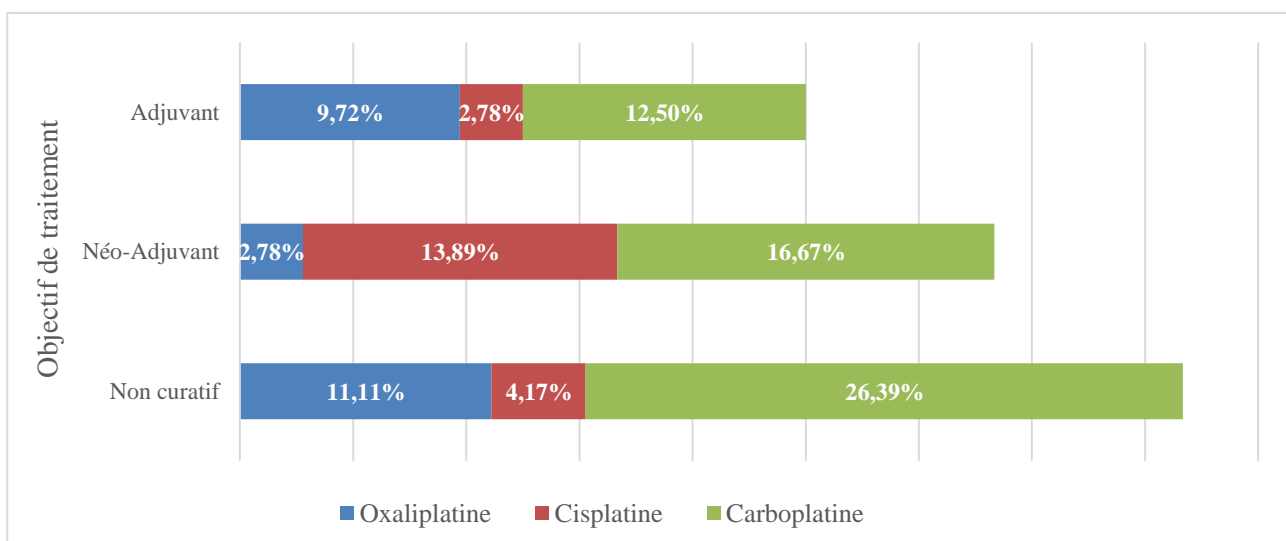


Figure 8 : Répartition des patients selon l'objectif de traitement et la molécule reçue.

Dans notre étude, 41.6% patients ont reçu une chimiothérapie non curative avec une utilisation préférentielle de carboplatine (26.39%) et 33.33 % ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante avec utilisation préférentielle de carboplatine et de cisplatine par rapport à l'oxaliplatine, alors que la chimiothérapie adjuvante représente 25 % des cas avec utilisation préférentielle de l'oxaliplatine et de carboplatine.

IV.1.9 Antécédents pathologiques des patients

Tableau IX : Répartition des patients selon les antécédents pathologiques.

Maladie	%
Aucune maladie	63,9%
Hypertension artérielle	23,6%
Diabète	11,1%
Dyslipidémies	4,2%
Dysfonctionnements thyroïdiens	4,2%
Asthme	2,8%
Rhumatisme	1,4%
Cardiopathies	1,4%
Total	100%

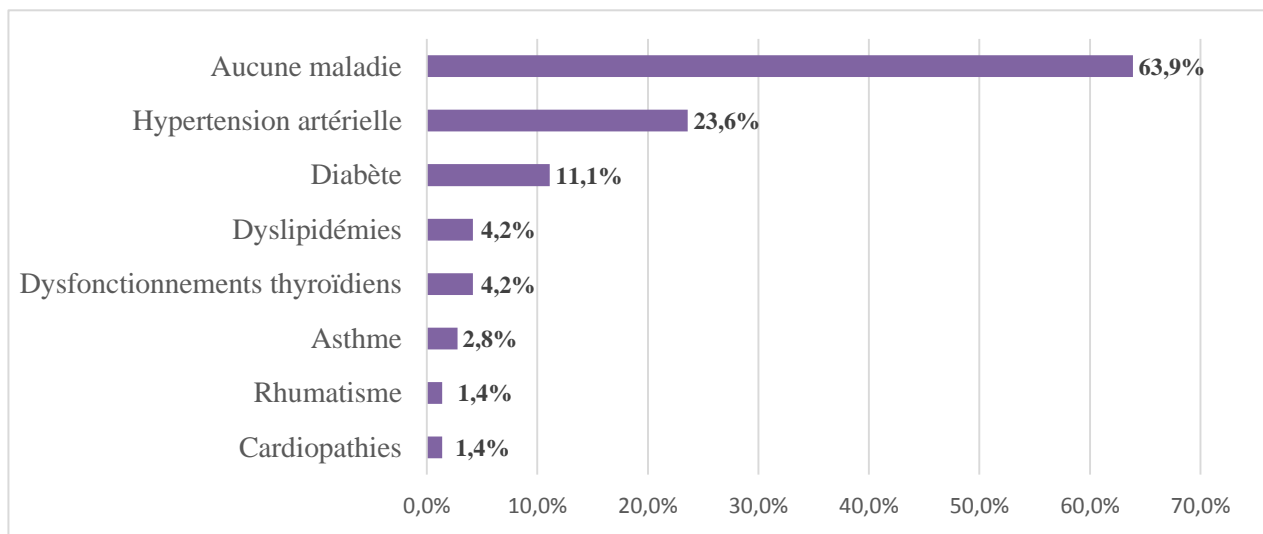


Figure 9 : Répartition des patients selon les antécédents pathologiques.

L'hypertension artérielle présente l'antécédent pathologique le plus fréquent chez nos patients avec un pourcentage de 23.6%, suivi de diabète chez 11.10% des cas, de dyslipidémies et des dysfonctionnements thyroïdiens avec 4.2%.

Pour l'asthme, le rhumatisme, et les cardiopathies sont présents en pourcentages faible.

Aucun antécédent pathologique n'est présent chez 63.9% des patients.

IV.1.10 Nombre de cures reçues par les patients :

Tableau X : Répartition des patients selon le nombre de cycles reçus.

Cycles	n	%
Cycle 1	72	100,0%
Cycle 2	68	94,4%
Cycle 3	49	68,1%
Cycle 4	40	55,6%

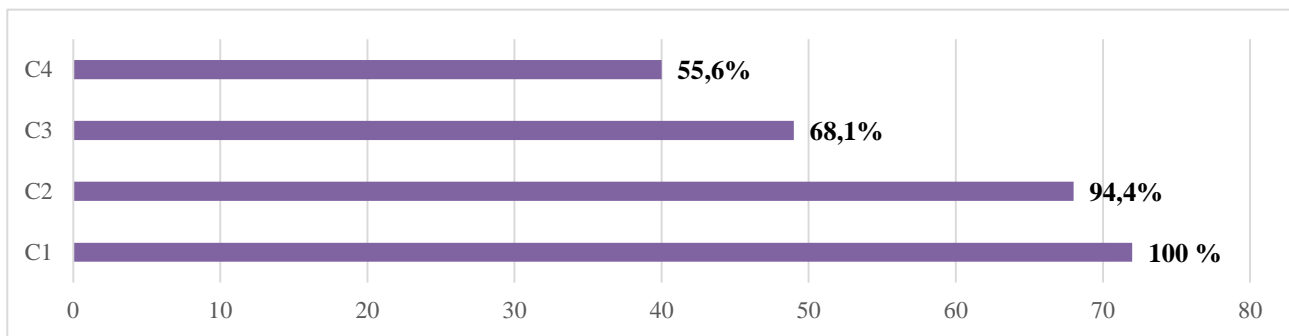


Figure 10 : Répartition des patients selon le nombre de cycles reçus.

Dans notre série, la totalité de patients ont fait leur 1^{er} cycle et plus que la moitié ont reçu 4 cycles. Parmi le total des patients, 94.4% ont reçu au minimum 2 cures et 68.1% ont reçu au minimum 3 cures.

IV.1.11 Représentation de la population évaluable

L'évaluation de la toxicité des patients va se faire uniquement chez les 40 malades qui ont reçu 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de plaine avec 4 bilans biologiques, 3 évaluations cliniques et 2 évaluations de la qualité de vie (avant le 1^{er} cycle et après le 4^{ème} cycle.)

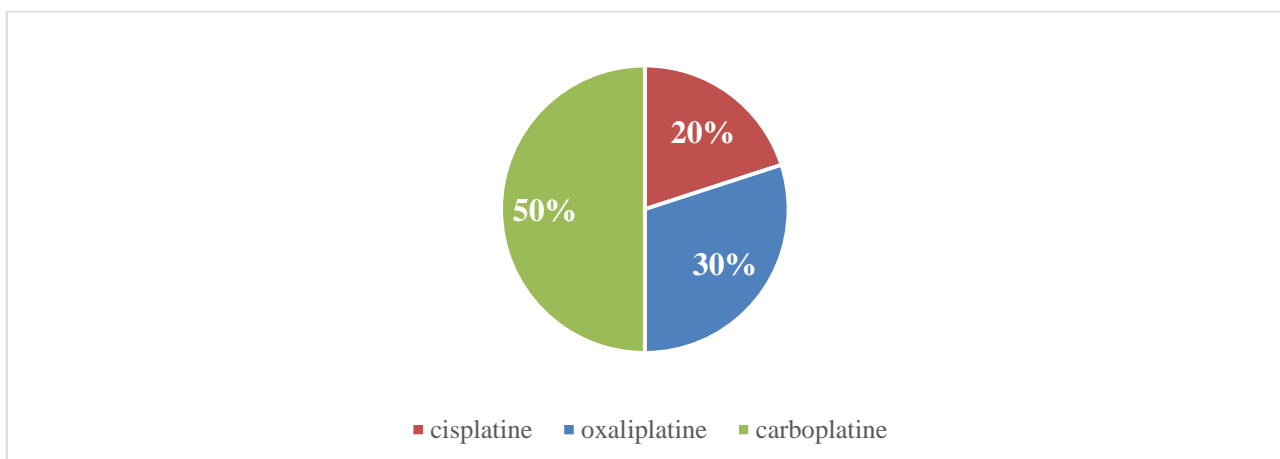


Figure 11 : Répartition de la population évaluable selon la molécule reçue.

La moitié des patients qui ont fait 4 cures ont reçu le carboplatine, le tiers ont reçu l'oxaliplatine et 20% ont reçu le cisplatine.

IV.1.12 Les associations de cytotoxiques avec les sels de platine

Tableau XI : Les cytotoxiques utilisés en association avec les sels de platine.

Les autres cytotoxiques	Oxaliplatine	Cisplatine	Carboplatine	Global
Capecitabine	15,28%	15,28%	8,33%	38,89%
Paclitaxel	0,00%	0,00%	23,61%	23,61%
5 Fu	11,11%	0,00%	5,56%	16,67%
Gemcitabine	0,00%	0,00%	11,11%	11,11%
Docétaxel	0,00%	2,78%	4,17%	6,95%
Etoposide	0,00%	2,78%	4,17%	6,95%
Vinorelbine	0,00%	1,39%	2,78%	4,17%
Epirubicine	4,17%	0,00%	0,00%	4,17%
Bévacizumab	0,00%	0,00%	2,78%	2,78%
Pemetrexed	0,00%	0,00%	2,78%	2,78%
Nimotuzumab	0,00%	1,39%	0,00%	1,39%
Doxorubicine	0,00%	0,00%	1,39%	1,39%

Plusieurs cytotoxiques sont associés aux sels de platine, les plus fréquents sont avec le Capecitabine (32.5%), puis le Paclitaxel (17.5%) et Gemcitabine (15%).

IV.2 Toxicités biologiques

IV.2.1 Toxicité hématologique

a) Résultats de l'hémogramme sanguin

- **Les Leucocytes :**

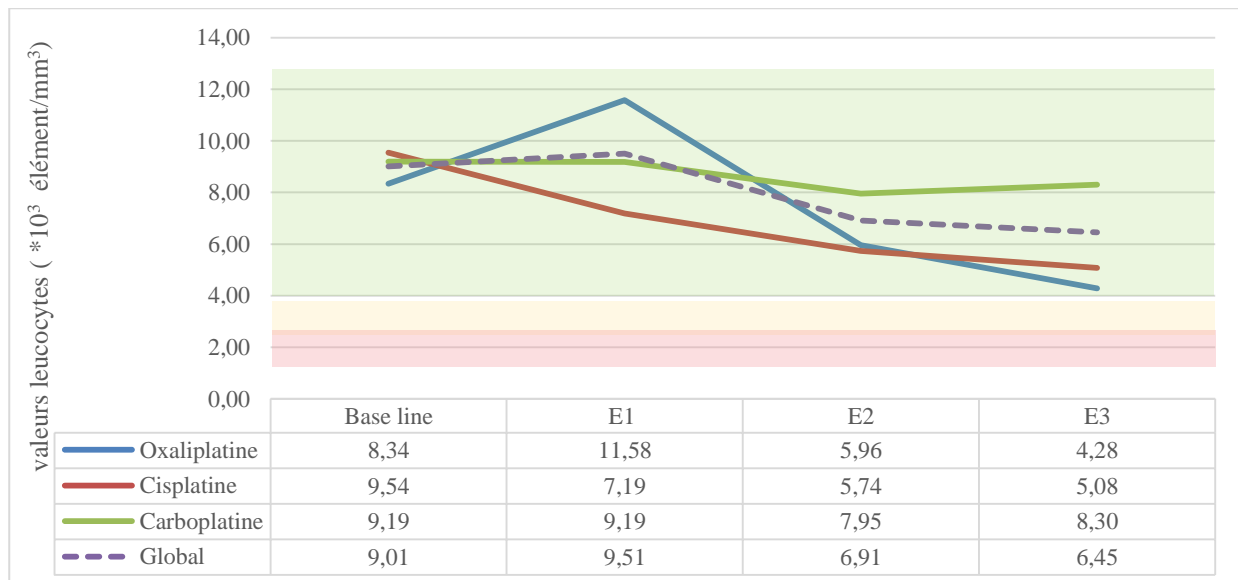


Figure 12 : Profil de variation de leucocytes.

Nous observons une diminution des valeurs de leucocytes pour la classe des sels de platine qui s'accroît d'un cycle au suivant, elle est plus importante avec oxaliplatine et cisplatine.

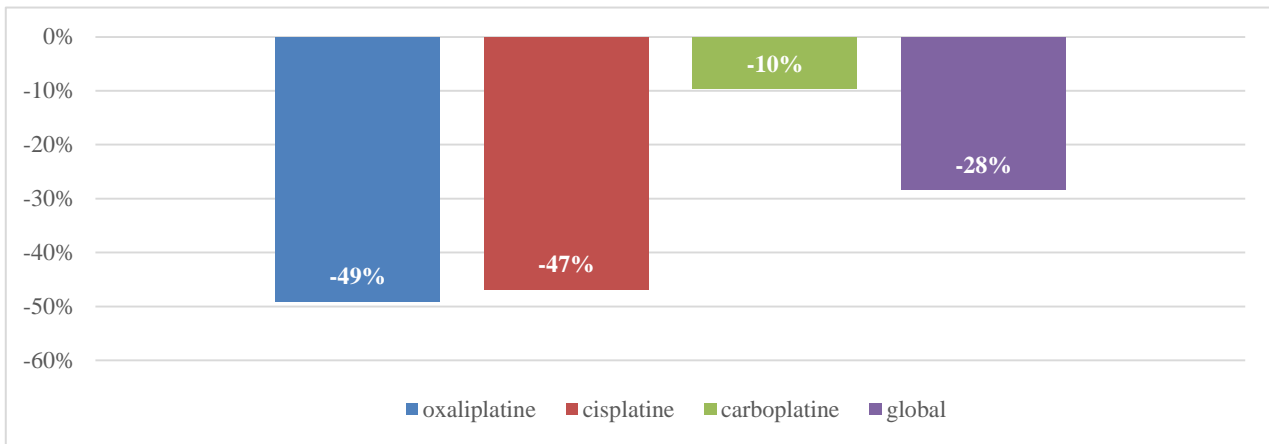


Figure 13 : Taux de variation des leucocytes entre le base line et le quatrième cycle de traitement.

Le taux moyen de diminution de leucocytes est d'environ 28% pour la classe de sels de platine.

Une diminution de moitié est observée chez les patients sous cisplatine et oxaliplatine, et de 10% pour le carboplatine.

- **Les Neutrophiles :**

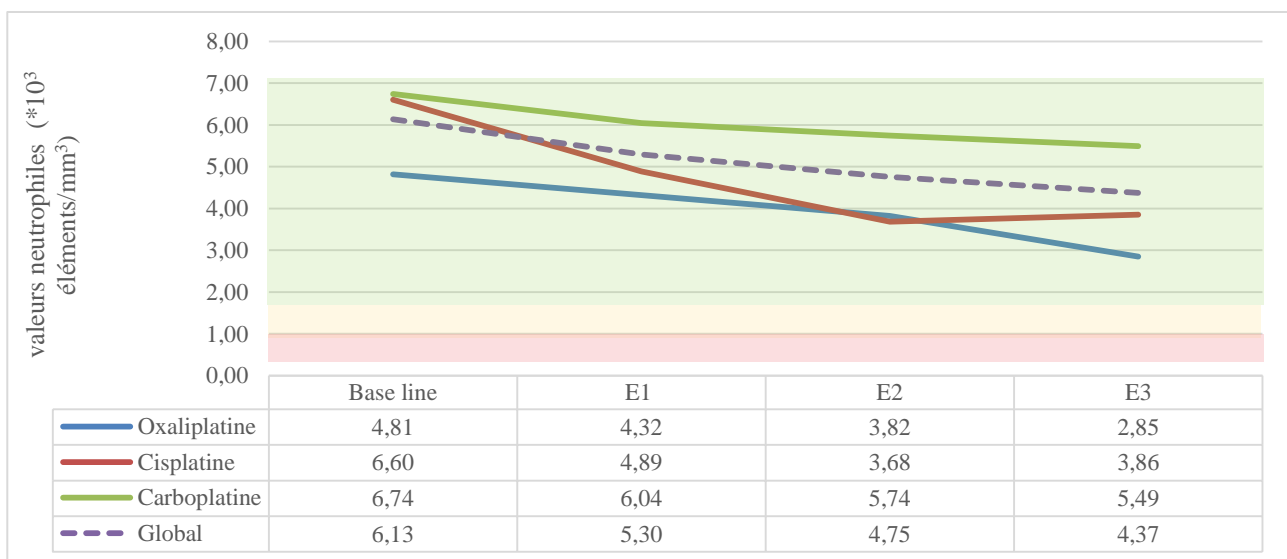


Figure 14 : Profil de variation des neutrophiles.

En général, une diminution des neutrophiles est observée pour la classe de sels de platine. Cette diminution survient dès les premiers cycles et elle est plus marquée après le troisième.

Pour les 4 cycles, les valeurs moyennes de neutrophiles sont supérieures à 2000 élément/mm³.

Aucun cas d'agranulocytose n'a été observé pendant l'étude.

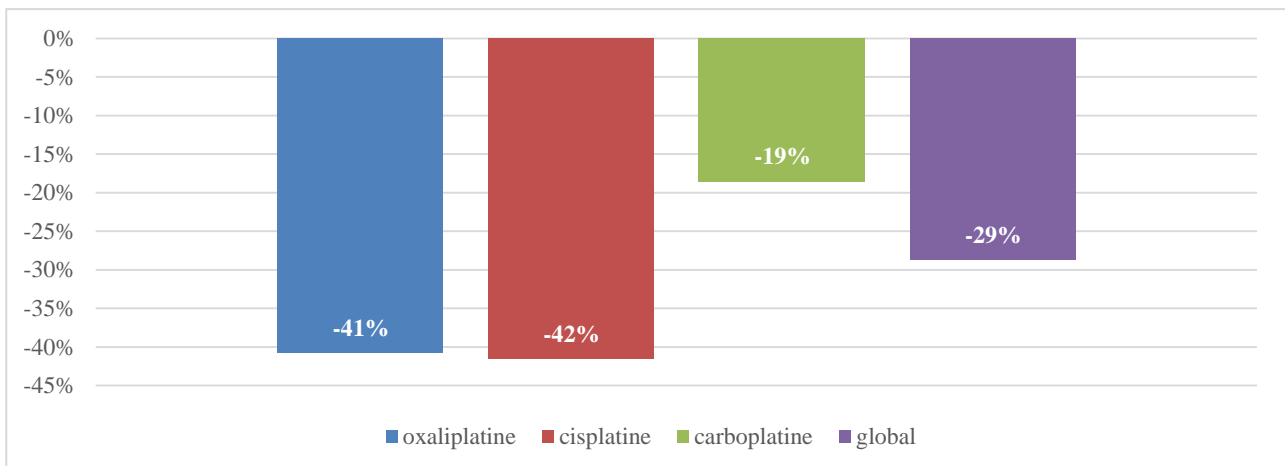


Figure 15 : Taux de variation des neutropénies entre le base line et le quatrième cycle de traitement.

En général on note une diminution de neutrophiles de 29% avec la classe des sels de platine après le 4^{ème} cycle de cure. Cette diminution est plus marquée pour l'oxaliplatine et le cisplatine (41% et 42% respectivement) par rapport au carboplatine (19%).

- **L'hémoglobine :**

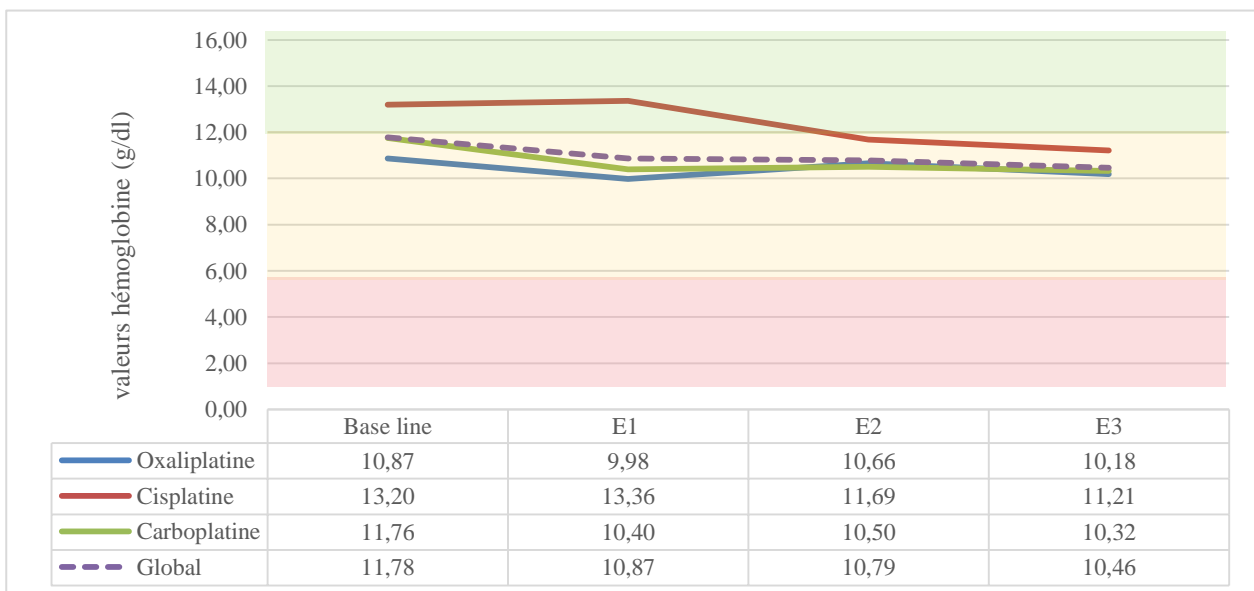


Figure 16 : Profil de variation des valeurs de l'hémoglobine.

Une diminution modérée de valeurs de l'hémoglobine est remarquée au cours des 4 cycles.

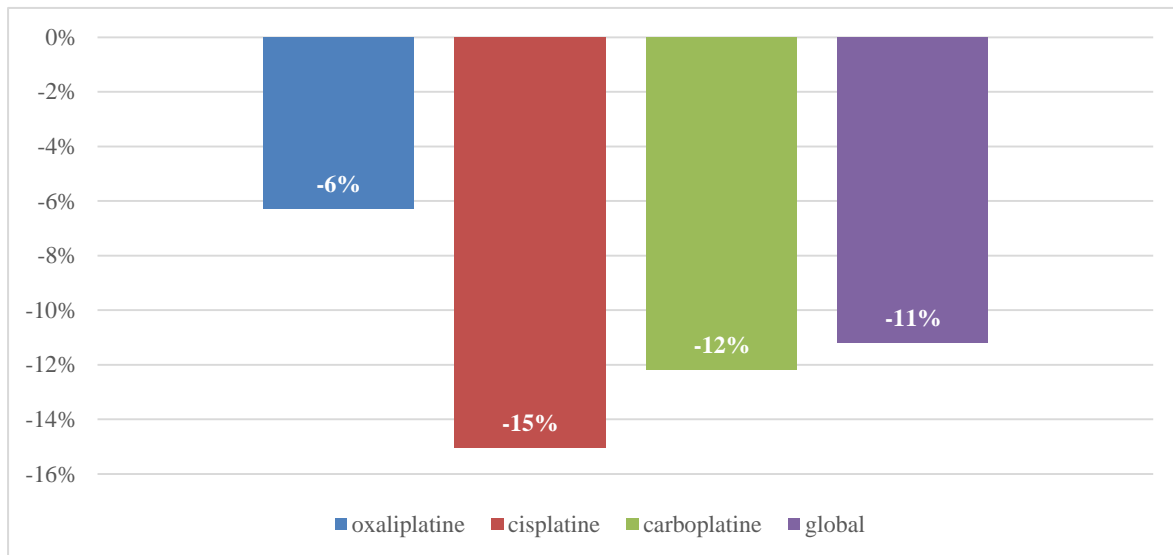


Figure 17 : Taux de variation de l'hémoglobine entre le base line et le quatrième cycle de traitement.

L'ampleur de la diminution est plus importante pour le cisplatine (15%) et le carboplatine (12%) par rapport à l'oxaliplatine (6%).

