HAL
open science

Hydratation des patients traités par cisplatine : uniformisation des pratiques au sein d'un CHU puis de la région

Pauline Savary

To cite this version:

Pauline Savary. Hydratation des patients traités par cisplatine : uniformisation des pratiques au sein d'un CHU puis de la région. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00919155

HAL Id: dumas-00919155

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00919155

Submitted on 16 Dec 2013

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2013 N°

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2013 par

Pauline SAVARY

Née le 18 décembre 1987 à ROUEN (76)

HYDRATATION DES PATIENTS TRAITES PAR CISPLATINE : UNIFORMISATION DES PRATIQUES AU SEIN D'UN CHU PUIS DE LA REGION

PRESIDENT DU JURY :

Pr Rémi VARIN, Pharmacien, PU-PH, CHU Charles Nicolle, ROUEN

MEMBRES DU JURY :

Dr Magali FONTAINE-ADAM, Pharmacien, Assistante spécialiste, CHU Charles Nicolle, ROUEN

Dr Elise REMY, Pharmacien, PH, OMEDIT Haute-Normandie, ROUEN

Dr Frédéric DI FIORE, Médecin, PH, CHU Charles Nicolle, ROUEN

Dr François LEMARE, Pharmacien, MCU-PH, Institut Gustave Roussy, VILLEJUIF

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2013 N°

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2013 par

Pauline SAVARY

Née le 18 décembre 1987 à ROUEN (76)

HYDRATATION DES PATIENTS TRAITES PAR CISPLATINE : UNIFORMISATION DES PRATIQUES AU SEIN D'UN CHU PUIS DE LA REGION

PRESIDENT DU JURY :

Pr Rémi VARIN, Pharmacien, PU-PH, CHU Charles Nicolle, ROUEN

MEMBRES DU JURY :

Dr Magali FONTAINE-ADAM, Pharmacien, Assistante spécialiste, CHU Charles Nicolle, ROUEN

Dr Elise REMY, Pharmacien, PH, OMEDIT Haute-Normandie, ROUEN

Dr Frédéric DI FIORE, Médecin, PH, CHU Charles Nicolle, ROUEN

Dr François LEMARE, Pharmacien, MCU-PH, Institut Gustave Roussy, VILLEJUIF

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
UFR DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS : Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT - M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - P. DESHAYES - C. FESSARD - J.P. FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A.M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H. PIGUET - M. SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIF - J. TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER - L.M. WOLF

I – MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno **BACHY**	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire

M. Jacques **BENICHOU**	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy **BONMARCHAND**	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
M. Jean-François **CAILLARD** ***(Surnombre)***	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe **CHASSAGNE**	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain **CRIBIER** ***(Surnombre)***	HCN	Cardiologie
M. Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
M. Pierre **CZERNICHOW**	HCN	Épidémiologie. économie de la santé
M. Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stefan **DARMONI**	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN**	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean **DOUCET**	HB	Thérapeutique/Médecine - Interne - Gériatrie.
M. Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
M. Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato - Gastro - Entérologie
M. Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
M. Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
M. Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean-François **GEHANNO**	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel **GODIN**	HB	Néphrologie
M. Philippe **GRISE**	HCN	Urologie

M. Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
M. Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
M. Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc **KUHN**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
M. Éric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
M. Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Éric **MALLET** ***(Surnombre)***	HCN	Pédiatrie
M. Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle **MARIE**	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul **MARIE**	HCN	ORL
M. Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
M. Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato - Gastro - Entérologie
M. Francis **MICHOT**	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno **MIHOUT** ***(Surnombre)***	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves **MILLIEZ**	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
M. Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc **PERON**	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale

M. Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
M Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
M. François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe **RICHARD** *(Mise en dispo)*	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato - Gastro
Mme Céline **SAVOYE – COLLET**	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence **THIBAUT**	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
M. Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
M. Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. François **TRON** *(Surnombre)*	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Éric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
M. Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie

Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
M. Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
M. Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mme Catherine **HAAS-HUBSCHER**	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
M. Joël **LADNER**	HCN	Épidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie **MARECHAL-GUYANT**	HCN	Neurologie
M. Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
M. Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
M. Francis **ROUSSEL**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mme Cristina **BADULESCU**	UFR	Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
M. Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
M. Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
M. Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie
M. Michel **GUERBET**	Toxicologie
M. Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX**	Physiologie
M. Paul **MULDER**	Sciences du médicament
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Élisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
M. Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
M. Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
M. Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
M. Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Élizabeth **CHOSSON** (Délégation)	Botanique
Mlle Cécile **CORBIERE**	Biochimie
M. Éric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mlle Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Roselyne **DUCLOS**	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
M. François **ESTOUR**	Chimie Organique
M. Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure **GROULT**	Botanique
M. Hervé **HUE**	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
M. Mohamed **SKIBA**	Pharmacie Galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie Galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
M. Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine **PANCHOU**	Pharmacie Officinale

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elisabeth **DE PAOLIS**	Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim **MEKAOUI**	Chimie Analytique
Mlle Virginie **OXARAN**	Microbiologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mlle Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
M. Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
M. Roland **CAPRON**	Biophysique
M. Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation, Économie de la Santé
Mlle Élizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
M. Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
M. Michel **GUERBET**	Toxicologie
M. Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL CARON**	Microbiologie
Mme Élisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
M. Mohamed **SKIBA**	Pharmacie Galénique
M. Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III– MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

M. Pierre **FAINSILBER**	UFR	Médecine générale
M. Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
M. Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI TEMPS

M. Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN**	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT**	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle **TOURNIER**	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei **FETISSOV**	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su **RUAN**	Génie informatique

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

***A ma directrice de thèse**,*

***Madame le Docteur Magali Fontaine**,*
Pour avoir accepté de diriger ce travail.
Merci pour tes précieux conseils, ton enthousiasme et ta bonne humeur.
Je tiens à te témoigner mon profond respect et ma plus vive reconnaissance.

***A mon président de jury**,*

***Monsieur le Professeur Rémi Varin**,*
Pour avoir accepté de présider mon jury,
Pour votre accompagnement au cours de ces quatre années d'internat.
Veuillez trouver ici mon entière reconnaissance.

***Aux membres de mon jury**,*

***Madame le Docteur Elise Rémy**,*
Pour ta gentillesse et ta disponibilité.
Merci d'avoir accepté de co-diriger ce travail.
Je tiens à te témoigner mes plus sincères remerciements.

***Monsieur le Docteur Frédéric Di Fiore**,*
Pour avoir participé à ce travail,
Pour avoir accepté de prendre part au jury.
Je vous remercie vivement.

***Monsieur le Docteur François Lemare**,*
Pour avoir accepté de juger ce travail.
Veuillez trouver ici mes plus vifs remerciements.

***A toutes les personnes que j'ai pu rencontrer au cours de mon internat**,*

L'équipe de la pharmacotechnie et de la stérilisation pour m'avoir donné goût à la production,
L'équipe de l'hôpital d'Elbeuf et de Becquerel pour leur bonne humeur,
L'équipe du CRPV, de l'OMEDIT, des essais cliniques pour leur accueil et leur gentillesse.
Merci à mes collègues internes pour leur présence et leur aide.

***A mes amis**,*

Pour avoir contribué à ce que je suis aujourd'hui,
Pour tous les bons moments partagés et ceux à venir.

***A ma famille**,*

***A mes parents**,*
Pour tout leur amour,
Pour m'avoir toujours soutenue, encouragée et aidée dans mes choix.
Je vous dédie ce travail, signe de mon affection.

***A mes frères**,*
Pour leur joie de vivre et leurs encouragements.

***A mes grands-parents et à ma tante**,.*
***A ma belle-famille**,*
Pour toutes les attentions à mon égard.

***A Alexandre, mon futur mari**,*

Pour m'avoir soutenue, aidée et supportée pendant ces six derniers mois.
Merci pour tous les moments de bonheur que tu m'apportes au quotidien.
A tous nos projets futurs. Je t'aime.

TABLES DES MATIERES

TABLES DES MATIERES 16
TABLE DES ANNEXES....20
TABLE DES FIGURES....21
TABLE DES TABLEAUX....23
TABLE DES ABREVIATIONS 24
INTRODUCTION....26
PREMIERE PARTIE : GENERALITES 28
1. Généralités sur le cancer et sa prise en charge 28
1.1. Situation du cancer en France en 2012 : données épidémiologiques 28
1.1.1. Incidence des cancers 28
1.1.2. Mortalité par cancer 29
1.1.3. Survie des patients atteints de cancer....31
1.1.4. Prévalence partielle des cancers 31
1.1.5. Bilan des données épidémiologiques 32
1.2. Plan cancer 32
1.2.1. Présentation générale 32
1.2.2. Focus sur les inégalités de santé en France 33
1.3. Bon usage et qualité des pratiques....34
1.3.1. Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques....34
1.3.1.1 Contexte de leur création....34
1.3.1.2. Missions 35
1.3.2. Réseau régional de cancérologie en Haute-Normandie 36
1.3.2.1 Missions 36
1.3.2.2. Articulation avec les autres organisations de soins en cancérologie....37
1.3.3. Elaboration des référentiels....38
1.3.3.1. Au niveau national 38
1.3.3.2. Au niveau régional....39
1.4. Gestion des risques et amélioration continue de la qualité 40
1.4.1. Réglementation et méthodes 40
1.4.1.1. Gestion des risques dans les établissements de santé....40
1.4.1.2. Gestion des risques médicamenteux....41
1.4.1.3. Méthodes de gestion des risques 42
1.4.2. Revue de morbi-mortalité « Chimiothérapies »....44
1.4.2.1. Définition d'une revue de morbi-mortalité....44

1.4.2.2. Application aux chimiothérapies 45
1.4.3. Discussion autour des sels de platine 45
2. Généralités sur le cisplatine, sa néphrotoxicité et sa prévention 47
2.1. Cisplatine 47
2.1.1. Historique.....47
2.1.2. Structure et synthèse 48
2.1.3. Caractéristiques physico-chimiques 49
2.1.4. Pharmacodynamie 50
2.1.5. Pharmacocinétique 52
2.1.6. Indications, posologies, administration 53
2.1.7. Toxicités et précautions d'emploi 54
2.1.8. Contre-indications 56
2.2. Néphrotoxicité du cisplatine 57
2.2.1. Rappel sur la structure et le fonctionnement du rein 57
2.2.1.1. Structure.....57
2.2.1.2. Fonctionnement.....59
2.2.2. Clinique de la néphrotoxicité 60
2.2.2.1 Toxicité aiguë 60
2.2.2.2 Toxicité chronique 61
2.2.3. Mécanismes de la néphrotoxicité 62
2.2.3.1. Toxicité tubulaire 62
2.2.3.2. Troubles électrolytiques.....63
2.2.4. Facteurs de risque 63
2.2.4.1. Facteurs de risque liés au patient 63
2.2.4.2. Facteurs de risque liés au traitement 64
2.2.5. Evaluation de la néphrotoxicité 65
2.2.5.1. Dosages plasmatiques 65
2.2.5.2. Méthodes de mesure de la clairance rénale 66
2.2.5.3. Méthodes d'estimation de la clairance rénale 66
2.3. Prévention de la néphrotoxicité.....68
2.3.1. Mesures générales 68
2.3.1.1. Avant la chimiothérapie 68
2.3.1.2. Pendant la chimiothérapie 69
2.3.1.3. Après la chimiothérapie 70
2.3.2. Hydratation 70
2.3.2.1 Volume de l'hydratation 70
2.3.2.2. Durée et répartition de l'hydratation 71

2.3.2.3. Soluté d'hydratation 71
2.3.2.4. Ions rajoutés 72
2.3.2.5. Molécules associées 72
2.3.3. Perspectives 73
DEUXIEME PARTIE : UNIFORMISATION ET EVALUATION DES PROTOCOLES D'HYDRATATION ASSOCIES AU CISPLATINE 74
1. Objectifs 74
2. Uniformisation des protocoles d'hydratation 74
2.1. Méthodologie 74
2.1.1. Méthodologie de l'état des lieux des pratiques d'hydratation 74
2.1.1.1. Au CHU de Rouen 75
2.1.1.2. Au niveau régional 75
2.1.1.3. Critères répertoriés 75
2.1.2. Méthodologie de l'élaboration de protocoles harmonisés 76
2.1.2.1. Méthode générale 76
2.1.2.2. Revue de la littérature 76
2.1.2.3. Critères d'organisation 76
2.1.2.4. Facteurs liés aux protocoles de chimiothérapie 77
2.1.2.5. Facteurs liés aux patients 77
2.2. Résultats 78
2.2.1. Résultats de l'état des lieux des pratiques d'hydratation 78
2.2.1.1. Au CHU de Rouen 78
2.2.1.2. Au niveau régional 82
2.2.2. Résultats de l'élaboration de protocoles harmonisés 83
2.2.2.1. Schémas de base 84
2.2.2.2. Variantes 87
2.3. Discussion 90
2.3.1. Discussion sur l'état des lieux des pratiques d'hydratation 90
2.3.2. Discussion sur l'élaboration de protocoles harmonisés 92
3. Evaluation des protocoles d'hydratation et diffusion régionale 94
3.1. Méthodologie 94
3.1.1. Méthodologie de l'évaluation des protocoles élaborés 94
3.1.1.1. Méthode générale 94
3.1.1.2. Outils 95
3.1.1.3. Exploitation des données : populations, calculs, tests statistiques 97
3.1.2. Méthodologie de la diffusion régionale 100
3.2. Résultats 100

3.2.1. Résultats de l'évaluation des protocoles élaborés 100
3.2.1.1. Descriptions des populations 100
3.2.1.2. Evaluation en terme de prévention de la néphrotoxicité 110
3.2.1.3. Evaluation en terme de coûts et de temps 125
3.2.2. Résultats de la diffusion régionale 127
3.3. Discussion 128
3.3.1. Discussion sur l'évaluation des protocoles d'hydratation 128
3.3.2. Discussion sur la diffusion régionale 133
CONCLUSION 134
BIBLIOGRAPHIE 135
ANNEXES 142
Annexe 1 142
Annexe 2 146
RESUME 149

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de surveillance de l'hydratation des patients sous cisplatine : Partie médicale 142
Annexe 2 : Fiche de surveillance de l'hydratation des patients sous cisplatine : Partie soins infirmiers 146

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de l'incidence des cancers de 1980 à 2005 selon le sexe 29
Figure 2 : Evolution de la mortalité observée par cancer de 1984-1988 à 2004-2008 selon le sexe 30
Figure 3 : Articulation des différentes organisations de soins en cancérologie 38
Figure 4 : Démarche de la gestion des risques 43
Figure 5 : Structure de la molécule de cisplatine 48
Figure 6 : Synthèse du cisplatine 49
Figure 7 : Bioactivation des complexes du platine 50
Figure 8 : Liaisons du cisplatine à l'ADN 51
Figure 9 : Structure d'un rein 58
Figure 10 : Structure d'un néphron 59
Figure 11 : Formule de Cockroft et Gault 67
Figure 12 : Formule aMDRD 67
Figure 13 : Répartition des localisations cancéreuses dans la population B 102
Figure 14 : Répartition des localisations cancéreuses dans la population C 105
Figure 15 : Répartition des patients suivant la dose de cisplatine administrée 106
Figure 16 : Répartition des patients suivant leur numéro de cure lors de l'inclusion.....107
Figure 17 : Répartition des patients suivant leur ligne de traitement 107
Figure 18 : Répartition des patients suivant l'objectif de leur chimiothérapie.....108
Figure 19 : Répartition des patients selon l'existence ou non d'un antécédent de cisplatine ... .109
Figure 20 : Répartition des patients selon l'existence ou non d'un facteur de risque (FR) de néphrotoxicité 109
Figure 21 : Répartition des patients selon la présence ou non d'un traitement néphrotoxique associé 110
Figure 22 : Variation moyenne de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 2ème cures de suivi : comparaison entre la population totale et les patients inclus lors de leur C1 111
Figure 23 : Variation moyenne de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures de suivi : comparaison entre la population totale et les patients inclus lors de leur C1 113
Figure 24 : Variation moyenne de la clairance de la créatinine des patients sur les 3 cures d'observation.....113
Figure 25 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients de la population A entre la 1ère et la 3ème cures d'observation, en fonction de l'anti-cancéreux associé au cisplatine....114

Figure 26 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients traités par une association 5-fluorouracile – cisplatine entre la 1ère cure et la 3ème cures d'observation.....115
Figure 27 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients en fonction de la dose de cisplatine administrée entre la 1ère et la 3ème cures d'observation 116
Figure 28 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients traités en 1ère ligne entre la 1ère et la 3ème cures d'observation 117
Figure 29 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de l'objectif de la chimiothérapie 118
Figure 30 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la présence ou non d'un facteur de risque (FR) de néphrotoxicité.....119
Figure 31 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la présence ou non d'un traitement néphrotoxique associé ...120
Figure 32 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la survenue ou non d'un état physio-pathologique récent pouvant influencer la clairance 121
Figure 33 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la survenue ou non d'une toxicité intercure.....122
Figure 34 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la réalisation ou non d'une hydratation PO à domicile 123
Figure 35 : Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la réception ou non de consignes d'hydratation à domicile de la part des médecins 125

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Adaptation de la posologie du cisplatine à la fonction rénale.....69
Tableau II : Etat des lieux des protocoles d'hydratation en hépato-gastro-entérologie et urologie 79
Tableau II : Etat des lieux des protocoles d'hydratation en pneumologie 81
Tableau IV : Nombre de protocoles d'hydratation dans la région 82
Tableau V : Protocoles d'hydratation harmonisés : schémas de base.....85
Tableau VI : Protocoles d'hydratation harmonisés : variantes 88
Tableau VII : Comparaison des coûts d'hydratation en fonction du protocole de chimiothérapie avant uniformisation et après uniformisation.....126
Tableau VIII : Comparaison des temps d'hydratation en fonction du protocole de chimiothérapie avant uniformisation et après uniformisation.....127

TABLE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALD	Affection de longue durée
aMDRD	Abbreviated modification of diet in renal disease
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messager
ARS	Agence régionale de santé
ATPase	Adénosine triphosphatase
CBU	Contrat de bon usage
CDDP	*Cis*-diaminedichloroplatine
CHG	Centre hospitalier général
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CME	Commission médicale d'établissement
Cr	Chrome
$C1_{obs}$	Première cure d'observation
$C2_{obs}$	Deuxième cure d'observation
$C3_{obs}$	Troisième cure d'observation
DA	Dispositif d'annonce
DCC	Dossier communicant de cancérologie
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EDTA	Acide éthylène-diamine-tétra-acétique
ESCP	European society of clinical pharmacy
FR	Facteur de risque
GHS	Groupe homogène de séjour
HAS	Haute autorité de santé
HDJ	Hôpital de jour
HDS	Hôpital de semaine
HPST	Hôpital, patients, santé, territoire
INCa	Institut national du cancer
K	Potassium
MDRD	Modification of diet in renal disease
Na	Sodium

NaCl	Chlorure de sodium
OMEDIT	Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques
PO	*Per os*
PPS	Plan personnalisé de soins
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RMM	Revue de morbidité et de mortalité
RON	Réseau onco-normand
RRC	Réseau régional de cancérologie
TNF *alfa*	Tumor necrosis factor *alfa*
TSM	Taux standardisé à la population mondiale
T2A	Tarification à l'activité
3C	Centre de coordination en cancérologie
5-FU	5-fluorouracile

INTRODUCTION

Le cancer est aujourd'hui la première cause de mortalité en France et constitue donc un véritable problème de santé publique. La lutte contre le cancer (recherche, prévention et prise en charge du patient) devient un objectif prioritaire des autorités et fait depuis 2003 l'objet d'un plan sanitaire : le plan cancer.

Dans l'ère de la qualité et de la sécurité des soins, prônant une amélioration continue de la prise en charge des patients et la lutte contre la iatrogénie, nous nous sommes intéressés à la question de la toxicité rénale, pouvant être associée à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse. L'atteinte rénale des anticancéreux est un effet indésirable peu fréquent mais potentiellement grave, d'autant plus que les patients atteints de cancer présentent souvent de par leur pathologie, des troubles de la fonction rénale.

Plusieurs anti-cancéreux sont néphrotoxiques, mais le cisplatine ou *cis*-diamminodichloroplatine (CDDP) reste l'anticancéreux néphrotoxique le plus largement utilisé aujourd'hui. Il est intégré dans le traitement de divers types de cancers solides : poumon, colon, rectum, testicule, ovaire, col utérin, endomètre, région laryngo-pharyngée et vessie.

Cette toxicité rénale limite nettement l'utilisation du cisplatine et est due en premier lieu à son élimination rénale. Pour pouvoir l'utiliser de façon prolongée et à doses efficaces, il faut essayer de préserver au maximum le rein lors de l'administration. L'hydratation, ou plutôt hyperhydratation, est largement reconnue comme jouant un rôle important dans la prévention de la néphrotoxicité.

Il n'y a aujourd'hui aucun consensus ni aucune recommandation nationale ou internationale sur la nature et le déroulement de cette hydratation forcée. Il existe par conséquent une très grande variabilité des pratiques, pouvant être à l'origine de situations iatrogènes et remettant en cause l'égalité d'accès aux soins, thématique transversale du Plan Cancer.

Le premier objectif de ce travail a été de réaliser un état des lieux régional des pratiques d'hydratation, pour ensuite, dans le cadre d'une harmonisation régionale des pratiques en cancérologie, élaborer des protocoles d'hydratation standardisés.

Le deuxième objectif a été d'évaluer, au sein du CHU de Rouen, les bénéfices pouvant être apportés par ces protocoles standardisés, avant de les diffuser au niveau

régional via l'observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT) Haute-Normandie.

Une première partie est consacrée aux généralités. Après avoir redéfini le contexte de ce travail, nous aborderons le cisplatine, sa néphrotoxicité et sa prévention.

La deuxième partie est consacrée à l'élaboration de protocoles d'hydratation standardisés et à l'étude menée pour évaluer ces protocoles uniformisés mis en place.

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

1. Généralités sur le cancer et sa prise en charge

Améliorer la prise en charge des cancers est aujourd'hui un enjeu national. Le plan cancer illustre l'action forte menée par le gouvernement. Malgré les progrès globaux en terme d'espérance de vie, les inégalités sociales et territoriales de santé restent particulièrement présentes dans le domaine du cancer. Par ailleurs, les politiques de bon usage et de lutte contre la iatrogénie mises en place par les autorités sanitaires imposent aux établissements de santé une amélioration continue de la qualité des soins et le développement d'un processus de gestion des risques au quotidien.

Après avoir exposé quelques données sur l'épidémiologie du cancer, nous décrirons brièvement le Plan Cancer. Par la suite, nous détaillerons le rôle de l'observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques et du réseau de cancérologie dans l'encadrement du bon usage dans la région. Enfin, nous verrons comment les revues de morbi-mortalité contribuent à la lutte contre la iatrogénie.

1.1. Situation du cancer en France en 2012 : données épidémiologiques

1.1.1. Incidence des cancers

Au cours des dernières années, le taux d'incidence, c'est à dire, le nombre de nouveaux cas de cancers, tous cancers confondus, a augmenté chez l'homme comme chez la femme.

En 2011, le nombre de nouveaux diagnostics de cancer en France métropolitaine est estimé à 365 500 pour l'ensemble de la population, respectivement 207 000 hommes et 158 500 femmes. Avec 71 000 nouveaux cas estimés, le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme, devant le cancer du poumon (27 500 cas) et le cancer colo-rectal (21 500 cas). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 67 ans chez l'homme et de 64 ans chez la femme en 2005. [1]

Entre 1980 et 2005, les taux standardisés à la population mondiale d'incidence (TSM) ont augmenté chez l'homme comme chez la femme passant de 278 à 392,1 cas pour 100 000 hommes et de 176,16 à 254,1 cas pour 100 000 femmes. Les principales

contributions à l'augmentation de l'incidence sont le cancer de la prostate chez l'homme, pour lequel le TSM est passé de 26 pour 100 000 en 1980 à 125,7 pour 100 000 en 2005 et le cancer du sein chez la femme (respectivement TSM de 56,8 et 99,7 pour 100 000). [1]

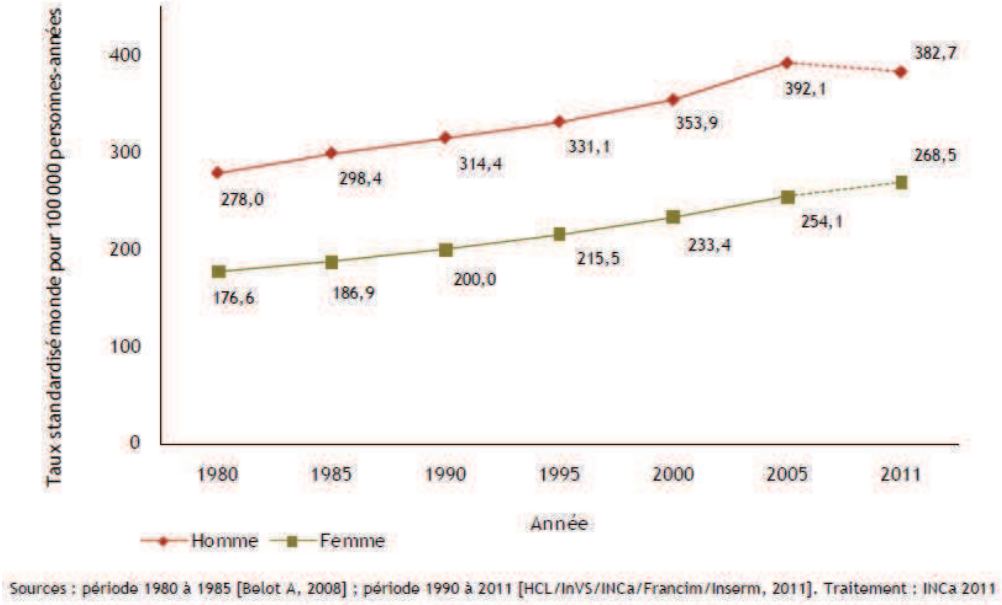

Figure 1 : *Evolution de l'incidence des cancers de 1980 à 2005 selon le sexe* [1]

Il existe des variations géographiques d'incidence des cancers en France. Ces variations sont plus importantes pour les hommes que pour les femmes. Ainsi en 2005, le taux d'incidence (standardisé monde) variait entre 308,4 et 489,6 pour 100 000 hommes selon les régions contre 228,7 et 304,3 pour 100 000 femmes. De manière générale, un gradient Nord – Sud est observé aussi bien chez l'homme que chez la femme, les régions du Nord présentant en 2005, les taux d'incidence les plus élevés. La Haute-Normandie figure parmi les régions ayant les taux d'incidence les plus forts chez l'homme et chez la femme. [1]

1.1.2. Mortalité par cancer

Au cours de la période 2004 – 2008, le cancer a représenté la première cause de décès chez l'homme (33 % de l'ensemble des décès masculins) et la deuxième cause chez la femme (24 % de l'ensemble des décès féminins). Le taux de cancer, tous cancers confondus, a diminué ces dernières années, de manière plus importante chez l'homme (- 17 %) que chez la femme (- 8 %). Le taux moyen de mortalité (standardisé monde) est deux fois plus élevé chez l'homme que chez la femme.

Chez l'homme, l'âge médian au décès est de 72 ans et varie entre 45 et 81 ans selon la localisation du cancer. Chez la femme, l'âge médian est de 76 ans et varie de 64 à 82 ans. En revanche, le cancer est la première cause de décès prématuré avant 65 ans aussi bien chez l'homme que chez la femme. [1]

En 2011, le nombre de décès par cancer est estimé à 147 500 (84 500 hommes et 63 000 femmes). Avec 21 000 décès estimés en 2011, le cancer du poumon reste de loin le cancer le plus mortel chez l'homme, devant le cancer colo-rectal (9 200 décès) et le cancer de la prostate (8 700 décès). Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête de la mortalité, avec 11 500 décès en 2011, devant le cancer colo-rectal (8 300 décès) et le cancer du poumon (8 100 décès). Néanmoins, le taux de mortalité par cancer du sein chez la femme diminue en France depuis près de 15 ans. [1]

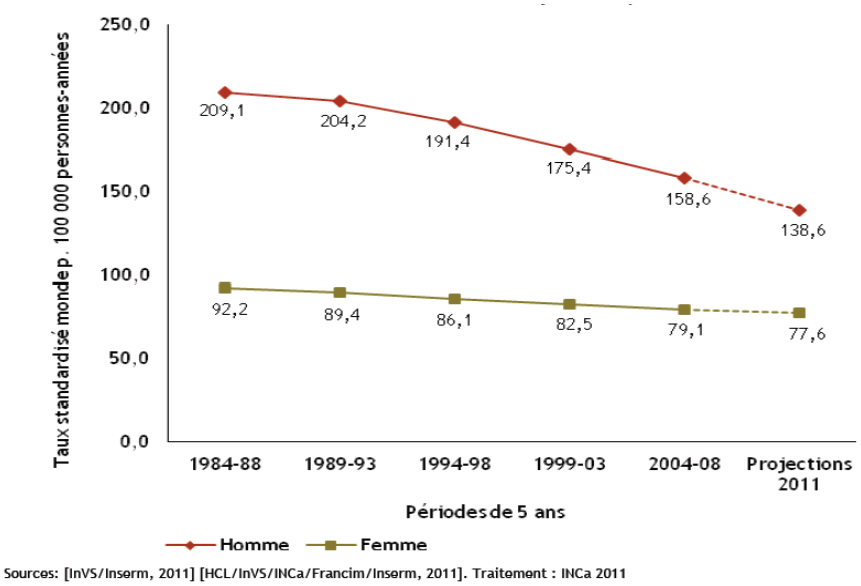

Figure 2 : *Evolution de la mortalité observée par cancer de 1984-1988 à 2004-2008 selon le sexe* [1]

Différentes études ont montré l'existence d'importantes disparités géographiques de la mortalité par cancer en France avec une situation globalement moins favorable dans le Nord que dans les régions du Sud. [1]

1.1.3. Survie des patients atteints de cancer

Le taux de survie relative à 5 ans, tous cancers confondus, des patients diagnostiqués entre 1989 et 1997, est estimé à 52 % en France. Le taux varie selon le sexe : 44 % chez l'homme et 63 % chez la femme.

Le taux de survie relative à 5 ans diminue avec l'augmentation de l'âge au diagnostic : il est estimé à 70 % chez les plus jeunes (15 à 44 ans) contre 39 % chez les 75 ans et plus.

Par ailleurs, la survie relative à 5 ans varie selon la localisation cancéreuse, de 6 % pour le pancréas à 95 % pour le testicule. [1]

Un rapport plus récent sur la survie, étudiant la survie nette et non plus la survie relative à 5 ans, a été publié en février 2013. La survie nette est un indicateur qui permet d'estimer la survie que l'on observerait dans la situation hypothétique où la seule cause de décès possible serait le cancer étudié, contrairement à la survie relative prenant en compte toute cause de décès.

Les résultats montrent une amélioration de la survie entre 1989 et 2004 pour la plupart des cancers étudiés. Cette amélioration peut avoir une origine différente selon les cancers. Il peut s'agir d'un mécanisme d'avance au diagnostic sous l'effet d'un dépistage ou d'une amélioration de la prise en charge thérapeutique, ces deux éléments pouvant être combinés. D'autres mécanismes peuvent exister mais sont variables en fonction des localisations.

La survie nette varie également selon le type de cancer. Pour un même cancer, les femmes ont une survie supérieure à celle des hommes. Et enfin, un jeune âge au diagnostic est très souvent un facteur pronostique favorable. [2]

1.1.4. Prévalence partielle des cancers

En 2002, la prévalence partielle à 5 ans, c'est-à-dire le nombre de personnes ayant eu un diagnostic de cancer au cours des 5 années précédentes et toujours en vie, était estimée à plus de 836 000 (427 000 hommes et 409 000 femmes).

Chez l'homme, la moitié des cas prévalents à 5 ans correspondaient aux cancers de la prostate (36 %) et du colon-rectum (14 %). Chez les plus de 65 ans, la part du cancer de la prostate parmi les cas prévalents dépasse les 46,2 %. Chez la femme, plus de la moitié des cas (57 %) correspondait aux cancers du sein (45 %) et du colon-rectum (12 %). Chez les 45 à 64 ans, le cancer du sein correspondait à plus d'un cas sur deux. [1]

1.1.5. Bilan des données épidémiologiques

L'évolution des cancers, au cours de ces dernières années, est marquée par une augmentation du taux d'incidence et une diminution du taux de mortalité associée à une augmentation du taux de survie. Ces variations peuvent être expliquées par une augmentation du dépistage, une amélioration des techniques diagnostiques et de la prise en charge des patients, en partie grâce à une meilleure connaissance des processus tumoraux.

Le cancer le plus fréquent chez l'homme est le cancer de la prostate; chez la femme, il s'agit du cancer du sein.

Il faut souligner les disparités régionales, les régions du Nord, dont la Haute-Normandie faisant l'objet de plus forts taux d'incidence et de mortalité que les régions du Sud. [1,2]

1.2. Plan cancer

1.2.1. Présentation générale

Un plan cancer est édité tous les 4 ans par l'Institut National du Cancer (INCA). Il définit la politique nationale de lutte contre le cancer. L'existence de ce plan depuis 2003 montre l'importance de la lutte contre le cancer dans les priorités des autorités de santé.

Le plan actuel 2009 – 2013 s'inspire du rapport remis au Président de la République par le Pr Jean-Pierre Grünfeld en février 2009 : "Recommandations pour le plan cancer 2009 – 2013". Il s'inscrit dans la continuité du plan cancer 2003 – 2007 et repose, en partie, sur le socle de ses mesures, qu'il va falloir pour beaucoup consolider, pour certaines en assurer l'application, et pour d'autres en adapter la mise en œuvre. A partir des acquis, de nouvelles propositions sont réalisées permettant d'impulser un nouvel élan dans les actions à mener contre le cancer. Elles mettent l'accent sur :

- les efforts de recherche et d'innovation ;
- une meilleure prise en compte des inégalités face au cancer, et à la mise en œuvre de mesures visant leur correction ;
- un renforcement de la coordination des soins, y compris entre la ville et l'hôpital, avec un renforcement du rôle du médecin traitant ;
- de nouvelles initiatives sanitaires et médico-sociales pour mieux accompagner les personnes dans la vie pendant et après le cancer. [3]

Le plan est articulé en 5 axes (recherche, observation, prévention - dépistage, soins, vivre pendant et après un cancer). Ces axes sont divisés en 30 mesures et 118 actions détaillées.

Trois grands thèmes transversaux le structurent également et deviennent des thèmes prioritaires dans la lutte contre le cancer. Le premier vise à stimuler l'analyse et la prise en compte des facteurs individuels et environnementaux pour personnaliser la prise en charge avant, pendant, et après la maladie. Le deuxième énonce le rôle important du médecin traitant dans toutes les étapes de la prise en charge. Enfin, le dernier évoque la nécessité d'une meilleure prise en compte des inégalités de santé, dans le but d'assurer plus d'efficacité et d'équité dans l'ensemble des mesures de lutte contre le cancer. [3]

1.2.2. Focus sur les inégalités de santé en France

La France présente un accroissement des inégalités sociales et géographiques face au cancer. Les causes de ces inégalités sont complexes et multifactorielles.

Il peut exister des inégalités en terme d'incidence ou en terme de mortalité, les deux étant fortement liées. Les inégalités de mortalité sont en effet une combinaison d'inégalités d'incidence et d'inégalités de survie. Elles peuvent donc être expliquées par des facteurs liés à l'incidence du cancer, c'est-à-dire les facteurs de risque (consommation d'alcool et de tabac…) ou par des facteurs liés à la survie, c'est-à-dire des facteurs liés au dépistage, à la prise en charge, au diagnostic ou au traitement des cancers. Il est important de connaître la contribution de chaque facteur dans la mortalité, afin de savoir s'il faut agir au niveau de la prévention et des facteurs de risque ou plutôt au niveau du dépistage et de la prise en charge.

Les facteurs socio-économiques jouent aussi un rôle important dans les inégalités de mortalité. Il existe un gradient de mortalité selon le niveau d'étude, beaucoup plus marqué chez les hommes que les femmes, mais aussi un gradient de mortalité selon la catégorie socio-professionnelle. [1]

Cependant, même si ces facteurs sociétaux jouent un rôle important dans les inégalités, le système de soins a sa part de responsabilité du fait d'une inégalité d'accès aux soins primaires et secondaires. [1]

Ainsi, des variations de pratiques entre établissements de santé, peuvent être un des facteurs remettant en cause l'équité dans la prise en charge des patients, thème prioritaire du plan cancer. Uniformiser les pratiques au niveau régional permet de limiter les inégalités de prise en charge des patients.

Le plan cancer souligne les inégalités et la volonté de mettre en œuvre des actions pour garantir l'équité des soins.

1.3. Bon usage et qualité des pratiques

1.3.1. Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques

L'observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques, appelé OMEDIT, est un dispositif régional d'appui, d'évaluation et d'expertise placé auprès de l'agence régionale de santé (ARS).

1.3.1.1 Contexte de leur création

Les OMEDIT ont été créés en 2005, suite au décret relatif au contrat de bon usage des médicaments, produits et prestations. La notion de contrat de bon usage est contemporaine du changement de mode de financement des établissements de santé en 2004 et du déploiement de la tarification à l'activité ou T2A.

