

Identification de la fenêtre thérapeutique du cisplatine administré en perfusion courte durée : application à la médecine de précision en oncologie ORL

Adrien Faissolle

▶ **To cite this version:**

Adrien Faissolle. Identification de la fenêtre thérapeutique du cisplatine administré en perfusion courte durée : application à la médecine de précision en oncologie ORL. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03472543

HAL Id: dumas-03472543

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472543

Submitted on 9 Dec 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE MARDI 6 JUILLET 2021

PAR

M. ADRIEN FAISSOLLE

Né le 14 Juillet 1993 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

IDENTIFICATION DE LA FENÊTRE THÉRAPEUTIQUE DU CISPLATINE ADMINISTRÉ EN PERFUSION COURTE DURÉE : APPLICATION À LA MÉDECINE DE PRÉCISION EN ONCOLOGIE ORL

JURY :

Président : Dr. Raphaëlle FANCIULLINO

Membres : Dr. Joseph CICCOLINI (Directeur de Thèse)

Dr. Stéphane PICHON

Dr. Julien LACARELLE

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tél. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DÉPARTEMENT BIO-INGÉNIÉRIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS	
BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GÉNIE GÉNÉTIQUE ET BIOINGÉNIÉRIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALÉNIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMÉTOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES	
BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET- Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GASPARINI	
GÉNIE GÉNTIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Éric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALÉNIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMÉTOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIOINGÉNIÉRIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHÉRAPIES PHARMACO ÉCONOMIE, E-SANTÉ	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELLES	
ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DÉPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS	
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HÉMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MÉDICALE, HYGIÈNE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLÉCULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Édouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HÉMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. SeydinaMouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MÉDICALE, HYGIÈNES ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO

	M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLÉCULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U	
HÉMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DÉPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PRÉVENTION DES RISQUES ET DES NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINÉRALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THÉRAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANISQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAÎTRES DE CONFÉRENCES	
BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF

	Mme Élise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PRÉVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THÉRAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Beatrice BAGHDIKIAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCE ASSOCIÉS À TEMPS PARTIEL (M.A.S.T)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PRÉVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ÉCONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOÉCONOMIE ET ÉTHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES À L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER	
CHIMIE PHYSIQUE – PRÉVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DÉPARTEMENT MÉDICAMENT ET SÉCURITÉ SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACOYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINÉTIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAÎTRES DE CONFÉRENCE	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINÉTIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GÉNÉRALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U	
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD

ATER	
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINÉTIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT À LA FACULTÉ

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

REMERCIEMENTS

Je remercie Mme Raphaëlle Fanciullino d'avoir accepté de présider cette thèse.

Je remercie M. Joseph Ciccolini de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Il me l'a été proposé lors de mon externat pour s'achever deux ans plus tard. Cette thèse est le fruit de six mois passés au laboratoire de pharmacocinétique du CHU Timone Marseille, ce fut un plaisir de pouvoir initier ce travail qui s'avèrera, je l'espère, bénéfique pour les patients de l'hôpital.

Je remercie Julien Lacarelle d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je prends plaisir à exercer mon métier à vos côtés, j'écoute tous vos conseils avec attention.

Je remercie plus particulièrement Stéphane et Isabelle Pichon, tout d'abord d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse pour Stéphane, mais également parce que vous m'avez beaucoup apporté d'un point de vue professionnel, ainsi que d'un point de vue personnel.

Je remercie les différents professionnels de santé avec lesquels j'ai pu travailler, que cela soit en grande majorité des professionnels d'officine, mais également les professionnels hospitaliers avec qui j'ai pu évoluer pendant mon expérience d'externe. Leurs conseils et leur vécu me permettent de me construire en tant que futur Docteur en Pharmacie.

Je remercie Antho, Gams et Pich, les fréros de la pharma ! Mes meilleures rencontres de ces années de faculté. Cela a commencé par une contré pour se finir en moments inoubliables. J'ai passé avec vous mes plus belles années. Le bonheur que m'a procuré tout ce temps passé à la fac n'aurait pas été le même sans vous. Vous savoir à mes côtés pour les années à venir est une chance.

Je remercie Bapt, Rem et Yo, mes amis d'enfance, 18 ans qu'on se connaît et inséparable depuis la 6ème. Merci d'être là depuis toute ces années, vous faites partie du noyau dur de mon entourage qui m'aide à avancer dans la vie. Même si on a pris différents chemins, je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

Je remercie tous mes amis, sans pouvoir tous les citer, c'est une véritable joie de vous connaître et de vous avoir à mes côtés. Vous êtes une source d'inspiration pour moi.

Je remercie bien évidement mes parents. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi, si j'en suis là aujourd'hui c'est à vous que je le dois. Je vous remercie pour tout ce que vous avez pu nous faire vivre avec Axel et Antho, la qualité de vie que vous nous avez donnés est une chance. Cette sérénité qui m'a été acquise grâce à votre soutien, m'a permis de réaliser ces longues études et de devenir la personne que je suis actuellement. Malgré tout cela, vous m'avez toujours éduqué avec des valeurs de simplicité et de travail, j'en suis fier.

Je remercie mes frères Axel et Antho. Vous êtes les personnes les plus importantes à mes yeux. Vous passerez toujours avant tout le monde. On a vécu une enfance extraordinaire, je serai toujours là pour vous.

Je remercie toute ma famille. Vous avez officiellement votre pharmacien attitré. Je vous remercie d'avoir contribué à mon bonheur pendant toutes ces années. C'est en grandissant que l'on se rend compte de l'importance de la famille. Vous êtes un pilier pour moi.

Je remercie ma belle-famille. J'ai la chance d'être tombé sur des personnes généreuses qui ont su bien m'accueillir et me mettre à l'aise. L'entente que je partage avec vous participe à mon épanouissement.

Je remercie enfin Carla. Cette thèse n'aurait littéralement jamais vu le jour sans toi. Cinq ans que l'on partage notre vie ensemble et tu es devenu indispensable à mon quotidien. Tu m'aides à grandir et me tires vers le haut chaque jour, tu es devenu un véritable repère pour moi. On a déjà accompli tellement de choses en si peu de temps, que l'avenir me semble facile à tes côtés. C'est le début d'une nouvelle vie, une vie surement moins facile que la vie étudiante que nous avons mené jusqu'à présent, mais je me sens soulagé et me réjouis d'avance de savoir qu'on la partagera ensemble. Je te remercie encore d'être ce que tu es et de faire partie de ma vie.

Une pensée pour mon grand-père Alain, parti bien trop tôt et qui, j'en suis sûr, aurait été fier du travail accompli, **et pour mon arrière-grand-mère Anna**.

Cette thèse vous est dédiée.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLES DES MATIÈRES

Partie 1 : Cancer ORL & Cisplatine 17

I. Cancer ORL 17

I.1. Définition 17

I.1.A. Rappels 17

I.1.B. Cancer des Voies Aérodigestives Supérieures 19

I.2. Épidémiologie 22

I.2.A. Généralités 22

I.2.B. Facteurs de risques 22

I.2.B.a. Tabac & Alcool 22

I.2.B.b. Virus du Papillome Humain (HPV) 23

I.2.C. Tableau récapitulatif épidémiologie 24

I.3. Physiopathologie 25

I.3.A. Généralités 25

I.3.B. Mécanisme cellulaire 25

I.4. Diagnostic 26

I.4.A. Manifestations cliniques 26

I.4.B. Confirmation du diagnostic et bilan initial 28

I.4.C. Stadification 28

I.5. Prise en charge thérapeutique 29

I.5.A. Objectifs 30

I.5.B. Éducation thérapeutique du patient (ETP) 30

I.5.C. Modalités thérapeutiques 31

I.5.C.a. Modalités curatives de première intention 31

I.5.C.b. Prise en charge d'une rechute locale ou locorégionale 33

I.5.C.c. Traitement palliatif 34

I.6. Conclusion 34

II. Traitement médicamenteux & Cisplatine 35

II.1. Prise en charge médicamenteuse 35

II.1.A. Historique chimiothérapie 36

II.1.B. Principe de la chimiothérapie 37

II.1.C. Les différents types de chimiothérapies 38

II.1.C.a. Chimiothérapie à visée curative 38
II.1.C.b. Chimiothérapie adjuvante 39
II.1.C.c. Chimiothérapie palliative 40
II.1.C.d. Chimiothérapie expérimentale 40
II.2. Médicaments cytotoxiques 41
II.2.A. Mode d'action général des cytotoxiques 41
II.2.B. Alkylants et apparentés 43
II.3. Cisplatine 44
II.3.A. Historique 44
II.3.B. Pharmacologie 45
II.3.B.a. Structure chimique 45
II.3.B.b. Mécanisme d'action 46
II.3.B.c. Mécanisme de résistance au Cisplatine 47
II.3.B.d. Pharmacocinétique 48
II.3.C. Clinique 49
II.3.C.a. Indications thérapeutiques 49
II.3.C.b. Posologie & mode d'administration 50
II.3.C.c. Contre – indications 51
II.3.C.d. Mises en garde spéciales & précautions d'emploi 52
II.3.C.e. Interactions 55
II.3.C.f. Grossesse et allaitement 58
II.3.C.g. Effets indésirables 58
II.3.C.h. Surdosage 65

Partie 2 : Étude expérimentale sur l'administration en perfusion courte durée de Cisplatine 66

I. Introduction 66
I.1. Présentation 66
I.2. Objectif 67
II. Matériel & Méthode 67
II.1. Recueil des patients traités par perfusion courte durée de Cisplatine 68
II.2. Mesure des concentrations plasmatiques de cisplatine 68
II.2.A. Concentration maximale (C_{max}) 69
II.2.B. Concentration minimale (C_{min}) 69
II.3. Paramètres pharmacocinétiques 69

II.3.A. Rappel 69
II.3.B. Clairance (Cl) 70
II.3.C. Aire sous la courbe (AUC) 71
II.4. Logiciel informatique : KineticPro® 71
II.4.A. Concentration minimale prédite (C_{minP}) 73
II.5. Suivi de la réponse pharmacodynamique 74
II.5.A. Efficacité 74
II.5.B. Toxicité 75
II.5.C. Plateforme informatique : Axigate® 76
II.6. Création d'une base de données 76
II.6.A. Patients de l'étude expérimentale 77
II.6.B. Patients avec bonne tolérance 77
II.6.C. Patients avec mauvaise tolérance 77
II.6.D. Patients avec réponse thérapeutique au traitement 77
II.6.E. Patients sans réponse thérapeutique au traitement 77
II.7. Analyse statistique 77
III. Résultats 78
III.1. Identification de la fenêtre thérapeutique 78
III.2. Simulation d'adaptation de posologie 79
IV. Discussion 81
V. Conclusion 82

Index des Figures

Figure 1 : Anatomie des voies aérodigestives supérieures [7]

Figure 2 : Classification des médicaments du cancer

Figure 3 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée curative [13]

Figure 4 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie adjuvante [13]

Figure 5 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie palliative [13]

Figure 6 : Les différents modes d'action des cytotoxiques. [15]

Figure 7 : Récapitulatif des différentes cibles des médicaments en chimiothérapie. [14]

Figure 8 : Différence entre mono-alkylants et bi-alkylants. [13]

Figure 9 : Structures des complexes de platine synthétisés par Rosenberg

Figure 10 : Hydrolyse du cisplatine

Figure 11 : Formation des adduits ADN – Platine : (a) bifonctionnel interbrin, (b) bifonctionnel intrabrin, (c) monofonctionnel

Figure 12 : Identification des paramètres pharmacocinétiques par KineticPro®

Figure 13 : Simulation de l'élimination du cisplatine et détermination de la CminP avec KineticPro®

Figure 14 : Stratégie de personnalisation des soins dans le cadre des nouveaux protocoles de prise en charge des patients atteint de cancer ORL et traités par une chimiothérapie à base de Cisplatine

Index des Tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif de l'épidémiologie des cancers des VADS [6]

Tableau 2 : Principales circonstances de découverte d'un cancer ORL selon la topographie de la tumeur.

Tableau 3 : Estimation de la survie à 5 ans chez un patient atteint de cancer ORL en fonction de sa topographie et de son stade.

Tableau 5 : Identification de la fenêtre thérapeutique du cisplatine en perfusion de 3 heures ciblant la C_{max} plasmatique à T_{3H}

Tableau 6 : Simulation d'adaptation de dose de cisplatine pour le patient #2

Partie 1 : Cancer ORL & Cisplatine

I. Cancer ORL

I.1. Définition

I.1.A. Rappels

Le cancer est une prolifération anarchique de cellules anormales qui envahissent un organe, puis les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme par voie sanguine ou lymphatique pour former de nouvelles tumeurs dans d'autres parties du corps (métastases).

Constitué d'environ 100 000 milliards de cellules, l'organisme humain fonctionne grâce à un équilibre constant entre la production de nouvelles cellules et la destruction d'autres cellules. Un cancer survient à partir d'une cellule normale altérée par un certain nombre d'anomalies, des mutations, qui ne sont pas réparées par les processus habituels. La cellule devient anormale et, si elle n'est pas détruite, peut se multiplier pour former une tumeur.

La vie des cellules est ainsi sous le contrôle de deux mécanismes : le cycle cellulaire qui conduit à la fabrication de cellules par leur division et l'apoptose, processus de mort cellulaire programmée, qui conduit à la destruction des cellules vieilles ou défectueuses.

La cancérogénèse se traduit, au niveau cellulaire, par des altérations de l'ADN, provoquées par une agression extérieure (alcool, tabac, soleil, virus, radiations …) ou une prédisposition génétique, qui vont conduire à l'apparition de mutations génétiques. Ces mutations oncogènes inhibent l'apoptose et conduisent à une prolifération anarchique de

cellules cancéreuses [5]. On considère qu'il faut environ une dizaine de mutations pour que le phénomène de cancérisation apparaisse.

En effet, les mutations de l'ADN sont le plus souvent silencieuses entrainant des variations très légères de ce dernier et générant des polymorphismes sans conséquence pour la plupart des cas. En revanche, les anomalies qualitatives ou quantitatives impliquant des gènes entiers sont beaucoup plus graves. Ce sont ces mutations de l'ADN qui participent au processus de cancérisation.

Différents types de gènes participant à la cancérogénèse ont été identifiés :

- Les proto-oncogènes (Bcl-2, ERBB) : ils ont pour rôle de favoriser la prolifération normale des cellules. Une mutation sur ces gènes, qui deviennent alors des oncogènes, peut avoir pour conséquence une activation de leur fonctionnement, entrainant une stimulation anormale de la prolifération cellulaire.
- Les gènes permettant à la cellule de réparer son ADN lorsqu'il est endommagé : la déficience de ces gènes joue un rôle-clé dans l'apparition des cancers.

Les gènes suppresseurs de tumeur (p53, p21) ont, au contraire, pour rôle de freiner la prolifération normale des cellules. Une mutation sur ces gènes peut entraîner une inactivation ou une diminution de leur fonctionnement, ce qui aboutit aussi à une stimulation anormale de la prolifération cellulaire.

Bien que les cancers dérivent de tissus différents, avec des étiologies multiples et que la progression tumorale implique une combinaison de changements génétiques et épigénétiques multiples, la prolifération cellulaire déréglée et l'inhibition de la mort cellulaire fournissent la plateforme nécessaire et indispensable pour la progression néoplasique.

En clair, le support de la cancérogénèse est la division cellulaire. Des milliers d'erreurs sont commises pendant cette phase. Si ces erreurs disposent d'un certain seuil, les gènes suppresseurs de tumeurs déclenchent la mort de la cellule (apoptose). Pourtant, ce sont presque un million de cellules qui entrent en apoptose chaque seconde dans le corps d'un être humain adulte. En effet le génome de chaque cellule humaine est formé par environ 3 milliards de paires de bases (pour environ 25.000 gènes), avec un taux de mutation estimé de 1 à 2 x 107 par gène par division cellulaire. Malgré cela, le système n'est pas infaillible et des erreurs plus subtiles peuvent subsister et s'accumuler au fil des mitoses pour donner naissance à des cellules cancéreuses.

Cette transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, qui peut durer des dizaines d'années et qui est définie par plusieurs étapes : l'initiation, la promotion et la progression pour arriver aux métastases. Au terme de cette transformation, la cellule cancéreuse a acquis un certain nombre de caractéristiques :

- Son indépendance vis-à-vis des signaux qui régulent (favorisent ou freinent) habituellement sa croissance et sa division,
- Sa capacité à échapper au processus de mort cellulaire programmée (apoptose),
- Sa capacité à se diviser indéfiniment.

Ultérieurement, dotées de ces caractéristiques, les cellules cancéreuses parviennent à provoquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irrigueront la tumeur et l'alimenteront en oxygène et en nutriments. C'est ce qu'on appelle l'angiogenèse. Ce point est capital car, sans irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait pas grossir au-delà d'un dixième de millimètre. Par ailleurs, les cellules cancéreuses deviennent capables de s'insinuer dans les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme pour donner des métastases.

Au-delà, les cellules cancéreuses sont capables de corrompre les cellules qui les entourent et de les utiliser à leur avantage. Une tumeur est toujours formée par un agglomérat de cellules cancéreuses et de cellules normales, qui collaborent entre elles.

I.1.B. Cancer des Voies Aérodigestives Supérieures

Les cancers de la sphère ORL, aussi appelés cancers de la tête et du cou ou cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), représentent l'ensemble des cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, des sinus et de la face. Il y a plus de trente localisations différentes au sein de la tête et du cou où une tumeur peut se développer. Ce sont des cancers redoutés à cause des conséquences esthétiques et fonctionnelles de leurs traitements. Ils peuvent en effet avoir un impact majeur sur la capacité à s'alimenter, à respirer et à parler normalement.

Plus de 90 % d'entre eux sont des carcinomes épidermoïdes : ce sont des cancers qui se développent à partir de cellules de la couche superficielle de la muqueuse des VADS. Les autres cancers des VADS sont des carcinomes indifférenciés, des adénocarcinomes ou encore des sarcomes.

Le site d'origine anatomique d'un carcinome épidermoïde de ce type de cancer a des implications importantes quant au diagnostic, à la pathogénie, à la propagation, au pronostic et au traitement, en raison des différences intrinsèques dans la biologie des cellules muqueuses et des cancers qui se développent à partir d'elles, ainsi que les différences dans les modes de drainage lymphatique et la proximité d'autres structures dans cette région compacte [1].

- **Rappel anatomique :**

Les voies aériennes digestives supérieures (VADS) correspondent à la partie haute des appareils digestif et respiratoire. Carrefour des voies utiles pour manger et respirer, les VADS regroupent un ensemble de conduits et de cavités également indispensables à la parole et l'olfaction.

Elles sont constituées de plusieurs organes :

- Le nez et les fosses nasales
- La bouche
- Le pharynx
- Le larynx
- La trachée
- L'œsophage
- Les ganglions cervicaux

La partie supérieure de l'appareil digestif : elle assure le passage des aliments depuis la bouche vers l'œsophage, puis l'estomac. Elle comprend la bouche (lèvres, langue, palais, gencives) et le pharynx, appelé couramment la gorge. Le pharynx se divise en trois parties : le nasopharynx (fosses nasales), l'oropharynx (amygdales, voile du palais, luette, base de la langue) et l'hypopharynx (épiglotte, ouverture supérieure de l'œsophage). Il constitue la voie commune par laquelle les aliments et l'air passent. Outre la déglutition et la respiration, le pharynx est également impliqué dans la phonation et l'audition [5].

La partie supérieure de l'appareil respiratoire : elle permet le passage de l'air de l'extérieur vers les poumons, en passant par la trachée. Elle comprend le nez et les sinus, le nasopharynx et le larynx. Le larynx, qui permet le passage de l'air inspiré vers les poumons, abrite les cordes vocales. L'éthmoïde, l'os situé au-dessus du nez entre les yeux, fait aussi partie des VADS [5].

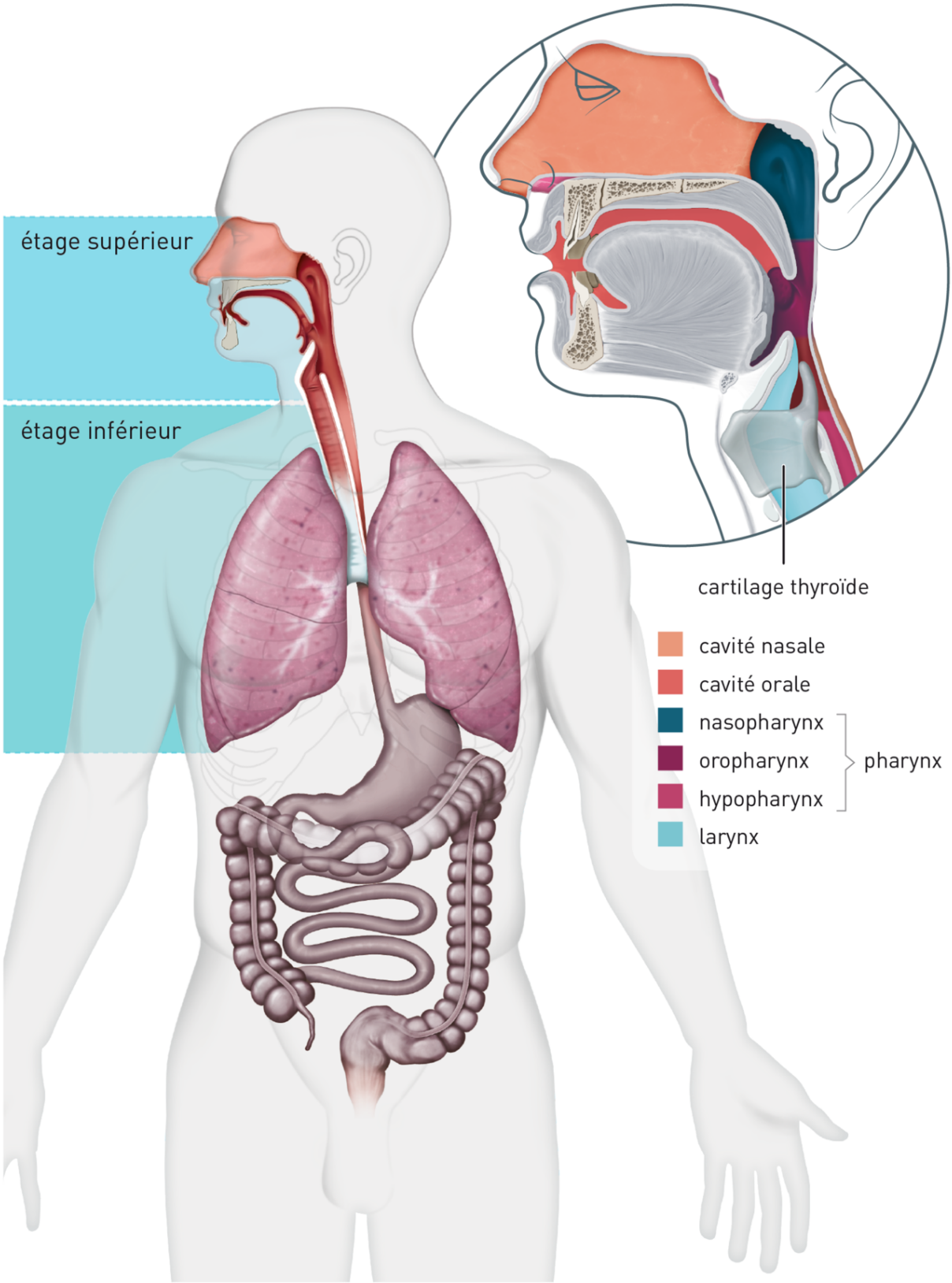


Figure 1 : Anatomie des voies aérodigestives supérieures [7]

I.2. Épidémiologie

I.2.A. Généralités

Avec une estimation en 2008 s'élevant à 16 000 nouveaux cas par an, les cancers des voies aérodigestives supérieures se situent au cinquième rang des cancers les plus fréquents en France et représentent 17% des cancers du pays. Ces cancers sont principalement masculins (80 % des nouveaux cas sont des hommes). En 2007, près de 60 000 patients étaient en affection longue durée (ALD) pour un cancer des VADS. La mortalité est estimée à près de 5 000 patients par année. L'âge moyen est de 55 à 60 ans.