- **Les plaquettes :**

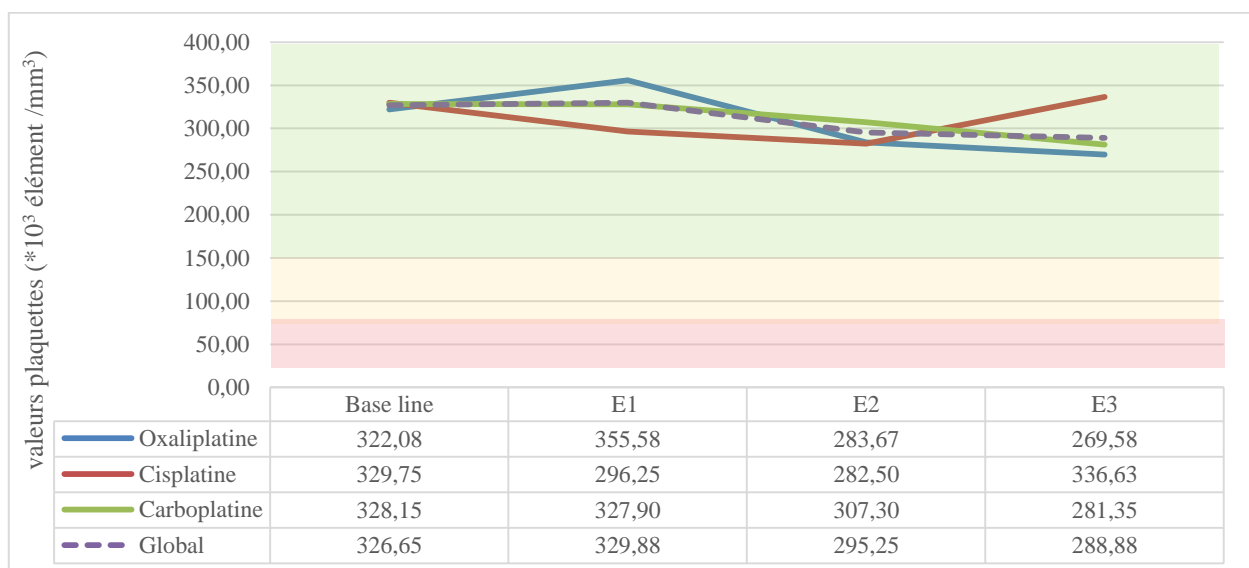


Figure 18 : Profil de variation des valeurs de plaquettes.

En général, une diminution légère de plaquettes est notée pour la classe de sels de platine sauf pour le cisplatine ou une faible augmentation est observée après le deuxième cycle.

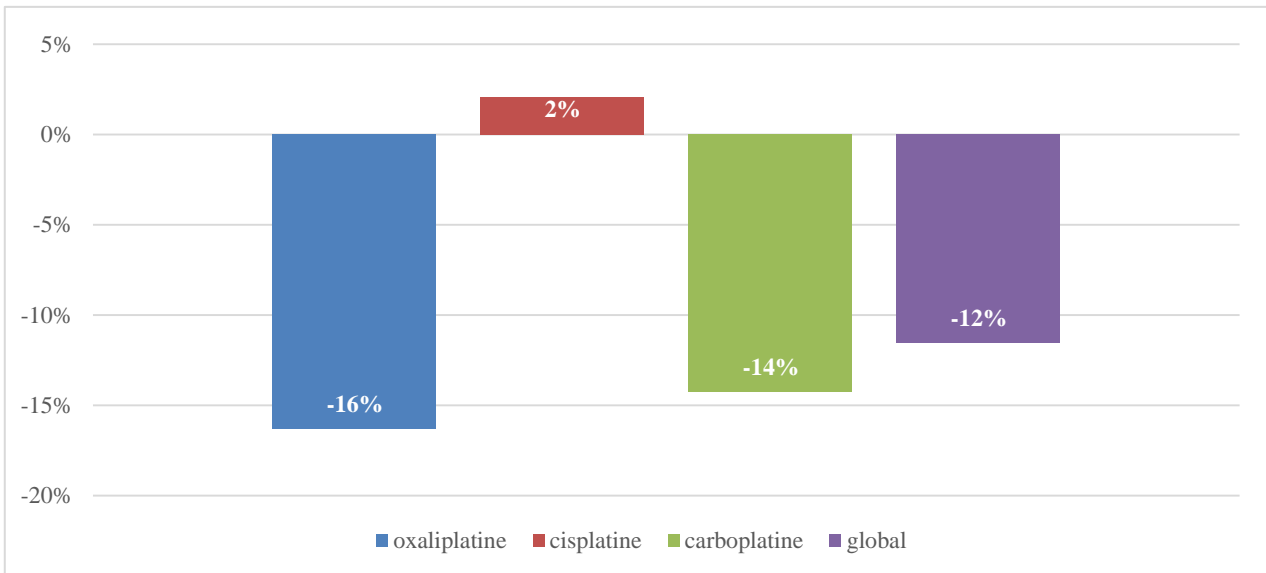


Figure 19 : Taux de variation de plaquettes entre le base line et le quatrième cycle de traitement.

En général, le taux moyen de diminution de plaquettes est de 12 % pour la classe de sels de platine. Le taux de diminution de plaquettes avec l’Oxaliplatine et Carboplatine est respectivement 16% et 14%. Une légère augmentation de 2% est observé avec le Cisplatine.

b) Evaluation de la toxicité hématologique

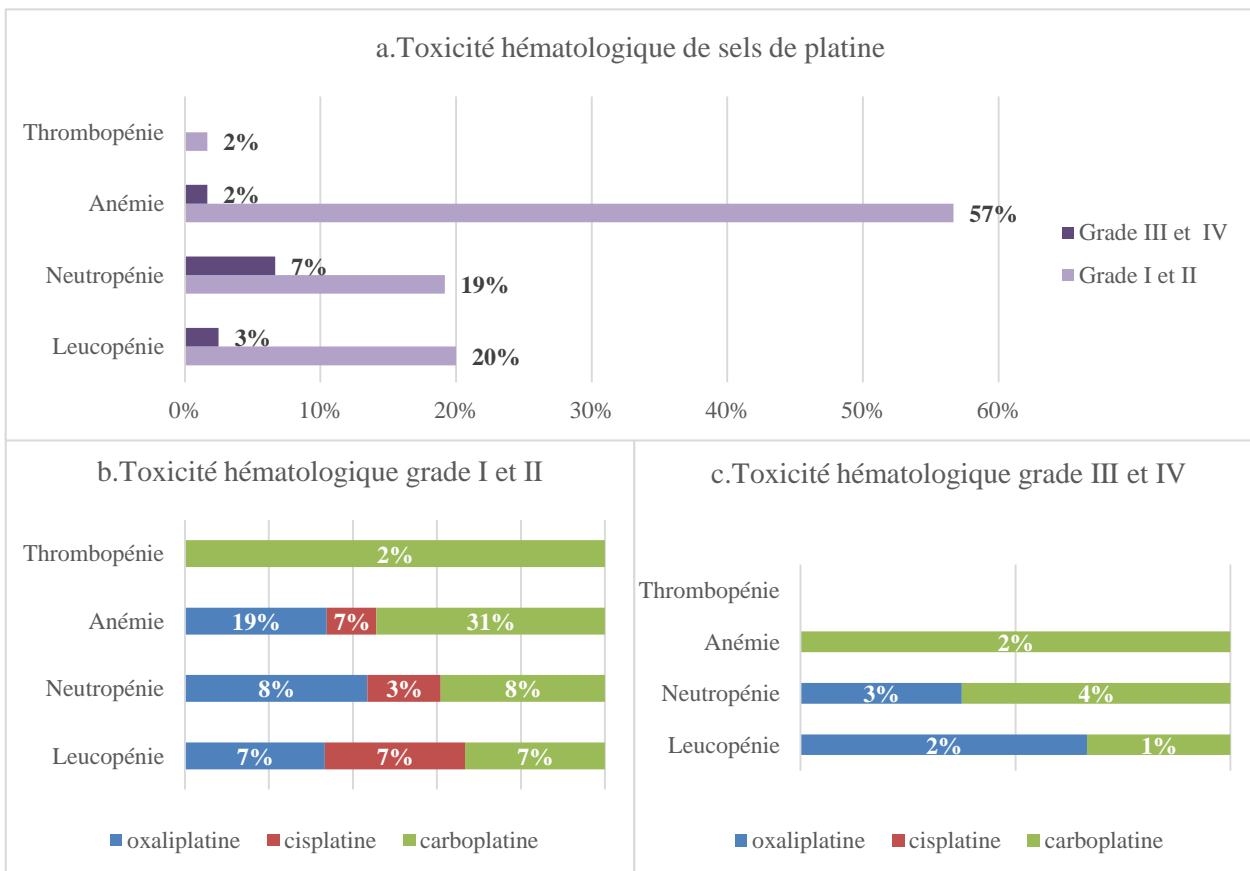


Figure 20: Fréquences et gradation de la toxicité hématologique.

Dans notre étude, le **carboplatine** paraît la molécule la plus hématotoxique.

- **Leucopénie et neutropénies**

Environ 20% des patients sous sels de platine ont présenté des cytopénies modérées (la plupart des cas de leucopénie et de neutropénie sont des grades I et II), la fréquence de survenue des grades III et IV est inférieur à 10%.

Les taux de cytopénies de grades I et II se rapprochent pour les trois molécules.

Il n'y a pas de survenue de toxicité grade III et IV avec le cisplatine.

- **Thrombopénie**

Les cas de thrombopénie sont peu fréquents, de grade de toxicité I et II uniquement et observés exclusivement avec le carboplatine.

- **Anémie**

La fréquence des épisodes d'anémie survenue chez le total des patients traités est de 58% ce sont majoritairement des anémies modérées de grade I et II (31% avec carboplatine et 19% oxaliplatine).

L'anémie de grade I et II est très fréquente avec le carboplatine et peu fréquente avec le cisplatine tandis que L'anémie sévère de grade III et IV est exclusive pour le carboplatine.

IV.2.2 Toxicité rénale

a) Résultats de bilan rénal

- **Urée sanguine**

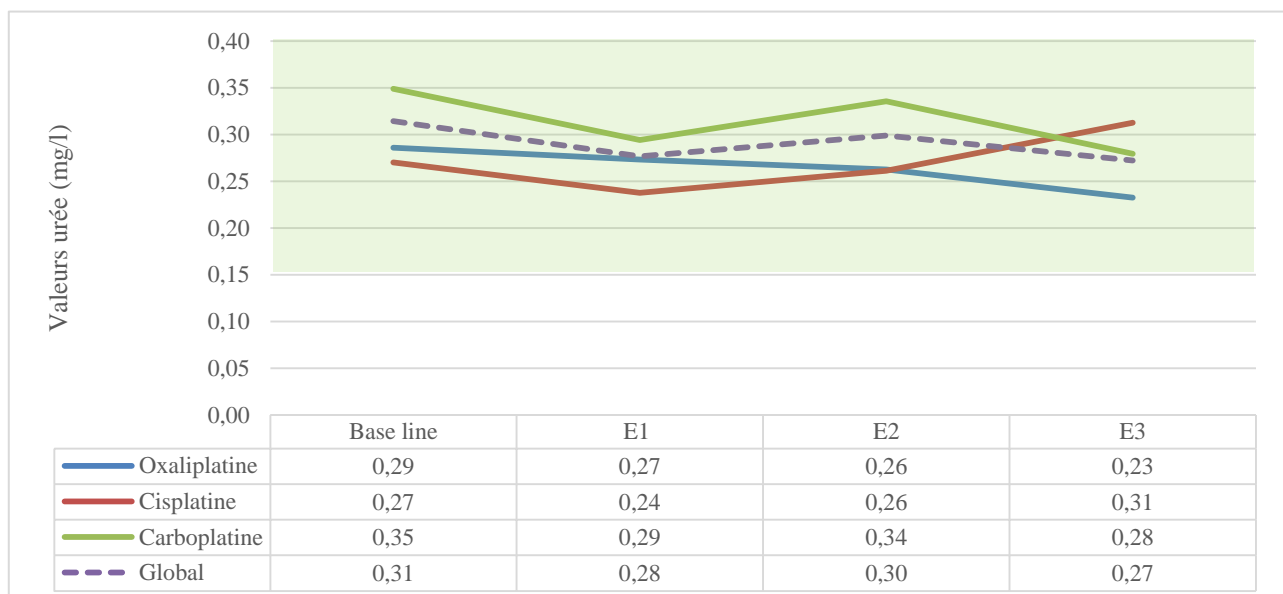


Figure 21: Profil de variation de l'urée sanguine.

Nous remarquons une légère perturbation dans les valeurs moyennes de l'urée chez les patients sous sels de platine au cours des 4 cycles de traitement. Ces valeurs sont dans les normes. (< 0.55mg/l).

- **La créatinine sanguine**

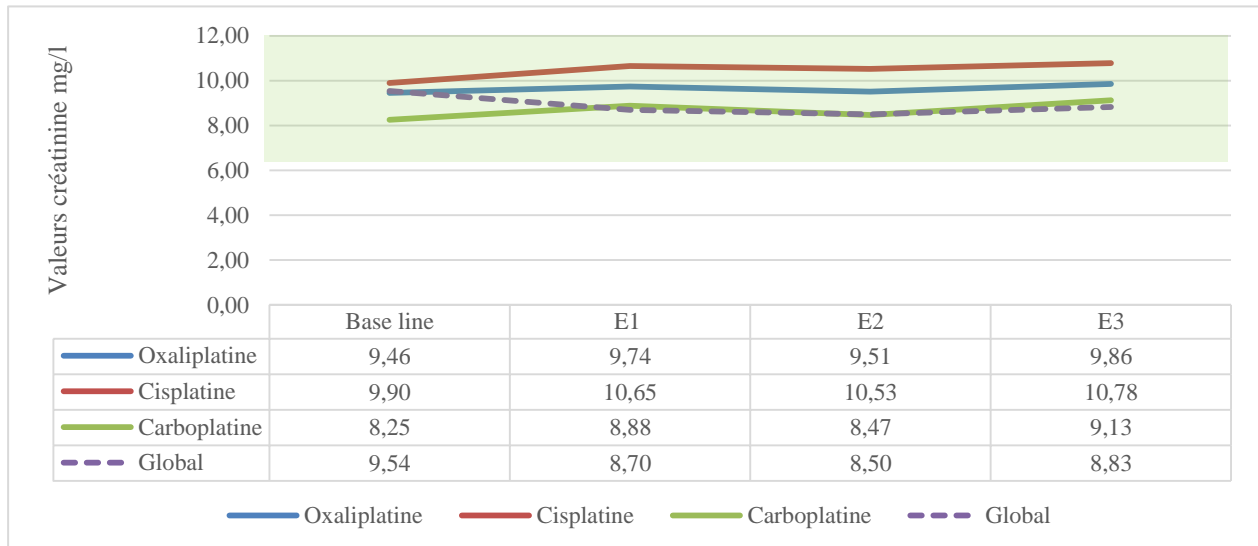


Figure 22: Profil de variation des valeurs de la créatinine sanguine.

Dans notre étude, les valeurs de la créatinine sanguine sont relativement stables durant les 4 cycles pour les 3 molécules de sels de platine.

b) Evaluation de la toxicité rénale

- **Clairance de la créatinine**

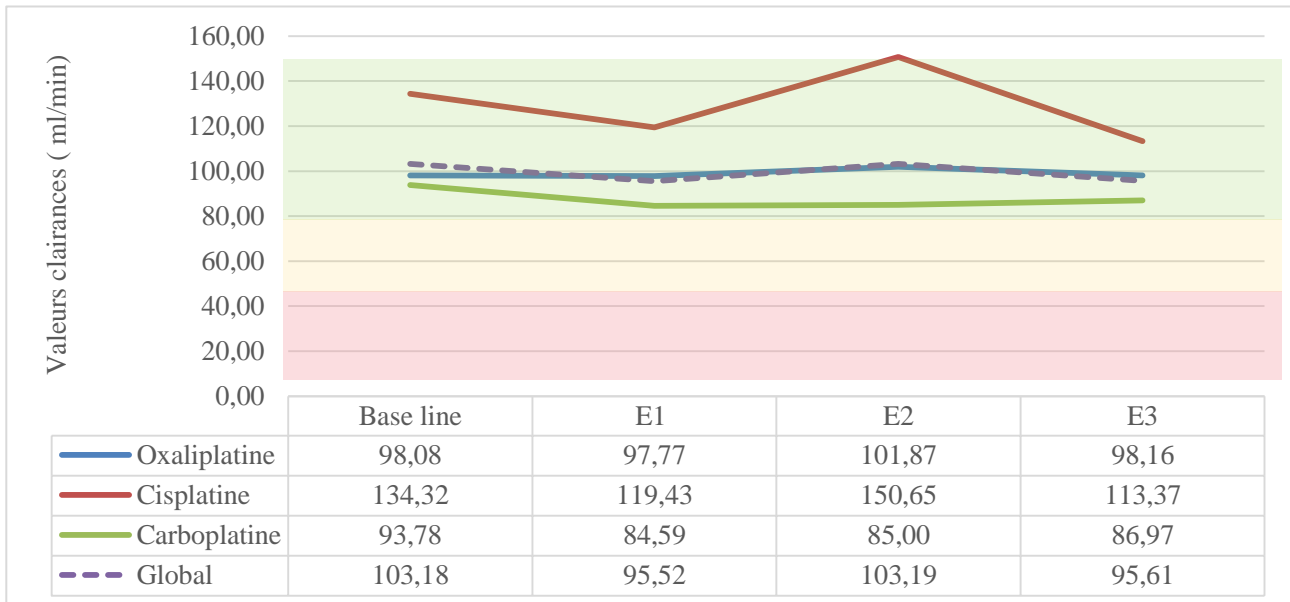


Figure 23 : Profil de variation de la clairance de créatinine.

Dans notre étude, les valeurs moyennes de clairance de la créatinine sont dans les normes pour la classe des sels de platine.

Les valeurs moyennes de la clairance de carboplatine sont les plus diminués, et ils sont pratiquement stables durant les cycles de traitement. ($\approx 85 \text{ ml/min}$)

Par contre on observe une perturbation importante (augmentation suivi d'une diminution) dans la clairance de créatinine en cas d'administration de cisplatine (avec une valeur maximale $\approx 150\text{ml/min}$ et minimale $\approx 100\text{ml/min}$)

Les valeurs des clairances sont relativement stables durant les 4 cycles de traitement en cas d'administration de l'oxaliplatine. ($\approx 100\text{ml/min}$)

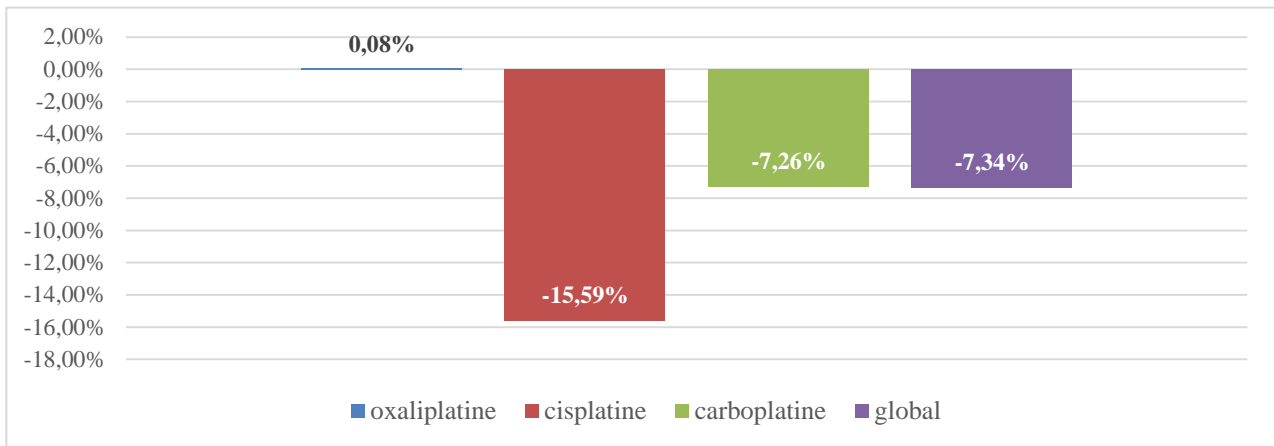


Figure 24 : Taux de variation la clairance sanguine entre le bilan initial et le quatrième cycle de traitement.

Une forte diminution (16%) de la clairance après 4 cycles de cure est notée chez les patients sous cisplatine. Le taux de diminution avec carboplatine est de 7%. L'oxaliplatine n'a pas provoquée une diminution de la clairance après 4 cycles de cures.

Tableau XII : Taux de clairance de la créatinine pour les 3 molécules après le 4eme cycle.

Clairance de créatinine	Oxaliplatine	Cisplatine	Carboplatine	Global
$\geq 90\text{ml}$	50%	66%	47%	50%
60-89ml/min	50%	34%	27%	35%
30-59ml/min	0%	0%	26%	15%
15-29ml/min	0%	0%	0%	0%
$< 15\text{ml/min}$	0%	0%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%

➤ Interprétation des valeurs de la clairance de la créatinine sanguine :

Il n'y a pas d'incidence de cas d'insuffisance rénale (clairance $\leq 30\text{ml/min}$) avec l'oxaliplatine et le cisplatine.

Le carboplatine a été le plus néphrotoxique avec un taux de 26% d'insuffisance rénale modérée.

Aucune des 3 molécules de sels de platine n'a causé une insuffisance rénale sévère.

IV.2.3 Toxicité hépatique

a) Résultats de bilan hépatique

- Les transaminases :

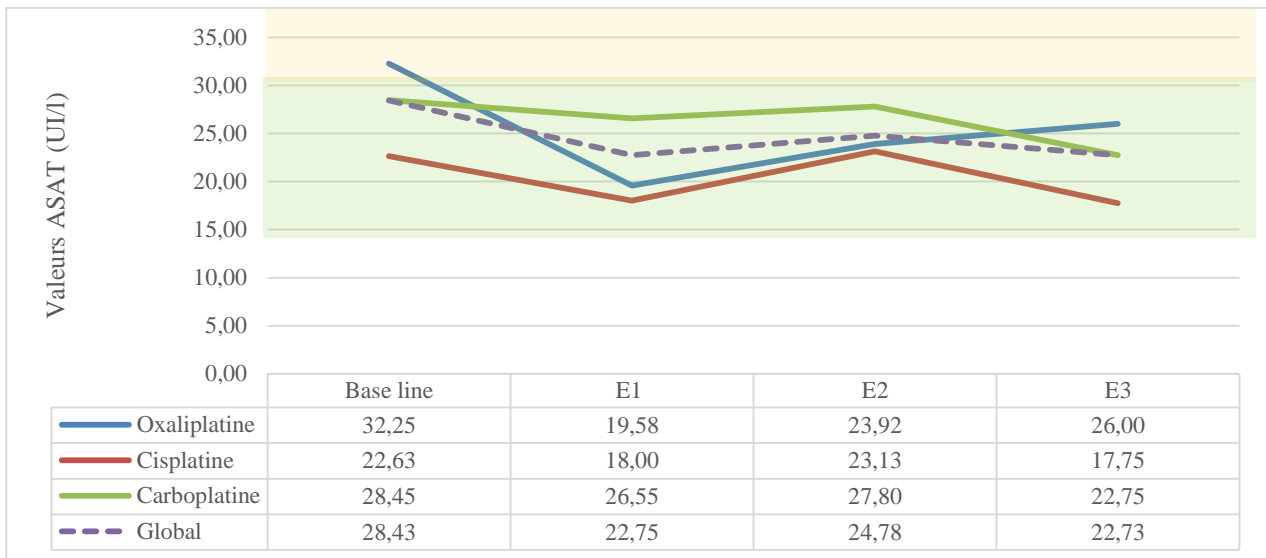


Figure 25 : Profil de variation des ASAT.

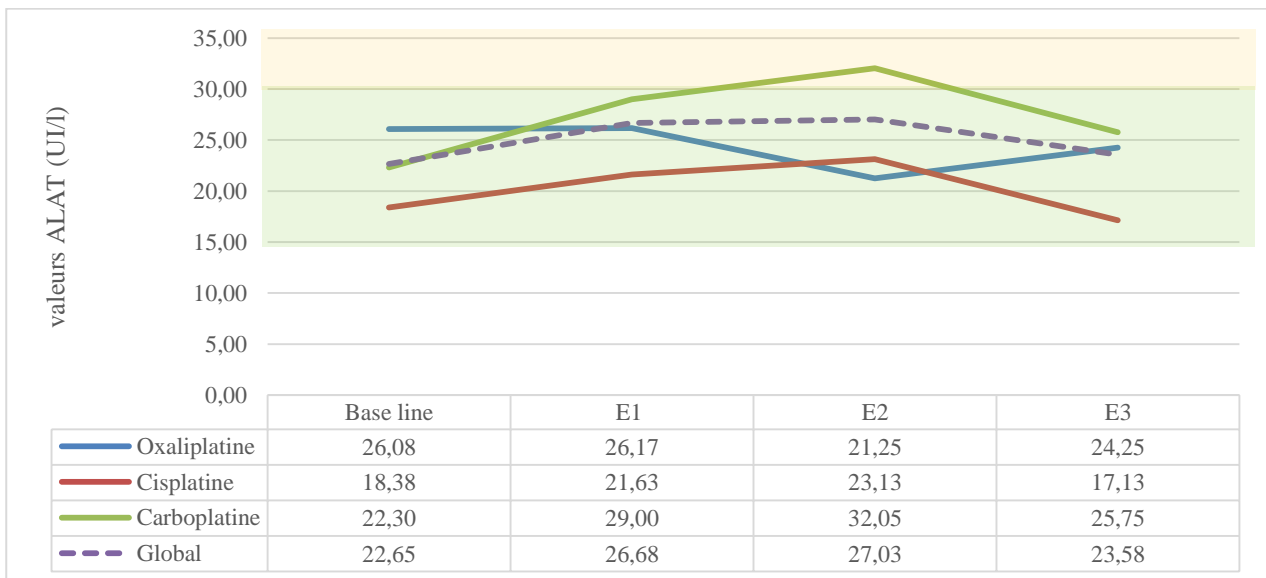


Figure 26 : Profil de variation des ALAT.

On note une perturbation légère et modérée des valeurs moyennes de transaminases hépatiques.

Ces valeurs restent toujours dans les normes.