La T2A est un système de financement unique pour tous les établissements de santé publics ou privés, dans lequel l'allocation des ressources est attribuée en fonction de la nature et du volume de l'activité de l'établissement. Chaque établissement se voit donc attribuer un financement en fonction du nombre et de la nature des séjours des patients qu'il génère. Cependant, la T2A prévoit pour certains médicaments et dispositifs médicaux implantables, dits onéreux et inscrits sur une liste fixée par le ministère de la santé, un remboursement en sus du remboursement des prestations d'hospitalisation ou groupes homogènes de séjour (GHS). Cette règle a été conçue dans le but de permettre l'égalité d'accès aux traitements pour tous les patients et de permettre la diffusion de l'innovation thérapeutique. [3]

Le contrat de bon usage (CBU) est un contrat signé entre le directeur de l'établissement, le directeur de l'ARS et la caisse régionale d'assurance maladie, dans lequel l'établissement s'engage à respecter un certain nombre d'objectifs en vue d'améliorer et de sécuriser, au sein de l'établissement, le circuit des produits de santé et de garantir leur bon usage. Le contrat fixe ainsi des objectifs qualitatifs et quantitatifs suivant un calendrier pré-défini dans la perspective d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des

soins. Il a également pour but de garantir le bien-fondé des prescriptions des spécialités pharmaceutiques et dispositifs médicaux facturables en sus des prestations d'hospitalisation. Il s'inscrit dans un processus plus large d'amélioration de la qualité des soins dans lequel figure entre autres les dispositifs de certification, d'évaluation des pratiques professionnelles et de formation continue. Ce contrat est signé pour une durée de 3 à 5 ans mais l'établissement doit fournir tous les ans un rapport annuel d'étape. En contrepartie du respect des engagements souscrits, un taux de remboursement de 100 % par l'assurance maladie des médicaments et dispositifs médicaux implantables placés sur la liste en sus de la T2A est garanti. En cas de non-respect des engagements signés, le remboursement de ces produits ne sera pas intégral, le taux de remboursement étant fixé par l'ARS et pouvant varier de 70 à 100 %. [5]

1.3.1.2. Missions

Les missions de l'OMEDIT sont variées mais toutes tournent autour de la notion de bon usage des produits de santé et de la qualité des pratiques et de leur amélioration.

En tant qu'observatoire, son premier rôle est bien sûr un rôle d'observation, et d'analyse des pratiques de prescription des médicaments et des dispositifs médicaux. L'OMEDIT est à ce titre chargé du suivi exhaustif, qualitatif et quantitatif, des données de consommation des médicaments et dispositifs médicaux de la liste hors-GHS. L'observatoire analyse ensuite les résultats au niveau inter-régional, régional, établissement par établissement, produit par produit, en prenant en compte les autres données disponibles au niveau national et régional, notamment les rapports d'étape annuels.

Il confronte les données recueillies aux référentiels de bon usage validés par l'institut national du cancer (INCa), l'agence nationale de la sécurité du médicament (ANSM) et la haute autorité de santé (HAS). Il assure également une veille de l'innovation et une remontée des situations hors référentiels identifiées auprès des instances nationales pour participer à la mise à jour des référentiels.

L'OMEDIT a par ailleurs, une fonction d'expertise et d'appui à l'ARS, tout en restant scientifiquement indépendant et neutre vis à vis de ses décisions.

L'OMEDIT a la charge d'élaborer, dès la signature du CBU le modèle du rapport d'étape annuel sur la base duquel chaque établissement de la région devra rendre compte à l'ARS en fin d'année de ses réalisations au regard des engagements souscrits. [6] L'observatoire analyse pour le compte de l'ARS les informations nécessaires au contrôle du

respect des engagements contractuels du CBU, mais n'intervient pas dans sa négociation ou dans la fixation du taux de remboursement des produits de santé facturables en sus des prestations d'hospitalisation. [6]

Enfin, l'OMEDIT est un lien continu entre les professionnels de santé de terrain et les agences nationales. Il organise des groupes de travail par thème où les professionnels peuvent échanger, confronter leurs pratiques et réfléchir ensemble au bon usage des produits de santé. Ainsi l'OMEDIT participe à l'amélioration des pratiques au niveau régional, en créant des documents d'aide pour les établissements, des guides de bonnes pratiques ou encore des référentiels régionaux. [6]

1.3.2. Réseau régional de cancérologie en Haute-Normandie

L'organisation des soins en cancérologie a évolué pour intégrer les mesures du plan national de lutte contre le cancer. Chaque région française est désormais couverte par un réseau régional de cancérologie (RRC). En Haute-Normandie, il s'agit du réseau onco-normand (RON). Ce réseau s'inscrit dans une logique de coordination des acteurs de santé à l'échelle régionale, et d'amélioration continue des pratiques en cancérologie.

1.3.2.1 Missions

Ces réseaux régionaux ont pour missions :

- la promotion et l'amélioration de la qualité des soins en cancérologie, comprenant la diffusion auprès des professionnels de santé des recommandations pour la bonne pratique clinique en cancérologie ;
- la facilitation des échanges entre professionnels de santé notamment via la promotion d'outils communs de communication, comme le dossier communicant de cancérologie (DCC) ;
- l'information des professionnels de santé, mais aussi des patients et de leurs proches ;
- l'aide à la formation continue des professionnels de santé ;
- le recueil des données relatives à l'activité de soins cancérologiques et l'évaluation de la qualité des pratiques en cancérologie ;
- la mesure et l'analyse de l'impact des actions menées notamment dans le domaine de l'amélioration de la qualité des soins en cancérologie, de la coordination des acteurs, des pratiques professionnelles collectives. [7]

Le réseau onco-normand joue ainsi un rôle important dans la diffusion et le respect des référentiels et des guides de bonnes pratiques et dans l'harmonisation des pratiques au niveau régional.

1.3.2.2. Articulation avec les autres organisations de soins en cancérologie

Les réseaux régionaux interagissent avec d'autres organisations de soins en cancérologie : les centres de coordination en cancérologie (3C), les pôles régionaux de cancérologie, et enfin avec les cancéropôles.

Les 3C sont les cellules qualité d'un regroupement d'établissements de santé et de centres de radiothérapie autorisés en cancérologie au niveau local. Ils ont pour mission de mettre à disposition des référentiels mis à jour pour chaque type de cancer et d'organiser des audits internes de leur utilisation. Ainsi, ils coordonnent la mise en place des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), du dispositif d'annonce (DA) et du plan de soins personnalisé (PPS). [8]

Les pôles régionaux en cancérologie sont les pôles de recours qui assurent au niveau de la région l'équité d'accès à l'innovation, à la recherche clinique et aux traitements complexes ainsi qu'aux équipements lourds et à des avis spécialisés. Ils réunissent les compétences d'expertise, de recherche clinique et d'innovation et participent à l'enseignement dans le cadre des missions des facultés. Ils correspondent le plus souvent aux centres hospitalo-universitaires des régions concernées. [8]

Enfin, les cancéropôles sont constitués d'équipes de recherche, de services de soins orientés vers l'innovation et de plateformes technologiques. Ils sont sept en France. Leurs missions sont de coordonner les efforts en matière de recherche, de nouer des partenariats européens et internationaux dans l'ensemble des domaines de la cancérologie (épidémiologie, biologie, recherche clinique évaluation des stratégies thérapeutiques…). Le CHU de Rouen, dépend du cancéropôle Nord – Ouest situé à Lille. [8]

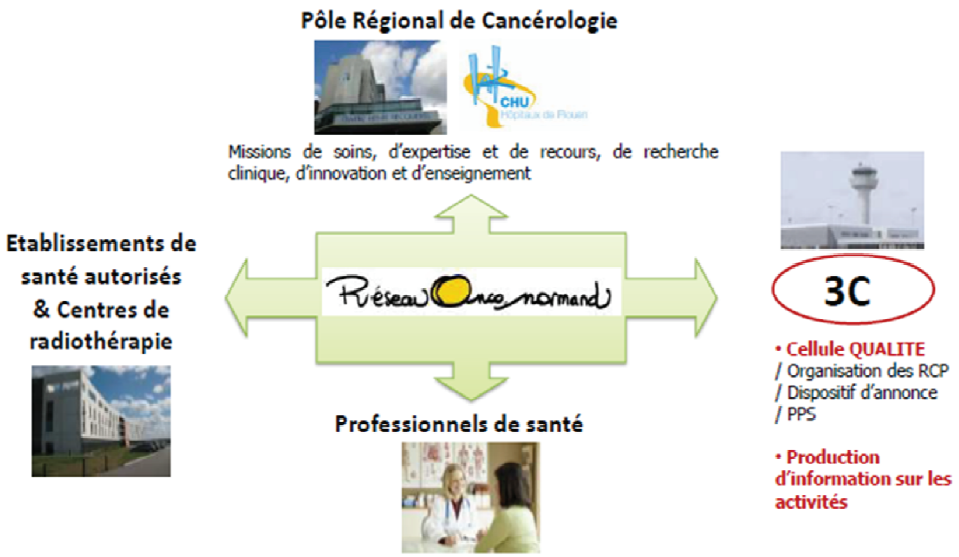

Figure 3 : *Articulation des différentes organisations de soins en cancérologie*

1.3.3. Elaboration des référentiels

L'élaboration de référentiels et de recommandations constitue le socle de la qualité de la prise en charge des patients atteints de cancer. Il existe ainsi des référentiels nationaux, opposables pour tous, mais aussi des référentiels régionaux s'appuyant sur les recommandations nationales mais s'adaptant aux pratiques de terrain et permettant une meilleure appropriation par les professionnels de santé.

1.3.3.1. Au niveau national

La loi du 9 août 2004 confie à l'INCa la mission de définir les bonnes pratiques et les conditions nécessaires à la qualité de la prise en charge des malades atteints de cancer. Dans ce cadre, l'INCa, en partenariat avec la HAS et des sociétés savantes, apporte son expertise dans l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques pour les professionnels de santé. De nombreux acteurs collaborent pour définir ces recommandations : oncologues médicaux et radiothérapeutes, chirurgiens, médecins spécialistes d'organe, pathologistes, radiologues, médecins généralistes, médecins de santé publique, associations de patients, méthodologistes, documentalistes. Ces collaborations sont essentielles pour garantir la pertinence clinique ainsi que la qualité scientifique et méthodologique des travaux. [1,9]

Plusieurs recommandations nationales de prise en charge spécialisée sont disponibles sur le site internet de l'INCa. Elles concernent notamment les cancers digestifs, thoraciques, gynécologiques, hématologiques, mammaires et cutanés. [1,9]

Par ailleurs, un des objectifs du plan cancer est de renforcer le rôle de proximité du médecin traitant pendant la phase thérapeutique aiguë et lors de la période de surveillance. Pour ce faire, des guides « affections de longue durée (ALD) » à destination des médecins traitants sont développés en lien avec la HAS. Le médecin traitant dispose ainsi de documents de référence pour 24 cancers. [1,9]

Enfin, l'INCa, en accord avec l'ANSM et la HAS, publie les référentiels nationaux de bon usage des médicaments de la liste hors-GHS en cancérologie. Ces référentiels ne constituent pas des recommandations de pratique d'une discipline. Ils définissent les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), les situations hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance de données actuelles ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice / risque, les situations non acceptables d'utilisation de ces médicaments, ainsi que les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) dans le cadre du bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux hors-GHS. [1,9]

1.3.3.2. Au niveau régional

Au niveau régional, les réseaux régionaux de cancérologie sont, tout d'abord, responsables de la diffusion des recommandations nationales auprès des professionnels de santé et des organisations de santé (3C). [1]

Les RRC sont ensuite chargés de l'appropriation des référentiels nationaux par l'élaboration de référentiels régionaux. [1] Cette déclinaison régionale peut prendre plusieurs formes :

- la recommandation nationale peut être directement applicable aux conditions régionales et devient le référentiel régional ;
- la recommandation nationale est adaptée aux conditions régionales pour la rendre plus opérationnelle. [10]

En Haute-Normandie, les référentiels sont présentés organe par organe, regroupés par discipline. Ils sont élaborés par un groupe de travail pluridisciplinaire et représentatif des établissements publics et privés de la région, coordonné par le réseau onco-normand. Les référentiels identifient les différentes situations cliniques et les trois étapes de la prise en

charge du patient : bilan initial, stratégie thérapeutique et modalités de surveillance post-thérapeutique. [10]

Dans ce contexte d'harmonisation des pratiques et concernant la stratégie thérapeutique, un thésaurus régional des protocoles de chimiothérapie est en cours d'élaboration. Ce travail est réalisé de la même façon que l'élaboration des référentiels de prise en charge, organe par organe, en partenariat avec l'OMEDIT Haute-Normandie.

Ces référentiels sont régulièrement actualisés, au minimum tous les deux ans ou en fonction de l'évolution des recommandations nationales, internationales, de l'évolution du contexte scientifique ou régional. [10]

Le réseau régional en assure la diffusion auprès de ses membres, du 3C et des professionnels de santé concernés. Les référentiels sont également en accès libre sur le site internet du RON, et sur le site internet de l'OMEDIT Haute-Normandie pour les thésaurus harmonisés de chimiothérapie. [10]

1.4. Gestion des risques et amélioration continue de la qualité

1.4.1. Réglementation et méthodes

1.4.1.1. Gestion des risques dans les établissements de santé

Tous les établissements de santé sont soumis à des obligations réglementaires en matière de gestion des risques pour lesquelles ils sont régulièrement évalués et contrôlés par les instances en charge de leur suivi.

De nombreux textes de loi décrivent ces obligations.

Tout d'abord, la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) renforce les exigences à atteindre en matière de qualité et de sécurité des soins pour tous les établissements de santé. Elle confère sur ces questions un rôle accru à la commission médicale d'établissement (CME) et à la conférence médicale d'établissement, ainsi qu'à leur président. La gestion des risques a d'abord été introduite dans les établissements de santé français selon des thématiques (par discipline ou par domaine). Ce système cloisonné ayant montré des limites organisationnelles, la HAS s'oriente aujourd'hui vers une coordination de cette gestion des risques. [11]

Ensuite, le décret 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les évènements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé précise les principales modalités selon lesquelles la sécurité des soins doit être appréhendée dans

l'établissement. « Il s'agit, sous l'impulsion du représentant légal et du président de la commission médicale ou de la conférence médicale d'établissement, d'aboutir à une implication conjointe des managers et des soignants, de garantir l'effectivité d'une organisation coordonnée, experte et lisible, animée par le coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins et de mettre en œuvre un programme d'actions pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ». « L'organisation doit rechercher un fonctionnement transversal et décloisonné pour que les interactions entre la gestion des risques associés aux soins et celle des différents autres risques (techniques, environnementaux, etc.) soient identifiées et gérées de manière optimale, avec des systèmes d'information structurés à cet effet. De même, un lien doit être établi entre les démarches de gestion des risques et de qualité ». [12]

Enfin, la circulaire N°DGOS/PF2/2011/416 du 18 novembre 2011 précise que la formation à la qualité et à la sécurité des soins, avec le signalement et l'analyse des événements indésirables, sont des moyens privilégiés pour développer une culture de sécurité dans l'établissement de santé. [13]

1.4.1.2. Gestion des risques médicamenteux

Le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse constitue l'un des axes majeurs de la démarche globale de qualité et de sécurité des soins d'un établissement. Il s'appuie aujourd'hui sur l'arrêté du 6 avril 2011 qui instaure un « responsable », dont il décrit les missions détaillées ci-dessous :

- « s'assure que le système de management de la qualité est défini, mis en œuvre et évalué,
- rend compte à la direction et à la commission ou la conférence médicale d'établissement du fonctionnement du système de management de la qualité,
- propose à la commission ou la conférence médicale d'établissement les améliorations du système de management de la qualité qu'il estime nécessaires ». [14]

La certification des établissements de santé mis en place par la HAS est une procédure d'évaluation des démarches engagées dans la qualité et la sécurisation des soins. Cette évaluation, obligatoire pour tous les établissements de santé se réalise par rapport à un référentiel publié par la HAS, le manuel de certification, et par des experts indépendants, tous les 4 ans. Plusieurs critères du manuel de certification V2010 font appel à la notion de gestion des risques et notamment dans le domaine des produits de santé :

- Critère 8b : fonction de coordination de la gestion des risques associés aux soins ;

- Critère 8f : gestion des évènements indésirables ;
- Critère 20a : management de la prise en charge médicamenteuse du patient. [15]

La gestion du risque médicamenteux en cancérologie revêt une grande importance. La prise en charge des cancers est complexe et nécessite une bonne coordination du plan de soins du patient. La démarche qualité, l'analyse des risques peuvent s'appuyer sur différentes méthodes.

1.4.1.3. Méthodes de gestion des risques

La cause des événements indésirables associés aux soins est rarement le manque de compétence technique des professionnels. Les événements indésirables sont le plus souvent secondaires à des défauts d'organisation, de coordination, de vérification ou de communication, en résumé le fait d'une insuffisance ou d'un manque de culture commune de sécurité. [16]

Une démarche de gestion des risques a pour but d'assurer la sécurité des patients, et en particulier de diminuer le risque de survenue d'évènements indésirables associés aux soins. Cette démarche est guidée au moyen d'une politique institutionnelle et d'un programme d'actions évolutif, établi selon les risques spécifiques de l'établissement et les priorités retenues et suit une démarche d'amélioration continue de la qualité telle que le décrit le schéma ci-dessous. [16]

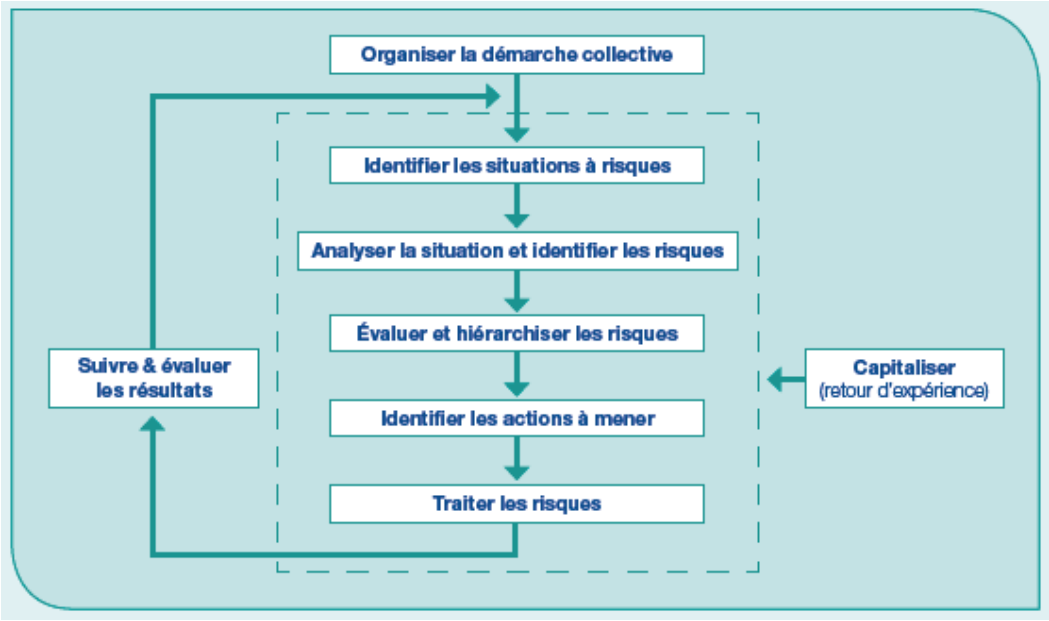

Figure 4 : *Démarche de la gestion des risques*

La démarche de gestion des risques comporte une dimension technique et une dimension managériale.

La dimension technique repose sur :

- l'identification des risques, qui peut être réalisée a priori (démarche préventive qui identifie et évalue les mesures déjà en place) ou a posteriori (démarche réactive après la survenue d'événements indésirables) ;
- l'analyse des risques qui comprend tout d'abord une hiérarchisation des risques puis une analyse des causes des événements. Elle doit toujours être pluri-professionnelle, non punitive, son objectif étant d'éviter la récidive de l'événement ;
- le traitement des risques basé sur la prévention et l'atténuation de l'événement si celui-ci s'est produit.

La dimension managériale, quant à elle, repose sur :

- l'affirmation de l'importance de la sécurité ;
- la création d'une culture de gestion des risques ;
- la clarification des responsabilités des différents acteurs ;
- la structuration de la démarche ;
- la définition d'un programme, son suivi et l'évaluation de sa réalisation. [16]

La revue de morbidité et mortalité constitue une des méthodes (méthode a posteriori) permettant la maîtrise et la gestion des risques.

1.4.2. Revue de morbi-mortalité « Chimiothérapies »

1.4.2.1. Définition d'une revue de morbi-mortalité

Une revue de morbidité et mortalité (RMM) est une analyse collective, rétrospective et systémique de cas marqués par la survenue d'un décès, d'une complication, ou d'un évènement qui aurait pu causer un dommage au patient, et qui a pour finalité la mise en œuvre et le suivi d'actions visant à améliorer la prise en charge des patients et la sécurité des soins.

L'analyse systémique, menée lors de la RMM, est une analyse globale de la situation, prenant en compte tous les éléments (organisationnels, techniques et humains) en interaction ayant contribué à la prise en charge d'un patient. De ce fait, elle permet de dépasser la seule réflexion centrée sur un ou des individus. A l'issue de cette analyse des enseignements sur les forces et les vulnérabilités existantes peuvent être tirés afin de mener des actions d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Il s'agit donc de décrire les faits et d'analyser des situations s'étant produites, pour apprendre et comprendre afin d'agir ensemble pour renforcer la qualité et la sécurité des soins, sans porter de jugement sur les personnes, ni rechercher un coupable ou un responsable. [17]

La RMM est ainsi une méthode permettant :

- l'évaluation et l'amélioration des pratiques professionnelles,
- le perfectionnement des connaissances grâce au retour d'expérience réalisé,
- l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins,
- la maitrise et la gestion des risques.

Elle s'inscrit naturellement dans le développement professionnel continu (formation continue, évaluation des pratiques professionnelles, accréditation des médecins), la certification des établissements de santé et le système de gestion des risques d'un établissement de santé. [17]

Au cours d'une RMM, chaque cas doit être présenté comme suit :

- présentation du cas par le(s) membre(s) de l'équipe l'ayant analysé en respectant l'anonymat des patients et des professionnels ayant réalisé la prise en charge ;
- identification des problèmes rencontrés par l'équipe et / ou des alternatives de prise en charge ;
- discussion et recherche des causes, des facteurs favorisants ou contributifs, analyse éventuelle de la récupération, synthèse et enseignements à retirer de l'analyse ;

- décision immédiate et collective de la ou des actions correctives à réaliser si elles sont évidentes, sinon désignation d'un (ou de plusieurs) responsable(s) chargé(s) d'établir les causes du problème et de proposer une ou des actions correctives à la réunion suivante.

Les actions entreprises sont inscrites dans le compte-rendu de la réunion. Les modalités de suivi et d'évaluation des actions engagées y sont également précisées. [17]

1.4.2.2. Application aux chimiothérapies

L'INCa a édité un guide méthodologique pour la mise en place de RMM dans le domaine de la cancérologie, en novembre 2011. Il y définit trois périmètres principaux : la chirurgie et les actes invasifs, la radiothérapie, les traitements médicaux. [18]

Ainsi, depuis 2008, différentes RMM en cancérologie se déroulent régulièrement au CHU de Rouen. Il n'existe pas une RMM unique discutant de l'ensemble de la prise en charge du patient en cancérologie mais plusieurs RMM spécifiques mises en place dans les différents secteurs prenant en charge les patients atteints de cancer.

Sont donc organisées depuis quelques années :

- des RMM dans le cadre d'une surveillance des complications sur chambre implantable,
- des RMM analysant les événements indésirables de chirurgie, et
- des RMM analysant les événements indésirables de radiothérapie.

Plus récemment, la mise en place de RMM « Chimiothérapies » s'est avérée nécessaire pour répondre aux exigences de l'INCa. Ces réunions, organisées deux fois par an, permettent de discuter des complications liées à la chimiothérapie anticancéreuse, dernière facette de la prise en charge des patients atteints de cancer.

1.4.3. Discussion autour des sels de platine

Au cours d'une RMM « Chimiothérapies », une discussion a été engagée autour des sels de platine, de l'adaptation de leurs doses selon la fonction rénale et de la prévention de leur toxicité.

Le cisplatine est le plus néphrotoxique de tous les platines. Cette toxicité est bien connue depuis de nombreuses années mais demeure le facteur limitant de son utilisation. Tous les médecins, de toute discipline, sont confrontés à ce problème, qui les contraint, dans la majorité des cas, à une substitution par un autre dérivé du platine.

L'hydratation est le moyen de protéger le rein. Mais, au cours de cette réunion, des différences de pratiques ont été notées entre le service d'hépato-gastro-entérologie-urologie et le service de pneumologie. Le premier, pour des raisons logistiques prenait en charge de nombreux patients en hôpital de jour, une hydratation orale suffisante pouvant être assurée à domicile grâce aux nouveaux médicaments anti-émétiques, permettant une bonne prise en charge des nausées et vomissements. Le second prenait systématiquement ces patients en charge en hôpital de semaine afin de réaliser une hydratation intra-veineuse de 12 h.

Par ailleurs, beaucoup de protocoles d'hydratation différents ont été dénombrés dans le logiciel de prescription, souvent différents d'un protocole de chimiothérapie à l'autre. La question de l'effet protecteur de tous ces protocoles très différents a donc été posée. Ont-ils tous la même efficacité sur la prévention de la toxicité rénale du cisplatine ?

Ainsi, le groupe pluridisciplinaire de la RMM a décidé de retenir comme mesure d'amélioration, une réflexion globale sur les protocoles d'hydratation associés au cisplatine : état des lieux précis des pratiques, revue de la bibliographie et révision des protocoles d'hydratation.

2. Généralités sur le cisplatine, sa néphrotoxicité et sa prévention

Les dérivés du platine sont utilisés depuis presque trente ans dans le traitement de nombreux cancers. Trois molécules sont actuellement commercialisées : le cisplatine, chef de file de ces dérivés ; le carboplatine et l'oxaliplatine.

Après avoir décrit le cisplatine et ses spécificités, nous détaillerons les caractéristiques de sa néphrotoxicité et les moyens de prévention.

2.1. Cisplatine

2.1.1. Historique

La synthèse du premier dérivé du platine, le diaminedichloroplatine, date de 1845 et a été réalisée pour la première fois par Michele Peyrone, un chimiste italien. La structure de ce dérivé a ensuite été déduite par Alfred Werner en 1893. [19]

Ce n'est qu'en 1965 que les propriétés cytotoxiques des complexes du platine ont été mises en évidence, au cours d'expérimentations électrochimiques sur des cultures bactériennes.

Barnett Rosenberg a observé une inhibition de la croissance d'Escherichia Coli, lorsque le milieu de culture contenait du chlorure d'ammonium et qu'il était soumis à un courant électrique établi entre 2 électrodes de platine. Il a réussi à montrer que cet 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 les molécules d'ammoniac et de chlorure du bain, c'est-à-dire par formation de dichlorodiamineplatine. Cette découverte accidentelle a alors lancé une série d'investigations et d'études sur les effets des composés du platine sur la division cellulaire. [19]

En 1970, B. Rosenberg et ses collègues ont montré que ces composés présentaient une activité anti-tumorale significative. Le cisplatine, isomère *cis* du dichlorodiamminoplatine, parfois dénommé par les lettres CDDP, s'est révélé particulièrement actif lors d'expériences sur divers modèles tumoraux chez le rat et la souris, alors que l'isomère *trans* était totalement inactif.

Les résultats encourageants des premiers essais cliniques sur des cancers testiculaires ou ovariens ont conduit à l'autorisation officielle du produit aux Etats-Unis par le

Food and Drug Administration en 1978. Cette molécule a très vite été reconnue comme efficace dans de nombreux autres types de cancers.

Malheureusement, son efficacité a rapidement été ternie par la découverte de ses nombreux effets indésirables, en particulier la toxicité rénale. C'est pourquoi, de nouveaux dérivés du platine ont par la suite été développés, pour tenter de pallier à ces effets indésirables. C'est la naissance du carboplatine et de l'oxaliplatine. [19]

2.1.2. Structure et synthèse

Le cisplatine est un complexe de métal lourd renfermant un atome central de platine, à l'état d'oxydation II, Pt^{2+}, entouré de 4 ligands :

- deux ligands chlore, de nature anionique et facilement échangeables par divers nucléophiles,
- deux groupements amines inertes non échangeables.

Sa formule moléculaire est $Cl_2H_6N_2Pt$.

La molécule est plane et carrée. La disposition *cis* de la molécule est essentielle à son activité car c'est elle qui lui assure une certaine planéarité. La forme *trans* est totalement inactive. [19]

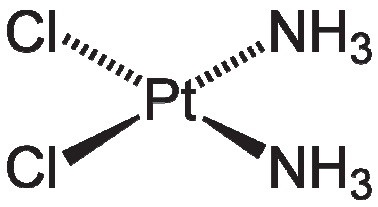

Figure 5 : *Structure de la molécule de cisplatine*

La synthèse chimique du cisplatine a beaucoup évolué au cours du temps et a connu de nombreuses améliorations. Les premières synthèses réalisées aboutissaient souvent à de nombreux produits intermédiaires et inactifs. Pour l'utilisation clinique du cisplatine, la mise au point d'une synthèse efficace, avec l'obtention d'un *cis*-platine le plus pur possible était nécessaire. Celle-ci a été réalisée pour la première fois par Dhara en 1970 et est encore utilisée aujourd'hui.

Sa méthode consiste à utiliser le tétraiodoplatinate (II) de potassium, sur lequel deux substitutions consécutives seront réalisées, et non plus, comme auparavant, son analogue chloré, le tétrachloroplatinate (II) de potassium. Le dérivé iodé est obtenu en mettant en présence le dérivé chloré avec une solution saturée de iodure de potassium.

Les iodures possèdent un effet *trans* supérieur à celui des chlorures. Le taux de substitution d'un ligand dans un complexe métallique plan carré dépend de l'effet *trans* du groupe opposé. Plus l'effet *trans* est important plus la molécule opposée est mobile. Ainsi l'utilisation de tétraiodoplatinate (II) de potassium permet l'addition de deux molécules d'ammoniac exclusivement en *cis*, alors que l'on observait un mélange d'isomères *cis* et *trans* avec le tétrachloroplatinate (II) de potassium.

Le cisplatine est ensuite obtenu par une deuxième substitution, par échange des iodures avec les chlorures via le complexe *aqua*. [19]

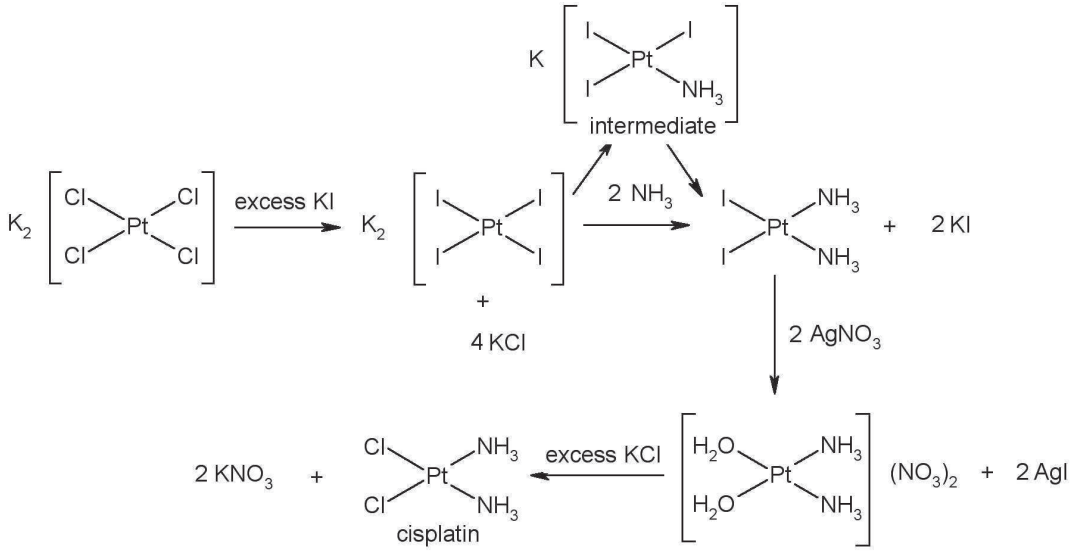

Figure 6 : *Synthèse du cisplatine*

2.1.3. Caractéristiques physico-chimiques

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.

Le cisplatine est peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'acétone mais soluble dans le diméthylformamide. Le cisplatine est très sensible à la lumière.

Il peut être identifié et dosé par spectrophotométrie dans l'ultraviolet et dans le visible. [20]

2.1.4. Pharmacodynamie

Le cisplatine est un cytotoxique appartenant à la famille des agents alkylants et forme donc des liaisons covalentes avec l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Sa structure plane lui permet d'entrer en contact de part et d'autre du plan avec les molécules environnantes. Comme évoqué précédemment, le cisplatine interagit avec des molécules nucléophiles, c'est-à-dire ayant beaucoup d'affinité pour les sites chargés positivement. Elles tendent à former avec lui des liaisons covalentes en entraînant le départ des substituants chlore très mobiles. Le cisplatine 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. [19,20]

Pour pouvoir se fixer de façon optimale sur l'ADN, une réaction de bioactivation du cisplatine est nécessaire. En effet, celui-ci doit se transformer en une espèce électrophile hautement réactive, par l'intermédiaire d'une réaction d'hydrolyse.

La concentration en ions chlorures joue un rôle déterminant dans cette réaction. Plus la teneur est faible, plus cela est favorable à la transformation du cisplatine en un dérivé hydraté, extrêmement électrophile. Ainsi, dans le compartiment plasmatique, riche en ions Cl^-, le cisplatine conserve ses ligands chlore et une certaine stabilité. A l'inverse, le milieu intracellulaire, pauvre en ions Cl^- favorise la formation d'espèces hydratées hautement électrophiles et donc hautement réactives. [19,20]

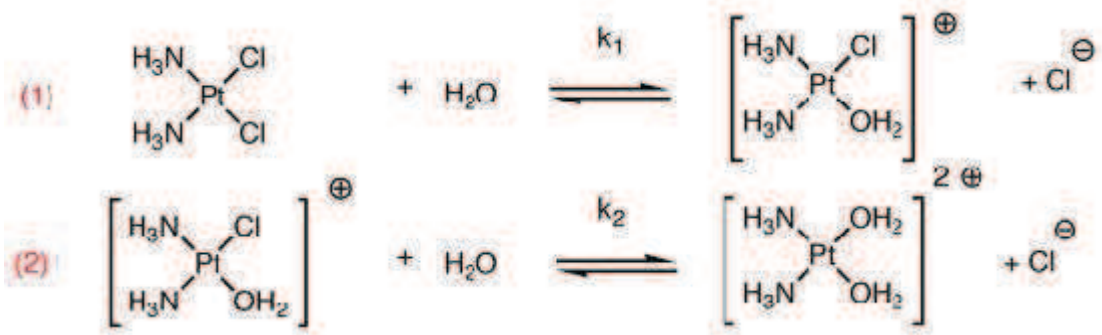

Figure 7 : *Bioactivation des complexes du platine*

Le cisplatine se lie aux régions de l'ADN les plus riches en électrons : les atomes d'azote des nucléotides formant l'ADN, atomes N7 et N1 de l'adénine, N3 de la cytidine et N7 de la guanine sont les plus nucléophiles et la localisation préférentielle du cisplatine.

Le cisplatine peut former une ou deux liaisons avec l'ADN. Dans le dernier cas, les liaisons peuvent être situées sur le même brin d'ADN, on parle d'adduit intra-brin, ou sur les deux brins de l'ADN, on parle d'adduit inter-brin. Le plus souvent, deux liaisons sont observées entre deux guanines adjacentes ou entre une guanine et une adénine adjacentes, situées sur le même brin. Ces liaisons 1,2 intra-caténaires représentent 90 % du platine lié. [19,20]

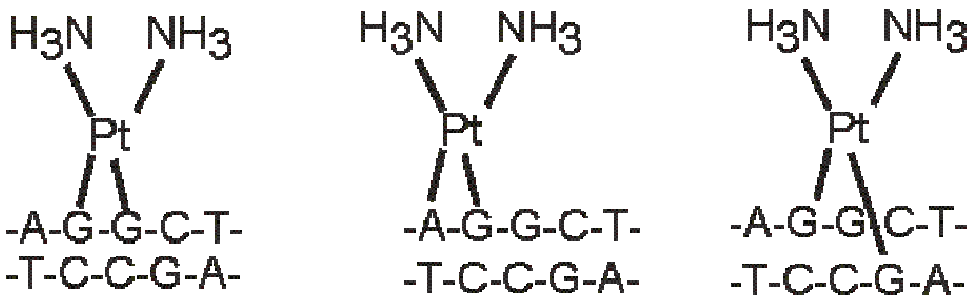

Figure 8 : *Liaisons du cisplatine à l'ADN*

La formation d'adduits avec l'ADN est responsable de conséquences à la fois structurales et pharmacologiques.

La fixation des complexes du platine sur l'ADN se traduit par différentes altérations affectant à la fois le déroulement et la courbure de la chaîne nucléique. Globalement la liaison du platine à l'ADN entraîne une distorsion de la chaîne nucléotidique variable suivant le site de l'adduit. Les pontages intra-caténaires provoquent la formation d'un coude orienté vers le grand sillon de l'ADN avec un aplatissement et un élargissement du petit sillon. [20]

La forte distorsion de l'ADN provoquée par les adduits de platine modifie le fonctionnement de nombreux systèmes protéiques cellulaires : protéines impliquées dans la reconnaissance de la courbure de l'ADN, protéines impliquées dans la réplication et la transcription.