Les cancers des VADS regroupent une grande diversité de tumeurs. Les circonstances diagnostiques, le bilan initial, la prise en charge et le suivi de ces cancers sont eux-mêmes orientés selon la topographie et l'histologie de la tumeur considérée. [4]

I.2.B. Facteurs de risques

I.2.B.a. Tabac & Alcool

Historiquement, l'évaluation de cancers de la sphère ORL démontrait que les patients présentaient généralement des facteurs de risques que sont le tabagisme et la consommation d'alcool. Les deux montrent une relation dose-réponse évidente, c'est pour cela que ce sont les principaux facteurs étiologiques et de risque de carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

L'intoxication tabagique est le principal facteur de risque de cancer en France. Il est responsable de 54 à 87% des cancers ORL. Ainsi, les fumeurs ont un risque 3 à 6 fois supérieur de développer ce type de cancer que les non-fumeurs. Fumer un produit irritant, quel qu'il soit, augmente le risque de cancer local, mais la nicotine et d'autres composants des feuilles de tabac ont un effet direct sur la muqueuse buccale et augmentent le risque de cancer épidermoïde.

L'alcool est également un agent cancérigène ; sa consommation ainsi que son usage éventuel dans les bains de bouche augmentent le risque. Il augmente pour une consommation supérieure

à deux verres d'alcool par jour. Il augmente régulièrement avec la dose sans effet seuil et ne dépend pas du type d'alcool. De plus, l'alcool affecte les enzymes locales et systémiques de détoxification et peut augmenter le potentiel carcinogène d'autres agents environnementaux tels que : l'exposition aux radiations, notamment le rayonnement solaire ; le soudage, l'affinage de métaux, les gaz d'échappement des moteurs diesel, les poêles à bois et l'exposition à l'amiante ; les irritants chroniques, une carence en vitamine A ; une immunosuppression. [1]

Plus de 90 % des patients atteints d'un cancer des VADS sont doublement exposés, bien que leur absence n'élimine pas le diagnostic. La double consommation alcool-tabac décuple d'autant plus le risque de développer ce type de cancer que chacun potentialise l'effet de l'autre (effet synergique).

L'incidence de ces cancers liés à l'environnement est globalement en baisse. Cependant l'analyse de l'évolution des taux d'incidence par sexe montre des tendances opposées entre les hommes et les femmes.

- Chez l'homme, on observe une baisse de l'incidence liée à la diminution de la consommation d'alcool en France et dans une moindre mesure à la baisse de la consommation tabagique (taux moyen d'évolution annuelle : - 5 % entre 2000 et 2005).
- À l'inverse, on observe chez la femme une augmentation du nombre annuel de nouveaux cas (taux moyen d'évolution annuelle : + 1,6 % entre 2000 et 2005). Ces chiffres sont notamment corrélés à l'augmentation de leur consommation de tabac et d'alcool ces dernières années. [4]

I.2.B.b. Virus du Papillome Humain (HPV)

En revanche, une modification importante du risque est en évolution et touche plus spécifiquement les cancers de l'oropharynx. En effet, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) reconnaît le lien de causalité entre l'infection par HPV16 et le cancer de l'oropharynx : en France, en 2015, 34 % des nouveaux cas de cancers de l'oropharynx sont attribuables à l'HPV [6].

Son incidence est en augmentation et représente aujourd'hui environ 65% des cancers de l'oropharynx observés aux Etats-Unis et en Europe. Ils affectent une population plus jeune (50 à 60 ans contre 55 à 65 ans pour les cancers de l'environnement), avec une absence d'intoxication alcoolo-tabagique, un niveau socio-économique plus élevé. Les patients atteints de cancer de l'oropharynx lié au HPV ont un pronostic trois fois meilleur que les patients atteints de cancer lié à l'environnement du fait d'une meilleure radio et chimio sensibilité.

Le HPV est transmis par contact épithélial, et le risque de cancer de l'oropharynx lié au HPV augmente avec le nombre de partenaires sexuels différents. L'ADN du sous-type HPV16 peut être trouvé dans les cellules tumorales, et les protéines virales oncogènes E6 et E7 sont responsables et nécessaires à la croissance et la survie des cellules cancéreuses en interférant dans d'importantes voies de signalisation. [1]

I.2.C. Tableau récapitulatif épidémiologie

TOPOGRAPHIE	REPARTITION	TYPE HISTOLOGIQUE	PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE
Cavité buccale	20-25 %	Carcinome épidermoïde	Alcool et tabac (effet synergique)
Oropharynx	10-15 %		Alcool et tabac (effet synergique), HPV oncogène
Hypopharynx	25-30 %		Alcool et tabac (effet synergique)
Larynx	30-35 %		Tabac (prédominant), alcool
Sinus Ethmoïde Fosses nasales	< 1 %	Adénocarcinome	Exposition professionnelle : poussières de bois, nickel, aldéhyde formique, acide chromique
Nasopharynx	< 1 %	Carcinome nasopharyngé	Virus d'Epstein Barr (EBV)

Tableau 1 : Récapitulatif de l'épidémiologie des cancers des VADS [6]

I.3. Physiopathologie

I.3.A. Généralités

Le développement d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou est un processus en plusieurs étapes dans lequel les premiers changements génétiques évoluent vers la malignité franche.

Dans les cancers liés à l'environnement, un clone précancéreux de cellules de la muqueuse peut être localisé dans un site unique de la tête et du cou, ou plusieurs clones peuvent se développer indépendamment dans de nombreux sites. La pathogénie du cancer de l'oropharynx lié au HPV est moins bien comprise ; à court terme, on trouve peu de second cancer et le risque à long terme est inconnu. En revanche, environ 20 % des patients atteints de cancers imputables à l'environnement vont développer un deuxième cancer primitif, le plus souvent de la tête et du cou, du poumon et de l'œsophage ; chez 5 % des patients, on trouve d'abord un second cancer primitif synchrone. [1]

I.3.B. Mécanisme cellulaire

Dans les cancers liés à l'environnement, le cycle cellulaire est dérégulé de façon suivante :

- La perte rapide de p16, un inhibiteur de la cycline D1, ou par régulation à la hausse de la cycline D1 ;
- p53 est inactivée par divers mécanismes de prévention de la mort cellulaire programmée ;
- La signalisation mitogène est amplifiée par une régulation positive de la fonction du récepteur du facteur de croissance épidermique ;
- La cyclo-oxygénase-2 est surexprimée, inhibant ainsi l'apoptose et favorisant l'angiogenèse ;
- Une instabilité chromosomique avec aneuploïdie se développe.

Beaucoup de ces premiers changements moléculaires et fonctionnels se produisent sans altération évidente de l'aspect physique de la muqueuse buccale, bien qu'une leucoplasie puisse apparaître.

Dans les cancers oropharyngiens liés au HPV, les voies RB et p53 sont inactivées par les protéines oncogènes du HPV, E6 et E7. En conséquence la protéine p16 est régulée à la hausse comme biomarqueur d'une tumeur induite par le HPV. En raison de l'inactivation de p53 et de RB, ces patients présentent respectivement une dérégulation de la croissance cellulaire et de l'apoptose induite par des lésions de l'ADN.

Ces différences entre les facteurs génétiques et moléculaires des cancers de l'oropharynx liés au HVP et ceux liés à l'environnement contribuent au choix du traitement le plus adapté. [1]

I.4. Diagnostic

I.4.A. Manifestations cliniques

L'accessibilité relative de la tête et du cou à l'inspection directe rend l'examen physique particulièrement important pour le diagnostic et la stadification. Les cancers des VADS sont initialement paucisymptomatiques. Ils peuvent alors être détectés à l'occasion d'une consultation chez le dentiste ou lors d'un examen ORL classique. Comme ils sont assez généraux, ces signes cliniques sont parfois négligés, ce qui explique que le diagnostic soit souvent posé à un stade avancé de la maladie.

Les principaux signes cliniques évocateurs, liés au siège de la tumeur, sont présentés ci-dessous. Leur caractère unilatéral et/ou leur persistance sont évocateurs et doivent systématiquement faire rechercher un cancer. Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou sont essentiellement des tumeurs locales ou régionales, l'expression première par une métastase à distance est rare. L'amélioration transitoire par un traitement antibiotique ne doit pas être un élément rassurant. Le diagnostic peut être suspecté en cas d'altération de l'état général et d'amaigrissement chez un patient à risque. Ces tumeurs, particulièrement lymphophiles, peuvent également être révélées par une atteinte ganglionnaire cervicale isolée. Toute

adénopathie cervicale isolée doit faire l'objet en priorité d'un bilan ORL et de la cavité buccale [4].

TOPOGRAPHIE	SIGNES CLINIQUES
Sinus Fosses nasales Cavum	• Obstruction nasale • Rhinorrhée • Epistaxis • Déformation faciale • Diplopie • Hypoacousie • Anosmie
Cavité buccale	• Lésion érythroleucoplasique persistante
Oropharynx	• Ulcération infiltrée souvent indolore et persistante • Tuméfaction • Trouble de mobilité linguale • Otalgie réflexe • Tache pigmentée
Hypopharynx Larynx	• Gêne ou douleur à la déglutition • Dyspnée • Dysphonie • Otalgie réflexe
Toutes topographies	• Adénopathie cervicale isolée • Altération de l'état général (asthénie, perte d'appétit et perte de poids) chez un patient à risque

Tableau 2 : Principales circonstances de découverte d'un cancer ORL selon la topographie de la tumeur.

I.4.B. Confirmation du diagnostic et bilan initial

Devant toute suspicion de cancer des VADS, un interrogatoire et un examen clinique sont systématiques :

- Recherche des facteurs de risque incluant les expositions professionnelles,
- Inspection complète de la cavité buccale et de l'oropharynx,
- Palpation endobuccale,
- Recherche d'une ou plusieurs adénopathies cervicales, habituellement unilatérales, dures, fixées et initialement indolores,
- Recherche d'une otite sérieuse unilatérale,
- Recherche et quantification d'une perte de poids,
- Évaluation du statut social et familial.

Des examens complémentaires sont aussi à prescrire pour faire le bilan initial :

- Endoscopie des VADS : systématique ;
- Analyse histologique des biopsies : systématique ;
- Imagerie : TDM et/ou IRM selon la topographie de la tumeur et TDM thoracique, voir TEP si risque élevé, pour rechercher une localisation synchrone ou secondaire. [5]

I.4.C. Stadification

La stadification d'un carcinome de la tête et du cou est fondée sur le système de classification TNM. C'est à Pierre Denoix, chirurgien cancérologue français, que l'on doit la création de ce système entre 1943 et 1952 dans le but de créer un langage universel traduisant la situation oncologique et le pronostic d'un patient, selon l'extension anatomique de la tumeur. L'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) reprit très vite ce système qui repose sur l'évaluation de trois paramètres T, N, et M :

- T (*Tumeur*) représentant l'extension locale de la tumeur primitive, avec des chiffres croissants de 0 à 4 ;

- N (*Ganglions*) la présence ou l'absence d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale, avec des valeurs de 0 à 3 ;
- M (*Métastase*) la présence ou l'absence d'atteinte métastatique à distance, avec deux valeurs 0 et 1. [8]

Pour une localisation donnée, le facteur pronostic majeur est le stade déterminé par la classification TNM :

- ⇨ Stade I : T_1 N_0 M_0
- ⇨ Stade II : T_2 N_0 M_0
- ⇨ Stade III : T_3 N_0 M_0 ou T_{1-3} N_1 M_0
- ⇨ Stade IV : T_4 ou N_2/N_3 ou M_1

La survie observée à 5 ans en fonction des localisations et du stade est résumée dans le tableau ci-dessous : [2]

Stades	Cavité buccale	Nasopharynx	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx	Glandes salivaires
I	60 %	56 %	50 %	35 %	70 %	75 %
II	46 %	49 %	47 %	31 %	57 %	59 %
III	36 %	45 %	37 %	31 %	48 %	46 %
IV	23 %	34 %	26 %	17 %	32 %	27 %

Tableau 3 : Estimation de la survie à 5 ans chez un patient atteint de cancer ORL en fonction de sa topographie et de son stade.

I.5. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et adressée au médecin traitant du patient.

Les indications sont établies en fonction notamment de l'histologie, du stade de la maladie et de l'état général du patient. Elles sont discutées avec le patient et font l'objet d'un accord mutuel, l'ensemble de ces éléments étant consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient.

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend.

La participation à des essais cliniques doit être encouragée dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004. Un registre actualisé des essais cliniques français en cancérologie est disponible sur le site de l'Institut National du Cancer.

Une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés [4].

I.5.A. Objectifs

La mise en place d'un traitement anti-cancéreux doit atteindre différents critères :

- Conduire un traitement adapté au patient et au stade de sa maladie ;
- Éviter les complications liées au traitement et minimiser les séquelles thérapeutiques ;
- Préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient et à son entourage (choix d'une personne de confiance, notamment) ;
- Accompagner le patient dans l'acquisition et le maintien des compétences dont il a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.

I.5.B. Éducation thérapeutique du patient (ETP)

L'éducation thérapeutique vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables. L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

L'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui permettent au patient de :

- Comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique, les précautions à prendre ;

- Arrêter toute éventuelle intoxication alcoolo-tabagique ;
- Identifier ses douleurs et soulager ses symptômes ;
- Améliorer l'observance d'un traitement ambulatoire ;
- Réaliser des gestes techniques et des soins ;
- Participer à la planification du suivi après le traitement ;
- Adapter son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.) ;
- Prévenir des complications évitables ;
- Faire face aux problèmes engendrés par la maladie notamment en termes d'activité professionnelle ;
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

En outre, une information sera fournie sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants socio-éducatifs ; et sur les organismes, dont les associations de patients, pouvant soutenir les patients et leur entourage et les aider à faire connaître et valoir leurs droits. [4]

I.5.C. Modalités thérapeutiques

I.5.C.a. Modalités curatives de première intention

Il faut systématiquement conseiller l'arrêt du tabac et/ou de l'alcool aux patients concernés et mettre à leur disposition les aides possibles pour obtenir le sevrage, si besoin en faisant appel aux équipes spécialisées.

La stratégie thérapeutique est discutée selon la topographie et le stade de la tumeur mais aussi l'état général du patient et son choix éclairé.

Les deux modalités curatives de première intention sont la chirurgie et/ou la radiothérapie (associées ou non à la chimiothérapie). La chirurgie est généralement la modalité de référence des tumeurs de la cavité buccale, et la radiothérapie pour les tumeurs du cavum.

Dans le cas de certains cancers localement évolués du larynx et de l'hypopharynx, afin d'éviter la laryngectomie totale, le concept de « préservation d'organe » est décrit. Il correspond aux

techniques associant chimiothérapie et radiothérapie. L'objectif est la conservation des différentes fonctions physiologiques du larynx (protection des voies aériennes supérieures avec une déglutition sans fausse route et sans sonde d'alimentation, une respiration et une phonation sans trachéotomie). Ce concept est discuté pour chaque patient notamment selon les possibilités liées à l'extension de la tumeur.

La chirurgie d'un cancer, la radiothérapie et la chimiothérapie doivent être réalisées au sein d'établissements autorisés selon les critères définis par l'Institut National du Cancer. [4]

- **Modalités de la chirurgie**

La chirurgie peut être réalisée par voie externe ou par voie endoscopique.

La chirurgie carcinologique doit permettre une exérèse complète de la tumeur avec des marges de sécurité (résection en tissu sain) tout en visant au maximum à préserver la fonction de l'organe atteint. Le curage ganglionnaire peut être plus ou moins étendu, uni ou bilatéral, fonctionnel ou radical selon le siège de la tumeur primitive et le stade de la maladie.

Selon la topographie et l'étendue de la résection, une reconstruction est souvent nécessaire.

Une trachéotomie provisoire et/ou une alimentation par sonde entérale peuvent être nécessaires [4].

- **Modalités de la radiothérapie**

La radiothérapie concerne la tumeur (ou le lit tumoral si elle est réalisée en postopératoire) et/ou les aires ganglionnaires cervicales. Le volume des aires ganglionnaires à irradier est discuté selon la topographie et le volume de la tumeur primitive, le nombre et le volume des ganglions atteints, le siège des adénopathies, la présence ou non d'une rupture capsulaire. Ces éléments doivent être appréciés en tenant compte de l'ensemble des données fournies par l'examen clinique, l'imagerie, l'intervention chirurgicale et l'analyse histologique.

La radiothérapie en traitement principal : une radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité est la technique de choix. Elle est potentialisée par une chimiothérapie (ou une thérapie ciblée) dans les formes localement avancées.

La radiothérapie réalisée après une chirurgie : il est recommandé de ne pas dépasser le délai de sept semaines après la chirurgie pour débuter la radiothérapie postopératoire.

En cas de haut risque de rechute locorégionale, une chimiothérapie complémentaire (potentialisation de la radiothérapie) peut être associée en concomitance de la radiothérapie [4].

- **Modalités du traitement médicamenteux**

Le traitement médicamenteux repose sur deux classes pharmacologiques qui sont les chimiothérapies cytotoxiques et les thérapies biologiques ciblées.

Dans le cadre d'une stratégie curative, le traitement systémique peut, selon les situations, être indiqué en association à la radiothérapie (radio-chimiothérapie en concomitance) ou seule, en traitement néoadjuvant : polychimiothérapie.

Le choix du protocole tient compte de son profil de toxicité et des éventuelles comorbidités et état général du patient. Il doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits prescrits. Les sels de platine, le 5-FU, le docetaxel, le cetuximab (thérapie ciblée) et le méthotrexate sont les principales molécules utilisées, ainsi que toute autre molécule proposée dans le cadre d'un essai thérapeutique [4].

I.5.C.b. Prise en charge d'une rechute locale ou locorégionale

La rechute locale ou locorégionale est la principale cause d'échec au traitement initial dans les trois premières années après la fin du traitement. En cas de suspicion de rechute, celle-ci doit être histologiquement confirmée et complétée d'un nouveau bilan d'extension (clinique, radiologique).

Les modalités de prise en charge doivent être individuellement envisagées dans le cadre d'une RCP, en tenant compte du stade de la tumeur lors de la rechute, de sa résécabilité, des traitements précédemment reçus, du rapport bénéfice/risque attendu pour chacune des options et des choix du patient.

Les options thérapeutiques curatives possibles à envisager sont une chirurgie de rattrapage et/ou une radiothérapie (plus ou moins chimiothérapie). Une approche palliative par chimiothérapie seule peut être requise [4].

I.5.C.c. Traitement palliatif

Les soins palliatifs doivent être considérés en cas de maladie trop avancée (non résécable ou métastatique) ou de contre-indications à une prise en charge curative.

Pour les patients avec un bon score de performance, une mono-chimiothérapie ou une polychimiothérapie peut être envisagée en fonction des traitements préalablement reçus et après discussion en RCP. Elle peut permettre une prolongation de la survie et une amélioration de la qualité de vie.

Les indications de la radiothérapie palliative ou du traitement photodynamique avec agent photosensibilisant sont plus restreintes.

Une chirurgie à visée symptomatique peut être parfois indiquée. [4]

I.6. Conclusion

Les cancers de la sphère ORL sont un problème de santé publique majeur. La locorégionalité de ce type de cancer qui concerne la tête et le cou, engendre des séquelles, des symptômes et des effets secondaires extrêmement handicapants pour les patients.

Nous avons défini dans sa globalité ce qu'était cette maladie et comment la dépister et la traiter. Tous les éléments décrits précédemment sont essentiels dans la bonne compréhension de ce travail.

Nous allons à présent nous intéresser plus particulièrement à une molécule s'intégrant dans la prise en charge médicamenteuse des cancer ORL : le cisplatine.

II. Traitement médicamenteux & Cisplatine

II.1. Prise en charge médicamenteuse

La maladie cancéreuse se caractérise principalement par la prolifération incontrôlée ainsi que par l'échappement à la mort programmée (apoptose) des cellules malignes.

Actuellement, son traitement vise à l'éradication complète de ces cellules, à travers leur ablation, en inhibant leur prolifération et en induisant leur mort. La stratégie anticancéreuse repose une sur une stratégie multidisciplinaire qui fait appel à plusieurs moyens, utilisés seuls ou en combinaison : la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie externe ou interne et les traitements médicamenteux.

Parmi ces derniers, la chimiothérapie a longtemps été la seule option médicamenteuse, aujourd'hui plusieurs initiatives sont possibles avec :

- Les chimiothérapies cytotoxiques : ce sont des petites molécules issues de la chimie classique avec une action directe centrée sur l'ADN ou agissant en amont ou aval de la mitose tumorale.

- Les thérapies ciblées : ce sont des petites molécules issues de la chimie classique avec une action centrée sur les récepteurs ou les protéines impliquées dans les voies de signalisation de la cellule tumorale, sans forcément avoir un effet cytotoxique direct.

- L'hormonothérapie : utilisant des hormones ou des antihormones.

- L'immunothérapie : ce sont des biothérapies utilisant des immuno-modulateurs visant les Immune Check-Point (CPI). Elle a pour cible, non pas la tumeur, mais le système immunitaire du patient.