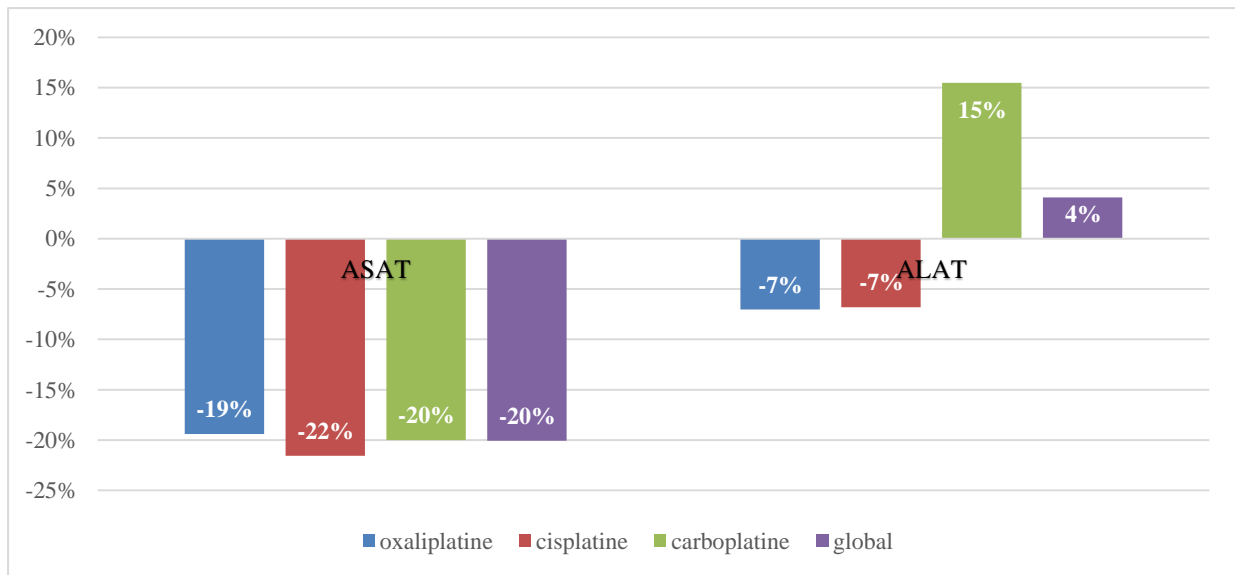


Figure 27 : Taux de perturbation des transaminases entre le bilan initial et le quatrième cycle de traitement.

On observe une diminution des ASAT entre le bilan initial et le quatrième cycle avec un taux comparable pour les trois molécules (d'environ 20%)

Une augmentation de 15% des ALAT est notée avec le carboplatine, alors qu'on observe une faible diminution de 5% avec les autres molécules.

- **Les Phosphatases alcalines et bilirubine totale**

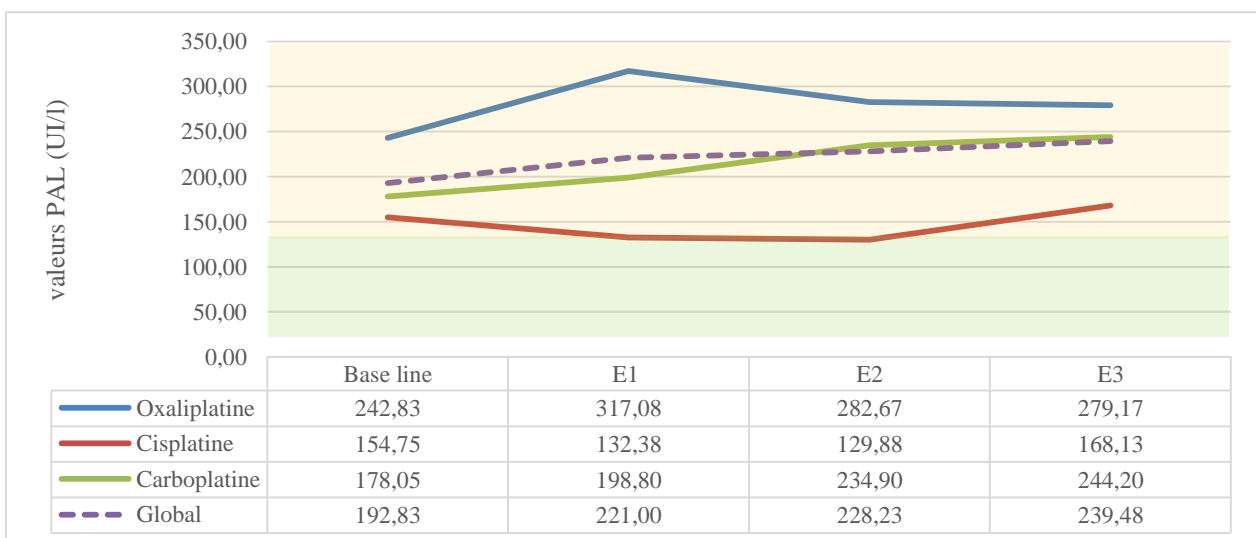


Figure 28 : Profil de variation des phosphatases alcalines.



Figure 29 : Profil de variation de la bilirubine totale.

Une augmentation des valeurs de PAL et BL totale est observé durant les cycles de traitement mais sans atteindre des valeurs toxiques.

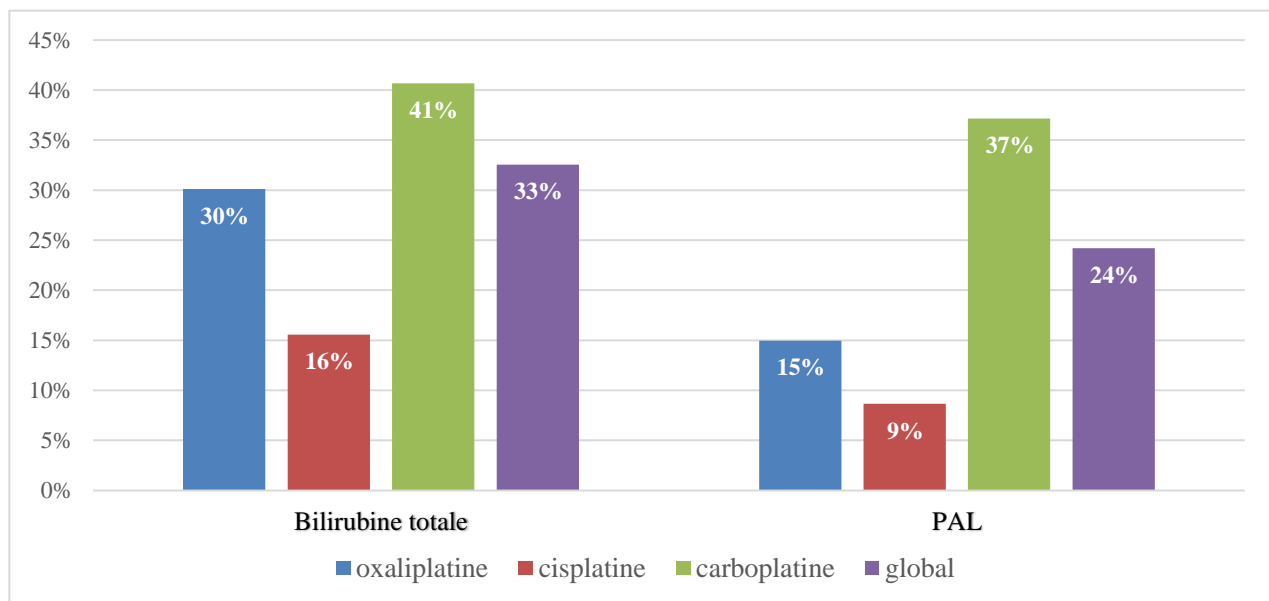
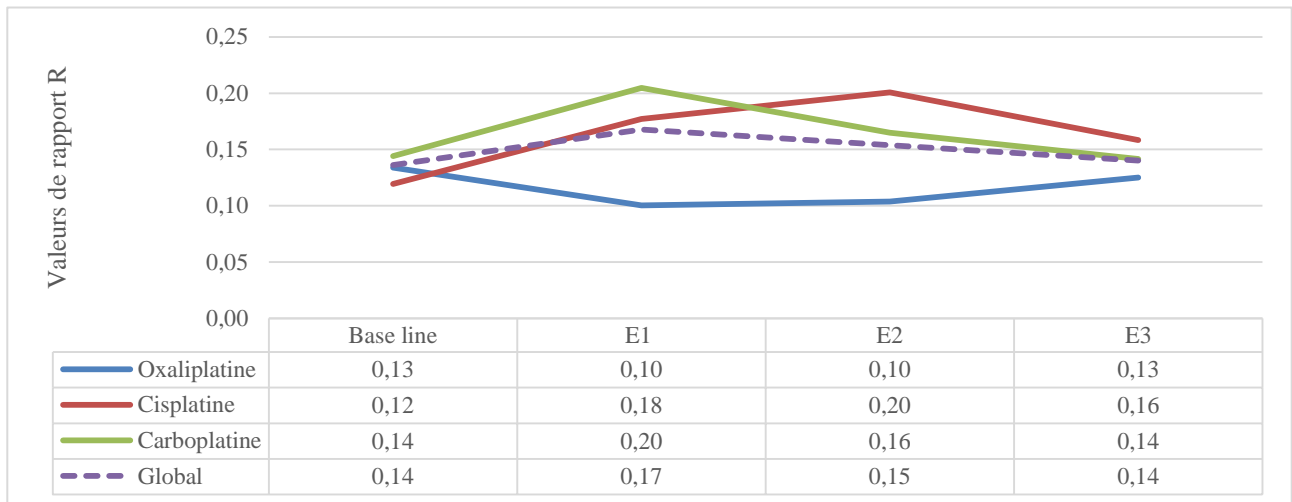


Figure 30 : Taux de variation de phosphatases alcalines et de bilirubine totale.

Le pourcentage d'augmentation moyen de bilirubine totale chez les patients sous sels de platine est d'environ 33%, et celui de phosphatases alcalines est d'environ 24%. Cette augmentation est plus importante avec le carboplatine suivi de l'oxaliplatine.

b) Evaluation de la toxicité hépatique

- **Le rapport R (R= ALAT/PAL)**



Les valeurs de rapport R sont inférieures à 2, et ils sont généralement stables durant les 4 cycles.

Dans l'ensemble au cours de notre étude la survenue d'une toxicité hépatique était rare (les valeurs des enzymes hépatiques ne sont pas toxiques). Par conséquent, le calcul de rapport R pour typer l'atteinte hépatique (cytolytique ou cholestasique) n'est pas significatif.

IV.3 Toxicités cliniques

IV.3.1 Toxicité neurologique

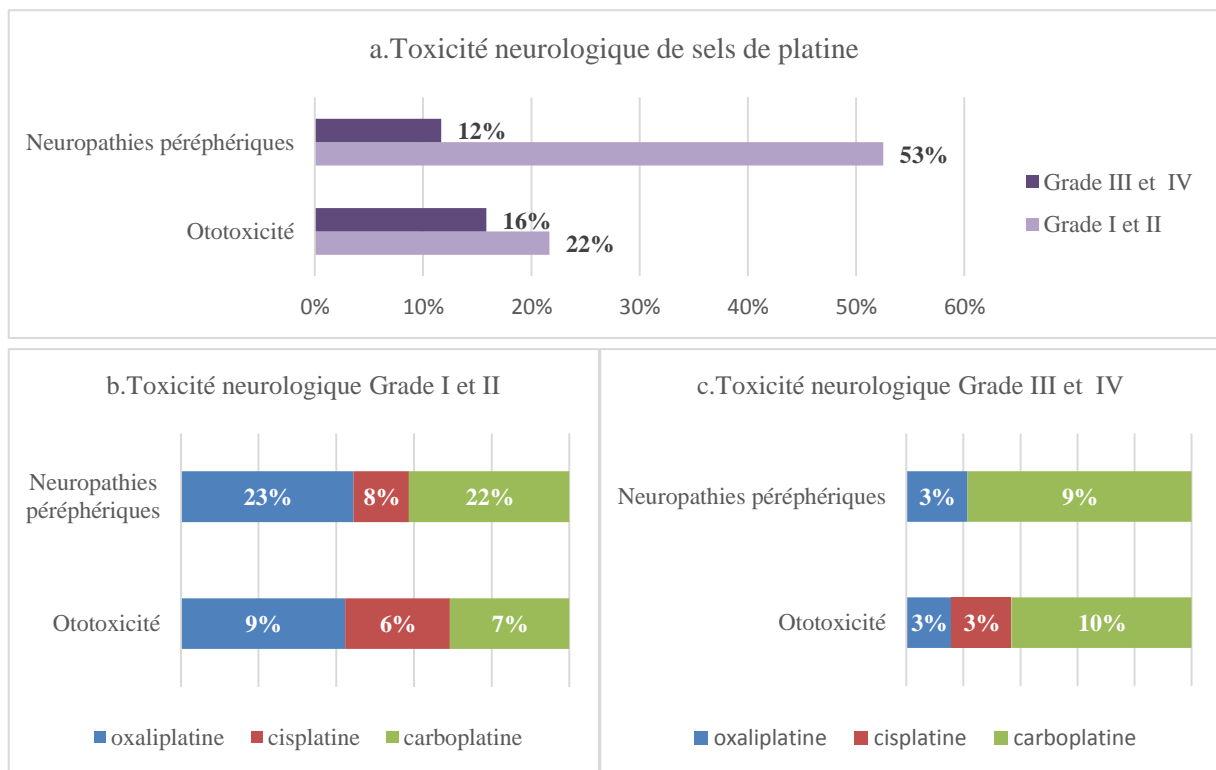


Figure 32 : Fréquence et graduation de toxicité neurologique.

En général, le taux des épisodes de neuropathies périphériques observées au cours de traitement par les sels de platine est plus de 50% dont 12% sont de grade III et IV.

Les neuropathies périphériques de grade I et II sont majeurs chez les patients sous oxaliplatine (23%) et carboplatine (22%), par contre 8% seulement sous cisplatine.

On n'observe pas de toxicité grade III et IV pour le cisplatine.

La survenue d'ototoxicité de grade I et II est de 16%. Elle est présente de façon égale pour les 3 molécules, tandis que celle de grade III et IV est de 22% et elle est fréquente avec le carboplatine (10%).

Aucun cas de surdité n'est apparu pour nos malades.

IV.3.2 Toxicité digestive

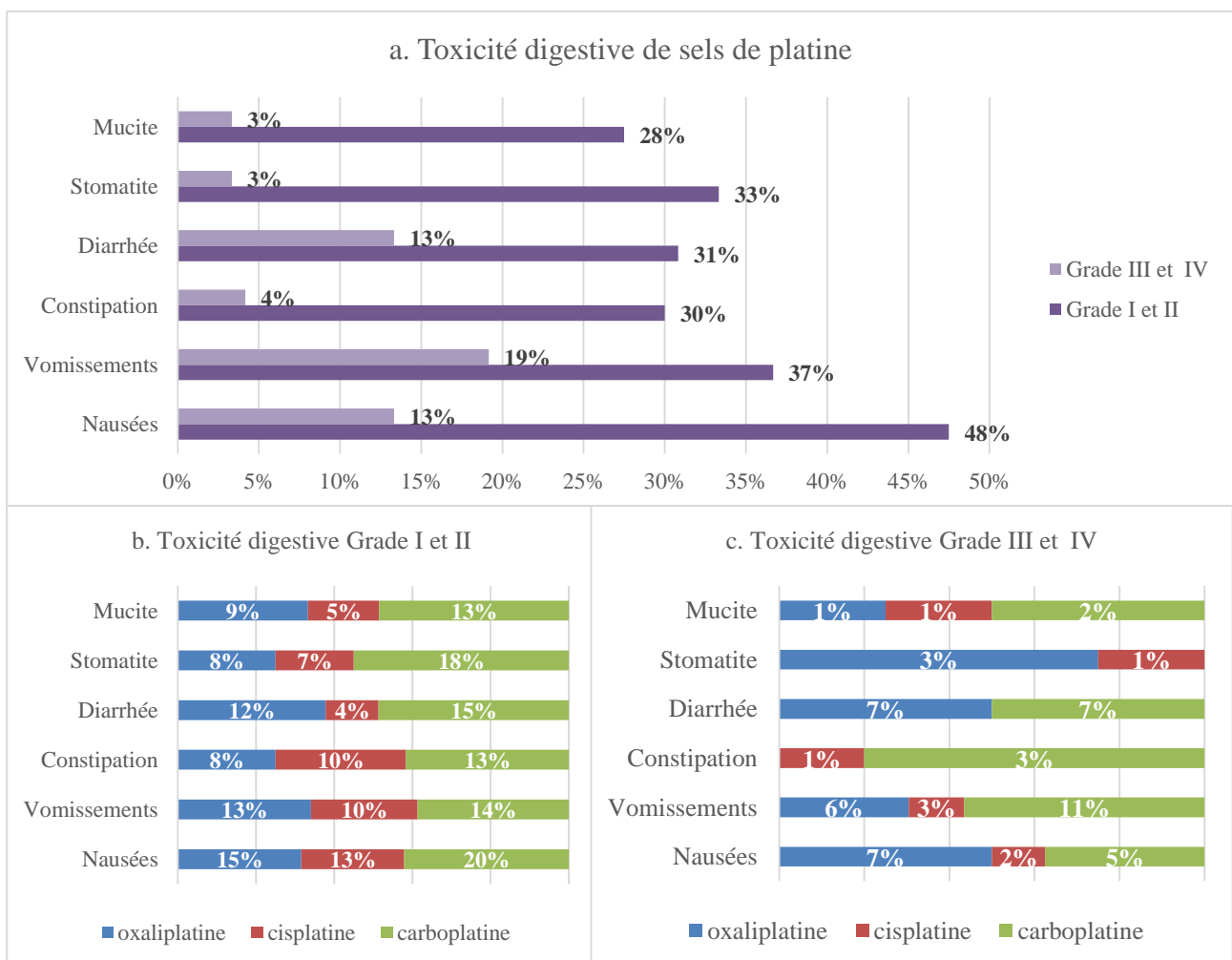


Figure 33 : Fréquence et gradation de toxicité digestive.

En général la toxicité digestive des sels de platine est très fréquente, elle est plus prononcée avec le carboplatine et l'oxaliplatine.

Plus que la moitié des patients présentent des NVCI (nausées et vomissements chimio-induits), 44% de diarrhées et 34% de constipations (tous grade confondu).

Les troubles de muqueuses (mucites et stomatites) ne peuvent être négligeables pour cette classe :

Les mucites et stomatites de grade I et II sont très fréquentes avec le carboplatine tandis que les stomatites de grade III et IV sont observées uniquement avec l'oxaliplatine et cisplatine (3% et 1%).

Les troubles de transits sont plus fréquents avec carboplatine qu'avec le cisplatine.

Les nausées et vomissements de grade I et II sont présents avec toutes les molécules avec la même fréquence, et ceux de grade III et IV sont plus marqués avec le carboplatine.

IV.3.3 Toxicité dermatologique

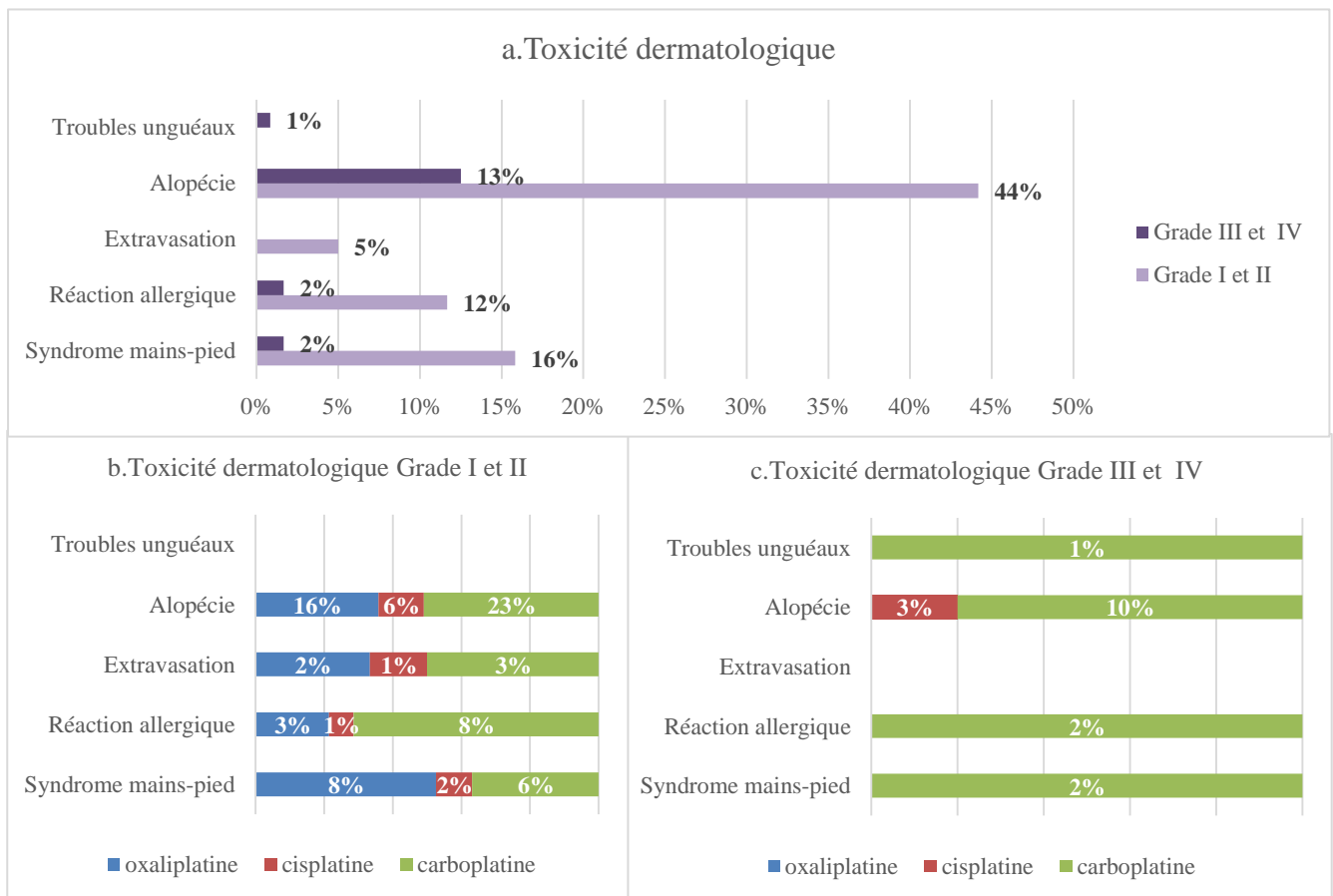


Figure 34 : Fréquence et graduation de toxicité dermatologique.

Plus que la moitié de la population a présenté l'alopecie et 18% le syndrome mains-pieds.

Les réactions d'hypersensibilités, d'extravasation et les troubles unguéaux sont moins fréquents.

La toxicité dermatologique de grade III et IV est observés exclusivement avec le carboplatine.

Pour les toxicités de grade I et II : le carboplatine est également le plus toxique dans les réactions d'hypersensibilités et d'extravasation sauf pour le syndrome mains-pieds qui est majoritaire avec l'oxaliplatine (8%).

IV.3.4 Toxicité respiratoire

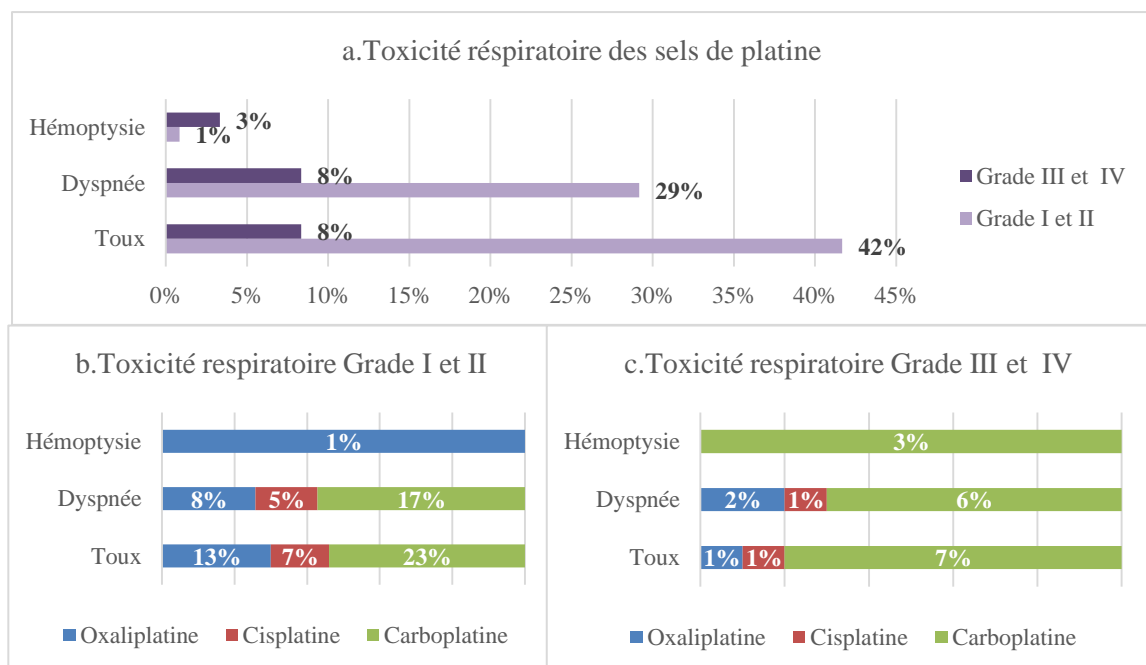


Figure 35 : Fréquence et gradation de toxicité respiratoire.

La moitié de la population sous sels de platine a présenté une toux, 37% ont présenté une dyspnée et 4% ont présenté une hémoptysie.

Les dyspnées et la toux de tout grade sont majoritaires chez les patients sous carboplatine.

L'hémoptysie de grade I et II est présente uniquement chez les patients sous oxaliplatine (1%), par contre celle du grade III et IV est observée exclusivement chez les patients sous carboplatine (3%).