Les protéines à domaines HMG (High Mobility Group) sont importantes pour expliquer les propriétés pharmacologiques du cisplatine. La protéine HMG-1 plus particulièrement reconnaît spécifiquement le degré de courbure de l'ADN se produisant au niveau des sites de platination 1,2 intra-brins et sensibiliserait les cellules à l'action cytotoxique du cisplatine. Le mécanisme d'action de cette protéine n'est pas encore totalement élucidé mais elle pourrait avoir un rôle protecteur vis-à-vis des adduits du platine en formant à leur niveau un bouclier qui perturberait les systèmes de réparation de l'ADN.

Par ailleurs, la distorsion de la double hélice provoquée par le cisplatine constitue un obstacle au bon fonctionnement de l'ADN polymérase. Cette enzyme voit sa progression bloquée par l'adduit se trouvant sur son parcours, ce qui entraîne un blocage de la réplication de l'ADN. Toutes les ADN polymérases à localisation nucléaire sont inhibées, de même que celle à localisation mitochondriale. Les pontages intra-brins entre deux guanines adjacentes sont les plus efficaces pour inhiber la réplication. Celle-ci n'est que partiellement empêchée par les pontages intra-brins entre une guanine et une adénine ou entre deux guanines non adjacentes. Les pontages inter-brins et les liaisons monofonctionnelles n'inhibent que faiblement les ADN polymérases.

Enfin, la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm), étape indispensable à la synthèse des protéines, est inhibée par le cisplatine. Ceci peut être expliqué par un arrêt des cellules en phase C du cycle cellulaire. De plus, les adduits de l'ADN détournent la liaison de certains effecteurs protéiques impliqués dans la transcription avec leur site normal de fixation. [20]

Les cellules cancéreuses, par tous ces mécanismes, sont alors incapables de se développer, de se diviser et de synthétiser des protéines cellulaires essentielles à leur survie. La mort cellulaire est alors la seule issue.

2.1.5. Pharmacocinétique

Le cisplatine n'est pas absorbé par voie orale et est administré en perfusion par voie intraveineuse. [21,22]

Les études de pharmacocinétique pratiquées chez l'homme ont montré que le cisplatine se distribue dans la plupart des tissus, en notant la plus forte concentration dans le foie et le rein, avec une absence presque totale de cisplatine dans le tissu cérébral. Les concentrations de platine retrouvées dans le liquide céphalo-rachidien sont environ 3 % de celles du plasma. La concentration de platine intra-érythrocytaire est faible (moins de 3 % de la dose administrée).

Il se lie fortement aux protéines plasmatiques, dans la proportion de 90 à 95 %. Cette fraction liée ne possède aucune action cytotoxique. De plus, cette fixation est irréversible.

Après administration intraveineuse rapide, à la dose de 100 mg/m^2, le pic de platine plasmatique se situe autour de 25,6 à 51,2 mM. [21,22]

Le platine ultrafiltrable, non lié aux protéines plasmatiques, possède un temps de demi-vie bref inférieur à 50 minutes.

Le platine total suit un profil pharmacocinétique en deux phases :

- une première phase, rapide, avec un temps de demi-vie de l'ordre de 30 minutes correspondant au platine ultrafiltrable puis,

- 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.

Il est en général admis qu'au bout de 5 à 6 demi-vies, soit 4 à 6 heures après l'injection, il ne reste presque plus de platine libre circulant actif. [21,22]

Le cisplatine n'est pas métabolisé dans le foie. Son élimination est essentiellement urinaire, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La clairance du platine ultrafiltrable varie de 100 à 500 ml/min. [21,22]

2.1.6. Indications, posologies, administration

Le cisplatine possède de très nombreuses indications, dans diverses localisations cancéreuses. Il peut être utilisé dans le traitement des cancers génito-urinaires (vessie, testicule, ovaire, endomètre, col utérin), des cancers des voies respiratoires (sphère ORL, poumon), des cancers digestifs (œsophage, estomac) et enfin dans tous les cancers épidermoïdes.

Il est le plus souvent utilisé en association, dans le cadre d'une polychimiothérapie, mais peut aussi être utilisé en monothérapie. Il ne peut être prescrit que par un médecin hospitalier spécialiste en oncologie ou en hématologie ou compétent en cancérologie. [21,22]

La posologie unitaire, chez l'adulte et chez l'enfant, est de 50 à 120 mg/m2 de surface corporelle, toutes les 3 à 6 semaines. L'administration peut être réalisée en perfusion intraveineuse unique ou de façon fractionnée sur 5 jours. Les doses de cisplatine peuvent être adaptées en fonction de la nature et de la toxicité observée. [21,22]

Le cisplatine doit être dilué avant utilisation, dans une solution contenant une concentration en ions chlorures au moins égale à 0,04 mol/l, soit l'équivalent d'une solution de chlorure de sodium (NaCl) 0,2 %. En effet, la stabilité du cisplatine en solution dépend de la concentration en ions chlorures. Ainsi, le cisplatine est majoritairement dilué dans une solution de NaCl 0,9 %. Une solution de glucose 5 % contenant du NaCl à une concentration supérieure à 0,2 % peut aussi être utilisée. Le glucose 5 % pur ne doit pas être utilisé. [21,22] Il se produirait alors une décomposition du cisplatine en moins de 2 h. [23,24]

Le cisplatine est instable en milieu alcalin : il ne faut donc pas l'associer à des produits à caractère basique, comme le bicarbonate de sodium.

Le cisplatine réagit fortement avec l'aluminium, entraînant la formation d'un précipité et une perte d'activité du produit. Il faut donc être vigilant avec le matériel d'injection utilisé, comme les aiguilles, certaines pouvant contenir de l'aluminium. [21,22]

La préparation doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance du cisplatine. Elle doit se faire dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local réservé à cet usage dans lequel il est interdit de boire, manger ou fumer. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, charlottes, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte de déchets.

Les *excreta* et vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation du cytotoxique.

Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet. [21,22]

2.1.7. Toxicités et précautions d'emploi

Le cisplatine possède de nombreux effets indésirables.

Le plus connu est la toxicité rénale qu'il peut engendrer. Celle-ci peut être aiguë ou chronique et s'accompagne de troubles hydro-électrolytiques et biologiques. Il est indispensable de surveiller le ionogramme du patient. Pour réduire le risque d'insuffisance rénale, il est essentiel de maintenir une diurèse conséquente. Pour cela, une hyperhydratation avant et après le cisplatine est nécessaire. La fonction rénale du patient doit également être suivie de façon stricte pendant les intercures et avant chaque nouvelle cure de cisplatine. Nous détaillerons ce sujet dans la partie suivante. [21,22]

Par ailleurs, le cisplatine possède une toxicité auditive, qui peut se traduire par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences, dès la première administration. Plus rarement, la perte auditive peut porter sur les fréquences conversationnelles. Unilatérale ou bilatérale, l'ototoxicité devient plus fréquente et plus sévère avec l'intensité et la répétition des doses. Elle est majorée par l'association à des médicaments ototoxiques (aminosides) et par une hypoacousie pré-existante. Un

audiogramme doit être réalisé avant de débuter le cisplatine et de façon périodique pendant le traitement. [21,22]

De plus, comme tout cytotoxique, le cisplatine possède une toxicité hématologique. Il provoque une myélodépression dose-dépendante et cumulative, qui se traduit par une leucopénie et / ou une thrombopénie dont le maximum se situe autour de la troisième semaine. La récupération a généralement lieu entre la quatrième et la sixième semaine. La survenue d'une anémie chronique est plus fréquente. Elle est également dose-dépendante et cumulative et semble liée à un déficit en érythropoïétine. Des numérations et formules sanguines doivent être réalisées avant chaque cure. L'association à des vaccins vivants atténués est déconseillée, au risque d'induire une maladie vaccinale généralisée. L'association à des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) est à prendre en compte pour éviter une immunodépression excessive. [21,22]

Les troubles digestifs, anorexie, nausées, vomissements, restent aussi très fréquents lors de l'utilisation de cisplatine. Encore une fois, ils sont dose-dépendants. Les troubles gastro-intestinaux peuvent être aigus et survenir une à quatre heures après l'administration du cisplatine ou retardés. Ces derniers sont alors plus difficiles à contrôler. D'une manière générale, une prise en charge anti-émétique à base d'aprépitant, de sétron et de corticoïde permet de prévenir efficacement les nausées et les vomissements, même s'il arrive parfois que ces effets indésirables conduisent à l'arrêt du traitement. [21,22]

Au niveau neurologique, des neuropathies périphériques sont observées. Cette toxicité est cumulative et dose-dépendante. Elle débute vers 300 mg/m^2 et est fréquente vers 600 mg/m^2, avec une intensité variable. Elle récupère lentement mais de façon incomplète dans 30 à 50 % des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement. Il faut être vigilant lors d'associations du cisplatine avec d'autres produits neurotoxiques ou lors de neuropathies pré-existantes. De rares atteintes neurologiques centrales ont été observées avec le cisplatine. Il s'agissait de crises convulsives ou de cécité transitoire. Des pertes de goûts et de la sensibilité ont également été rapportées. Par conséquent, un examen neurologique doit être réalisé avant traitement et périodiquement. [21,22]

De façon plus rare une élévation des transaminases peut être observée. Une étude de la fonction hépatique peut se révéler nécessaire. Des réactions de type anaphylactique peuvent également survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit (œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension). Bien que le rôle cancérigène des chimiothérapies soit

difficile, la possibilité d'induire des cancers secondaires doit être envisagée dans l'évaluation bénéfice / risque lors de la mise en œuvre du traitement. [21,22]

Enfin, ce médicament peut induire une stérilité transitoire ou définitive, ainsi que des effets indésirables à tous les stades de développement embryonnaire puis fœtal. Pendant le traitement par cisplatine, et pendant au moins les six mois suivants, des mesures doivent donc être prises afin d'éviter toute conception et / ou procréation, cela s'appliquant aux patients des deux sexes. Si un patient souhaite avoir un enfant après la fin du traitement par cisplatine, il est conseillé de consulter un généticien. Les patients souhaitant avoir des enfants doivent être informés des possibilités de cryoconservation de sperme ou d'ovocytes. [21,22]

L'utilisation de phénytoïne antérieurement à la chimiothérapie nécessite d'être vigilant. Elle est contre-indiquée si l'anticonvulsivant est introduit en parallèle du cisplatine, en prophylaxie de l'effet anti-convulsivant. En effet, l'absorption digestive de la phénytoïne est modifiée par le cisplatine et le risque de survenue de convulsions est trop important.

En cas de traitement anti-coagulant, les contrôles de l'INR doivent être réalisés de façon plus fréquente qu'habituellement, en raison d'une interaction éventuelle. [21,22]

En cas de surdosage, il faut s'attendre à ce que ces effets indésirables soient amplifiés. Ceci impose de surveiller de façon très stricte les fonctions rénales et auditives et d'effectuer quotidiennement des numérations et formules sanguines pour guider d'éventuelles transfusions. Une hémodialyse doit être réalisée pour éviter toute fixation excessive au niveau du parenchyme rénal. Il est possible d'effectuer des dosages de platine total ou infiltrable par spectrométrie d'absorption atomique. [21,22]

2.1.8. Contre-indications

Le cisplatine est contre-indiqué en cas :

- d'hypersensibilité reconnue au cisplatine ou aux produits contenant du platine,
- de grossesse ou d'allaitement,
- d'atteinte de la fonction rénale, si la clairance de la créatinine calculée ou mesurée est inférieure à 60 ml/min,
- d'association avec le vaccin contre la fièvre jaune ou la phénytoïne à visée prophylactique, comme cité précédemment. [21,22]

Le cisplatine est déconseillé en cas :

- d'atteinte auditive,
- de pathologie cardio-respiratoire notamment, contre-indiquant une hyperhydratation,
- d'association avec les vaccins vivants atténués. [21,22]

2.2. Néphrotoxicité du cisplatine

2.2.1. Rappel sur la structure et le fonctionnement du rein

Le rein est un organe essentiel, assurant de nombreuses fonctions dans l'organisme. Il permet de maintenir l'homéostasie du milieu intérieur, en participant à la régulation du volume et de la composition des liquides corporels. Il contrôle, en effet, l'excrétion d'eau, d'électrolytes et d'ions H+, et assure parallèlement l'élimination de certains déchets issus de notre propre métabolisme azoté, comme l'urée et l'acide urique, ou de substances chimiques exogènes, comme les médicaments.

Le rein est la cible de nombreux médiateurs hormonaux mais possède lui-même une véritable fonction endocrine puisqu'il synthétise des facteurs hormonaux agissant sur lui-même ou sur des organes cibles. Il participe ainsi

- à la régulation de la pression artérielle, en produisant la rénine,
- au métabolisme phospho-calcique, par l'hydroxylation du 25-hydroxycholécalciférol,
- à l'érythropoïèse, en synthétisant l'érythropoïétine,
- ou enfin à la vasomotricité, en sécrétant des médiateurs vasoactifs, comme les prostaglandines ou la bradykinine. [25]

2.2.1.1. Structure

Les reins, situés dans la partie supérieure de la fosse lombaire, ont une forme caractéristique de haricot et sont formés de deux zones distinctes : un cortex en périphérie et une médullaire au centre. La médullaire est elle-même divisée en deux régions, une région externe faisant suite au cortex, et une région interne.

Chaque rein est composé d'unités fonctionnelles élémentaires, appelés néphrons, dont le nombre est d'environ un million. Ce sont des unités excrétrices indépendantes les unes des autres, contenues dans un tissu interstitiel de soutien où se trouvent également nerfs et vaisseaux. [25]

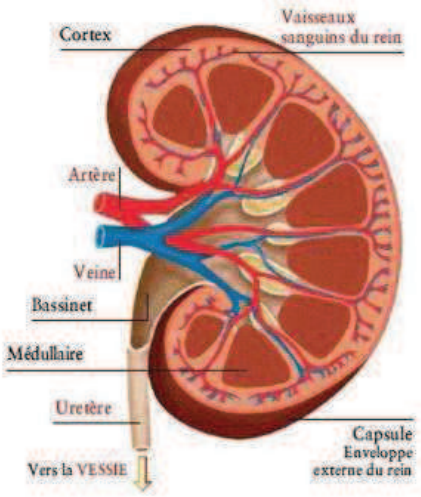

Figure 9 : *Structure d'un rein*

Chaque néphron comporte 2 parties : le glomérule et le tube rénal.

Le glomérule est une sphère creuse comprenant une enveloppe, la capsule de Bowman, et un système de capillaires glomérulaires, le floculus. Entre ces deux éléments, se trouve l'espace de Bowman communiquant avec la lumière du tube contourné proximal et dans lequel s'écoule l'ultrafiltrat glomérulaire. Le glomérule possède donc deux pôles : un pôle urinaire s'ouvrant sur le tube contourné proximal et un pôle vasculaire par lequel pénètre l'artériole afférente et ressort l'artériole efférente. Entre les deux artérioles, les capillaires glomérulaires forment un système porte artériel, par lequel passe la totalité du débit sanguin rénal, soit 20 % du débit cardiaque. L'artériole efférente, peut permettre, selon la localisation du glomérule, d'irriguer les capillaires péri-tubulaires ou d'irriguer le vasa recta dans la zone médullaire.

Le tube rénal est constitué d'un épithélium polarisé reposant sur une membrane basale. Le pôle apical de ces cellules épithéliales est en rapport avec la lumière du tube urinifère alors que le pôle basolatéral est en rapport avec les capillaires péri-tubulaires. Le tube urinifère est subdivisé en plusieurs segments :

- le tube proximal, composé d'une partie contournée adjacente au glomérule et d'une partie droite,
- l'anse de Henlé, composée de l'anse grêle descendante, de l'anse grêle ascendante et de la branche large ascendante,
- le tube contourné distal, entrant en contact avec le pôle vasculaire de son glomérule pour former l'appareil juxtaglomérulaire, et enfin,

- le tube collecteur comportant un tube collecteur cortical, un tube collecteur de la médullaire externe et un tube collecteur de la médullaire interne (tube de Bellini) résultant lui-même de la fusion de plusieurs canaux collecteurs s'ouvrant au niveau de la papille et conduisant l'urine définitive à l'entrée des calices. [25]

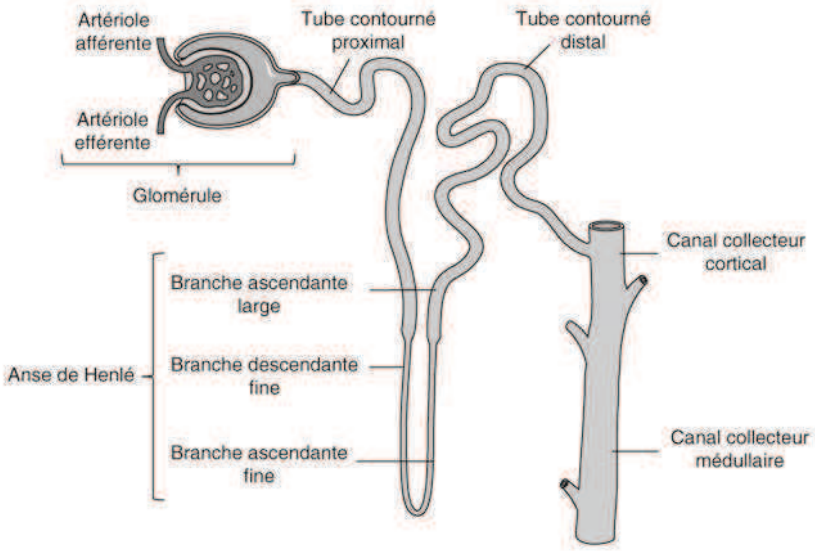

Figure 10 : *Structure d'un néphron*

Le cortex rénal contient les glomérules et les tubes contournés proximaux et distaux. Ces derniers sont irrigués par les capillaires péri-tubulaires issus de l'artériole efférente du glomérule correspondant. Les autres parties des tubes urinifères se situent dans la médullaire où ils forment une boucle plus ou moins profonde. Entres les branches des anses de Henlé cheminent parallèlement des vaisseaux droits (vasa recta), issus des artérioles efférentes. [25]

2.2.1.2. Fonctionnement

Les trois grandes fonctions du néphron sont : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire.

La filtration glomérulaire représente la première étape de la formation de l'urine. Chez l'homme, le débit sanguin rénal est de 1 200 ml/min, soit 20 % du débit cardiaque au repos. Le rein a la capacité de maintenir constant son débit sanguin malgré des variations aiguës de la pression artérielle : c'est l'autorégulation rénale reposant sur une adaptation des résistances vasculaires.

Une fraction représentant 20 % du plasma circulant dans les capillaires glomérulaires filtre à travers la structure complexe de la paroi capillaire. Ceci donne lieu à l'urine primitive se retrouvant alors dans l'espace de Bowman. La nature des substances composant cet ultrafiltrat est déterminée par le caractère sélectif de la membrane basale du glomérule. Seules les petites molécules, de poids moléculaire inférieur à 5 000 daltons, non liées, et chargées positivement, peuvent passer cette membrane. Le volume d'urine primitive formé chaque jour au niveau du glomérule est de 150 à 200 litres, soit quatre fois la masse d'eau totale de l'organisme. L'excrétion de tout ce filtrat glomérulaire est impossible, la réabsorption est primordiale : c'est le rôle du tubule rénal. [25]

Le tubule rénal réabsorbe de la lumière tubulaire vers le plasma péritubulaire puis vers la circulation systémique, la majeure partie de l'eau et des substances dissoutes filtrées essentielles au maintien de la composition du milieu intérieur. Ainsi, à l'état normal le tube urinifère réabsorbe plus de 99 % de l'eau, des électrolytes et substances filtrées. [25]

D'autre part, le tubule doit aussi permettre l'élimination des produits de dégradation du métabolisme et des substances exogènes comme les médicaments. Cette élimination se fait en combinant filtration et sécrétion (par exemple, l'acide urique et la plupart des médicaments), soit par sécrétion tubulaire exclusive lorsque ces produits sont filtrés en quantité négligeable (par exemple, les ions H^+). La sécrétion, à l'inverse de la réabsorption, correspond au transfert de substances à partir du plasma péritubulaire ou de la cellule tubulaire vers la lumière tubulaire. [25]

2.2.2. Clinique de la néphrotoxicité

La toxicité rénale du cisplatine est dose-dépendante et principalement observée pour des doses > 50 mg/m^2. Son incidence augmente avec le nombre de cures réalisées. Cette toxicité peut être aiguë, consécutive à l'administration du cisplatine ou chronique. [27]

2.2.2.1 Toxicité aiguë

L'atteinte rénale secondaire au cisplatine se présente habituellement 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. [26,27]

Cette toxicité rénale aiguë se décompose en trois phases :

- 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 l'apparition d'une enzymurie (*N*-acétyl-glucosaminidase et *bêta*-2-microglobuline), d'une hypomagnésémie engendrée par un défaut de sa réabsorption tubulaire, d'une faible protéinurie et d'une glycosurie ;
- et, une phase de récupération lente avec régénération tubulaire. [26,27]

Les manifestations cliniques de l'hypomagnésémie sont très variables ; des crises de tétanie, des pseudoparalysies, voire des crises convulsives peuvent s'observer, réalisant parfois des tableaux cliniques très trompeurs. [28,29]

La fuite urinaire de magnésium s'accompagne d'une fuite obligatoire de potassium et calcium, responsable d'une hypokaliémie quasi-constante, et parfois d'une hypocalcémie. Sans correction du déficit en magnésium, il est pratiquement impossible de corriger ces déficits potassique et calcique. [26,27,28,29,30]

Enfin, un trouble de la concentration des urines peut également apparaître, très précocement avant l'altération de la filtration glomérulaire, ou plus tardivement. [26,27]

2.2.2.2 Toxicité chronique

L'atteinte rénale peut devenir de plus en plus importante et irréversible après plusieurs cures. Si l'on mesure le débit de filtration glomérulaire (DFG) un an après la dernière cure de cisplatine, il est diminué en moyenne de 20 %. Parfois le patient gardera une insuffisance rénale chronique après le traitement par cisplatine, celle-ci pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale terminale. [26,27]

Dans un petit nombre de cas, l'atteinte rénale se manifeste plus à distance de l'arrêt du traitement. Le diagnostic est alors plus difficile à poser en raison du délai entre le traitement cytotoxique et l'apparition de cette insuffisance rénale chronique, de profil tubulo-interstitiel. Dans les antécédents du patient, plusieurs épisodes d'insuffisance rénale aiguë spontanément régressifs après chaque cure sont souvent retrouvés. [26,27]

2.2.3. Mécanismes de la néphrotoxicité

2.2.3.1. Toxicité tubulaire

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 rénales. On y retrouve d'ailleurs des concentrations cinq fois supérieures à celles retrouvées dans le plasma. Il s'accumule plus précisément dans les cellules tubulaires proximales du segment S3 dans lesquelles il pénètre soit par diffusion passive, soit par transport actif grâce au transporteur actif des cations organiques OCT2. [32,33]

Le cisplatine subit au niveau du rein une biotransformation en métabolites toxiques. Celle-ci se déroule en plusieurs étapes. Dans la circulation sanguine, l'anticancéreux est tout d'abord conjugué au glutathion. Le composé conjugué formé passe alors dans la cellule rénale où après de nombreuses réactions enzymatiques, il est finalement transformé en un composé thiol extrêmement réactif et néphrotoxique. [27,32,33,34]

Comme tout cytotoxique, l'action du cisplatine est non spécifique. Il interagit donc avec l'ADN des cellules saines rénales de la même façon qu'avec l'ADN des cellules tumorales. Le cisplatine forme donc des adduits avec l'ADN nucléaire mais aussi avec l'ADN mitochondrial des cellules rénales. De plus, au niveau de la mitochondrie, un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire est observé. Enfin, le cisplatine est responsable de l'activation de nombreuses voies biochimiques intracellulaires délétères. Ainsi, il y a création d'un stress oxydatif et génération de radicaux libres, création d'une inflammation et, activation de la voie de la caspase 9, protéase jouant un rôle dans l'inflammation et dans les voies d'apoptose. [27,32,33,34]

Au final, le cisplatine entraîne la mort des cellules rénales. A faible concentration, il est responsable de l'apoptose de ces cellules par activation de la voie de la caspase 9. A forte concentration, il entraîne leur nécrose, consécutive à la synthèse de tumor necrosis factor *alfa* (TNF *alfa*) et au stress oxydatif généré. [27,32,33]

2.2.3.2. Troubles électrolytiques

L'hypomagnésémie accompagnant la tubulopathie est engendrée par une fuite excessive de magnésium due à un défaut de sa réabsorption tubulaire. Les anomalies cliniques engendrées sont secondaires à plusieurs phénomènes. L'hypomagnésémie augmente l'influx calcique intracellulaire et favorise les spasmes artériels (notamment coronariens et cérébraux). Parallèlement, la baisse des concentrations de magnésium au niveau cérébral produit une activité épileptiforme. [28,29]

L'hypokaliémie est étroitement liée à l'hypomagnésémie. En effet, celle-ci est due à une sécrétion urinaire excessive de potassium due aux lésions tubulaires mais aussi à un défaut de fonctionnement de l'adénosine triphosphatase (ATPase) Na+ / K+ magnésium-dépendante, entraînant une augmentation de la perte de potassium intracellulaire. [26,27,28,29,30]

De la même façon l'hypocalcémie est induite par l'hypomagnésémie. En effet, un défaut de magnésium entraîne une inhibition de la sécrétion de parathormone, provoquant une fuite urinaire de calcium et une baisse des taux de 1,25-dihydroxyvitamine D3. [26,27,28,29,30]

2.2.4. Facteurs de risque

La toxicité rénale des anticancéreux est certes liée au produit administré et aux modalités d'administration mais dépend aussi du terrain physio-pathologique des patients. Ainsi, avant d'initier tout traitement par cisplatine, il est important d'apprécier le risque néphrotoxique, en évaluant les facteurs de risque dépendant du patient et ceux dépendant du traitement. [27,31,32]

2.2.4.1. Facteurs de risque liés au patient

Le premier facteur de risque de toxicité rénale lié au patient est une insuffisance rénale pré-existante mesurée par l'estimation de la fonction rénale et l'existence d'une protéinurie. La dysfonction rénale doit être évaluée en mesurant la fonction glomérulaire et la fonction tubulaire. [27,31,32,36]

La fonction glomérulaire est évaluée grâce au débit de filtration de glomérulaire, dont nous détaillerons les méthodes d'estimation dans le prochain chapitre. L'albuminurie et la protéinurie explorent l'intégrité des glomérules. [36]

La fonction tubulaire est évaluée par l'excrétion du glucose, le pH, l'osmolarité, l'urée urinaire, le calcium, le phosphore et le magnésium. [36]

Par ailleurs, les patients ayant un rein unique ont une réserve fonctionnelle rénale altérée nécessitant des mesures préventives adaptées. Le risque d'obstacles sur les voies urinaires doit être envisagé et pris en charge avant le traitement, de même pour les désordres hydroélectrolytiques. [36]

Un autre facteur de risque lié au patient est un état de déshydratation avant traitement. Celui-ci peut être favorisé par la survenue des troubles digestifs associés au cisplatine : nausées et vomissements. Une hypoalbuminémie, fréquente chez des patients atteints de cancer souvent dénutris, ou encore un syndrome infectieux peuvent aussi favoriser la survenue d'une toxicité rénale. [27,31,32,36]

Les comorbidités telles que l'hypertension artérielle (atteinte rénovasculaire), le diabète (microangiopathie) et l'insuffisance cardiaque constituent des facteurs de risque de développer une néphrotoxicité.

Enfin, l'âge, le sexe et l'ethnie sont des facteurs à prendre en compte car ils sont à l'origine de variations de la clairance de la créatinine physiologiques ou liées aux comorbidités et médications associées. [27,31,32,36]

2.2.4.2. Facteurs de risque liés au traitement

Le cisplatine possède une toxicité tubulaire directe sur le rein. Très émétisant, il peut ainsi induire une insuffisance rénale fonctionnelle par la survenue d'une déshydratation liée à des vomissements répétés. [27,31,32,36]

Par ailleurs, la toxicité rénale du cisplatine est dose-dépendante et cumulative. Elle se manifeste pour des doses > 50 mg/m^2 et sa fréquence augmente en fonction du nombre de cure réalisées. Un traitement antérieur par cisplatine constitue donc un autre facteur de risque. [27,31,32,36]

Les modalités d'administration d'un médicament peuvent aussi conditionner son pouvoir néphrotoxique. Le cisplatine est ainsi beaucoup mieux toléré en perfusion de longue durée (supérieure à une heure) qu'en bolus, et il est préférable d'avoir une administration fractionnée sur plusieurs jours plutôt qu'une administration en dose unique. [36]

Enfin, la coadministration de médicaments susceptibles de modifier l'hémodynamique glomérulaire favorise l'apparition d'une néphrotoxicité. Ainsi, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans, ou encore les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à éviter chez les patients recevant du cisplatine. Il en est de même pour l'administration de produits de contraste iodés, du fait de leur potentiel néphrotoxique. [27,31,32,36]

2.2.5. Evaluation de la néphrotoxicité

Le suivi de la fonction rénale est indispensable chez les patients recevant du cisplatine. Elle doit avoir lieu avant chaque cure pour estimer l'altération de la fonction rénale et adapter la dose de cisplatine à administrer.

Différentes méthodes existent pour évaluer la fonction rénale :

- dosages plasmatiques de substances éliminées par le rein,
- méthodes de mesure de la clairance rénale,
- méthodes d'estimation de la clairance rénale à l'aide de différentes formules.

2.2.5.1. Dosages plasmatiques

L'évaluation de la fonction rénale peut reposer sur le dosage de la créatinine. La créatinine est une molécule endogène provenant du catabolisme musculaire. Elle est filtrée à 90 % par le glomérule rénal et représente donc un bon marqueur du DFG.

Cependant, chez le patient cancéreux, la masse musculaire et l'apport calorique sont souvent faibles et sont donc susceptibles d'influencer la créatininémie. De plus, le dosage de la créatininémie peut être faussement rassurant car celle-ci ne commence à augmenter que lorsque le débit de filtration glomérulaire a déjà diminué de moitié. Il n'existe pas de relation linéaire entre la créatininémie et le DFG, ceci empêchant la détection précoce d'une altération de la fonction rénale par le simple dosage du taux sanguin de créatinine. Enfin, il existe des interférences dans le dosage de la créatininémie.

L'évaluation de la fonction rénale chez le patient atteint de cancer ne doit donc jamais se limiter au dosage de la créatininémie. [27,36,43]

Le dosage de la cystatine C peut apparaître comme une alternative intéressante pour le dépistage de l'insuffisance rénale, même chez le sujet atteint de cancer. Il s'agit d'un polypeptide, de faible masse moléculaire, produit par les cellules humaines, librement filtré au niveau glomérulaire puis presque totalement réabsorbé au niveau des tubules proximaux. Son taux n'est pas corrélé à la masse musculaire, à l'âge ou au sexe ni à l'état nutritionnel.

Sa concentration n'est pas modifiée en cas d'inflammation, de maladie cancéreuse, de métastases ou de traitement par chimiothérapie et de nombreuses études montrent qu'il s'agit d'un marqueur fiable de la fonction rénale.

Toutefois, d'autres études ont montré qu'elle peut être modifiée par de nombreux facteurs tels qu'un dysfonctionnement thyroïdien, un traitement par corticoïdes à fortes doses, la présence de troubles cardio-vasculaires et potentiellement les pathologies malignes. [35]

2.2.5.2. Méthodes de mesure de la clairance rénale

La mesure du DFG peut se faire en mesurant la clairance rénale de substances endogènes ou exogènes, éliminées par filtration glomérulaire.

Les méthodes de référence sont les mesures de la clairance de l'inuline ou de la clairance de substances radioactives comme l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique marquée au ^{51}chrome (^{51}Cr-EDTA). Ce sont des méthodes simples ; cependant leurs coûts et les contraintes de leur réalisation les rendent inutilisables en pratique clinique quotidienne. [27,35]

La mesure de la clairance de la créatinine est, quant à elle, plus facilement réalisable en routine. Elle est basée sur un dosage plasmatique et urinaire de la créatinine. Cette méthode présente l'avantage d'être indépendante de la masse musculaire. En revanche, elle reste conditionnée par la bonne réalisation d'un recueil des urines des 24 heures, qui s'avère souvent faux. [27,35]

2.2.5.3. Méthodes d'estimation de la clairance rénale

Différentes formules d'estimation de la clairance rénale existent. Elles sont toutes construites à partir du dosage de la créatininémie mais tiennent compte des facteurs pouvant l'influencer.

La formule de Cockroft et Gault, publiée en 1976, est largement utilisée pour estimer la clairance de la créatinine à partir des taux sériques de créatinine corrigés par l'âge, le sexe et le poids. Le résultat s'exprime en ml/min.

Son utilisation est déconseillée chez les sujets âgés de plus de 65 ans, ainsi que chez les sujets de poids extrêmes : indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2 ou inférieur à 18,5 kg/m^2. En effet, la formule sous-estime la fonction rénale chez le sujet âgé et

la surestime chez l'obèse si le poids utilisé est le poids réel du patient, car celui-ci ne reflète pas la masse musculaire à l'origine de la production de la créatinine. [35]

DFG = [(140 – âge) x poids x k] / [Cr]

DFG : estimation en ml/min
Cr : créatininémie en µmol/l
Age : âge en année
Poids : masse corporelle en kg
k = 1,23 chez l'homme ; 1,04 chez la femme

DFG = [(140 – âge) x poids x k] / [7,2 x Cr]

DFG : estimation en ml/min
Cr : créatininémie en mg/l
Age : âge en année
Poids : masse corporelle en kg
k = 1 chez l'homme ; 0,85 chez la femme

Figure 11 : *Formule de Cockroft et Gault*

La formule Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), issue de l'étude MDRD a été publiée en 1999 puis simplifiée en formule aMDRD. Cette dernière ne tient plus compte que de quatre paramètres au lieu des six dans la formule MDRD : créatininémie, âge, sexe, ethnie (afro-américaine ou autre). Contrairement à la formule de Cockroft et Gault, la formule ne prend donc pas en compte le poids mais la surface corporelle puisqu'elle s'exprime en ml/min/1,73 m^2. En cas d'utilisation pour l'adaptation posologique, le résultat obtenu devra être multiplié par la surface corporelle du patient et diviser par 1,73 m^2, afin d'obtenir une valeur en ml/min.

Cette formule a été largement validée comme étant plus fiable que la formule de Cockroft et Gault dans l'estimation de la fonction rénale chez les patients de plus de 65 ans et chez les patients obèses. Elle est particulièrement efficace dans certaines circonstances : production basale de créatinine anormale, masse musculaire anormale (obésité, amputés, paraplégie, dénutrition), apports diététiques inhabituels (végétariens, supplémentation en créatine).

Ses limites restent l'estimation de la fonction rénale chez les patients cachectiques et la sous-estimation de la fonction rénale en cas de DFG > 60 ml/min. [35]

$$DFG = 175 \times Cr^{-1,154} \times âge^{-0,203} \times k_{genre} \times k_{ethnie}$$

DFG : estimation en ml/min/1,73m^2
Cr : créatininémie en mg/dl
Age : âge en année
Poids : masse corporelle en kg
$\mathbf{k_{genre}}$ = 1 chez l'homme ; 0,742 chez la femme
$\mathbf{k_{ethnie}}$ = 1,21 chez les sujets afro-américains ; 1 chez les autres

Figure 12 : *Formule aMDRD*

Deux autres formules existent :

- la formule Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) possédant des variables telles que le diabète, le surpoids, la transplantation ; elle estime de façon plus précise que la formule aMDRD la valeur du DFG quand celui-ci est supérieure à 60 ml/min/1,73 m^2 mais ne présente pas d'intérêt particulier en oncologie aujourd'hui en l'état actuel des connaissances ;
- la formule de Wright et de Jelliffe conçue et évaluée chez le patient cancéreux mais manquant de précision pour des DFG inférieurs à 50 ml/min. [35]

L'évaluation de la fonction rénale chez le patient cancéreux se fait par une estimation du DFG, les méthodes de mesure étant trop complexes et coûteuses. Cette estimation peut être effectuée à l'aide de plusieurs formules, mais chez le patient cancéreux, et notamment chez le patient âgé, la formule aMDRD reste plus précise que la formule de Cockroft et Gault. Elle reste ainsi celle recommandée par les sociétés savantes, américaines (National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), internationales (Kidney Disease : Improving Global Outcomes et Société Internationale d'oncologie gériatrique) et par la HAS en France. [35]

2.3. Prévention de la néphrotoxicité

L'hyperhydratation, permettant une hyperdiurèse est reconnue depuis longtemps comme le moyen de prévention de la néphrotoxicité. [36,37,38,39,40,41,62,65] Nous détaillerons les données de la littérature concernant ces modalités après avoir évoqué les mesures générales de prévention.