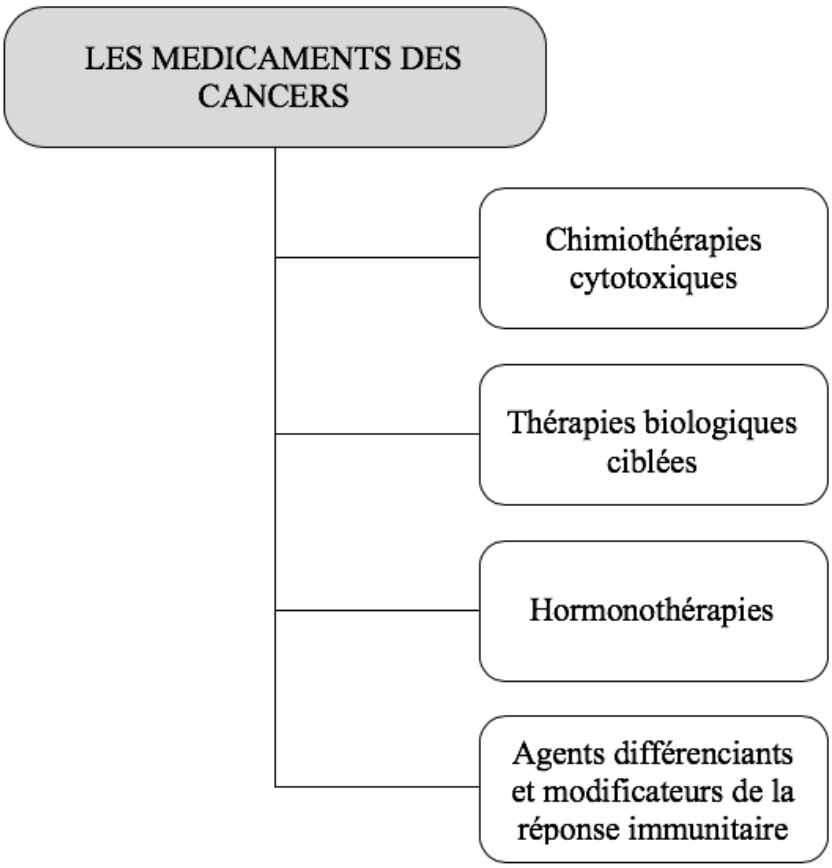


Figure 2 : Classification des médicaments du cancer

II.1.A. Historique chimiothérapie

Le terme de chimiothérapie fut introduit par Paul Ehrlich il y a plus d'un siècle. Il désigna d'abord l'ensemble des molécules chimiques utilisables en médecine, et fut employé pour parler des sels d'arsenic dans le traitement de la syphilis comme des sulfamides dans le traitement des maladies infectieuses. Mais depuis plus de cinquante ans, quand on parle de chimiothérapie, on évoque le traitement des cancers. Pourtant, chirurgie et radiothérapie dominèrent longtemps, et dominent encore, la prise en charge thérapeutique des cancers, sans être associées à l'image spécifique, généralement négative, de la cancérologie. La chimiothérapie des cancers est née au milieu du XX^{ème} siècle, et s'est lentement affirmée comme la « troisième modalité » de traitements des cancers, bien après la chirurgie, seule approche thérapeutique raisonnable jusqu'à la fin du XIXème siècle, et la radiothérapie, née de la découverte des rayons X par Wilhem Roentgen en 1895. La chimiothérapie a pris une extension importante depuis cette date,

vivant plusieurs révolutions dont chacune est apparue comme devant apporter une solution « définitive » au traitement des cancers, sans jusqu'ici y parvenir.

II.1.B. Principe de la chimiothérapie

La chimiothérapie est non spécifiquement anti-tumorale, elle touche essentiellement les cellules en division rapide, les masses cellulaires proliférantes. Les tumeurs sont pour la plupart des cellules à prolifération rapide, c'est en cela que les cytotoxiques vont avoir un mode d'action anti-tumoral. C'est pour cela que quel que soit la chimiothérapie, on observera chez le patient une toxicité ou des effets indésirables important avec une phase générale.

La phase générale est une imprégnation de la totalité de l'organisme envers l'agent anticancéreux. Il n'y a aucune spécificité dans la distribution d'un agent anticancéreux, il est incapable de faire la distinction entre une cellule tumorale et non tumorale. Cette exposition de l'agent anticancéreux à tout l'organisme doit donc éliminer le risque de dissémination.

Cette phase générale expose le patient à des toxicités mais cette toxicité peut être utile pour éviter le risque de dissémination métastatique. En effet, lors de la phase générale, la molécule active va pouvoir traiter des micro-foyers métastatiques invisibles à l'imagerie, et permettre ainsi une augmentation des chances de survie du patient.

Le principe du traitement médicamenteux anticancéreux est l'utilisation d'une polychimiothérapie qui a pour but de combiner des médicaments actifs sur des phases différentes du cycle et d'agir sur des cibles différentes pour obtenir une synergie d'action. Cela est due à plusieurs raisons :

- L'hétérogénéité de la population cancéreuse
- La non-synchronisation des cellules dans le cycle cellulaire lors de la division.
- La réduction de la toxicité individuelle de chaque molécule tout en maintenant une synergie des effets, due au fait de l'index thérapeutique étroit des anticancéreux entre leur concentration efficace et toxique.
- Le phénomène de résistance qui existe aussi chez les cellules cancéreuses.

La chimiothérapie est coordonnée en cycles ou cures répétés, séparés les uns des autres par un intervalle libre de tout traitement de 2 à 4 semaines, selon les protocoles de soins. La durée totale moyenne d'une chimiothérapie est généralement de 3 à 6 mois.

II.1.C. Les différents types de chimiothérapies

II.1.C.a. Chimiothérapie à visée curative

C'est la chimiothérapie qui constitue l'étape majeure (complémentaire à une autre étape le plus souvent) et qui peut amener à la guérison du patient. Si elle n'est pas effectuée correctement, il y a une perte de chance de rémission majeure du patient. La conséquence évidente est d'utiliser le meilleur protocole, aux doses nécessaires, c'est-à-dire celles qui ont le plus de chances d'amener vraiment à la guérison, et donc éventuellement à des fortes doses.

Du fait de cette nécessité d'obtenir une rémission complète durable, permettant une survie véritablement prolongée, il peut y être amené à prendre des risques, à entrainer une toxicité importante, avec nécessité de transfusions, voire d'hospitalisations en secteur protégé, et pouvant conduire au décès du malade. C'est pourquoi cette prise en charge est souvent effectuée chez des patients où la mort par leur cancer est obligatoire.

Il faut prendre des risques et se donner les moyens de les assumer, en utilisant le protocole optimal pour gérer les toxicités induites par la chimiothérapie. L'utilisation ou non de la chimiothérapie à visée curative dépend du type de cancer et du type de patient.

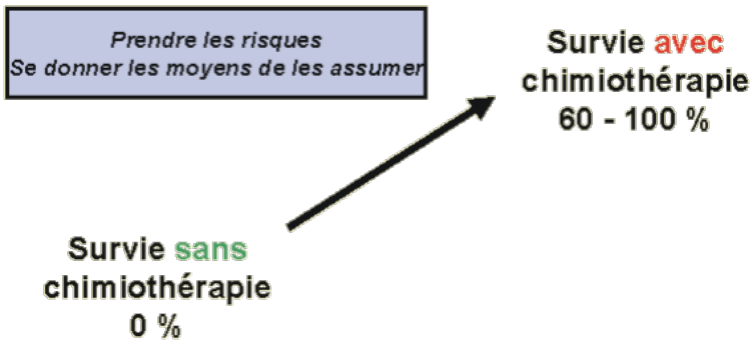


Figure 3 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée curative [13]

II.1.C.b. Chimiothérapie adjuvante

Dans cette situation, cette chimiothérapie est utilisée parce qu'on sait statistiquement que les malades ont plus de chances de survivre avec la chimiothérapie que sans. Mais ce n'est pas systématique pour tous les patients : les complications de la chimiothérapie peuvent annihiler l'effet positif attendu du traitement. Donc dans ces cas, il ne parait pas légitime de prendre des risques trop importants, en particulier d'entrainer des épisodes aplasiques prolongés ou nécessitant des hospitalisations à répétition.

La chimiothérapie adjuvante est prescrite après l'acte le plus essentiel (chirurgie ou radiothérapie). Grâce à la chimiothérapie adjuvante, les résultats de la chirurgie ou la radiothérapie se sont améliorés.

Ce traitement adjuvant concerne seulement 10 % des malades. En effet, 50 % des patients sont de toute façon guéris avec ou sans chimiothérapie adjuvante par le traitement initial ; tandis que 40% ne seront malheureusement ni guéris par le traitement initial ni par la chimiothérapie adjuvante.

Ce petit nombre de cible explique pourquoi de telles recherches sont faites à l'heure actuelle pour mieux connaître les facteurs pronostiques des traitements. Ainsi on pourrait éviter la chimiothérapie pour les 50 % de malades pour lesquels elle est inutile. A l'inverse on pourrait intensifier le traitement et prendre des risques pour les 40 % de malades pour lesquels cette chimiothérapie ne guérit pas. Malheureusement, aucune classification de malades n'est distinguée à l'heure actuelle, et tous reçoivent le même traitement adjuvant.

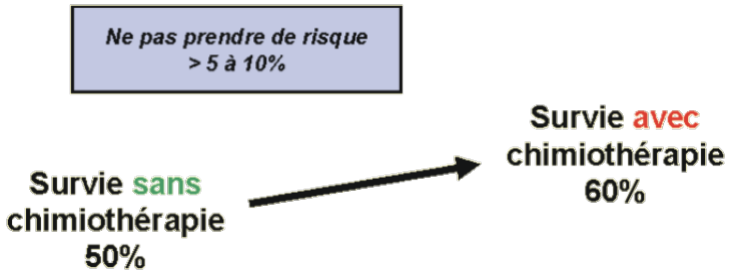


Figure 4 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie adjuvante [13]

II.1.C.c. Chimiothérapie palliative

Le but de cette chimiothérapie est de prolonger la vie des malades et d'en améliorer le confort. Il y a peu de chance d'obtenir une augmentation de la durée de vie ou alors pour quelques patients qui répondent particulièrement bien au traitement.

Statistiquement, il n'y a pas grande amélioration de la survie. Dans ce cas, il faut être prudent quant à la toxicité et à l'annonce de la mise en place du traitement au patient et sa famille.

La mise en place d'un tel traitement repose sur le bénéfice qu'en tire le patient, si ce dernier est nul ou que la toxicité est importante, il n'est pas légitime de poursuivre ce traitement. Ici, ce n'est pas tant la diminution des marqueurs oncogènes ou de la taille des métastases qui guident la thérapeutique, mais l'effet positif du traitement ressenti par le patient.

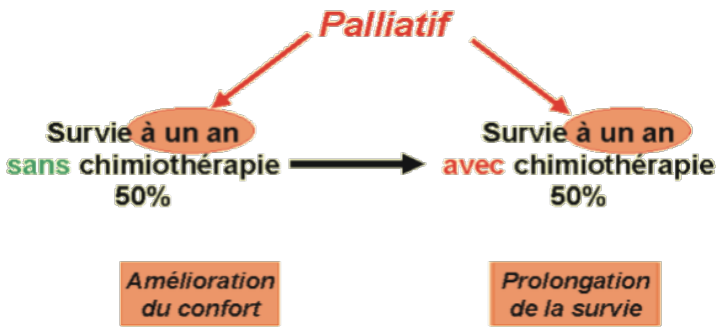


Figure 5 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie palliative [13]

II.1.C.d. Chimiothérapie expérimentale

Ces chimiothérapies dites expérimentales doivent justifier les règles l'utilisation des règles d'éthiques, codifiées dans la loi du Huriet de 1988 :

- Rédaction d'un protocole justifiant le traitement
- Avis d'un comité d'éthique
- Accord éclairé et écrit du patient
- Collection des informations afin de faire progresser les connaissances [13].

Le bénéfice clinique de ces chimiothérapies n'est pas démontré, ou encore discuté. Dans certains cas, l'intérêt est discuté, mais la chimiothérapie est utilisée en routine. Elles sont

relativement fréquentes en onco-pédiatrie, pour ne pas laisser l'enfant malade sans solution thérapeutique.

II.2. Médicaments cytotoxiques

II.2.A. Mode d'action général des cytotoxiques

Les agents cytotoxiques induisent une mortalité cellulaire par action directe ou indirecte sur le matériel génétique de la cellule (Acide DésoxyriboNucléique [ADN] et Acide RiboNucléique [ARN]) ou des protéines nécessaires à la division cellulaire. Leur effet est étroitement relié aux différentes phases du cycle cellulaire.

Au sein de la tumeur, les cellules cancéreuses sont très hétérogènes et elles ne sont pas toutes synchrones. Elles peuvent se trouver dans un état de repos (phase G_0) ou être engagées dans une des phases du cycle cellulaire (phases G_1, S, G_2 ou M). On peut aussi retrouver des cellules apoptotiques.

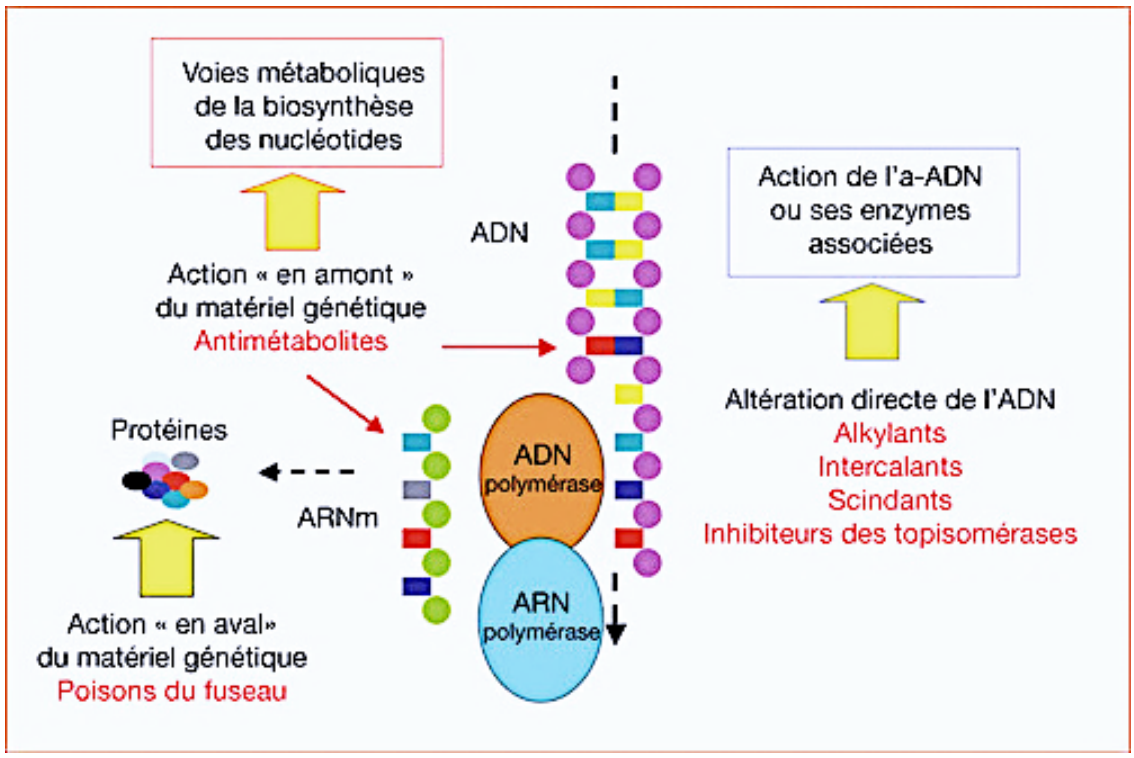


Figure 6 : Les différents modes d'action des cytotoxiques. [15]

On distinguera ainsi trois grands groupes de médicaments cytotoxiques en fonction de leur action sur le matériel génétique :

- Action directe sur l'ADN
    - Alkylants et apparentés
    - Inhibiteurs des Topo-Isomérases
    - Agents intercalants
    - Agents scindants
- Action indirecte sur le matériel génétique en amont : les Antimétabolites
    - Antifolates
    - Analogues nucléosidiques
- Action indirecte sur le matériel génétique en aval : les Antimitotiques
    - Vinca-alcaloïdes
    - Taxanes

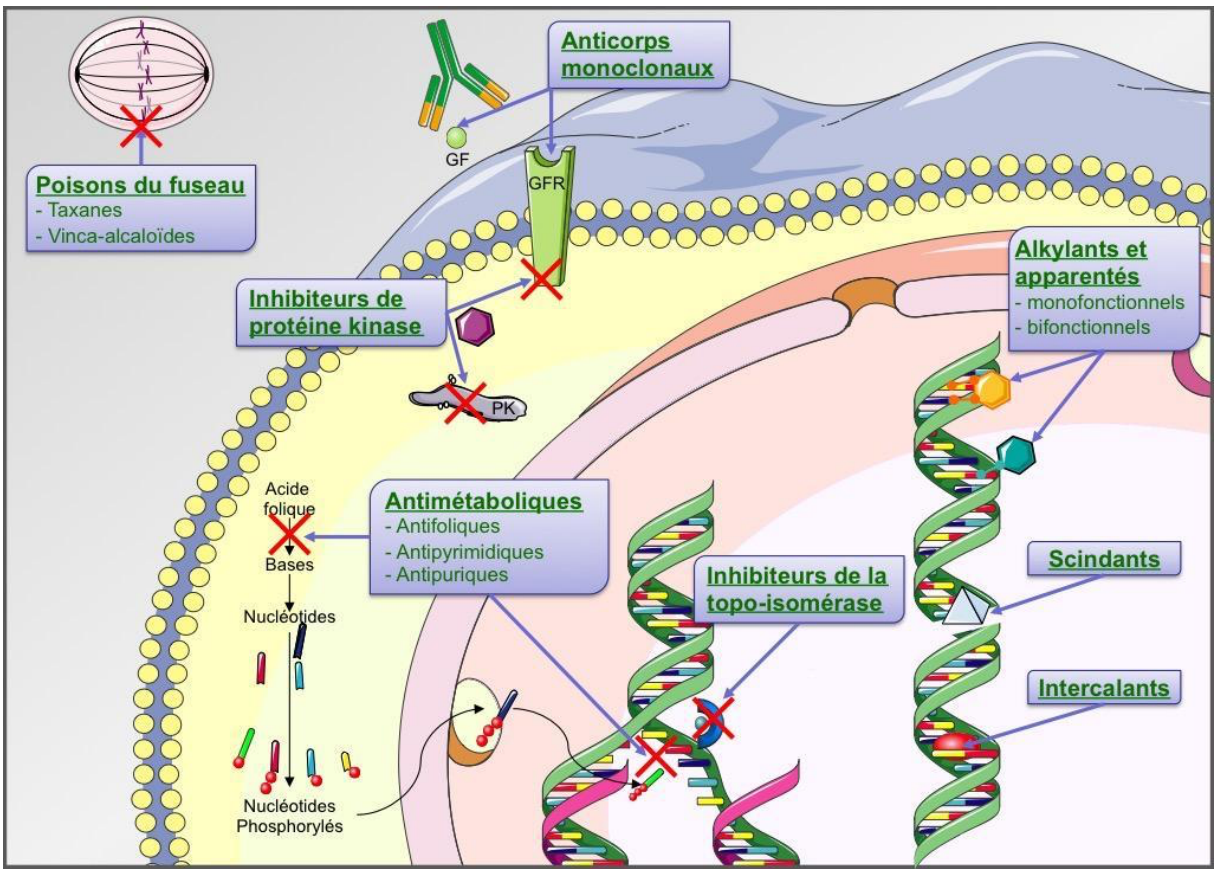


Figure 7 : Récapitulatif des différentes cibles des médicaments en chimiothérapie. [14]

II.2.B. Alkylants et apparentés

Le cisplatine fait partie de la famille que l'on appelle les alkylants et apparentés. Les alkylants sont les agents anticancéreux les plus anciens. Leur première utilisation date de la Première Guerre Mondiale où les soldats se servaient des moutardes à l'azote comme arme chimique particulièrement irritante pour l'arbre respiratoire. Plusieurs types de molécules ont été synthétisés par la suite à des visées anticancéreuses.

L'alkylation est l'action de remplacer un hydrogène par un groupement alkyl électrophile (méthyle, éthyle, propyle, etc …). L'alkylation peut avoir lieu sur toutes les molécules hydrogénées mais en cancérologie, seule l'alkylation du matériel génétique contribue à l'effet cytotoxique. Les agents alkylants sont très réactifs car leur site électrophile permet de fixer le groupement alkyl sur l'ADN par liaison covalente.

On retrouve deux types d'Alkylants :

- **Les alkylants mono-fonctionnels** : ils possèdent un seul groupement alkyl qui se fixera directement sur un nucléotide.
- **Les alkylants bi-fonctionnels** : ils possèdent deux groupements alkyls qui se fixeront entre deux nucléotides contigus pour former des ponts intra ou inter-caténaires.

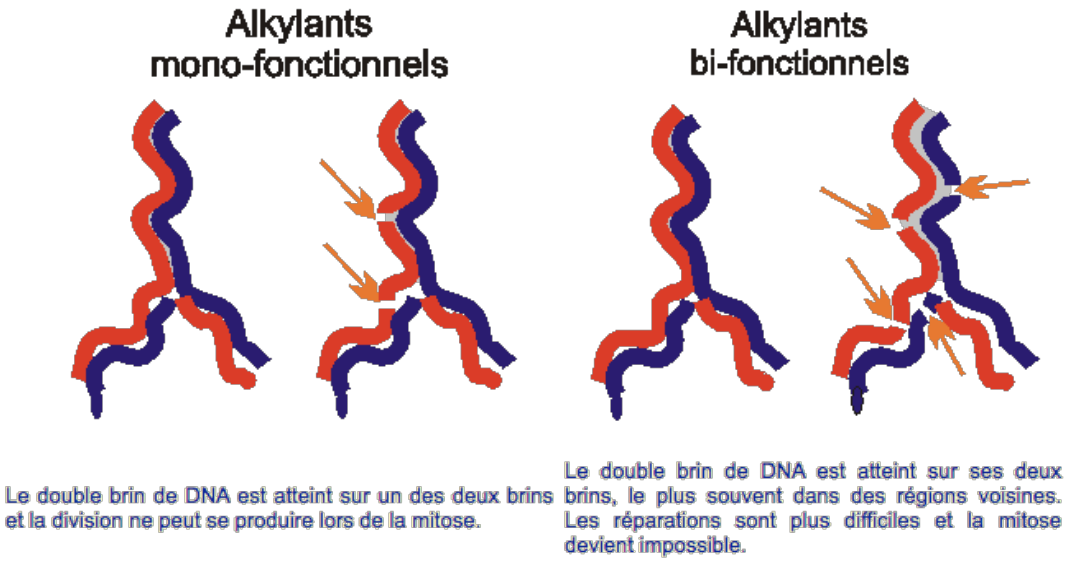


Figure 8 : Différence entre mono-alkylants et bi-alkylants. [13]

Lors de la division cellulaire, ce lien chimique covalent fort rend le dédoublement des deux brins d'ADN difficile et de ce fait sa transcription est arrêtée au niveau de l'agent alkylant, provoquant la mort de la cellule.