IV.3.5 Autres toxicités

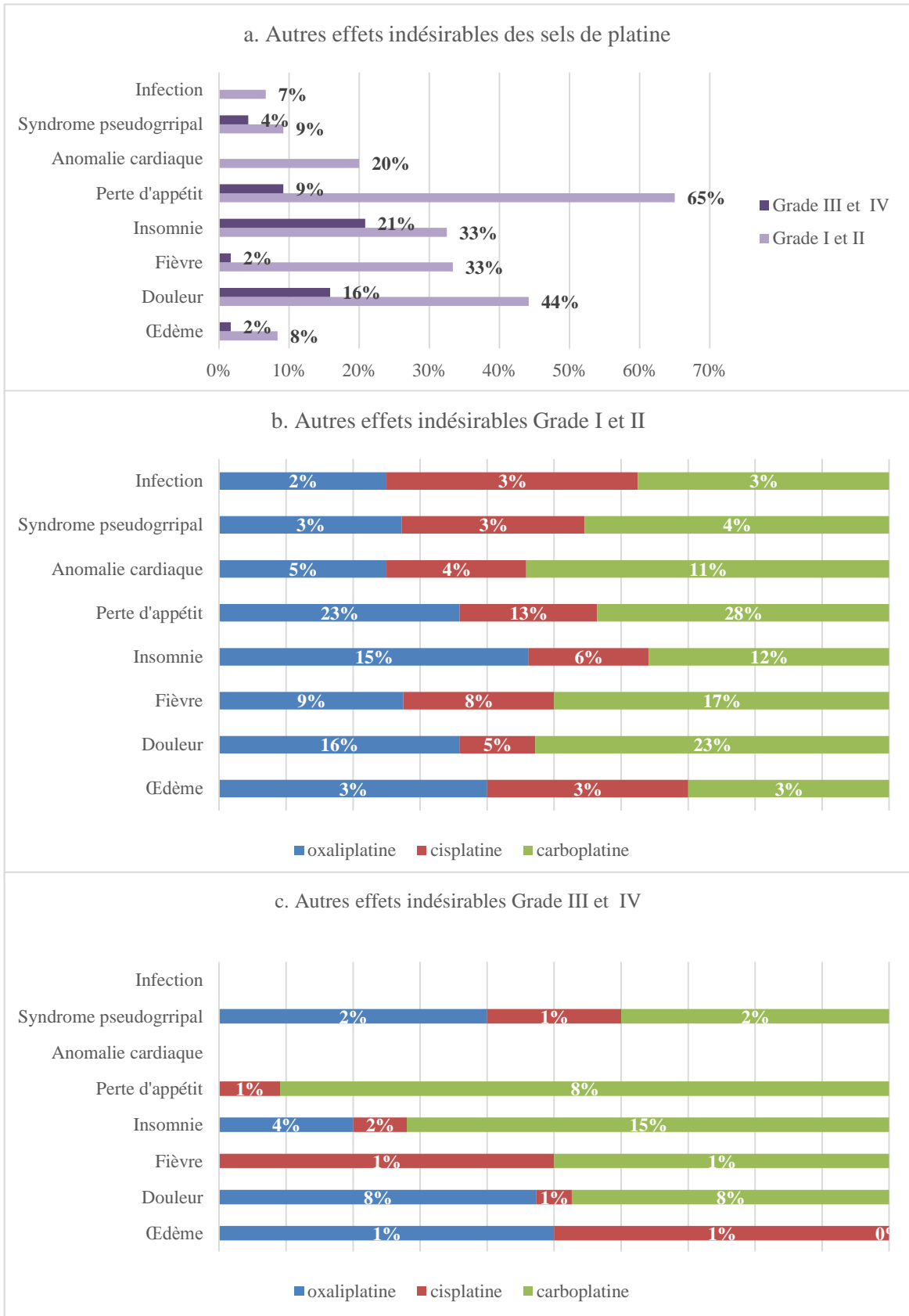


Figure 36: Fréquence et gradation des autres toxicités.

Les cas d'infections chez les patients sous sels de platine représentent 7%. Ils sont de grades I et II uniquement, avec 35% de cas fébriles.

Le syndrome pseudogrippal a été rencontré avec un taux de 13% chez les malades sous sels de platine et avec une incidence comparable pour les trois molécules.

Environ 20% de malades sous sels de platine ont présenté des anomalies cardiaques de grade I et II représentées par la tachycardie beaucoup plus chez les patients sous carboplatine.

L'anorexie est un trouble très fréquent avec un taux de survenu de 74%. Le carboplatine a induit plus d'épisodes de perte d'appétit par rapport au cisplatine.

Les taux de survenu de toxicités grade I et II (est 28% avec carboplatine contre 13% avec cisplatine) et ceux de grade III et IV (8% contre 1% avec cisplatine), cet effet indésirable est commun pour tous types de chimiothérapie.

La moitié des patients souffrent d'une insomnie.

Les œdèmes sont fréquents chez les patients sous sels de platine (10%).

Les épisodes de la douleur ont été nombreux durant la période de traitement, on note environ 16% cas de douleurs modéré (grade I et II) et 44% de cas de douleurs sévères (grade III et IV).

IV.4 L'évaluation de la qualité de vie des patients sous sels de platine

a) Résultats des échelles fonctionnelles

- L'état de santé général

Pour notre population évaluable, 23% des patients ont connu une amélioration dans leur état de santé générale, 23% leur état de santé est resté stable, tandis que 54% ont connu une dégradation par rapport à leur état initiale.

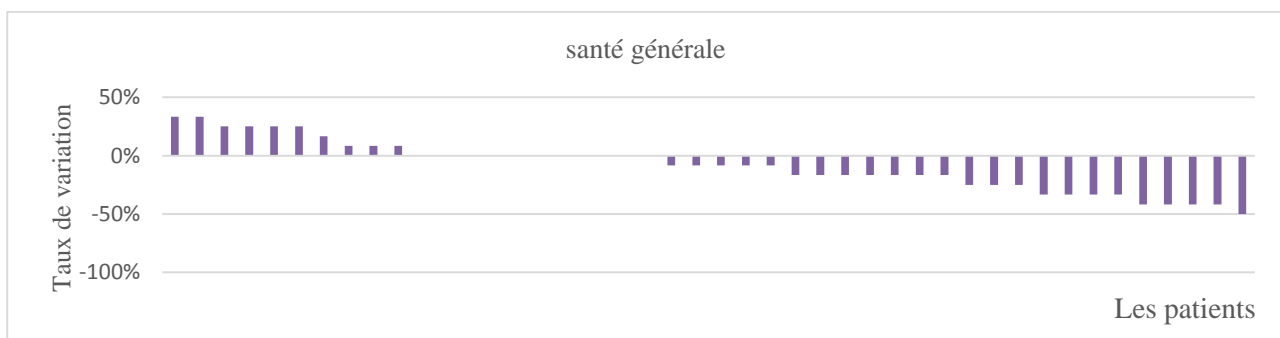


Figure 37: Profil de variations de l'état de santé générale des patients sous sels de platine.

Tableau XIII: Les taux maximal, moyen et minimal de variation de l'état de santé général.

	Les améliorations	Les dégradations
Le taux maximal	30%	50%
Le taux moyen	21%	24%
Le taux minimal	8%	8%

- **L'activité physique**

Dans notre étude, La plupart des patients (57%) ont connu une amélioration plus au moins importante dans leur capacité physique, 11% n'ont connu aucun changement et 32% ont connu une diminution parfois marquante de l'activité physique.

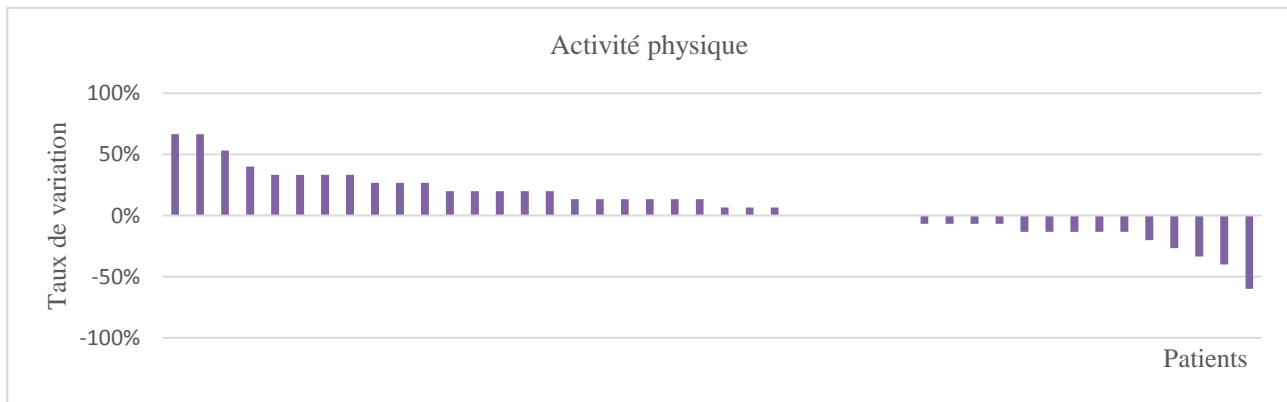


Figure 38 : Profil de variations de capacité physique des patients sous sels de platine.

	Les améliorations	Les dégradations
Le taux maximal	67%	60%
Le taux moyen	26%	21%
Le taux minimal	7%	60%

Tableau XIV: Les taux maximal, moyen et minimal de variation de l'activité physique.

- **L'état émotionnel**

Un taux important de patients (43%) ont connu une amélioration dans leur état psychique contre 25% qui ont connu une régression, alors que 32% n'ont présenté aucun changement.

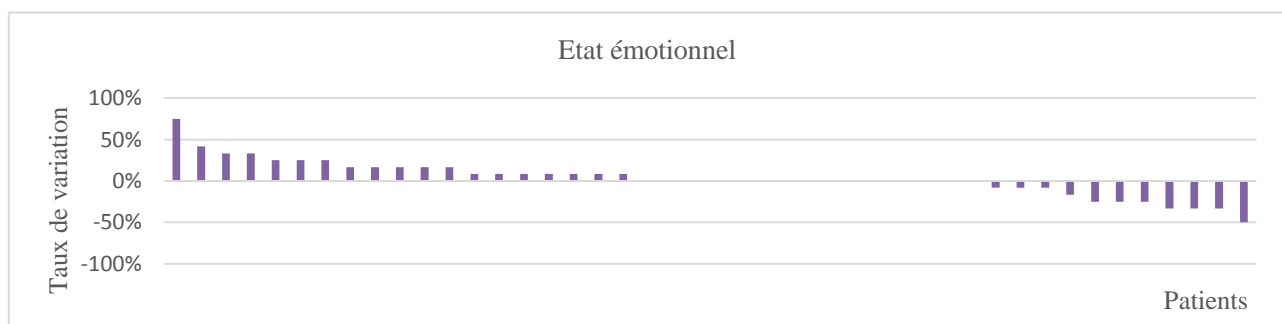


Figure 39 : Profil de variation de l'état émotionnel des patients sous sels de platine.

Tableau XV: Les taux maximal, moyen et minimal de variation d'état émotionnel.

	Les améliorations	Les dégradations
Le taux maximal	75%	50%
Le taux moyen	21%	24%
Le taux minimal	8%	8%

- **Les fonctions cognitives**

Pour les patients de cette étude, un taux de 36% ont connu une amélioration de leurs fonctions cognitives, presque la moitié des patients (45%) ont eu des fonctions cognitives stables, tandis que 18% ont connu une dégradation de fonctions cognitives.

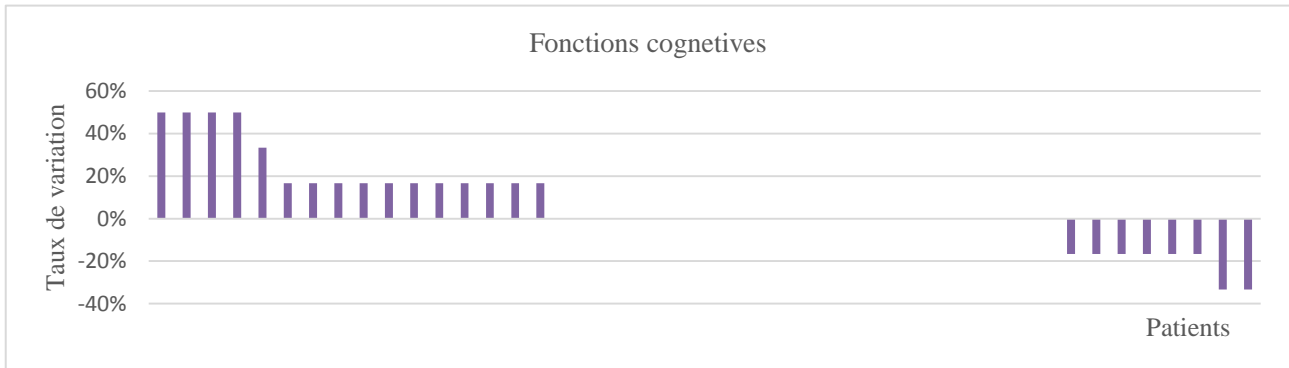


Figure 40 : Profil de variation de fonctions cognitives des patients sous sels de platine.

	Les améliorations	Les dégradations
Le taux maximal	50%	33%
Le taux moyen	26%	21%
Le taux minimal	17%	17%

Tableau XVI: Les taux maximal, moyen et minimal de variation de fonctions cognitives.

- **Les activités sociales**

Dans notre population d'étude, 41% des patients ont connu une amélioration dans leurs activités sociales, 9% uniquement ont connu une dégradation, quand à la moitié des personnes n'ont eu aucun changement.



Figure 41 : Profil de variation d'implication dans les activités sociales des patients sous sels de platine.

Tableau XVII: Les taux maximal, moyen et minimal de variations d'implication dans les activités sociales.

	Les améliorations	Les dégradations
Le taux maximal	50%	50%
Le taux moyen	25%	29%
Le taux minimal	17%	17%

b) Résultats des échelles symptomatiques

• La douleur

L'intensité de la douleur s'est aggravée chez 34% de patients sous sels de platine. Elle est stable chez 25% des patients. Une amélioration de la douleur a été notée pour 41% de patients.

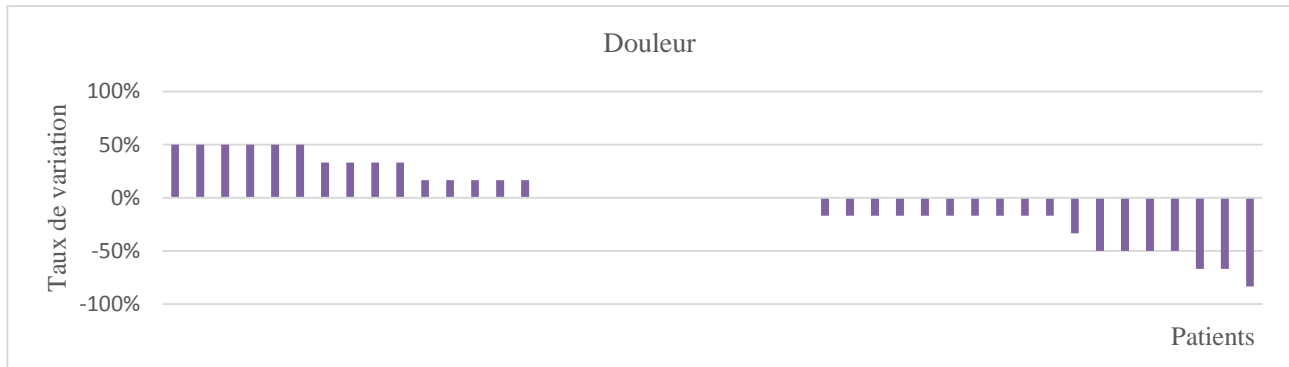


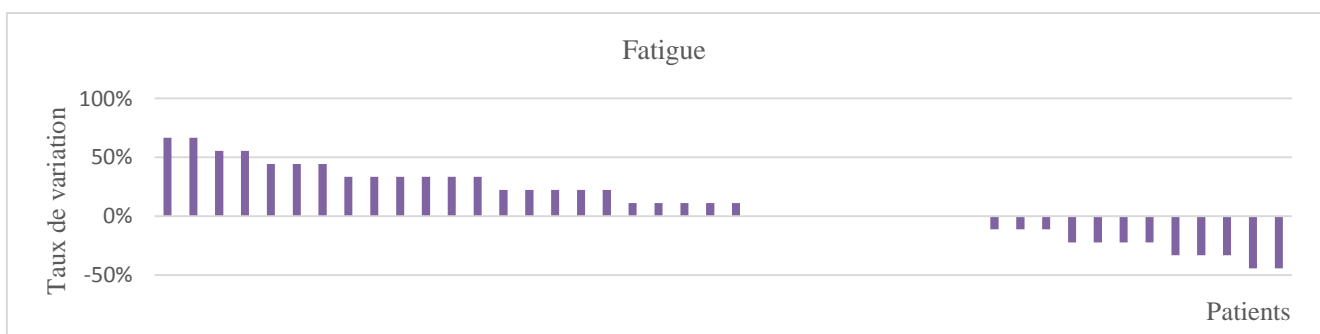
Figure 42: Profil de variation de l'intensité de la douleur des patients sous sels de platine.

	Les améliorations	Les dégradations
Le taux maximal	50%	83%
Le taux moyen	34%	34%
Le taux minimal	17%	17%

Tableau XVIII: Les taux maximal, moyen et minimal de variation de l'intensité de la douleur.

• La fatigue

Dans notre étude, plus que la moitié des patients (52%) ont été plus fatigué à l'évaluation finale ceci s'explique par la lourdeur de traitement par les sels de platine, 20% de patients par contre ont



connu une diminution de l'asthénie, 27% n'ont pas connu un changement.

Figure 43: Profil de variation de l'intensité de la fatigue des patients sous sels de platine.

Tableau XIX: Les taux maximal, moyen et minimal de variation de la fatigue.

	Les améliorations	Les dégradations
Le taux maximal	67%	44%
Le taux moyen	32%	26%
Le taux minimal	11%	11%

IV.5 Etat général des patients de l'étude

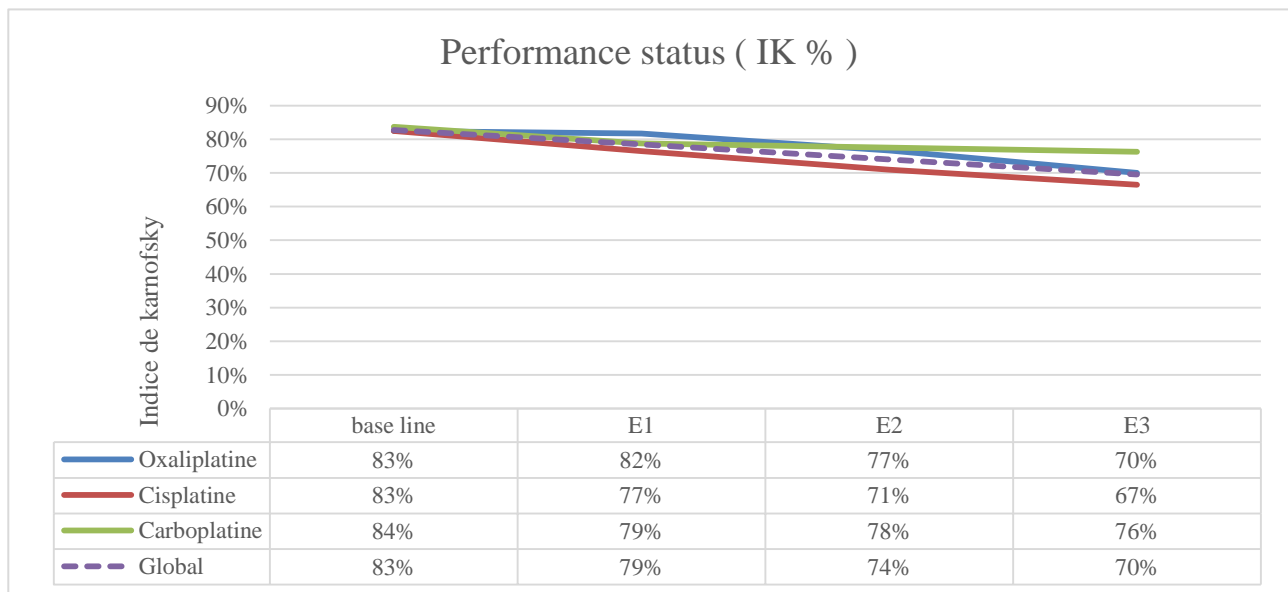


Figure 44 : L'appréciation globale de l'état général des patients par l'Indice de Karnofsky, en fonction de cycles de traitement.

Avant le traitement, notre échantillon comprenait majoritairement des patients avec une activité normale mais au prix d'efforts, la moyenne d'indice karnofsky est de 83%.

On remarque une diminution de l'état générale des patients de la population évaluable.

Après 3 évaluations soit 4 cycles de cure l'IK a diminué avec un taux de 13% pour arriver à 70% chez patients sous sels de platine.

La proportion de diminution d'IK est de : 16%, 13%, 8% pour les patients sous cisplatine, Oxaliplatine, carboplatine respectivement.

Donc en termes de conséquences thérapeutiques, la dégradation de l'état générale des patients était plus fréquente après le traitement par cisplatine par contre le carboplatine a entraîné moins de diminution. En général les patients traités gardaient un pourcentage d'IK supérieur à 70 % après 4 cycles de traitement.

V. Discussion

V.1 Caractéristiques des malades

Au total, nous avons recrutés 72 malades sous sels de platine avec sex-ratio de 1, ils ont tous reçu une polychimiothérapie sauf 1 seul malade. En fait, l'association de plusieurs molécules a pour but d'avoir un effet synergique sans majorer sa toxicité, quoique le risque de survenue d'une toxicité croisée existe toujours. ^[11]

Les patients âgés entre 50 et 70 ans représentent la majorité de notre population d'étude avec une administration préférentielle de carboplatine, alors que le cisplatine est plus utilisé chez la population jeune (de moins de 30 ans) qui est minoritaire.

En pratique courante, les cliniciens ont tendance à préférer l'utilisation de carboplatine qui semble moins toxique que le cisplatine selon plusieurs études, à titre d'exemple l'étude rétrospective de la toxicité de cisplatine comparée à celle de l'oxaliplatine et carboplatine en association avec cytarabine et la dexaméthasone dans les lymphomes faite par Iltis Aurore publié en 2013, qui a montré une meilleure tolérance de carboplatine par rapport au cisplatine. En plus les patients âgés sont généralement polymédiqués et fragiles par rapport aux jeunes ce qui justifie ce choix.

La majorité des patients de notre étude sont originaires de la région de Blida, en raison de la proximité du centre de consultation. Cependant ce service référent accueille aussi plusieurs patients provenant des autres wilayas.

Le site tumoral le plus fréquent chez notre population est le poumon (25%), avec utilisation majoritaire de carboplatine car il est le traitement de base du cancer pulmonaire qui représente le cancer plus fréquent en Algérie. ^[1]

Le cancer colorectal est aussi fréquent, avec une utilisation exclusive de l'oxaliplatine car c'est sa principale indication. ^[65]

Les patients diagnostiqués au stade tardif (III et IV) avec une chimiothérapie non curative sont majoritaires à cause de dépistage tardif, avec utilisation préférentielle du carboplatine car la balance bénéfice risque semble être en faveur de carboplatine.

Les stades I et II sont minoritaires, avec une utilisation des 3 molécules selon l'efficacité et le site tumoral.

Certains antécédents pathologiques peuvent influencer sur la prise en charge de nos patients, comme le diabète et l'hypertension artérielle qui peuvent potentialiser la néphrotoxicité des sels de platine.

Parmi les 72 malades inclus, l'évaluation de profil de tolérance est effectuée uniquement chez les 40 malades qui ont reçu tous 4 cycles pour avoir un échantillon homogène. De plus, la plupart des toxicités de sels de platine sont cumulatives et dose dépendantes, qui s'accroissent après le 3ème cycle. ^[115]

V.2 Profil de tolérance

V.2.1 Toxicité rénale

L'un des facteurs majeurs limitant l'utilisation des sels de platine est la néphrotoxicité. Dans notre étude l'évaluation de la toxicité rénale, a été réalisée à l'aide de calcul de la clairance de la créatinine avec l'une des deux formules « Cockcroft-Gault » ou « MDRD », en tenant compte des caractéristiques des patients (âgés, en surpoids, maigres...) pour offrir une meilleure précision pour chaque cas, vu que la seule valeur de la créatininémie n'étant pas un indice fiable de la fonction rénale réelle. L'interprétation des valeurs de la clairance nous a permis d'avoir une meilleure approche de débit de filtration glomérulaire. ^[116] Néanmoins d'autres marqueurs pouvaient être utilisés pour typer l'atteinte rénale.

Les études préalables ont montré que tous les sels de platine n'ont pas le même profil de toxicité.

Leur chef de file, le cisplatine, est la molécule la plus néphrotoxique avec un risque d'entraîner une insuffisance rénale aiguë (IRA) chez 20 à 30 % des cas selon une recherche qui a étudié le risque de la néphrotoxicité aiguë au cisplatine. ^[117]

Le carboplatine à son tour, présente une toxicité rénale moyenne. En littérature, Les effets du carboplatine sont décrites similaires à ceux du cisplatine mais qui surviennent à des concentrations plus supérieures ^[118]

Pour l'oxaliplatine, le nouvel analogue de sels de platine ne présente pas de toxicité rénale d'après plusieurs études de phase clinique. ^[119]

Dans une étude rétrospective menée au centre de cancérologie Sun Yat-Sen entre janvier 2005 et décembre 2015 les chercheurs ont calculé la clairance de la créatinine et le taux de filtration glomérulaire pour évaluer la fonction rénale chez deux groupes de patients (avec un seul rein) sous chimiothérapie à base de sels de platine : Les patients sous Gemcitabine-Carboplatine (GC) et Gemcitabine-Cisplatine (GP). Les indicateurs de la fonction rénale du groupe (GP) étaient tous

inférieurs à ceux du groupe GC. Des néphrotoxicités sévères ont été signalées chez patients atteints de GP (25%) et zéro sur GC. Donc ils ont liés la néphrotoxicité à l'administration de cisplatine. ^[120]

Autres essais cliniques randomisés dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la chimiothérapie à base de carboplatine par rapport à la chimiothérapie à base de cisplatine, tous deux combinés à une molécule de troisième génération chez les personnes atteintes de CPNPC localement avancé ou métastatique ont montré qu'il n'y avait aucune différence dans l'incidence de la toxicité rénale (RR 0,52; IC 95%: 0,19 à 1,45, I (2) = 3%) chez leur population d'étude. ^[121]

Dans notre étude le carboplatine a donné plus d'atteintes rénales par rapport aux autres molécules avec une incidence de 26 % contre (0% cas avec le cisplatine) cependant ces cas d'incidences de toxicité rénale étaient modérées et non sévères.