2.3.1. Mesures générales

2.3.1.1. Avant la chimiothérapie

Avant la chimiothérapie, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale du patient. Le DFG ou la clairance de la créatinine seront déterminés à l'aide de la formule aMDRD. La formule de Cockroft et Gault peut éventuellement être utilisée en cas de patient non âgé et non obèse. Une bandelette urinaire, un examen cytobactériologique des urines ainsi qu'une protéinurie des 24 heures seront également réalisés. [42,49]

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du cisplatine contre-indique son utilisation dès que le débit de filtration glomérulaire du patient est inférieur à 60 ml/min. [21,22] Cependant, en pratique, l'évaluation du rapport bénéfice / risque conduit souvent le médecin

a l'utiliser même lorsque le DFG du patient est inférieur à 60 ml/min. La posologie est alors adaptée en fonction du stade de l'insuffisance rénale, comme cela est présenté dans le tableau ci-dessous. L'adaptation est essentielle afin d'éviter un surdosage, celui-ci risquant d'aggraver un peu plus la fonction rénale. [27]

Tableau I : *Adaptation de la posologie du cisplatine à la fonction rénale*

Stade de l'insuffisance rénale	DFG (ml/min)	Posologie du cisplatine
1. Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté	DFG ≥ 90	50 à 120 mg/m^2 toutes les 3 à 6 semaines
2. Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué	60 ≤ DFG < 90	50 à 120 mg/m^2 toutes les 3 à 6 semaines
3. Insuffisance rénale chronique modérée	30 ≤ DFG < 60	25 à 60 mg/m^2 toutes les 3 à 6 semaines
4. Insuffisance rénale chronique sévère	15 ≤ DFG < 30	25 à 60 mg/m^2 toutes les 3 à 6 semaines
5. Insuffisance rénale chronique terminale	DFG < 15	25 mg/m^2

Une pré-hydratation est nécessaire afin de préparer le rein à l'administration du cisplatine. Elle doit être associée à une prévention des complications digestives à l'aide de protocoles anti-émétiques efficaces pour éviter la déshydratation [42,43]

2.3.1.2. Pendant la chimiothérapie

Pendant la chimiothérapie, la poursuite de l'hydratation est nécessaire pour éviter la stagnation du cisplatine au niveau du rein. La pression artérielle ainsi que la diurèse sont étroitement surveillées. [42,43]

Le cisplatine doit être administré de façon lente ou de façon fractionnée. [33,34] En effet, cela est tout aussi efficace qu'un bolus, tout en préservant la fonction rénale. La diminution du DFG est d'autant plus importante que la dose de cisplatine par administration est grande, pour une même dose totale d'anticancéreux sur la cure. [45]

Un bilan biologique est réalisé afin de doser la créatininémie et de réaliser un ionogramme pour déterminer la magnésémie et la kaliémie. [42,43]

L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, produits de contraste iodés et biphosphonates) est déconseillée. [42,43] Une néphrotoxicité plus importante a été démontrée lors d'une administration concomitante de cisplatine et aminosides, par rapport à une administration de cisplatine seul. [46] De plus, plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë lors de l'association cisplatine – aminoside ont été publiés. [47]

2.3.1.3. Après la chimiothérapie

L'hydratation du patient doit être poursuivie après l'arrêt de la perfusion de cisplatine.

Un contrôle biologique à distance doit être réalisé. Il permet de doser la créatininémie trois à cinq jours après le traitement et de suivre, entre autres, les taux de magnésium afin de supplémenter le patient si besoin.

L'administration de médicaments néphrotoxiques est toujours à éviter.

Enfin, avant la prochaine cure, il faut s'assurer que la fonction rénale est restée normale ou est redevenue normale. [42,43]

2.3.2. Hydratation

2.3.2.1 Volume de l'hydratation

L'objectif est de maintenir une diurèse de trois à quatre litres par 24 heures [21,22,43], avec une hyperhydratation de deux à quatre litres, soit un débit de 100 ml/h [21,22,43,44]. Des débits allants jusqu'à 250 ml/h sont retrouvés dans certains articles [27,34].

Le volume d'hydratation est parfois adapté à la dose de cisplatine. [34,48,49]

Dans certaines publications, l'existence d'un protocole spécifique pour l'hôpital de jour est évoquée. Il comprend dans ce cas un volume d'hydratation légèrement diminué, en général de deux à trois litres, mais surtout un débit de perfusion plus important, en général de 500 ml/h. En effet, un tel débit est conditionné par les contraintes organisationnelles de ce type d'hospitalisation. Un faible débit entraînant une longue perfusion ne permet pas l'administration du cisplatine en hôpital de jour. [49,50,51,52]

2.3.2.2. Durée et répartition de l'hydratation

Il est recommandé d'avoir à la fois une hydratation avant la perfusion de cisplatine et après la perfusion de cisplatine. [21,22,27,31,43,44,48,51,52]

La pré-hydratation doit débuter huit à douze heures avant le cisplatine, et la post-hydratation doit se poursuivre 24 à 36 heures après l'administration du cytotoxique. [21,22,27,31,43,44]

L'hydratation réalisée est dans la majeure partie des cas, une hydratation intra-veineuse, mais celle-ci est parfois associée à une hydratation per os la veille et le lendemain de la perfusion de cisplatine. [48,50,51,52]

2.3.2.3. Soluté d'hydratation

Le soluté d'hydratation doit contenir du chlorure de sodium, indispensable à stabiliser le cisplatine et à diminuer sa toxicité. [27,31,32,43,53] L'apport de chlore permet en effet, de réduire la concentration de cisplatine hydraté néphrotoxique. [54] Le chlorure de sodium isotonique permet également une expansion volémique, augmentant la diurèse, l'objectif étant de réduire le temps de contact entre cisplatine et rein. Enfin, le chlorure de sodium déclenche une réponse de stress osmotique modifiant la sensibilité de la cellule au cisplatine, en empêchant ce dernier d'accéder à l'ADN. [55]

Il n'est pas recommandé d'utiliser une solution saline hypertonique, celle-ci n'ayant pas prouvé son efficacité dans la prévention de la néphrotoxicité. Des diminutions du DFG ont été mises en évidence malgré l'utilisation de chlorure de sodium 3 %. [56,57]

Le meilleur soluté d'hydratation est donc une solution de chlorure de sodium 0.9 % [27,31,32,43,53] mais peut aussi être une solution de glucose 5 % supplémentée en chlorure de sodium, à hauteur de quatre à six grammes par litre. Cette dernière solution permet de s'adapter à certains patients possédant des contraintes physiopathologiques nécessitant de limiter les apports sodiques. [21,44,48,52]

Si le patient est non hospitalisé, il est conseillé de recommander une hydratation abondante *per os* de préférence à base d'eau alcaline (Vichy®, Saint Yorre®, Badoit®…) pour diminuer le risque de syndrome de lyse tumorale. Le patient peut aussi préparer lui-même son eau alcaline en ajoutant un à six grammes de bicarbonate de sodium dans un litre d'eau du robinet. [44,48,50,52]

2.3.2.4. Ions rajoutés

Une supplémentation intra-veineuse en magnésium de façon systématique est nécessaire pour prévenir efficacement les hypomagnésémies. [27,30,31,43,58,59]. Une supplémentation *per os* s'avère aussi efficace qu'une supplémentation intra-veineuse, mais peut cependant être à l'origine de troubles gastro-intestinaux à éviter lors d'un traitement par cisplatine. [49]

L'article de LAUNAY-VACHER, *et al.* mentionne que les doses de magnésium efficace dépendraient de la dose de cisplatine. Il préconise l'utilisation de fortes doses de magnésium de 40 à 80 mmol par cure. [43] D'autres publications recommandent des doses plus faibles en préventif, de 12 à 16 mmol de magnésium, avec un apport supplémentaire en cas d'hypomagnésémie avérée. [48,49,51,52]

En revanche, une supplémentation en potassium et calcium n'est pas nécessaire de façon systématique car l'hypocalcémie est liée à l'hypokaliémie, elle-même liée à l'hypomagnésémie. [26,27,28,29,30]

2.3.2.5. Molécules associées

L'utilisation de mannitol, de furosémide ou autre diurétique n'est pas conseillée car leur efficacité n'est pas démontrée. [65] Plusieurs articles ont ainsi mis en évidence une non-supériorité de la protection rénale lors de l'ajout de diurétiques au soluté d'hydratation, en comparaison à l'utilisation d'une hydratation seule. [63,64]

De plus, ils peuvent aggraver la toxicité rénale par l'hypovolémie qu'ils engendrent. [60,61,62]

L'amifostine est une molécule cytoprotectrice, commercialisée sous le nom d'ETHYOL®, possédant comme indication la prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine, en association à une hydratation adéquate chez des patients possédant des tumeurs solides avancées. Elle peut être utilisée en association à l'hydratation mais son efficacité est controversée car elle n'a été prouvée que chez des patientes atteintes de carcinomes ovariens et traitées par une association cisplatine – cyclophosphamide. [67] Cette molécule a la propriété de chélater le cisplatine circulant et est donc très efficace en cas d'utilisation de cisplatine par voie intra-péritonéale. [67]

2.3.3. Perspectives

La meilleure connaissance des mécanismes de la toxicité rénale du cisplatine permet la recherche de nouvelles stratégies de prévention.

Ainsi, la glycation du transporteur OCT2 permettrait de diminuer son expression, et donc d'empêcher l'accumulation du cisplatine à l'intérieur des cellules rénales. Dans la même perspective, l'utilisation concomitante de cimétidine ou metformine avec le cisplatine entraînerait une compétition au niveau transporteur OCT2 et permettrait de limiter l'entrée du cytotoxique dans les cellules du rein. [32,33,34]

L'utilisation de procaïnamide pourrait empêcher la métabolisation du cisplatine en composés toxiques en s'y associant pour former un composé non toxique. [32,33,34]

Les vitamines C et E, ainsi que la *N*-acétylcystéine et le thiosulfate de sodium sont des agents anti-oxydants. Ils pourraient être utiles pour lutter contre le stress oxydatif jouant un rôle dans la néphrotoxicité.

De la même façon, des anti-inflammatoires tels que la pentoxyfilline ou des salicylates permettraient de lutter contre les phénomènes d'inflammation associés à la toxicité du cisplatine. [32,33,34]

Enfin, le développement d'inhibiteurs de caspases pourrait être intéressant car ces molécules permettraient d'éviter les phénomènes de mort cellulaire, et plus particulièrement d'apoptose. [32,33,34]

DEUXIÈME PARTIE : UNIFORMISATION ET EVALUATION DES PROTOCOLES D'HYDRATATION ASSOCIÉS AU CISPLATINE

1. Objectifs

L'objectif principal de ce travail a été de créer, au sein du CHU de Rouen, des protocoles standardisés d'hydratation qui pourront servir de référence au niveau de la région, dans le cadre de la création d'un thésaurus régional de cancérologie.

Dans un premier temps, un état des lieux des pratiques au niveau du CHU de Rouen, et au niveau de la région a donc été réalisé. Les pratiques ont ensuite été confrontées aux recommandations retrouvées dans la littérature, afin de proposer des protocoles d'hydratation les plus optimaux et s'adaptant à la pratique quotidienne.

L'objectif secondaire a été d'évaluer la pertinence clinique et économique de ces protocoles.

2. Uniformisation des protocoles d'hydratation

2.1. Méthodologie

Nous avons fait le choix de limiter ce travail à la cancérologie adulte.

Toute la démarche de création des protocoles et de leur évaluation a eu lieu au sein du CHU de Rouen, avec la fédération de cancérologie, et en collaboration avec l'OMEDIT Haute-Normandie. Ce n'est que dans un deuxième temps que les protocoles ont été proposés au niveau de la région.

2.1.1. Méthodologie de l'état des lieux des pratiques d'hydratation

Avant de se lancer dans la création de nouveaux protocoles, il était essentiel de faire le bilan des pratiques au niveau de la région.

2.1.1.1. Au CHU de Rouen

Au CHU de Rouen, les services prescripteurs de cisplatine sont la pneumologie, l'hépato-gastro-entérologie et l'urologie.

La prescription des protocoles de chimiothérapie, traitements cytotoxiques et traitements annexes (antiémétiques et hydratation), est informatisée (logiciel CHIMIO, Computer Engineering). Nous avons ainsi pu référencer facilement tous les protocoles contenant du cisplatine, ainsi que les modalités d'hydratation associées.

2.1.1.2. Au niveau régional

Dans l'objectif de l'harmonisation régionale des protocoles de chimiothérapie, tous les établissements de la région autorisés à la chimiothérapie, s'étaient engagés à fournir leur thésaurus conjointement au rapport d'étape du contrat de bon usage de 2011. C'est ainsi que l'OMEDIT Haute-Normandie a collecté et a pu référencer l'ensemble des protocoles de chimiothérapie utilisés dans la région.

Les protocoles contenant du cisplatine ont ainsi pu être répertoriés puis les données sur l'hydratation être extraites.

2.1.1.3. Critères répertoriés

Les protocoles d'hydratation ont tout d'abord été classés en fonction de la dose de cisplatine administrée:

- faible dose : ≤ 30 mg/m^2 ;
- dose modérée : > 30 mg/m^2 et ≤ 70 mg/m^2 ;
- forte dose : > 70 mg/m^2 et ≤ 120 mg/m^2.

Concernant l'hydratation, les critères répertoriés ont été :

- le volume total de l'hydratation,
- la répartition de cette hydratation par rapport à l'administration du cisplatine,
- la nature du soluté perfusé,
- et éventuellement, les ions rajoutés ou molécules associées.

Le type d'hospitalisation, hospitalisation de jour ou de semaine, nécessaire pour l'administration de la chimiothérapie a aussi été pris en compte.

2.1.2. Méthodologie de l'élaboration de protocoles harmonisés

2.1.2.1. Méthode générale

Les protocoles uniformisés ont été élaborés au sein du CHU de Rouen, en collaboration avec l'OMEDIT Haute-Normandie. Une réflexion menée entre la pharmacie et l'OMEDIT a d'abord eu lieu et a abouti à plusieurs propositions de protocoles. Celles-ci ont ensuite été présentées en réunions de morbi-mortalité « Chimiothérapies », auxquelles assistent différents professionnels de santé (médecins, cadres, infirmières), de différentes disciplines ; au CHU, d'hépato-gastro-entérologie, d'urologie et de pneumologie. Des rendez-vous complémentaires dans chacun des services, pour débattre du sujet ont été nécessaires. Les protocoles ont ainsi été adaptés au fur et à mesure des réflexions de chacun selon différents facteurs : résultats de la revue de la littérature, facteurs organisationnels, facteurs liés aux protocoles de chimiothérapie et facteurs liés aux profils physiopathologiques des patients.

2.1.2.2. Revue de la littérature

L'élaboration des protocoles standardisés s'est avant tout basée sur le RCP du cisplatine et sur une revue de la littérature, que nous avons détaillée précédemment dans le chapitre "Généralités". Cette dernière a été réalisée à partir de plusieurs bases de données : Medline, The Cochrane Library, Springerlink, ou encore Science direct. Les mots clés utilisés pour la recherche ont été les suivants : « cisplatine », « néphrotoxicité », « prévention », « hydratation », « protocoles », « recommandations », « soluté », « diurétiques », « magnésium », « calcium », « potassium ».

2.1.2.3. Critères d'organisation

Il était très important de prendre en compte les dernières recommandations scientifiques sur le sujet, mais aussi de prendre en compte la faisabilité au quotidien, pour une bonne acceptabilité du changement par les soignants et médecins.

Une observation de l'organisation quotidienne de plusieurs services au sein du CHU de Rouen a donc eu lieu. Les contraintes d'organisation se sont alors révélées être un facteur important, en particulier le type d'hospitalisation du patient lors de l'administration de la chimiothérapie. Par exemple, certains protocoles sont réalisés exclusivement en hôpital de jour ; la faisabilité de l'hydratation sans changer le type d'hospitalisation était un critère essentiel pour les services concernés.

2.1.2.4. Facteurs liés aux protocoles de chimiothérapie

Il est avéré que la toxicité rénale du cisplatine est cumulative et dépend donc de l'exposition au cisplatine, en terme de dose et de fréquence. Tenant compte de ce facteur, la dose de cisplatine est apparue comme un facteur important à prendre en compte lors de l'élaboration des protocoles d'hydratation.

Par ailleurs, lors d'une polychimiothérapie, les autres molécules sont susceptibles d'influencer la toxicité rénale du cisplatine. En effet, les cytotoxiques associés peuvent être eux-mêmes néphrotoxiques ou impacter sur l'hydratation du patient quand elles sont particulièrement émétisantes. Prendre en compte les médicaments associés au cisplatine dans le protocole a donc été jugé essentiel.

2.1.2.5. Facteurs liés aux patients

Au départ, l'objectif était de créer des protocoles d'hydratation identiques quel que soit la discipline (pneumologie, urologie, hépato-gastro-entérologie), avec une logique commune, comme l'adaptation de l'hydratation à la dose de cisplatine administrée.

Cependant, après concertation avec les médecins, les profils des patients se sont avérés trop différents en fonction de la pathologie cancéreuse. En effet, les contraintes physiopathologiques et la sensibilité à la toxicité rénale du cisplatine ne semblent pas être les mêmes. Par exemple, certains patients à risque d'œdèmes nécessitent un apport sodé limité, les patients de pneumologie seraient plus fragiles et plus susceptibles de réaliser des hypomagnésémies ou hypocalcémies.

Ainsi, tout en réduisant le nombre de protocoles d'hydratation, nous avons dû les adapter aux profils des patients. C'est pourquoi, des protocoles différents ont été proposés entre les services d'hépato-gastro-entérologie / urologie et de pneumologie.

2.2. Résultats

2.2.1. Résultats de l'état des lieux des pratiques d'hydratation

2.2.1.1. Au CHU de Rouen

Pour rappel, les services « adultes » prescripteurs de cisplatine sont : l'hépato-gastro-entérologie, l'urologie et la pneumologie.

2.2.1.1.1. En hépato-gastro-entérologie et en urologie

En hépato-gastro-entérologie et urologie, quatorze protocoles de chimiothérapie incluant du cisplatine ont été répertoriés.

La majorité des protocoles (78,6 %) comprend une dose de cisplatine modérée à forte. Sept de ces protocoles (50 %) se réalisent en hôpital de jour, sept (50 %) en hôpital de semaine, les protocoles avec les doses les plus élevées de cisplatine se réalisant toujours en hôpital de semaine.

Pour ces quatorze protocoles, sept protocoles d'hydratation différents ont été dénombrés (cf Tableau II).

Par rapport à l'administration du cisplatine, quatre (57,1 %) comprennent une pré-hydratation et une post-hydratation. Parmi ces quatre protocoles, deux comprennent une pré- et une post-hydratation par voie intraveineuse, les deux autres comprennent seulement une pré-hydratation intraveineuse mais il existe des consignes d'hydratation *per os* à donner au patient la veille et le lendemain du cisplatine. Un protocole contient seulement une pré-hydratation et deux une post-hydratation uniquement.

Les volumes d'hydratation varient de 500 ml à 5 l. Les temps d'hydratation varient de 1 h à 48 h. Le soluté d'hydratation majoritairement utilisé (71,4 %) est le glucose 5 %, dans lequel sont rajoutés des électrolytes : chlorure de sodium, chlorure de potassium, sulfate de magnésium et chlorure de calcium. Dans un protocole, le furosémide est utilisé en systématique.

Il n'y a pas de corrélation entre la dose de cisplatine administrée et le volume et / ou le temps d'hydratation du patient.

Tableau II : *Etat des lieux des protocoles d'hydratation en hépato-gastro-entérologie et urologie*

Cisplatine (mg/m2)	Nom du protocole	Hosp.	J0	J1		J2	V total / temps
				Pré-hydratation	Post-hydratation		
≤ 30	Irinotécan - Cisplatine +/- Radiothérapie	HDJ	X	*H-1 sur 30min* 0,5l G5%	X	X	0,5l / 1h
	Cisplatine - Etoposide (sur 3 jours)	HDS	X	*H-2 sur 2h* 1l G5% *En parallèle* Hydratation de base: 1l Polyionique G5% + 0,5l NaCl0,9%	*H+1 sur 2h* 1l NaCl0,9%	X	3,5l / 24h
	Cisplatine (sur 5 jours) + Radiothérapie	HDS	X	X	X	X	X
> 30 et ≤ 70	Epirubicine - Cisplatine - Capécitabine Epirubicine - Cisplatine - 5FU Docétaxel - 5FU - Cisplatine modifié	HDJ	X	*H-2 sur 2h* 1l G5% + 4,5g NaCl + 3g KCl + 1g MgSO4	*H+1 sur 2h* 1l G5% + 4,5g NaCl + 3g KCl + 0,5g CaCl2	X	2l / 4h
	LV5FU2 simplifié - Cisplatine	HDJ	Boire au minimum 2l	*H-1 sur 1h* 1l NaCl0,9%	X	Boire au minimum 2l	5l / 48h
	Gemzar - Cisplatine	HDJ	X	X	*H+0,5 sur 2h puis H+2,5 sur 2h* 1l NaCl0,9% puis 20mg Lasilix IVD puis 1l NaCl0,9%	X	2l / 4h
	Méthotrexate - Vinblastine - Doxorubicine - Cisplatine	HDJ	X	X	*H+0,5 sur 2h puis H+2,5 sur 2h puis H+4,5 en garde veine* 20mg Lasilix + 1l NaCl0,9% puis 1l NaCl0,9% puis 1l G5% (Rinçage avec 2x250ml NaCl0,9%)	X X	3,5l / 24h
> 70 et ≤ 120	Trastuzumab - Cisplatine - 5FU Docétaxel - 5FU - Cisplatine Docétaxel - Cisplatine 5FU - Cisplatine + Radiothérapie	HDS	X	*H-3 sur 2h* 1l G5% + 4,5g NaCl + 3g KCl + 1g MgSO4	*H+1 sur 2h* 1l G5% + 4,5g NaCl + 3g KCl + 0,5g CaCl2	X	2l / 4h
	Etoposide - Cisplatine	HDS	Boire 1,5l d'eau alcaline	*H-1 sur 1h* 0,5l G5% + 2g NaCl + 1g KCl + 1g MgSO4	X	Boire 1,5l d'eau alcaline	3,5l / 48h

Légende: Hosp. = type d'hospitalisation ; HDJ = hôpital de jour ; HDS = hôpital de semaine ; J0 = la veille de l'administration du cisplatine; J1 = le jour de l'administration du cisplatine; J2 = le lendemain de l'administration du cisplatine; V total / temps = volume et temps totaux de l'hydratation

2.2.1.1.2. En pneumologie

En pneumologie, treize protocoles de chimiothérapie incluant du cisplatine ont été répertoriés.

Aucun protocole ne contient de dose de cisplatine modérée. Onze de ces treize protocoles (84,6 %) comprennent un cisplatine à forte dose. Compte tenu de la nécessité d'une hydratation prolongée, tous les protocoles sont administrés en hôpital de semaine. En effet, les patients sont hospitalisés la veille de l'administration de la chimiothérapie pour réaliser une pré-hydratation de 12 h.

Pour ces treize protocoles, quatre protocoles d'hydratation différents ont été dénombrés (cf Tableau III).

Par rapport à l'administration du cisplatine, ils comprennent tous une pré-hydratation d'environ 14 h et une post-hydratation d'environ 10 h.

Les volumes d'hydratation varient de 3 l en cas de cisplatine à dose ≤ 30 mg/m^2, à 4 l en cas de cisplatine à dose > 70 mg/m^2. Les solutés d'hydratation utilisés sont le chlorure de sodium 0.9 % associé au glucose 5 % en pré-hydratation, et le glucose 5 % en post-hydratation. Ce dernier est toujours supplémenté en électrolytes : chlorure de sodium, chlorure de potassium, sulfate de magnésium et chlorure de calcium.

Les protocoles ne comprennent pas d'hydratation par voie orale, complémentaire à l'hydratation intra-veineuse.

Tableau III : *Etat des lieux des protocoles d'hydratation en pneumologie*

Cisplatine (mg/m2)	Nom du protocole	Hosp.	J0	J1	J2	V total / temps
≤ 30	Cisplatine - Etoposide - Ifosfamide	HDS	*sur 12h* 1l G5% + 1,5g MgSO4 + 2g NaCl + 1g CaCl2 + 1,5g KCl *En parallèle* 1l NaCl0,9%	*H-2 sur 12h J1 J2 J3* 1l G5% + 1,5g MgSO4 + 6g NaCl + 1g CaCl2 + 1g KCl	X	3l / 36h
	Pemetrexed - Cisplatine (sur 3 jours) - Bevacizumab	HDS	*sur 12h* 1l G5% + 1,5g MgSO4 + 2g NaCl + 1g CaCl2 + 1,5g KCl par litre *En parallèle* 1l NaCl0,9%	*H-1 sur 12h* 1l G5% + 1,5g MgSO4 + 2g NaCl + 1g CaCl2 + 1,5g KCl par litre	X	3l / 36h
> 70 et ≤ 120	Cisplatine - Etoposide	HDS	*sur 12h* 1l G5% + 1,5g MgSO4 + 2g NaCl + 1g CaCl2 + 1,5g KCl *En parallèle* 1l NaCl0,9%	*H-3 sur 12h* 2l G5% + 1,5g MgSO4 + 2g NaCl + 1g CaCl2 + 1,5g KCl	X	4l / 36h
	Cisplatine - Docétaxel					
	Cisplatine - Raltitrexed					
	Cisplatine (à J2) - Etoposide (sur 3 jours)					
	Cisplatine - Paclitaxel					
	Cisplatine - Vinorelbine					
	Cisplatine - Etoposide phosphate					
	Cisplatine - Gemcitabine +/- Bevacizumab					
	Pemetrexed - Cisplatine	HDS	*sur 12h* 1l G5% + 1,5g MgSO4 + 2g NaCl + 1g CaCl2 + 1,5g KCl par litre *En parallèle* 1l NaCl0,9%	*H-1 sur 12h* 2l G5% + 1,5g MgSO4 + 2g NaCl + 1g CaCl2 + 1,5g KCl par litre	X	4l / 36h
	Epirubicine - Cisplatine - Cyclophosphamide - Etoposide					
	Cisplatine - Doxorubicine - Cyclophosphamide					

Légende: Hosp. = type d'hospitalisation ; HDJ = hôpital de jour ; HDS = hôpital de semaine ; J0 = la veille de l'administration du cisplatine; J1 = le jour de l'administration du cisplatine; J2 = le lendemain de l'administration du cisplatine; V total / temps = volume et temps totaux de l'hydratation

2.2.1.2. Au niveau régional

La Haute-Normandie regroupe quatorze établissements de santé, autre que le CHU de Rouen, autorisés à la chimiothérapie. Des données sur l'hydratation ont pu être recueillies pour huit de ces établissements :

- quatre centres hospitaliers généraux (CHG) sur les cinq de la région;
- le centre de lutte contre le cancer (CLCC) ;
- trois cliniques privées, sur les huit présentes dans la région.

Il n'y a donc pas de données pour six établissements, en raison d'une non informatisation, ayant rendu difficile la transmission des informations ou tout simplement car il n'y a pas de protocole défini dans l'établissement.

Les données recueillies, synthétisées dans le tableau suivant, montrent une multiplicité des protocoles d'hydratation au sein des établissements, et entre les établissements.

Tableau IV : *Nombre de protocoles d'hydratation dans la région*

Etablissement n°	Type d'établissement	Nombre de protocoles « cisplatine »	Nombre de protocoles « hydratation »
1	CHG	21	11
2	CHG	33	6
3	CHG	21	7
4	CHG	7	2
5	CLCC	29	7
6	Clinique privée	23	11
7	Clinique privée	27	4
8	Clinique privée	33	6
CHU	*CHU*	*27*	*11*

Les différences observées sur les protocoles concernent tous les critères d'une hydratation.

Ainsi, dans 22 % des protocoles, le soluté d'hydratation est une solution de glucose 5 %, pur dans la majorité des cas, en mélange ionique dans deux protocoles. Dans 29 % des cas, le patient est hydraté grâce à une solution de chlorure de sodium 0,9 % et dans 41 % des protocoles, il est utilisé à la fois du glucose 5 % et du chlorure de sodium 0,9 %. Le mannitol est encore présent dans 18 % des protocoles.

Les volumes d'hydratation sont extrêmement variables, de 500 ml à 6 l, de même que la répartition de ces volumes entre la pré- et la post-hydratation. En moyenne, le volume d'hydratation est de 1,5 +/- 0,6 l avant le cisplatine et de 1,7 +/- 0,9 l après le cisplatine. Pour 45 % des protocoles, soit dans quatre établissements de la région, il existe une relation entre la dose de cisplatine et le volume total de l'hydratation.

Par ailleurs, les temps d'hydratation ne sont pas homogènes entre les établissements. La période de pré-hydratation peut durer de 1 h à 24 h, et est, en moyenne de 5,8 +/- 7,2 h. La période de post-hydratation peut durer de 1 h à 48 h, et est, en moyenne de 8,6 +/- 9,8 h. Le débit moyen est de 544 +/- 328 ml/h en phase de pré-hydratation et de 328 +/- 340 ml/h en phase de post-hydratation.

Il n'y a pas de pré-hydratation dans 12 % des protocoles, 19 % ne comprennent pas de post-hydratation.

Concernant les ions ou autres molécules ajoutés, le potassium est présent dans 68 % des protocoles : il est soit présent dans un mélange polyionique, soit est ajouté dans la poche de soluté. Les supplémentations en magnésium et calcium sont beaucoup plus rares. Le magnésium est présent dans 28 % des protocoles, sous forme de sulfate de magnésium dans la majorité des cas. Le calcium est présent dans 26 % des protocoles, il est ajouté sous forme de gluconate de calcium, ou sous forme de chlorure de calcium. L'utilisation d'amifostine n'est retrouvée dans aucun protocole.

2.2.2. Résultats de l'élaboration de protocoles harmonisés

Après discussion multidisciplinaire, trois schémas de protocoles ont été retenus. A partir de ces schémas de base, différentes variantes ont été définies pour s'adapter au mieux à chaque cas rencontré.

2.2.2.1. Schémas de base

Trois grands types de protocoles ont été créés en fonction de la dose de cisplatine administrée :

- faible dose soit ≤ 30 mg/m^2,
- moyenne dose soit > 30 mg/m^2 et ≤ 70 mg/m^2,
- forte dose soit > 70 mg/m^2.

Ils comprennent tous une hydratation intra-veineuse associée à une hydratation *per os*, réparties en pré- et en post-hydratation (cf Tableau V).

Tableau V : *Protocoles d'hydratation harmonisés : schémas de base*

Cisplatine	La veille du cisplatine	Le jour du cisplatine		Le lendemain du cisplatine
Faibles doses : ≤ 30mg/m²	Prescription au patient de **1,5l d'eau alcaline** Salvetat®, Badoit®, Arcens®, Quézac®, Arvie®, Vichy Saint Yorre®, Vichy Célestin®, Sainte Marguerite®	S'assurer que le patient a bien bu la veille **Cisplatine**		Prescription au patient de **1,5l d'eau alcaline** Salvetat®, Badoit®, Arcens®, Quézac®, Arvie®, Vichy Saint Yorre®, Vichy Célestin®, Sainte Marguerite®
		Pré-hydratation : 2h **0,5l Bionolyte G5%®** Ajouter **1,5g $MgSO_4$**	**Post-hydratation : 6h** **1,5l Bionolyte G5%®** Ajouter **1,5g $MgSO_4$**	
Doses moyennes : > 30mg/m² et ≤ 70mg/m²	Prescription au patient de **1,5l d'eau alcaline** Salvetat®, Badoit®, Arcens®, Quézac®, Arvie®, Vichy Saint Yorre®, Vichy Célestin®, Sainte Marguerite®	S'assurer que le patient a bien bu la veille **Cisplatine**		Prescription au patient de **1,5l d'eau alcaline** Salvetat®, Badoit®, Arcens®, Quézac®, Arvie®, Vichy Saint Yorre®, Vichy Célestin®, Sainte Marguerite®
		Pré-hydratation : 4h **1l Bionolyte G5%®** Ajouter **1,5g $MgSO_4$**	**Post-hydratation : 8h** **2l Bionolyte G5%®** Ajouter **1,5g $MgSO_4$**	
Fortes doses : > 70mg/m²	Prescription au patient de **1,5l d'eau alcaline** Salvetat®, Badoit®, Arcens®, Quézac®, Arvie®, Vichy Saint Yorre®, Vichy Célestin®, Sainte Marguerite®	S'assurer que le patient a bien bu la veille **Cisplatine**		Prescription au patient de **1,5l d'eau alcaline** Salvetat®, Badoit®, Arcens®, Quézac®, Arvie®, Vichy Saint Yorre®, Vichy Célestin®, Sainte Marguerite®
		Pré-hydratation : 6h **1,5l Bionolyte G5%®** Ajouter **1,5g $MgSO_4$**	**Post-hydratation : 10h** **2,5l Bionolyte G5%®** Ajouter **1,5g $MgSO_4$**	

2.2.2.1.1. Volume et répartition de l'hydratation

Le volume d'hydratation intra-veineuse est proportionnel à la dose de cytotoxique perfusée :

- en cas de dose de cisplatine ≤ 30 mg/m^2 : 2 l sont perfusés au patient, soit 0,5 l pour la pré-hydratation et 1,5 l pour la post-hydratation ;
- en cas de dose de cisplatine > 30 mg/m^2 et ≤ 70 mg/m^2 : 3 l sont perfusés, soit 1 l avant le cisplatine et 2 l après ;
- en cas de dose > 70 mg/m^2, 4 l sont administrés, soit 1,5 l avant et 2,5 l après.

Le débit d'hydratation proposé est un débit de 250 ml/h, ce qui représente une hydratation de 8 h pour les protocoles les plus courts à 16 h pour les protocoles les plus longs.

Chaque protocole contient la veille et le lendemain de l'administration du cisplatine, une hydratation supplémentaire *per os* de 1.5 l.

2.2.2.1.2. Soluté d'hydratation et supplémentation ionique

Le jour de l'administration du cisplatine, le soluté choisi pour l'hydratation est une solution polyionique, BIONOLYTE G5 %®, solution intra-veineuse de glucose 5 % contenant 4 g/l de chlorure de sodium et 2 g/l de chlorure de potassium. Une supplémentation avec 3 g de sulfate de magnésium, 1,5 g en pré-hydratation et 1,5 g en post-hydratation, est nécessaire.

Chaque protocole contient la veille et le lendemain de l'administration du cisplatine, une hydratation *per os* de 1.5 l avec de l'eau alcaline.

Les eaux alcalines sont des eaux gazeuses : Salvetat®, Badoit®, Arcens®, Quézac®, Arvie®, Vichy Saint Yorre®, Vichy Célestin®, Sainte Marguerite®. Elles sont riches en bicarbonates mais aussi en sodium. En cas de nécessité de limiter les apports sodés, il est préférable de s'orienter vers des eaux gazeuses un peu moins riches en bicarbonates mais donc moins riches en sodium telles que Salvetat® ou Badoit®. Le patient peut également préparer lui-même son eau alcaline, en ajoutant 1 à 6 g de bicarbonate de sodium dans 1 l d'eau du robinet.

Pour les patients ne pouvant pas boire de l'eau gazeuse, de l'eau plate doit être proposée en deuxième intention.

2.2.2.2. Variantes

Les variantes définies concernent l'hydratation intra-veineuse, ayant lieu le jour de l'administration du cisplatine.

Le tableau suivant résume les différentes situations possibles et les solutions choisies.

Tableau VI : *Protocoles d'hydratation harmonisés : variantes*

Cisplatine	Le jour du cisplatine					
	Augmentation du débit si hospitalisation de jour		Utilisation de chlorure de sodium isotonique		Ajout supplémentaire de calcium	
Faibles doses : ≤ 30mg/m²	Cisplatine		Cisplatine		Cisplatine	
	Pré-hydratation : 1h	**Post-hydratation : 3h**	**Pré-hydratation**	**Post-hydratation**	**Pré-hydratation**	**Post-hydratation**
	0,5l + ions	**1,5l** + ions	**1l NaCl 0,9%** + ions	**1,5l Bionolyte G5%®** + ions	0,5l + **1,5g $MgSO_4$ 0,5g CaCl2**	1,5l + **1,5g $MgSO_4$ 1,5g CaCl2**
Doses moyennes : > 30mg/m² et ≤ 70mg/m²	Cisplatine		Cisplatine		Cisplatine	
	Pré-hydratation : 2h	**Post-hydratation : 4h**	**Pré-hydratation**	**Post-hydratation**	**Pré-hydratation**	**Post-hydratation**
	1l + ions	**2l** + ions	**1l NaCl 0,9%** + ions	**2l Bionolyte G5%®** + ions	1l + **1,5g $MgSO_4$ 1,5g CaCl2**	2l + **1,5g $MgSO_4$ 2g CaCl2**
Fortes doses : > 70mg/m²	Cisplatine		Cisplatine		Cisplatine	
	Pré-hydratation : 3h	**Post-hydratation : 5h**	**Pré-hydratation**	**Post-hydratation**	**Pré-hydratation**	**Post-hydratation**
	1,5l + ions	**2,5l** + ions	**1l NaCl 0,9% 0,5l Bionolyte G5%®** + ions	**2,5l Bionolyte G5%®** + ions	1,5l + **1,5g $MgSO_4$ 1,5g CaCl2**	2,5l + **1,5g $MgSO_4$ 2,5g CaCl2**

2.2.2.2.1. En fonction du type d'hospitalisation

Le débit d'administration prévu dans les protocoles de base est de 250 ml/h. Cependant, comme nous l'avons décrit précédemment, certains protocoles sont réalisés en hôpital de jour et un débit de 250 ml/h impose un long temps d'hydratation, ce qui est incompatible avec l'organisation et le fonctionnement d'un hôpital de jour.