Dans la famille des alkylants, nous retrouvons les apparentés aux alkylants. Ces molécules ont exactement le même mode d'action mais ne possèdent pas de groupements alkyls dans leur structure. Ainsi elles fixeront par liaison covalente sur l'ADN un atome de platine notamment, pour les molécules appartenant à la famille des dérivés du platine.

II.3. Cisplatine

II.3.A. Historique

Le cisplatine est le premier complexe de platine à avoir été utilisé en chimiothérapie. Son domaine d'activité est vaste, mais son importante toxicité pour l'organisme limite son utilisation.

C'est en 1965 que Rosenberg publie le premier article sur l'activité anti-tumorale du cisplatine. En voulant étudier l'influence du champ électrique sur le processus de croissance de bactéries Escherichia Coli, il observe un comportement inhabituel : la division cellulaire est stoppée, mais la croissance des cellules continue.

Rosenberg montra que l'effet inhibiteur n'était pas dû au courant parcourant le milieu de culture, mais à la formation d'un complexe entre le platine libéré par les électrodes et le chlorure d'ammonium contenu dans le milieu.

Le cisplatine a reçu sa première approbation de la FDA (*Food and Drug Administration*) le 19 décembre 1978 et son introduction en clinique date des années 1970. Il représente une étape majeure dans l'histoire de la cancérologie. Ce vieux médicament est toujours indiqué dans de nombreuses pathologies, notamment les cancers de la tête et du cou, et apporte un bénéfice indiscutable. [20]

II.3.B. Pharmacologie

II.3.B.a. Structure chimique

Après la découverte de l'intérêt thérapeutiques des sels de platine par Rosenberg, deux complexes sont synthétisés dans leurs géométries *cis*- et *trans*- afin de tester leur activité anticancéreuse :

- Le Diamine – DichloroPlatine (DDP), complexe de Platine II : $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$
- Le Diamine – TetrachloroPlatine (DTP), complexe de Platine IV : $[Pt(NH_3)_2Cl_4]$

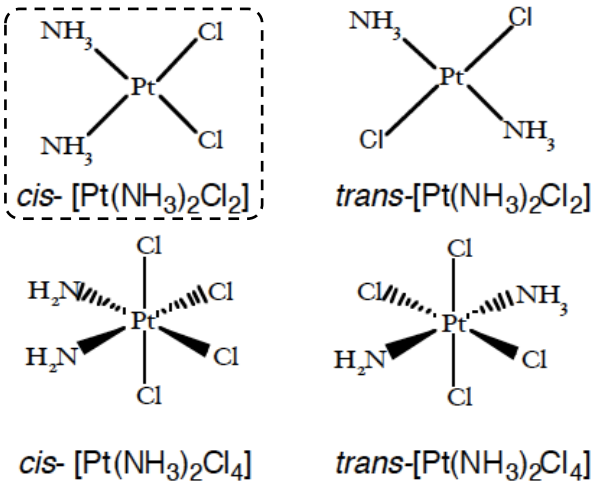


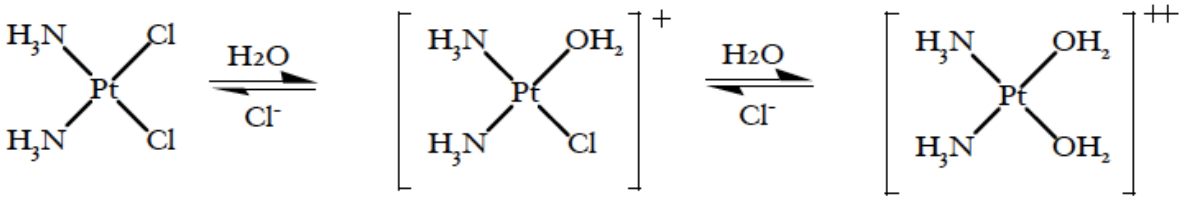
Figure 9 : Structures des complexes de platine synthétisés par Rosenberg

Cette étude a montré d'une part que les complexes *cis*- sont actifs, alors que leurs isomères *trans*- ne le sont pas, d'autre part que le *cis*- Diamine – DichloroPlatine (*cis*- DDP) est le plus actif des composés testés. [21]

Le complexe de platine II ou *cis*- DDP est aussi appelé Cisplatine.

II.3.B.b. Mécanisme d'action

De nombreuses études ont été portées sur le mécanisme d'action du cisplatine. Il a tout d'abord été montré que le complexe reste dans son état neutre tant qu'il circule dans les voies sanguines. La concentration en ions chlorures y est relativement forte, et empêche l'hydrolyse du composé. Le cisplatine entre ensuite dans la cellule par diffusion passive à travers la membrane. La diminution de la concentration en ions chlorure facilite alors l'hydrolyse en complexes très réactifs. [21]



<u>Figure 10</u> : Hydrolyse du cisplatine

Les complexes très électrophiles obtenus par l'hydrolyse peuvent réagir avec divers nucléophiles cellulaires, comme l'ARN, l'ADN, les protéines, le glutathion ou la méthionine. Parmi ces composants cellulaires, les cibles principales sont les atomes d'azote des bases purines et pyrimidines de l'ADN. L'établissement de ces liaisons avec l'ADN double brin donne lieu à différents adduits : bifonctionnels intrabrin et interbrin, ainsi que monofonctionnels. [22]

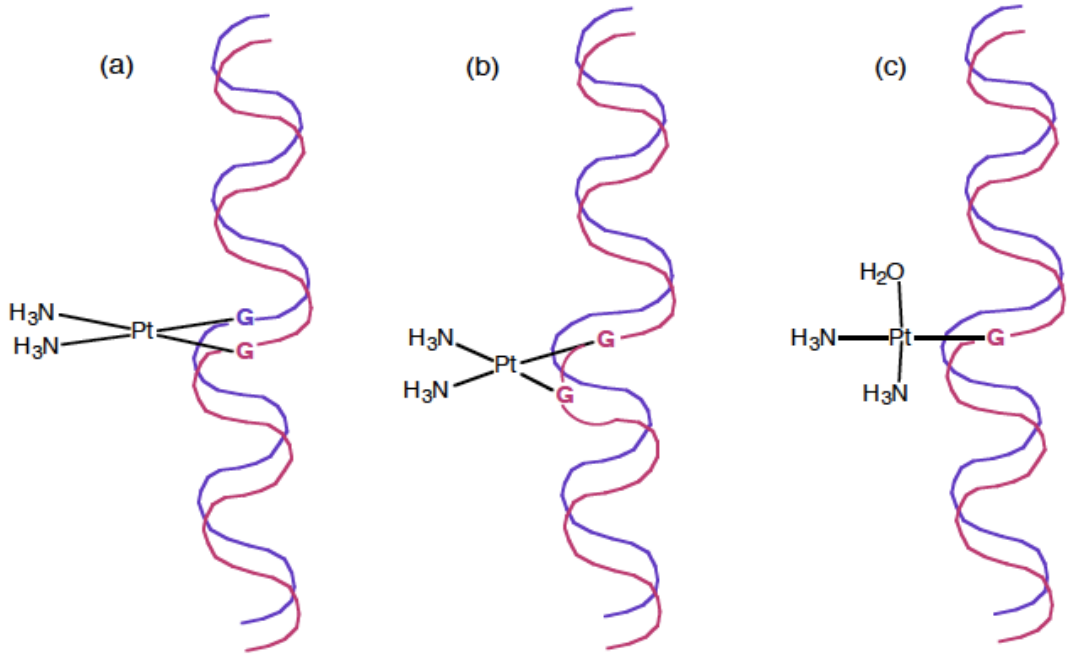


Figure 11 : Formation des adduits ADN – Platine : (a) bifonctionnel interbrin, (b) bifonctionnel intrabrin, (c) monofonctionnel

Dans 90% des cas, les adduits sont formés entre deux bases purines adjacentes (65% sont formés entre deux guanines adjacentes, et 25% entre une guanine et une adénine). La formation de ces adduits ADN-cisplatine entraîne une modification de la structure de la double hélice, ce qui perturbe la réplication et la transcription de l'ADN. [21]

C'est pour cela qu'on les classifie dans la famille des médicaments cytotoxiques appartenant aux alkylants, ou plus précisément aux apparentés des alkylants, comme expliqué précédemment.

II.3.B.c. Mécanisme de résistance au Cisplatine

La chimiorésistance se définit comme la capacité des cellules cancéreuses à survivre à l'exposition d'agents cytotoxiques. Elle constitue la première cause d'inefficacité de la chimiothérapie. Elle se manifeste soit d'emblée, on l'appelle alors chimiorésistance innée, soit progressivement au cours du traitement, auquel cas elle sera dite acquise.

Il est important de garder à l'esprit que le métabolite actif du cisplatine réagit avec d'autres molécules que l'ADN, par exemple avec l'ARN ou certaines protéines. Ce complexe a également de fortes affinités pour les molécules contenant des thiols, en particulier la cystéine, le glutathion réduit, la méthionine, etc.

Le glutathion est particulièrement impliqué dans le mécanisme de résistance au cisplatine en formant des espèces inactives avec le médicament, et en favorisant la réparation de l'ADN. En effet, le glutathion (GSH) est un tripeptide de séquence Glu-Cys-Gly. Sa concentration de 0,5 à 10mM fait de lui le thiol le plus abondant de la cellule.

- Ce nucléophile réagit avec le cisplatine, pour former un complexe platine-GSH qui est ensuite éliminé de la cellule. Le glutathion protège donc la cellule en interceptant les métabolites réactifs du cisplatine avant qu'ils ne puissent réagir avec l'ADN.
- Le glutathion protège aussi la cellule en favorisant la réparation de l'ADN, probablement en stabilisant les enzymes nécessaires (comme l'ADN polymérase a), ou en favorisant la formation de désoxyribonucléotides.

Certaines lignées de cellules possédant une chimiorésistance acquise au cisplatine montrent un taux de glutathion particulièrement élevé. Il est donc probable que le stress créé par la tumeur augmente la capacité de la cellule à produire du glutathion. [21]

II.3.B.d. Pharmacocinétique

- **<u>Distribution :</u>**

Les études de pharmacocinétiques pratiquées chez l'homme ont montré que le cisplatine se distribue dans la plupart des tissus. Il se fixe de manière irréversible sur les protéines plasmatiques (plus de 90 %).

Le platine ultrafiltrable (non lié aux protéines) possède un temps de demi-vie bref inférieur à 50 minutes. Après administration intraveineuse rapide (100 mg/m^2), le pic de platine plasmatique se situe autour de 25,6 à 51,2 Mm. La clairance du platine ultrafiltrable varie de 100 à 500 ml/min.

Le platine total suit un profil pharmacocinétique à 2 phases :

- Une première phase rapide, avec un temps de demi-vie de l'ordre de 30 minutes correspondant au platine ultrafiltrable ;
- Une phase terminale longue avec un temps de demi-vie de 2 à 8 jours correspondant au platine lié aux protéines plasmatiques.

Les concentrations intratumorales de platine, y compris le tissu cérébral, sont de l'ordre de 1 à 5 µg par gramme de tissu 24 heures après l'administration intraveineuse d'une dose de 100 mg/m^2. La concentration de platine intraérythrocytaire est faible (moins de 3 % de la dose administrée). Les concentrations de platines retrouvées dans le LCR sont environ de 3 % de celle du plasma. [23]

- **<u>Élimination :</u>**

Le cisplatine n'est pas métabolisé dans le foie. Son élimination est principalement urinaire : le platine ultrafiltrable, ou celui fixé à des protéines de bas poids moléculaire, est éliminé dans les urines par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. [23]

La surveillance de l'activité rénale lors d'un traitement par cisplatine est donc primordial.

II.3.C. Clinique

II.3.C.a. Indications thérapeutiques

Bien évidemment, le cisplatine est indiqué dans les cancers des voies aérodigestives supérieurs. Cependant il est aussi utilisé dans les cancers suivants :

- Cancer du testicule,
- Cancer de l'ovaire,
- Cancer du col de l'utérus,
- Cancer de l'endomètre,
- Cancer de la vessie,
- Cancer de l'œsophage,

- Cancer de l’estomac,
- Cancer bronchique.

Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie en associations avec d’autres médicaments antinéoplasiques. [23]

II.3.C.b. Posologie & mode d’administration

- **<u>Posologie</u>**

En monothérapie, la posologie unitaire chez l'adulte et chez l'enfant est de 50 à 120 mg/m^2 de surface corporelle en administration intraveineuse stricte toutes les 3 à 6 semaines, le plus souvent :

- soit en perfusion unique,
- soit en administration fractionnée sur 5 jours.

Une hydratation préalable sera réalisée par perfusion d'au minimum 1 à 2 litres de solution de glucose à 5 pour cent, administrés en 8 à 12 heures.

Chaque perfusion est réalisée sur une durée de 30 minutes à 2 heures, alors même que le protocole d'hydratation est poursuivi.

Une hydratation et une diurèse adéquate doivent être maintenues 24 heures après administration du produit.

Les fonctions rénale, auditive, hématologique et neurologique seront régulièrement surveillées pour une éventuelle adaptation posologique du cisplatine.

En association, les doses de cisplatine seront modifiées en fonction de la nature et de la toxicité propre de chaque composant de l'association, séparément et associé. [23]

- **<u>Modalités d’administration</u>**

L'administration de ciplastine doit se faire par voie intraveineuse stricte, en perfusion après dilution. En cas d'extravasation, des mesures correctrices doivent être appliquées dont en premier lieu l'arrêt de la perfusion. [23]

- **Modalités de manipulation**

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un professionnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui le manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. 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. [23]

Ces conditions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N°98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

II.3.C.c. Contre – indications

Ce médicament est **contre-indiqué** en cas de :

- Hypersensibilité reconnue au cisplatine ou aux produits contenant du platine.
- Atteinte de la fonction rénale : contre-indiqué si la clairance de la créatinine calculée (formule de Cockcroft) ou mesurée est inférieure à 60 mL/mn ; la seule mesure de la créatininémie n'est pas un bon reflet de la fonction rénale ;
- Atteinte auditive ;
- État de déshydratation (une hydratation est nécessaire avant et après le traitement, afin de prévenir une dysfonction rénale grave) ;
- Myélosuppression ;
- Neuropathie induite par le cisplatine ;
- Grossesse et allaitement,

- Association avec :
    - Le vaccin contre la fièvre jaune,
    - La phénytoïne à visée prophylactique.

Ce médicament est **déconseillé** en cas de :

- Pathologie cardiorespiratoire notamment, contre-indiquant une hyperhydratation,
- Association avec les vaccins vivants atténués. [23]

II.3.C.d. Mises en garde spéciales & précautions d'emploi

- **Mises en garde spéciales :**

Le cisplatine ne peut être administré que sous la supervision d'un médecin qualifié en oncologie et expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie antinéoplasique.

On a démontré que le cisplatine présente une toxicité cumulative auditive, néphrologique et neurologique. La toxicité induite par le cisplatine peut être amplifiée par l'utilisation combinée d'autres médicaments, qui sont toxiques pour les organes ou systèmes cités. [23]

Toxicité rénale :

Le cisplatine présente une toxicité cumulative néphrologique. Afin de réduire le risque d'insuffisance rénale qui peut être définitive (voir rubrique 4.8), il est essentiel de maintenir une diurèse au moins égale à 3 litres par 24 heures. Une hyperhydratation salée de 2 à 3 litres (100 mL/h) doit être instituée 8 à 12 heures avant la première injection de cisplatine, poursuivie tant que dure l'administration du produit et au moins pendant les 24 heures suivantes voire plus si les nausées et les vomissements persistent (voir rubrique 4.2). Cet objectif, compte tenu de la fréquence des vomissements après administration du produit, justifie le recours à des perfusions intraveineuses sous forme de soluté isotonique de chlorure de sodium ; si l'hydratation orale est impossible ou insuffisante dans les huit jours qui suivent l'administration du produit, il ne faut pas hésiter à reperfuser le patient.

L'utilisation systématique de Mannitol et du Furosémide n'est pas conseillée car leur efficacité n'est pas démontrée et ils peuvent, par l'hypovolémie qu'ils engendrent, accroître la toxicité.

Une hyperuricémie et une hyperalbuminémie peuvent prédisposer à la survenue d'une néphrotoxicité induite par le cisplatine. [23]

Toxicité neurologique :

Une neurotoxicité secondaire à l'administration de cisplatine a été rapportée. Des examens neurologiques sont recommandés pendant toute la durée du traitement.

Une prudence particulière est de rigueur chez les patients ayant une neuropathie périphérique non induite par la prise de cisplatine.

Toxicité auditive :

Il faut effectuer des audiogrammes avant l'instauration du traitement par cisplatine et toujours avant le début d'un nouveau cycle de traitement.

On a observé des réactions de type anaphylactique au cisplatine. Il est possible de contrôler ces réactions en administrant des antihistaminiques, l'adrénaline et/ou des glucocorticoïdes.

Des réactions au site d'injection peuvent survenir durant l'administration du cisplatine. Du fait du risque d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le site de perfusion pour une éventuelle infiltration pendant l'administration du produit.

En cas d'extravasation :

- Arrêter immédiatement la perfusion de cisplatine ;
- Ne pas bouger l'aiguille, aspirer l'extravasation des tissus et rincer avec une solution de chlorure de sodium 0,9 % (si l'on a utilisé des solutions ayant des concentrations plus élevées de cisplatine que ce qui est recommandé).

- **<u>Précautions d'emploi :</u>**

Les examens suivants devront être pratiqués avant le début du traitement et avant chaque cure ultérieure ainsi que pendant et après l'administration de cisplatine :

- Étude de la fonction rénale (créatininémie et/ou clairance de la créatinine) avant chaque cure et éventuellement au milieu de l'intercure ; il faut rappeler que la créatinine sérique est dépendante de la masse musculaire et de l'âge du sujet : elle ne commence à s'élever que lorsque la fonction rénale est déjà altérée de plus de 40 %;. étude de la fonction hépatique,
- Numération et formule sanguine,
- Surveillance de l'ionogramme et en particulier calcémie, kaliémie et natrémie (la solution contient 3,5 mg de chlorure de sodium par mL).

Il faut répéter ces examens chaque semaine, pendant toute la durée du traitement par cisplatine.

Il est nécessaire d'être particulièrement prudent chez les patients ayant des infections aiguës bactériennes ou virales.

Des nausées, des vomissements et une diarrhée surviennent souvent après l'administration de cisplatine. Ces symptômes disparaissent après 24 heures chez la plupart des patients. Des nausées moins graves et une anorexie peuvent persister jusqu'à sept jours après le traitement.

L'administration prophylactique d'un antiémétique peut s'avérer efficace pour soulager ou prévenir les nausées et les vomissements. Il faut compenser la perte de liquide induite par les vomissements et la diarrhée.

Un audiogramme et un examen neurologique doivent être réalisés avant traitement et périodiquement.

On a constaté que le cisplatine est mutagène. Ce médicament peut induire chez l'homme une stérilité transitoire ou définitive. Une conservation du sperme peut être envisagée dans l'hypothèse d'un désir de paternité ultérieur. Bien que le rôle cancérigène des chimiothérapies soit difficile à déterminer dans des cancers secondaires, cette possibilité doit être envisagée dans l'évaluation bénéfice/risque lors de la mise en œuvre d'un traitement.

Le cisplatine réagit également avec l'aluminium métallique en formant un précipité noir de platine. Les différents éléments matériaux intervenant dans l'administration IV, les aiguilles, les cathéters et les seringues utilisées ne doivent pas contenir de l'aluminium.

II.3.C.e. Interactions

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

- Phénytoïne (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux) :

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.

- Vaccin contre la fièvre jaune :

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

- Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) :

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie) :

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique. Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

- Antihypertenseurs à base de furosémide, hydralazine, diazoxide et propanolol :

Un traitement concomitant par des antihypertenseurs à base de furosémide, hydralazine, diazoxide et propranolol peut renforcer la survenue d'une néphrotoxicité induite par le cisplatine.

- Substances néphrotoxiques et ototoxiques :

L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par ex. céphalosporines, aminoglycosides ou amphotéricine B ou produits de contraste) ou ototoxiques (par ex. aminoglycosides) potentialise les effets toxiques du cisplatine sur ces organes. Pendant ou après le traitement par cisplatine, il est conseillé d'être prudent avec les substances s'éliminant principalement par voie rénale, par ex. les agents cytostatiques tels que la bléomycine et le méthotrexate, en raison d'une éventuelle réduction de l'élimination rénale.

Excepté pour les patients recevant des doses de cisplatine dépassant 60 mg/m² et dont l'excrétion urinaire est inférieure à 1000 mL par 24 heures, il ne faut effectuer aucune diurèse forcée avec l'administration de diurétiques de l'anse, en vue d'une éventuelle atteinte des voies rénales et d'une ototoxicité.

Associations à prendre en compte :

- Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide) : Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine) : Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

INTERACTIONS SPECIFIQUES AU CISPLATINE

Associations à prendre en compte

- Aminosides (voie parentérale) :

Addition des effets néphrotoxiques et ototoxiques.

- Lithium :

Dans quelques cas, on a constaté une réduction des taux sanguins de lithium, suite au traitement combiné par cisplatine avec la bléomycine et l'étoposide. Il est donc conseillé de surveiller les taux de lithium.

- Ifosfamide :

L'utilisation concomitante d'ifosfamide, un agent non ototoxique lorsqu'on l'administre seul, augmenterait l'ototoxicité du cisplatine.

L'utilisation simultanée d'ifosfamide induit une augmentation de l'excrétion protéique.

- Antihistaminiques, phénothiazines et autres :

L'utilisation simultanée d'antihistaminiques, de buclizine, de cyclizine, de loxapine, de méclozine, de phénothiazines, de thioxanthènes ou de triméthobenzamides peut masquer les symptômes d'ototoxicité (tels que des vertiges et des acouphènes).

- Association pyroxidine + hexaméthylmélamine :

Lors d'une étude randomisée réalisée chez des patientes ayant un carcinome ovarien avancé, la réponse thérapeutique était négativement influencée par l'administration concomitante de pyridoxine et d'hexaméthylmélamine.

- Paclitaxel :

On a établi que le traitement préalable par cisplatine, avant une perfusion par paclitaxel, peut réduire la clairance du paclitaxel de 70 à 75 %, et peut donc intensifier la neurotoxicité (chez au moins 70 % des patients).

- Docétaxel :

Lors d'une étude réalisée chez des patients cancéreux ayant des tumeurs métastatiques ou avancées, l'association du docétaxel et du cisplatine induisait des effets neurotoxiques plus graves (liés à la dose et sensoriels) que l'un ou l'autre des médicaments, pris seul à des doses similaires.

En cas d'utilisation concomitante avec le cisplatine, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de l'allopurinol, de la colchicine, du probénécid ou du sulfinpyrazone, car le cisplatine induit une augmentation des concentrations sériques d'acide urique.