Ce résultat peut être lié à l'échantillonnage comme il peut être expliqué par les mesures préventives prises dans le service à savoir la mise en place systématique d'une hyperhydratation suffisante et adéquate lors de la chimiothérapie à base de cisplatine (2 heures avant et jusqu'à 24h après) et qui n'est pas faite pour le carboplatine.

Par contre le taux de diminution de la clairance rénale était plus important chez les patients sous cisplatine (16%) qu'avec le carboplatine (7%) et aucune diminution n'a été observée avec l'oxaliplatine. C'est probablement lié au sélectionnemen des patients traités par le cisplatine qui doivent présenter une clairance (> 100 ml/min), par contre on tolère une clairance inférieure en cas de traitement avec carboplatine (> 60 ml/min).

En fait, les médecins évaluent la fonction rénale en premier lieu avant l'introduction de l'anticancéreux (sels de platine) et font le suivi tout au long de la cure pour adapter les posologies, ou bien espacer entre les cycles en cas de doute.

Egalement ce résultat peut être lié à d'autres facteurs de risque qui ne peuvent être négligés tels que l'âge, le sexe, les infections, association avec des médicaments modifiant l'hémodynamique glomérulaire (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion), l'état cardiaque, l'état d'hydratation (Hyperhydratation ou déshydratation), acidose, hypokaliémie, carence en magnésium et autres comorbidités. ^[122]

La néphrotoxicité se manifestait lorsque les concentrations sériques de platine sont supérieures à 1,5 mg/l. La grande variabilité sérique inter-sujet et inter-cure rend difficile l'utilisation de ces produits. Sur ce contexte des chercheurs ont proposé une mesure très efficace qui est l'administration par pompe programmable, à l'aide d'un logiciel d'ajustement, de posologies tenant

compte des variations pharmacocinétiques, cette perspective permet d'effectuer une prévention efficace des surdosages sériques et évite ainsi les accidents de néphrotoxicité. ^[123]

V.2.2 Toxicité neurologique

Dans notre étude le taux de survenu de neuropathies périphériques avec l'oxaliplatine est de 26% dont 23% grade (I, II) et 3% grade (III, IV), et ceci malgré la prémédication au niveau de service par les neuromodulateurs à savoir le calcium et le magnésium. La neuropathie peut se produire jusqu'à 22% chez des patients traités par sels de platine. ^[124]

Les températures froides et le temps de perfusion d'oxaliplatine sont les principaux facteurs de risque ^[125] et comme notre étude était au mois d'hiver, les épisodes de neuropathies augmentent.

Les données de grandes études montrent que la neurotoxicité de grade III et IV émergente peut se produire dans jusqu'à 20% des patients traités par oxaliplatine. ^[126]

La dose cumulative d'oxaliplatine et l'existence d'une neuropathie périphérique avant l'initiation de la chimiothérapie se classent parmi les déclencheurs les plus importants de la genèse chronique. ^[126,127]

Le carboplatine peut produire une neuropathie distale semblable à celle observée avec l'oxaliplatine (Cavaletti et al 1998 , Neijt et al 2000).

Chez notre population, le carboplatine engendre également beaucoup de neuropathies périphériques surtout de grade III et IV (9%).

On n'a pas observé de neuropathies périphériques de grade III et IV chez les sujets sous cisplatine.

Selon (Screnci et McKeage, 1999) la toxicité avec le cisplatine n'est généralement pas observée jusqu'à ce que les doses cumulatives atteignent la gamme de 300 mg/m², la récupération est généralement lente et incomplète. ^[127]

V.2.3 Toxicité auditive

L'analyse de l'ototoxicité n'a pas permis de mettre en évidence de différence de toxicité entre les sels de platine en faveur de cisplatine. Cet effet secondaire est bien connu du cisplatine, même s'il est plus fréquent chez l'enfant, son incidence atteint tout de même 20% des patients adultes. ^[128]

Dans notre étude l'incidence est plus faible que celle décrite dans la littérature avec seulement 9% dont 3% de toxicité grade III ou IV pour le cisplatine. Il est très probable que les patients présentant des toxicités auditives de grade I ou II ont eu une modification de dose de manière préventive (cette analyse n'a pas été réalisée). 10% de toxicité grade III et IV pour le carboplatine et 3% pour l'oxaliplatine.

Selon Cavaletti et al 1998 , Neijt et al 2000 le carboplatine peut causer une ototoxicité similaire à celle observée avec du cisplatine. Les symptômes sont généralement moins sévères et la récupération est meilleure, donc nous suggérons pour les patients (présentant des facteurs de risque connus pour des problèmes auditifs, une exposition antérieure aux médicaments ototoxiques ou un traitement planifié à fortes doses) une surveillance auditive active visant à définir le potentiel d'ototoxicité par un audiogramme avant chaque cure, ce qui n'a pas été réalisable au niveau de service.

V.2.4 Toxicité hématologique :

Plusieurs études ont mis en évidence que la myélosuppression est l'effet secondaire le plus fréquent et dose-limitant du carboplatine, cette toxicité touche particulièrement la lignée plaquettaire.

Dans une étude de phase II sur la thérapie combinée avec la gemcitabine et le carboplatine réalisée chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thérapie, la toxicité majeure était l'hématotoxicité avec neutropénie de grade III (58,3%) et une thrombocytopénie (45,8%).^[129]

Une 2^{ème} étude sur une combinaison de pemetrexed-carboplatine en tant que chimiothérapie de première intention dans le cancer avancé du poumon non à petites cellules non-squameuses (NSCLC) a rapporté la survenue de toxicités hématologiques de grade III ou IV liées au traitement qui étaient la neutropénie, la leucopénie, l'anémie et la thrombocytopénie chez 35,8%, 11,3%, 30,2% et 32,1% des patients, respectivement.^[130]

Selon une autre étude cohorte rétrospective de Ten Berg MJ et al, sur les thrombocytopénies chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique, les fréquences les plus élevées des thrombocytopénies ont été observées chez les patients recevant des thérapies combinatoires incluant carboplatine qui a atteint (58,2%).

Nos résultats montrent aussi que le carboplatine est la molécule la plus hématotoxique avec une fréquence de survenu de 8% de leucopénies, 12% de neutropénies, 2% de thrombopénies, et 33% d'anémie.

En fait, Dans notre étude les cas de thrombopénies ont été observées exclusivement chez les patients sous carboplatine pendant la durée de traitement avec une fréquence de 2% (grade I et II)

En littérature, tous les sels de platine sont neutropéniants, les nadirs et les délais de récupération des lignées cellulaires sont renseignés pour chacune. Il faut noter que les associations dans les protocoles ont un effet synergique sur la myélotoxicité^[131]

L'état initial de leucocytes, la perturbation de la fonction rénale peuvent influencer l'apparition de cette toxicité.

La diminution des leucocytes et de neutrophiles est apparue dès le premier cycle, et elle était plus marquée après le quatrième cycle de traitement par sels de platine. Ceci est dû à l'accumulation des doses de platine car cette toxicité est cumulative et dose dépendante.

L'état initial de leucocytes, la perturbation de la fonction rénale peuvent influencer l'apparition de cette toxicité. Ce qui justifie la mise en place d'une surveillance périodique de taux de neutrophiles et la vigilance en cas de fièvre.

Les oncologues demandent une NFS avant chaque cure de chimiothérapie pour adapter les doses ou espacer les intervalles inter-cures en cas de réserves insuffisantes. ^[131]

Des facteurs de croissance (filgrastime) ont été également administrés chez les patients à titre préventif ou ceux présentant un déficit de lignées hématologiques. ^[131]

L'anémie est un phénomène très fréquent, expliquant en partie l'asthénie et la tachycardie ressentie par les patients. Elle en constitue que rarement un phénomène limitant l'administration des sels de platine. Comme déjà décrit en littérature, la toxicité hématologique la plus fréquente de cisplatine est l'anémie chronique, elle est notée dans 50 % des cas après une dose de 300 mg/m² et semble liée à un déficit en érythropoïétine.

C'est pour cela, des mesures de préventions ont été prises régulièrement dans le service avec le cisplatine par l'administration d'érythropoïétine associée à une supplémentation en fer et en acide folique. En cas d'anémie sévère et mal tolérée, des transfusions globulaires ont été faites régulièrement, ce qui peut expliquer la faible toxicité de cisplatine (7%) par rapport aux carboplatine (34%) et l'oxaliplatine (19%) où les mesures préventives n'ont pas été réalisées avec la même fréquence.

V.2.5 Toxicité digestive:

Les mucites et stomatites ne sont pas spécifiques aux sels de platine : c'est un effet indésirable en commun avec tous les cytotoxiques, ceci est en rapport avec le mécanisme d'action délétère pour la cellule. On estime qu'il y a plus que 40% d'incidence de la mucite chez les patients traités par chimiothérapie selon la littérature. ^[108] Pour notre population sous sels de platine, l'incidence est de 65%.

Les nausées, vomissements et les troubles de transit sont également des effets non spécifiques de molécule.

Une étude déjà faite pour comparer la toxicité digestive de ces trois molécules a conclu que le cisplatine ressort comme facteur indépendant de survenue d'une toxicité digestive avec une incidence de 20% contre 5% avec les autres sels de platine. ^[132]

Dans notre étude c'est le carboplatine qui est le plus fréquent et qui semble le plus toxique, Ceci est due probablement aux précautions intensifs avec le cisplatine par rapport aux autres molécules à savoir la prescription de laxatifs, anti émétiques, et les pansements gastriques fort car il est réputé le plus toxique sur le plan digestif.

Peu d'études rapportent l'incidence des toxicités gastro-intestinales sévère dans ce type de chimiothérapies ce qui rend difficile l'interprétation de nos résultats. ^[133]

V.2.6 Toxicité dermatologique

Les réactions d'hypersensibilités sont majoritaires avec le carboplatine (13% de cas) mais sont principalement de grade I et II. En littérature l'incidence d'une hypersensibilité est de 1 à 44% pour le carboplatine.

Il faut noter qu'une prémédication est établie au niveau de CHU de Blida la veille et le jour même de la cure par la prescription d'antihistaminiques et glucocorticoïdes.

Aussi à titre préventif le test cutané peut être utilisé pour évaluer la susceptibilité de développer une réaction croisée entre deux sels de platines ^[134, 135] Si cela est indiqué, les patients ayant un résultat négatif pour une platine sont aptes à poursuivre leur traitement avec un autre sel de platine en absence de prémédication ^[134]

Des données ont démontré que les patients ayant un résultat positif au test cutané ont plus de chance de présenter une hypersensibilité croisée entre platines que les patients ayant un résultat négatif ^[136]

Le syndrome mains-pieds est très fréquent (18%) pour nos malades sous sels de platine dont 8% avec l'oxaliplatine, ceci est due à l'association de l'oxaliplatine dans divers protocoles Folfox et Xelox avec 5-FU et le Capecitabine qui augmentent le risque de survenue de syndrome mains-pieds. Le phénomène est dose dépendant et est lié à l'accumulation des drogues au niveau de la peau. ^[137,138]

V.2.7 Toxicité respiratoire

Les troubles respiratoires sont fréquents pour les patients sous sels de platine, c'est probablement la maladie sous adjacente à savoir le cancer du poumon qui représente le quart de notre échantillon, qui est responsable de cette symptomatologie ou il la potentialise.

Il faut tenir compte aussi que 2.8% des patients sont des asthmatiques.

L'asthénie et la dégradation de l'état général due au traitement contribue à l'apparition des dyspnées surtout à l'effort.

L'étude a débuté le mois de Janvier et par conséquent ces symptômes s'accroissent en hiver par l'apparition de syndrome grippale et les infections respiratoires. La molécule qui présente le plus ces troubles est le carboplatine, car 90% des malades avec cancer de poumon étaient sous cette molécule.

V.2.8 Toxicité hépatique

La survenue de toxicité hépatique est rare dans notre population d'étude, une légère perturbation des transaminases a été noté sans causer des cas de toxicité. On peut expliquer ceci par la durée limitée du traitement (04 cycles seulement) alors que la survenue d'une tel toxicité est progressive et tardive, notamment que cette dernière n'est pas spécifique de classe.

V.2.9 Autres effets indésirables

Les cas d'infections chez les patients sous sels de platine représentent 7% de grade 1 et 2 uniquement, et 35% de cas de fièvre. C'était souvent des infections en rapport avec la neutropénie qui est responsable de la diminution de l'immunité et la vulnérabilité aux infections microbiennes et la contamination locale de la chambre à cathéter implantée utilisée chez certains patients.

Le syndrome pseudo grippal a été rencontré avec un taux de 13% surtout en hiver.

Les anomalies cardiaques sont représentées par la tachycardie surtout chez les patients sous carboplatine. La tachycardie est probablement due au stress et la sensation de peur qui accompagne le malade une fois il entre au niveau du service.

L'insomnie a survenue avec un taux de 50%. Ces troubles de sommeil sont liés à des états psychiques ou des nuits agitées à cause de la douleur. On ne peut pas lier cet effet indésirable uniquement à l'administration de la molécule antinéoplasique.

L'anorexie est un trouble très fréquent avec un taux de 74 %, et qui est induit le plus par le carboplatine par rapport au cisplatine. En fait ce problème peut ne pas être lié aux sels de platine car c'est un trouble commun avec le traitement de chimiothérapie.

Selon la littérature l'incidence de la perte d'appétit oscille entre 15% et 40% en fonction du moment du diagnostic et du type de cancer. Ces chiffres peuvent aller jusqu'à 80% dans les cas avancés et dans certaines formes de cancer (ex cancer ORL) ou digestifs (estomac, pancréas) [139]

Les épisodes de la douleur ont été nombreux durant la période de traitement, et leur intensité s'est aggravée chez 34% de patients sous sels de platine, ceci est probablement dû à l'extension de maladie cancéreuse et la chimiothérapie en général.

V.3 Qualité de vie

La qualité de vie reste un concept général, parfois mal compris comportant de multiples facettes. Son évaluation devient un critère de plus en plus intégré à l'évaluation thérapeutique en recherche clinique, vue que les informations issues de cette évaluation vont participer aux prises de décision thérapeutiques, elles se révèlent également très utile notamment pour l'identification des besoins en soins de support. En général, l'évaluation de la qualité de vie des patients sous sels de platine a donné de bons résultats en dépit des toxicités survenues.

Une proportion importante de patients a connu une amélioration ou stabilité dans les différentes activités physiques, sociales et de fonctions cognitives ce qui reflète l'efficacité et la tolérance de traitement administré (au moins pour cette durée de suivi).

Egalement, sur le plan psychologique un large nombre de patients ont connu une amélioration, par rapport à leur état initial en fait les patients par l'aide des psychologues, des cliniciens et le soutien familiale acceptent progressivement la maladie surtout devant une bonne réponse au traitement, En revanche près de la moitié des patients ont ressenti à un moment donné des difficultés d'adaptation à leur état de santé. En fin il faut rappeler que cette évaluation reste subjective.

V.4 Forces et limites

V.4.1 Forces de l'étude

- Le type d'étude prospectif a permis le suivi des patients pendant toute la durée de l'étude, il est plus fiable par rapport au rétrospectif où on connaît des confusions, ou parfois un manque de données, également il nous a permis d'étudier plusieurs évènements indésirables en même temps, et suivre leur évolution dans le temps.
 - L'étude monocentrique permet un meilleur contrôle des informations.
 - Le fait d'étudier les 3 molécules à la fois permet d'avoir une idée globale sur toute la classe de sels de platine, et trouver les caractéristiques communes et différentes entre ces molécules.
 - Le nombre d'échantillon global est suffisant.
 - Plusieurs types d'évaluations à la fois: Évaluation clinique, biologique et de qualité de vie qui permettent l'appréciation du profil de tolérance.
 - L'utilisation d'un questionnaire standardisé, validé et spécifique pour la maladie cancéreuse (Qcm QLQ – C30) pour l'évaluation de qualité de vie.
 - Le contact direct avec les patients permet de ne pas avoir une perte d'informations.

V.4.2 Limites de l'étude

- La courte période de suivi (4 mois) et le fait que la plupart des patients sont toujours sous traitement nous a empêché de calculer et d'évaluer d'autres paramètres de toxicités obtenus tardivement (6 mois ou 9 mois après la fin du traitement) qui sont essentiels à l'évaluation du profil de tolérance.
 - L'absence de stratification sur les localisations, les stades, objectifs de traitement, et les molécules associées du fait de la taille de l'échantillon.
 - L'absence de groupe témoin comparatif.

Conclusions

Les sels de platine sont utilisés dans plus que 90% des protocoles de chimiothérapie pour traiter différents types de cancer mais leurs toxicités lourdes essentiellement neurologiques, rénales et hématologiques limitent leur utilisation, d'où l'intérêt d'établir leur profil de tolérance.

Le traitement par les sels de platine est bien toléré par les patients de service d'oncologie de Blida et qui peut être maintenue pendant au moins 4 cycles sans aucune interruption, avec une amélioration ou stabilité de la qualité de vie pour la majorité.

Les toxicités développées étaient attendues, connues et gérables.

Nos résultats montrent également une toxicité moins importante par rapport à ce qu'on a attendu, surtout pour le cisplatine et ceci grâce à des mesures préventives qui ont permis de réduire considérablement les toxicités historiques anciennement observées avec intensité.

Les 3 molécules (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine) semblent être comparables en termes de toxicités.

Une étude comparative avec des tests statistiques entre cisplatine et carboplatine face to face en matière d'efficacité et de tolérance est souhaitable, car priver les malades d'un bénéfice éventuel d'efficacité de cisplatine à cause de sa toxicité connue en littérature peut ne pas être justifiée.

La différence de nos résultats avec ceux des grandes études est due probablement au fait que les études cliniques sont étalées sur une large période de suivi et un nombre de patients plus grand.

D'autres recherches sont nécessaires afin d'élargir la population d'étude et la période de suivi pour mieux évaluer la tolérance du traitement, ainsi que pour identifier les effets toxiques à long terme de ce médicament.

Il faut aussi trouver d'autres marqueurs pronostiques qui peuvent aider ultérieurement les cliniciens à prévenir et anticiper ces effets indésirables observés, et améliorer par conséquent la qualité de prise en charge des patients cancéreux.

Références

1. Zitouni M, Amoukrane F, Cherf-Bouzida et al. Plan national cancer 2015-2019 :Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade. Algérie : ANDS, 2014.
2. Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S et al. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. J Cancer Res Ther, 2015.
3. Tubiana M. Dictionnaire humanisé des cancers. Hoerni B, Robert J, editors. Paris, France:Éditions Frison-Roche; 2011. 607 p.
4. NJ. Wheate, S. Walker, G.E. Craig, R. Oun, The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials, Dalton Trans. 39 (2010) 8113-8127.
5. Etienne Cabarrot, Jean-Léon Lagrange, Jean- Michel Zucker (Cancérologie générale) Le Masson, Paris 2002.
6. Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg, « *Hallmarks of cancer: the next generation* », 4 mars 2011, p. 646-674
7. Anton Vos, « *Comment le cancer se développe* », 9 mars 2011, p. 14
8. Tubiana, M. (2003) «Le cancer », 5e éd., Presses Universitaires de France, Paris, France, 128 pp.
9. Turpin A, Bonnetterre J. Cancérologie: module 10. Paris, France: Vernazobres-Gregoir; 2013.384 p.
10. Chauvergne J, Hoerni B. Chimiothérapie anticancéreuse. Paris, France: Masson; 2001. 103 p.
11. CAZIN J-L, ROBERT J. Principes des traitements anticancéreux. Anticancéreux: utilisation pratique. 6ème édition. Dossier du CNHIM; 2008.
12. Méric J-B, Zelek L, Khayat D. Guide pratique de cancérologie. Paris, France: MMI : Masson; 2004. 309 p.
13. FAURE S. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées : Une nouvelle technique de fabrication au CHR de Metz-Thionville. Thèse d'exercice. Université Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques; 2012.
14. Daly-Schveitzer N. Suivi et accompagnement des patients traités pour cancer. Issy Les Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2008. 302 p.
15. «Platinum and its use » Extrait d'un article en ligne (www.totalmateria.com), Février 2010.
16. MONNERET C. « Platinum anticancer drugs. From serendipity to rational design ».
17. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. (1965) inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis products from platinum electrode. Nature.13 ;205 :698-9.
18. Muggia FM, Rozenzweig M, Bono VH, Jacobs Jr, EM. (1979) cis-Dichlorodiammineplatinum (II) : The trail from an inert electrode to a therapeutic solution. Cancer Treatment Reports 63 (9-10), 1431-39.
19. Rosenberg B, Vancamp L, Trosko JE, Mansour VH. (1974) Diaminochloroplatinium : a phase I study showing responses in testicular and other tumors. Cancer .33(5) :1219-5.

20. Lippard SJ. (1987) Chemistry and molecular biology of platinum anticancer drugs *Pure & Appl. Chem.*, 59(6). 731—742.
21. J Reedijk, A Fichtinger-Schepman Synthesis Platinum amine coordination compounds as anti-tumor drugs Molecular aspects of the mechanism of action, 1987.
22. JJ Roberts, AJ Thomson - Progress in nucleic acid research and molecular ..., 1979 Elsevier The mechanism of action of antitumor platinum compounds.
23. ALDERDEN R., HALL M., HAMBLEY T. et al. (2006). The discovery and development of cisplatin. *Journal of chemical education*; vol. 83, n°5, p. 728-734.
24. FERRARO G. et al. (2015): Cisplatin binding to human serum albumin: a structural study. *Chemical Communications*, 51, 9436-9439.
25. Jamieson ER and Lippard SJ (1999) Structure, recognition and processing of cisplatin-DNA Adducts; *Chem Rev*, 99, 2467-2498.
26. Robie kamanyire, MONOGRAPH FOR UKPID Cisplatin. National Poisons Information service (London centre) Medical Toxicology Unit.
27. Agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé (ANSM) : Résumé des caractéristiques de produits (cisplatin).
28. Litterst CL et al. Distribution and disposition of platinum following intravenous administration of cis-Diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875) to dogs. *Cancer Res* 1976;36:2340-2344.
29. Cisplatin product monograph. Mylan Pharmaceuticals. May 15, 2014.
30. Pharmacological profile and clinical features of cisplatin Włodzimierz Matysiak¹, Katarzyna Gustaw-Rothenberg^{2,3} jpccr.eu/fulltxt.php?ICID=981484.
31. CHATELUT E. (2011) : Pharmacologie des dérivés du platine : différences entre les trois composés et les facteurs de variabilité entre patients. *Bulletin du Cancer*, 98, 1253-1261.
32. Neil P. Johnson, Jean-Luc Butour, Giuseppe Villani, Franz L. Wimmer, Martine Defais, Veronique Pierson, and- Viktor Brabec Z. Metal Antitumor Compounds: The Mechanism of Action of Platinum Complexes.
33. ELJACK N.D. et al. (2014) Mechanisms of cell uptake and toxicity of the anticancer drug cisplatin. *Metallomics*, 6, 2126-2133.
34. Dasari and Paul Bernard Tchounwou, Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action Shaloam.
35. TODD R.C., LIPPARD S.J. (2010) : Structure of duplex DNA containing the cisplatin 1,2-{Pt(NH₃)₂}₂₊-d(GpG) cross-link at 1.77 Å resolution, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104, 902–908.
36. Chvátlovà K, Brabec V, Kaspàrkovà J. (2007) Mechanism of the formation of DNA-protein cross-links by antitumor cisplatin. *Nucleic Acids Res.* 35(6): 1812-21.
37. Baik MH, Friesner RA, Lippard SJ. (2003) Theoretical study of cisplatin binding to purine bases: why does cisplatin prefer guanine over adenine? *J Am Chem Soc.* 125(46): 14082-92.