Par conséquent, il est proposé, dans ces cas-là, d'augmenter le débit de perfusion à 500 ml/h. Les temps d'hydratation seront alors de 4 à 8 h en fonction de la dose de cisplatine administrée au patient.

2.2.2.2.2. En fonction des molécules anti-cancéreuses associées au cisplatine

D'autres anti-cancéreux néphrotoxiques peuvent être associés au cisplatine dans un protocole de chimiothérapie. Il est alors essentiel de renforcer la protection du rein et la prévention d'une insuffisance rénale.

Nous avons donc choisi d'augmenter le taux de chlorure de sodium lors de l'hydratation. Celui-ci est en effet, le facteur important pour stabiliser la molécule de cisplatine et diminuer sa toxicité rénale.

En pratique, il est proposé, lors de la phase de pré-hydratation, d'utiliser 1 l d'une solution de chlorure de sodium 0,9 % pour remplacer une partie ou la totalité du BIONOLYTE G5 %®.

Par ailleurs, le cisplatine peut être associé à d'autres cytotoxiques particulièrement émétisants ou entraînant des diarrhées. Cette situation peut provoquer rapidement une déshydratation, d'autant qu'une hydratation orale est fortement compromise par les nausées et vomissements.

Le risque d'insuffisance rénale étant alors accru, nous avons choisi de procéder de la même façon que précédemment en renforçant la stabilisation du cisplatine et en introduisant 1 l de NaCl 0,9 % en pré-hydratation.

2.2.2.2.3. En fonction du profil patient et de sa pathologie

La difficulté des patients à s'hydrater par voie orale, en raison de leur pathologie cancéreuse ou de nausées et vomissements engendrés par la chimiothérapie, rend très difficile une hydratation orale correcte, comme il est proposé dans nos protocoles de base. Il convient donc de renforcer l'hydratation intra-veineuse en augmentant le volume de chlorure

de sodium isotonique, de la même façon et pour les mêmes raisons que dans le paragraphe précédent.

Par ailleurs, certains patients sont plus à risque de développer des troubles hydro-électrolytiques. En particulier, des hypocalcémies sont fréquemment décrites en pneumologie, pouvant engendrer des conséquences cliniques graves. Un ajout ionique de 1 g/l de chlorure de calcium peut donc être réalisé dans cette situation.

Tout autre type de supplémentation ionique reste possible, en fonction du bilan hydro-électrolytique de chaque patient.

2.3. Discussion

2.3.1. Discussion sur l'état des lieux des pratiques d'hydratation

Au sein de la région et même à l'intérieur d'un établissement, comme nous avons pu l'analyser sur le CHU, il existe une diversité trop importante des protocoles d'hydratation, remettant en cause l'égalité de traitement des patients et pouvant être source de iatrogénie.

Dans le service d'hépato-gastro-entérologie et d'urologie au CHU, la grande hétérogénéité des protocoles d'hydratation est particulièrement marquante, puisqu'il existe en moyenne un protocole d'hydratation pour deux protocoles de chimiothérapie avec du cisplatine. De plus, cette disparité entre protocoles concerne tous les aspects de l'hydratation (soluté et ions, volume et temps) et il n'existe jamais de corrélation avec la dose de cisplatine administrée. Certains protocoles utilisés sont loin des recommandations actuelles. En effet, une pré-hydratation pour préparer le rein et une post-hydratation pour éviter la stagnation du cisplatine sont essentielles [21,22,27,31,43,44,48,51,52], ce qui n'est pas le cas dans 70 % des protocoles analysés. De même, un volume d'au moins 2 l de soluté est nécessaire [21,22,43,44], ce qui n'est pas retrouvé dans 3 protocoles sur 7. Enfin, la supplémentation en magnésium a démontré son efficacité [27,30,31,43,58,59], elle n'est pas réalisée dans plus de la moitié des protocoles, et l'utilisation de furosémide, encore existante, n'est quant à elle plus recommandée. [60,61,62,63,64,65]

En pneumologie, les protocoles d'hydratation sont beaucoup moins nombreux et se rapprochent d'avantage des recommandations de la littérature. Il existe une corrélation avec la dose de cisplatine administrée, comme nous pouvons le retrouver dans les articles de CVITKOVIC, SAINT-LORANT *et al*. et GREYSTOKE *et al*. [34,48,49]. De plus, les volumes et temps d'hydratation sont plus conséquents. Les seules différences à noter par rapport aux recommandations de la littérature résident dans la supplémentation ionique systématique en

chlorure de potassium et en chlorure de calcium qui ne semble pas nécessaire [26,27,28,29,30], et dans la répartition de l'hydratation plus importante avant le platine qu'après, à l'inverse des données retrouvées dans le RCP du cisplatine et dans les articles de LAUNAY-VACHER (recommandations de la société européenne de pharmacie clinique (ESCP)) [21,22,27,31,43,44].

Cette enquête de pratiques au sein du CHU de Rouen s'est réalisée à partir des renseignements d'un logiciel de prescription. Même si celui-ci permet l'impression d'un plan d'administration utilisé quotidiennement par les infirmières, il aurait été peut-être plus pertinent de questionner directement le personnel soignant. En effet, ceci aurait permis d'identifier les pratiques réelles et donc les déviances probables par rapport aux protocoles informatiques.

Dans la région, la multiplicité des protocoles se confirme. Les données recueillies ne sont pas exhaustives sur l'ensemble des établissements de la région mais sont tout de même représentatives car elles concernent 80 % des établissements publics de santé de la région dont le CHU, quelques cliniques privées et le centre de lutte contre le cancer de Haute-Normandie.

Des différences sont observées encore une fois sur tous les aspects de l'hydratation (soluté, volume, temps, ions) mais sont particulièrement marquantes en ce qui concerne les temps d'hydratation pouvant aller de 1 h à 2 jours et en ce qui concerne les volumes d'hydratation pouvant être multipliés par 12 entre les établissements.

La conformité aux données bibliographiques n'est pas si fréquente. Le mannitol qui n'est plus recommandé, même dans le RCP du cisplatine, est encore très utilisé, dans presque 20 % des cas [21,65]. Une hydratation encadrant l'administration du cisplatine est évoquée dans toutes les sources bibliographiques [21,22,27,31,43,44,48,51,52], elle n'existe pas dans un tiers des protocoles. Comme observé sur le CHU, la supplémentation en potassium est quasi-systématique, la supplémentation en calcium a lieu d'emblée dans 1 protocole sur 3 alors que le magnésium, supplémentation ionique de base [26,27,28,29,30], est peu souvent ajouté (30 % des cas).

Comme pour l'enquête réalisée sur le CHU, celle réalisée sur la région reste très théorique, toutes les données ayant été recueillies à partir des thésaurus fournis par les établissements. Il existe très probablement des différences dans la pratique quotidienne.

Par ailleurs, les thésaurus utilisés ne sont certainement pas tous exhaustifs. Les données recueillies ne concernent souvent qu'une hydratation intra-veineuse associée au cisplatine. Nous avons alors considéré qu'il n'existe pas d'hydratation *per os* alors qu'il s'agit peut-être uniquement d'un manque d'information.

2.3.2. Discussion sur l'élaboration de protocoles harmonisés

Une hyperhydratation de 2 à 4 l, répartie avant et après l'administration du cisplatine, est recommandée pour prévenir la néphrotoxicité du cisplatine [21,22,43,44]. Nous avons choisi de faire varier ces volumes en fonction de la dose de cisplatine perfusée, la toxicité rénale étant cumulative [21,22,26,27,31]. Nous retrouvons l'adaptation du volume d'hydratation en fonction de la dose de cisplatine dans d'autres travaux d'harmonisation des protocoles d'hydratation, comme dans celui réalisé en Basse-Normandie [48] ou celui réalisé dans la région Centre [52].

Une expansion volémique intra-veineuse à l'aide d'une solution de chlorure de sodium isotonique est la solution la plus adaptée pour prévenir la toxicité rénale [27,31,32,43,53].

Cependant, de nombreux patients possèdent des contraintes physio-pathologiques. Nous pouvons ainsi être fréquemment confrontés à des situations cliniques imposant une limitation des apports sodiques. C'est pourquoi nous avons opté dans nos protocoles de base, de même qu'à Caen [48] pour le BIONOLYTE G5 %®, solution de glucose 5 % contenant 4 g/l de chlorure de sodium et 2 g/l de chlorure de potassium. Le choix de cette solution de glucose permet ainsi de s'adapter au plus grand nombre de patients, tout en apportant le minimum de chlorure de sodium nécessaire à la stabilisation du cisplatine.

Dans les cas plus critiques que nous avons définis dans nos variantes (association de molécules néphrotoxiques ou particulièrement émétisantes, impossibilité de s'hydrater par voie orale), un apport plus important en chlorure de sodium isotonique devient indispensable. C'est pourquoi, nous avons choisi de remplacer une partie du BIONOLYTE G5 %® par 1 l d'une solution de chlorure de sodium isotonique.

En pneumologie, les protocoles de chimiothérapie regroupent d'avantage de molécules ayant une toxicité sur le rein qu'en hépato-gastro-entérologie et en urologie. En effet, le pemetrexed ALIMTA®, la vinorelbine NAVELBINE® ou encore le cyclophosphamide ENDOXAN®, utilisés dans le traitement des cancers bronchiques, sont des molécules particulièrement néphrotoxiques. De même, les pneumologues sont confrontés à l'utilisation de molécules plus émétisantes que les gastro-entérologues et urologues, telles que le cyclophosphamide ENDOXAN®, d'autant plus quand il est associé à la doxorubicine. Cette variante, consistant dans l'utilisation du sérum physiologique, concerne donc tout particulièrement les protocoles de pneumologie.

L'ajout supplémentaire de sulfate de magnésium est essentiel. L'ajout de chlorure de sodium, de chlorure de potassium ou de chlorure de calcium est possible si nécessaire.

Un débit d'hydratation de 250 ml/h a été choisi dans nos protocoles de base. En cas d'hospitalisation de jour, il est augmenté à 500 ml/h. Ces débits d'hydratation dépassent largement le débit recommandé dans le RCP et dans l'article de l'ESCP qui est de 100 ml/h [21,22,43,44]. Néanmoins ils restent réalisables puisque lors de l'état des lieux des pratiques, ils ont été retrouvés dans de nombreux établissements de la région. Un débit de 250 ml/h est par ailleurs évoqué dans plusieurs articles [27,34,48,52]. Il en est de même pour un débit de 500 ml/h, retrouvé en particulier dans les sources bibliographiques décrivant des travaux d'uniformisation, comme celui de l'OMEDIT Centre [52] ou celui réalisé au CHU de Tours [51]. Un débit si élevé est toujours conditionné par les contraintes organisationnelles [50,51,52], comme dans notre situation où il était essentiel pour les services concernés de ne pas trop modifier leur organisation et de pouvoir continuer les hospitalisations de jour.

Nos protocoles standardisés comprennent une pré- et une post-hydratation, mais avec les volumes et les débits choisis, celles-ci sont respectivement et au maximum de 6 h et 10 h, loin des recommandations [21,22,27,31,43,44]. C'est pourquoi, nous avons décidé d'associer à l'hydratation intra-veineuse, une hydratation *per os* la veille et le lendemain du cisplatine, pour couvrir le temps d'hydratation recommandé [44,48,50,52]. L'hydratation orale permet une souplesse dans la programmation des hospitalisations et surtout permet une meilleure qualité de vie au patient qui peut rester à domicile. Cependant, le suivi est plus compliqué et il est difficile de s'assurer que le patient a correctement réalisé son hydratation.

Le choix d'une eau gazeuse alcaline est préférable pour limiter le syndrome de lyse tumorale [44,48,50,52]. Il est important de bien choisir son eau gazeuse en accord avec une diététicienne, toutes ne possédant pas la même teneur en sodium, facteur essentiel pour les patients chez qui les apports sodés doivent être limités. Nos protocoles uniformisés accordent une grande importance à l'hydratation orale. En cas de refus de boire de l'eau gazeuse, il est essentiel d'hydrater néanmoins les patients en choisissant des boissons qui conviennent le mieux à leur préférence.

3. Evaluation des protocoles d'hydratation et diffusion régionale

3.1. Méthodologie

3.1.1. Méthodologie de l'évaluation des protocoles élaborés

Afin d'évaluer la démarche et sa pertinence au-delà de l'harmonisation et de la création d'un référentiel de pratiques se basant sur les dernières recommandations de la littérature, nous avons souhaité comparer les protocoles proposés aux pratiques antérieures. Les nouveaux protocoles ont ainsi été évalués en terme de prévention de la néphrotoxicité, de coûts, et de temps.

3.1.1.1. Méthode générale

Pour des questions pratiques, l'évaluation des protocoles a été réalisée au CHU, sur le site de Charles Nicolle. Le travail s'est déroulé en deux temps :

- une première partie a consisté dans l'observation et l'évaluation des pratiques antérieures,
- une deuxième partie a consisté dans l'évaluation des nouveaux protocoles après la mise en place des protocoles standardisés dans les services.

Il s'agit d'une analyse prospective ayant eu lieu de janvier à juillet 2013, chaque période ayant duré environ trois mois.

La première phase s'est déroulée dans tous les services du CHU concernés par la prescription de cisplatine, c'est-à-dire dans les services d'hépato-gastro-entérologie et d'urologie et dans les services de pneumologie.

La deuxième phase n'a pu avoir lieu que dans les services d'hépato-gastro-entérologie et d'urologie. En effet, la validation des protocoles proposés ainsi que leur mise en place en pneumologie a été retardée en raison de difficultés d'organisation interne.

Au cours de l'étude, les inclusions ont concerné tous les patients recevant une cure contenant du cisplatine, qu'il s'agisse d'une première ou d'une $x^{ème}$ cure. Ainsi, au cours des trois derniers mois, tous les patients ayant eu du cisplatine ont reçu la nouvelle hydratation.

Chaque patient a fait l'objet d'une observation sur trois cures.

Les patients incluables étaient désignés lors d'un staff hebdomadaire entre les services de soins et la pharmacie.

L'évaluation des protocoles s'est réalisée en étroite collaboration avec les médecins et internes en médecine ainsi qu'avec les équipes infirmières. En effet, le suivi des patients s'est réalisé grâce au remplissage de feuilles de surveillance, appelées « fiches de surveillance de l'hydratation des patients sous cisplatine ». Pour chaque patient, il existait une feuille de surveillance pour le suivi médical et une feuille de surveillance pour le suivi infirmier.

Ces feuilles de surveillance ont été créées au préalable à la pharmacie, en tenant compte des différents critères à évaluer lors de l'étude et des paramètres pouvant influencer ces critères. Elles ont ensuite été présentées aux services de soins puis validées de façon collégiale.

Les feuilles étaient déposées chaque jour par la pharmacie dans le service puis récupérées le lendemain, après remplissage par les soignants. En cas de données manquantes, les informations étaient récupérées a posteriori auprès des médecins ou infirmiers ou complétées grâce au dossier informatique du patient.

3.1.1.2. Outils

<u>3.1.1.2.1 Pour l'évaluation en terme de prévention de la néphrotoxicité: "feuille de surveillance : partie médicale"</u>

Le remplissage de la « feuille de surveillance : partie médicale » a permis l'évaluation des protocoles en terme de prévention de la néphrotoxicité. (cf Annexe 1)

L'efficacité de l'hydratation a été évaluée par un suivi de la clairance de la créatinine des patients et une analyse de son évolution sur les trois cures d'observation.

Cependant, pour évaluer de façon pertinente l'évolution de la fonction rénale, nous devions prendre en compte tous les autres facteurs pouvant influencer la clairance de la créatinine. Ainsi, la feuille de surveillance comprenait tout d'abord une partie générale sur le patient permettant de l'identifier, de le classer en fonction de sa pathologie (localisation du cancer et stade) et de sa chimiothérapie (protocole, ligne de traitement et objectif) mais aussi de connaître ses antécédents pouvant être des facteurs de risque de néphrotoxicité :

- antécédents de traitement par cisplatine
- insuffisance rénale pré-existante ou maladie rénale
- insuffisance cardiaque
- cirrhose
- tabagisme

- diabète, ou
- hypertension.

Trois autres parties identiques permettaient de suivre le patient cure après cure, grâce au recueil de sa clairance de la créatinine, calculée avec la formule de Cockroft et Gault et avec la formule aMDRD. Elles permettaient aussi de s'interroger sur d'autres facteurs pouvant influencer la clairance rénale :

- réalisation d'une hydratation préventive per os à domicile
- facteurs de risque de néphrotoxicité récents comme une infection, une déshydratation, une hypoalbuminémie, ou encore,
- traitements médicamenteux néphrotoxiques ou jouant un rôle sur l'hémodynamique rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aminosides…).

Une dernière question interrogeait enfin les prescripteurs sur les consignes d'hydratation à domicile qu'ils donnaient au patient pour prévenir la néphrotoxicité.

3.1.1.2.2. Pour l'évaluation en terme de coûts et de temps: "feuille de surveillance; partie soins infirmiers"

L'évaluation des protocoles en terme de coûts et de temps s'est réalisée grâce à la « feuille de surveillance : partie soins infirmiers ». (cf Annexe 2)

Cette feuille reprenait une brève partie sur l'identification du patient puis trois parties identiques permettant le suivi de l'hydratation du patient sur trois cures successives.

Le coût d'une hydratation a été estimé grâce aux données suivantes :

- type de poche de soluté utilisé (glucose 5 %, chlorure de sodium 0.9 %) et nombre de poches perfusées ;
- nature des électrolytes rajoutés (chlorure de potassium, chlorure de sodium, chlorure de calcium, sulfate de magnésium) et quantité utilisée.

Les prix utilisés pour le calcul des coûts ont été les prix moyens pondérés, retrouvés sur le logiciel de gestion de la pharmacie du CHU (PHARMA, Computer Engineering).

Par ailleurs, la feuille interrogeait sur le facteur temps, essentiel pour déterminer la faisabilité des nouveaux protocoles. Les items retrouvés étaient :

- temps passé pour préparer la / les poche(s) d'hydratation : pose du perfuseur, rajout ;

- temps passé pour brancher et débrancher la / les poche(s) du patient ;
- temps de l'hydratation ;
- heure d'entrée et heure de sortie du patient.

La question de la réalisation d'une hydratation préventive à domicile par le patient apparaissait également sur la feuille des infirmiers. Cela avait pour but de recouper les données entre les deux feuilles de surveillance et d'éviter les données manquantes sur ce sujet. Enfin, une question sur les consignes d'hydratation données au patient terminait le questionnaire infirmier, de la même façon que le questionnaire médecin.

3.1.1.3. Exploitation des données : populations, calculs, tests statistiques

Deux fichiers Excel ont été créés pour le recueil des données, un pour la première phase de l'étude et un pour la deuxième phase de l'étude.

Nous y avons repris les différents items des fiches de surveillance de l'hydratation des patients. Toutes les réponses collectées sur les feuilles des patients ont été retranscrites dans ces fichiers, de manière prospective.

3.1.1.3.1. Populations

Nous avons défini quatre types de populations à étudier :

- population A : patients d'hépato-gastro-entérologie-urologie et de pneumologie inclus lors de la première phase de l'étude, hydratés selon les anciens protocoles,
- population B : patients d'hépato-gastro-entérologie et d'urologie inclus lors de la première phase de l'étude, hydratés selon les anciens protocoles,
- population P : patients de pneumologie inclus lors de la première phase de l'étude, hydratés selon les anciens protocoles,
- population C : patients d'hépato-gastro-entérologie-urologie inclus lors de la deuxième phase de l'étude et hydratés selon les nouveaux protocoles uniformisés.

L'objectif initial était de comparer la population de la deuxième phase de l'étude (population C) à la population de la première phase de l'étude (population A). Cependant, lors de la deuxième phase, aucun patient de pneumologie n'a été inclus. Ainsi, pour éviter un biais, nous avons souhaité comparer en parallèle la population B à la population C.

Par ailleurs, nous avons également réalisé une comparaison entre les patients de chaque population prédéfinie ci-dessus, mais inclus dans l'étude lors de leur première cure (C1). Ceci avait pour objectif de limiter l'influence de précédentes cures récentes de cisplatine sur la clairance des patients.

3.1.1.3.2. Calculs

Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel.

- Evaluation en terme de prévention de la néphrotoxicité

En ce qui concerne l'évaluation des protocoles en terme de prévention de la néphrotoxicité, les principales données calculées ont été les variations de la clairance de la créatinine des patients au cours des trois cures d'observation :

- variation de la clairance (Δ_{Cl}) entre la 1ère cure d'observation ($C1_{obs}$) et la 2ème cure d'observation ($C2_{obs}$) : $\Delta_{Cl} = (Cl_{C2obs} - Cl_{C1obs}) / Cl_{C1obs}$

- variation de la clairance entre la 1ère cure d'observation ($C1_{obs}$) et la 3ème cure d'observation ($C3_{obs}$) : $\Delta_{Cl} = (Cl_{C3obs} - Cl_{C1obs}) / Cl_{C1obs.}$

Nous avons ensuite calculé les moyennes de ces variations dans chaque population pour les comparer entre elles.

Au vu de la littérature, nous avons travaillé uniquement avec les clairances de la créatinine estimées avec la formule aMDRD. Nous n'avons pas travaillé avec les clairances adaptées à la surface corporelle du patient, mais avec les clairances standardisées sur 1,73 m^2 pour permettre une meilleure comparaison des résultats. Les variations ont été exprimées en pourcentage, de même que les moyennes.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les populations, entre la 1ère et la 3ème cure d'observation, en tenant compte des facteurs pouvant influencer la fonction rénale des patients (cf Annexe 1) :

- les anticancéreux associés au cisplatine,
- la dose de cisplatine : faible, moyenne ou forte,
- la ligne de traitement,
- les objectifs de la chimiothérapie : curatif, palliatif, adjuvant,
- l'existence d'un antécédent de cure de cisplatine,
- la présence d'un facteur de risque de néphrotoxicité,

- la prise d'un traitement pouvant aggraver la fonction rénale,
- l'existence d'un état physio-pathologique récent pouvant influencer la clairance,
- l'apparition d'une toxicité intercure,
- la réalisation d'une hydratation *per os*,
- les consignes d'hydratation à domicile fournies au patient.

❖ Evaluation en terme de coûts et de temps

En ce qui concerne l'évaluation en terme de coûts, nous avons comparé pour chaque protocole de chimiothérapie rencontré au cours de l'étude :

- le coût de l'hydratation intra-veineuse associée selon les anciens protocoles et
- le coût de l'hydratation intra-veineuse associée selon les protocoles uniformisés.

Cependant, certains protocoles de chimiothérapie sont réalisés plus fréquemment que d'autres. Ainsi, pour être plus pertinent, nous avons aussi voulu comparé le coût moyen d'une hydratation avant uniformisation et le coût moyen d'une hydratation après uniformisation. Pour cela, nous avons tenu compte du coût calculé pour chaque protocole de chimiothérapie et de la proportion des protocoles de chimiothérapie répertoriés lors de la 1ère phase de l'étude, représentative de l'activité d'hépato-gastro-entérologie-urologie et de pneumologie.

Pour l'évaluation en terme de temps de préparation, nous avons comparé pour chaque protocole de chimiothérapie, la moyenne du temps infirmier nécessaire pour l'hydratation des patients de la population A (1ère phase de l'étude) et avec celle du temps infirmier nécessaire pour l'hydratation des patients de la population C (2ème phase de l'étude).

3.1.1.4.3. Tests statistiques

Les tests statistiques réalisés ont permis dans un premier temps de comparer les populations entre elles. Toutes les populations avaient une répartition normale. Dans le cadre de cette comparaison, nous avons réalisé des tests de Student lorsqu'il s'agissait d'une comparaison de moyennes entre deux populations et des ANOVA lorsqu'il y avait plus de deux populations à comparer. Des tests X_2 ont été réalisés pour la comparaison de variables qualitatives quand le nombre de patients était supérieur à 5. Dans les cas où le nombre de patients était insuffisant, nous avons utilisé des tests de Fisher.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les variations moyennes de clairance entre les populations. Pour cela, nous avons réalisé des tests de Student et des ANOVA, de la même façon que pour la comparaison des populations.

Enfin, nous avons évalué l'impact de certains facteurs sur les variations de clairance. Nous avons effectué des tests de Student pour comparer les variations moyennes dans les différentes populations en fonction de la présence ou de l'absence des facteurs définis.

3.1.2. Méthodologie de la diffusion régionale

Les protocoles validés au niveau du CHU ont été présentés et proposés aux groupes de travail concernés par l'harmonisation des thésaurus « cancers gastriques » et « cancers pulmonaires » via l'OMEDIT Haute-Normandie.

En effet, dans le cadre de la création du thésaurus régional de chimiothérapie, l'OMEDIT interagit avec le réseau onco-normand et avec différents groupes de travail régionaux, créés par organe (sein, poumon, digestif…). Les protocoles d'hydratation ont donc été proposés lors des réunions d'harmonisation, dans lesquelles les professionnels experts volontaires discutent des protocoles de chimiothérapie retrouvés sur la région et évaluent les protocoles pertinents à faire figurer dans le thésaurus.

Pour répondre aux attentes des professionnels de santé de la région, il est prévu de créer un thésaurus de cancérologie le plus complet possible, donc prenant en compte non seulement la chimiothérapie, mais aussi les traitements annexes, comme la prévention anti-émétique et l'hydratation.

3.2. Résultats

3.2.1. Résultats de l'évaluation des protocoles élaborés

3.2.1.1. Descriptions des populations

3.2.1.1.1. Populations de la première phase de l'étude

- Population A : population totale

Lors de la première phase de l'étude, 51 patients ont été inclus au total : 36 hommes (71 %) et 15 femmes (29 %), de moyenne d'âge de 59,7 +/- 10,4 ans.

Lors de leur inclusion, les patients étaient en moyenne à leur 3ème (+/- 3) cure de cisplatine. 21 patients ont été inclus lors de 1ère cure (cf Figure 16).

Au moment de leur inclusion, les patients avaient en moyenne une clairance de la créatinine de 101,6 +/- 29,8 ml/min, soit une variation moyenne par rapport à leur clairance de base de + 24,4 +/- 39,9 %. La clairance de base du patient est la clairance qu'il avait avant de débuter le traitement par cisplatine.

Entre la 1ère cure et la 2ème cure d'observation, 13 patients ont arrêté le cisplatine et sont donc sortis de l'étude. Les causes répertoriées sont : altération de l'état général (1 patient), infection (1 patient), hémorragie digestive (1 patient), décès (2 patients), suite de prise en charge par chirurgie (2 patients), changement de ligne de chimiothérapie (1 patient), toxicité du cisplatine (2 patients). La cause n'est pas connue pour 4 patients.

Entre la 2ème cure et la 3ème d'observation, 14 patients sont sortis de l'étude. Les causes répertoriées sont : altération de l'état général (1 patient), neutropénie (1 patient), suite de prise en charge par surveillance seule (3 patients), suite de prise en charge par chirurgie (2 patients), suite de prise en charge par radiothérapie (1 patient), insuffisance rénale (1 patient), arrêt de la chimiothérapie suite à de nombreux reports (1 patient). La cause n'est pas connue pour 4 patients.

Au moment de leur inclusion, 41 patients (80 %) étaient en traitement de 1ère ligne et 10 (20 %) en traitement de 2ème ligne (cf Figure 17). 80 % des patients en 2ème ligne sont sortis de l'étude, contre 46 % des patients en 1ère ligne.

La majorité des patients (23 patients, soit 45 %) suivaient une chimiothérapie à base de cisplatine palliative. Pour 12 patients (24 %), la chimiothérapie était réalisée à visée curative. Et enfin, pour 16 patients (31 %), la chimiothérapie était à visée adjuvante ou néo-adjuvante (cf Figure 18).

Les trois-quarts des patients (39 patients, soit 76 %) avaient déjà reçu en moyenne 2,9 +/- 3,4 cures d'un protocole de chimiothérapie à base de cisplatine, où celui-ci était en moyenne à la dose de 80 +/- 56 mg (cf Figure 19).

Environ la moitié des patients (27 patients, soit 53 %) possédaient des facteurs de risque de néphrotoxicité (cf Figure 20). Parmi ces facteurs de risque, nous avons retrouvé le plus souvent le tabagisme (15 patients, soit 29 %), et l'hypertension artérielle (15 patients, soit 29 %). Seulement un quart des patients (14 patients, soit 27 %) possédait un traitement pouvant aggraver la toxicité rénale du cisplatine (cf Figure 21). Il s'agissait en majorité

d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (7 patients, soit 14 %), de diurétiques (5 patients, soit 10 %) ou de sartans (4 patients, soit 8 %).

❖ Population B : population d'hépato-gastro-entérologie et d'urologie

Parmi les patients inclus lors de la première phase, 34 (67 %) possédaient une pathologie cancéreuse digestive, majoritairement de l'œsophage (18 patients, soit 53 %) et de l'estomac (12 patients, soit 35 %). Les autres étaient atteints soit d'un cancer de la vessie (2 patients, soit 6 %), soit d'un cancer du foie (1 patient, soit 3 %), soit d'un cancer du canal anal (1 patient, soit 3 %).

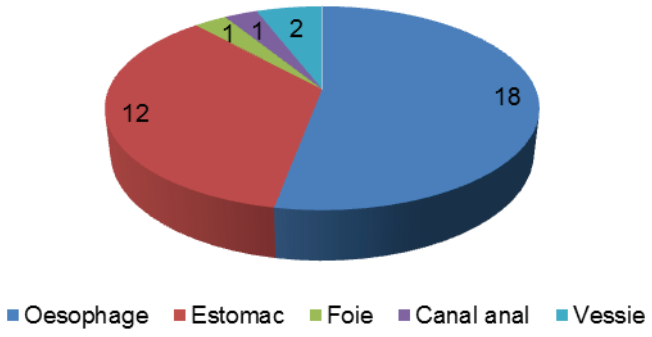

Figure 13 : *Répartition des localisations cancéreuses dans la population B*

Lors de leur inclusion, les patients étaient en moyenne à leur 4ème (+/- 3,5) cure. 10 patients (29 %) ont été inclus lors de leur 1ère cure (cf Figure 16).

Au moment de leur inclusion, les patients avaient en moyenne une clairance de la créatinine de 99,6 +/- 33,6 ml/min, soit une variation moyenne par rapport à leur clairance de base de + 22,4 +/- 41,4 %.

Entre la 1ère et la 2ème cure d'observation, 7 patients ont arrêté le cisplatine et sont sortis de l'étude. 10 patients ont arrêté le cisplatine entre la 2ème et la 3ème cure d'observation.

Plus de 90 % des patients étaient traités par une association du cisplatine au 5-fluorouracile (5-FU) : protocole LV5FU2 simplifié – Cisplatine (10 patients) ou protocole 5-FU – Cisplatine – Radiothérapie (15 patients) ou protocole 5-FU – Cisplatine – Trastuzumab (1 patient), protocole Docétaxel – Cisplatine – 5-FU (5 patients). 2 patients

(6 %) étaient traités avec le protocole Gemcitabine – Cisplatine, et 1 (3 %) avec le protocole Etoposide – Cisplatine (cf Figure 15).

80 % des patients (27 patients) étaient en traitement de 1ère ligne, le reste en traitement de 2ème ligne (cf Figure 17).

La moitié des patients (18 patients, soit 53 %) suivaient une chimiothérapie à base de cisplatine palliative. Pour 6 patients (18 %), la chimiothérapie était à but curatif, et pour 10 (29 %) à visée adjuvante ou néo-adjuvante (cf Figure 18).

Plus de trois-quarts des patients (29 patients, soit 85 %) avaient déjà reçu en moyenne 3,6 +/- 3,8 cures d'un protocole de chimiothérapie à base de cisplatine, où celui-ci était en moyenne à la dose de 79 +/- 48 mg (cf Figure 19).

De même que dans la population totale, environ la moitié des patients (19 patients, soit 56 %) possédaient des facteurs de risque de néphrotoxicité (cf Figure 20). Parmi ces facteurs de risque, nous avons retrouvé le plus souvent le tabagisme (7 patients, soit 21 %), et l'hypertension artérielle (13 patients, soit 38 %). 29% des patients (10 patients) possédaient un traitement pouvant aggraver la toxicité rénale du cisplatine (cf Figure 21). Il s'agissait en majorité d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (6 patients, soit 18 %), de diurétiques (4 patients, soit 12%) ou de sartans (2 patients, soit 6 %).

- Population P : population de pneumologie

Parmi les 51 patients inclus, 17 (33 %) possédaient une pathologie pulmonaire, traités par les protocoles suivants (cf Figure 15) :

- Pemetrexed – Cisplatine +/- Bevacizumab : 10 patients (59 %)
- Cisplatine – Vinorelbine – Radiothérapie : 5 patients (29 %)
- Cisplatine – Etoposide : 2 patients (12 %)

Au moment de leur inclusion, les patients avaient en moyenne une clairance de la créatinine de 106,6 +/- 17,7 ml/min, soit une variation moyenne par rapport à leur clairance de base de + 32,8 +/- 35,4 %.

De même que dans la population B, 82 % des patients (14 patients) étaient en traitement de 1ère ligne, le reste en traitement de 2ème ligne (cf Figure 17).

L'objectif de la chimiothérapie était soit palliatif pour un tiers des patients (5 patients), soit curatif pour un autre tiers (6 patients), soit adjuvant ou néo-adjuvant pour le dernier tiers (6 patients) (cf Figure 18).

Plus de la moitié (10 patients, soit 59 %) avaient déjà reçu en moyenne 1,6 +/- 1,5 cures d'un autre protocole de chimiothérapie à base de cisplatine, où celui-ci était en moyenne à la dose de 81 +/- 70 mg (cf Figure 19).

La moitié des patients (8 patients, soit 47 %) possédaient des facteurs de risque de néphrotoxicité (cf Figure 20). Parmi ces facteurs de risque, nous avons retrouvé essentiellement le tabagisme (8 patients, soit 47 %). Un quart des patients (4 patients, soit 24 %) possédait un traitement pouvant aggraver la toxicité rénale du cisplatine (cf Figure 21). Il s'agissait en majorité de sartans (2 patients, soit 12 %).

3.2.1.1.2. Population de la deuxième phase de l'étude : population C

Lors de la deuxième phase de l'étude, 22 patients ont été inclus au total : 17 hommes (77 %) et 5 femmes (23 %). La moyenne d'âge était de 62,9 +/- 10,9 ans.

Lors de leur inclusion, les patients étaient en moyenne à leur 4ème (+/- 3,5) cure de cisplatine. 10 patients (45 %) ont été inclus lors de 1ère cure (cf Figure 16).

Au moment de leur inclusion, les patients avaient en moyenne une clairance de la créatinine de 97,4 +/- 43,5 ml/min, soit une variation moyenne par rapport à leur clairance de base de + 33,9 +/- 23,3 %.

Entre la 1ère cure et la 2ème cure d'observation, 5 patients ont arrêté le cisplatine et sont donc sortis de l'étude. Les causes répertoriées sont : suite de prise en charge par pause thérapeutique et surveillance (3 patients), arrêt de la chimiothérapie suite à de nombreux reports (1 patient), changement de ligne de chimiothérapie (1 patient).

Entre la 2ème cure et la 3ème d'observation, 4 patients sont sortis de l'étude. Les causes répertoriées sont : suite de prise en charge par surveillance (2 patients), déménagement (1 patient), arrêt de la chimiothérapie suite à de nombreux reports (1 patient).

Lors de cette deuxième phase, il s'agissait uniquement de patients ayant une pathologie cancéreuse digestive, majoritairement de l'œsophage (11 patients, soit 50 %) et

de l'estomac (8 patients, soit 36 %). 2 patients (9 %) souffraient d'un cancer du foie et 1 patient (5 %) était pris en charge pour une tumeur neuro-endocrine.

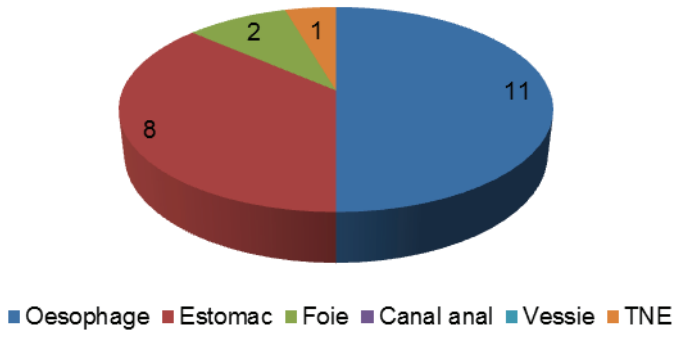

Figure 14 : *Répartition des localisations cancéreuses dans la population C*

90 % des patients étaient traités par une association du cisplatine au 5-fluorouracile : protocole LV5FU2 simplifié – Cisplatine (11 patients) ou protocole 5-FU – Cisplatine – Radiothérapie (6 patients) ou protocole 5-FU – Cisplatine – Trastuzumab (2 patients), protocole Docétaxel – Cisplatine – 5-FU (1 patient). 1 patient (5 %) était traité avec le protocole Gemcitabine – Cisplatine, et 1 (5 %) avec le protocole Etoposide – Cisplatine (cf Figure 15).

82 % des patients (18 patients) étaient en traitement de 1ère ligne, 2 patients (9 %) en traitement de 2ème ligne, et 2 patients (9 %) étaient en rechute (cf Figure 17).

La moitié des patients (11 patients) suivaient une chimiothérapie à base de cisplatine palliative. Pour 4 patients (18 %), la chimiothérapie était réalisée à visée curative. Et enfin, pour 7 patients (32 %), la chimiothérapie était à visée adjuvante ou néo-adjuvante (cf Figure 18).