Les agents chélateurs, tels que la pénicillamine, peuvent réduire l'efficacité du cisplatine. L'administration combinée de cisplatine avec la bléomycine et la vinblastine peut donner lieu à la survenue d'un phénomène de Raynaud.

II.3.C.f. Grossesse et allaitement

Le cisplatine est contre-indiqué pendant la grossesse ou l'allaitement.

- **Grossesse :**

Des expérimentations animales ont montré qu'il avait des effets indésirables à tous les stades de la reproduction.

Pendant le traitement par le cisplatine et au moins les 6 mois suivants, des mesures appropriées doivent être prises afin d'éviter toute conception et/ou procréation ; cela s'applique aux patients des deux sexes.

Si un patient souhaite avoir un enfant après la fin du traitement par le cisplatine, il est conseillé de consulter un généticien. Etant donné qu'un traitement par le cisplatine peut provoquer une stérilité définitive, les hommes qui souhaitent avoir des enfants par la suite doivent être informés des possibilités de cryoconservation du sperme avant traitement.

- **Allaitement :**

Le cisplatine est excrété dans le lait maternel. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement.

II.3.C.g. Effets indésirables

Les effets indésirables dépendent de la dose utilisée et peuvent avoir des effets cumulatifs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) avec le cisplatine étaient des effets hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie et anémie), gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements et diarrhée), auditifs (altération de l'audition), rénaux (insuffisance rénale, néphrotoxicité, hyperuricémie) et une fièvre.

On a rapporté des effets toxiques graves sur les reins, la moelle osseuse et les oreilles chez jusqu'à environ un tiers des patients ayant reçu une dose unique de cisplatine ; les effets sont généralement liés à la dose et cumulatifs. L'ototoxicité peut s'avérer plus grave chez les enfants.

On définit les fréquences en utilisant la convention suivante :

- Très fréquent (≥ 1/10)
- Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)
- Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
- Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
- Très rare (≤ 1/10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections cardiaques

- Fréquent : Arythmies incluant bradycardie, tachycardie et autres anomalies de l'électrocardiogramme, par ex. des anomalies du segment ST, ainsi que des signes d'ischémie myocardique, particulièrement en cas d'association avec d'autres cytotoxiques.
- Rare : Hypertension et infarctus du myocarde, même plusieurs années après la chimiothérapie. Maladie grave des artères coronaires.
- Très rare : Arrêt cardiaque suite à un traitement combiné par cisplatine avec d'autres cytotoxiques.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très fréquent : Leucopénie dépendante de la dose, cumulative et généralement réversible. Thrombocytopénie. Anémie (chez 25 à 30 % des patients).
- Fréquent : Diminution considérable du nombre de globules blancs survenant souvent environ 14 jours après le traitement (nombre inférieur à 1,5 × 109/l chez 5 % des patients). Diminution des plaquettes sanguines après environ 21 jours (moins de 10 % des patients présentaient un total inférieur à 50 × 109/l) (la période de récupération est d'environ 39 jours). Anémie (diminutions supérieures à 2 g d'hémoglobine) d'apparition généralement plus tardive que la leucopénie et la thrombocytopénie.

- Rare : Anémie hémolytique Coombs-positive, réversible à l'arrêt du cisplatine. Une insuffisance grave de la moelle osseuse (incluant une agranulocytose et/ou une anémie aplasique) peut survenir suite à l'administration de doses élevées de cisplatine.
- Très rare : Microangiopathie thrombotique associée à un syndrome hémolytique et urémique.

Une myélodépression dose-dépendante, cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine: elle se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie dont le maximum se situe généralement vers la 3ème semaine, la récupération s'effectue le plus souvent vers la 4ème ou la 6ème semaine; plus fréquente est l'anémie chronique, dose dépendante et cumulative: elle est notée dans 50 % des cas après 300 mg/m^2 et semble liée à un déficit en érythropoïétine.

Affections du système nerveux

- Fréquent : Neuropathies périphériques (typiquement bilatérales et sensitives). Pertes de goût et de la sensibilité. Névrite optique rétrobulbaire s'accompagnant d'une réduction de l'acuité visuelle et d'une dysfonction cérébrale (confusion, dysarthrie, cas individuels de cécité corticale, perte de mémoire, paralysie). Un signe de Lhermitte, une neuropathie autonome et une myélopathie de moelle épinière ont été rapportés.
- Rare : Troubles cérébraux (incluant des complications cérébrovasculaires aiguës, une artérite cérébrale, une sténose de l'artère carotide et une encéphalopathie).
- Très rare : Crises.

Il faut arrêter immédiatement l'utilisation de cisplatine si l'un des symptômes cérébraux mentionnés ci-dessus survient. Cette toxicité est cumulative et dose-dépendante; elle débute vers 300 mg/m^2 et est fréquente vers 600 mg/m2, avec une intensité variable; elle récupère lentement et incomplètement dans 30 à 50 % des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement. . Il faut se méfier des associations du cisplatine avec d'autres produits neurotoxiques et des neutropathies pré-existantes. La neurotoxicité peut survenir après l'administration de la première dose de cisplatine, ou suite à une thérapie de long terme. Une neurotoxicité grave peut survenir chez les patients ayant reçu de fortes concentrations de cisplatine ou un traitement prolongé.

Affections oculaires

- Rare : Cécité pendant un traitement combiné par cisplatine. Suite à l'application de fortes doses de cisplatine, une altération de la vision des couleurs et des mouvements oculaires ont été rapportés.
- Très rare : Œdème papillaire, névrite optique et cécité corticale. Après une chimiothérapie combinée suivie d'un traitement par cisplatine, un seul cas de névrite optique rétrobulbaire unilatérale s'accompagnant d'une réduction de l'acuité visuelle a été rapporté.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Très fréquent : Une insuffisance auditive chez environ 31 % des patients traités par une dose de 50 mg de cisplatine/m² a été documentée. Le déficit est cumulatif, peut s'avérer irréversible et se limite parfois à une seule oreille. L'ototoxicité se manifeste elle-même par des acouphènes et/ou une insuffisance auditive au niveau des fréquences plus élevées (4000 à 8000 Hz). On a constaté une insuffisance auditive aux fréquences comprises entre 250 et 2000 Hz (gamme de l'audition normale) chez 10 à 15 % des patients.
- Fréquent : Une surdité et une toxicité vestibulaire associée à des vertiges peuvent survenir. Une irradiation préalable ou simultanée de la région crânienne augmente le risque de perte auditive.
- Rare : Les patients peuvent perdre l'aptitude à conduire une conversation normale. L'insuffisance auditive induite par le cisplatine peut s'avérer grave chez les enfants et les patients âgés (voir rubrique 4.4.).

Uni ou bilatérale, l'ototoxicité devient plus fréquente et plus sévère avec l'intensité et la répétition des doses ; elle est majorée par une hypoacousie préalable et l'association à des médicaments ototoxiques.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquent : Dyspnée, pneumonie et insuffisance respiratoire.

Affections gastro-intestinales

- Très fréquent : Dans les 1 à 4 heures suivant l'utilisation de cisplatine: anorexie, nausées, vomissements et diarrhée.
- Peu fréquent : Dépôt métallique sur les gencives.
- Rare : Stomatite, diarrhée.

Particuliers sont les nausées et les vomissements retardés, de contrôle difficile et associés à des risques de néphrotoxicité retardée.

Affections du rein et des voies urinaires

- Très fréquent : Insuffisance rénale suite à l'administration de doses uniques ou multiples de cisplatine. On peut observer une dysfonction rénale légère et réversible suite à l'administration d'une dose unique intermédiaire de cisplatine (20 mg/m² à < 50 mg/m²). L'utilisation d'une dose unique élevée (50 à 120 mg/m²) ou l'utilisation quotidienne répétée de cisplatine peut induire une insuffisance rénale s'accompagnant d'une nécrose rénale tubulaire se présentant sous forme d'une urémie ou d'une anurie.

L'insuffisance rénale peut s'avérer irréversible.

La néphrotoxicité est cumulative et peut survenir 2 à 3 jours, ou deux semaines après l'administration de la première dose de cisplatine. Les concentrations sériques de créatinine et d'urée peuvent augmenter. On a observé une néphrotoxicité chez 28 à 36 % des patients insuffisamment hydratés et ayant reçu une dose unique de 50 mg de cisplatine/m².

L'hyperuricémie survient de manière asymptomatique ou sous forme d'une goutte. On a rapporté une hyperuricémie chez 25 à 30 % des patients, en association avec une néphrotoxicité. L'hyperuricémie et l'hyperalbuminémie peuvent prédisposer à une néphrotoxicité induite par le cisplatine.

Des troubles hydro-électrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie probablement en rapport avec l'atteinte tubulaire, peuvent survenir, habituellement pour des doses supérieures à 50 mg/m^2 ; une hyperuricémie survient aussi fréquemment que l'atteinte rénale.

La toxicité rénale est favorisée par la dose, l'administration bolus, l'accumulation, les médicaments néphrotoxiques associés et le terrain (sujet âgé, diabète, hypokaliémie, obstacle sur les voies excrétrices).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Fréquent : Erythème et ulcère cutané dans la zone d'injection après administration par voie intraveineuse.
- Peu fréquent : Alopécie.

Affections endocriniennes

- Très rare : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Rare : Hypomagnésémie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypophosphatémie et hypokaliémie s'accompagnant de spasmes musculaires et/ou d'anomalies de l'électrocardiogramme. Hypercholestérolémie. Augmentation des taux sanguins d'amylase.
- Très rare : Augmentation des taux sanguins de fer.

Infections et infestations

- Fréquent : Infections. Septicémie.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

- Rare : Le cisplatine augmente le risque de leucémie secondaire. Ce risque dépend de la dose et n'est pas lié à l'âge ni au sexe.
  Une carcinogénicité est théoriquement possible (sur base du mécanisme d'action du cisplatine).

Affections vasculaires

- Fréquent : Après une administration intraveineuse, une phlébite peut survenir dans la zone d'injection, thromboembolie veineuse.
- Très rare : Troubles vasculaires (ischémie cérébrale ou myocardique, insuffisance de la circulation périphérique associée au syndrome de Raynaud).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Très fréquent : Fièvre.
- Fréquent : Après l'administration intraveineuse, un œdème localisé et une douleur peuvent survenir au niveau de la zone d'injection.
- Peu fréquent : Hoquet, asthénie, malaise.

Affections du système immunitaire

- Peu fréquent : Hypersensibilité : éruption cutanée, urticaire, érythème ou prurit allergique.
- Rare : Réactions anaphylactiques : hypotension, tachycardie, dyspnée, bronchospasme, œdème du visage et fièvre.

Immunosuppression

Un traitement par antihistaminiques, épinéphrine (adrénaline) et stéroïdes peut s'avérer nécessaire.

Affections hépatobiliaires

- Fréquent : Augmentation des taux des transaminases et des taux sanguins de bilirubine, réversibles.
- Rare : Réduction des taux sanguins d'albumine.

Affections des organes de reproduction et du sein

- Peu fréquent : Anomalies de la spermatogenèse et de l'ovulation. Gynécomastie douloureuse.

II.3.C.h. Surdosage

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

En cas de surdosage ($\geq$ 200 mg/m²), des effets directs sur le centre respiratoire sont possibles, ce qui pourrait donner lieu à des troubles respiratoires potentiellement fatals et à un déséquilibre acidobasique en raison du passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

Une hydratation correcte et une diurèse osmotique peuvent aider à réduire la toxicité, pour autant qu'on les applique juste après le surdosage.

Partie 2 : Étude expérimentale sur l'administration en perfusion courte durée de Cisplatine

I. Introduction

I.1. Présentation

Ce travail fut effectué au sein du laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie du CHU de la Timone à Marseille.

Le laboratoire est spécialisé et qualifié dans la recherche et le dosage des médicaments et des toxiques. Il est équipé des dernières techniques analytiques et notamment en spectrométrie de masse.

Il assure le suivi thérapeutique pharmacologique des anticancéreux, immunosuppresseurs, antirétroviraux et antifongiques. Une activité de pharmacogénétique est également développée. Référence régionale, le laboratoire collabore avec de nombreuses structures publiques et privées. L'activité de pharmacologie est accréditée par le Cofrac au titre de la norme ISO 15 189.

Dans le domaine de la toxicologie, le laboratoire réalise la recherche et le dosage de nombreux toxiques (psychotropes, stupéfiants, alcools, métaux ...) et participe ainsi à l'échelon régional au suivi des intoxications aiguës et chroniques ainsi qu'à la prise en charge des toxicomanes bénéficiant de traitements de substitution.

I.2. Objectif

Le cisplatine est un anticancéreux très utilisé dans les cancers ORL. Pendant longtemps, le cisplatine s'administrait sous forme de perfusion continue de 120 heures, ce qui permettait une adaptation de posologie en cours d'administration pour atteindre une concentration maximale cible en fin de perfusion de 1.4 µg/ml. Cette adaptation de posologie était permise grâce à des études pharmacocinétiques préalables mettant en relation différents paramètres pharmacocinétiques et/ou biologiques aux résultats cliniques.

Récemment, le protocole historique de 120 heures a été abandonné au profit d'une administration courte de 3 heures. La nouvelle fenêtre thérapeutique de ce protocole n'a pas encore été établie. L'objectif de ce travail est d'identifier une concentration cible en fin de perfusion (T_{3H}) assurant une bonne balance efficacité toxicité chez le patient traité pour un cancer ORL, afin de proposer une stratégie d'adaptation bayésienne de posologie à partir du second cycle d'administration.

II. Matériel & Méthode

L'étude se porte sur l'analyse et le suivi de 150 patients adultes hospitalisés dans le service d'oncologie médicale du CHU Timone, pour un cancer ORL et dont la prise en charge thérapeutique impliquait une perfusion courte durée de cisplatine.

Cette analyse se traduit par :

- La mesure des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et résiduelles (C_{min}) de cisplatine ;
- Le calcul des paramètres pharmacocinétiques individuels : Clairance (Cl) et Aire sous la courbe (AUC) ;
- Le suivi de la réponse pharmacodynamique : efficacité (critères RECIST 1.0.) et toxicité (gradation CTCAE 2.0.).

Ce travail permet la création en aval d'une base de données des variables d'intérêts afin d'identifier la cible thérapeutique associée à une réponse thérapeutique sans toxicité sévère, selon les outils usuels d'analyse statistiques.

II.1. Recueil des patients traités par perfusion courte durée de Cisplatine

Cette première étape consiste à trouver une population de patients atteints de cancer ORL et traités par perfusion courte durée de 3 heures de cisplatine. Ce recueil est rendu possible grâce à l'archivage des dossiers d'analyses plasmatiques du taux de cisplatine réalisées en routine au laboratoire de pharmacocinétique du CHU Timone.

De ce fait, les données de 150 patients adultes ont pu être relevées, en retenant quatre facteurs importants :

- Le sexe du patient,
- L'âge du patient,
- Les dates des différentes cures d'injection de cisplatine du patient,
- Le dosage en mg de CDDP (cisplatine) de chaque cure.

II.2. Mesure des concentrations plasmatiques de cisplatine

Lors d'un traitement de cisplatine en perfusion courte durée, deux prélèvements plasmatiques sont réalisés :

- Le premier prélèvement à T_{3H} de la cure n pour doser la concentration maximale plasmatique en cisplatine en fin de perfusion.
- Le deuxième prélèvement à T_{0H} de la cure n+1 pour doser la concentration résiduelle plasmatique en cisplatine avant de débuter la nouvelle perfusion.

II.2.A. Concentration maximale (C_{max})

La C_{max} est dosée en routine au laboratoire de pharmacocinétique du CHU timone, elle est mesurée en $\mu g.mL^{-1}$.

La C_{max} correspond à la dose plasmatique maximale présente dans l'organisme à la fin des 3 heures de perfusion. Elle offre une indication sur l'exposition globale de l'organisme en cisplatine.

II.2.B. Concentration minimale (C_{min})

La C_{min} est dosée en routine au laboratoire de pharmacocinétique du CHU timone, elle est mesurée en $\mu g.mL^{-1}$.

Chaque cure de 3 heures de cisplatine est espacée de 21 jours. La C_{min} correspond à la dose plasmatique résiduelle restante dans l'organisme, soit à T_{0H} de la cure n+1. Elle offre une indication sur la capacité d'élimination de l'organisme en cisplatine.

II.3. Paramètres pharmacocinétiques

II.3.A. Rappel

La pharmacocinétique, aussi réduit sous l'acronyme « ADME », est l'étude descriptive et quantitative du devenir d'un principe actif dans l'organisme auquel il est administré, et par conséquent l'étude du devenir du médicament dans l'organisme. Elle comprend, après la phase biopharmaceutique précédant le premier passage transmembranaire, quatre grandes étapes :

- L'Absorption (A) ;
- La Distribution (D) ;
- Le Métabolisme (M) ;
- L'Élimination du principe actif et de ses métabolites (E).

La pharmacocinétique se porte aussi sur le devenir de substances chimiques non endogènes quelconques (ou xénobiotiques) dans le corps. Lorsque ces substances sont toxiques, ou données à des doses toxiques, on l'appelle alors la toxicocinétique. Les études de toxicocinétique désignent aussi, en développement pharmaceutique non clinique, les études de pharmacocinétique après administration répétée chez l'animal, au cours desquelles on étudie l'apparition d'effets secondaires au cours du temps.

La pharmacocinétique est, comme la pharmacodynamie, une sous-discipline de la pharmacologie. La différence entre les deux se traduit par le fait que la première s'intéresse à « ce que fait l'organisme à un médicament », tandis que la deuxième s'intéresse à « ce que fait le médicament à l'organisme ».

Grâce à la mesure de la concentration de médicament dans des échantillons biologiques (dans la majorité des cas le sérum) au cours du temps, il est possible d'en déduire des paramètres pharmacocinétiques avec lesquels il sera possible de concevoir un schéma d'administration thérapeutique. Cette démarche permet d'éviter un surdosage (qui entrainerait une toxicité accrue) ou un sous-dosage (qui entrainerait un risque accru d'échec thérapeutique).

C'est un outil permettant de connaître le degré d'exposition d'un individu à une molécule thérapeutique donnée. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'une substance active apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration, la forme galénique, et de déterminer le schéma posologique optimal (dose, fréquence d'administration) pour son utilisation future.

II.3.B. Clairance (Cl)

La clairance est la capacité d'un tissu, organe ou organisme de débarrasser un liquide biologique (le sang, la lymphe, etc.) d'une substance donnée. La clairance d'une substance est le volume de solution totalement épuré (à concentration constante) de cette substance par unité de temps. Cela correspond à la capacité d'un organe à éliminer une substance donnée d'un volume donné de plasma artériel par unité de temps. Cette capacité peut diminuer avec l'âge, à cause de certaines maladies ou à la suite de certaines intoxications par des produits toxiques.

La clairance d'une substance représente un coefficient d'épuration plasmatique, elle est mesurée en $L.h^{-1}$.

D'un point de vue quantitatif, la clairance est le rapport (à un instant donné) entre la quantité de produit éliminé par unité de temps et la concentration de la substance dans le fluide (plasma artériel en général) à cet instant.

Le cisplatine étant nocif pour les reins, la clairance sera un paramètre très important pour cette étude, comme marqueur de toxicité notamment.

II.3.C. Aire sous la courbe (AUC)

L'aire sous la courbe (abrégée en ASC ou AUC, pour l'anglais *Area Under the Curve*) est la mesure de l'aire de la surface située sous le tracé d'une fonction mathématique dessinée dans un repère.

Dans le domaine de la pharmacocinétique, on utilise souvent l'aire sous la courbe d'un graphique représentant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps. Mathématiquement, l'aire sous la courbe de la concentration d'un agent au cours du temps est une mesure de l'intégrale des concentrations instantanées pendant un intervalle de temps.

En pharmacocinétique, la biodisponibilité fait référence à la fraction de médicament absorbé systématiquement, et ainsi disponible pour produire un effet biologique. Elle est souvent mesurée en quantifiant l'AUC.

Dans notre cas, le calcul de l'AUC pourra être un marqueur intéressant concernant l'efficacité du traitement ou non. L'AUC est significatif de l'exposition de l'organisme au cisplatine et de ce fait de la réponse thérapeutique au traitement.

II.4. Logiciel informatique : KineticPro®

L'identification de ces paramètres pharmacocinétiques, à partir d'un nombre restreint de prélèvement (n = 1 à 2) et d'une matrice de population de référence des paramètres pharmacocinétiques individuels du cisplatine, est réalisée à l'aide du logiciel KineticPro®.

Le calcul des paramètres pharmacocinétiques individuels, notamment la clairance et l'AUC citées précédemment, en intégrant au préalable la dose de CDDP utilisée et la C_{max}, permet de simuler l'élimination du cisplatine durant la cure et de prédire une C_{min} à T_{3H} que l'on appellera C_{minP}.