38. Mantri Y, Lippard SJ, Baik MH. (2007) Bifunctional binding of cisplatin to DNA: why does cisplatin form 1,2-intrastrand cross-links with ag but not with GA? *J Am Chem Soc.* ;129(16):5023-
39. Ryan C. Todda and Stephen J. Lipparda, Consequences of cisplatin binding on nucleosome structure and dynamics.
40. Traité de chimiothérapie médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement du cancer. volume 6. Tec et Doc Ed. Médicales internationales 2003
41. Résumé des caractéristiques du médicament (bases de données publics des médicaments)
42. Contres indication de cisplatine, monographie cisplatine BP : Sandoz Canada Inc.
43. Saint-lorant G, Madelaine J, Galais MP, Lobbedez T, Chedru-legros V. (2005) Hydratation des patients sous cisplatine : enquête de pratiques et élaboration d'un protocole. Séminaire annuel de formation en pharmacologie expérimentale et clinique No9.
44. Jean-Marie Andrieu, Pierre Colonna, Raphaël Lévy, Cancers guide pratique d'évaluation de traitement et de surveillance.
45. NEIDLE S. et al. (1980) : The Structure of the Antitumor Complex Cis-(diammino) (1,1-cyclobutanedicarboxylato)- Pt(II): X Ray and NMR Studies *Journal of Inorganic Biochemistry*, 13, 205-212.
46. Ongeri S (1999) Synthèse de composés carboxyliques 1,2-diaminés d'intérêt biologique, thèse de l'Université René Descartes de Paris.
47. Biosdron-celle M, Gameli E. Pharmacology of platinum analogs-taxanes interactions. *Bull cancer*. 2000 Aug ;87 specNo :30-3. Review french.
48. Gros Adjei AA Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin
49. Tranchand D. Guide pratique de pharmacologie.
50. Ruiz J, Lorenzo J, Sanglas L, Cutillas N, Vicente C, Villa MD, Avilés FX, López G, Moreno V, Pérez J, Bautista D. (2006) Palladium(II) and platinum(II) organometallic complexes with the model nucleobase anions of thymine, uracil, and cytosine: antitumor activity and interactions with DNA of the platinum compounds.
51. LEYVRAZ S, OHNUMA T, LASSUS M; Phase I study of carboplatin in patients with advanced cancer, intermittent intravenous bolus, and 24-hour infusion. *J. Clin. Onc.*, 1985, 3, 1385-1392
52. GO, ADJEI. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *Jour. Clin. Oncology*, 1999, 17, 409-422.
53. Pavelka M, Lucas MF, Russo N: On the hydrolysis mechanism of the second generation anticancer drug carboplatin. *Chemistry* 13:10108-16, 2007, PMID: 17896336
54. Aletras V, Hadjiliadis D, Hadjiliadis N: On the Mechanism of Action of the Antitumor Drug cis-Platin (cis-DDP) and its Second Generation Derivatives. *Met Based Drugs* 2:153-85, 1995, PMID: 18472761.
55. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT Carboplatine Fresenius Kabi 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion

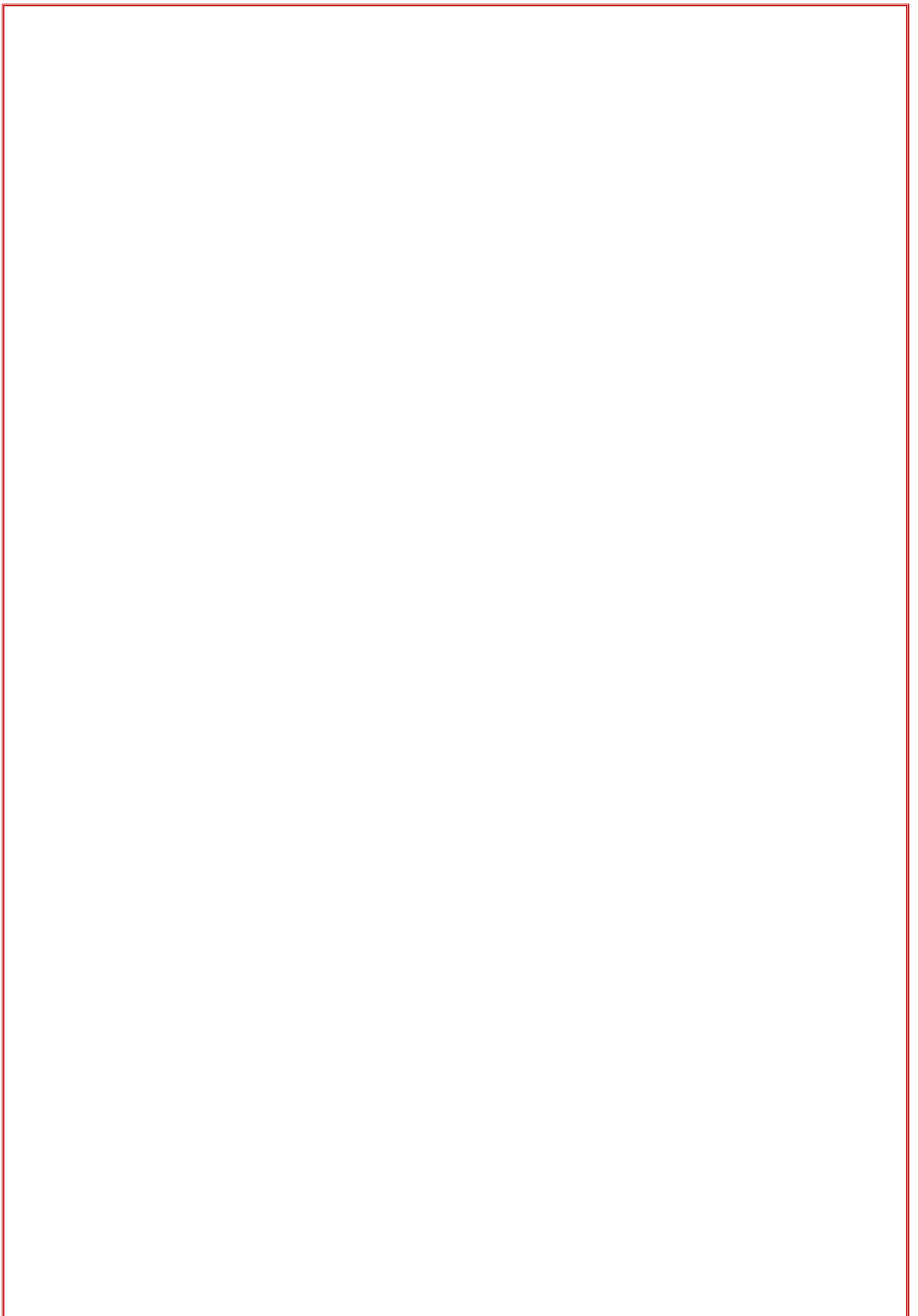
56. MONOGRAPHIE DE PRODUIT : Pr CARBOPLATINE INJECTABLE, Standard Oméga (Carboplatine).
57. Thérapeutique du cancer Par Jean-François Morère, Françoise Mornex, Denis Soulières.
58. MONOGRAPHIE DE PRODUIT : CARBOPLATINE TEVA 10 mg/ml.
59. JOHNSTONE T.C (2014) : The crystal structure of oxaliplatin: A case of overlooked pseudo symmetry *Polyhedron*, 67, 429–435
60. Ch. Tournigand, S. Faivre Oxaliplatin (1R, 2R-diaminocyclohexane) Mécanisme d'action, activité préclinique et clinique
61. E. Raymond, S. G Chaney, A. Taamma³ et E Cvitkovic^{3,4}. Oxaliplatin : A review of preclinical and clinical studies.
62. LUCAS M.F.A. et al. (2009) : Neutral and Acidic Hydrolysis Reactions of the Third Generation Anticancer Drug Oxaliplatin. *Journal of Physical Chemistry B*, 113, 831-838.
63. SHARMA S. et al. (2007) : Molecular Dynamic Simulations of Cisplatin- and Oxaliplatin-d(GG) Intrastrand Cross-links Reveal Differences in their Conformational Dynamics, *J. Mol. Biol.*,
64. SOORI H. et al. (2015) : Exploring binding affinity of oxaliplatin and carboplatin, to nucleoprotein structure of chromatin: Spectroscopic study and histone proteins as a target. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 844-850.
65. Monographie de produit pour Eloxatin (injection) Sanofi-aventis Canada Inc. 2905 Place Louis-R.-Renaud Laval (Québec) H7V 0A3 Date de révision : 13 mars 2015.
66. Stordal B, Davey M. (2007) Understanding cisplatin resistance using cellular models. *IUBMB Life*.59(11): 696-9.
67. Pendyala L, Creaven PJ, Perez R, Zdanowicz JR, Raghavan D. (1995) Intracellular glutathione and cytotoxicity of platinum complexes. *Cancer Chemother Pharmacol*. 36(4): 271-8.
68. BOWDEN N.A (2014) : Nucleotide excision repair: Why is it not used to predict response to platinum-based chemotherapy? *Cancer Letters*, 346, 163–171.
69. Topping RP, Wilkinson JC, Scarpinato KD. (2009) Mismatch repair protein deficiency compromises cisplatin-induced apoptotic signaling. *J Biol Chem*. 284(21): 14029-39.
70. POURQUIER P., ROBERT J. (2011) : Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN. *Bulletin du Cancer*, 98, 229-237.
71. Panel Olivier Rixe,* Waldo Ortuzar,* Manuel Alvarez, Ricardo Parker, Eddie Reed, Ken Paull and Tito Fojo~Oxaliplatin, Tetraplatin, Cisplatin, and Carboplatin: Spectrum of Activity in Drug-Resistant Cell Lines and in the Cell Lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen.
72. Eastman A. (1990) Activation of programmed cell death by anticancer agents: cisplatin as a model system. *Cancer Cells*. 2(8-9): 275-80.
73. Siddik ZH. (2003) Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*.22(47): 7265-79

74. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. (2007) Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. *American Journal of the Medical Sciences*:334 (2): 115-124. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant*; 12: 2478-80.
75. BERLAND Y., DUSSOL B. Néphropathies médicamenteuses. In : Néphrologie pour l'interne. Paris : Elsevier-Masson, tome 4, p. 342-343.
76. ISNARD-BAGNIS C., MOULIN B., LAUNAY-VACHER V, et al. Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie et Thérapeutique*, 2005, vol. 1, p. 101-114.
77. MILLER R., TADAGAVADI R., RAMESH G., et al. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*, 2010, vol. 2, p. 2490-2518.
78. CVITKOVIC E. Cumulative toxicities from cisplatin therapy and current cytoprotective measures. *Cancer Treatment Reviews*, 1998, vol. 24, p. 265-281.
79. Extra JM, Marty M, Brienza S, Misset JL, Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin [archive], *Semin Oncol*, 1998;25:13–22.
80. Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med*. juin 1979;90(6):929- 931.
81. (<http://www.hematocell.fr>) Laboratoire d'hématologie de CHU Angers.
82. Site de l'AFSSAPS Résumé des caractéristiques d'un produit – Carboplatine <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/rcp/R0072635.htm> consulté le 30 septembre (MAJ le 17/12/2004)
83. Dumont, A. 2004. « Caractérisation des paramètres d'efficacité et de tolérance de l'oxaliplatine ». Mémoire pour l'obtention du diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes. Angers.
84. Base de données Thériaque (www.theriaque.org consulté le 29 septembre 2007.)
85. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT VOLUME 28 Factors for Hematopoietic Toxicity of Carboplatin: Refining the Targeting of Carboplatin Systemic Exposure.
86. MONOGRAPHIE DE PRODUIT ELOXATIN® sanofi-aventis Canada Inc. 2905 Place Louis-R.-Renaud Laval (Québec) H7V 0A3.
87. Gamelin, L. 2004. « Caractérisation et prévention de la neurotoxicité de l'oxaliplatine ». Thèse de Doctorat: Pharmaco-toxicologie, Paris: Muséum National d'Histoire Naturelle.
88. D. Psimaras¹ D. Leclercq², C. Dehais¹ , D. Ricard^{1, 3}. Complications neurologiques des chimiothérapies Neurologic complications of chemotherapy agents.
89. Blakley BW, Hochman J, Wellman M, Gooi A. & Hussain AE, « Differences in ototoxicity across species » *Journal of otolaryngology-head and neck surgery* 2008.
90. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study.
91. Fosså, H. Haugnes, E. Laukli, M. Brydøy, N.C. Stenklev. Hearing loss after cisplatin-based chemotherapy (CBCT) in testicular cancer survivors (TCSs): less than previously described.

92. Güvenç MG¹, Dizdar D², Dizdar SK³, Okutur SK⁴, Demir G⁴ Perte auditive soudaine due à l'utilisation d'oxaliplatine chez un patient atteint de cancer du côlon.
93. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten
94. Georgoulas V, Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2602-2609.
95. O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, Hensley ML, Tew WP, Aghajanian C, Spriggs DR, Lichtman SM, Sabbatini PJ. The premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of during carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):326-331.
96. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am* 2010;94(4):835-852.
97. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010;2010. pii: 207084. doi: 10.1155/2010/207084.
98. MA, Stevens WT, Chen CS, Curtis BR, Aster RH, Hsueh CT. Hypersensitivity reaction and acute immune-mediated thrombocytopenia from oxaliplatin: two case reports and a review of the literature. *J Hematol Oncol* 2010;3:12.
99. EVEN C, PECUCHET N. *Oncologie générale et éléments de soins de support*. Margaux Orange. Paris, France; 2011.
100. Joly-Lobbedez F, Thécitox. *Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées*. Ferney-Voltaire, France: Potentiel d'action éd.; 2011. 65 p.
101. LETARTE N. L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de diarrhée et de constipation secondaires à la chimiothérapie. *Actu Pharma*. 2012;9-11.
102. Kornblau S, Al B. Benson III, Catalano R, Champlin RE, Engelking C, Field M, et al. Management of Cancer Treatment-Related Diarrhea: Issues and Therapeutic Strategies. *J Pain Symp Manag*. 2000 février;19(2):118-29.
103. Viele CS. Overview of chemotherapy-induced diarrhea. *Sem Oncol Nurs*. 2003 Nov;19, Supplement 3:2-5.
104. Lebwohl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *Eur J Cancer*. sept 1998;34(10):1522-1534.
105. RÉSUMÉ DES CHARCTÉRISTIQUES DU PRODUIT EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11, Au-4866 Unterach Cisplatine "Ebewe" 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion MRP (NL/H/118/04) CMS BE: Roundup after var.34 Page 3 de 12.
106. Naziroglu M., Karaoglu A., Aksoy A.O. (2004). Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *Toxicology*;195:221-30.
107. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant*; 12: 2478-80

108. MADELAINÉ I, FAURE P, GEORGE B. Prévention et traitement des principaux effets indésirables liés au cancer et à son traitement. Anticancéreux: utilisation pratique. 6^{ème} Edition. Dossier du CNHIM; 2008. p. 129–61.
109. Park SB, Goldstein D, Lin CS, Krishnan AV, Friedlander ML, Kiernan MC.
110. Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2009.
111. Prise en charge de l'hypersensibilité associée aux chimiothérapies à base de sels de platines et de taxanes Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO).
112. DURAND J-P, MADELAINÉ I, SCOTTE F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer*. 2009 Oct;96:951–60.
113. Vidal 2013: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal; 2013.
114. LETARTE N. L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de diarrhée et de constipation secondaires à la chimiothérapie. *Actu Pharma*. 2012;9–11.
115. PIERARD GE, PAQUET P, PIERARD-FRANCHIMONT C, RORIVE A, QUATRESOOZ P. Réactions cutanées indésirables à la chimiothérapie et à leurs traitements. *Rev Méd Liège*. 2007;62:457–62.
116. M. MELZI and al, Chemotherapy for elderly at the oncology department of Blida. 17th Pan Arab congress Algeria source.
117. Corinne Isnard-Bagnis a,*, Bruno Moulin b, Vincent Launay-Vacher a, Hassan Izzedine a, Isabelle Tostivint a, Gilbert Deray, Anticancer drug-induced nephrotoxicity.
118. Y.Tournay. Risque de néphrotoxicité aiguë au cisplatine : valeur prédictive des marqueurs urinaires d'atteinte tubulaire proximale
119. The Lancet, Early Online Publication, 9 August 2011. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: randomized, phase 3 trial
120. Patrick Soulié, Eric Raymond, Silvano Brienza, Esteban Cvitkovic. L'oxaliplatine le premier DACH platine en clinique.
121. Sun P and al. The renal safety and efficacy of combined gemcitabine plus cisplatin and gemcitabine plus carboplatin chemotherapy in Chinese patients with a solitary kidney after nephroureterectomy.
122. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer.
123. Correspondances en Onco-hématologie - Vol. V - n° 4 - octobre-novembre-décembre 2010
124. GESTIN- BOYER C. Prevention of cisplatin nephrotoxicity by individual dosage regimen with a computerized chrono-pump.
125. Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer*. 2013; 119 (2):438–444.
126. Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin in neurotoxicity: current management and development of preventive measures. *Semin Oncol*. 2002; 29 (5 Suppl 15):21–33.

127. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, et al. Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta Oncol.* 2007; 46 (8):1131–1137.
128. Velasco R, Bruna J, Briani C, et al. Early predictors of oxaliplatin-induced cumulative neuropathy in colorectal cancer patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jun 29; Epub.
129. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev.* févr 2007;33(1):9- 23.
130. Philip T, Gentet JC, Carrie C, et al. Phase II Studies of drugs with high dose carboplatin in neuroblastoma. A report from the LMCE group. *Prog clin Biol Res* 271.573-82,1988 :30434453.
131. Kimura T, Phase II Study of Carboplatin and Pemetrexed in Advanced EGFR-wild-type Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: The Central Japan Lung Study Group Trial 0906.
132. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011 Jan;47(1):8–32.
133. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood.* janv 1988;71(1):117- 122.
134. Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-Induced and/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis--Complicating the Treatment of Cancer. *Neoplasia.* 2004 Sep;6(5):423–31.
135. Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P, Collet E. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(3):726-730.
136. Elligers KT, Davies M, Sanchis D, Ferencz T, Saif MW. Rechallenge with cisplatin in a patient with pancreatic cancer who developed a hypersensitivity reaction to oxaliplatin. Is skin test useful in this setting? *JOP* 2008;9(2):197-202.
137. Syrigou E, Makrilia N, Vassias A, Nikolaidis I, Xyla V, Manolopoulos L, Syrigos K. Administration of cisplatin in three patients with carboplatin hypersensitivity: is skin testing useful? *Anticancer Drugs* 2010;21(3):333-338.
138. Fabian CJ, Molina R, Slavik M, Dahlberg S, Giri S, Stephens R. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 1990 ; 8 : 57-63.
139. Leo S, Tatulli C, Taveri R, et al. Dermatological toxicity from chemotherapy containing 5-fluorouracil. *J Chemother* 1994 ; 6 : 423-6. 86. Gerbrecht BM. Current Canadian experience with capecitabine : partnering with patients to optimize therapy. *Cancer Nurs* 2003 ; 26 : 161
140. Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer, 2000.



Listes des Annexes

Partie théorique

Annexe 1 : Présentation de l'élément de Platinium.

Annexe 2 : Géométrie générale des complexes du Platine.

Annexe 3 : classification globale de chimiothérapie anti cancéreuse.

Annexe 4: Schéma de protocole de cure (Oxaliplatine associée avec le 5-FU).^[65]

Partie pratique

Annexe 1 : Schéma simplifié de l'étude.

Annexe 2 : Notice d'informations- consentement de patient.

Annexe 3 : Fiche de renseignement et de caractéristiques de patients.

Annexe 4 : Fiche de suivi de paramètres biologiques.

Annexe 5 : Fiche de suivi de toxicité.

Annexe 6 : Fiche d'évaluation de paramètres biologiques.

Annexe 7 : Fiche d'évaluation de toxicité et effets secondaires.

Annexe 8 : Fiche d'évaluation de l'indice de performance.

Annexe 9 : Tableau de cotation de toxicité OMS.

Annexe 10 : Le QCM-QLQC30 version 3.

Annexe 11 : BMI (définition, calcul, et interprétation).

Annexe 12 : Evaluation de la fonction rénale (clairance de la créatinine).

Annexe 13 : Evaluation de la fonction hépatique (rapport R).

Annexe 14 : Valeurs normales des paramètres biologiques.

Annexe 15 : Tableau des résultats de toxicités hématologique.

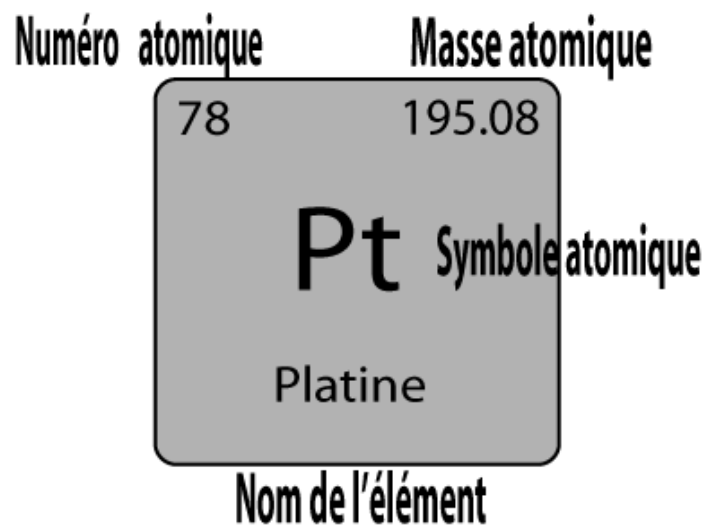
Annexe 16 : Tableau des résultats de toxicité clinique

Annexe 17 : Tableau résultats de questionnaires QCM-QLQC30

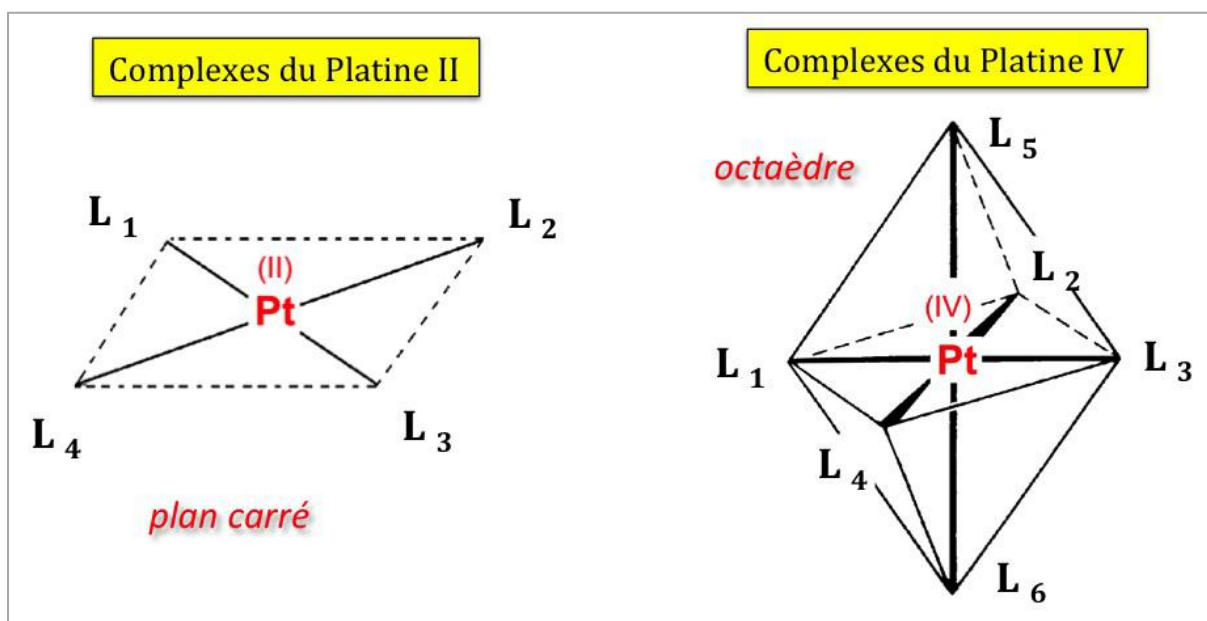
Annexe 18 : Fréquences des effets indésirables.

Partie théorique

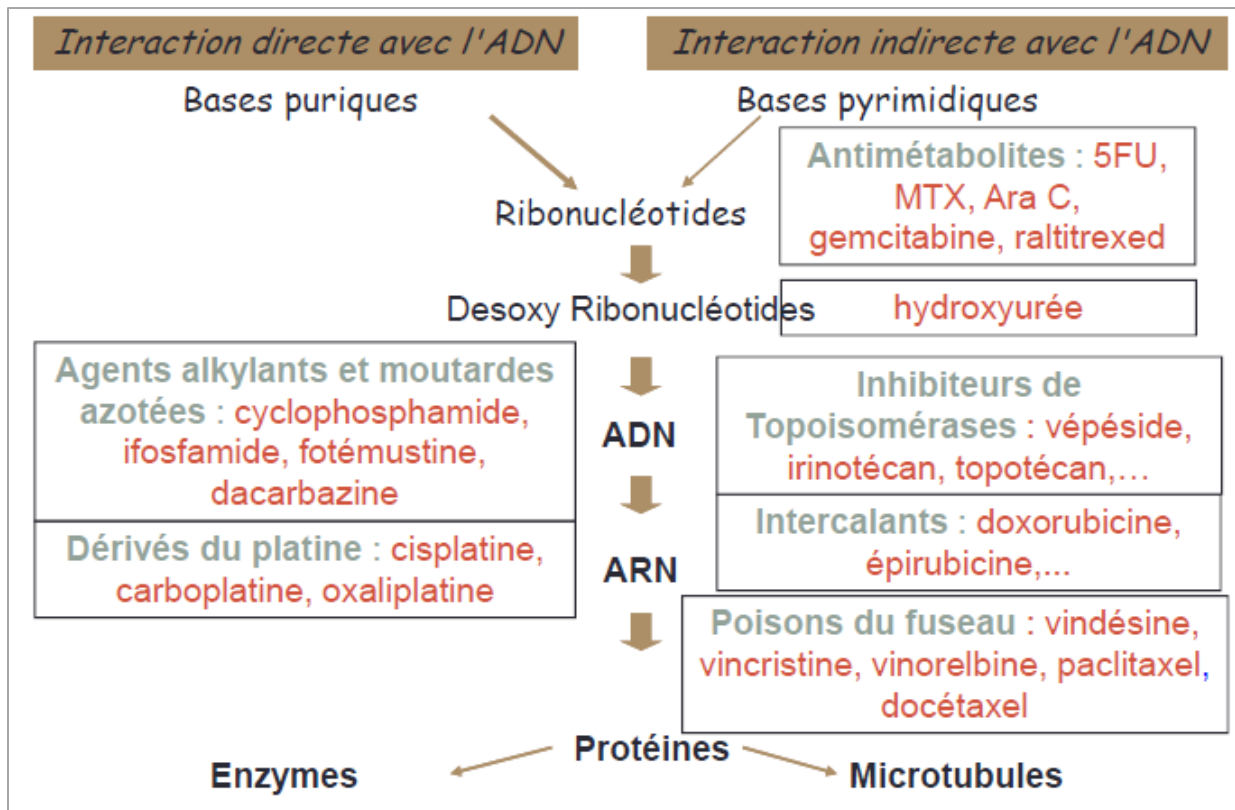
Annexe 1 : Présentation de l'élément de Platinium.



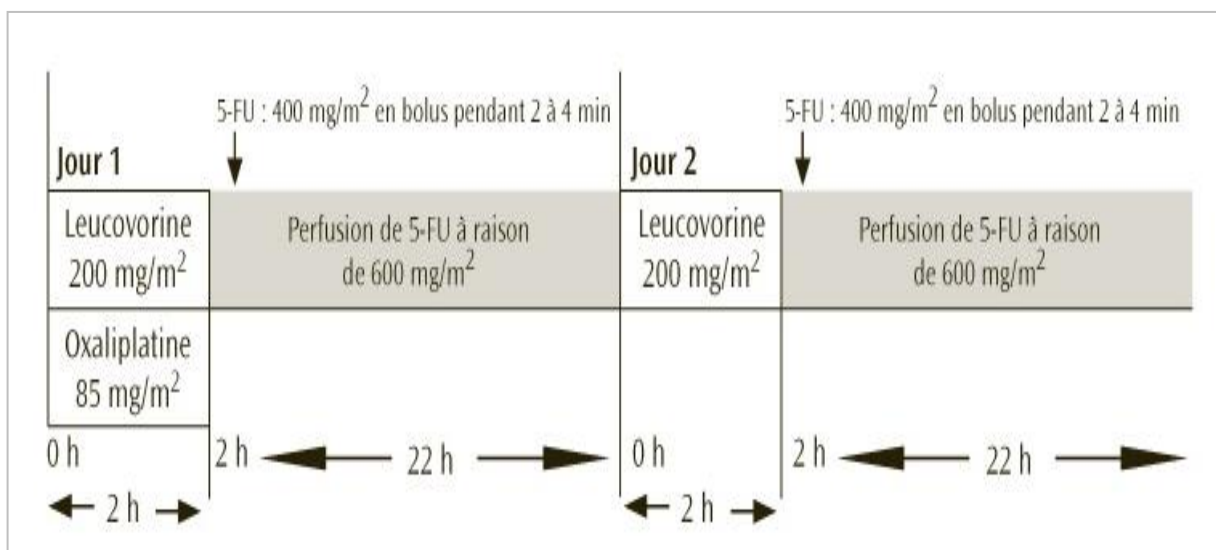
Annexe 2 : Géométrie générale des complexes du Platine. Par ARNESANO F. et al. (2015)



Annexe 3 : Classification globale de chimiothérapie anti cancéreuse.