Les trois-quarts des patients (16 patients, soit 73 %) avaient déjà reçu en moyenne 4 +/- 4,9 cures d'un protocole de chimiothérapie à base de cisplatine, où celui-ci était en moyenne à la dose de 62 +/- 48 mg (cf Figure 19).

68 % des patients (15 patients) possédaient des facteurs de risque de néphrotoxicité (cf Figure 20). Parmi ces facteurs de risque, nous avons retrouvé le plus souvent l'hypertension artérielle (8 patients, soit 36 %), le tabagisme (7 patients, soit 32 %), et une insuffisance rénale pré-existante (4 patients, soit 18 %). Plus d'un tiers des patients (8 patients, soit 36 %) possédait un traitement pouvant aggraver la toxicité rénale du cisplatine (cf Figure 21). Il s'agissait en majorité de diurétiques (3 patients, soit 14 %) ou de sartans (2 patients, soit 9 %), et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (2 patients, soit 9 %).

3.2.1.1.3. Comparaison des populations

Les 3 populations A, B et C sont comparables en terme d'âge. La population P est par contre significativement plus jeune que la population B (p=0,001). Il n'y a pas de différence significative en terme de sexe, taille et poids à l'inclusion entre toutes les populations.

Il n'est pas observé de différence entre les clairances des patients des populations A, B, P et C à l'inclusion, ni entre les variations moyennes entre leur clairance de base et leur clairance à l'inclusion.

En pneumologie, la quasi-totalité des patients est traitée par du cisplatine à forte dose alors qu'en hépato-gastro-entérologie-urologie, il ne s'agit que de la moitié des patients. Il faut donc noter une différence significative entre les doses de cisplatine utilisées dans la population P en comparaison à la population B (p=0,0002). Par ailleurs, il faut noter une différence non significative entre la population B et C, concernant la répartition des patients en fonction de la dose de cisplatine, même si nous observons plus de « cisplatine » administrés à forte dose dans la population B (50 %) que dans la population C (40 %).

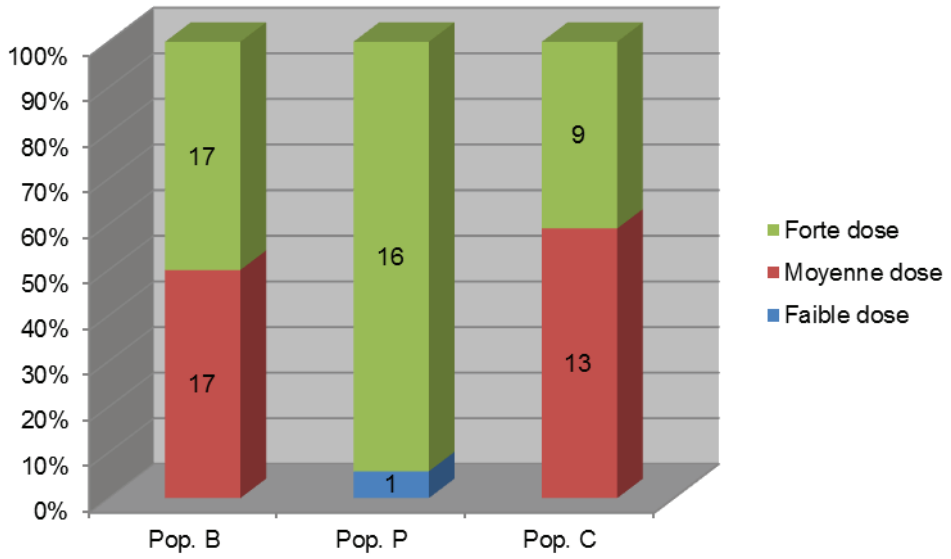

Figure 15 : *Répartition des patients suivant la dose de cisplatine administrée*

En pneumologie, la majorité des patients ont été inclus lors de leur 1ère cure, ce qui n'est pas le cas des patients atteints de pathologie digestive.

Les patients de la population P ont été inclus en moyenne beaucoup plus précocement que les patients de la population B (p=0,003), ils avaient donc reçu antérieurement à l'inclusion moins de cures de cisplatine que les autres patients (p=0,045).

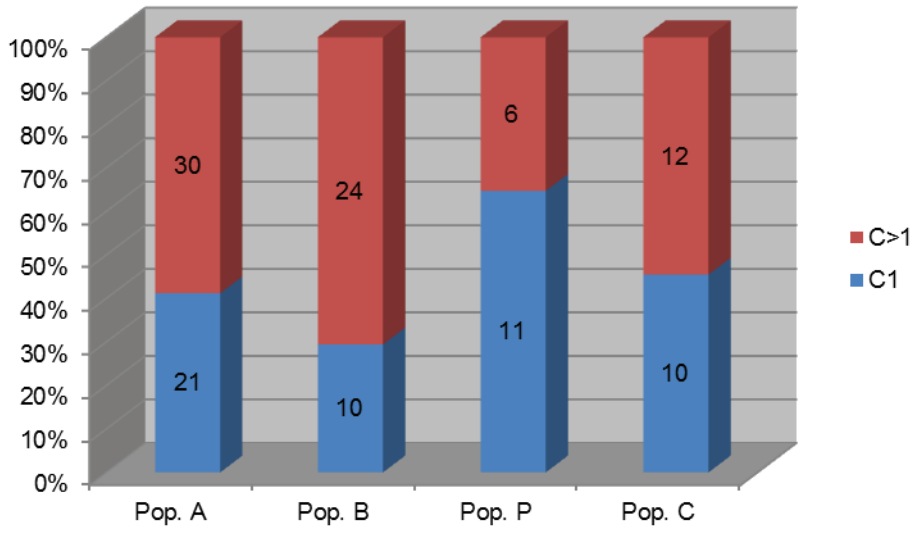

Figure 16 : *Répartition des patients suivant leur numéro de cure lors de l'inclusion*

Concernant la répartition des patients suivant leur ligne de traitement, il n'y a pas de différence entre les populations de l'étude. Dans chaque population, environ 80 % des patients inclus suivaient un traitement de 1ère ligne.

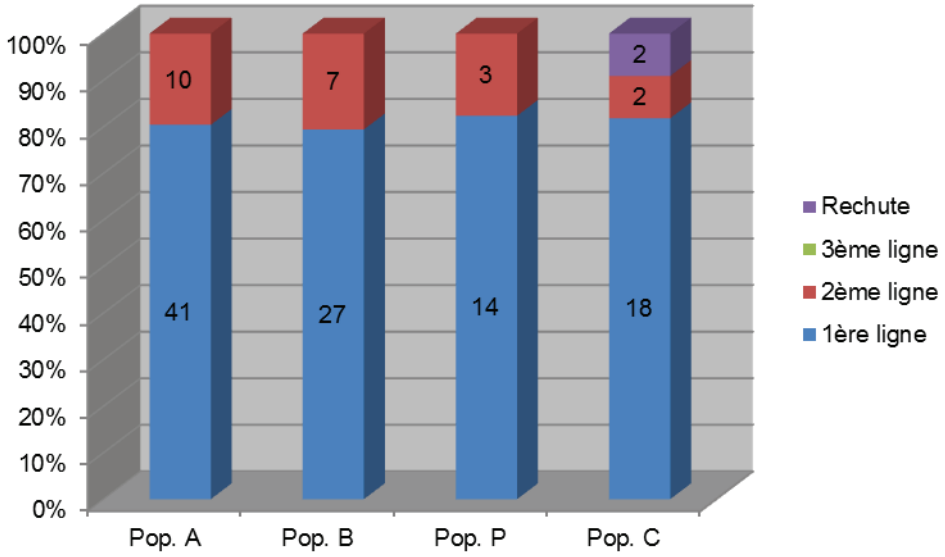

Figure 17 : *Répartition des patients suivant leur ligne de traitement*

Dans les populations A, B et C, la majorité des patients (45 à 50 %) suivaient une chimiothérapie à visée palliative. Pour 15 à 20 % des patients, la chimiothérapie réalisée était à but curatif. Pour le reste des patients, elle était réalisée en situation adjuvante.

Pour la population P, la répartition des patients est différente et équilibrée entre les différents objectifs d'une chimiothérapie.

Il n'y a néanmoins pas de différence significative entre les populations concernant la répartition des patients en fonction de l'objectif de la chimiothérapie.

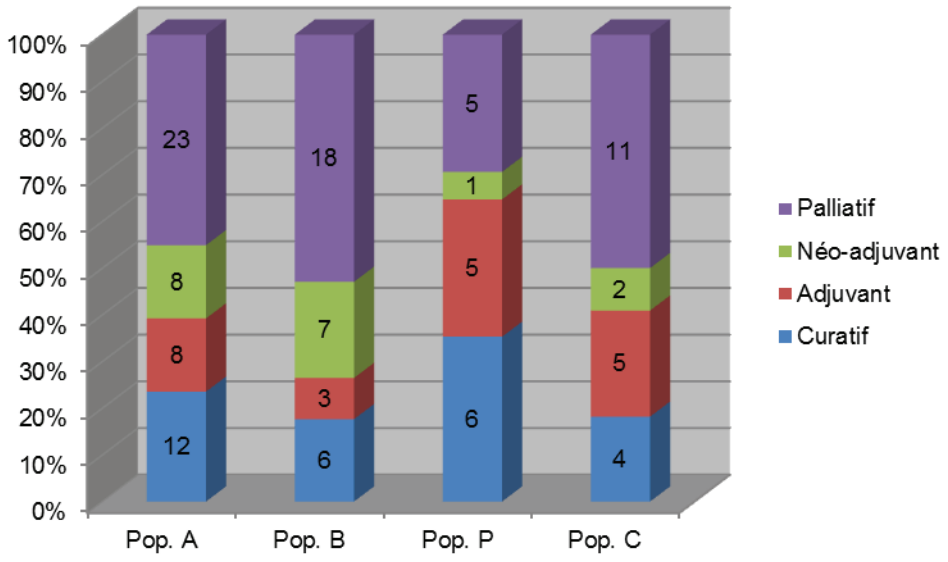

Figure 18 : *Répartition des patients suivant l'objectif de leur chimiothérapie*

Dans chaque population, plus de la moitié des patients avaient déjà reçu du cisplatine et possédaient un facteur de risque de néphrotoxicité. Par contre, seulement 20 à 30 % des patients étaient traités par un médicament pouvant impacter la fonction rénale.

Il n'y a pas différence entre les populations concernant la répartition des patients selon l'existence d'un antécédent de cisplatine, d'un facteur de risque de néphrotoxixité ou selon les traitements néphrotoxiques associés.

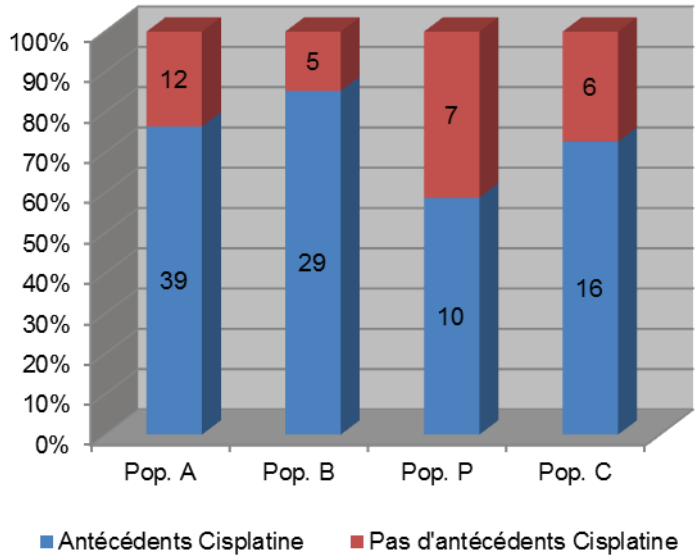

Figure 19 : *Répartition des patients selon l'existence ou non d'un antécédent de cisplatine*

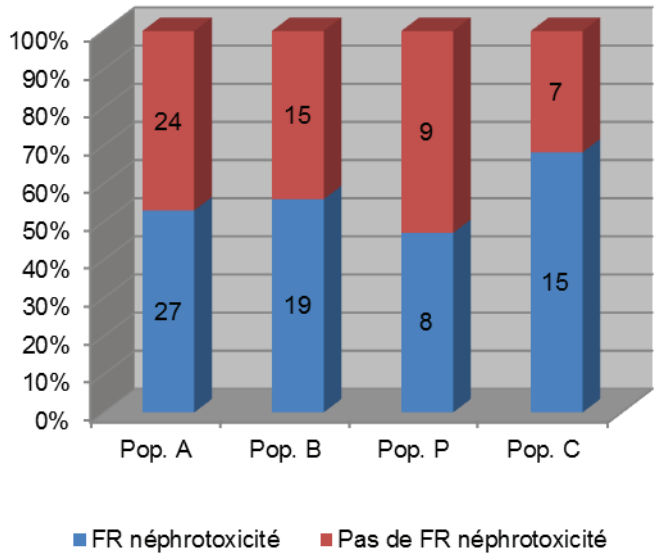

Figure 20 : *Répartition des patients selon l'existence ou non d'un facteur de risque (FR) de néphrotoxicité*

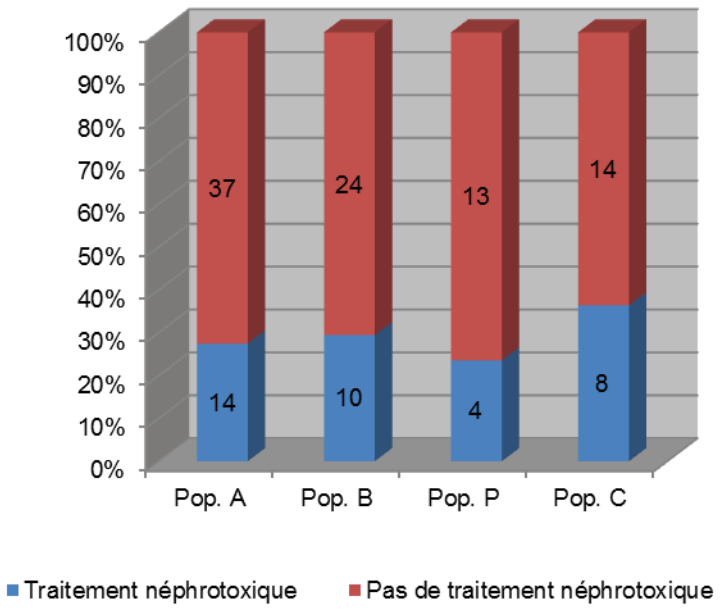

Figure 21 : *Répartition des patients selon la présence ou non d'un traitement néphrotoxique associé*

3.2.1.2. Evaluation en terme de prévention de la néphrotoxicité

3.2.1.2.1. Variations de clairance dans les populations A, B, P et C

- Entre la 1ère cure et la 2ème cure de suivi

Entre les 1ère et 2ème cures d'observation (entre $C1_{obs}$ et $C2_{obs}$), nous observons en moyenne une diminution de - 4,84 +/- 22,64 % de la clairance de la créatinine chez les patients de la population A (N=38). Pour rappel, la population A regroupe les patients inclus dans la première phase et traités selon les anciens protocoles d'hydratation.

Pour la population B (N=27), sous-population de la population A regroupant uniquement des patients d'hépato-gastro-entérologie et urologie, nous observons également une diminution de la clairance, en moyenne de - 5,28 +/- 23,56 %.

Pour les patients de pneumologie inclus lors de la première phase de l'étude (N=11), les résultats sont similaires. La diminution de la clairance n'est pas significativement différente de celle des patients d'hépato-gastro-entérologie-urologie (p=0,8485) mais elle est cependant moins prononcée puisqu'elle est de - 3,76 +/- 21,28 %.

Concernant la population C (N=17), population incluse lors de la deuxième phase de l'étude et hydratée selon les protocoles uniformisés, nous observons une variation moyenne positive de la clairance, de + 1,19 +/- 15,91 % mais non significativement différente de celle de la population B (p=0,2880) et de la population A (p=0,2638).

Quand nous restreignons l'analyse aux patients de chaque population inclus dans l'étude lors de leur 1ère cure de cisplatine (C1), les résultats suivent les mêmes tendances.

En effet, il n'y a presque pas de variation de la clairance observée (+ 0,56 +/- 23,37 %) dans la population A (N=12). Ce résultat est la conséquence d'une variation moyenne négative dans la population B (N=6) (- 4,63 +/- 30,16 %), et d'une variation moyenne positive concernant les patients de pneumologie (N=6) (+ 5,75 +/- 15,07 %), ces deux variations n'étant cependant pas significativement différentes (p=0,4744).

Concernant la population C (N=11), nous observons une variation moyenne de la clairance, de - 0,97 +/- 19,14 %, comparable à celle de la population A (p=0,8645) et moins importante mais non significativement différente de celle de la population B (p=0,7956).

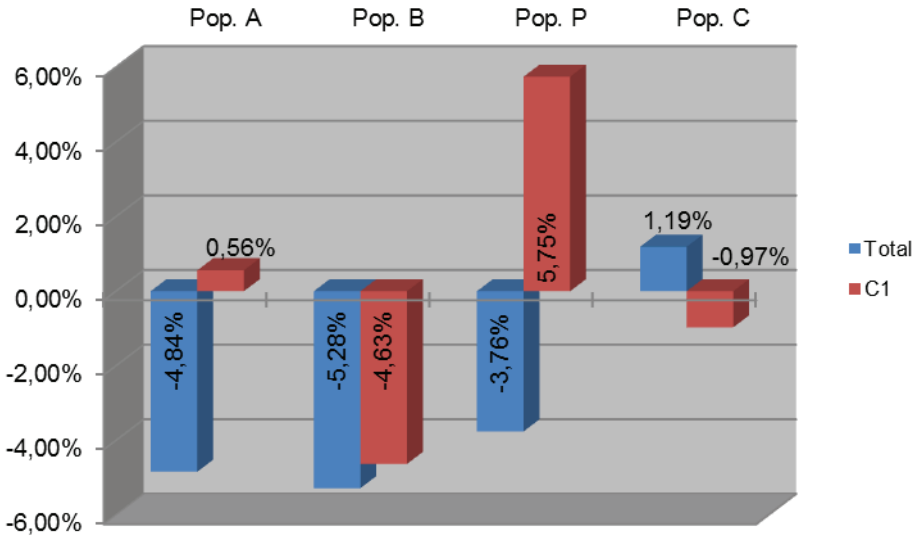

Figure 22 : *Variation moyenne de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 2ème cures de suivi : comparaison entre la population totale et les patients inclus lors de leur C1*

- Entre la 1ère et la 3ème cure de suivi

Entre les 1ère et 3ème cures d'observation (entre $C1_{obs}$ et $C3_{obs}$), nous identifions dans chaque population des diminutions de la clairance des patients. Ces diminutions sont plus importantes que celles observées entre la 1ère et la 2ème cure.

Pour la population A (N=24), il existe en effet une variation moyenne de - 11,90 +/- 20,78 %. Pour la population B (N=17), la diminution est de - 11,62 +/- 22,18 %. Elle est plus marquée que pour la population C (N=13) pour laquelle la variation est de - 4,59 +/- 19,13 %. Il n'y a cependant pas de différence significative (p=0,3603).

Concernant les sous-populations de la population A, il n'y a plus de différence (p=0,9152) entre les variations de clairance des patients d'hépato-gastro-entérologie et urologie (N=17) et les patients de pneumologie (N=7). En effet, elle est de - 11,62 +/- 22,18 % dans le premier cas et de - 12,58 +/- 18,51 % dans le deuxième cas.

Quand nous limitons l'analyse aux patients inclus lors de leur 1ère cure de cisplatine, nous mettons en évidence les mêmes tendances. Les diminutions des clairances sont plus marquées qu'entre la 1ère et la 2ème cures de suivi. Pour la population A (N=8), la variation est de -10,29 +/- 26,02 %.

Les variations sont comparables (p=0,9988) entre les populations B (N=5) et P (N=3) puisqu'elles sont respectivement de - 10,30 +/- 31,08 % et de - 10,27 +/- 20,93 %.

La diminution de clairance est moins importante pour les patients de la population C (N=10) : - 6,33 +/- 22,12 %. Cette diminution n'est pas significativement différente de celle des patients de la population A (p=0,7355) et de la population B (p=0,8064).

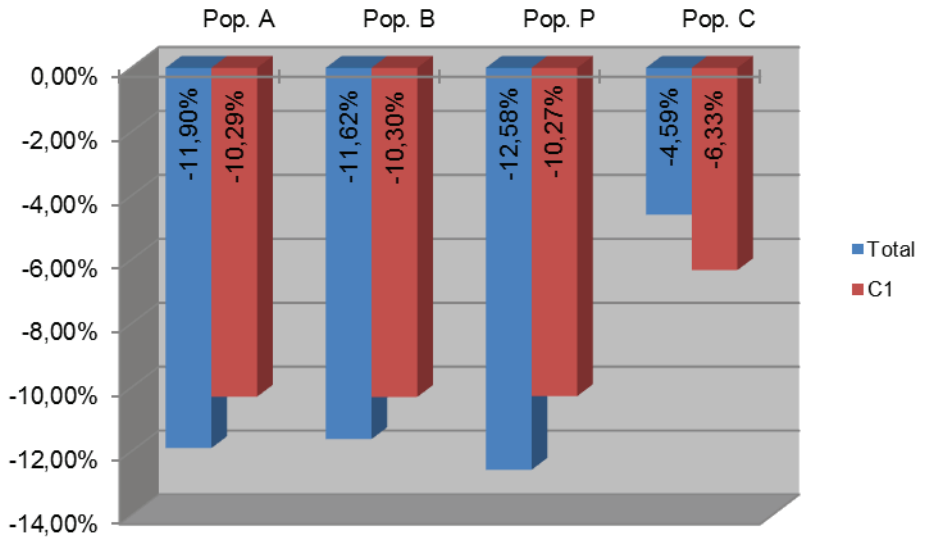

Figure 23 : *Variation moyenne de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures de suivi : comparaison entre la population totale et les patients inclus lors de leur C1*

❖ Schéma bilan

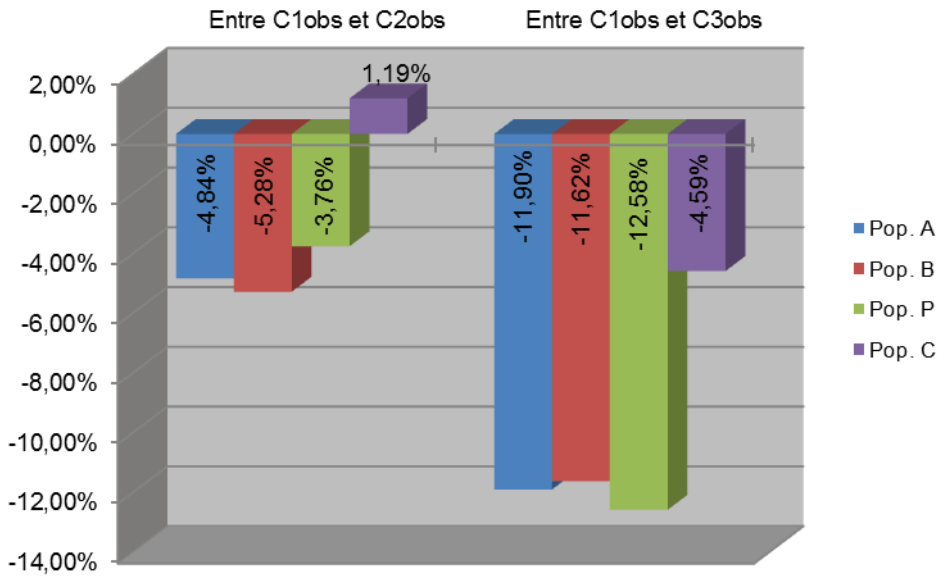

Figure 24 : *Variation moyenne de la clairance de la créatinine des patients sur les 3 cures d'observation*

3.2.1.2.2. Impact des facteurs pouvant influencer la fonction rénale

❖ Molécules anti-cancéreuses associées

Les résultats obtenus sont non significatifs mais montrent que les molécules anti-cancéreuses associées au cisplatine au sein d'un protocole jouent un rôle dans l'évolution de la clairance des patients.

Au sein de la population A (N=24), dans laquelle les patients sont les plus nombreux et les protocoles de chimiothérapie les plus variés, nous pouvons remarquer une différence importante dans l'évolution des clairances entre la 1ère cure et la 3ème cure d'observation en fonction de l'anticancéreux associé : 5-fluorouracile (N=11), pemetrexed (N=4), étoposide (N=3), vinorelbine (N=1), gemcitabine (N=2) ou docétaxel et 5-fluorouracile (N=3).

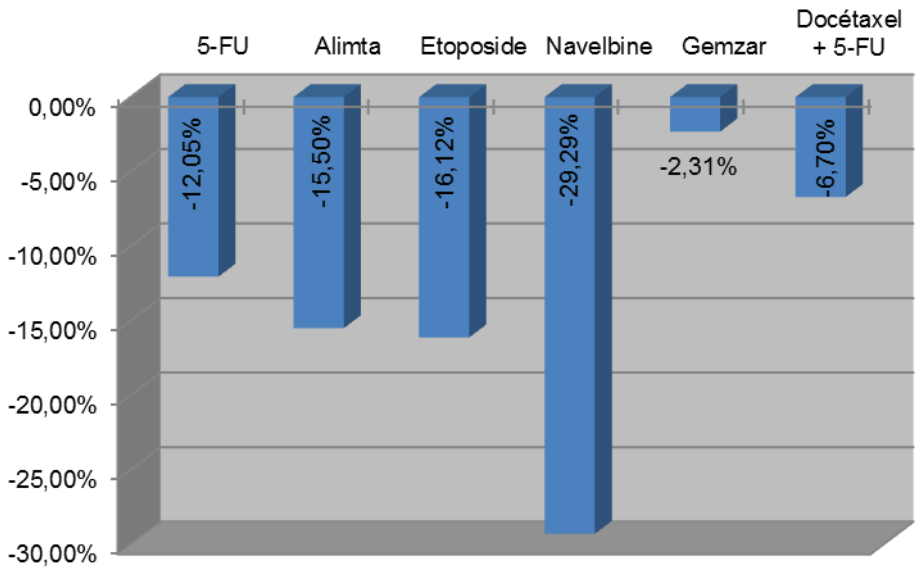

Figure 25 : *Evolution de la clairance de la créatinine des patients de la population A entre la 1ère et la 3ème cures d'observation, en fonction de l'anti-cancéreux associé au cisplatine*

Les patients ayant pour traitement une association 5-fluorouracile et cisplatine sont les plus nombreux et les seuls pour lesquels une comparaison entre les populations A (N=11), B (N=11) et C (N=11) est possible. Nous observons pour ceux-ci une moins grande diminution de clairance (p=0,3592) quand ils appartiennent à la population C qu'à la population A ou B.

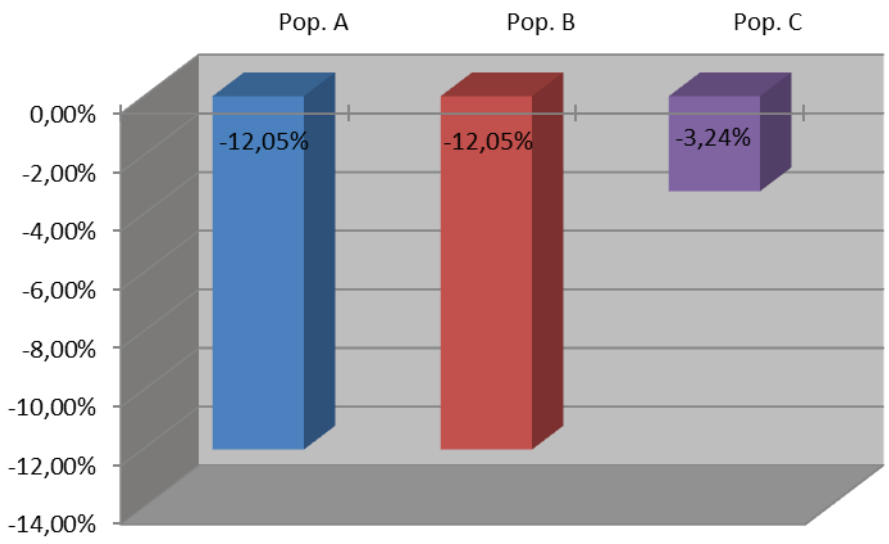

Figure 26 : *Evolution de la clairance des patients traités par une association 5-fluorouracile – cisplatine entre la 1ère cure et la 3ème cure d'observation*

❖ Dose de cisplatine

Dans les 3 populations A, B et C, peu de patients inclus étaient traités avec un protocole contenant une faible dose de cisplatine et aucun d'entre eux n'a poursuivi le cisplatine jusqu'à la 3ème cure d'observation. Par conséquent, nous n'avons pu extraire de données concernant l'évolution de clairance des patients traités par cisplatine faible dose. Nous avons donc limité l'analyse à une comparaison entre l'évolution de la clairance des patients traités par des doses moyennes de cisplatine et celle des patients traités par des fortes doses de cisplatine.

Nous remarquons, au sein des 3 populations A, B et C, une influence nette mais non significative (respectivement p=0,4842 ; p=0,4624 ; p=0,5909) de la dose de cisplatine administrée sur l'altération de la fonction rénale. En effet, les résultats montrent une diminution plus importante de la clairance chez les patients traités par de fortes doses de cisplatine (respectivement N=13, N=6 et N=4) que chez les patients traités par des doses moyennes de cisplatine (respectivement N=11, N=11 et N=9).

Par ailleurs, si nous comparons les populations, il y a peu de différence sur l'évolution des clairances entre les populations A et B contrairement à ce qui est observé pour les fortes doses entre les populations A et C (p=0,6411) ou B et C (p=0,6305), et pour les doses moyennes entre A, B et C (p=0,4723).

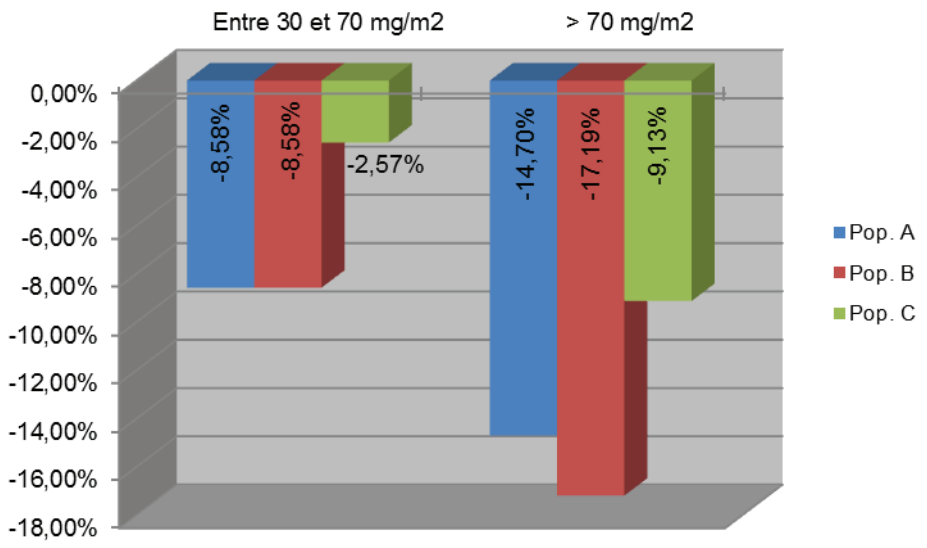

Figure 27 : *Evolution de la clairance de la créatinine des patients en fonction de la dose de cisplatine administrée entre la 1ère et la 3ème cures d'observation*

❖ Ligne de traitement

En raison du faible nombre de patients traités en 2ème, 3ème ligne ou rechute, nous n'avons pas pu extraire de données représentatives à la 3ème cure d'observation, ni de comparaison, pour ces populations de patients.

Nous avons donc limité l'analyse à la comparaison de l'évolution des clairances entre la 1ère et la 3ème cure d'observation, chez les patients traités en 1ère ligne des populations A (N=22), B (N=16) et C (N=11).

Nous mettons en évidence une altération moins importante de la fonction rénale chez les patients de la population C par rapport à ceux de la population A (p=0,4386) et B (p=0,4148).

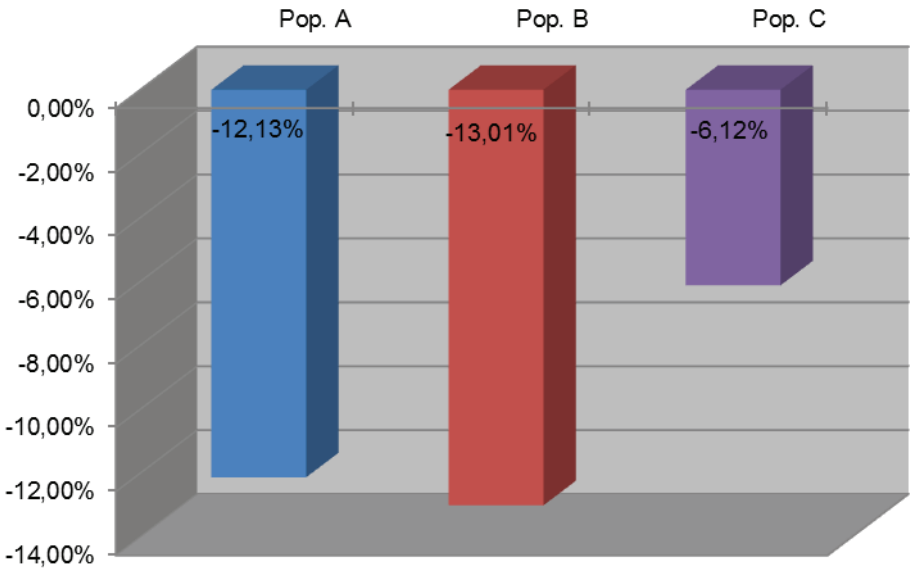

Figure 28 : *Evolution de la clairance de la créatinine des patients traités en 1ère ligne entre la 1ère et la 3ème cures d'observation*

❖ Objectif de la chimiothérapie

Aucune tendance ne se dégage sur l'évolution de la clairance en fonction de l'objectif de la chimiothérapie réalisée chez les patients. En effet, dans les populations A et B, la fonction rénale des patients semble s'altérer de façon plus importante lors de la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante (respectivement N=4 et N=1) ou néo-adjuvante (respectivement N=2 et N=2) que lors de la réalisation d'une chimiothérapie palliative (respectivement N=13 et N=9) ou curative (respectivement N=6 et N=5). Nous observons une tendance inverse au sein de la population C : la clairance rénale augmente chez les patients en situation adjuvante (N=3) et diminue chez les patients en situation curative (N=2) et palliative (N=8).

Cependant, si nous comparons les populations entre elles, nous mettons en évidence une diminution plus importante des clairances dans les populations A et B que dans la population C, pour les patients traités par une chimiothérapie adjuvante (entre A et C : p=0,3286). Pour les patients traités par une chimiothérapie palliative, il y a peu de différence entre les populations (entre A et C : p=0,8257 ; entre B et C : p=0,9738). Il en est de même pour les patients traités par une chimiothérapie curative (entre A et C : p=0,9148 ; entre B et C : p=0,9564).

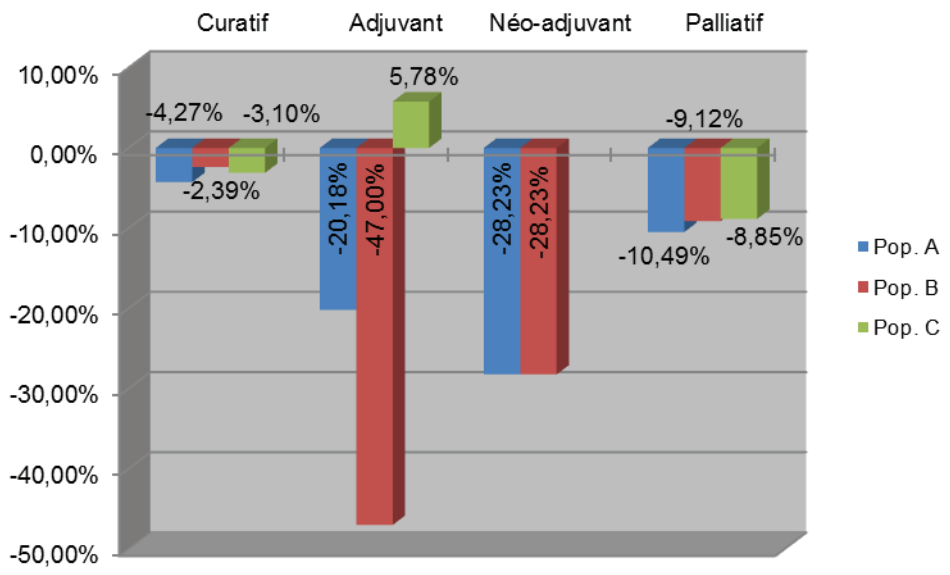

Figure 29 : *Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de l'objectif de la chimiothérapie*

❖ Antécédent de cure de cisplatine

Les patients ayant un antécédent de cure de cisplatine regroupent tous les patients ayant eu au moins une administration de cisplatine avant leur inclusion dans l'étude. Il s'agit donc des patients non inclus lors de leur 1ère cure mais aussi des patients inclus lors de leur 1ère cure mais ayant déjà été traités auparavant par cisplatine.