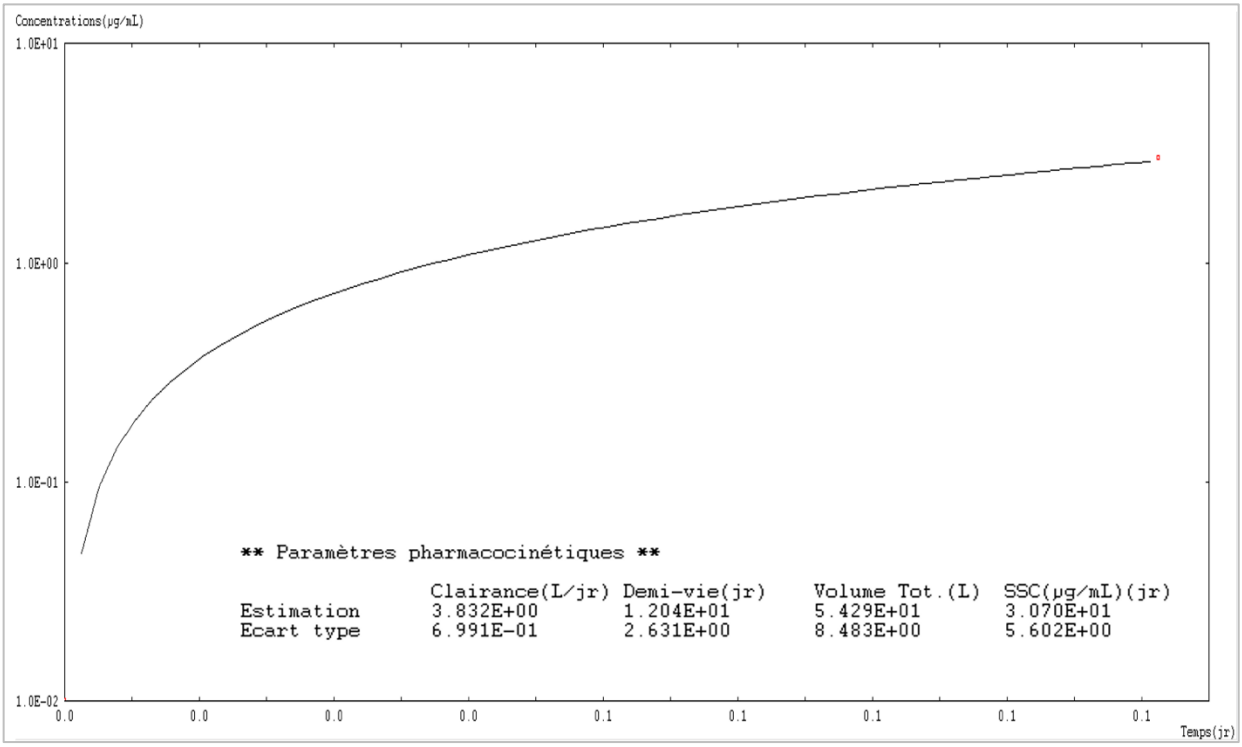


Figure 12 : Identification des paramètres pharmacocinétiques par KineticPro®

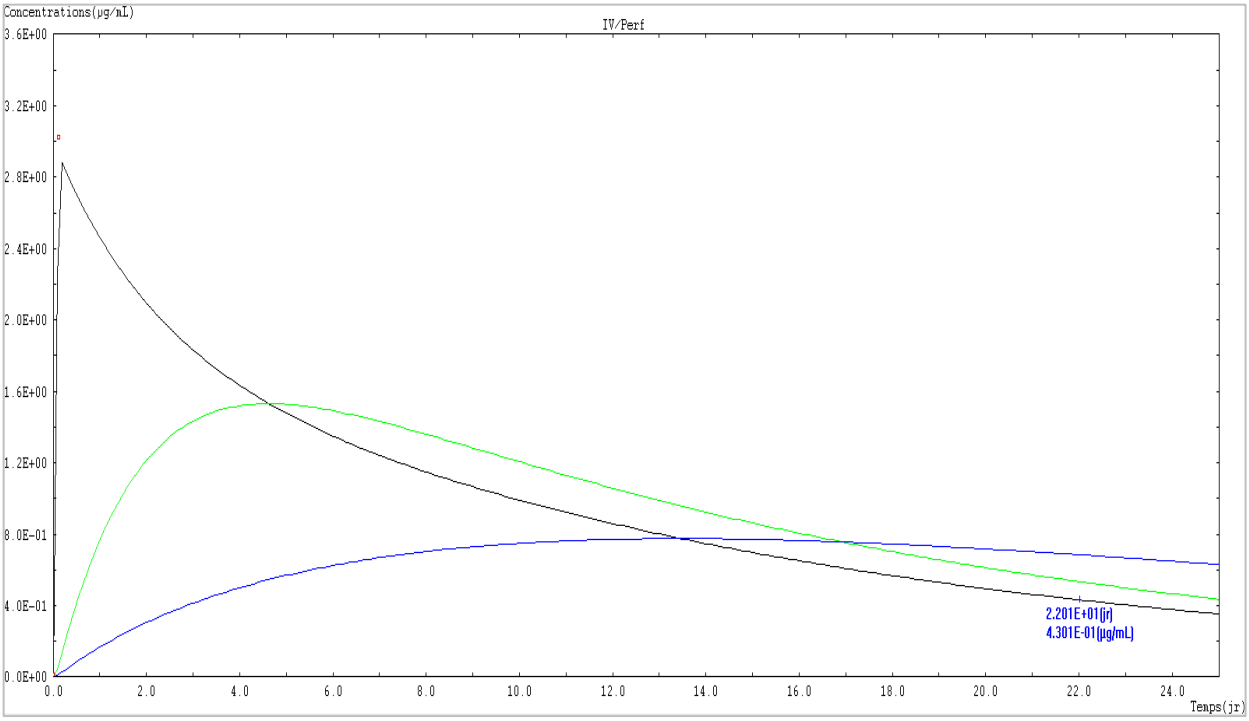


Figure 13 : Simulation de l'élimination du cisplatine et détermination de la CminP avec KineticPro®

Plus tard dans ce travail, KinéticPro® nous offrira une adaptation de posologie en nous proposant une dose de CDDP pour la cure n+1. Cette adaptation prend en compte l'intervalle de temps entre les deux cures successives, l'accumulation du taux de cisplatine dans l'organisme, et bien évidement la fenêtre thérapeutique souhaitée.

II.4.A. Concentration minimale prédite (C_{minP})

La C_{minP} est obtenue par simulation informatique grâce au logiciel KinéticPro®, elle est mesurée en $\mu g.mL^{-1}$.

L'écart obtenu entre la C_{min} réelle obtenue par dosage plasmatique et la C_{minP} est un bon indicateur de fiabilité pour la simulation faite par KinéticPro®.

II.5. Suivi de la réponse pharmacodynamique

II.5.A. Efficacité

L'efficacité de la réponse thérapeutique d'un traitement est définie par les critères RECIST publiés par l'OMS en 2000 et révisés en 2009.

- **Réponse complète (CR)** :
    - Disparition de toutes les lésions mesurables et non mesurables
    - Pas de nouvelle lésion
    - Confirmée par nouvelle évaluation à quatre semaines

- **Réponse partielle (PR)** :
    - Diminution d'au moins 50% de la charge tumorale par rapport à la baseline
    - Progression ou stabilité ou diminution des lésions non mesurables
    - Nouvelles lésions ou non
    - Confirmée par nouvelle évaluation à quatre semaines

- **Stabilité (SD)** : ni progression, ni réponse partielle
    - Augmentation de moins de 25% ou diminution de moins de 50% de la charge tumorale
    - Lésions non mesurables et nouvelles lésions indifférent
    - Pas de confirmation nécessaire

- **Progression (PD)** :
    - Augmentation d'au moins 25% de la charge tumorale par rapport au nadir
    - Lésions non mesurables et nouvelles lésions indifférentes
    - Confirmée par nouvelle évaluation à quatre semaines en l'absence de détérioration clinique rapide. [24]

II.5.B. Toxicité

La toxicité d'un traitement est caractérisée selon les critères CTCAE. Un évènement indésirable est un signe, symptôme ou maladie non désiré, inattendu (cela inclus les résultats biologiques), associé chronologiquement à l'utilisation d'un traitement, d'une procédure, pouvant être relié ou non à ce traitement ou procédure. Un effet indésirable est un terme unique représentant un évènement spécifique utilisé pour le rapport médical et les analyses scientifiques. Chaque terme du CTCAE est un terme du niveau LTT de MedDRA (Low Level Term, niveau le plus bas de la hiérarchie).

Les grades font référence à la sévérité de l'effet indésirable. Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique et ce, pour chaque terme, basée sur les grandes lignes suivantes :

- **Grade 1 :**
    - Léger
    - Asymptomatique ou symptômes légers
    - Diagnostic à l'examen clinique uniquement
    - Ne nécessitant pas de traitement
- **Grade 2 :**
    - Modéré
    - Nécessitant un traitement minimal, local ou no-invasif
    - Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3 :**
    - Sévère ou médicament significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital
    - Indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation
    - Invalidant
    - Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- **Grade 4 :**
    - Mise en jeu du pronostic vital
    - Nécessitant une prise en charge en urgence
- **Grade 5 :**
    - Décès lié à l'effet indésirable. [25]

II.5.C. Plateforme informatique : Axigate®

Axigate® est une plateforme en ligne accessible pour les professionnels de santé de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

Le suivi de la réponse thérapeutique du traitement fut réalisé grâce à la consultation des éléments suivants présents sur Axigate® :

- Résumés des médecins après hospitalisation du patient pour sa cure
- Résumés des médecins des consultations postcure du patient
- Examens complémentaires : scanner, IRM, etc …
- Compte rendu des analyses biologiques du patient.

La lecture et l'analyse de tous ces éléments ont permis de réaliser, pour chaque patient, une synthèse sur l'efficacité du traitement et sur la tolérance envers ce dernier.

II.6. Création d'une base de données

Une création d'une base de données, sous la forme d'un tableau Excel, contenant 150 patients adultes traités par perfusion courte durée de cisplatine dans le cadre d'un cancer ORL, a donc été réalisée selon les éléments décrits ci-dessus.

Ce travail se porte sur l'étude et l'analyse statistique des éléments suivants :

- L'âge et le sexe du patient
- La dose de CDDP reçue au moment de la cure
- L'intervalle de jours inter-cure
- La clairance
- L'aire sous la courbe
- La C_{max}
- La C_{min}
- La C_{minP}
- L'efficacité
- La toxicité

II.6.A. Patients de l'étude expérimentale

Annexe 1 : Patients de l'étude expérimentale

II.6.B. Patients avec bonne tolérance

Annexe 2 : Patients avec bonne tolérance

II.6.C. Patients avec mauvaise tolérance

Annexe 3 : Patients avec mauvaise tolérance

II.6.D. Patients avec réponse thérapeutique au traitement

Annexe 4 : Patients avec réponse thérapeutique au traitement

II.6.E. Patients sans réponse thérapeutique au traitement

Annexe 5 : Patients sans réponse thérapeutique au traitement

II.7. Analyse statistique

La dernière étape consiste à identifier une cible thérapeutique associée à une réponse thérapeutique sans toxicité sévère.

Cette identification est conduite selon les outils usuels d'analyse statistique.

III. Résultats

Tous les patients de l'étude ont été traités avec des doses standards de cisplatine de 100 à 120 mg/m^2 de surface corporelle, sans adaptation de posologie entre chaque cure. Les seules adaptations de posologie inter-cure ont été réalisées lorsque de très mauvaises tolérances ont été observées. Cependant, elles n'ont pas été pratiquées selon une approche bayésienne d'adaptation de dose, mais selon une approche aléatoire en espérant la diminution des effets indésirables du cisplatine.

Sur une population totale de 150 patients, l'analyse complète de 25 patients a été réalisée. Elle est le fruit d'un travail de 6 mois sur laquelle nous pouvons déjà faire quelques commentaires.

Concernant le suivi pharmacodynamique de ces 25 patients :

- 76% des patients répondent efficacement au traitement.
- 63% des patients présentent une mauvaise tolérance, marquée par des toxicités ou des effets indésirables importants.

III.1. Identification de la fenêtre thérapeutique

Sur la base de ces observations préliminaires, d'une étude qui ne fait que commencer, une première orientation sur une fenêtre thérapeutique ciblant le C_{max} du cisplatine a pu être définie. Pour rappel, la C_{max} correspond à la concentration plasmatique de cisplatine en fin de perfusion T_{3H}.

A ce stade de l'étude, les autres paramètres tels que la C_{min}, la clairance ou l'AUC ne semblent pas prédictifs de la réponse thérapeutique et/ou de la toxicité.

La fenêtre thérapeutique trouvée cible une C_{max} (T_{3H}) comprise entre 2,5 et 3 µg.mL^{-1} :

- Le facteur majeur conduisant à ce constat est la toxicité. En effet, tous les patients ayant eu une mauvaise tolérance au traitement ont une $C_{max} > 3$ µg.mL^{-1}.
- En revanche, l'efficacité thérapeutique du traitement ne semble pas être affectée par ce paramètre mais l'on constate que nous tous nos patients ayant bien répondu au traitement ont une $C_{max} \geq 2,5$ µg.mL^{-1}.

C'est pour cela que le choix d'un intervalle compris entre 2,5 et 3 µg.mL^{-1} pour la C_{max} a été retenu.

Analyse complète de 25/150 patients	
Efficacité du traitement = 76%	Toxicité du traitement = 63%
$C_{max} \geq 2,5$ µg.mL^{-1}	$C_{max} > 3$ µg.mL^{-1}
Fenêtre thérapeutique : 2,5 µg.mL^{-1} ≤ C_{max} < 3 µg.mL^{-1}	

Tableau 4 : Identification de la fenêtre thérapeutique du cisplatine en perfusion de 3 heures ciblant la C_{max} plasmatique à T_{3H}

III.2. Simulation d'adaptation de posologie

Des simulations rétrospectives suggèrent que le modèle pharmacocinétique ciblant cette fenêtre thérapeutique permettrait d'adapter efficacement les posologies afin de limiter le risque de toxicité tout en garantissant une efficacité optimale.

Cette adaptation de posologie est rendue possible une nouvelle fois grâce au logiciel KinéticPro® décrit précédemment. La fenêtre thérapeutique ciblant la restriction de la C_{max} entre 2,5 µg.mL^{-1} et 3 µg.mL^{-1} est intégrée dans les paramétrages de simulation de l'élimination du cisplatine de KinéticPro®.

Exemple du patient #2 ayant comme suivi pharmacodynamique :

- Mauvaise tolérance au traitement
- Réponse thérapeutique au traitement

N° Patient	Sexe	d.d.n	N° Cure	Dose CDDP (mg)	Date Cure	Jours inter-cure	Cmax (µg/ml)	Dmin ADAPTEE	Dmoy ADAPTEE	Dmax ADAPTEE
2	M	11/01/1965	1	181	17/4/18	_	3,02	_	_	_
			2	181	9/5/18	22	4,38	128	**144**	159
			3	122	6/6/18	28	2,5	110	**123**	135
			4	122	3/7/18	27	non reçu	124	**138**	152

Tableau 5 : Simulation d'adaptation de dose de cisplatine pour le patient #2

Les doses standards administrées pour patient #2 étaient de :

- Cure 1 : 181 mg CDDP
- Cure 2 : 181 mg CDDP
- Cure 3 : 122 mg CDDP (réduction post-toxicité)
- Cure 4 : 122 mg CDDP

L'adaptation posologique proposée par KinéticPro® aurait donné :

- Cure 2 : 128-159 mg CDDP
- Cure 3 : 110-135 mg CDDP

Le modèle pharmacocinétique comprenant la fenêtre thérapeutique décrite aurait proposé d'emblée une réduction de dose entre la cure 1 et 2 de 25%. En réalité, la réduction de posologie en cure 3 résultait d'une toxicité accrue du patient envers le traitement. L'adaptation de posologie dès la cure 2 aurait probablement pu éviter les effets indésirables observés chez le patient #2.

Cette même démarche fût réalisée pour chacun des 25 patients étudiés :

- Chez tous nos patients présentant une mauvaise tolérance au traitement, une réduction significative de dose dès la deuxième cure fût proposée.
- A l'inverse chez tous nos patients ne présentant pas de réponse thérapeutique au traitement, une augmentation de dose fût proposée.

Annexe 6 : Proposition d'adaptation de posologie de CDDP selon la fenêtre thérapeutique ciblant la C_{max}

IV. Discussion

Tout l'enjeu de ce travail est centré sur la médecine personnalisée. Elle se base sur le fait qu'un même médicament, avec la même posologie, ne convient pas à tout le monde.

L'avancée technologique, les outils mathématiques de plus en plus précis, permettent d'interpréter les résultats d'analyses biologiques et de guider le clinicien dans sa stratégie thérapeutique. Cette accélération spectaculaire des innovations est une aide considérable pour la personnalisation des traitements, que cela soit dans l'élaboration de nouvelles thérapeutiques telles que les biothérapies ou dans l'optimisation des schémas thérapeutiques pour améliorer l'efficacité et limiter les effets secondaires de vieux médicaments comme le Cisplatine.

C'est pour cela que la médecine personnalisée, s'appuyant de plus en plus sur l'intelligence artificielle est majoritairement utiliser pour le cancer, une pathologie qui est malheureusement loin d'être vaincue aujourd'hui et qui compte le plus d'espoirs d'évolution.

Cette médecine dite prédictive a d'autres atouts : les arguments pharmaco-économiques ne sont pas à négliger, quand on connaît le coût très élevé des traitements de biothérapie et d'immunothérapie (environ 100 000 euros par an et par patient en moyenne). Au-delà du choix des molécules, des schémas d'administration adaptés sont définis pour chaque patient. Les biomarqueurs permettent de décider quel patient est éligible ou non à tel traitement, selon la formule : le bon médicament à la bonne dose pour le bon patient.

V. Conclusion

Ces résultats préliminaires (n = 25 patients) restent à confirmer sur l'ensemble de la base de données. Mais l'initiation de ce travail a permis d'entrevoir une nouvelle approche concernant la prise en charge médicamenteuse, des patients atteints de cancer ORL, par Cisplatine : une approche personnalisée.

L'identification de cette première fenêtre thérapeutique du cisplatine en perfusion courte durée de trois heures suggère qu'une stratégie de personnalisation des soins, dans le cadre des nouveaux protocoles de prise en charge des patients atteints de cancer ORL et traités par une chimiothérapie à base de Cisplatine, est possible.

Cette étude sur l'identification de la fenêtre thérapeutique de l'administration en perfusion de courte durée, est toujours en cours au Laboratoire de Pharmacocinétique du CHU de la Timone à Marseille. L'intervalle cible de la C_{max} du cisplatine a pu être affiné.

Actuellement, une simulation d'adaptation posologique suivant le modèle pharmacocinétique décrit est réalisée pour tous les patients de l'étude, afin de pouvoir proposer aux médecins du service d'Oncologie Médicale du CHU de la Timone des doses personnalisées de Cisplatine.

La perspective finale de ce travail est donc de pouvoir proposer en routine une collaboration entre le service d'Oncologie Médicale et le Laboratoire de Pharmacocinétique, sur la détermination d'une dose personnalisée de cisplatine dès la deuxième cure du traitement, pour tout nouveau patient hospitalisé au CHU Timone pour le traitement d'un cancer ORL, selon le protocole suivant :

- Un nouveau patient entre en cure 1 avec une perfusion de dose standardisée de cisplatine et des paramètres pharmacocinétiques inconnus.

- Un échantillonnage est effectué en fin de perfusion afin de déterminée la concentration plasmatique de cisplatine présente dans l'organisme.

- Identification des paramètres pharmacocinétiques et estimation de la clairance du patient par l'intermédiaire d'une matrice de population connue et intégrée dans le logiciel KinéticPro®.

- Simulation de l'élimination du cisplatine dans l'organisme jusqu'au début de la cure 2.

- Proposition d'une dose personnalisée en cure 2 grâce à l'intégration de la fenêtre thérapeutique visant la C_{max} du cisplatine.

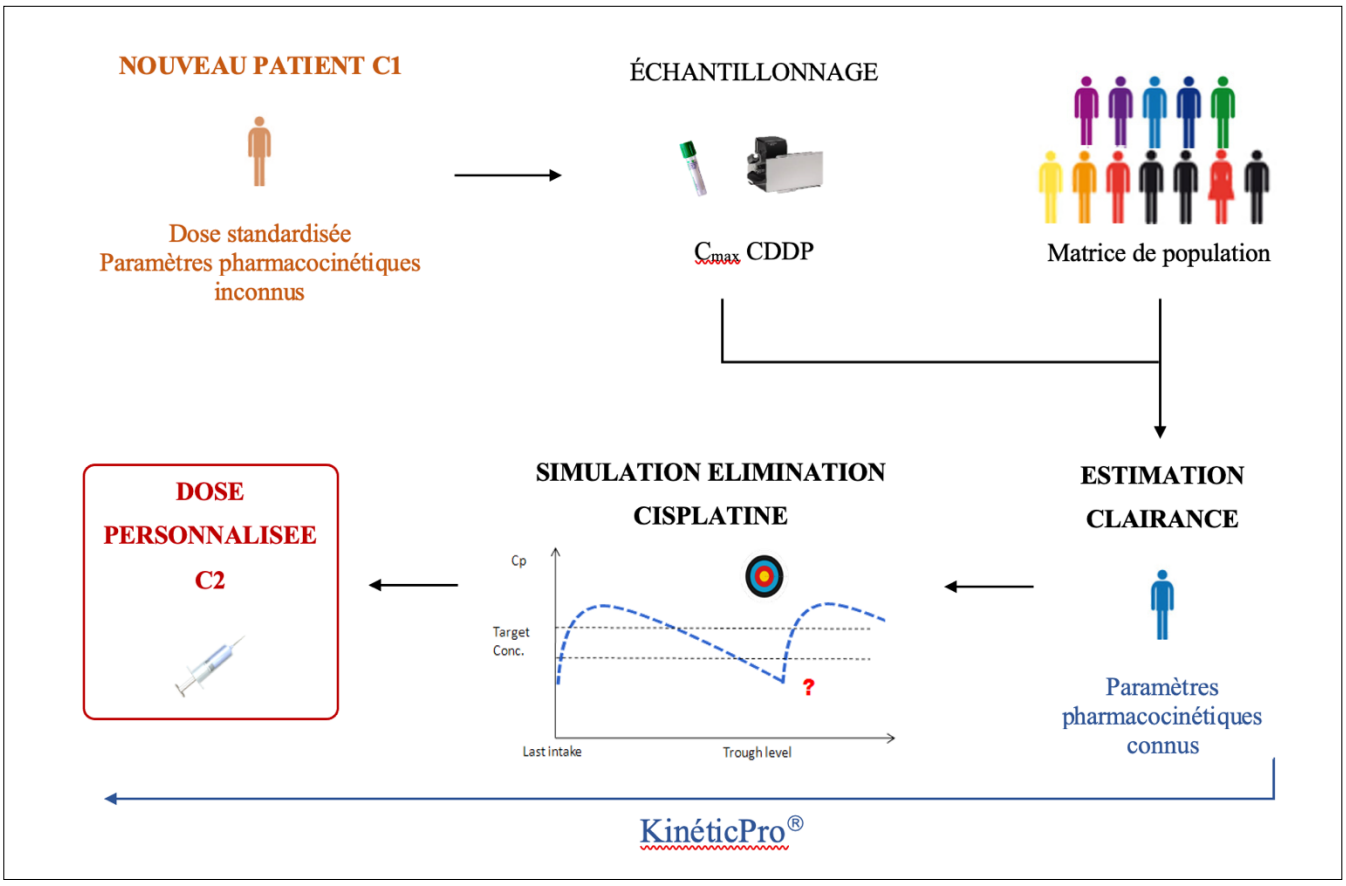


Figure 14 : Stratégie de personnalisation des soins dans le cadre des nouveaux protocoles de prise en charge des patients atteint de cancer ORL et traités par une chimiothérapie à base de Cisplatine

Bibliographie

[1] « CECIL MEDICINE Cancérologie » – Lee Goldman & Andrew I.Schafer

[2] « Cancérologie guide pratique » – Patrick Dufour, Simon Schraub & Jean-Pierre Bergerat

[3] « Thérapeutique du cancer » – Jean-François Morère, Françoise Mornex & Denis Soulières

[4] Guide affection longue durée « cancer des voies aérodigestives supérieures » – HAS & Institut National du Cancer : www.e-cancer.fr

[5] Les cancers des voies aérodigestives supérieures – Fondation ARC : www.e-cancer.fr

[6] Cancers des voies aérodigestives supérieures/ du diagnostic au suivi – Institut National du Cancer : www.e-cancer.fr

[7] Institut National du Cancer : www.e-cancer.fr

[8] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Union for International cancer Control TNM classification of malignant tumours. 8 ed. West Sussex: John Wiley & Sons, 2017

[9] « Pharmacologie des cancers » - Jacques Robert, Lavoisier médecine sciences

[10] « Les médicaments du cancer » - Jean Trédaniel, éditions ESKA

[11] « Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer » - Jean-Charles Soria, Stéphane Vignot, Christophe Massard, Olivier Mir, édition John Libbey eurotext

[12] www.rnbio.umpc.fr

[13] www.oncoprof.net

[14] www.pharmacomedicale.org

[15] www.clemidicine.com

[16] Vidal

[17] Wikipédia

[18] Vincent Bianchi, Sarra El Anbassi. Médicaments. De boeck. 2012.