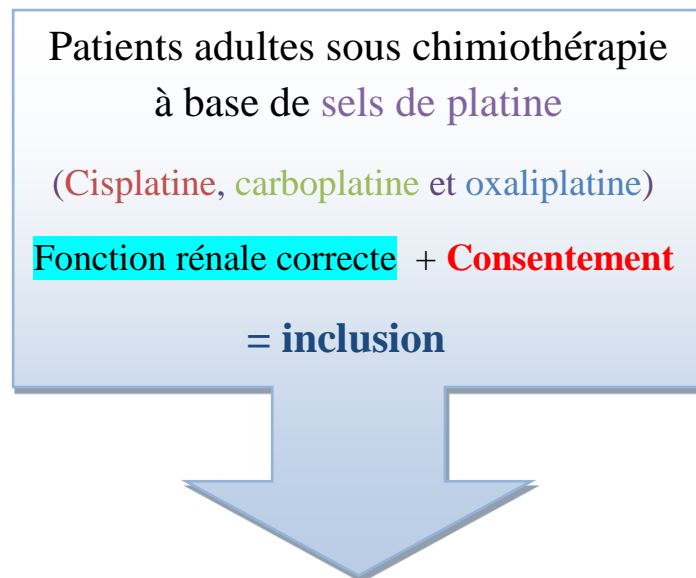
Annexe 4: Schéma de protocole de cure (Oxaliplatine associée avec le 5-FU).



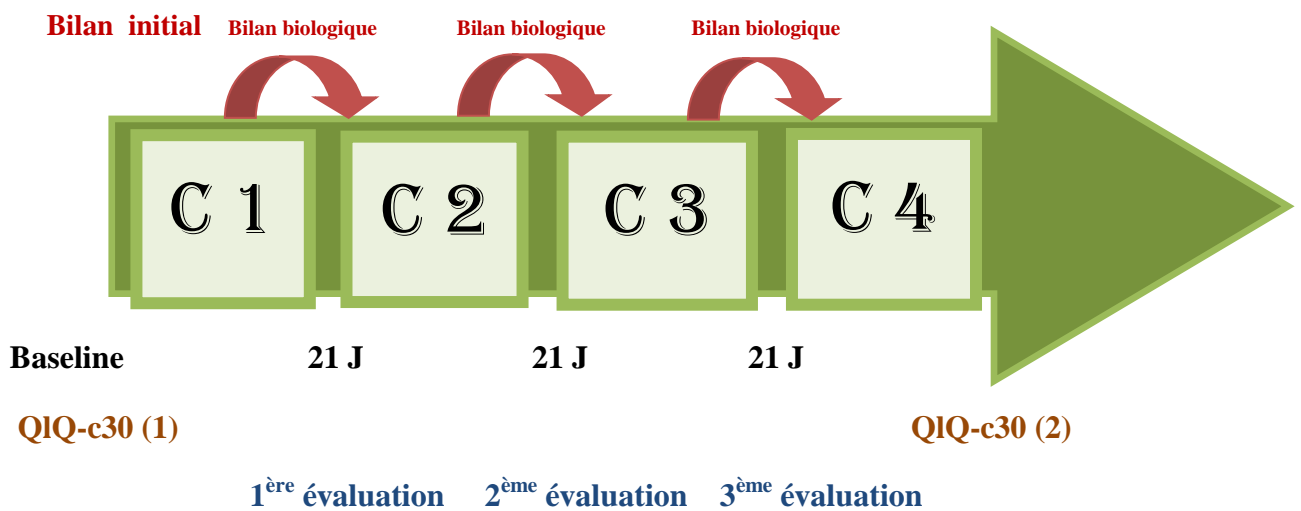
Partie pratique

Annexe 1 : Schéma simplifié de l'étude.

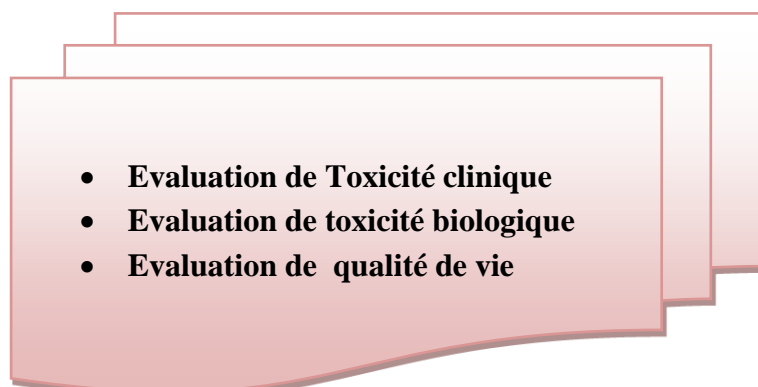
☞ Sélection et recrutement des patients



☞ Le suivi



☞ Analyse de résultats



Annexe 2 : Notice d'informations- consentement de patient.

Formulaire d'information et de consentement du patient

Madame, Monsieur,

(Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique. Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude. Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations de réfléchir à votre participation et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.)

Nous sommes : **HENNI MANSOUR AMINA SARAH**

KESSI NORA

- **deux étudiantes en 6^{ème} Année Pharmacie** à la Faculté de médecine de l'université de « SAAD DAHLEB BLIDA. », Internes au **CHU Frantz-Fanon**, Blida.
- on travaille sur un projet de fin d'étude : **une thèse d'exercice** en vue d'obtention d'un diplôme de docteur en pharmacie.
- Le thème de cette thèse est :
Le profil de tolérance de sels de platines chez les cancéreux sous chimiothérapie.
- On a choisi le service d'oncologie de Blida comme centre (lieu d'exercice) pour notre étude.
- Notre étude est **réglementaire**, et le thème est **validé** par le chef de département de pharmacie, et on a obtenu l'avis favorable du responsable de service d'oncologie médicale pour mener notre étude.
- **Le DR M.A Melzi maitre-assistant en service d'oncologie médicale** (peut être ou non votre médecin traitant) nous encadre, et nous guide dans notre recherche biomédicale, qui est effectuée et réalisée sous sa direction et sous sa surveillance.
- On pratique **une recherche clinique prospective descriptive non interventionnelle** dans le but d'évaluer la toxicité de 3 molécules de sels de platine (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine).
- Les malades sous chimiothérapie à base de sels de platine (au moins une seule molécule, utilisée seule ou en association) sont notre population ciblée.
- Ci-dessous on va vous expliquer tous à propos de cette recherche biomédicale.

D'abord, C'est quoi une recherche clinique ?

Un **essai clinique**, ou **étude clinique**, ou encore **essai thérapeutique**, est une étude scientifique réalisée en thérapeutique médicale humaine pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une méthode diagnostique ou d'un traitement. L'objectif d'un essai n'est pas d'apporter un bénéfice thérapeutique au volontaire.

Le Comité international des rédacteurs des revues médicales en donne la définition suivante :

« Tout projet de recherche qui affecte de façon prospective des sujets humains à des groupes d'intervention et de comparaison afin d'étudier la relation de cause à effet entre un acte médical et l'évolution d'un état de santé ».

Chaque recherche à un but principale et elle est menée sous des conditions spéciales.

On va vous détailler les objectifs, modalités, conditions de cette étude :

1) Quel est l'objectif principal de cette étude ?

C'est d'effectuer une **description** de la toxicité des 3 molécules de complexes de platine. (Oxaliplatine, cisplatine et Carboplatine).

2) Quelle est la durée de cette étude ?

Notre étude va durer de 5 à 6 mois. (**Étude prospective**)

Prospective= les données sont recueillies au cours du suivi des patients, après inclusion dans l'étude. Le début de l'étude correspond au début du suivi.

Date de début : décembre 2016

Date de fin : juin 2017

3) Quelle est la méthodologie utilisée dans cet essai clinique ?

- Notre essai thérapeutique est inclus dans la phase 4 : **après la mise sur le marché** des molécules utilisés dans les cures.
- La population ciblée : les malades traitants pour néoplasie au service d'oncologie Blida et qui sont sous chimiothérapie à base de sels de platine.
- Type d'étude : **mono centrique, observationnelle, descriptive.**
Il n'y a **pas d'interventions** médicales ou actions chirurgicales en dehors de la stratégie médicamenteuse suivie et **pas de modification de protocole thérapeutique** adapté pour le cas de patient par son médecin traitant.

C'est quoi un essai non interventionnel ?

« **Essai non interventionnel** = étude dans le cadre duquel le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché.

L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude.

Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies ».

➤ Les paramètres d'évaluation sont :

L'appréciation réelle de l'importance quantitative et qualitative **des effets indésirables** présentés après les séances du traitement (cycles de cures.)

On se base sur **Une vue d'ensemble du tableau clinique + on fait des** questionnaires et on complète l'évaluation par des **bilans biologiques**, pour le suivi du patient pris en charge.

4) Quels sont les Bénéfices attendus ?

L'objectif d'un essai n'est pas d'apporter un bénéfice thérapeutique au volontaire.

5) Quels sont les risques prévisibles ?

Pas de risque associé puisque il n'y a pas d'interventions.

6) Quelles sont les alternatives médicales à l'essai ?

-Pas de changement de traitement ni de stratégie médicamenteuse envisagée.

-Il n'y a aucune visite, examens, supplémentaires liés à l'étude

7) C'est quoi le consentement libre et éclairé ?

-Donner son consentement = s'inscrire dans une relation de confiance avec l'équipe soignante.

-Le consentement doit être **libre**, c'est-à-dire en l'absence de contrainte, et **éclairé**, c'est-à-dire précédé par une information.

-La participation à un essai clinique se fait sur la base de volontariat.

-Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après information

Seuls les patients qui y consentent, après avoir reçu toutes les informations nécessaires pour comprendre l'étude clinique, peuvent y participer. Il est donc impossible d'être inclus dans un essai sans le savoir. Si vous acceptez d'être inclus dans la recherche, vous devrez signer le formulaire de consentement. Ce formulaire concrétisera votre accord et prouvera que vous avez bien reçu et compris les informations concernant l'étude. Il sera signé par vous et par le médecin investigateur.

REMARQUE :

Dans le cadre de cette recherche biomédicale à laquelle on vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

À cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie...seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte.

Ces données seront identifiées par **un numéro de code**.

Votre anonymat sera préservé. La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

8) Informations utiles pour le participant :

- **Patient consent = accepte de participer à l'essai clinique.**
- Le patient peut **se retirer** de la recherche à tout moment.
- **Le refus** de la participation à cette étude est un droit.

- Le patient dispose **d'un temps de réflexion** quelques jours avant de commencer l'étude.

- Le patient peut **poser des questions**, demande des explications : on est à votre disposition pour éclaircir tous points. En revanche **on peut vous poser des questions pour collecter les données cliniques.**
- Aussi le patient aura à répondre à des questionnaires et des renseignements médicaux seront recueillis lors des consultations.

- **Des prélèvements sanguins seront effectués sur vous pour faire les bilans complémentaires.**
- **Votre nom ne sera pas affiché** et il n'y aura pas des éléments qui peuvent vous faire reconnaître.
- La recherche respecte la bioéthique (**vos données confidentielles et protégées**)
- Les résultats de cette recherche ne seront **pas utilisés pour un autre objectif** autre que la recherche elle-même.
- Le patient peut avoir accès s'il veut aux résultats de cette recherche.

Nous Vous remerciant par avance de la confiance que vous nous témoignez, nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire concernant cette étude.

Formulaire de Consentement Libre et Éclairé

Je sous signée, Nom : _____

Prénom : _____

Age : _____

N° de dossier : _____

Certifie avoir été pleinement informé par :

Le docteur : **M.A.MELZI**, maitre-assistant en service d'Oncologie Médicale au CHU – BLIDA « FRANTZ-FANON », et docteur : **Z.DERBOUZ** assistant en pharmacologie clinique, les encadreurs du binôme (étudiants en 6^{ème} année pharmacie)

KESSI NORA

HENNI MANSOUR AMINA SARAH

Qui travaillent sur une recherche clinique, faisant partie d'une thèse d'exercice validée et pratiquée dans le cadre d'obtention d'un diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE Sous le thème :

Profil de tolérance des sels de platine chez les patients sous chimiothérapie.

- 1) Que le but principal de cette étude est d'évaluer la toxicité des 3 molécules de sels de platines.
 - 2) Que la période de cette étude dure uniquement **quelques mois**.
 - 3) Du **caractère strictement confidentiel des résultats** qui seront obtenus et que l'étude respecte le secret professionnel et la bioéthique.
 - 4) De **l'indépendance** de cette recherche de la stratégie thérapeutique adaptée pour mon cas et n'impliquant pas d'autres actions médicales en dehors de celles planifiées par mon médecin traitant.
 - 5) Qu'il s'agit d'une étude **observationnelle prospective descriptive** basée sur des interviews et interprétation des bilans biologiques sans risques associés puisque il n'y a pas d'interventions médicales.
 - 6) Que **je pourrais demander à tout moment de se retirer de cette étude** et que mes résultats ne soient pas communiqués.
- J'autorise que **des prélèvements sanguins soient effectués sur moi-même** pour faire les bilans (Collecte de données biologiques).
 - Je donne mon **accord pour l'enregistrement des données médicales cliniques** nécessaire à cette recherche.
 - J'ai disposé du **temps de réflexion** nécessaire avant ma décision de me faire partie de cette étude.
 - **J'ai compris** et **j'accepte** qu'elle soit réalisée selon les modalités envisagées.

Date

Nom et prénom du patient

Signature

Nom et prénom de la personne ayant obtenu le consentement

Date

Signature

Annexe 3 : Fiche de renseignement et de caractéristiques de patients.

Fiche n° :	FICHE DE PATENT :			Dossier n°:
Age				
sexe	Homme <input type="checkbox"/>	Femme <input type="checkbox"/>		
Poids et surface corporelle	P=(kg)	S=(m2)		
Taille (m)				
Origine géographique				
Type cancer	localisation	histologie	Stade d'évolution	
			1	2
			4	3
Objectif du traitement	<input type="checkbox"/> Adjuvant <input type="checkbox"/> néo-adjuvant phase métastatique <input type="checkbox"/>			
Chimiothérapie	Monothérapie		Poly-thérapie	
Molécule utilisée	cisplatine <input type="checkbox"/> carboplatine <input type="checkbox"/> oxaliplatine <input type="checkbox"/>			
Dose planifiée				
Nombre de cures				
Durée de traitement				
-Autres médicaments cytotoxiques utilisés	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui: lesquels?	
-Traitement ciblé	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui: lesquels?	
-Médication associée				
-Molécules de chimio préalablement reçus				
Autre maladie chronique				
Autres traitement pris en dehors de la chimiothérapie				

Annexe 6 : Fiche d'évaluation de toxicité et effets secondaires.

FICHE N : DOSSIER N : CYCLE N : DATE : _____

FICHE D'ÉVALUATION DE TOXICITÉ DE SELS DE PLATINE

Bilan biologique

▪ **Toxicité hématologique :**

Toxicité	Grade 0	Grade1	Grade 2	Grade3	Grade 4
Leucocytes (10 ⁹ /l)	>4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	< 1
Neutrophiles (10 ⁹ /l)	> 2	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (10 ⁹ /l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémoglobine (g/dl)	> 11	9.5-10.9	8-9.4	6.5-7.9	< 6.5
Hémorragie	non	Pétéchies	Légères perte de sang	Pertes de sang importante	Pertes de sang massives

▪ **Toxicité hépatique :**

Toxicité	Grade 0	Grade1	Grade 2	Grade3	Grade 4
Bilirubine (>g)	< 1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Transaminases (>g)	< 1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Phosphatases alcalines	< 1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10

▪ **Toxicité rénale /urinaire :**

Toxicité	Grade 0	Grade1	Grade 2	Grade3	Grade 4
Cystite	absence	dysurie	douleur	Hématurie+douleur	Ulcération /nécrose
Urée /créatinine	< 1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Protéinurie (g/l)	aucune	< 3	3.1-10	>10	Syndrome néphrotique
Hématurie	aucune	microscopique	macroscopique	Massive+ caillots	Ameise obstructive

Annexe 7 : Fiche d'évaluation de toxicité et effets secondaires.

FICHE N : DOSSIER N : CYCLE N : DATE : _____

FICHE D'ÉVALUATION DE TOXICITÉ DE SELS DE PLATINE

Tableau clinique

(Récemment et en particulier après la dernière cure)

▪ Toxicité digestive :

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
-Avez-vous eu des nausées ?	<input type="checkbox"/> pas du tout	<input type="checkbox"/> un peu	<input type="checkbox"/> assez	<input type="checkbox"/> beaucoup	<input type="checkbox"/> intolérables
-Avez-vous manqué d'appétit ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> ingestion réduite	<input type="checkbox"/> ne mange presque pas	<input type="checkbox"/> Aphagie
-Avez-vous vomi ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> 1-2fois	<input type="checkbox"/> vomissements transitoires	<input type="checkbox"/> vomissements requérant un traitement	<input type="checkbox"/> Vomissements incoercibles
-Avez-vous été constipé ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> Constipation minime	<input type="checkbox"/> Assez (constipation modérée)	<input type="checkbox"/> Subocclusion	<input type="checkbox"/> occlusion
-Avez-vous eu la diarrhée ?	<input type="checkbox"/> aucune	<input type="checkbox"/> Passagère < 2jrs	<input type="checkbox"/> Tolérable > 2jrs	<input type="checkbox"/> Intolérable requérant un traitement	<input type="checkbox"/> Déshydratation /diarrhée hémorragique

▪ Toxicité cardiaque, respiratoire /allergie :

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
-avez-vous eu mal ?	<input type="checkbox"/> Pas du tout	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> assez	<input type="checkbox"/> beaucoup	<input type="checkbox"/> -
-avez-vous eu besoin de repos ?	<input type="checkbox"/> Pas du tout	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> assez	<input type="checkbox"/> beaucoup	<input type="checkbox"/> -
-avez-vous le souffle court ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> Symptômes légers tolérables	<input type="checkbox"/> dyspnée d'effort	<input type="checkbox"/> Dyspnée au repos	<input type="checkbox"/> Je n'arrive pas à respirer repos complet au lit requit.
-avez-vous eu un changement dans votre rythme cardiaque ?	<input type="checkbox"/> Pas de changement	<input type="checkbox"/> Tachycardie sinusale	<input type="checkbox"/> Extrasystoles unifocales arythmie sinusale	<input type="checkbox"/> Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	<input type="checkbox"/> Tachycardie ventriculaire
-et votre fonction cardiaque ?	<input type="checkbox"/> Pas de modification	<input type="checkbox"/> Asymptomatique (signes cardiaques anormaux)	<input type="checkbox"/> Dysfonctionnement symptomatique transitoire Pas de trt requis	<input type="checkbox"/> Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	<input type="checkbox"/> Dysfonctionnement symptomatique ne répond pas au traitement
-avez-vous fait une réaction allergique ?	<input type="checkbox"/> aucune	<input type="checkbox"/> Edème	<input type="checkbox"/> Bronchospasme n'appelant pas de réanimation	<input type="checkbox"/> Bronchospasme appelant une réanimation	<input type="checkbox"/> Choc anaphylactique
-Des modifications cutanées ?	<input type="checkbox"/> Pas du tout	<input type="checkbox"/> Erythème	<input type="checkbox"/> Desquamations sèches vésicules ; prurit	<input type="checkbox"/> Desquamation humide ; ulcérations	<input type="checkbox"/> Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
-Toux récente ? hémoptysie ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Un peu (toux seches tolérable)	<input type="checkbox"/> Toux avec expectorations	<input type="checkbox"/> toux encombrantes necessitant traitement	<input type="checkbox"/> Toux +++ avec crachement sanguin

▪ **Toxicité du système nerveux :**

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade3	Grade 4
-avez-vous eu mal à la tête (céphalées ?)	<input type="checkbox"/> Pas du tout	<input type="checkbox"/> 1 fois	<input type="checkbox"/> Un peu (tolérable)	<input type="checkbox"/> Assez nécessitant un traitement	<input type="checkbox"/> Insupportable
-avez-vous des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	<input type="checkbox"/> Pas du tout	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> assez	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/>
-Etat de conscience	<input type="checkbox"/> vigile	<input type="checkbox"/> assoupissements	<input type="checkbox"/> Somnolence < 50%	<input type="checkbox"/> Somnolence < 50%	<input type="checkbox"/> coma
-orientation / intellect	<input type="checkbox"/> Pas de changement	<input type="checkbox"/> Bonne orientation confusion légère	<input type="checkbox"/> Désorientation légère mais autonomie	<input type="checkbox"/> Désorientation nécessitant aide pour activités courantes	<input type="checkbox"/> Désorientation sévère attitude agressive ou psychotique
-Neurotoxicité périphérique	<input type="checkbox"/> Aucun signe	<input type="checkbox"/> Paresthésie et/ou diminution des réflexes ostéotendineux	<input type="checkbox"/> Paresthésie sévère et ou faiblesse musculaire légère	<input type="checkbox"/> Paresthésie intolérables et ou perte motrice marquée	<input type="checkbox"/> paralysie

▪ **Troubles généraux :**

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade3	Grade 4
- êtes-vous fatigué ? (asthénie)	<input type="checkbox"/> Ik sans changement	<input type="checkbox"/> Diminution de 10% d'IK	<input type="checkbox"/> Diminution de 20% d'IK	<input type="checkbox"/> Diminution de 30% d'IK	<input type="checkbox"/> Diminution de 40% d'IK
-avez-vous pris du poids (oedème)	<input type="checkbox"/> -	<input type="checkbox"/> 5%<prise de poids≤ 10%	<input type="checkbox"/> Œdèmes périphériques 10%<prise de poids≤ 15%	<input type="checkbox"/> Epanchement pleural ou ascite asymptomatiques 15%<prise de poids≤ 20%	<input type="checkbox"/> Epanchement symptomatique prise de poids≥ 20%
-avez-vous des douleurs ?	<input type="checkbox"/> aucune	<input type="checkbox"/> minime	<input type="checkbox"/> modérées	<input type="checkbox"/> Sévères	<input type="checkbox"/> Résistantes au traitement
-avez-vous eu une fièvre ?	<input type="checkbox"/> aucune	<input type="checkbox"/> < 38	<input type="checkbox"/> 38-40	<input type="checkbox"/> > 40	<input type="checkbox"/> Fièvre avec hypotension
-avez-vous fait une infection ?	<input type="checkbox"/> aucune	<input type="checkbox"/> Infection mineur foyer mineur	<input type="checkbox"/> infection modérée foyer curable	<input type="checkbox"/> Infection majeure	<input type="checkbox"/> Infection majeure avec hypotension
-avez-vous remarquer une pertes de cheveux ?	<input type="checkbox"/> Pas de perte	<input type="checkbox"/> perte minime	<input type="checkbox"/> Perte modérée ,en plaque	<input type="checkbox"/> Alopecie complete mais réversible	<input type="checkbox"/> Alopecie complete

▪ **Autre :**

	0	1	2	3	4
-syndromes pseudo grippale ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-grippe ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-réactions liées à la perfusion ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Insomnie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Bouffée de chaleurs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- hypoacousie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-syndrome main- pieds ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

REMARQUE :

Annexe 8 : Fiche d'évaluation de l'indice de performance.

FICHE N : DOSSIER N : CYCLE N : DATE : _____

FICHE D'EVALUATION DE TOXICITEE DE SELS DE PLATINE
INDICE DE PERFORMANCE
(Performance status)

Echelle de l'oms :

- 0 Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
- 1 Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
- 2 Ambulatoire et capable de prendre soin de soi même ; incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
- 3 Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50% du temps.
- 4 Incapable de prendre soin de soi- même .Alité ou en chaise en permanence.

Echelle de karnofsky :

- 100% Normal, aucun signe fonctionnel : aucun signe de maladie minimes.
- 90% Capable d'avoir une activité normale : signe ou symptômes de la maladie minimes.
- 80% Activité normale mais au prix d'efforts : quelques signes ou symptômes de la maladie.
- 70% Capable de se prendre en charge mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler.
- 60% Nécessite une aide temporaire mais capable de subvenir à la majorité de ses besoins personnels.
- 50% Nécessite une aide importante et des soins médicaux fréquents.
- 40% Diminué : nécessite des soins spéciaux et une assistance.
- 30% Très diminué : hospitalisation indiquée même si le pronostic vital n'est pas immédiatement engagé.
- 20% Etat grave : hospitalisation et soins complémentaires nécessaires.
- 10% moribond.
- 0% décédé.

Annexe 9 : Tableau de cotation de toxicité OMS.

Organes atteints	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (10⁹/l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes (10⁹/l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (10⁹/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Pas de modification	Érythème	Érythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable nécessitant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Subocclusion	Occlusion
Rythme cardiaque	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
Neuropathie périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéotendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralyse
CUTANÉ	Pas de modification	Érythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
Chute des cheveux	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Signes infectieux	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Bilirubine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N

Annexe 10 : Le QCM-QLQC30 version 3.

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée				
	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

Annexe 11 : BMI (définition, calcul, et interprétation).

1) Définition de BMI (Body Mass Index) ou IMC (Indice de Masse Corporelle) :

C'est une grandeur qui permet d'estimer la corpulence d'une personne et la quantité de masse grasse de l'organisme.

L'Organisation mondiale de la santé a défini cet indice de masse corporelle comme le standard pour évaluer les risques liés au surpoids chez l'adulte.

On a également défini des intervalles standards (maigreur, indice normal, surpoids, obésité) en se basant sur la relation constatée statistiquement entre l'IMC et le taux de mortalité.