Au sein de la population A, il semble y avoir une influence mais non significative (respectivement p=0,6797) d'une cure précédente par cisplatine. En effet, chez les patients ayant un antécédent de cure de cisplatine, la variation moyenne de clairance est de - 13,41 +/- 17,89 % (N=18) alors que chez les autres patients, elle est de - 7,34 +/- 29,41 % (N=6). L'inverse est observé au sein de la population C : la variation de clairance est de + 4,10 +/- 16.18 % chez les patients ayant un antécédent de cure de cisplatine (N=6) et de - 14,72 +/- 14,28 % chez les patients naïfs de cisplatine (N=7). Il n'y a pas de différence entre les deux types de patients (p=0,9489) au sein de la population B, les variations étant de - 10,64 +/- 35,88 % chez les patients naïfs (N=4) et de - 11,92 +/- 18,27 % chez les autres (N=13).

Par ailleurs, aucune différence n'est mise en évidence entre les populations A, B et C.

❖ Facteur de risque de néphrotoxicité

Concernant l'impact d'un facteur de risque de néphrotoxicité (hypertension artérielle, tabagisme, insuffisance rénale…) sur l'évolution de la clairance de la créatinine des patients, aucune conclusion n'est possible.

Au sein des populations A et B, nous observons une plus grande diminution de la clairance chez les patients ayant un facteur de risque (respectivement N=14 et N=11) que chez les patients sans facteur de risque (respectivement N=10 et N=6) mais de façon non significative (respectivement p=0,7866 et p=0,4045).

Par contre, au sein de la population C, nous observons une plus grande diminution de la clairance chez les patients sans facteur de risque (N=4), que chez les patients avec facteur de risque (N=9).

Nous mettons cependant en évidence, chez les patients avec facteur de risque, une différence non négligeable des variations de clairance entre la population C et les populations A (p=0,3249) et B (p=0,2977).

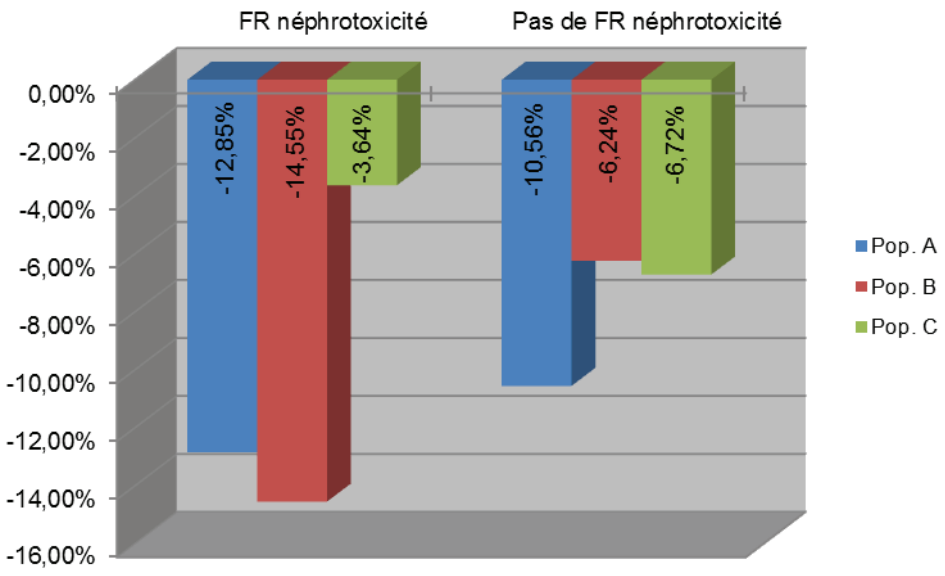

Figure 30 : *Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la présence ou non d'un facteur de risque (FR) de néphrotoxicité*

❖ Traitement pouvant aggraver la fonction rénale

Etre traité par un médicament néphrotoxique ou jouant un rôle sur l'hémodynamique rénale semble avoir un impact sur l'évolution de la fonction rénale des patients sous cisplatine.

Nous observons dans les populations A, B et C des diminutions plus importantes (respectivement p=0,8849, p=0,6752 et p=0,5718) des clairances des patients ayant ce type de médicament (respectivement N=8, N=5 et N=5) que chez les patients n'en ayant pas (respectivement N=16, N=12 et N=8).

Par ailleurs, pour les patients avec un traitement néphrotoxique associé, les variations de clairance sont moins prononcées au sein de la population C que des populations A (p=0,4987) et B (p=0,6214). Les résultats sont similaires pour les patients sans traitement néphrotoxique entre les populations C et A (p=0,3550) ou B (p=0,4687).

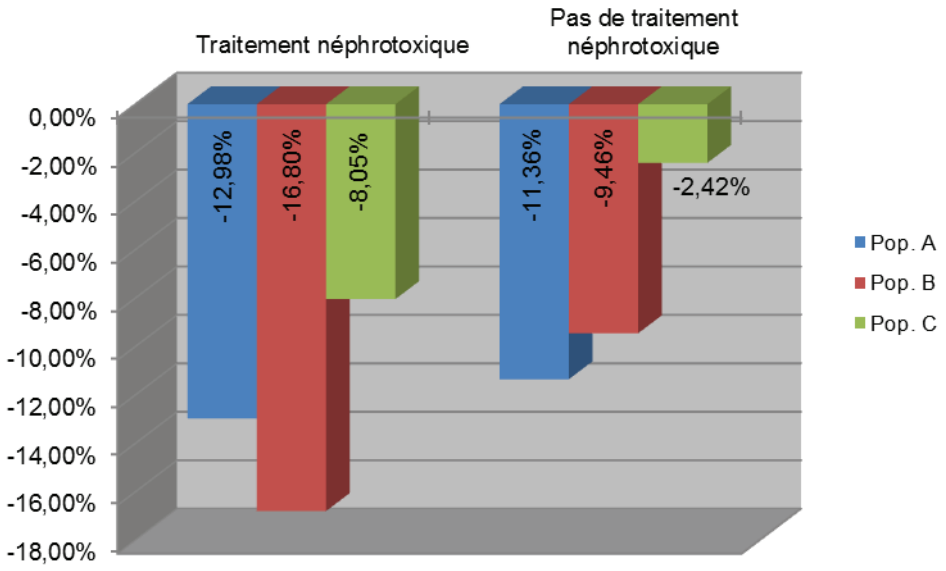

Figure 31 : *Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la présence ou non d'un traitement néphrotoxique associé*

❖ Etat physio-pathologique récent pouvant influencer la clairance

Nous avons voulu évaluer l'influence de la survenue d'une infection, d'une déshydratation ou d'une hypoalbuminémie avant une cure sur l'évolution de la clairance.

Au sein des populations A et B, les résultats ne montrent pas de différence (respectivement p=0,9707 et p=0,9449) entre les patients ayant eu un tel état physio-pathologique récent (respectivement N=6 et N=4) et les autres patients (respectivement N=18 et N=13).

Au sein de la population C, les résultats obtenus montrent une dégradation plus importante chez les patients qui n'ont pas eu d'infection, de déshydratation ou d'hypoalbuminémie (N=7) que chez ceux en ayant eu (N=6), mais la différence n'est pas significative (p=0,5044).

Dans 90 à 100 % des cas, l'état physio-pathologique pouvant influencer la clairance est une hypoalbuminémie.

Parallèllement, nous observons une diminution significativement moins importante (p=0,486) des clairances dans la population C, que dans la population A, pour les patients ayant présenté récemment une infection, une hypoalbuminémie ou une déshydratation. Il y a également une différence mais non significative entre la population C et la population B en cas d'état physio-pathologique récent (p=0.0695).

Pour les autres patients, la clairance diminue en moyenne de façon moins importante dans la population C que dans la population A (p=0,7183) et B (p=0,7754).

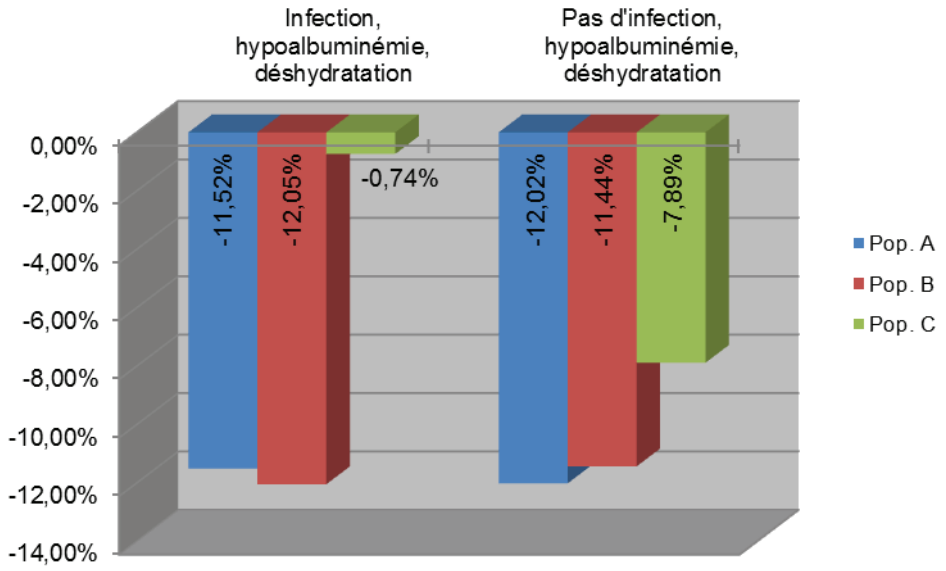

Figure 32 : *Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la survenue ou non d'un état physio-pathologique récent pouvant influencer la clairance*

❖ Toxicité intercure

Les toxicités intercure les fréquemment répertoriées au cours de l'étude sont les nausées, vomissements et diarrhées.

Au sein des populations A et B, la survenue de ces toxicités n'influence pas (respectivement p=0,8376 et p=0,8922) l'évolution de la clairance des patients (respectivement N=5 et N=5), en comparaison avec les patients n'ayant eu aucune toxicité (respectivement N=19 et N=12).

Par contre, au sein de la population C, les résultats montrent une légère influence (p=0,7232) de la survenue d'une toxicité intercure (N=5) sur la fonction rénale.

Les patients de la population C ont une diminution moins importante de leur clairance que les patients des populations A et B, qu'ils aient été confrontés (p=0,5227) ou non (respectivement p=0,4144 et p=0,5394) à la survenue d'une toxicité intercure.

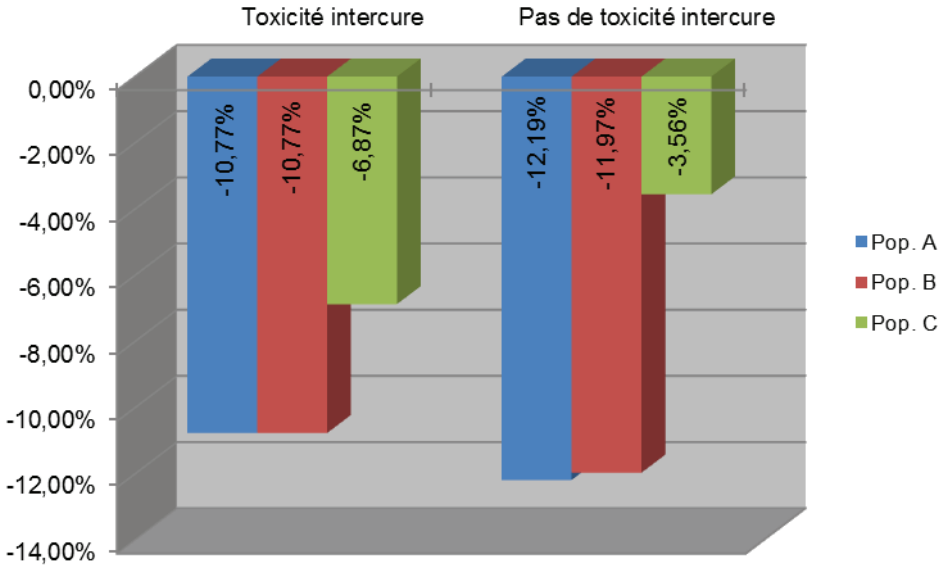

Figure 33 : *Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la survenue ou non d'une toxicité intercure*

❖ Réalisation d'une hydratation *per os* à domicile

La proportion de patients ayant réalisé une hydratation *per os* (PO) à domicile avant chaque cure, entre la 1ère et la 3ème cure d'observation, est de 4,16 % (N=1) dans la population A, de 5,88 % (N=1) dans la population B et de 61,54 % (N=8) dans la population

C. Il y a donc significativement plus de patients ayant réalisé une hydratation à domicile pendant la 2ème phase de l'étude que pendant la 1ère phase ($p=5,9.10^{-5}$).

Le patient des populations A et B ayant réalisé une hydratation pendant les 3 cures d'observation dit avoir bu 1,5 l d'eau plate la veille de chaque cure.

Parmi les 8 patients de la population C, 4 ont bu de l'eau plate, 4 ont bu de l'eau gazeuse alcaline. La moitié des patients a bu environ 1 l, 2 patients ont bu 1,5 à 2 l, nous n'avons pas réussi à avoir ces informations pour deux patients.

Au sein des populations A et B, il y a peu de différence entre le patient ayant réalisé une hydratation à domicile et ceux n'en ayant pas réalisé (respectivement N=23 et N=16) concernant l'évolution de leur clairance entre la 1ère et la 3ème cure d'observation.

Dans la population C, la clairance des patients s'est moins altérée quand ceux-ci ont réalisé une hydratation à domicile (p=0,4036) en comparaison avec ceux n'ayant pas réalisé d'hydratation *per os* (N=5).

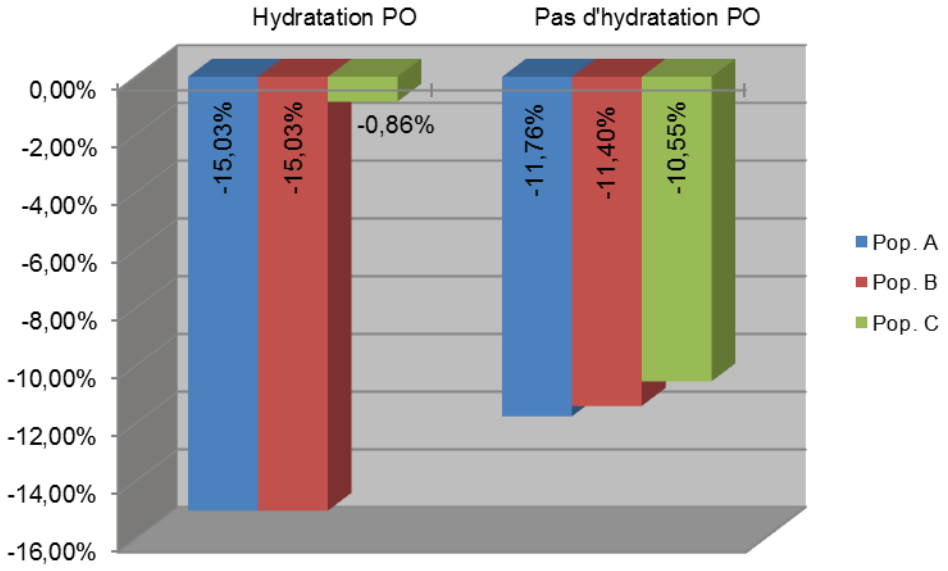

Figure 34 : *Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la réalisation ou non d'une hydratation PO à domicile*

❖ Consignes d'hydratation à domicile

Le proportion de patients ayant reçu des consignes d'hydratation à domicile de la part des médecins, avant la 2ème et la 3ème cure d'observation, est de 54,14 % (N=13) au sein de la population A, de 76,47 % (N=13) au sein de la population B et de 84,62 % (N=11) au sein de la population C.

La proportion de patients ayant reçu des consignes d'hydratation de la part des infirmières, à la fois avant la 2ème et la 3ème cure d'observation, est de 92,31 % dans la population A, de 83,33 % dans la population B, de 100 % dans la population C.

Pendant la première phase de l'étude, les consignes données aux patients étaient variables. Dans les populations A et B, 5 patients sur 13 ont reçu strictement les mêmes consignes de la part des médecins avant leur 2ème et leur 3ème cure d'observation. Les consignes des médecins mentionnaient toujours de boire plus d' 1,5 l par jour (1,5 l ou 2 l). Dans la moitié des cas, elles ne précisaient pas la durée de l'hydratation à domicile, dans l'autre moitié des cas, elles n'étaient valables que pour le lendemain de la chimiothérapie. Elles ne mentionnaient jamais de boire de l'eau alcaline.

Les consignes données par les infirmières précisaient qu'il fallait s'hydrater abondamment à domicile sans préciser le nombre de jours d'hydratation, ni le volume, ni le type de boissons possibles.

Pendant la deuxième phase de l'étude, 5 patients sur 11 ont reçu strictement les mêmes consignes de la part des médecins avant leur 2ème et leur 3ème cure d'observation. De même que pendant la 1ère phase, les consignes mentionnaient toujours de boire plus d'1,5 l par jour. Dans 77,27 % des cas, la consigne donnée ne précisait pas le nombre de jours d'hydratation à domicile ; dans 13,63 % des cas, la consigne s'appliquait uniquement au lendemain de l'administration du cisplatine et dans 9,09 % des cas, la consigne était valable pour le lendemain de la chimiothérapie et pour la veille de la prochaine cure. Dans 59,09 % des cas, il était précisé de boire de l'eau alcaline.

Dans 25 % des cas, les consignes des infirmières mentionnaient désormais un volume d'hydratation à respecter (> 1,5 l) mais comme lors de la 1ère phase, il n'y avait pas mention de la durée et du type de boissons possibles.

Au sein des populations A et B, il ne semble pas y avoir d'influence (p=0,5729) des consignes d'hydratation fournies par les médecins aux patients (N=13) sur l'évolution de leur clairance car les patients n'ayant pas reçu de consignes (respectivement N=11 et N=4) ont une dégradation moins importante de leur clairance.

Par contre, dans la population C, les patients ayant reçu des consignes d'hydratation à domicile (N=11) ont une dégradation de la clairance moins importante que les autres (N=2) (p=0,5828).

Parmi les patients ayant reçu des consignes d'hydratation, ceux des populations A et B ont des diminutions de leur clairance beaucoup plus importante (p=0,2868) que ceux de la population C.

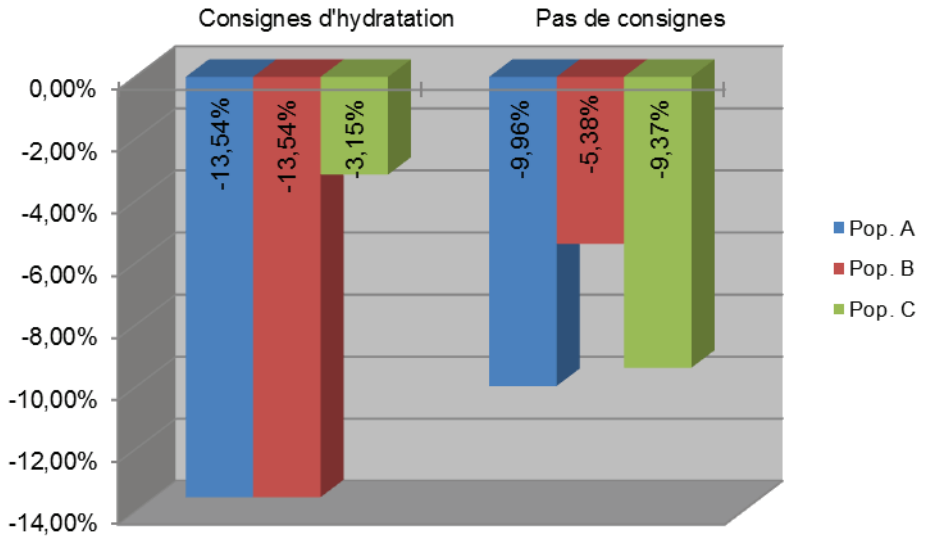

Figure 35 : *Evolution de la clairance de la créatinine des patients entre la 1ère et la 3ème cures d'observation en fonction de la réception ou non de consignes d'hydratation à domicile de la part des médecins*

3.2.1.3. Evaluation en terme de coûts et de temps

3.2.1.3.1. En terme de coûts

Si nous comparons les coûts d'hydratation en fonction du protocole de chimiothérapie, 2 prix restent stables : le prix de l'hydratation associée au protocole 5-FU – Cisplatine – Radiothérapie et celui de l'hydratation associée au protocole 5-FU – Cisplatine – Trastuzumab.. Pour 3 protocoles (LV5FU2 simplifié – Cisplatine, Gemcitabine – Cisplatine et Etoposide – Cisplatine), le coût de l'hydratation associée augmente avec les protocoles uniformisés. Pour le reste des protocoles de chimiothérapie, le coût de l'hydratation diminue avec les protocoles uniformisés.

Tableau VII : *Comparaison des coûts d'hydratation en fonction du protocole de chimiothérapie avant uniformisation et après uniformisation*

Protocole de chimiothérapie	Prix de l'hydratation Avant uniformisation	Prix de l'hydratation Après uniformisation
5-FU – Cisplatine – Radiothérapie	3,37 euros	⟺ 3,37 euros
LV5FU2 simplifié – Cisplatine	0,66 euros	⇧ 2,14 euros
Gemcitabine – Cisplatine	1,33 euros	⇧ 2,14 euros
5-FU – Cisplatine – Trastuzumab	3,37 euros	⟺ 3,37 euros
Docétaxel – Cisplatine – 5-FU modifié	2,58 euros	⇩ 2,14 euros
Etoposide – Cisplatine	0,82 euros	⇧ 3,37 euros
Pemetrexed – Cisplatine	5,08 euros	⇩ 3,37 euros
Cisplatine – Vinorelbine	4,27 euros	⇩ 3,37 euros
Cisplatine – Etoposide	4,27 euros	⇩ 3,37 euros
Pemetrexed – Cisplatine – Bevacizumab	3,61 euros	⇩ 1,94 euros

Il n'y a pas de différence significative entre le coût moyen d'une hydratation avant uniformisation et le coût moyen d'une hydratation après uniformisation. En effet, le 1er est de 3,06 euros et le second de 2,93 euros.

3.2.1.3.2. En terme de temps

Le temps mis par les infirmières de pneumologie pour la préparation des poches d'hydratation lors de la phase 1 de l'étude sont présentés à titre indicatif.

En hépato-gastro-entérologie-urologie, entre la 1ère phase et la 2ème phase de l'étude, le temps consacré à la préparation des poches d'hydratation augmente pour les protocoles de chimiothérapie contenant des doses moyennes de cisplatine. En effet, nous observons une augmentation de 235 % pour l'hydratation associée au LV5FU2 – Cisplatine, de 50 % pour l'hydratation associée au protocole Gemcitabine – Cisplatine et seulement de 13 % pour l'hydratation associée au protocole Docétaxel – Cisplatine – 5-FU modifié.

A l'inverse, ce temps de préparation diminue d'environ 40 % entre la 1ère et la 2ème phase de l'étude pour tous les protocoles de chimiothérapie contenant de fortes doses de cisplatine.

Les deux protocoles les plus fréquemment réalisés étant le LV5FU2 simplifié – Cisplatine (moyenne dose) et le 5-FU – Cisplatine – Radiothérapie (forte dose), il en résulte en moyenne, une augmentation du temps consacré à la préparation de l'hydratation entre la 1ère phase et la 2ème phase de l'étude.

Tableau VIII : *Comparaison des temps de préparation des hydratations en fonction du protocole de chimiothérapie avant uniformisation et après uniformisation*

Protocole de chimiothérapie	Temps préparation Avant uniformisation	Temps préparation Après uniformisation
5-FU – Cisplatine – Radiothérapie	8,8 min	⇩ 5 min
LV5FU2 simplifié – Cisplatine	1,4 min	⇧ 4,7 min
Gemcitabine – Cisplatine	3,2 min	⇧ 5 min
5-FU – Cisplatine – Trastuzumab	10 min	⇩ 6 min
Docétaxel – Cisplatine – 5-FU modifié	8,8 min	⇧ 10 min
Etoposide – Cisplatine	9 min	⇩ 5 min
Pemetrexed – Cisplatine	8,4 min	X
Cisplatine – Vinorelbine	13 min	X
Cisplatine – Etoposide	15 min	X
Pemetrexed – Cisplatine – Bevacizumab	15 min	X

3.2.2. Résultats de la diffusion régionale

Les protocoles d'hydratation uniformisés sur le CHU ont déjà été présentés aux différents groupes travaillant sur les thésaurus régionaux de chimiothérapie. Les résultats de l'évaluation leur seront bientôt présentés.

Sous réserve de validation par les groupes de travail, les protocoles d'hydratation validés au CHU seront insérés dans le thésaurus régional « digestif » et « poumon », en cours de finalisation.

Les thésaurus seront ensuite accessibles à tous, en ligne, sur le site de l'OMEDIT Haute-Normandie et sur celui du réseau onco-normand.

3.3. Discussion

3.3.1. Discussion sur l'évaluation des protocoles d'hydratation

L'objectif de l'étude réalisée était d'évaluer la pertinence des protocoles uniformisés proposés, leur efficacité en terme de prévention de la néphrotoxicité et leur faisabilité sur un établissement en terme de coûts et de temps.

Les protocoles d'hydratation évalués ont avant tout été construits en fonction de la posologie de cisplatine car il est connu depuis longtemps que la toxicité rénale est cumulative [21,22,26,27,31].

La toxicité rénale dépend donc de la dose de cisplatine reçue par cure. [27,31,32,36] Que ce soit durant la 1ère phase de l'étude (avec les anciens protocoles) ou durant la 2ème phase (avec les protocoles uniformisés), nous avons pu observer une influence, non significative mais nette, de la dose de cisplatine administrée sur l'évolution de la fonction rénale des patients. En effet, sur 3 cures d'observation, la clairance des patients traités par des doses de cisplatine > 70 mg/m^2 a chuté de 6 % de plus que celle des patients traités par de plus faibles doses.

Par ailleurs, la toxicité rénale dépend de la fréquence et de la durée de traitement par cisplatine. [27,31,32,36] En effet, tous les patients ont eu une dégradation de leur fonction rénale progressive et plus importante entre la 1ère cure et la 3ème cure d'observation qu'entre la 1ère et la 2ème cures d'observation. De plus, il a été mis en évidence au sein de la population A, une dégradation plus importante de la fonction rénale chez les patients ayant déjà eu une administration de cisplatine avant leur inclusion, ce qui montre bien un effet toxique cumulatif du cytotoxique. Cette différence entre les patients ayant déjà reçu du cisplatine et les patients naïfs s'est atténuée au sein de la population B et s'est inversée au sein de la population C. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients de la population A ayant des antécédents de cisplatine ont reçu en moyenne des doses plus importantes que ceux des populations B et C. La population C était celle chez qui les patients ont reçu les plus faibles doses.

Avant l'uniformisation, seulement deux protocoles comprenaient de façon formalisée des consignes d'hydratation à domicile à donner aux patients. Des consignes étaient néanmoins fournies mais étaient souvent peu précises sur la durée de l'hydratation,

variables d'une cure à l'autre pour un même patient, ne mentionnaient jamais de boire de l'eau alcaline [44,48,50,52] et de boire la veille de la chimiothérapie [48,50,51,52]. Il était donc probablement difficile pour les patients d'appliquer les consignes données, d'où l'observation d'aucun impact positif des consignes sur l'évolution de la fonction rénale des patients au sein des populations A et B. Un effet inverse, avec une dégradation plus importante de clairance lorsque les patients ont reçu des consignes, a même été observé. Une conséquence des consignes données est que peu de patients ont réalisé une hydratation à domicile durant la 1ère phase de l'étude : un patient seulement a bu de façon correcte chez lui avant chaque cure. Cela explique donc le résultat contradictoire observé, dans les populations A et B, concernant l'impact d'une hydratation *per os* à domicile sur la clairance rénale.

Durant la 2ème phase de l'étude, nous avons pu remarquer des tendances inverses et un impact réel des consignes d'hydratation données et de la réalisation d'une hydratation à domicile sur la fonction rénale. En effet, les patients s'étant hydratés à domicile ont eu une clairance stable au cours des 3 cures d'observations, contrairement aux autres patients qui ont vu leur clairance chuter de 10 % au cours de la période d'étude. Ceci peut être expliqué par des consignes d'hydratation plus précises et données en plus grand nombre. Ceci montre également la part essentielle de l'hydratation par voie orale dans les nouveaux protocoles. Il est à noter aussi l'influence positive des consignes d'hydratation données aux patients sur l'évolution de leur clairance. Cette tendance positive reste néanmoins moins marquée que celle d'une hydratation *per os*, car parmi les patients ayant reçu des consignes, tous ne les ont probablement pas appliquées. Les consignes d'hydratation données sont devenues moins variables d'une cure à l'autre pour un même patient et mentionnaient désormais dans 60 % des cas de préférer de l'eau alcaline. [44,48,50,52] Dans de nombreux cas, elles ne mentionnaient toujours pas la nécessité de s'hydrater la veille de la chimiothérapie. [48,50,51,52] Le recueil des consignes d'hydratation données au patient a été relativement difficile, du fait que la pharmacie n'était pas présente dans le service de soins au côté du malade et des soignants.

Des protocoles différents, plus chargés en chlorure de sodium isotonique [27,31,32,43,53], ont été créés en fonction de situations cliniques que nous avons définies comme « critiques » : impossibilité à s'hydrater par voie orale, survenue de nausées et vomissements, association de médicaments néphrotoxiques ou modifiant l'hémodynamique rénale. [27,31,32,36] Les résultats montrent bien que ces situations peuvent aggraver la fonction rénale des patients.

En effet, nous avons étudié l'influence des molécules anti-cancéreuses associées au cisplatine sur la fonction rénale des patients. Les patients traités par des cytotoxiques connus comme étant néphrotoxiques, comme la navelbine et le pemetrexed, possédaient

bien une fonction rénale se dégradant plus vite que les autres patients. Par ailleurs, nous avons aussi mis en évidence que les patients traités, en parallèle de la chimiothérapie, par des médicaments modifiant l'hémodynamique rénale (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, diurétiques…) étaient plus facilement sujets à une diminution de clairance.

La survenue de nausées, vomissements et diarrhées sont des situations à risque de déshydratation et empêchent les patients de s'hydrater correctement par voie orale. Durant la 2ème phase, la survenue de ces toxicités entre les cures a en effet favorisé la diminution de la clairance des patients. Cela n'est pas observé durant la 1ère phase de l'étude, ce qui montre que l'efficacité des protocoles uniformisés dépend clairement d'une bonne hydratation orale réalisée. Tous ces résultats concordent donc avec notre choix d'avoir renforcé le taux de chlorure de sodium en cas de survenue de telles situations.

En pneumologie, les protocoles de chimiothérapie regroupent d'avantage de molécules néphrotoxiques (pemetrexed, vinorelbine, cyclophosphamide) et de molécules émétisantes (cyclophosphamide, doxorubicine) qu'en hépato-gastro-entérologie et en urologie. Le cisplatine est en général utilisé à très fortes doses. L'utilisation du sérum physiologique a donc avant tout été ajoutée pour les protocoles de pneumologie.

D'autres situations cliniques sont également susceptibles de modifier la clairance rénale.

Tout d'abord le terrain du patient, ses antécédents ou ses pathologies chroniques peuvent avoir un effet sur sa fonction rénale. [27,31,32,36] Parmi les facteurs de risque de néphroxicité, les plus fréquemment répertoriés au cours de l'étude ont été le tabagisme et l'hypertension artérielle. Durant la 1ère phase de l'étude, la présence d'un de ces facteurs de risque semblait être néfaste pour les reins puisque nous avons observé au sein des populations A et B, une diminution plus importante de la fonction rénale chez les patients possédant de tels facteurs de risque. Durant la 2ème phase de l'étude, des résultats inverses ont été observés. Les patients avec un ou des facteur(s) de risque ont subi une diminution moins importante de leur fonction rénale que les autres. Au sein de la population C, nous avons retrouvé les mêmes facteurs de risque que ceux de la population A et B mais nous avons répertorié, en plus, des insuffisances rénales pré-existantes pour 20 % des patients. La connaissance d'une insuffisance rénale chez un patient a eu pour conséquence une adaptation des doses de cisplatine et l'administration de doses diminuées de 25 à 50 %. Les patients de la population C avec des facteurs de risque de néphrotoxicité ont donc reçu des doses de cisplatine inférieures à ceux sans facteur de risque, ce qui peut expliquer la variation moins importante de leur clairance au cours des 3 cures d'observation. Cela montre encore une fois l'importance de la dose de cisplatine administrée sur la dégradation de la fonction rénale.

Des états physio-pathologiques récents, comme la survenue d'une déshydratation, d'une infection ou d'une hypoalbuminémie peuvent aussi troubler la fonction rénale. [27,31,32,36] Des hypoalbuminémies ont été répertoriées dans plus de 90 % des cas. Durant la 1ère phase de l'étude, il n'y a pas eu de différence sur l'impact de la fonction rénale entre les patients avec hypoalbuminémie et les patients sans hypoalbuminémie. Par contre, durant la 2ème phase de l'étude, il est à souligner des différences importantes entre les 2 types de patients. Il aurait été logique que les patients avec une hypoalbuminémie aient une altération de leur clairance rénale plus importante que les patients sans hypoalbuminémie, alors que l'inverse a été observé. Les patients avec une hypoalbuminémie ont eu une altération de la clairance sur 3 cures moins importante que les autres. Ceci ne peut pas être expliqué par le lien entre dénutrition et diminution de la créatininémie car la formule aMDRD utilisée pour estimer la fonction rénale des patients permet de prendre en compte ce facteur. Par contre, les patients ayant une hypoalbuminémie étaient plus altérés (plus de facteurs de risque, plus de traitements palliatifs) que les autres patients et ont reçu au cours de la période d'observation des doses diminuées de cisplatine. La différence importante entre les populations A et B de la 1ère phase de l'étude et la population C de la 2ème phase de l'étude est peut-être aussi due à un biais d'interprétation de l'hypoalbuminémie, et donc à un biais de remplissage des feuilles de surveillance. En effet, de nombreux patients atteints de cancer sont dénutris et l'hypoalbuminémie est fréquente. Certains médecins ont peut-être pensé que de légères diminutions de l'albuminémie n'étaient pas à considérer comme une hypoalbuminémie véritable. Ils ont donc peut-être défini l'hypoalbuminémie à un seuil plus bas que celui défini dans la population générale. Les internes en médecine n'étaient pas les mêmes entre les 2 phases de l'étude.

Nous n'avons pas pu extraire de conclusion concernant l'influence de l'objectif de la chimiothérapie sur la clairance rénale. En effet, en hépato-gastro-entérologie, les mêmes protocoles peuvent être utilisés en situation adjuvante ou palliative. De plus, les profils des patients étaient variables d'une phase à l'autre de l'étude.

Pour évaluer l'efficacité clinique de nos protocoles, nous avons effectué une comparaison entre les deux phases de l'étude, c'est-à-dire entre les populations A et B hydratées selon les anciens protocoles et la population C hydratée selon les protocoles uniformisés proposés. Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives entre les populations, celles-ci étaient donc comparables. L'intérêt de la population B était de pouvoir comparer de façon plus pertinente les 2 phases de l'étude, en limitant le biais dû à la pathologie des patients. La population B était en effet une sous-population de A, ne comprenant que les patients d'hépato-gastro-entérologie-urologie, ce qui a permis une

comparaison plus pertinente avec la population C de la 2ème phase de l'étude ne comprenant que des patients atteints de pathologies digestives. Par ailleurs, nous avons également, pour chaque population, extrait les données des patients inclus lors de leur 1ère cure de cisplatine. Cela a permis de comparer les 2 phases de notre travail sur des patients naïfs de cisplatine et a limité le biais pouvant être obtenu en raison de cures antérieures de cisplatine.

Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les variations de clairance des patients des populations A et B et celles des patients de la population C au cours des 3 cures d'observation. Il faut néanmoins noter des tendances fortement positives en faveur des nouveaux protocoles harmonisés. En effet, que ce soit entre la 1ère et la 2ème cures d'observation ou entre la 1ère et la 3ème cures d'observation, les patients de la population C ont toujours eu une altération moins importante de leur fonction rénale que ceux de la population B, et de la population A. Les résultats étaient comparables entre les patients de chaque population inclus lors de leur 1ère cure. Lorsque les patients ont été répartis en sous-populations en fonction des facteurs pouvant influencer la fonction rénale, les tendances sont encore une fois restées les mêmes. Les patients de la population C ont eu moins d'altération de leur fonction rénale que ceux de la population B.

La plupart des résultats obtenus n'ont pas été significatifs malgré des tendances plutôt nettes. Les écarts-types étaient en effet très importants, dus à des données de patients à profils extrêmes et aussi au faible nombre de patients sur lesquels l'analyse a pu être réalisée. Les patients observés étaient très fragiles et un grand nombre d'entre eux a dû sortir de l'étude au cours de la période d'observation. Par ailleurs, les effectifs des populations n'étaient pas équivalents entre la 1ère et la 2ème phase, entre la population B et la population C, même si nous avons effectué les inclusions sur 3 mois dans les deux cas.