[19] Dumontet C. Les agents antitubulines. Bull Cancer. 2011 Nov;98

[20] Arcagy.org

[21] doxa.u-pec.fr « l'activité anticancéreuse des complexes de platine »

[22] Scott J and Bradbury R (1994) Pharmacokinetic dosing of carboplatin; Fla J Hosp Pharm , 14 , 17-18.

[23] Résumé des Caractéristiques du Produits du cisplatine

[24] CHR Orléans

[25] Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

<u>Annexe 1</u> : Patients de l'étude expérimentale

N° Patient	Sexe	d.d.n	N° Cure	Dose CDDP (mg)	Date Cure	Jours inter-cure	Cl (l/h)	AUC	AUC/Cl	Cmax (µg/ml)	Cmin prédite (µg/ml)	Cmin réelle (µg/ml)	Ecart (%)
1	M	27/06/1956	1	179	27/7/18		x	x	x	non reçu		0	######
			2	179	17/8/18	21	3,5	33,2	**9,49**	3,6	x	0,21	######
			3	171	14/9/18	28	x	x	x	3,76	0,29	non reçu	######
2	M	11/01/1965	1	181	17/4/18	_	3,8	30,7	**8,08**	3,02	_	0	_
			2	181	9/5/18	22	3,3	35,9	**10,88**	4,38	0,43	0,43	0,00
			3	122	6/6/18	28	3,5	22,8	**6,51**	2,5	0,3	0,48	-37,50
			4	122	3/7/18	27	x	x	x	non reçu	0,21	0,57	-63,16
3	M	04/10/1952	1	177	17/9/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	177	8/10/18	21	3,2	36	**11,25**	4,68	x	0,39	######
			3	177	29/10/18	21	x	x	x	non reçu	0,5	non reçu	######
4	M	25/10/1961	1	196	12/2/19	_	6,1	20,9	**3,43**	1,78	_	0	_
			2	197	5/3/19	21	x	x	x	non reçu	0,32	0,27	18,52
			3	200	26/3/19	21	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
5	F	13/01/1949	1	160	30/4/18	_	3,4	30,6	**9,00**	3,48	_	0	_
			2	159	22/5/18	22	3,28	31,5	**9,60**	3,84	0,41	0,33	24,24
			3	154	12/6/18	21	3,9	32,5	**8,33**	4,86	0,45	0,47	-4,26
6	M	09/05/1971	1	200	6/6/18	_	4	32,7	**8,18**	3,12	_	0	_
			2	200	2/7/18	26	x	x	x	non reçu	0,35	0,24	45,83
			3	200	23/7/18	21	3,8	34	**8,95**	3,34	x	0,42	######
7	M	01/01/1953	1	189	19/2/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	151	12/3/18	21	3,6	27,1	**7,53**	2,82	x	0,36	######
			3	151	3/4/18	22	x	x	x	non reçu	0,37	0,51	-27,45
8	M	03/10/1954	1	123	21/6/18		x	x	x	non reçu		0	######
			2	123	12/7/18	21	3,2	25	**7,81**	3,26	x	0,2	######
			3	123	2/8/18	21	x	x	x	non reçu	0,35	non reçu	######
			4	120	4/9/18	33	3,2	24,3	**7,59**	3,14	x	0,41	######
			5	120	25/9/18	21	3,1	24,8	**8,00**	3,42	0,34	0,63	-46,03
9	M	13/02/1955	1	200	8/2/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	140	1/3/18	21	3,5	23,8	**6,80**	2,34	x	0,22	######
			3	140	22/3/18	21	3,8	24	**6,32**	2,38	0,35	0,27	29,63
10	M	06/09/1943	1	120	20/6/18	_	3,5	22,4	**6,40**	2,46	_	0	_
			2	120	11/7/18	21	3,5	22,1	**6,31**	2,38	0,33	0,11	200,00
			3	119	1/8/18	21	x	x	x	non reçu	0,4	0,35	14,29
			4	119	14/9/18	44	3,3	23,4	**7,09**	2,8	x	0,13	######
			5	119	5/10/18	21	x	x	x	non reçu	0,45	0,36	25,00
			6	119	26/10/18	21	x	x	x	non reçu	x	0,3	######
11	F	01/01/1946	1	182	30/7/18	_	3,6	32,5	**9,03**	3,36	_	0	_
			2	179	20/8/18	21	3,3	35,2	**10,67**	4,2	0,48	0,3	60,00
			3	179	10/9/18	21	x	x	x	non reçu	0,5	0,48	4,17
12	M	12/09/1955	1	126	5/7/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	126	26/7/18	21	3,3	24,5	**7,42**	2,88	x	0,24	######
			3	124	16/8/18	21	x	x	x	2,9	0,35	non reçu	######
13	F	30/04/1952	1	132	5/7/18	_	3,4	25,2	**7,41**	2,86	_	0	_
			2	131	26/7/18	21	x	x	x	non reçu	0,36	0,36	0,00
			3	131	16/8/18	21	x	x	x	3,2	x	non reçu	######
			1BIS	175	1/10/18	46	x	x	x	non reçu	_	non reçu	######
			2BIS	175	22/10/18	21	3,3	34,3	**10,39**	4,08	x	0,64	######

14	M	02/05/1958	1	140	25/6/18	_	3,8	23,9	**6,29**	2,36	_	0	_
			2	133	16/7/18	21	3,6	24,1	**6,69**	2,54	0,36	0,26	38,46
			3	133	9/8/18	24	x	x	x	non reçu	0,28	0,16	75,00
15	M	04/04/1957	1	198	21/6/18		3,9	33,2	**8,51**	3,24		0	
			2	192	12/7/18	21	3,9	31,9	**8,18**	3,08	0,49	0,37	32,43
			3	192	2/8/18	21	x	x	x	1,82	0,47	non reçu	######
16	M	14/07/1969	1	200	19/6/18	_	4,6	28,2	**6,13**	2,5	_	0	_
			2	160	31/7/18	42	x	x	x	non reçu	0,12	0,06	100,00
			3	160	11/9/18	42	3,6	29,1	**8,08**	3,08	x	0,06	######
17	M	03/02/1966	1	170	28/1/19		4,04	27,3	**6,76**	2,58		0	
			2	157	18/2/19	21	x	x	x	non reçu	0,42	0,33	27,27
			3	157	11/3/19	21	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
18	M	15/06/1958	1	168	31/10/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	168	22/11/18	22	x	x	x	2,72	x	non reçu	######
			3	163	13/12/18	21	x	x	x	non reçu	x	0,09	######
			4	114	17/1/19	35	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
			5	114	7/2/19	21	3,35	22,1	**6,60**	2,58	x	0,64	######
			6	114	28/2/19	21	x	x	x	non reçu	0,31	0,47	-34,04
19	F	20/05/1962	1	148	28/8/18		3,19	30,1	**9,44**	3,94		0	
			2	147	18/9/18	21	x	x	x	non reçu	0,42	0,36	16,67
			3	103	9/10/18	21	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
20	M	28/10/1965	1	181	17/9/18	_	x	x	x	non reçu	_	non reçu	######
			2	181	8/10/18	21	3,85	30,6	**7,95**	3	x	0,25	######
			3	181	29/10/18	21	x	x	x	non reçu	0,46	0,47	-2,13
21	M	31/03/1970	1	140	12/11/18		3,53	25,8	**7,31**	2,76		0	
			2	131	10/12/18	28	x	x	x	non reçu	0,23	non reçu	######
			3	131	2/1/19	23	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
			4	131	23/1/19	21	x	x	x	non reçu	x	0,27	######
22	M	01/10/1963	1	176	2/7/18	_	3,84	29,7	**7,73**	2,92	_	0	_
			2	175	23/7/18	21	3,35	34	**10,15**	3,96	0,44	0,26	69,23
			3	175	13/8/18	21	3,24	35,1	**10,83**	4,4	0,48	0,47	2,13
23	F	05/06/1968	1	172	4/6/18	_	3,42	32,7	**9,56**	3,68	_	0	_
			2	168	25/6/18	21	x	x	x	non reçu	0,47	non reçu	######
			3	162	16/7/18	21	3,21	32,8	**10,22**	4,24	x	0,55	######
24	M	18/12/1960	1	184	28/5/18	_	3,84	31,2	**8,13**	3,06	_	0	_
			2	184	18/6/18	21	3,66	32,7	**8,93**	3,36	0,47	0,27	74,07
			3	179	9/7/18	21	3,48	33,4	**9,60**	3,66	0,48	0,31	54,84
25	M	13/10/1951	1	193	22/10/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	193	13/11/18	22	3,75	34,2	**9,12**	3,5	x	0,31	######
			3	193	4/12/18	21	x	x	x	non reçu	0,5	non reçu	######
26	M	31/07/1945	1	137	24/3/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	134	7/4/18	14	x	x	x	2,68	x	non reçu	######
			3	134	21/4/18	14	3,71	23,5	**6,33**	2,38	x	0,32	######
27	M	28/11/1958	1	174	14/2/18	_	3,65	31	**8,49**	3,2	_	0	_
			2	173	7/3/18	21	3,65	30,8	**8,44**	3,18	0,45	0,33	36,36
			3	175	29/3/18	22	x	x	x	non reçu	0,42	non reçu	######
28	M	31/12/1975	1	198	3/9/18		3,62	35,6	**9,83**	3,7		0	
			2	195	24/9/18	21	3,22	39,3	**12,20**	5	0,52	0,43	20,93
			3	191	15/10/18	21	3,49	35,6	**10,20**	3,88	0,55	0,27	103,70
29	F	03/08/1954	1	149	7/8/18	_	3,35	28,9	**8,63**	3,36	_	0	_
			2	149	28/8/18	21	3,32	29,2	**8,80**	3,46	0,55	0,22	150,00
			3	149	18/9/18	21	x	x	x	non reçu	0,27	non reçu	######
30	M	22/04/1945	1	199	12/2/18		x	x	x	non reçu		0	######
			2	199	5/3/18	21	3,54	36,6	**10,34**	3,92	x	0,41	######

			3	194	26/3/18	21	3,9	32,4	**8,31**	3,14	0,52	0,25	108,00
31	M	08/12/1965	1	177	20/3/18	_	3,45	33,4	**9,68**	3,7	_	0	_
			2	172	10/4/18	21	3,44	32,5	**9,45**	3,62	0,61	0,36	69,44
			3	180	2/5/18	22	x	x	x	3,82	0,44	non reçu	######
32	M	17/02/1961	1	193	27/8/18		4,16	30,2	**7,26**	2,8		0	
			2	193	17/9/18	21	3,2	39,3	**12,28**	5,12	0,46	0,33	39,39
			3	183	8/10/18	21	3,24	28,1	**8,67**	2,58	0,55	0,28	96,43
33	M	03/03/1963	1	200	6/8/18	_	4,06	32	**7,88**	3,02	_	0	_
			2	195	27/8/18	21	x	x	x	non reçu	0,48	non reçu	######
			3	188	24/9/18	28	3,48	35,2	**10,11**	3,86	x	0,43	######
34	M	14/16/1960	1	128	8/3/18		x	x	x	non reçu		0	######
			2	129	22/3/18	14	3,41	24,6	**7,21**	2,78	x	0,48	######
			3	129	5/4/18	14	x	x	x	non reçu	0,6	non reçu	######
35	M	05/09/1961	1	140	21/4/18	_	5,32	17,1	**3,21**	1,47	_	0	_
			2	140	5/5/18	14	x	x	x	non reçu	0,39	0,07	457,14
			3	140	18/5/18	13	x	x	x	non reçu	x	0,24	######
36	M	07/10/1957	1	175	4/10/18		x	x	x	non reçu		0	######
			2	175	25/10/18	21	3,73	30,5	**8,18**	3,08	x	0,22	######
			3	175	15/11/18	21	3,5	32,2	**9,20**	3,46	0,45	0,33	36,36
37	M	13/12/1967	1	198	22/8/18	_	4,89	26,6	**5,44**	2,32	_	0	_
			2	197	12/9/18	21	3,66	35	**9,56**	3,6	0,41	0,22	86,36
			3	194	3/10/18	21	x	x	x	non reçu	0,51	non reçu	######
38	F	03/08/1968	1	103	11/4/18		3,13	21,4	**6,84**	3		0	
			2	103	2/5/18	21	x	x	x	2,78	0,29	non reçu	######
			3	103	23/5/18	21	x	x	x	2,62	x	non reçu	######
			4	110	5/7/18	43	3,23	22,1	**6,84**	2,8	x	0,16	######
			5	110	26/7/18	21	3,14	22,8	**7,26**	3,14	0,31	0,53	-41,51
			6	110	16/8/18	21	x	x	x	non reçu	0,32	0,42	-23,81
39	F	16/10/1947	1	144	10/4/18	_	3,23	29	**8,98**	3,66	_	0	_
			2	144	2/5/18	22	x	x	x	3,86	0,37	non reçu	######
40	M	18/02/1956	1	200	20/8/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	199	10/9/18	21	3,24	39,9	**12,31**	5	x	0,45	######
			3	199	1/10/18	21	x	x	x	non reçu	0,56	0,47	19,15
41	M	20/10/1955	1	200	27/6/18		4,64	28	**6,03**	2,48		0	
			2	200	18/7/18	21	3,95	32,9	**8,33**	3,16	0,43	0,22	95,45
			3	200	8/8/18	21	3,56	36,5	**10,25**	3,88	0,49	0,38	28,95
42	F	06/05/1975	1	150	28/5/18	_	3,55	27,4	**7,72**	2,92	_	0	_
			2	150	18/6/18	21	x	x	x	non reçu	0,4	0,46	-13,04
			3	116	9/7/18	21	3,2	23,6	**7,38**	3,08	x	0,64	######
43	M	20/08/1967	1	180	22/2/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	180	15/3/18	21	3,42	34,2	**10,00**	3,84	x	0,31	######
			3	180	5/4/18	21	x	x	x	non reçu	0,49	non reçu	######
			1BIS	127	11/12/18	250	3,98	x	####	2,98		1	
			2BIS	127	2/1/19	22	x	x	x	non reçu	0,31	0,1	210,00
			3BIS	128	24/1/19	22	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
			4BIS	128	1/2/19	8	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
44	M	25/11/1948	1	126	13/7/18	_	3,59	36,2	**10,08**	2,54	_	0	_
			2	98	2/8/18	20	x	x	x	non reçu	0,34	non reçu	######
			3	96	23/8/18	21	3,65	17,1	**4,68**	1,76	x	0,23	######
45	M	19/03/1963	1	200	7/8/18	_	3,59	36,2	**10,08**	3,8	_	0	_
			2	199	28/8/18	21	3,75	34,5	**9,20**	3,46	0,53	0,36	47,22
46	M	23/06/1944	1	200	15/5/18	_	4	32,5	**8,13**	3,1	_	0	_
			2	132	26/6/18	42	3,87	22,2	**5,74**	2,16	0,12	0,07	71,43

47	M	01/05/1966	1	169	27/8/18	_	3,96	27,8	**7,02**	2,66	_	0	_
			2	164	17/9/18	21	x	x	x	non reçu	0,42	non reçu	######
			3	164	8/10/18	21	3,42	31,2	**9,12**	3,52	x	0,4	######
48	M	06/03/1956	1	185	13/8/18		x	x	x	non reçu		0	######
			2	178	3/9/18	21	3,69	31,4	**8,51**	3,2	x	0,21	######
			3	178	24/9/18	21	3,26	35,5	**10,89**	4,4	0,46	0,35	31,43
49	M	12/11/1963	1	200	28/8/18	_	4,43	29,3	**6,61**	2,64	_	0	_
			2	200	18/9/18	21	x	x	x	non reçu	0,45	0,3	50,00
			3	200	9/10/18	21	3,98	32,7	**8,22**	3,12	x	0,36	######
50	F	19/01/1966	1	141	14/2/18		3,47	26,4	**7,61**	2,9		0	
			2	141	7/3/18	21	3,44	26,6	**7,73**	2,96	0,38	0,25	52,00
51	F	14/01/1951	1	134	17/10/18	_	3,43	25,4	**7,41**	2,84	_	0	_
			2	136	7/11/18	21	3,17	27,9	**8,80**	3,72	0,36	0,33	9,09
52	M	02/05/1953	1	167	25/10/18	_	4,26	25,5	**5,99**	2,34	_	0	_
			2	167	15/11/18	21	3,79	28,6	**7,55**	2,84	0,39	0,29	34,48
			3	94	7/12/18	22	x	x	x	non reçu	0,4	non reçu	######
53	M	27/01/1955	1	198	15/11/18	_	3,7	34,8	**9,41**	3,54	_	0	_
			2	198	6/12/18	21	x	x	x	non reçu	0,51	non reçu	######
			3	192	27/12/18	21	x	x	x	non reçu	x	0,3	######
54	M	02/11/1950	1	169	30/1/18	_	3,98	27,6	**6,93**	2,64	_	0	_
			2	165	21/2/18	22	3,39	31,6	**9,32**	3,6	0,39	0,16	143,75
			3	165	16/3/18	23	3,35	32	**9,55**	3,74	0,39	0,55	-29,09
55	M	22/10/1939	1	196	8/10/18	_	3,64	35	**9,62**	3,62	_	0	_
			2	196	29/10/18	21	3,59	35,5	**9,89**	3,74	0,51	0,33	54,55
			3	196	19/11/18	21	x	x	x	non reçu	0,52	0,38	36,84
56	M	06/07/1957	1	168	2/1/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	163	23/1/18	21	3,43	30,9	**9,01**	3,46	x	0,26	######
57	M	09/02/1952	1	179	13/9/18	_	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2	179	4/10/18	21	3,84	30,3	**7,89**	2,98	x	0,24	######
			3	179	25/10/18	21	x	x	x	non reçu	0,45	0,22	104,55
58	F	15/01/1946	1	105	30/7/18	_	3,42	19,9	**5,82**	2,24	_	0	_
			2	105	20/8/18	21	x	x	x	non reçu	0,28	non reçu	######
			3	105	10/9/18	21	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
			4	105	22/10/18	42	3,22	21,2	**6,58**	2,7	x	0,29	######
			5	90	16/11/18	25	x	x	x	non reçu	0,21	non reçu	######
			6	90	7/12/18	21	x	x	x	non reçu	x	0,75	######
59	M	11/06/1947	1	124	25/6/18		x	x	x	non reçu		0	######
			2	124	16/7/18	21	3,2	25,2	**7,88**	3,26	x	0,28	######
			1BIS	123	12/10/18	88	x	x	x	non reçu	_	0	######
			2BIS	122	2/11/18	21	3,43	23,1	**6,73**	2,58	x	0,31	######
			3BIS	127	23/11/18	21	x	x	x	non reçu	0,34	non reçu	######
60	M	01/11/1964	1	176	8/11/17		x	x	x	non reçu		non reçu	
			2	170	29/11/17	21	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
			3	166	15/1/18	47	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
			4	118	5/2/18	21	x	x	x	non reçu	x	non reçu	######
			5	117	26/2/18	21	3,4	22,4	**6,59**	2,54	x	0,24	######
61	M	21/04/1949	1	183	4/6/18		3,93	30,3	**7,71**	2,92		0	
			2	184	25/6/18	21	3,61	33,1	**9,17**	3,46	0,45	0,11	309,09
			3	184	16/7/18	21	x	x	x	non reçu	0,49	non reçu	######
62	M	28/01/1946	1	194	11/6/18	_	3,7	34,1	**9,22**	3,46	_	0	_
			2	191	2/7/18	21	x	x	x	non reçu	0,5	0,27	85,19
			3	191	23/7/18	21	3,73	33,3	**8,93**	3,36	x	0,49	######

Annexe 2 : Patients avec bonne tolérance

N° Patient	Sexe	d.d.n	N° Cure	Dose CDDP (mg)	Date Cure	Jours inter-cure	TOXICITE
3	M	04/10/1952	1	177	17/9/18		Assez bonne tolérance avec quelques EI
			2	177	8/10/18	21	
			3	177	29/10/18	21	
4	M	25/10/1961	1	196	12/2/19		excellente tolérance
			2	197	5/3/19	21	
			3	200	26/3/19	21	
5	F	13/01/1949	1	160	30/4/18		globalement bien toléré en dehors d'une perte de poids de 6kg
			2	159	22/5/18	22	
			3	154	12/6/18	21	
7	M	01/01/1953	1	189	19/2/18	_	tolérance satisfaisante
			2	151	12/3/18	21	
			3	151	3/4/18	22	
9	M	13/02/1955	1	200	8/2/18		tolérance correcte
			2	140	1/3/18	21	
			3	140	22/3/18	21	
10	M	06/09/1943	1	120	20/6/18		bonne tolérance
			2	120	11/7/18	21	
			3	119	1/8/18	21	
			4	119	14/9/18	44	
			5	119	5/10/18	21	
			6	119	26/10/18	21	
14	M	02/05/1958	1	140	25/6/18	_	tolérance satisfaisante (mais épisode IRAO dernière cure)
			2	133	16/7/18	21	
			3	133	9/8/18	24	
16	M	14/07/1969	1	200	19/6/18	_	bonne tolérance : nausées et épisode d'aplasie fébrile nécessitant les réd des doses
			2	160	31/7/18	42	
			3	160	11/9/18	42	
17	M	03/02/1966	1	170	28/1/19	_	bonne tolérance
			2	157	18/2/19	21	
			3	157	11/3/19	21	
18	M	15/06/1958	1	168	31/10/18	_	bonne tolérance
			2	168	22/11/18	22	
			3	163	13/12/18	21	
			4	114	17/1/19	35	
			5	114	7/2/19	21	
			6	114	28/2/19	21	
19	F	20/05/1962	1	148	28/8/18	_	bonne tolérance (a noter une perte de poids)
			2	147	18/9/18	21	
			3	103	9/10/18	21	
20	M	28/10/1965	1	181	17/9/18	_	bonne tolérance
			2	181	8/10/18	21	
			3	181	29/10/18	21	
21	M	31/03/1970	1	140	12/11/18	_	pas d'effets secondaires significatifs hormis anémie grade 3 à la dernière cure
			2	131	10/12/18	28	
			3	131	2/1/19	23	
			4	131	23/1/19	21	