2) Interprétation de BMI

Interprétation du BMI	
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	Interprétation
moins de 16,5	dénutrition ou anorexie
16,5 à 18,5	maigreur
18,5 à 25	corpulence normale
25 à 30	surpoids
30 à 35	obésité modérée
35 à 40	obésité sévère
plus de 40	obésité morbide ou massive

Une augmentation de l'IMC accroît le risque de survenue de certaines maladies :

C'est notamment le cas pour les maladies cardiovasculaires (infarctus, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle), certaines maladies pulmonaires (syndrome d'apnée du sommeil) ou encore des affections touchant les articulations (arthrose du genou, par exemple).

3) Calcul de BMI :

Le **BMI** se calcule en fonction de la **masse** (en kilogrammes) et de la **taille** (en mètres).

Formule de calcul : $\text{IMC} = \text{masse} / \text{taille}^2$

Le résultat du calcul de cet indice reste valide seulement pour un adulte de 18 à 65 ans. L'interprétation de cette formule n'est pas valable chez l'enfant, la femme enceinte ou certaines personnes très musclées.

PS : Ce calcul reste une indication (il n'est donc pas une référence absolue ni idéale)

BMI Chart

		Weight lbs																					
		120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300	310	320	330
Height Feet & Inches	4'5"	30	33	35	38	40	43	45	48	50	53	55	58	60	63	65	68	70	73	75	78	80	83
	4'6"	29	31	34	36	39	41	43	46	48	51	53	55	58	60	63	65	68	70	72	75	77	80
	4'7"	28	30	33	35	37	40	42	44	46	49	51	53	56	58	60	63	65	67	70	72	74	77
	4'8"	27	29	31	34	36	38	40	43	45	47	49	52	54	56	58	61	63	65	67	69	72	74
	4'9"	26	28	30	32	35	37	39	41	43	45	48	50	52	54	56	58	61	63	65	67	69	71
	4'10"	25	27	29	31	33	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	59	61	63	65	67	69
	4'11"	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	53	55	57	59	61	63	65	67
	4'12"	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43	45	47	49	51	53	55	57	59	61	62	64
	5'1"	23	25	26	28	30	32	34	36	38	40	42	43	45	47	49	51	53	55	57	59	60	62
	5'2"	22	24	26	27	29	31	33	35	37	38	40	42	44	46	48	49	51	53	55	57	59	60
	5'3"	21	23	25	27	28	30	32	34	35	37	39	41	43	44	46	48	50	51	53	55	57	58
	5'4"	21	22	24	26	27	29	31	33	34	36	38	39	41	43	45	46	48	50	51	53	55	57
	5'5"	20	22	23	25	27	28	30	32	33	35	37	38	40	42	43	45	47	48	50	52	53	55
	5'6"	19	21	23	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	40	42	44	45	47	48	50	52	53
	5'7"	19	20	22	23	25	27	28	30	31	33	34	36	38	39	41	42	44	45	47	49	50	52
	5'8"	18	20	21	23	24	26	27	29	30	32	33	35	36	38	40	41	43	44	46	47	49	50
	5'9"	18	19	21	22	24	25	27	28	30	31	32	34	35	37	38	40	41	43	44	46	47	49
	5'10"	17	19	20	22	23	24	26	27	29	30	32	33	34	36	37	39	40	42	43	44	46	47
	5'11"	17	18	20	21	22	24	25	26	28	29	31	32	33	35	36	38	39	40	42	43	45	46
	5'12"	16	18	19	20	22	23	24	26	27	28	30	31	33	34	35	37	38	39	41	42	43	45
6'1"	16	17	18	20	21	22	24	25	26	28	29	30	32	33	34	36	37	38	40	41	42	44	
6'2"	15	17	18	19	21	22	23	24	26	27	28	30	31	32	33	35	36	37	39	40	41	42	
6'3"	15	16	17	19	20	21	22	24	25	26	27	29	30	31	32	34	35	36	37	39	40	41	
6'4"	15	16	17	18	19	21	22	23	24	26	27	28	29	30	32	33	34	35	37	38	39	40	
6'5"	14	15	17	18	19	20	21	23	24	25	26	27	28	30	31	32	33	34	36	37	38	39	
6'6"	14	15	16	17	18	20	21	22	23	24	25	27	28	29	30	31	32	34	35	36	37	38	
6'7"	14	15	16	17	18	19	20	21	23	24	25	26	27	28	29	30	32	33	34	35	36	37	
6'8"	13	14	15	16	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	29	30	31	32	33	34	35	36	
6'9"	13	14	15	16	17	18	19	20	21	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
6'10"	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	35	

Very severely underweight: < 15

Normal (healthy) weight: 18.5 - 25

Moderately obese: 30 - 35

Severely underweight: 15 - 16

Overweight: 25 - 30

Severely obese: 35 - 40

Underweight: 16 - 18.5

CaloriesBurnedHQ.com

Very severely obese > 40

La Table de BMI.

Annexe 12 : Évaluation de la fonction rénale (clairance de la créatinine).

⇒ La créatinine :

La créatinine est produite à partir de la créatine, une molécule indispensable pour la production d'énergie dans les muscles. En temps normal, la créatinine est transportée par le sang puis éliminée par les reins, dans les urines. L'augmentation de ce taux dans le sang (taux plasmatique) va de pair avec une réduction de la fonction rénale.

Le dosage sanguin et urinaire de la créatinine est souvent associé au calcul de la clairance. La clairance est le rapport entre la quantité de créatinine présente dans le plasma et celle éliminée dans les urines. Ce rapport permet d'avoir une idée plus précise de l'état fonctionnel des reins.

⇒ La clairance de la créatinine :

L'évaluation de la fonction rénale ne doit pas se faire sur la valeur de la créatininémie ou par le calcul de la clairance de la créatinine sur les urines des 24 heures. Il est préférable d'utiliser pour cela des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG):

$$\text{Clairance en ml/minute} = \frac{\text{Poids en Kg} \times (140 - \text{âge}) \times 1,04 \text{ (Femme) ou } 1,25 \text{ (Homme)}}{\text{Créatininémie en } \mu\text{mole/litre}}$$

Chez l'adulte le début de l'insuffisance rénale < 60 ml/mn
Au delà de 75 ans < 50 ml/mn

- **Formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) (Levey, 2000)**
 $186.3 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/L} / 88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203}$ (x 0,742 si sexe féminin, x 1,21 si peau noire)

Est préférable chez le sujet âgé. Cette formule a par ailleurs l'avantage de ne pas prendre en compte le poids du (de la) patient(e).

- **Formule de Cockcroft & Gault (1976)**
 $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/L}] \times k$ (avec $k = 1,23$ chez l'homme, $k = 1,04$ chez la femme)

Sous-estime la fonction rénale chez les patients âgés (notamment au-delà de 65 ans). Elle peut ainsi aboutir à traiter par excès des insuffisances rénales qui n'en sont pas.

⇒ La fonction rénale est décrite en plusieurs niveaux selon le DFG :

Niveau 1	$\geq 90\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$	DFG normal ou augmenté
Niveau 2	$60\text{-}89\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$	DFG légèrement diminué
Niveau 3	$30\text{-}59\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$	insuffisance rénale chronique modérée
Niveau 4	$15\text{-}29\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$	insuffisance rénale chronique sévère
Niveau 5	$< 15\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$	insuffisance rénale chronique terminale

Annexe 13 : Évaluation de la fonction hépatique (extrait de guide pratique de pharmacovigilance : copyright 1992)

Les transaminases sont les enzymes les plus spécifiques de la cytolysse hépatique.

La définition de la cytolysse hépatique est anatomo-pathologique. Cela va de la perméabilité membranaire jusqu'à la nécrose, lésion la plus grave, en passant par l'œdème et l'apoptose. En pratique courante, la cytolysse est définie par l'élévation de l'activité sérique des transaminases.

Sur le plan biochimique, les transaminases sont deux enzymes cytosoliques qui assurent le transfert de groupements aminés à partir de l'alanine et de l'acide aspartique, pour former les acides pyruvique et oxaloacétique

1. ALAT (Alanine-Amino-Transférase) ou SGPT (Sérum-Glutamyl-Pyruvate Transaminase)

L'ALAT est un marqueur sensible et spécifique d'une atteinte hépatocellulaire. Une élévation des ALAT fait conclure à une maladie hépatique sauf en cas de rhabdomyolyse sévère ou de myopathie systémique.

Toutefois le taux des ALAT peut être normal en cas de maladie hépatique. Il n'y a pas toujours de corrélation entre le niveau de nécrose hépatocellulaire objectivée par biopsie et le taux des transaminases.

2. ASAT (ASpartate-Amino-Transferase) ou SGOT (Sérum-Glutamate Transaminase)

Cette enzyme est moins sensible et moins spécifique que l'ALAT pour le foie. On le trouve également dans des autres organes, notamment dans les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et le cerveau.

⇒ **L'importance de l'augmentation des transaminases** est classée comme suit

- légère si < 5 x la limite supérieure de la norme
- élevée si > 5 x la limite supérieur de la norme

Cependant, une élévation légère n'exclue pas une atteinte hépatique sévère.

Les ASAT et ALAT participent à la néoglucogénèse en catalysant le transfert de groupes aminés de l'acide aspartique ou de l'alanine à l'acide céto-glutamique afin de produire de l'acide oxaloacétique et de l'acide pyruvique. Une augmentation de l'activité de ces 2 enzymes est due à une libération à partir de cellules hépatiques endommagées.

3. PA (Phosphatase alcaline)

Cette enzyme se trouve notamment dans le foie et les os. Elle est élevée en cas de:

- atteinte hépatique cholestatique.
- physiologiquement dans le 3ème trimestre de la grossesse ou chez les enfants en croissance
- maladies osseuses
- maladies intestinales inflammatoires

4. Bilirubine

La bilirubine est un produit de la dégradation de l'hème de l'hémoglobine. Son excrétion de l'organisme est réalisée de façon prédominante par sécrétion dans la bile.

La bilirubine est insoluble et nécessite une transformation chimique par le foie avant son excrétion pour être solubilisée : c'est la glucurono-conjugaison.

Elle est présente sous deux formes dans le sérum :

- une forme directe qui correspond à la forme conjuguée (soluble)
- une forme indirecte qui correspond à la forme non conjugué (non soluble).

Les normes de la bilirubine représentent la balance entre la production (dégradation de l'hémoglobine) et son élimination hépatique.

Plusieurs pathologies primitives ou acquises peuvent entraîner une augmentation de la bilirubine comme une hémolyse, la maladie de Gilbert, une obstruction des canaux biliaires, une cholestase intra-hépatique, une hépatite ou une cirrhose.

Le dosage de bilirubine est un élément important de l'analyse d'un bilan hépatique perturbé : c'est un marqueur de cholestase mais aussi d'insuffisance hépatocellulaire.

Son taux augmente dans la cirrhose .C'est un marqueur tardif de défaillance hépatique, car 10% de tissu hépatique sain suffisent à maintenir des taux normaux de bilirubine.

⇒ Rapport ASAT/ALAT:

$R = 2$ dans l'hépatite alcoolique (déficit en pyridoxine fréquent dans l'alcoolisme; or le pyridoxyl 5'-phosphate est une coenzyme nécessaire pour l'ALAT et, dans une moindre mesure, également pour l'ASAT.

$R > 2$ parfois dans la cirrhose, quelle que soit l'étiologie.

$R > 4$ dans l'hépatite de Wilson fulminante (clinique appropriée).

⇒ Rapport S GPT/PAL :

Le rapport R devrait être calculé dès que les anomalies sont constatées car il peut varier dans le temps, certains atteints cytolytiques se compliquent d'une cholestase.

Atteinte cytolytique : élévation isolée de transaminases d'origine hépatique ou $R \geq 5$.

Atteinte cholestasique : élévation isolée des phosphatases alcalines d'origine hépatique ou $R \leq 2$.

Atteinte mixte : élévation concomitante des transaminases et des phosphatases alcaline $2 < R < 5$.

Quelques situations particulières:

- L'insuffisance rénale peut faussement diminuer le taux des ASAT.
- Rarement l'ASAT peut exister à l'état de macro-enzyme liée à une immunoglobuline, habituellement l'Ig G: élévation persistante de l'ASAT.

Si les transaminases sont des marqueurs de cytolyse, elles sont peu spécifiques de la fonction hépatique et de la gravité de l'atteinte. D'autres paramètres biologiques sont utiles dans l'interprétation du bilan hépatique, afin de faire la différence entre cytolyse et cholestase, et d'évaluer plus précisément la fonction hépatique.

Signes de gravité : (hospitalisation immédiate)

-Ictère, en cas d'atteinte hépatique.

-Taux de quick habituellement appelé taux de prothrombine $< 50\%$ associé à un facteur V $< 50\%$.

-Encéphalopathie hépatique dont l'astérisis (flapping tremor constitue le premier stade)

Atteinte hépatique aigue ou chronique ? Une atteinte hépatique est aigue lorsque les anomalies des tests hépatiques durent moins de trois mois ; elle est chronique lorsqu'elles durent plus de trois mois.

Annexe 14 : Valeurs normales des paramètres biologiques.

Signes vitaux et indice de masse corporelle

Paramètre	Valeurs normales
Tension artérielle (systolique/diastolique) PECH 2012 En cabinet (moyenne de 5 mesures) MAPA Patient diabétique	< 140 / 90 mmHg < 135 / 85 < 130 / 80 mmHg
Fréquence cardiaque ou pouls Bradycardie Normale Tachycardie	< 60 battements par minute 60 – 80 > 100
Fréquence respiratoire Bradypnée Normale Tachypnée	< 12 respirations par minute 12 – 18 > 18
Température corporelle Fièvre Normale Hypothermie	> 37,5 ° C 36,5 – 37,5 ° C (approximativement) < 35,0 °C
Indice de masse corporelle (IMC) Insuffisance pondérale Normal (Santé Canada 2012) Surcharge pondérale Obésité classe I Obésité classe II Obésité classe III (extrême, morbide)	< 18,5 kg/m ² 18,5 – 24,9 (personnes de race blanche) 25,0 – 29,9 30,0 – 34,9 35,0 – 39,9 > 40,0

Les valeurs normales de l'hémogramme: (selon les normes de laboratoire central de CHU Blida de Frantz-Fanon).

	Homme	Femme
Nombre de GR 10² / L	4.5 -5,8	4-5,4
Hb (g /dl)	13-18	12-16
VGM (fl)	83-98	83-98
TGMH (pg)	27-32	27-32
Hématocrite (l/l)	40-54	35-47
CCMH(g/dl)	32-36	32-36
Nombre de GB 10⁹/l	4-10	4-10
Neutrophiles	1,8-7	1,8-7
Eosinophiles	0,05-0,5	0,05-0,5
Basophiles	0-0,05	0-0,05
Lymphocytes	1,5-4	1,5-4
Monocytes	0,1-0,9	0,1-0,9
Plaquettes 10⁹/l	150-500	150-500

Valeurs normales des transaminases : (selon les normes de laboratoire central de CHU Blida de Frantz-Fanon).

	Homme	Femme
ASAT (UI/l)	8-30	6-25
ALAT (UI/l)	8-35	6-25
PAL (UI/l)	70-300	70-300

	Homme	Femme
Créatinine mg/l	Inférieur à 13	Inférieur à 11
Urée mg/l	0-45	0-45
Bilirubine total mg/l	Inférieur à 10	Inférieur à 10

Annexe 15 : Tableau des résultats de toxicités hématologique

Paramètres	Oxaliplatine			Cisplatine			Carboplatine			Global		
	BL	C4	Δ	BL	C4	Δ	BL	C4	Δ	BL	C4	Δ
Leucocytes (*10 ³ élément/m ³)	8,34	4,28	4,06	9,54	5,08	4,46	9,19	8,30	0,89	9,01	6,45	2,55
Neutrophiles (*10 ³ élément/m ³)	4,81	2,85	1,96	6,60	3,86	2,75	6,74	5,49	1,25	6,13	4,37	1,76
Hémoglobine (*10 ³ élément/m ³)	10,87	10,18	0,68	13,20	11,21	1,99	11,76	10,32	1,44	11,78	10,46	1,32
Plaquettes (*10 ³ élément/m ³)	322,08	269,58	52,50	329,75	336,63	-6,88	328,15	281,35	46,80	326,65	288,88	37,78
Urée (g/l)	0,29	0,23	0,05	0,27	0,31	-0,04	0,35	0,28	0,07	0,31	0,27	0,04
Clairance (ml/min)	98,08	98,16	-0,08	134,32	113,37	20,95	93,78	86,97	6,81	103,18	95,60	-7,58
ASAT (UI)	32,25	26,00	6,25	22,63	17,75	4,88	28,45	22,75	5,7	28,43	22,73	5,70
ALAT (UI)	26,08	24,25	1,83	18,38	17,13	1,25	22,30	25,75	-3,45	22,65	23,58	-0,93
BT (UI)	6,53	8,50	-1,97	5,63	6,50	-0,88	5,90	8,30	-2,40	6,04	8,00	-1,97
PAL (UI)	242,83	279,17	-36,33	154,75	168,13	-13,38	178,05	244,20	-66,15	192,83	239,48	-46,65

Valeurs moyennes des paramètres biologiques (Base line et le 4^{ème} cycle de cure).

Paramètres	Taux de variation			
	Oxaliplatine	Cisplatine	Carboplatine	Global
Leucocytes	-49%	-47%	-10%	-28%
Neutrophiles	-41%	-42%	-19%	-29%
Hémoglobine	-6%	-15%	-12%	-11%
Plaquettes	-16%	2%	-14%	-12%
Urée	-19%	16%	-20%	-13%
Clairance	0%	-16%	-7%	-7%
ASAT	-19%	-22%	-20%	-20%
ALAT	-7%	-7%	15%	4%
Bilirubine totale	30%	16%	41%	33%
PAL	15%	9%	37%	24%

Taux de variation des valeurs des paramètres biologiques (entre le Base line et le 4^{ème} cycle de cure).

Annexe 16 : Tableau des résultats de toxicité clinique

Toxicités	Oxaliplatine		Cisplatine		carboplatine		Global	
	G I et II	G III et IV	G I et II	G III et IV	G I et II	G III et IV	G I et II	G III et IV
Leucopénie	7%	2%	7%	0%	7%	1%	20%	3%
Neutropénie	8%	3%	3%	0%	8%	4%	19%	7%
Anémie	19%	0%	7%	0%	31%	2%	57%	2%
Nausées	15%	7%	13%	2%	20%	5%	48%	13%
Vomissements	13%	6%	10%	3%	14%	11%	37%	19%
Constipation	8%	0%	10%	1%	13%	3%	30%	4%
Diarrhée	12%	7%	4%	0%	15%	7%	31%	13%
Stomatite	8%	3%	7%	1%	18%	0%	33%	3%
Mucite	9%	1%	5%	1%	13%	2%	28%	3%
Paresthésie	23%	3%	8%	2%	25%	7%	56%	12%
Hypoacousie	9%	3%	6%	3%	7%	10%	22%	16%
Faiblesse musculaire	26%	3%	11%	1%	30%	2%	67%	5%
Neuropathie	23%	3%	8%	0%	22%	9%	53%	12%
S. mains-pied	8%	0%	2%	0%	6%	2%	16%	2%
Réaction allergique	3%	0%	1%	0%	8%	2%	12%	2%
Extravasation	2%	0%	1%	0%	3%	0%	5%	0%
Alopécie	16%	0%	6%	3%	23%	10%	44%	13%
Troubles unguéaux	0%	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%
Toux	13%	1%	7%	1%	23%	7%	42%	8%
Dyspnée	8%	2%	5%	1%	17%	6%	29%	8%
Hémoptysie	1%	0%	0%	0%	0%	3%	1%	3%
Cedème	3%	1%	3%	1%	3%	0%	8%	2%
Douleur	16%	8%	5%	1%	23%	8%	44%	16%
Fièvre	9%	0%	8%	1%	17%	1%	33%	2%
Insomnie	15%	4%	6%	2%	12%	15%	33%	21%
Perte d'appétit	23%	0%	13%	1%	28%	8%	65%	9%
Anomalies cardiaque	5%	0%	4%	0%	11%	0%	20%	0%
Pseudogrripal	3%	2%	3%	1%	4%	2%	9%	4%
Infection	2%	0%	3%	0%	3%	0%	7%	0%

Annexe 17 : Tableau résultats de questionnaires QCM-QLQC30

Santé générale	Activités physiques	Emotions	Fonctions cognitives	Activités sociales	Fatigue	Douleur
33%	67%	75%	50%	50%	67%	50%
33%	67%	42%	50%	50%	67%	50%
25%	53%	33%	50%	33%	56%	50%
25%	40%	33%	50%	33%	56%	50%
25%	33%	25%	33%	33%	44%	50%
25%	33%	25%	17%	33%	44%	50%
17%	33%	25%	17%	33%	44%	33%
8%	33%	17%	17%	17%	33%	33%
8%	27%	17%	17%	17%	33%	33%
8%	27%	17%	17%	17%	33%	33%
0%	27%	17%	17%	17%	33%	17%
0%	20%	17%	17%	17%	33%	17%
0%	20%	8%	17%	17%	33%	17%
0%	20%	8%	17%	17%	22%	17%
0%	20%	8%	17%	17%	22%	17%
0%	20%	8%	17%	17%	22%	0%
0%	13%	8%	0%	17%	22%	0%
0%	13%	8%	0%	17%	22%	0%
0%	13%	8%	0%	0%	11%	0%
0%	13%	0%	0%	0%	11%	0%
-8%	13%	0%	0%	0%	11%	0%
-8%	13%	0%	0%	0%	11%	0%
-8%	7%	0%	0%	0%	11%	0%
-8%	7%	0%	0%	0%	0%	0%
-8%	7%	0%	0%	0%	0%	0%
-17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
-17%	0%	0%	0%	0%	0%	-17%
-17%	0%	0%	0%	0%	0%	-17%
-17%	0%	0%	0%	0%	0%	-17%
-17%	0%	0%	0%	0%	0%	-17%
-17%	-7%	0%	0%	0%	0%	-17%
-17%	-7%	0%	0%	0%	0%	-17%
-25%	-7%	0%	0%	0%	-11%	-17%
-25%	-7%	-8%	0%	0%	-11%	-17%
-25%	-13%	-8%	0%	0%	-11%	-17%
-33%	-13%	-8%	0%	0%	-22%	-17%
-33%	-13%	-17%	-17%	0%	-22%	-33%
-33%	-13%	-25%	-17%	0%	-22%	-50%
-33%	-13%	-25%	-17%	0%	-22%	-50%
-42%	-20%	-25%	-17%	0%	-33%	-50%
-42%	-27%	-33%	-17%	-17%	-33%	-50%
-42%	-33%	-33%	-17%	-17%	-33%	-67%
-42%	-40%	-33%	-33%	-33%	-44%	-67%
-50%	-60%	-50%	-33%	-50%	-44%	-83%

Taux de variation de scores de Qualité de vie (QCM-QLQ C30) entre le Base Line et C 4 pour chaque patient évaluable sous sels de platine.

Annexe 18 : Fréquences des effets indésirables

N'importe quel médicament peut entraîner des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La probabilité de survenir est calculée de la manière suivant:

Dans les notices de médicaments, un effet indésirable peut être qualifié de 5 manières selon sa fréquence:

- Effet indésirable **très fréquent**: survient chez plus de 1 patient sur 10.
- Effet indésirable **fréquent**: survient chez 1 à 10 patients sur 100.
- Effet indésirable **peu fréquent**: survient chez 1 à 10 patients sur 1 000.
- Effet indésirable **rare**: survient chez 1 à 10 patients sur 10 000.
- Effet indésirable **très rare**: survient chez moins de 1 patient sur 10 000.
- Effet indésirable **à fréquence indéterminée**: ne peut être estimée sur la base des données disponibles (événements non rapportés lors des essais cliniques et qui ne peuvent être estimés sur la base des rapports spontanés après commercialisation).

Kessi Nora

norpharmacienne@gmail.com

Henni Mansour Amina Sarah

sarahhennidz@gmail.com

Résumé

Introduction : Les sels de platine sont des cytotoxiques alkylants, qui font partie des classes majeures en chimiothérapie, leur efficacité a été prouvée mais leur toxicité met en jeu le pronostic vital, d'où l'intérêt principal d'établir leur profil de tolérance.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective descriptive observationnelle, effectuée pendant 6 mois au niveau de service d'oncologie de CHU de Blida. L'évaluation de la tolérance est faite à partir des questionnaires et des bilans biologiques pour détecter les effets indésirables après chaque cycle de cure, ainsi qu'une évaluation de la qualité de vie par le QCM QLQ-C30.

Résultats : 72 malades inclus dont 40 malades ayant reçu 4 cycles ont été évaluables: les toxicités de grade I et II sont plus marquées. Pour les toxicités de grade III et IV de l'ensemble de classe de sels de platine étaient comme suit : 7% neutropénie, 2% anémie, 2% thrombopénie, 19% vomissements, 13% diarrhée, 4% constipation, 12% neuropathie périphérique, 2% allergie, avec une légère prédominance pour le carboplatine, et 26% d'insuffisance rénale modérée.

Conclusions : Dans la plupart des cas, les sels de platine sont remarquablement tolérés au cours des 4 premiers cycles sans aucune interruption de traitement, avec une toxicité comparable entre les 3 molécules. Des études randomisées avec un plus large effectif et durée plus longue sont nécessaires pour valider ces résultats.

Mots clés : sels de platine, tolérance, toxicité, chimiothérapie, cancer.

Abstract

Introduction: Platinum salts are alkylating cytotoxics, which are among the major classes in chemotherapy, their efficacy has been proved but their toxicity is life-threatening, hence the main interest in establishing their tolerance profile.

Patients and methods: This is a prospective descriptive, observational study performed for 6 months at the level of the oncology department of Blida University Hospital. The evaluation of the tolerance is made on the basis of the questionnaires and the biological balances to detect the side effects after each treatment, as well as the evaluation of the quality of life by the QCM QLQ-C30.

Results: 72 patients included, only 40 patients who received 4 cycles were evaluable: the toxicities of grade I and II are more marked. For grade III and IV toxicities in the class of platinum salts were as follows: 7% neutropenia, 2% anemia, 2% thrombocytopenia, 19% vomiting, 13% diarrhea, 4% constipation, 12% peripheral neuropathy, 2% allergy, with a slight predominance for carboplatin, and 26% moderate renal failure.

Conclusions: In most cases, platinum salts are remarkably tolerated during the first 4 cycles without any interruption of treatment, with comparable toxicity between the 3 molecules. Randomized studies with a larger population are needed to validate these results.

Key words: platinum salts, tolerance, toxicity, chemotherapy, cancer.