Entre la 1ère et la 3ème cure d'observation, il n'a pas été observé de différence entre les patients d'hépato-gastro-entérologie-urologie et les patients de pneumologie, les variations de clairance étant quasiment-identiques. Néanmoins, au sein de la population P, il y a eu une chute importante de la clairance entre la 2ème et la 3ème cure d'observation, beaucoup plus marquée que pour les patients d'hépato-gastro-entérologie. Ceci peut essentiellement être expliqué par les fortes doses de cisplatine utilisées dans les protocoles de pneumologie, et non par les facteurs de risque des patients. Les patients avaient très souvent été inclus lors de leur 1ère cure et possédaient moins de facteurs de risque de néphrotoxicité que ceux d'hépato-gastro-entérologie-urologie. Il y a donc très vraisemblablement un rôle des doses mais peut être aussi de la pathologie pulmonaire rendant des profils patients plus fragiles. Ceci conforte l'idée d'avoir proposé un assez grand nombre de protocoles uniformisés mais probablement bien adaptés à chaque discipline.

En comparaison aux anciens protocoles, les protocoles uniformisés ont renforcé l'hydratation associée aux doses moyennes de cisplatine en terme de volume de soluté

perfusé et d'ions rajoutés. Les protocoles uniformisés n'ont pas trop modifié le fond de l'hydratation associée aux fortes doses de cisplatine mais plutôt la forme en utilisant une solution polyionique facilitant la préparation.

Ainsi, concernant l'aspect pharmaco-économique, le coût des hydratations associées aux doses moyennes de cisplatine a augmenté alors que celui des hydratations associées aux fortes doses de cisplatine a diminué. En moyenne, il n'a pas été mis en évidence de différence de coût entre les anciens protocoles et les nouveaux.

Concernant le facteur temps, plus de temps est nécessaire à la préparation des hydratations associées aux faibles doses et légèrement moins de temps pour celles associées aux fortes doses. En moyenne, le temps consacré aux hydratations a donc été augmenté mais reste tout à fait raisonnable et réalisable.

La faisabilité des protocoles uniformisés a été testée durant la 2ème phase de l'étude dans le service d'hépato-gastro-entérologie-urologie et il n'a pas été mis en évidence de difficultés organisationnelles.

Au sein du CHU, nous commençons à intégrer ces protocoles d'hydratation dans le travail d'harmonisation global, comprenant également l'uniformisation des traitements anti-émétiques, des solvants de dilution ainsi que des temps d'administration.

3.3.2. Discussion sur la diffusion régionale

La diffusion régionale de nos protocoles d'hydratation s'inscrit dans le cadre de l'harmonisation et de la création de référentiels de pratiques au sein des régions, permettant de garantir une prise en charge identique partout au sein d'une même région. [3]

Pour permettre cette diffusion, il était essentiel de passer par une structure régionale telle que l'OMEDIT, référence du bon usage dans la région [6] et par le réseau onco-normand, réseau de cancérologie chargé de la diffusion de référentiels [1,10]. La réalisation des travaux d'harmonisation des protocoles de chimiothérapie au niveau régional a été l'occasion d'intégrer ce travail de synthèse sur l'hydratation des protocoles. Il s'agit pour l'instant de la proposition de l'expérience d'un établissement à une région. La validation par des groupes d'experts régionaux reste néanmoins nécessaire pour une diffusion optimale.

CONCLUSION

Le cisplatine est une ancienne molécule, encore aujourd'hui très utilisée dans le traitement de nombreux cancers car très efficace, mais également très toxique pour le rein. Réaliser une hydratation correcte des patients traités par cisplatine afin de prévenir cette toxicité est un défi quotidien dans de nombreux établissements de santé.

L'état des lieux réalisé sur la région a permis de dresser un bilan des pratiques d'hydratation qui nous sont apparues très hétérogènes, d'un établissement à l'autre mais également à l'intérieur d'un même établissement. Harmoniser les pratiques en créant des référentiels est pourtant essentiel pour améliorer et renforcer la qualité de la prise en charge du patient.

Le manque de guidelines nationales et internationales sur le sujet de l'hydratation associée au cisplatine est à l'origine des variations de pratiques observées. Il existe néanmoins beaucoup de données dans la littérature. Confronter les dernières publications sur le sujet à des travaux d'uniformisation dans d'autres régions nous a permis de restreindre le nombre de protocoles au sein du CHU de Rouen, et de proposer des protocoles d'hydratation standardisés sur la dose de cisplatine, plus proches des recommandations et s'adaptant à la pratique quotidienne. L'évaluation de la démarche au delà de la simple création d'un référentiel standardisé était importante pour justifier des protocoles choisis et permettre une meilleure diffusion. Les résultats au sein du CHU sont positifs. La faisabilité des protocoles en terme d'organisation, de coût et de temps est confirmée. Les nouveaux protocoles évalués dans les services d'hépato-gastro-entérologie et d'urologie semblent améliorer la prise en charge des patients d'un point de vue de la prévention de la néphrotoxicité. Il faudrait néanmoins confirmer ces résultats sur un plus grand nombre de patients et évaluer de façon plus approfondie les variantes des protocoles proposés, en particulier dans les services de pneumologie.

La présentation de ce travail et sa validation au niveau régional permettra très prochainement de le diffuser plus largement. Il sera intégré au sein des thésaurus harmonisés de chimiothérapie, anti-émétiques et hydratation, dont la rédaction est coordonnée par l'OMEDIT Haute-Normandie et le réseau onco-normand. Ces thésaurus font partie d'un programme plus large d'harmonisation des pratiques de prise en charge des patients en cancérologie.

Enfin, ce travail d'uniformisation des hydratations pourra être étendu aux autres molécules en nécessitant telles que le cyclophosphamide ou l'ifosfamide.

BIBLIOGRAPHIE

1. *La situation du cancer en France en 2012* [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, Collection Etat des lieux et des connaissances, 2012 [consulté le 4 mars 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012>.
2. *Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim* [en ligne]. Saint Maurice : Institut national de veille sanitaire, 2013 [consulté le 27 juillet 2013]. Disponible dur le Web : <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communiques-de-presse/2013/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-1989-2007>.
3. *Plan Cancer 2009-2013* [en ligne]. Paris : Ministère des affaires sociales et de la santé, 2009 [consulté le 4 mars 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.sante.gouv.fr/plan-cancer-2009-2013.html>.
4. *Loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004* [en ligne]. Paris : JORF, 2003 [consulté le 3 mai 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/loi_2003_1199_du_18_decembre_2003.pdf>.
5. *Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale* (troisième partie : décrets) [en ligne]. Paris : JORF, 2005 [consulté le 3 mai 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/decret_2005_1023_du_24_aout_2005.pdf>.
6. *Circulaire n°DHOS/E2/DSS/1C/2006/30 du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale* [en ligne]. Paris : Ministère de la santé et des solidarités, 2006 [consulté le 3 mai 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/06_30t.pdf>.
7. *Circulaire n°DHOS/CNAMTS/INCA/2007/357 du 25 septembre 2007 relative aux réseaux régionaux de cancérologie* [en ligne]. Paris : Ministère des affaires sociales et de la santé, 2007 [consulté le 15 juin 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.e-cancer.fr/soins/la-structuration-de-loffre-de-soins/les-reseaux-regionaux-de-cancerologie/coordonnes-des-rrc>.
8. *Circulaire n°DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie* [en ligne]. Paris : Ministère des solidarités, de la santé et de la famille,

2005 [consulté le 15 juin 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.e-cancer.fr/soins/la-structuration-de-loffre-de-soins/les-reseaux-regionaux-de-cancerologie/coordonnes-des-rrc>.

9. Institut national du cancer. *Les recommandations et bon usage du médicament* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations> (consulté le 20 juin 2013).

10. Réseau onco-normand. *Guide méthodologique des référentiels en Haute-Normandie* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.onco-normand.org/fr/guide-methodologique-dimplementation-des-referentiels-en-haute-normandie-/206-guide-methodologique-des-referentiels> (consulté le 20 juin 2013).

11. *Loi n°2009-279 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires* [en ligne]. Paris : JORF, 2009 [consulté le 4 mars 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.sante.gouv.fr/la-loi-hopital-patients-sante-et-territoires.html>.

12. *Décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les évènements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé* [en ligne]. Paris : JORF, 2010 [consulté le 4 mars 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023086417&dateTexte&categorieLien=id>

13. *Circulaire DGOS/PF2 n°2011-416 du 18 novembre 2011 en vue de l'application du décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les évènements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé* [en ligne]. Paris : Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2011 [consulté le 4 mars 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-12/ste_20110012_0100_0075.pdf>

14. *Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé* [en ligne]. Paris : JORF, 2011 [consulté le 6 mars 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023865866&dateTexte=&categorieLien=id>

15. Haute autorité de santé. *Certification des établissements de santé* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249882/fr/certification-des-etablissements-de-sante> (consulté le 20 juin 2013).

16. Haute autorité de santé. *Amélioration des pratiques et sécurité des soins. La sécurité des patients: mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Des concepts à la pratique* [en ligne]. Paris : Haute autorité de santé, 2012 [consulté le 20 juin 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat_guide_gdr_03_04_12.pdf>.

17. Haute autorité de santé. *Evaluation et amélioration des pratiques. Revue de mortalité et de morbidité. Guide méthodologique* [en ligne]. Paris : Haute autorité de santé, 2009 [consulté le 20 juin 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/guide_rmm_juin_09.pdf>.

18. Conseil national de cancérologie. *Guide méthodologique. Revues de morbi-mortalité en cancérologie* [en ligne]. Paris : Conseil national de cancérologie, 2011 [consulté le 20 juin 2013]. Disponible sur le Web : <http://www.onco-paysdelaloire.asso.fr/pro/medias/guidemethodo.pdf>.

19. ALDERDEN R., HALL M., HAMBLEY T., *et al*. The discovery and development of cisplatin. *Journal of chemical education*, 2006, vol. 83, n°5, p. 728-734.

20. Université d'Angers. *Médicaments anti-tumoraux dérivés du platine* [en ligne]. Disponible sur : <http://frontal.univ-angers.fr/unspf/2008_Bordeaux_Nuhrich_M%C3%A9dicaments_Antitumoraux/co/c43-schema-recap.html> (consulté le 8 juin 2013).

21. Dictionnaire Vidal. *Vidal Hoptimal* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.vidalhoptimal.fr> (consulté le 9 janvier 2013).

22. Centre national hospitalier d'information sur le médicament. *Thériaque* [en ligne] (modifié le 15 juillet 2013). Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#> (consulté le 26 août 2012).

23. MedQual. *Stabilité des anticancéreux* [en ligne] (modifié en août 2007). Disponible sur : <http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/DELIVRANCE/onco/600-Anticancereux.pdf> (consulté le 27 juillet 2013).

24. CHEUNG Y.-W., CRADOCK J.-C., VISHNUVAJJALA B.-R., *et al*. Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin and tetraplatin in commonly used intravenous solutions. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1987, vol. 44, p. 124-130.

25. SCHMITT F. Physiologie rénale. In : VAUBOURDOLLE M (dir.). *Biochimie Hématologie*. Rueil-Malmaison : Wolter Kluwer, 2007, 3ème édition, p. 261-284. (Collection Le moniteur internat, tome 2/4)

26. BERLAND Y., DUSSOL B. Néphropathies médicamenteuses. In : *Néphrologie pour l'interne*. Paris : Elsevier-Masson, tome 4, p. 342-343.

27. ISNARD-BAGNIS C., MOULIN B., LAUNAY-VACHER V, *et al*. Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie et Thérapeutique*, 2005, vol. 1, p. 101-114.

28. ESCUDIER B.Tolérance rénale du cisplatine. *La Revue de Médecine Interne*, 1996, vol. 17, n°6, p. 450-451.

29. BACHMEYER C., DECROIX Y., MEDIONI J., *et al*. Coma, crise convulsive et troubles de l'oculomotricité hypomagnésémiques et hypocalcémiques après chimiothérapie par sels de platine. *La Revue de Médecine Interne*, 1996, vol.17, n°6, p. 467-469.

30. LAJER H., DAUGAARD G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treatment Reviews*, 1999, vol. 25, p. 47-58.

31. LAUNAY-VACHER V., ISNARD-BAGNIS C., JANUS N., *et al*. Chimiothérapie et toxicité rénale. *Bulletin du Cancer*, 2008, vol. 95, p. 96-103.

32. MILLER R., TADAGAVADI R., RAMESH G., *et al*. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*, 2010, vol. 2, p. 2490-2518.

33. YAO X., PANICHPISAL K., KURTZMAN N., *et al*. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2007, vol. 334, n°2, p. 115-124.

34. CVITKOVIC E. Cumulative toxicities from cisplatin therapy and current cytoprotective measures. *Cancer Treatment Reviews*, 1998, vol. 24, p. 265-281.

35. LAUNAY-VACHER V., ZIMNER-RAPUCH S., MORANNE O., *et al*. Evaluation de la fonction rénale chez le patient atteint de cancer. *Bulletin du Cancer*, 2012, vol. 99, n°3, p. 277-283.

36. SANTOSO J.-T., LUCCI J.-A., COLEMAN R.-L., *et al*. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity : a randomized trial. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2003, vol. 52, n°1, p. 13-18.

37. DALEY-YATES P.-T., MC BRIEN D.-C. A study of the protective effect of chloride salts on cisplatin nephrotoxicity. *Biochemical Pharmacology*, 1985, vol. 34, p. 2363-2369.

38. HAYES D.-M., CVITKOVIC E., GOLBEY R.-B., *et al*. High dose *cis*-platinum diammine dichloride : amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer*, 1977, vol. 39, p. 1372-1381.

39. GROTH S., NIELSEN H., SORENSEN J.-B., *et al*. Acute and long-term nephrotoxicity of cisplatinum in man. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1986, vol. 17, p. 191-196.

40. CVITKOVIC E., SPAULDING J., BETHUNE V., *et al*. Improvement of *cis*-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875) : therapeutic index in an animal model. *Cancer*, 1977, vol. 39, p. 1357-1361.

41. FRICK J.-A., BALLENTINE R., DRIEVER C.-W., *et al*. Renal excretion kinetics of high-dose *cis*-dichlorodiammineplatinum (II) administered with hydration and mannitol diuresis. *Cancer Treatment Reports*, 1979, vol. 63, p. 13-16.

42. ZIMMER-RAPUCH S., LHEUREUX S., BROCARD F., et al. Gestion des agents anticancéreux chez les patients insuffisants rénaux. *Bulletin du Cancer*, 2012, vol. 99, n°3, p. 323-331.

43. LAUNAY-VACHER V., REY J.-B., ISNARD-BAGNIS C., et al. Prevention of cisplatin nephrotoxicity : state of the art and recommendations from the european society of clinical pharmacy special interest group on cancer care. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2008, vol. 61, p. 903-909.

44. Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Monographie du cisplatine. In : *Dossier du CNHIM. Anticancéreux : utilisation pratique, 6ème édition*, 2008, XXIV, 5-6, p. 217-220.

45. SALEM P., KHALYL M., JABBOURY K., et al. *Cis*-diamminedichloroplatinum [II] by a 5-day continuous infusion a new dose schedule with minimal toxicity. *Cancer*, 1984, vol. 53, n°4, p. 837-840.

46. HAAS A., ANDERSON L., LAD T. The influence of aminoglycosides on the nephrotoxicity of *cis*-diamminedichloroplatinium in cancer patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 1983, vol. 147, n°2, p. 363.

47. GONZALES-VITALE J.-C., HAYES D.-M., CVITKOVIC E., *et al*. Acute renal failure after *cis*-dichlorodiammine-platinium [II] and gentamicin – cephalotin therapies. *Cancer Treatment Reports*, 1978, vol. 62, p. 693.

48. SAINT-LORANT G., MADELAINE J., GALAIS M.-P., et *al*. Hydratation des patients sous cisplatine : enquête de pratiques et élaboration d'un protocole. *Thérapie*, 2005, vol. 60, n°5, p. 499-505.

49. GREYSTOKE A.-P., JODRELL D.-I., CHEUNG M., *et al*. How many cisplatin administration protocols does your department use?. *European Journal of Cancer Care*, 2010, vol. 19, p. 80-90.

50. URBAN T. Administration du traitement médical en pratique (y compris facteurs de croissance). *Revue des Maladies Respiratoires*, 2008, vol. 25, p. 3S151-3S159.

51. DUBOST E., DE LAGUERENNE A., ANDRE V., *et al*. Proposition de protocoles de prévention pour le cisplatine, l'ifosfamide et le cyclophosphamide. *Congrès du GERPAC*, 2008 (communication orale).

52. OMEDIT Centre. *Fiche de bon usage. Protocoles d'hydratation pour les oxazaphosphorines : cisplatine, ifosfamide, cyclophosphamide* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Fiche_Protocoles-hydratation_oxazaphosphorines.pdf> (consulté le 20 août 2012).

53. ALI B., AL MOUNDHRI M. Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, vol. 44, p. 1173-1183.

54. MOULIN B. Effets rénaux des médicaments anticancéreux. *Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique, Infotox* [en ligne], n°12, 9 octobre 2000 [consulté le 20 août 2012]. Disponible sur le Web : <http://www.toxicologie-clinique.org>

55. HANIGAN M.-H., DENG M., ZHANG L., *et al*. Stress response inhibits the nephrotoxicity of cisplatin. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 2005, vol. 288, n°1, p. F125-F132.

56. LEVI J., JACOBS C. KALMAN S., *et al*. Mechanism of *cis*-platinum nephrotoxicity : I. Effects on sulfhydryl groups in rat kidneys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1980, vol. 213, n°3, p. 545–550.

57. SAFIRSTEIN R., WINSTON J., MOEL D., *et al*. Cisplatin nephrotoxicity: insights into mechanism. *International Journal of Andrology*, 1987, vol. 10, n°1, p. 325-346.

58. EVANS T.-R., HARPER C.-L., BEVERIDGE I.-G., *et al*. A randomised study to determine whether routine intravenous magnesium supplements are necessary in patients receiving cisplatin chemotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil. *European Journal of Cancer*, 1995, vol. 31A, n°2, p. 174-178.

59. MARTIN M., DIAZ-RUBIO E., CASADO A., *et al*. Intravenous and oral magnesium supplementations in the prophylaxis of cisplatin-induced hypomagnesemia: results of a controlled trial. *American Journal of Clinical Oncology*, 1992, vol. 15, n°4, p. 348-351.

60. LEHANE D., WINSTON A., GRAY R., *et al*. The effect of diuretic pretreatment on clinical, morphological and ultrastructural *cis*-platinum induced nephrotoxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1979, vol. 5, n°8, p. 1393–1399.

61. VERSCHAEVE V., HUMBLET Y., JADOUL M. Néphrotoxicité du cisplatine : quelle prévention en pratique?. *Louvain Médical*, 1997, vol. 116, n°2, p. 55-62.

62. DUMAS M., DE GISLAIN C., D'ATHIS P., *et al*. Evaluation of the effect of furosemide on ultrafilterable platinum kinetics in patients treated with *cis*-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1989, vol. 23, n°1, p. 37-40.

63. SOLOMON R., WERNER C., MANN D., *et al*. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *The New England Journal of Medicine*, 1994, vol. 331, n°21, p. 1416-1420.

64. AL-SARRAF M., FLETCHER W., OISHI N., *et al*. Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma : a southwest oncology group study. *Cancer Treatment Reports*, 1982, vol. 66, n°1, p. 31–35.

65. CORNELISON T.-L., REED E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecologic Oncology*, 1993, vol. 50, n°2, p. 147-158.

66. KEMP G., ROSE P., LURAIN J., *et al*. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomised control trial in patients with advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1996, vol. 14, n°7, p. 2101-2012.

67. HOWELL S., PFEIFLE C., WUNG W., *et al*. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Annals of Internal Medicine*, 1982, vol. 97, n°6, p. 845–851.

ANNEXES

Annexe 1

Fiche de surveillance de l'hydratation des patients sous cisplatine

Partie médicale

Fiche de surveillance de l'hydratation des patients sous Cisplatine

Partie médicale

Patient

Nom : _____ **Date de naissance :** __/__/____ Etiquette Patient

Prénom : _____ **N° Cpage :** _____ **Sexe:** ____ OU

Protocole de chimiothérapie : _____

Ligne de traitement:

❑ 1ère ❑ 2ème ❑ 3ème ❑ Rechute

Localisation du cancer: _____ **Stade de la maladie:** T__ N__ M__

Objectifs de la chimiothérapie:

❑ Curative ❑ Adjuvante ❑ Néo-adjuvante ❑ Palliative

Le patient a-t'il déjà été traité avec du cisplatine?

❑ Oui ❑ Non

Si oui, combien a-t'il eu de cures ? _____

Quelle était la dose de cisplatine par cure ? _____

Le patient a-t'il des antécédents physio-pathologiques, facteurs de risque de néphrotoxicité?

❑ Oui ❑ Non

Si oui, lesquels?

❑ Insuffisance rénale préexistante ❑ Maladie rénale ❑ Tabagisme

❑ Insuffisance cardiaque ❑ Diabète

❑ Cirrhose ❑ Hypertension

1ère cure d'observation = C__ J1 (+/- J2 J3 J4 J5) **Date: __/__/____**

Le patient a-t-il réalisé une hydratation préventive per os à domicile?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, laquelle ?_____

Le patient présente-t-il d'autres facteurs de risque de néphrotoxicité?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, lesquels ?

- ☐ Infection récente
- ☐ Déshydratation
- ☐ Hypoalbuminémie

Hormis le cisplatine, le traitement actuel du patient contient-il d'autres traitements néphrotoxiques?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, lesquels ?

- ☐ Anticancéreux
  - o Méthotrexate
  - o Ifosfamide HOLOXAN
  - o Cyclophosphamide ENDOXAN
- ☐ AINS
- ☐ Diurétiques
- ☐ Anti-infectieux
  - o Aminosides
  - o Vancomycine
  - o Amphotéricine B FUNGIZONE
- ☐ IEC
- ☐ Sartans
- ☐ Immunosuppresseurs
  - o Ciclosporine NEORAL SANDIMMUN
  - o Tacrolimus PROGRAF
- ☐ Sels de lithium
- ☐ Antiviraux
  - o Indinavir CRIXIVAN
  - o Aciclovir ZOVIRAX
- ☐ Produits de contraste iodés

Quelle est la clairance à la créatinine du patient ?

Avec la formule de Cockroft : _____ml/min

Avec la formule MDRD simplifié : _____ml/min

Taille: ____ cm
Poids: ____ kg
Créatinine: ____ µmol/l
Sujet noir: oui non

Avez-vous donné des consignes au patient pour son hydratation à domicile?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, lesquelles?_____

2ème cure d'observation = C__ J1 (+/- J2 J3 J4 J5) **Date : __/__/____**

Y-a-t'il eu des toxicités pendant l'intercure? ❑ Oui ❑ Non

Si oui, lesquelles? _____

Le patient a-t-il réalisé une hydratation préventive per os à domicile?

❑ Oui ❑ Non

Si oui, laquelle ? _____

Le patient présente-t-il d'autres facteurs de risque de néphrotoxicité?

❑ Oui ❑ Non

Si oui, lesquels ?

❑ Infection récente ❑ Déshydratation ❑ Hypoalbuminémie

Hormis le cisplatine, le traitement actuel du patient contient-il d'autres traitements néphrotoxiques?

❑ Oui ❑ Non

Si oui, lesquels ?

- ❑ Anticancéreux
  - o Méthotrexate
  - o Ifosfamide HOLOXAN
  - o Cyclophosphamide ENDOXAN
- ❑ AINS
- ❑ Diurétiques
- ❑ Anti-infectieux
  - o Aminosides
  - o Vancomycine
  - o Amphotéricine B FUNGIZONE
- ❑ IEC
- ❑ Sartans
- ❑ Immunosuppresseurs
  - o Ciclosporine NEORAL SANDIMMUN
  - o Tacrolimus PROGRAF
- ❑ Sels de lithium
- ❑ Antiviraux
  - o Indinavir CRIXIVAN
  - o Aciclovir ZOVIRAX
- ❑ Produits de contraste iodés

Quelle est la clairance à la créatinine du patient ?

Avec la formule de Cockroft : _____ml/min

Avec la formule MDRD simplifié : _____ml/min

Taille: ____ cm
Poids: ____ kg
Créatinine: ____ µmol/l
Sujet noir: oui non

Avez-vous donné des consignes au patient pour son hydratation à domicile?

❑ Oui ❑ Non

Si oui, lesquelles? _____

3ème cure d'observation = C__ J1 (+/- J2 J3 J4 J5) **Date : __/__/____**

Y-a-t'il eu des toxicités pendant l'intercure? ❑ Oui ❑ Non

Si oui, lesquelles? _____

Le patient a-t-il réalisé une hydratation préventive per os à domicile?

❑ Oui ❑ Non

Si oui, laquelle ? _____

Le patient présente-t-il d'autres facteurs de risque de néphrotoxicité?

❑ Oui ❑ Non

Si oui, lesquels ?

❑ Infection récente ❑ Déshydratation ❑ Hypoalbuminémie

Hormis le cisplatine, le traitement actuel du patient contient-il d'autres traitements néphrotoxiques?

❑ Oui ❑ Non

Si oui, lesquels ?

- ❑ Anticancéreux
  - o Méthotrexate
  - o Ifosfamide HOLOXAN
  - o Cyclophosphamide ENDOXAN
- ❑ AINS
- ❑ Diurétiques
- ❑ Anti-infectieux
  - o Aminosides
  - o Vancomycine
  - o Amphotéricine B FUNGIZONE
- ❑ IEC
- ❑ Sartans
- ❑ Immunosuppresseurs
  - o Ciclosporine NEORAL SANDIMMUN
  - o Tacrolimus PROGRAF
- ❑ Sels de lithium
- ❑ Antiviraux
  - o Indinavir CRIXIVAN
  - o Aciclovir ZOVIRAX
- ❑ Produits de contraste iodés

Quelle est la clairance à la créatinine du patient ?

Avec la formule de Cockroft : _____ml/min

Avec la formule MDRD simplifié : _____ml/min

Taille: ____ cm
Poids: ____ kg
Créatinine: ____ µmol/l
Sujet noir: oui non

Avez-vous donné des consignes au patient pour son hydratation à domicile?

❑ Oui ❑ Non

Si oui, lesquelles? _____

Annexe 2

Fiche de surveillance de l'hydratation des patients sous cisplatine

Partie soins infirmiers

Fiche de surveillance de l'hydratation des patients sous Cisplatine

Partie Soins infirmiers

Patient

Nom : _____ **Date de naissance :** __/__/____

Prénom : _____ **N° Cpage :** _____ **Sexe:** ____ OU

Etiquette Patient

Protocole de chimiothérapie : _____

1ère cure d'observation = C__J1 (+/- J2 J3 J4 J5) **Date:** __/__/____

A quelle heure est arrivé le patient? _____ **A quelle heure est sorti le patient?** _____

Le patient a-t-il réalisé une hydratation préventive per os à domicile?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, laquelle ?_____

Quel(s) type(s) de poche(s) est/sont utilisé(s) pour l'hydratation du patient?

- ☐ Glucose 5% 250ml — Nombre de poches: _____
- ☐ Glucose 5% 500ml — Nombre de poches: _____
- ☐ Glucose 5% 1l — Nombre de poches: _____
- ☐ Chlorure de sodium 0.9% 250ml — Nombre de poches: _____
- ☐ Chlorure de sodium 0.9% 500ml — Nombre de poches: _____
- ☐ Chlorure de sodium 0.9% 1l — Nombre de poches: _____
- ☐ Bionolyte G5% 500ml — Nombre de poches: _____
- ☐ Bionolyte G5% 1l — Nombre de poches: _____

Avez-vous ajouté des électrolytes dans la poche d'hydratation?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquels?

- ☐ Chlorure de sodium NaCl 4g/20ml — Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de sodium NaCl 1g/10ml — Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de potassium KCl 1g/10ml — Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de potassium KCl 0.746g/10ml — Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de calcium CaCl2 1g/10ml — Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Sulfate de magnésium MgSO4 1.5g/10ml — Nombre d'ampoules: _____

Combien de temps avez-vous passé pour

- ☐ **la préparation de la ou des poche(s) d'hydratation?** _____ min
- ☐ **le branchement/débranchement de l'hydratation au patient?** _____ min

A quelle heure a débuté l'hydratation? ___ h ___

Quel a été le temps total de passage de l'hydratation? _____ min

A quelle heure a débuté la perfusion de cisplatine? ___h___

Quel a été le temps de passage du cisplatine? _____min

Avez-vous donné des consignes au patient pour son hydratation à domicile?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquelles?_____

2ème cure d'observation = C__ J1 (+/- J2 J3 J4 J5) **Date: __/__/____**

A quelle heure est arrivé le patient? _____ **A quelle heure est sorti le patient?** _____

Le patient a-t-il réalisé une hydratation préventive per os à domicile?

- ☐ Oui ☐ Non

Si oui, laquelle ? _____

Quel(s) type(s) de poche(s) est/sont utilisé(s) pour l'hydratation du patient?

- ☐ Glucose 5% 250ml Nombre de poches: _____
- ☐ Glucose 5% 500ml Nombre de poches: _____
- ☐ Glucose 5% 1l Nombre de poches: _____
- ☐ Chlorure de sodium 0.9% 250ml Nombre de poches: _____
- ☐ Chlorure de sodium 0.9% 500ml Nombre de poches: _____
- ☐ Chlorure de sodium 0.9% 1l Nombre de poches: _____
- ☐ Bionolyte G5% 500ml Nombre de poches: _____
- ☐ Bionolyte G5% 1l Nombre de poches: _____

Avez-vous ajouté des électrolytes dans la poche d'hydratation?

- ☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquels?

- ☐ Chlorure de sodium NaCl 4g/20ml Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de sodium NaCl 1g/10ml Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de potassium KCl 1g/10ml Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de potassium KCl 0.746g/10ml Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de calcium CaCl2 1g/10ml Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Sulfate de magnésium MgSO4 1.5g/10ml Nombre d'ampoules: _____

Combien de temps avez-vous passé pour

- ☐ **la préparation de la ou des poche(s) d'hydratation?** _____ min
- ☐ **le branchement/débranchement de l'hydratation au patient?** _____ min

A quelle heure a débuté l'hydratation? ___h ___

Quel a été le temps total de passage de l'hydratation? _____ min

A quelle heure a débuté la perfusion de cisplatine? ___h___

Quel a été le temps de passage du cisplatine? _____min

Avez-vous donné des consignes au patient pour son hydratation à domicile?

- ☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquelles? _____

3ème cure d'observation = C__ J1 (+/- J2 J3 J4 J5) **Date: __/__/____**

A quelle heure est arrivé le patient? _____ **A quelle heure est sorti le patient?** _____

Le patient a-t-il réalisé une hydratation préventive per os à domicile?

- ☐ Oui ☐ Non

Si oui, laquelle ? _____

Quel(s) type(s) de poche(s) est/sont utilisé(s) pour l'hydratation du patient?

- ☐ Glucose 5% 250ml Nombre de poches: _____
- ☐ Glucose 5% 500ml Nombre de poches: _____
- ☐ Glucose 5% 1l Nombre de poches: _____
- ☐ Chlorure de sodium 0.9% 250ml Nombre de poches: _____
- ☐ Chlorure de sodium 0.9% 500ml Nombre de poches: _____
- ☐ Chlorure de sodium 0.9% 1l Nombre de poches: _____
- ☐ Bionolyte G5% 500ml Nombre de poches: _____
- ☐ Bionolyte G5% 1l Nombre de poches: _____

Avez-vous ajouté des électrolytes dans la poche d'hydratation?

- ☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquels?

- ☐ Chlorure de sodium NaCl 4g/20ml Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de sodium NaCl 1g/10ml Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de potassium KCl 1g/10ml Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de potassium KCl 0.746g/10ml Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Chlorure de calcium CaCl2 1g/10ml Nombre d'ampoules: _____
- ☐ Sulfate de magnésium MgSO4 1.5g/10ml Nombre d'ampoules: _____

Combien de temps avez-vous passé pour

- ☐ **la préparation de la ou des poche(s) d'hydratation?** _____ min
- ☐ **le branchement/débranchement de l'hydratation au patient?** _____ min

A quelle heure a débuté l'hydratation? ___h ___

Quel a été le temps total de passage de l'hydratation? _____ min

A quelle heure a débuté la perfusion de cisplatine? ___h___

Quel a été le temps de passage du cisplatine? _____min

Avez-vous donné des consignes au patient pour son hydratation à domicile?

- ☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquelles? _____

RESUME

L'hydratation est le moyen de prévention de la toxicité rénale du cisplatine, mais elle ne fait l'objet d'aucune recommandation. Après un état des lieux des pratiques à partir des thésaurus des protocoles de chimiothérapie des établissements de santé de la région, l'objectif a été d'élaborer des protocoles d'hydratation standardisés à partir d'une revue de la littérature. Ils ont ensuite été évalués au sein d'un CHU dans les services d'hépato-gastro-entérologie et d'urologie, par comparaison avec les protocoles antérieurs. L'objectif final est de les diffuser au niveau régional via l'OMEDIT et le réseau de cancérologie.

L'état des lieux a montré des pratiques d'hydratation très hétérogènes : 11 protocoles d'hydratation différents ont été dénombrés au CHU, 43 dans la région. Les protocoles standardisés ont permis d'adapter le volume d'hydratation à la dose de cisplatine. Ils comprennent une hydratation avant, pendant et après l'administration du cytotoxique et associent une hydratation intra-veineuse à base de solution polyionique à une hydratation *per os* à base d'eau alcaline. Des variantes de débits ou de soluté ont été créées en fonction du type d'hospitalisation ou des anti-cancéreux associés et des profils des patients. Les protocoles standardisés semblent améliorer la prise en charge des patients d'un point de vue de la prévention de la néphrotoxicité. Leur clairance a chuté de 7 % de moins que celle des patients hydratés avec les protocoles antérieurs. Il faudrait néanmoins confirmer ces résultats sur un plus grand nombre de patients et dans d'autres services de soins. La faisabilité des protocoles en terme d'organisation, de coût et de temps est confirmée. La validation progressive au niveau régional permet de l'intégrer aux différents thésaurus harmonisés de chimiothérapie en cours d'élaboration, et ainsi de le diffuser plus largement.

Ce travail a permis de réduire le nombre de protocoles d'hydratation associés au cisplatine au sein d'un CHU. Les nouveaux protocoles sont plus proches des données de littérature, adaptés à la pratique quotidienne et permettent d'améliorer la prise en charge des patients. La diffusion au sein de référentiels régionaux permet de garantir une équité de soins sur tout un territoire. Le travail pourra être appliqué aux autres anti-cancéreux nécessitant une hydratation.

MOTS-CLES : Cisplatine, Hydratation, Protocoles, Uniformisation, CHU, Région

Nom – Prénom de l'étudiant : Pauline SAVARY

Nom du Président de Jury : Pr Rémi VARIN

Date de soutenance de la thèse : 9 octobre 2013

Mention : ……

VU, le Président de Jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie
de l'UFR Médecine – Pharmacie de ROUEN,

SAVARY Pauline - DATE DE SOUTENANCE : 9 octobre 2013

TITRE : Hydratation des patients traités par cisplatine : uniformisation des pratiques au sein d'un CHU puis de la région (Th. D. Pharm., 2013, 130 p.)

RESUME :

L'hydratation est le moyen de prévention de la toxicité rénale du cisplatine, mais elle ne fait l'objet d'aucune recommandation. Après un état des lieux des pratiques à partir des thésaurus des protocoles de chimiothérapie des établissements de santé de la région, l'objectif a été d'élaborer des protocoles d'hydratation standardisés à partir d'une revue de la littérature. Ils ont ensuite été évalués au sein d'un CHU dans les services d'hépato-gastro-entérologie et d'urologie, par comparaison avec les protocoles antérieurs. L'objectif final est de les diffuser au niveau régional via l'OMEDIT et le réseau de cancérologie.

L'état des lieux a montré des pratiques d'hydratation très hétérogènes : 11 protocoles d'hydratation différents ont été dénombrés au CHU, 43 dans la région. Les protocoles standardisés ont permis d'adapter le volume d'hydratation à la dose de cisplatine. Ils comprennent une hydratation avant, pendant et après l'administration du cytotoxique et associent une hydratation intra-veineuse à base de solution polyionique à une hydratation *per os* à base d'eau alcaline. Des variantes de débits ou de soluté ont été créées en fonction du type d'hospitalisation ou des anti-cancéreux associés et des profils des patients. Les protocoles standardisés semblent améliorer la prise en charge des patients d'un point de vue de la prévention de la néphrotoxicité. Leur clairance a chuté de 7 % de moins que celle des patients hydratés avec les protocoles antérieurs. Il faudrait néanmoins confirmer ces résultats sur un plus grand nombre de patients et dans d'autres services de soins. La faisabilité des protocoles en terme d'organisation, de coût et de temps est confirmée. La validation progressive au niveau régional permet de l'intégrer aux différents thésaurus harmonisés de chimiothérapie en cours d'élaboration, et ainsi de le diffuser plus largement.

Ce travail a permis de réduire le nombre de protocoles d'hydratation au sein d'un CHU. Les nouveaux protocoles sont plus proches des données de littérature, adaptés à la pratique quotidienne et permettent d'améliorer la prise en charge des patients. La diffusion au sein de référentiels régionaux permet de garantir une équité de soins sur tout un territoire. Le travail pourra être appliqué aux autres anti-cancéreux nécessitant une hydratation.

MOTS-CLES : Cisplatine, Hydratation, Protocoles, Uniformisation, CHU, Région

---

JURY : Président : Pr R. VARIN, Pharmacien, PU-PH

Membres : Dr M. FONTAINE-ADAM, Pharmacien, Assistante spécialiste ; Dr E. REMY, Pharmacien, PH ; Dr F. DI FIORE, Médecin, PH ; Dr F. LEMARE, Pharmacien, MCU-PH