23	F	05/06/1968	1	172	4/6/18	_	bonne tolérance
			2	168	25/6/18	21	
			3	162	16/7/18	21	
25	M	13/10/1951	1	193	22/10/18	_	excellente tolérance
			2	193	13/11/18	22	
			3	193	4/12/18	21	
26	M	31/07/1945	1	137	24/3/18	_	tolérance satisfaisante
			2	134	7/4/18	14	
			3	134	21/4/18	14	
27	M	28/11/1958	1	174	14/2/18	_	excellente tolérance
			2	173	7/3/18	21	
			3	175	29/3/18	22	
28	M	31/12/1975	1	198	3/9/18	_	bonne tolérance
			2	195	24/9/18	21	
			3	191	15/10/18	21	
32	M	17/02/1961	1	193	27/8/18	_	très bonne tolérance
			2	193	17/9/18	21	
			3	183	8/10/18	21	
34	M	14/16/1960	1	128	8/3/18	_	tolérance satisfaisante (malgré accouphènes post-ttt persistants)
			2	129	22/3/18	14	
			3	129	5/4/18	14	
35	M	05/09/1961	1	140	21/4/18	_	tolérance excellente
			2	140	5/5/18	14	
			3	140	18/5/18	13	
36	M	07/10/1957	1	175	4/10/18	_	tolérance plutôt bonne
			2	175	25/10/18	21	
			3	175	15/11/18	21	
38	F	03/08/1968	1	103	11/4/18	_	bonne tolérance
			2	103	2/5/18	21	
			3	103	23/5/18	21	
			4	110	5/7/18	43	
			5	110	26/7/18	21	
			6	110	16/8/18	21	
41	M	20/10/1955	1	200	27/6/18	_	bonne tolérance malgré neutropénie et anémie grade I
			2	200	18/7/18	21	
			3	200	8/8/18	21	

<u>Annexe 3</u> : Patients avec mauvaise tolérance

N° Patient	Sexe	d.d.n	N° Cure	Dose CDDP (mg)	Date Cure	Jours inter-cure	TOXICITE
1	M	27/06/1956	1	179	27/7/18		tox hémato
			2	179	17/8/18	21	
			3	171	14/9/18	28	
2	M	11/01/1965	1	181	17/4/18		EI importants avec IRA post-cure probable
			2	181	9/5/18	22	
			3	122	6/6/18	28	
			4	122	3/7/18	27	
6	M	09/05/1971	1	200	6/6/18	_	tolérance médiocre avec hémorragie + anévrisme
			2	200	2/7/18	26	
			3	200	23/7/18	21	
8	M	03/10/1954	1	123	21/6/18	_	tolérance marquée par une IRAF nécessitant de remplacer le CisP par du CarboP pour la dernière cure
			2	123	12/7/18	21	
			3	123	2/8/18	21	
			4	120	4/9/18	33	
			5	120	25/9/18	21	
11	F	01/01/1946	1	182	30/7/18	_	tolérance médiocre avec perte de poids importante et discrète anémie macrocytaire
			2	179	20/8/18	21	
			3	179	10/9/18	21	
12	M	12/09/1955	1	126	5/7/18	_	mauvaise tolérance : diarrhée profuse et neutropénie fébrile + IRAF corrigée
			2	126	26/7/18	21	
			3	124	16/8/18	21	
13	F	30/04/1952	1	132	5/7/18	_	tolérance moyenne avec EI grade 1 ++
			2	131	26/7/18	21	
			3	131	16/8/18	21	
			1BIS	175	1/10/18	46	mauvaise tolérance : dysphonie et accouphènes persistants
			2BIS	175	########	21	
15	M	04/04/1957	1	198	21/6/18	_	tolérance médiocre avec EI +++
			2	192	12/7/18	21	
			3	192	2/8/18	21	
22	M	01/10/1963	1	176	2/7/18		tolérance mauvaise avec asthénie grade 2, amaigrissement ++ et hypoacousie bilatérale
			2	175	23/7/18	21	
			3	175	13/8/18	21	
24	M	18/12/1960	1	184	28/5/18		Persistance post cure de dysgueusie grade I et hyposialie grade II
			2	184	18/6/18	21	
			3	179	9/7/18	21	
29	F	03/08/1954	1	149	7/8/18		tolérance habituelle observée dans cette localisation : douleurs importante et Ø alimentation VO
			2	149	28/8/18	21	
			3	149	18/9/18	21	
30	M	22/04/1945	1	199	12/2/18	_	tolérance moyenne : alimentation per os très compliquée en raison d'une xérostosmie et dyphagie aux solides
			2	199	5/3/18	21	
			3	194	26/3/18	21	
31	M	08/12/1965	1	177	20/3/18		mauvaise tolérance
			2	172	10/4/18	21	
			3	180	2/5/18	22	
33	M	03/03/1963	1	200	6/8/18		la tolérance a été celle habituellement observée
			2	195	27/8/18	21	

			3	188	24/9/18	28	
37	M	13/12/1967	1	198	22/8/18	_	tolérance habituellement observée
			2	197	12/9/18	21	
			3	194	3/10/18	21	
39	F	16/10/1947	1	144	10/4/18	_	hypoacousie importante nécessitant de remplacer Cispt par Carbopt
			2	144	2/5/18	22	
40	M	18/02/1956	1	200	20/8/18	_	tolérance très mauvaise
			2	199	10/9/18	21	
			3	199	1/10/18	21	
42	F	06/05/1975	1	150	28/5/18		tolérance habituellement observée avec perte de poids ++
			2	150	18/6/18	21	
			3	116	9/7/18	21	
44	M	25/11/1948	1	126	13/7/18		très mauvaise tolérance
			2	98	2/8/18	20	
			3	96	23/8/18	21	
45	M	19/03/1963	1	200	7/8/18		toxicité rénale : changement avec Carbopt
			2	199	28/8/18	21	

Annexe 4 : Patients avec réponse thérapeutique au traitement

N° Patient	Sexe	d.d.n	N° Cure	Dose CDDP (mg)	Date Cure	Jours inter-cure	EFFICACITE
2	M	11/01/1965	1	181	17/4/18	_	efficacité en faveur d'une rémission
			2	181	9/5/18	22	
			3	122	6/6/18	28	
			4	122	3/7/18	27	
3	M	04/10/1952	1	177	17/9/18	_	efficacité en faveur d'une rémission complète
			2	177	8/10/18	21	
			3	177	29/10/18	21	
4	M	25/10/1961	1	196	12/2/19	_	réponse partielle avec régression de 25% : poursuite avec 3 nouvelles cures de cisplatine
			2	197	5/3/19	21	
			3	200	26/3/19	21	
7	M	01/01/1953	1	189	19/2/18	_	bonne efficacité : absence de prolifération tumorale
			2	151	12/3/18	21	
			3	151	3/4/18	22	
9	M	13/02/1955	1	200	8/2/18		efficacité en faveur d'une rémission
			2	140	1/3/18	21	
			3	140	22/3/18	21	
11	F	01/01/1946	1	182	30/7/18	_	efficacité en faveur d'une rémission
			2	179	20/8/18	21	
			3	179	10/9/18	21	
12	M	12/09/1955	1	126	5/7/18	_	excellente réponse thérapeutique supérieure à 90%
			2	126	26/7/18	21	
			3	124	16/8/18	21	
13	F	30/04/1952	1	132	5/7/18	_	régression quasi complète (>90%)
			2	131	26/7/18	21	
			3	131	16/8/18	21	
			1BIS	175	1/10/18	46	rémission complète
			2BIS	175	22/10/18	21	
15	M	04/04/1957	1	198	21/6/18		en faveur d'une rémission
			2	192	12/7/18	21	
			3	192	2/8/18	21	
16	M	14/07/1969	1	200	19/6/18	_	bonne réponse au traitement
			2	160	31/7/18	42	
			3	160	11/9/18	42	
25	M	13/10/1951	1	193	22/10/18	_	scanner en faveur d'une rémission
			2	193	13/11/18	22	
			3	193	4/12/18	21	
26	M	31/07/1945	1	137	24/3/18	_	régression de la lésion
			2	134	7/4/18	14	
			3	134	21/4/18	14	
27	M	28/11/1958	1	174	14/2/18		régression de plus de 50% selon les critères RECIST
			2	173	7/3/18	21	
			3	175	29/3/18	22	
28	M	31/12/1975	1	198	3/9/18	_	rémission complète

			2	195	24/9/18	21	
			3	191	15/10/18	21	
29	F	03/08/1954	1	149	7/8/18	_	en faveur d'une rémission
			2	149	28/8/18	21	
			3	149	18/9/18	21	
30	M	22/04/1945	1	199	12/2/18		en faveur d'une rémission
			2	199	5/3/18	21	
			3	194	26/3/18	21	
31	M	08/12/1965	1	177	20/3/18	_	en faveur d'une rémission complète
			2	172	10/4/18	21	
			3	180	2/5/18	22	
32	M	17/02/1961	1	193	27/8/18	_	en faveur d'une rémission complète
			2	193	17/9/18	21	
			3	183	8/10/18	21	
33	M	03/03/1963	1	200	6/8/18	_	en faveur d'une réponse complète
			2	195	27/8/18	21	
			3	188	24/9/18	28	
34	M	14/16/1960	1	128	8/3/18		scanner ne retrouve aucune lésion suspecte
			2	129	22/3/18	14	
			3	129	5/4/18	14	
35	M	05/09/1961	1	140	21/4/18	_	rémission
			2	140	5/5/18	14	
			3	140	18/5/18	13	
36	M	07/10/1957	1	175	4/10/18	_	en faveur d'une rémission
			2	175	25/10/18	21	
			3	175	15/11/18	21	
37	M	13/12/1967	1	198	22/8/18	_	en faveur d'une rémission
			2	197	12/9/18	21	
			3	194	3/10/18	21	
39	F	16/10/1947	1	144	10/4/18		rémission
			2	144	2/5/18	22	
40	M	18/02/1956	1	200	20/8/18		en faveurd 'une rémission complète
			2	199	10/9/18	21	
			3	199	1/10/18	21	
42	F	06/05/1975	1	150	28/5/18	_	en faveur d'une rémission
			2	150	18/6/18	21	
			3	116	9/7/18	21	
45	M	19/03/1963	1	200	7/8/18	_	en faveur d'une rémission
			2	199	28/8/18	21	

<u>Annexe 5</u> : Patients sans réponse thérapeutique au traitement

N° Patient	Sexe	d.d.n	N° Cure	Dose CDDP (mg)	Date Cure	Jours inter-cure	EFFICACITE
1	M	27/06/1956	1	179	27/7/18		pas d'efficacité : changement de ligne thérapeutique
			2	179	17/8/18	21	
			3	171	14/9/18	28	
5	F	13/01/1949	1	160	30/4/18	_	échec thérapeutique
			2	159	22/5/18	22	
			3	154	12/6/18	21	
8	M	03/10/1954	1	123	21/6/18		poursuite évolutive au sein du muscle sterno-cléido-mastoïdien : changement de ligne thérapeutique
			2	123	12/7/18	21	
			3	123	2/8/18	21	
			4	120	4/9/18	33	
			5	120	25/9/18	21	
10	M	06/09/1943	1	120	20/6/18	_	discrète régression mais changement de ligne thérapeutique
			2	120	11/7/18	21	
			3	119	1/8/18	21	
			4	119	14/9/18	44	
			5	119	5/10/18	21	
			6	119	26/10/18	21	
14	M	02/05/1958	1	140	25/6/18	_	progression tumorale avec majoration des lésions cibles et non-cibles
			2	133	16/7/18	21	
			3	133	9/8/18	24	
18	M	15/06/1958	1	168	31/10/18	_	début de régression à la fin des 3 premières cures, mais reprogression de cette lésion par la suite : seconde ligne de ttt par nivolumab
			2	168	22/11/18	22	
			3	163	13/12/18	21	
			4	114	17/1/19	35	
			5	114	7/2/19	21	
			6	114	28/2/19	21	
20	M	28/10/1965	1	181	17/9/18		scanner j+3mois normal mais récidive au scanner j+-6mois : renouvellement du cisplatine
			2	181	8/10/18	21	
			3	181	29/10/18	21	
21	M	31/03/1970	1	140	12/11/18	_	régression partielle après chimio puis progression métastique
			2	131	10/12/18	28	
			3	131	2/1/19	23	
			4	131	23/1/19	21	
23	F	05/06/1968	1	172	4/6/18	_	scanner en vue d'une progression tumorale
			2	168	25/6/18	21	
			3	162	16/7/18	21	
38	F	03/08/1968	1	103	11/4/18	_	poursuite évolutive
			2	103	2/5/18	21	
			3	103	23/5/18	21	
			4	110	5/7/18	43	
			5	110	26/7/18	21	
			6	110	16/8/18	21	
40	M	20/10/1955	1	200	27/6/18	_	en faveur d'une rémission puis métastases
			2	200	18/7/18	21	

			3	200	8/8/18	21	
44	M	25/11/1948	1	126	13/7/18	_	inefficace : DCD
			2	98	2/8/18	20	
			3	96	23/8/18	21	

<u>Annexe 6</u> : Proposition d'adaptation de posologie de CDDP selon la fenêtre thérapeutique ciblant la C_{max}

N° Patient	Sexe	d.d.n	N° Cure	Dose CDDP (mg)	Date Cure	Jours inter-cure	Cmax (µg/ml)	Dmin ADAPTEE	Dmoy ADAPTEE	Dmax ADAPTEE
1	M	27/06/1956	1	179	27/7/18	_	non reçu	_	_	_
			2	179	17/8/18	21	3,6	x	x	x
			3	171	14/9/18	28	3,76	121	**135**	149
2	M	11/01/1965	1	181	17/4/18	_	3,02	_	_	_
			2	181	9/5/18	22	4,38	128	**144**	159
			3	122	6/6/18	28	2,5	110	**123**	135
			4	122	3/7/18	27	non reçu	124	**138**	152
3	M	04/10/1952	1	177	17/9/18	_	non reçu	_	_	_
			2	177	8/10/18	21	4,68	x	x	x
			3	177	29/10/18	21	non reçu	97	**109**	121
4	M	25/10/1961	1	196	12/2/19	_	1,78	_	_	_
			2	197	5/3/19	21	non reçu	226	**252**	278
			3	200	26/3/19	21	non reçu	x	x	x
5	F	13/01/1949	1	160	30/4/18	_	3,48	_	_	_
			2	159	22/5/18	22	3,84	110	**123**	136
			3	154	12/6/18	21	4,86	103	**116**	128
6	M	09/05/1971	1	200	6/6/18	_	3,12	_	_	_
			2	200	2/7/18	26	non reçu	140	**156**	172
			3	200	23/7/18	21	3,34	x	x	x
7	M	01/01/1953	1	189	19/2/18	_	non reçu	_	_	_
			2	151	12/3/18	21	2,82	x	x	x
			3	151	3/4/18	22	non reçu	123	**137**	151
8	M	03/10/1954	1	123	21/6/18	_	non reçu	_	_	_
			2	123	12/7/18	21	3,26	x	x	x
			3	123	2/8/18	21	non reçu	104	**116**	128
			4	120	4/9/18	33	3,14	x	x	x
			5	120	25/9/18	21	3,42	104	**116**	128
9	M	13/02/1955	1	200	8/2/18	_	non reçu	_	_	_
			2	140	1/3/18	21	2,34	x	x	x
			3	140	22/3/18	21	2,38	133	**149**	164
10	M	06/09/1943	1	120	20/6/18	_	2,46	_	_	_
			2	120	11/7/18	21	2,38	117	**131**	144
			3	119	1/8/18	21	non reçu	121	**135**	148
			4	119	14/9/18	44	2,8	x	x	x
			5	119	5/10/18	21	non reçu	110	**123**	135
			6	119	26/10/18	21	non reçu	x	x	x

11	F	01/01/1946	1	182	30/7/18	_	3,36	_	_	_
			2	179	20/8/18	21	4,2	117	**132**	146
			3	179	10/9/18	21	non reçu	102	**115**	127
12	M	12/09/1955	1	126	5/7/18	_	non reçu	_	_	_
			2	126	26/7/18	21	2,88	x	x	x
			3	124	16/8/18	21	2,9	110	**123**	136
13	F	30/04/1952	1	132	5/7/18	_	2,86	_	_	_
			2	131	26/7/18	21	non reçu	113	**126**	139
			3	131	16/8/18	21	3,2	x	x	x
			1BIS	175	1/10/18	46	non reçu	x	x	x
			2BIS	175	22/10/18	21	4,08	x	x	x
14	M	02/05/1958	1	140	25/6/18	_	2,36	_	_	_
			2	133	16/7/18	21	2,54	132	**147**	162
			3	133	9/8/18	24	non reçu	126	**140**	154
15	M	04/04/1957	1	198	21/6/18	_	3,24	_	_	_
			2	192	12/7/18	21	3,08	126	**142**	158
			3	192	2/8/18	21	1,82	130	**146**	161
16	M	14/07/1969	1	200	19/6/18	_	2,5	_	_	_
			2	160	31/7/18	42	non reçu	185	**205**	224
			3	160	11/9/18	42	3,08	x	x	x
17	M	03/02/1966	1	170	28/1/19	_	2,58	_	_	_
			2	157	18/2/19	21	non reçu	138	**155**	172
			3	157	11/3/19	21	non reçu	x	x	x
18	M	15/06/1958	1	168	31/10/18	_	non reçu	_	_	_
			2	168	22/11/18	22	2,72	x	x	x
			3	163	13/12/18	21	non reçu	x	x	x
			4	114	17/1/19	35	non reçu	x	x	x
			5	114	7/2/19	21	2,58	x	x	x
			6	114	28/2/19	21	non reçu	113	**126**	139
19	F	20/05/1962	1	148	28/8/18	_	3,94	_	_	_
			2	147	18/9/18	21	non reçu	100	**112**	124
			3	103	9/10/18	21	non reçu			
20	M	28/10/1965	1	181	17/9/18	_	non reçu	_	_	_
			2	181	8/10/18	21	3	x	x	x
			3	181	29/10/18	21	non reçu	127	**143**	158
21	M	31/03/1970	1	140	12/11/18	_	2,76	_	_	_
			2	131	10/12/18	28	non reçu	126	**140**	154
			3	131	2/1/19	23	non reçu	x	x	x
			4	131	23/1/19	21	non reçu	x	x	x
22	M	01/10/1963	1	176	2/7/18	_	2,92	_	_	_
			2	175	23/7/18	21	3,96	128	**144**	159

			3	175	13/8/18	21	4,4	104	**117**	130
23	F	05/06/1968	1	172	4/6/18	_	3,68	_	_	_
			2	168	25/6/18	21	non reçu	108	**121**	134
			3	162	16/7/18	21	4,24	x	x	x
24	M	18/12/1960	1	184	28/5/18	_	3,06	_	_	_
			2	184	18/6/18	21	3,36	126	**142**	157
			3	179	9/7/18	21	3,66	118	**133**	147
25	M	13/10/1951	1	193	22/10/18	_	non reçu	_	_	_
			2	193	13/11/18	22	3,5	x	x	x
			3	193	4/12/18	21	non reçu	117	**132**	147
26	M	31/07/1945	1	137	24/3/18	_	non reçu	_	_	_
			2	134	7/4/18	14	2,68	x	x	x
			3	134	21/4/18	14	2,38	x	x	x
27	M	28/11/1958	1	174	14/2/18	_	3,2	_	_	_
			2	173	7/3/18	21	3,18	119	**134**	148
			3	175	29/3/18	22	non reçu	121	**136**	150
28	M	31/12/1975	1	198	3/9/18	_	3,7	_	_	_
			2	195	24/9/18	21	5	114	**129**	143
			3	191	15/10/18	21	3,88	95	**108**	120
29	F	03/08/1954	1	149	7/8/18	_	3,36	_	_	_
			2	149	28/8/18	21	3,46	108	**121**	134
			3	149	18/9/18	21	non reçu	107	**120**	132
30	M	22/04/1945	1	199	12/2/18	_	non reçu	_	_	_
			2	199	5/3/18	21	3,92	x	x	x
			3	194	26/3/18	21	3,14	110	**124**	138
31	M	08/12/1965	1	177	20/3/18	_	3,7	_	_	_
			2	172	10/4/18	21	3,62	109	**123**	136
			3	180	2/5/18	22	3,82	110	**124**	137
32	M	17/02/1961	1	193	27/8/18	_	2,8	_	_	_
			2	193	17/9/18	21	5,12	140	**158**	175
			3	183	8/10/18	21	2,58	94	**106**	118
33	M	03/03/1963	1	200	6/8/18	_	3,02	_	_	_
			2	195	27/8/18	21	non reçu	135	**152**	168
			3	188	24/9/18	28	3,86	x	x	x
34	M	14/16/1960	1	128	8/3/18	_	non reçu	_	_	_
			2	129	22/3/18	14	2,78	x	x	x
			3	129	5/4/18	14	non reçu	101	**114**	127
35	M	05/09/1961	1	140	21/4/18	_	1,47	_	_	_
			2	140	5/5/18	14	non reçu	191	**214**	237
			3	140	18/5/18	13	non reçu	x	x	x
36	M	07/10/1957	1	175	4/10/18	_	non reçu	_	_	_
			2	175	25/10/18	21	3,08	x	x	x
			3	175	15/11/18	21	3,46	123	**138**	152
37	M	13/12/1967	1	198	22/8/18	_	2,32	_	_	_
			2	197	12/9/18	21	3,6	172	**193**	213

			3	194	3/10/18	21	non reçu	116	**131**	145
38	F	03/08/1968	1	103	11/4/18	_	3	_	_	_
			2	103	2/5/18	21	2,78	103	**115**	126
			3	103	23/5/18	21	2,62	x	x	x
			4	110	5/7/18	43	2,8	x	x	x
			5	110	26/7/18	21	3,14	107	**119**	131
			6	110	16/8/18	21	non reçu	102	**114**	126
39	F	16/10/1947	1	144	10/4/18	_	3,66	_	_	_
			2	144	2/5/18	22	3,86	104	**117**	129
40	M	18/02/1956	1	200	20/8/18	_	non reçu	_	_	_
			2	199	10/9/18	21	5	x	x	x
			3	199	1/10/18	21	non reçu	96	**108**	120
41	M	20/10/1955	1	200	27/6/18	_	2,48	_	_	_
			2	200	18/7/18	21	3,16	162	**182**	201
			3	200	8/8/18	21	3,88	130	**146**	162
42	F	06/05/1975	1	150	28/5/18	_	2,92	_	_	_
			2	150	18/6/18	21	non reçu	118	**132**	146
			3	116	9/7/18	21	3,08	x	x	x
44	M	25/11/1948	1	126	13/7/18	_	2,54	_	_	_
			2	98	2/8/18	20	non reçu	119	**133**	146
			3	96	23/8/18	21	1,76	x	x	x
45	M	19/03/1963	1	200	7/8/18	_	3,8	_	_	_
			2	199	28/8/18	21	3,46	113	**127**	141

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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